



You have downloaded a document from
RE-BUŚ
repository of the University of Silesia in Katowice

Title: Katynon jako blok budulcowy i struktura uprzywilejowana w syntezie karbaminianów, tiosemikarbazonów, 2-(3H)-oksazolonów, 1,4-izochinolinodionów oraz pochodnych aminokwasów o szerokim spektrum aktywności biologicznej

Author: Dariusz Kozakiewicz

Citation style: Kozakiewicz Dariusz. (2019). Katynon jako blok budulcowy i struktura uprzywilejowana w syntezie karbaminianów, tiosemikarbazonów, 2-(3H)-oksazolonów, 1,4-izochinolinodionów oraz pochodnych aminokwasów o szerokim spektrum aktywności biologicznej. Katowice : Uniwersytet Śląski

© Korzystanie z tego materiału jest możliwe zgodnie z właściwymi przepisami o dozwolonym użytku lub o innych wyjątkach przewidzianych w przepisach prawa, a korzystanie w szerszym zakresie wymaga uzyskania zgody uprawnionego.



mgr inż. Dariusz Kozakiewicz

***Katynon jako blok budulcowy i struktura
uprzywilejowana w syntezie karbaminianów,
tiosemikarbazonów, 2-(3H)-oksazolonów, 1,4-
izochinolinodionów oraz pochodnych aminokwasów
o szerokim spektrum aktywności biologicznej***

Promotor pracy

Prof. dr hab. inż. Jarosław Polański

Uniwersytet Śląski
Instytut Chemii
Katowice 2019

Projekt realizowany przez Firmę DK CHEM Organic Synthesis LTD Sp. K.
we współpracy z Uniwersytetem Śląskim.

Spis treści

1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	8
2.1. WSTĘP	9
2.2. Pochodne katynonu w farmacji	13
2.2.1. Leki pobudzające układ współczulny (adrenomimetyki, sympatykomimetyki).	13
2.2.1.1. Pobudzające receptory alfa (α -adrenergiczne).	14
2.2.1.2. Leki pobudzające receptory beta (β -adrenergiczne).	15
2.2.1.3. Nie selektywne leki α,β -adrenergiczne.	18
2.2.1.4. Leki adrenomimetyczne o działaniu pośrednim.	19
2.2.2. Leki hamujące układ współczulny (adrenolityki, sympatykolityki).	20
2.2.2.1. Leki β -adrenolityczne.	20
2.2.2.2. Leki α i β adrenolityczne.	21
2.2.2.3. Leki blokujące neurony adrenergiczne:	22
2.2.3. Leki miorelaksacyjne.	22
2.2.4. Leki o działaniu anorektycznym.	22
2.2.5. Leki wspomagające rzucanie palenia	23
2.2.6. Antybiotyki z grupy chloramfenikolu.	23
2.3. Wspólny farmakofor w pochodnych katynonu o znaczeniu medycznym	24
2.4. Zastosowanie w syntezie	30
2.4.1. Synteza układów izochinolinowych metodą Bischlera-Napieralskiego:	30
2.4.2. Synteza układów izochinolinowych metodą Picteta-Spenglera:	30
2.4.3. Synteza piroli metodą Knorra	31
2.4.4. Synteza pirazyn metodą Staedela–Rugheimera(1876).	31
2.4.5. Synteza aminoalkoholi (ważna metoda otrzymywania efedryny)	31
2.4.6. Synteza oksazoli	32
2.5. Struktura i reaktywność alfa-aminoketonów:	32
2.6. Aktywność biologiczna karbaminianów	33
2.7. Aktywność biologiczna tiosemikarbazonów	42
2.8. Aktywność biologiczna 2-(3H)-oksazolónów.	45
2.9. Aktywność biologiczna 1,4-Izochinolinodionów.	49

2.10.	Koncepcja koniugacji peptydów z pochodnymi katynonu.	51
3.	BADANIA WŁASNE	56
3.1.	Aktywność biologiczna badanych układów	58
3.1.1.	Projektowanie nowych karbaminianów	58
3.1.2.	Metody syntezy karbaminianów	59
3.1.3.	Synteza oraz otrzymane związki.	60
3.1.4.	Aktywność biologiczna otrzymanych karbaminianów	69
3.1.5.	Znaczenie inhibitorów acetylocholinoesterazy i butyrylocholinoesterazy w chorobie Alzheimera.	78
3.1.6.	Modelowanie zależności między strukturą a aktywnością BChE szeregu karbaminianów	80
3.2.	Tiosemikarbazony	83
3.2.1.	Projektowanie nowych tiosemikarbazonów	83
3.2.2.	Metody syntezy tiosemikarbazonów:	85
3.2.3.	Synteza tiosemikarbazonów:	87
3.2.4.	Aktywność biologiczna otrzymanych tiosemikarbazonów.	102
3.3.	2-(3H)-Oksazolony	103
3.3.1.	Projektowanie nowych 2-(3H)-oksazolony	103
3.3.2.	Metody syntezy 2-(3H)-oksazolonów.	103
3.3.3.	Synteza 2-(3H)-oksazolonów	106
3.3.4.	Aktywność biologiczna otrzymanych 2-3(H)-oksazolonów	108
3.4.	1,4-izochinolinodiony	108
3.4.1.	Projektowanie nowych 1,4-izochinolinodiony	108
3.4.2.	Metody syntezy 1,4-izochinolinodionów	110
3.4.3.	Synteza 1,4-izochinolinodionów	112
3.4.4.	Aktywność biologiczna 1,4-izochinolinodionów	115
3.5.	Synteza aminokwasów.	115
4.	PODSUMOWANIE	116
5.	CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	118
5.1.	Pomiary instrumentalne	118
5.2.	Stosowane odczynniki	119

5.3.	Synteza pochodnych 2-amino-1-fenylpropan-2-onu (katynonu)	120
5.3.1.	Etap 1. Otrzymywanie ketonów aromatycznych metodą Friedla-Craftsa.	120
5.3.1.1.	Otrzymywanie propiofenonu.	121
5.3.1.2.	Otrzymywanie 4-metylopropiofenonu.	121
5.3.1.3.	Otrzymywanie 4-metoksypropiofenonu.	122
5.3.1.4.	Otrzymywanie 4-bromopropiofenonu.	122
5.3.1.5.	Otrzymywanie 3,4-dimetylopropiofenonu.	122
5.3.1.6.	Otrzymywanie butyrofenonu.	123
5.3.1.7.	Otrzymywanie walerofenonu.	123
5.3.1.8.	Otrzymywanie 3-bromo-4-metylopropiofenonu.	124
5.3.1.9.	Otrzymywanie propionaftonu (1-naftylo etylo ketonu).	124
5.3.1.10.	Otrzymywanie 4-chloropropionaftonu (1-(4-chloronaftylo) etylo ketonu).	125
5.3.1.11.	Otrzymywanie 4-bromopropionaftonu (1-(4-bromonaftylo) etylo ketonu).	125
5.3.2.	Etap 2 i etap3. Otrzymywanie alfa-bromo pochodnych ketonów aromatycznych oraz odpowiedniego alfa-aminoketonu.	126
5.3.2.1.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(etyloamino)-1-fenylpropan-1-onu.	127
5.3.2.2.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-fenylbutan-1-onu	128
5.3.2.3.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(etyloamino)-1-fenylbutan-1-onu	128
5.3.2.4.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(4-metylofenyl)propan-1-onu.	129
5.3.2.5.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(3-metylofenyl)propan-1-onu.	130
5.3.2.6.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(3,4-dimetylofenyl)propan-1-onu.	130
5.3.2.7.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(4-metoksyfenyl)propan-1-onu.	131
5.3.2.8.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(3,4-metylenodioksyfenyl)propan-1-onu.	132
5.3.2.9.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(4-chlorofenyl)propan-1-onu.	132
5.3.2.10.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(3-chlorofenyl)propan-1-onu.	133
5.3.2.11.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(etyloamino)-1-(4-chlorofenyl)propan-1-onu.	134
5.3.2.12.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(etyloamino)-1-(3-chlorofenyl)propan-1-onu.	135
5.3.2.13.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(4-bromofenyl)propan-1-onu.	135
5.3.2.14.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(3-bromo-4-metylofenyl)propan-1-onu.	136
5.3.2.15.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-fenylpentan-1-onu.	137
5.3.2.16.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-naftylopropan-1-onu.	138
5.3.2.17.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(4-chloronaftylo)propan-1-onu.	138
5.3.2.18.	Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(4-bromonaftylo)propan-1-onu.	139
5.4.	Synteza karbaminianów karbaminianów.	140
5.4.1.	Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-etylo-N-(1-fenyl-1-oksoprop-2-ylu).	141
5.4.2.	Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-fenyl-1-oksobut-2-ylu).	142
5.4.3.	Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-etylo-N-(1-fenyl-1-oksobut-2-ylu).	142

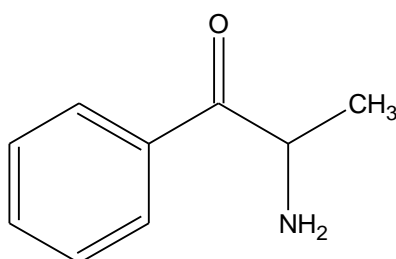
5.4.4.	Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-bromofenylo-1-oksoprop-2-ylu).	143
5.4.5.	Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-chlorofenylo-1-oksoprop-2-ylu).	144
5.4.6.	Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3'-chlorofenylo-1-oksoprop-2-ylu).	145
5.4.7.	Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-metylofenylo-1-oksoprop-2-ylu).	145
5.4.8.	Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3'-metylofenylo-1-oksoprop-2-ylu).	146
5.4.9.	Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-metoksyfenylo-1-oksoprop-2-ylu).	147
5.4.10.	Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3',4'-metylenodioksyfenylo-1-oksoprop-2-ylu).	148
5.4.11.	Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-naftylo-1-oksoprop-2-ylu).	149
5.4.12.	Otrzymywanie fenylkarbaminianu-N-etylo-N-(1-fenylo-1-oksoprop-2-ylu).	150
5.4.13.	Otrzymywanie fenylkarbaminianu-N-metylo-N-(1-fenylo-1-oksobut-2-ylu).	150
5.4.14.	Otrzymywanie fenylkarbaminianu-N-etylo-N-(1-fenylo-1-oksobut-2-ylu).	151
5.4.15.	Otrzymywanie fenylkarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-metylofenylo-1-oksoprop-2-ylu).	152
5.4.16.	Otrzymywanie fenylkarbaminianu-N-metylo-N-(1-3'-metylofenylo-1-oksoprop-2-ylu).	153
5.4.17.	Otrzymywanie fenylkarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-metoksyfenylo-1-oksoprop-2-ylu).	154
5.4.18.	Otrzymywanie fenylkarbaminianu-N-metylo-N-(1-3',4'-metylenodioksyfenylo-1-oksoprop-2-ylu).	155
5.4.19.	Otrzymywanie fenylkarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-chlorofenylo-1-oksoprop-2-ylu).	156
5.4.20.	Otrzymywanie fenylkarbaminianu-N-metylo-N-(1-3'-chlorofenylo-1-oksoprop-2-ylu).	157
5.4.21.	Otrzymywanie fenylkarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-bromofenylo-1-oksoprop-2-ylu).	158
5.4.22.	Otrzymywanie fenylkarbaminianu-N-metylo-N-(1-fenylo-1-oksopent-2-ylu).	159
5.4.23.	Otrzymywanie fenylkarbaminianu-N-metylo-N-(1-3',4'-dimetylofenylo-1-oksoprop-2-ylu).	159
5.4.24.	Otrzymywanie fenylkarbaminianu-N-metylo-N-(1-naftylo-1-oksoprop-2-ylu).	160
5.4.25.	Otrzymywanie fenylkarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-chloronaftylo-1-oksoprop-2-ylu).	161
5.4.26.	Otrzymywanie fenylkarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-bromonaftylo-1-oksoprop-2-ylu).	162
5.4.27.	Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-etylo-N-(1-fenylo-1-oksoprop-2-ylu).	163
5.4.28.	Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-fenylo-1-oksobut-2-ylu).	164
5.4.29.	Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-etylo-N-(1-fenylo-1-oksobut-2-ylu).	165
5.4.30.	Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-metylofenylo-1-oksoprop-2-ylu).	166
5.4.31.	Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3'-metylofenylo-1-oksoprop-2-ylu).	167
5.4.32.	Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-metoksyfenylo-1-oksoprop-2-ylu).	168
5.4.33.	Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3',4'-metylenodioksyfenylo-1-oksoprop-2-ylu).	169
5.4.34.	Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-fenylo-1-oksopent-2-ylu).	170
5.4.35.	Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3',4'-dimetylofenylo-1-oksoprop-2-ylu).	170
5.4.36.	Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-chlorofenylo-1-oksoprop-2-ylu).	171
5.4.37.	Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3'-chlorofenylo-1-oksoprop-2-ylu).	172
5.4.38.	Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-bromofenylo-1-oksoprop-2-ylu).	173

5.4.39.	Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-naftylo-1-oksoprop-2-ylu).	174
5.4.40.	Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-chloronaftylo-1-oksoprop-2-ylu).	175
5.4.41.	Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-bromonaftylo-1-oksoprop-2-ylu).	176
5.5.	Synteza tiosemikarbazonów	177
5.5.1.	Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-fenylo-1-hydroksypropan-2-onu.	177
5.5.2.	Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-fenylo-1-hydroksybutan-2-onu.	178
5.5.3.	Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.	179
5.5.4.	Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-chlorofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.	180
5.5.5.	Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3-chlorofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.	181
5.5.6.	Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.	182
5.5.7.	Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.	183
5.5.8.	Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-metoksyfenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.	184
5.5.9.	Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3,4-dimetylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.	185
5.5.10.	Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3,4-metylenodioksyfenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.	186
5.5.11.	Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3-bromo-4-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.	187
5.5.12.	Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-naftylo-1-hydroksypropan-2-onu.	188
5.5.13.	Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-chloronaftylo)-1-hydroksypropan-2-onu.	189
5.5.14.	Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-bromonaftylo)-1-hydroksypropan-2-onu.	190
5.6.	Synteza 2-3(H)-oksazolonów.	191
5.6.1.	Otrzymywanie 5-(3,4-dimetylofenylo)-3,4-dimetylo-1,3-oksazol-2-(3H)-onu.	191
5.6.2.	Otrzymywanie 5-(4-chlorofenylo)-3,4-dimetylo-1,3-oksazol-2-(3H)-onu.	192
5.6.3.	Otrzymywanie 5-(3-chlorofenylo)-3,4-dimetylo-1,3-oksazol-2-(3H)-onu.	193
5.6.4.	Otrzymywanie 5-(4-bromofenylo)-3,4-dimetylo-1,3-oksazol-2-(3H)-onu.	194
5.6.5.	Otrzymywanie 5-fenylo-3-etylo-4-metylo-1,3-oksazol-2-(3H)-onu.	195
6.	CURRICULUM VITAE	196
7.	BIBLIOGRAFIA	198

1. Założenia i cel pracy

Celem badań było projektowanie i synteza nowych związków o potencjalnych właściwościach hamujących aktywność enzymów acetylocholinoesterazy oraz butyrylocholinoesterazy. Projektowanie opierało się przy tym na metodzie struktur uprzywilejowanych (PS), przy czym jako PS wybrano katynon przedstawiony **wzorem 1**.

Wzór 1: katynon



Katynon może być traktowany jako analog efedryny i amfetaminy, znanych związków o silnym działaniu stymulującym na ośrodkowy układ nerwowy.

W zakres pracy wchodzi w szczególności projektowanie nowych pochodnych związku 1, ich synteza oraz testowanie ich aktywności szczególnie w kierunku zdolności hamowania aktywności acetylocholinoesteraz oraz butyrylocholinoesteraz.

Celem pracy jest również synteza nowych nieopisanych wcześniej w literaturze związków chemicznych, w celu zbadania ich aktywności biologicznej. W niniejszej pracy jako substraty wyjściowe stosowane były pochodne katynonu, z których otrzymano szereg karbaminianów, tiosemikarbazonów, 2-(3H)-oksazoloniów, 1,4-izochinolinodionów oraz rozpoczęto prace nad syntezą pochodnych aminokwasów. Przedmiotem moich zainteresowań było także doskonalenie metod syntetycznych, które otwierają drogę do badanych związków.

2. Część literaturowa

2.1. Wstęp

Mimo postępów w medycynie, farmacji, chemii oraz biologii, wciąż nie ma uniwersalnej metody projektowania nowych leków. Dostępne preparaty farmaceutyczne nie są wciąż wystarczająco skuteczne. Niestety mimo rosnącej intensywności badań nad nowymi lekami nie zaobserwowano zwiększenia liczby rejestrowanych leków. Związane jest to między innymi z coraz wyższymi standardami dla nowych farmaceutyków takimi jak: mniejsza akceptacja skutków ubocznych, czy wymagania większej selektywności i biodostępności, przy niższej dawce terapeutycznej. Stale rosną także koszty procedur administracyjnych związanych z rejestracją nowych substancji. Lepsze zrozumienie procesów związanych z działaniem leku doprowadziło do powstania modelu polifarmakologii, która opisuje działanie leku w kontekście wielu docelowych białek. W takim modelu leki posiadają więcej niż jeden cel terapeutyczny, co jest wynikiem selektywnego oddziaływania jednej substancji z kilkoma receptorami. Projektowanie takich substancji jest szczególnie istotne dla terapii chorób wieloobjawowych i złożonych. W ten sposób można zminimalizować ryzyko interakcji między lekami stosowanymi podczas polifarmakoterapii¹.

Oprócz badań nad nowymi doskonalszymi lekami o lepszych parametrach farmakokinetycznych, poszukuje się również leków na schorzenia uznawane obecnie za nieuleczalne, na które dotychczas nie opracowano skutecznej farmakoterapii. Wyzwanie stawiają tutaj przede wszystkim schorzenia o podłożu wirusowym, autoimmunologicznym, alergicznym, choroby neurodegeneracyjne i genetyczne oraz związane z dysfunkcją układu immunologicznego. Pomimo wielu badań i hipotez nie udało się opracować skutecznych terapii, a nawet czasami ustalić ani patogenezę, ani etiologię wielu z wymienionych schorzeń. Dlatego poszukiwanie leków w tym ostatnim przypadku jest szczególnie trudne.

Pomimo tego w chemii leków dokonuje się znaczny postęp. Najnowsze osiągnięcia medycyny to terapie prowadzone z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, interferonów, najnowszej generacji leków przeciwwirusowych stosowanych np. w zakażeniach HIV, czy terapie genowe, znajdujące się jeszcze w

fazie badań. Nie zrezygnowano również z poszukiwań naturalnych substancji leczniczych występujących w roślinach. Szacuje się, że około 50% zarejestrowanych leków na świecie to substancje pochodzenia naturalnego lub ich syntetyczne analogii i modyfikacje jak pochodne morfiny, czy papaweryny. W ten sposób opatentowano w 1986r docetaksel, który jest półsyntetycznym cytostatykiem otrzymywanym z paklitakselu występującego w korze cisu.

Warto także podkreślić znaczenie technik chemoinformatycznych, wspomagających projektowanie leków. Szczególnie interesujące w ostatnich latach w tym zakresie są bazy danych, które gromadząc wszystkie dotychczasowe odkrycia, ułatwiają przetwarzanie informacji. Umożliwiają w ten sposób efektywne zarządzanie danymi przy minimalnym nakładzie czasu. Potrzeba rozwoju chemoinformatyki związana jest z coraz większą ilością dostępnych danych. Z tego powodu trwają prace nad stworzeniem inteligentnych systemów informatycznych, które pozwolą na efektywną integrację wiedzy w szczególności także chemicznej i farmaceutycznej. Ostatnie lata to okres rozwoju akwizycji oraz przetwarzania dużych zbiorów danych tzw. „big data”. Dotychczas nie udało się jednak opracować systemu informatycznego, który posiadałby zdolności zbliżone do ludzkiego mózgu. Jeszcze większe są możliwości kreatywne grup badawczych tworzących sieci analityczne.

Struktura katynonu

Katynon wykazujący powinowactwo do układu nerwowego, który reguluje wszystkie procesy życiowe może okazać się szczególnie interesujący. Biorąc pod uwagę kontekście sukcesu ewolucyjnego zbliżone struktury chemiczne powinny także charakteryzować się aktywnością biologiczną.

Katynon jest naturalnym alkaloidem występującym w krzewie o nazwie czuwaliczka jadalna (Khat). Roślina ta występuje w Afryce wschodniej i na półwyspie arabskim. Stosowana jest w krajach tamtego regionu od tysięcy lat jako używka o właściwościach euforycznych, podnosząca sprawność oraz maskująca głód. Spożywanie najczęściej odbywa się przez przeżuwanie świeżych liści lub picie naparu z suszonych liści². Roślina ta pełni tę samą funkcję w kulturach obszaru morza czerwonego, co w Europie, czy USA kawa.

czuwaliczka jadalna (Khat)



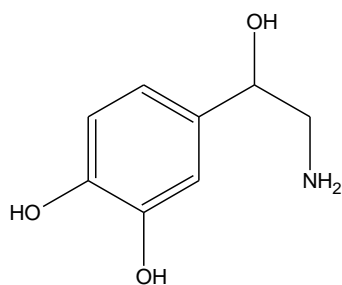
Katynon stymuluje uwalnianie dopaminy oraz hamuje wychwyt zwrotny neuroprzekaźników epinefryny, norepinefryny i serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym. Alkaloid ten posiada zdolność przenikania bariery krew-mózg, gdyż jest cząsteczką hydrofobową. Oddziałuje on z białkowymi transporterami neuroprzekaźników w szczelinach synaptycznych między neuronami, co wpływa na funkcjonowanie receptorów adrenergicznych. Efektem tego jest podwyższone ciśnienie oraz szybsze bicie serca. Katynon daje, również objawy ze strony obwodowego układu nerwowego takie jak suchość w ustach, czy pogorszenie widzenia. Ze względu na wykazywane właściwości katynon można sklasyfikować jako substancję działającą sympatykomimetycznie o działaniu pośrednim^{3,4,5}

Receptory adrenergiczne, są elementem współczulnego autonomicznego układu nerwowego. Układ ten reguluje pracę narządów wewnętrznych i odpowiada za większość procesów życiowych niezależnych od naszej woli. Autonomiczny układ nerwowy dzieli się na układ współczulny (sympatyczny, adrenergiczny) oraz przywspółczulny (parasympatyczny, cholinergiczny). Pochodne katynonu w

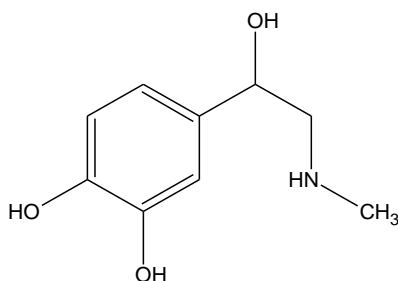
zależności od struktury wykazują działanie na układ sympatyczny, pobudzając go lub hamując. Stosowane są jako leki anorektyczne, przeciwpresyjne, kardiologiczne, przeciwastmatyczne a nawet antybiotyki. Jego dalsze pochodne, w których katynon jest strukturą wyjściową, do której przyłączono odpowiednie chloromrówczany, również wykazują aktywność na układ parasympatyczny^{6, 7}.

Dopomina, epinefryna (adrenalina) i norepinefryna (noradrenalina) należą do grupy neuroprzekaźników katecholaminowych, będących pochodnymi katynonu.

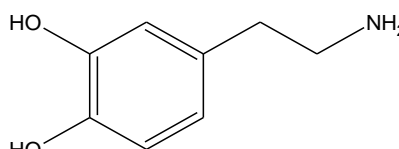
norepinefryna



epinefryna



dopamina



Wszystkie leki będące pochodnymi katynonu i neuroprzekaźniki są z kolei pochodnymi 2-fenyletyloaminy, z którą posiadają wspólną strukturę.

2.2. Pochodne katynonu w farmacji

Pochodne katynonu wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej, leki oparte na tej strukturze możemy podzielić następująco:

2.2.1. Leki pobudzające układ współczulny (adrenomimetyki, sympatykomimetyki).

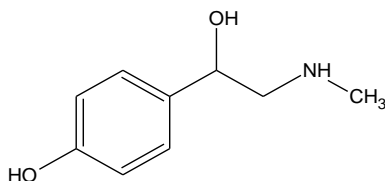
Są to substancje pobudzające receptory α -adrenergiczne i β -adrenergiczne, znajdujące się w synapsach adrenergicznych. Obecnie przyjmuje się ich uproszczony podział. Receptory α dzieli się na α -1 i α -2, które dzielą się na podtypy, a receptory β na β 1,2,3,4. Pobudzenie receptorów alfa-1 powoduje skurcz naczyń krwionośnych i wzrost ciśnienia krwi, natomiast pobudzenie receptorów α -2 zmniejsza uwalnianie noradrenaliny i adrenaliny, co skutkuje rozkurczem naczyń krwionośnych i obniżeniem ciśnienia krwi. Receptory β -1 odpowiadają za siłę i częstość skurczów serca, a receptory β -2 za rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli, przewodu pokarmowego oraz naczyń krwionośnych. Przynależność konkretnego leku do danej grupy jest wynikiem względnego powinowactwa danego receptora do konkretnej substancji będącej jego agonistą, bądź antagonistą. Ponieważ nie ma leków w 100% selektywnych i większość z nich działa na więcej niż jeden receptor, o przynależności decyduje jego aktywność wiodąca. Aktywność ta w dużej mierze zależy od występowania podstawników. Modyfikując podstawniki przy grupie aminowej można zwiększać bądź zmniejszać powinowactwo do konkretnych receptorów. Doświadczalnie wykazano, że substancje z wolną grupą aminową i grupami hydroksylowymi przy pierścieniu aromatycznym w pozycjach 3 i 4 działają głównie na receptory α , z małym podstawnikiem przy aminie działają na receptory α i β , natomiast z dużym podstawnikiem przy aminie jak grupa izopropylowa, czy tert-butylowa oraz grupami hydroksylowymi przy pierścieniu aromatycznym w pozycjach 3 i 5 oddziałują głównie na receptory β . Dalsze zwiększanie masy podstawnika przy aminie zwiększa powinowactwo do receptorów β -2, ale tylko do pewnego momentu, gdy aktywność związku zacznie maleć wskutek stworzenia blokady sterycznej. Wprowadzenie do pierścienia ugrupowań innych od hydroksylowych lub podstawnika alkilowego do atomu węgla połączonego z grupą aminową zwiększa trwałość leków i

przedłuża ich działanie. Jest to spowodowane zwiększoną odpornością takich struktur na degradację ze strony enzymów katecholotlenometylotransferazy (COMT) oraz oksydazy monoaminowej (MAO)

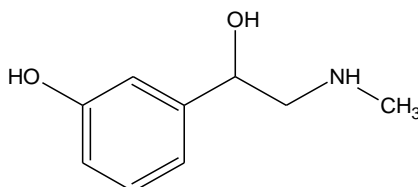
2.2.1.1. Pobudzające receptory alfa (α -adrenergiczne).

Powodują skurcz naczyń krwionośnych lub ich rozszerzenie przez stymulację receptorów odpowiednio α_1 lub α_2 , wskutek czego wzrasta, bądź maleje ciśnienie krwi. Stosowane najczęściej jako leki kardiologiczne lub zmniejszające ukrwienie błon śluzowych w stanach zapalnych.

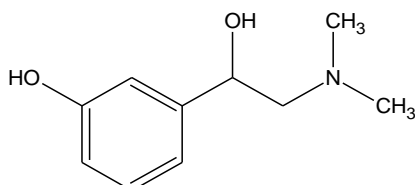
Synefryna – lek przeciwko otyłości, naturalnie występuje w skórkach cytrusów.



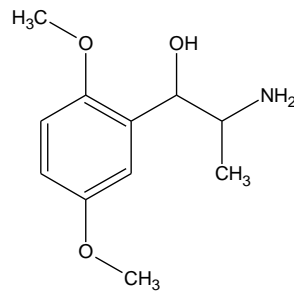
Norfefryna – lek powodujący wzrost ciśnienia krwi



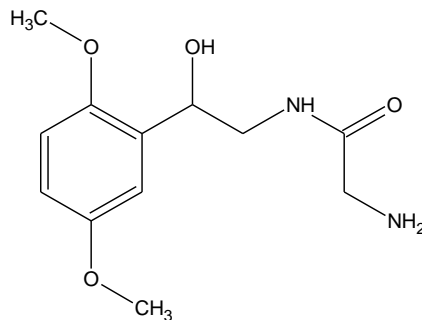
Fenylefryna – lek powodujący wzrost ciśnienia krwi, zmniejszający obrzęk i przekrwienie spojówek oraz błon śluzowych nosa.



Metoksamina - lek powodujący wzrost ciśnienia krwi



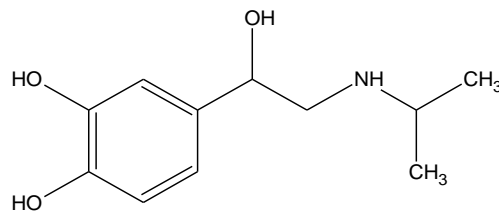
Midodryna – Lek powodujący wzrost ciśnienia krwi



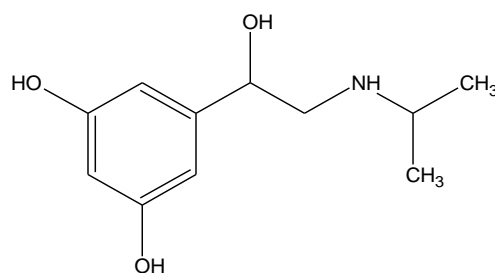
2.2.1.2. Leki pobudzające receptory beta (β -adrenergiczne).

Stosowane jako leki pobudzające czynność serca (receptory β_1), lub jako leki przeciw astmatyczne (receptory β_2).

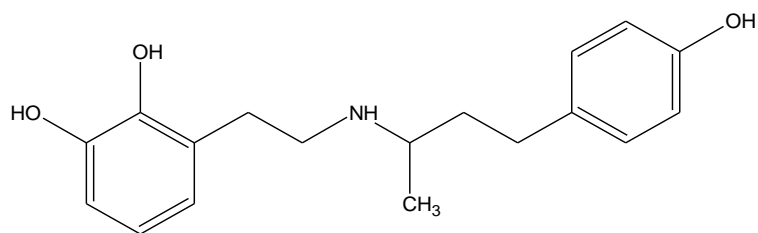
Izoprenalina – Lek zwiększający pojemność minutową serca, rozszerzający mięśnie gładkie układu oddechowego i pokarmowego.



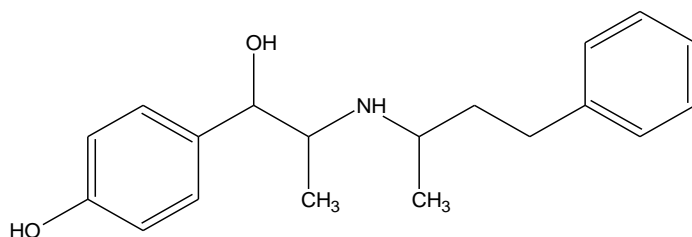
Orcyprenalina – Lek rozszerzający oskrzela, stosowany w astmie oskrzelowej i zapaleniu oskrzeli.



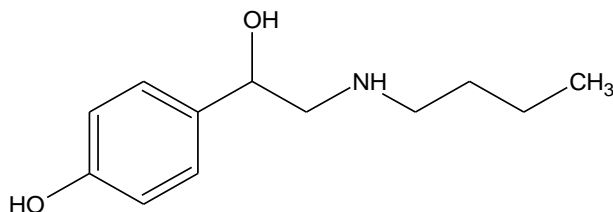
Dobutamina – Lek zwiększający siłę skurczu serca w przypadkach niewydolności mięśnia sercowego



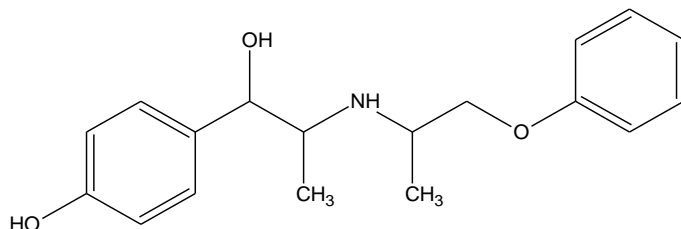
Bufenina – Lek zwiększający ukrwienie naczyń obwodowych. Stosowany w zaburzeniach krążenia i stanach miażdżycowych.



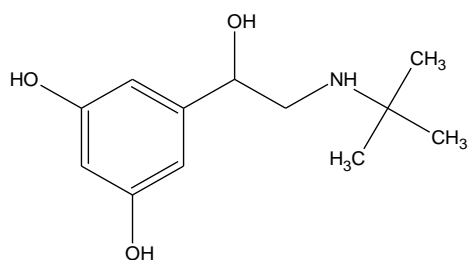
Bametan – Lek zwiększający ukrwienie naczyń obwodowych. Stosowany w zaburzeniach krążenia i stanach miażdżycowych.



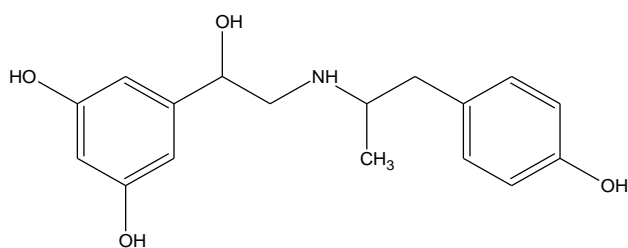
Izoksupryna – Lek zwiększający ukrwienie naczyń obwodowych. Stosowany w zaburzeniach krążenia i stanach miażdżycowych.



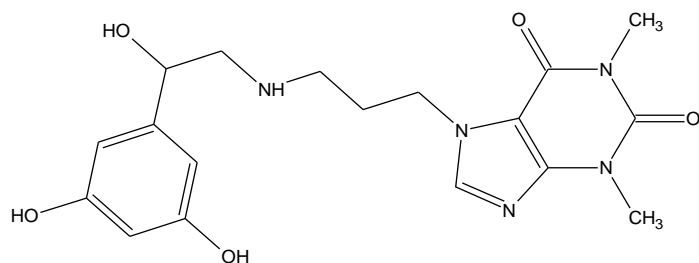
Terbutalina – Lek przeciwastmatyczny



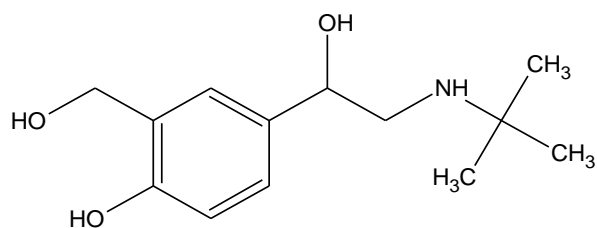
Fenoterol – Lek przeciwastmatyczny.



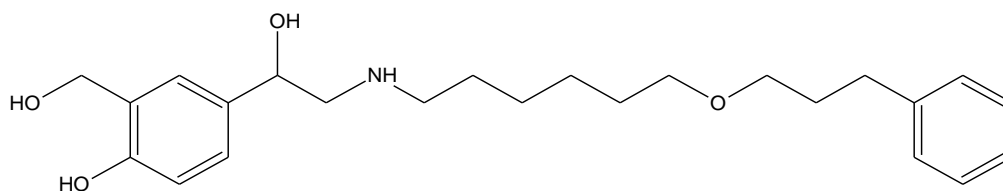
Reproterol – Lek przeciwastmatyczny



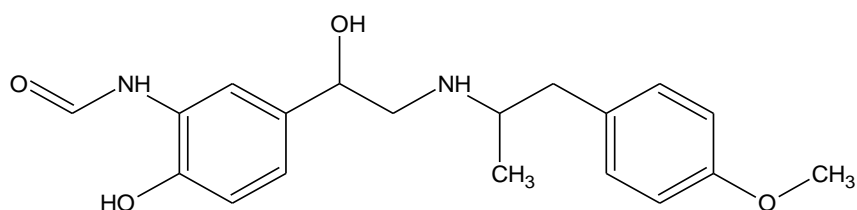
Salbutamol – Lek przeciwastmatyczny



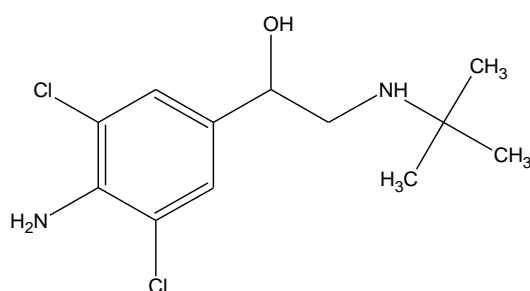
Salmeterol – Lek przeciwastmatyczny o długim działaniu, wykazuje również działanie hamujące wydzielanie mediatorów komórek tłuszczowych.



Formoterol – Lek przeciwastmatyczny o długim działaniu, stosowany również w obturacyjnej chorobie płuc.



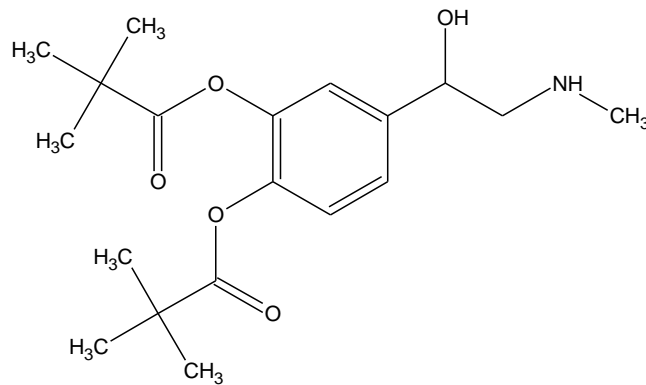
Klenbuterol – Lek przeciwastmatyczny. Zwiększa także ciśnienie krwi, czym przyspiesza transport tlenu do tkanek.



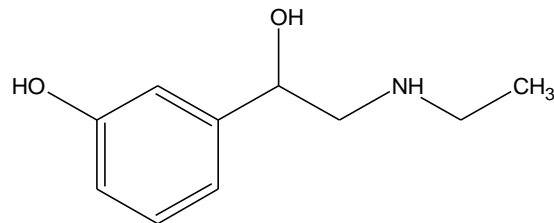
2.2.1.3. Nie selektywne leki α,β -adrenergiczne.

Pobudzają w podobnym stopniu receptory α jak i β .

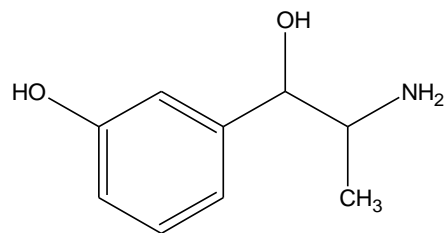
Dipiwefryna – Lek obniżający ciśnienie śródgałkowe w leczeniu jaskry.



Etylefryna – Lek podnoszący ciśnienie krwi. Zwiększa wydolność mięśnia sercowego w stanach zapści naczyniowej oraz niedociśnieniu tętniczym.



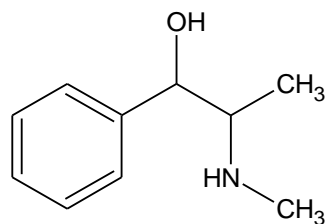
Metaraminol - Lek zwiększający wydolność mięśnia sercowego w stanach zapści naczyniowej oraz niedociśnieniu tętniczym



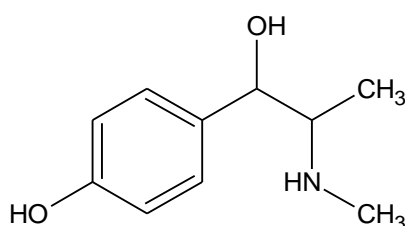
2.2.1.4. Leki adrenomimetyczne o działaniu pośrednim.

Zwiększają stężenie noradrenaliny przez hamowanie wychwyty zwrotnego, uwalnianie lub opóźnianie jej rozkładu przez oksydazę monoaminową MAO.

Efedryna – Lek zwężający naczynia krwionośne podczas stosowania anestetyków w czasie operacji. Zmniejsza ukrwienie, przez co zmniejsza ryzyko krwotoków. Zmniejsza również ukrwienie błon śluzowych w stanach zapalnych.



Foledryna – Lek stosowany w niedociśnieniu tętnicznym.



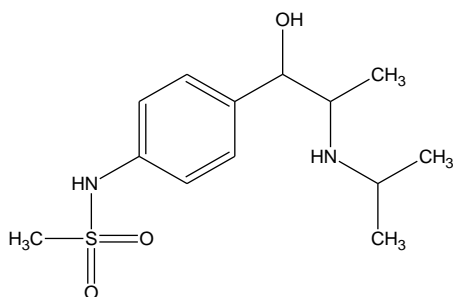
2.2.2. Leki hamujące układ współczulny (adrenolityki, sympatykolityki).

Są to substancje blokujące receptory adrenergiczne lub znoszące przewodnictwo w synapsach. Sutkiem tego jest dezaktywacja układu współczulnego w stopniu zależnym od aktywności leku i siły jego działania. Leki tej grupy znajdują najczęściej zastosowanie jako leki kardiologiczne w chorobach nadciśnienia (leki hipotensyjne), chorobach niedokrwiennych serca i nadciśnieniu

2.2.2.1. Leki β -adrenolityczne.

Substancje należące do tej grupy można otrzymać przez modyfikację leków β -adrenomimetycznych. Usunięcie w nich grup hydroksylowych z pierścienia aromatycznego uniemożliwia pobudzenie receptorów β , ale nie zapobiega łączeniu się tych związków z receptorem, co skutkuje jego zablokowaniem.

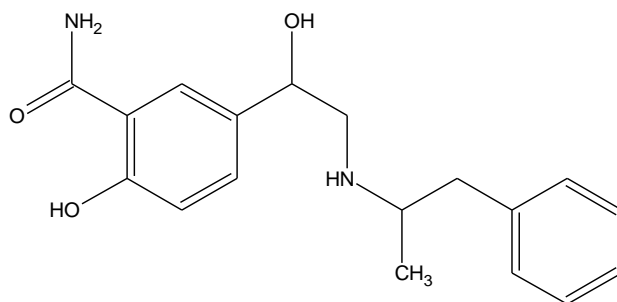
Sotalol – Lek przeciwwarytmiczny



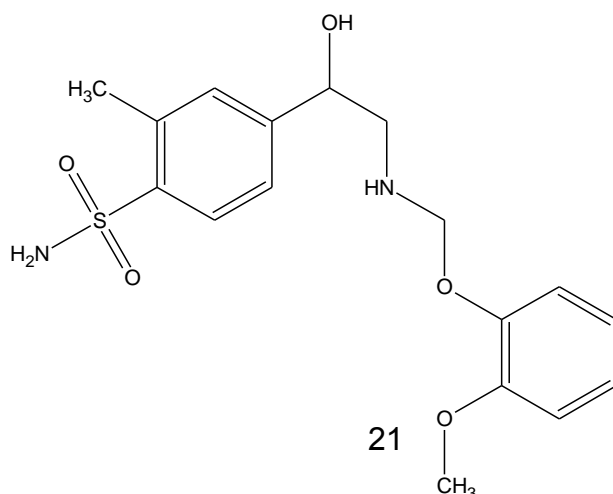
2.2.2.2. Leki α i β adrenolityczne.

Posiadają właściwości jednoczesnego blokowania receptorów α i β adrenergicznych. Należą do najnowszej grupy leków hipotensyjnych o najmniejszej liczbie działań niepożądanych i znane są jako leki hipotensyjne III generacji, gdyż w sposób wybiórczy oddziałują z receptorami α jak i β przyczyniając się do obniżenia ciśnienia tętniczego.

Labetalol

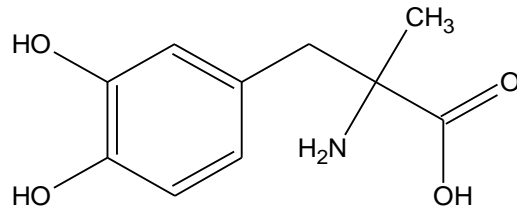


Amosulalol



2.2.2.3. Leki blokujące neurony adrenergiczne:

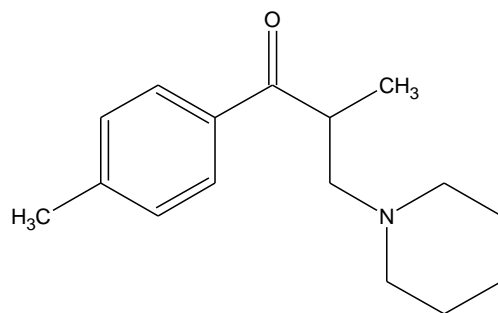
Metylodopa – Lek hipotensyjny w leczeniu nadciśnienia tętniczego



2.2.3. Leki miorelaksacyjne.

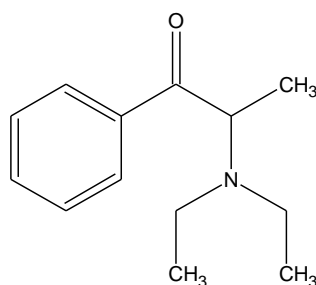
Są to leki znoszące napięcie mięśniowe w stanach bolesnych przykurczów związanych z niedowładem.

Tolperyzon



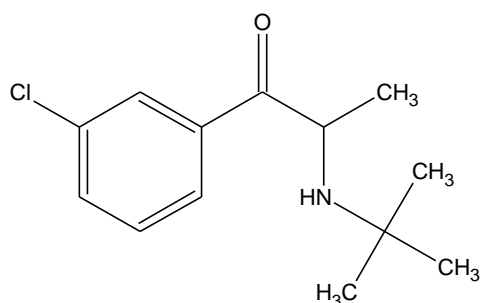
2.2.4. Leki o działaniu anorektycznym.

Są to leki stosowane w leczeniu otyłości. Najczęściej są to pochodne 2-fenyletyloaminy, której pochodne mają właściwości hamujące łaknienie. Najbardziej zbliżony strukturą do katynonu jest dietylopropion, znany w farmakologii jako Amfepramon:



2.2.5. Leki wspomagające rzucanie palenia

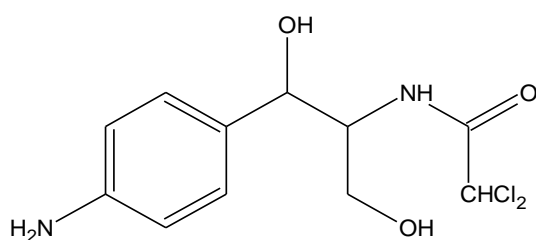
Najbardziej znany i zbliżony strukturą z tej grupy jest bupropion. Jest to wybiórczy inhibitor wychwytu zwrotnego działający na noradrenalinę i w mniejszym stopniu na dopaminę. Jest antagonistą receptorów nikotynowych. Stosowany również w przypadkach depresji.



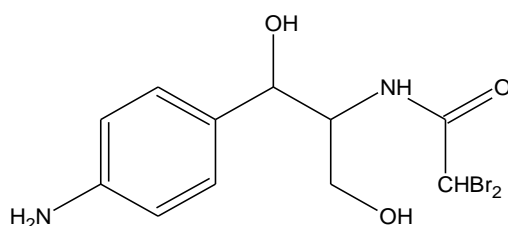
2.2.6. Antybiotyki z grupy chloramfenikolu.

Antybiotyki tej grupy mają szeroki zakres działania, szybko osiągają stężenie bakteriostatyczne i posiadają zdolność przenikania do ośrodkowego układu nerwowego.

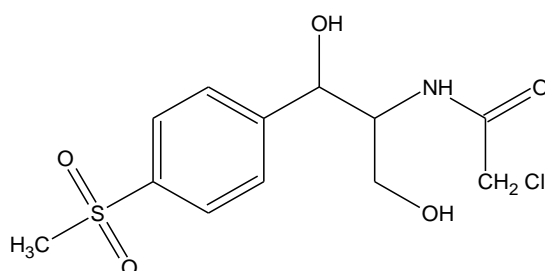
Chloramfenikol



Bromomecyna



Tiamfenikol



O ciągłym zainteresowaniu tą grupą leków świadczą wciąż prowadzone badania nad otrzymywaniem nowych pochodnych lub nowych, wydajniejszych metod otrzymywania już istniejących leków^{8, 9, 10}.

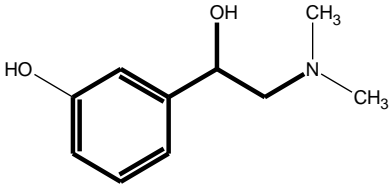
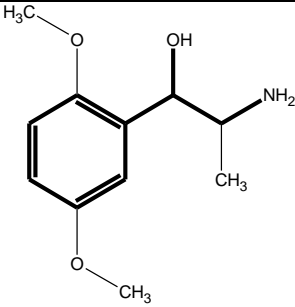
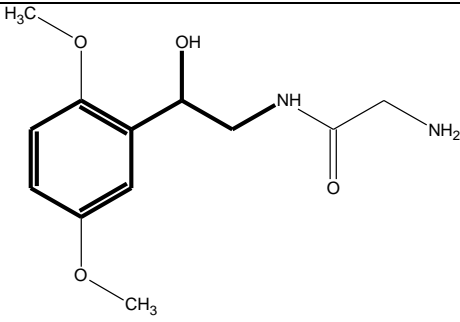
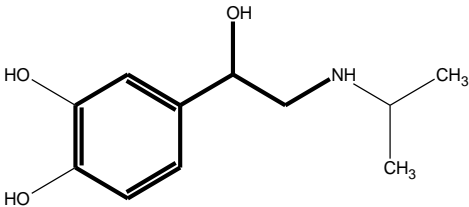
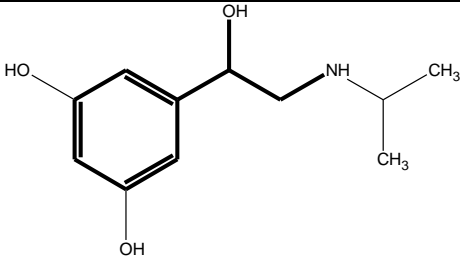
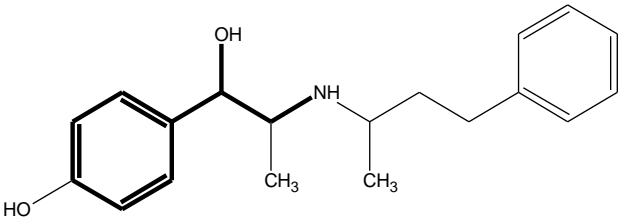
Struktura katynonu wykorzystywana bywała już w przeszłości jako blok budulcowy w syntezie potencjalnych leków. Prowadzono między innymi badania nad stworzeniem nowych leków przeciwpadaczkowych, w których badano zdolność inhibicji receptorów GABA¹¹.

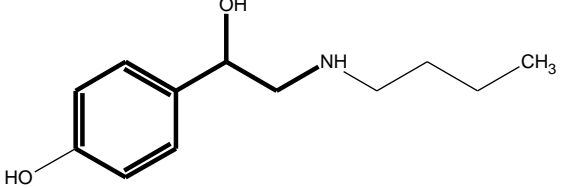
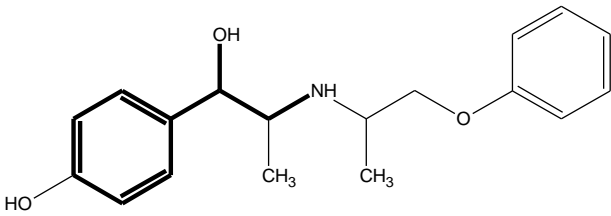
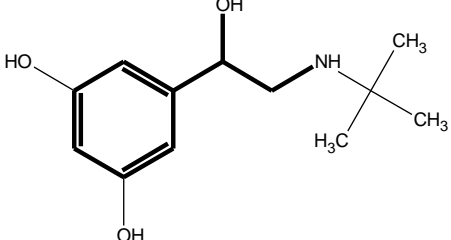
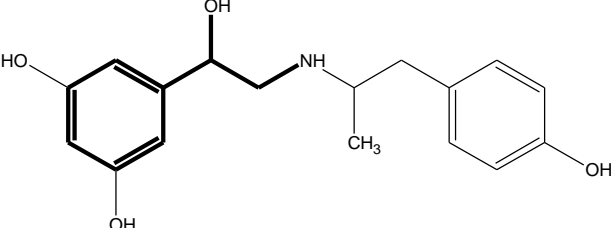
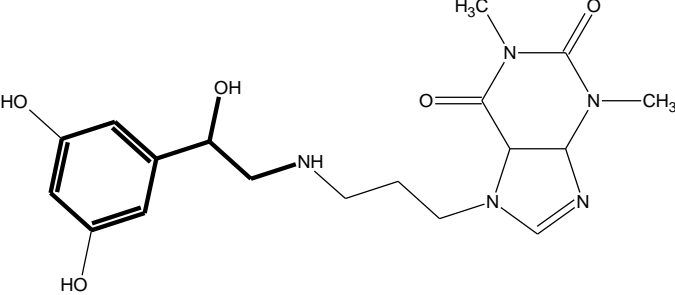
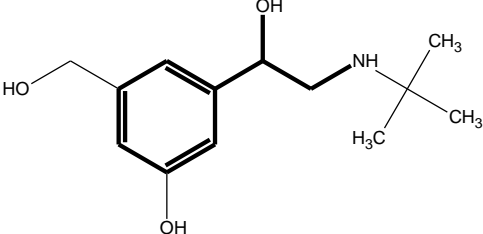
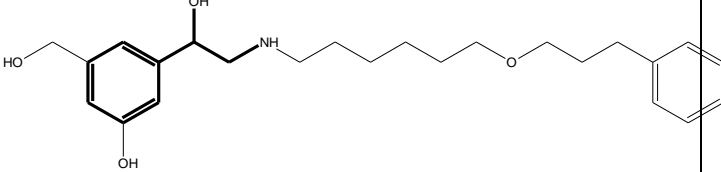
2.3. Wspólny farmakofor w pochodnych katynonu o znaczeniu medycznym

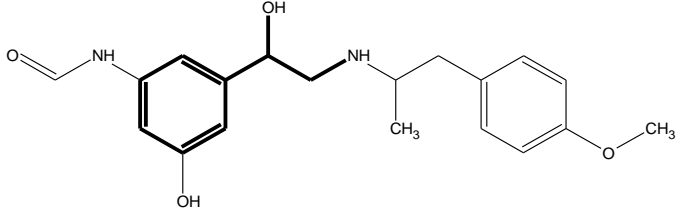
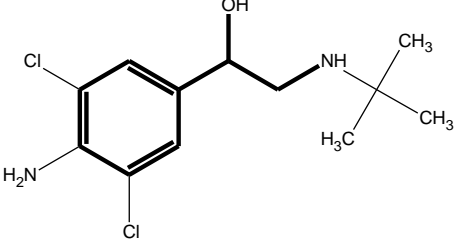
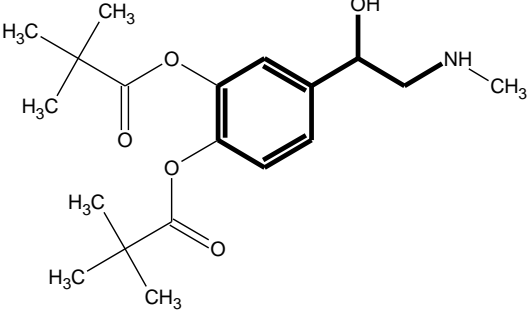
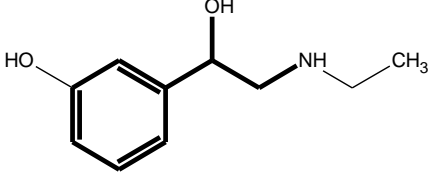
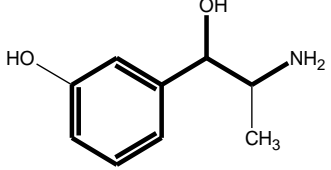
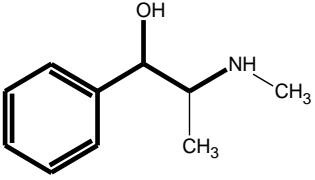
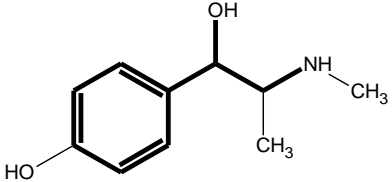
W **tabeli 1** zobrazowano podobieństwo stosowanych leków do katynonu i jego zredukowanej formy katyny (pochodna efedryny): Wytłuszczona została wspólna struktura odpowiedzialna za aktywność farmakologiczną.

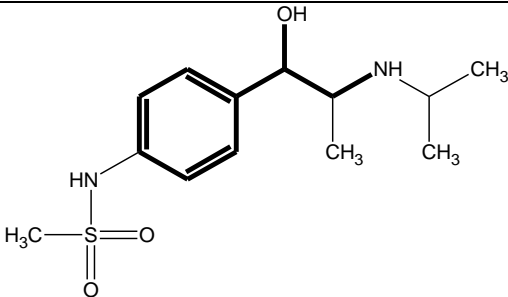
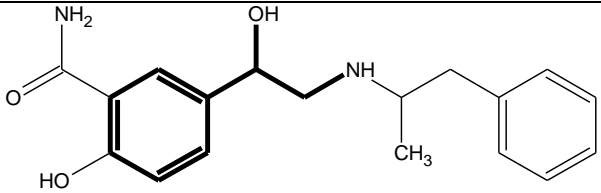
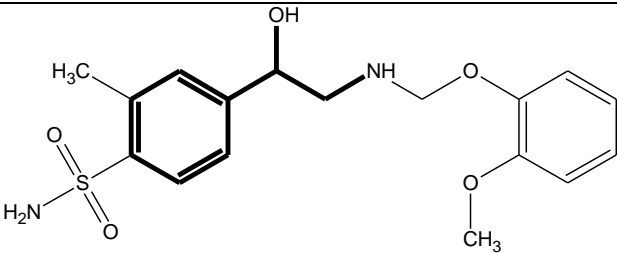
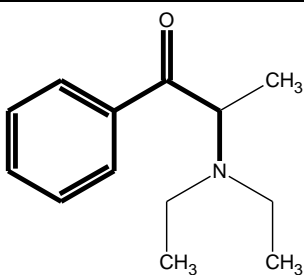
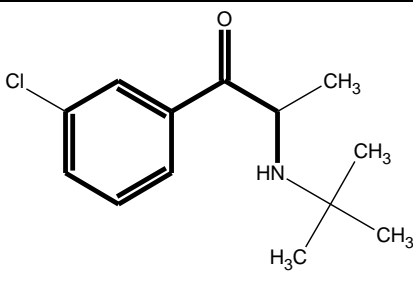
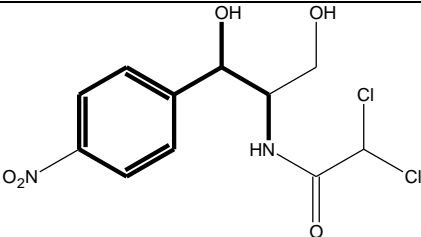
Tabela 1

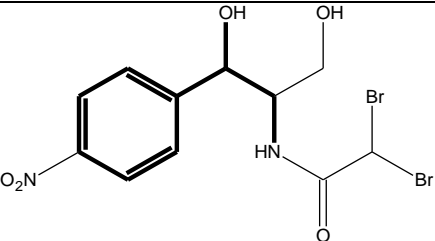
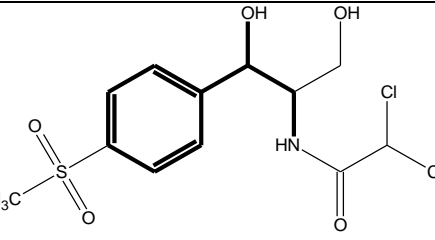
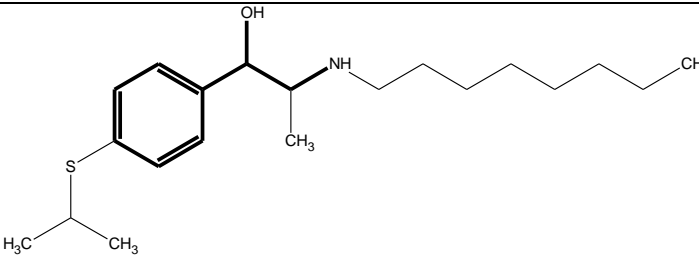
wzór	nazwa	zastosowanie
<chem>CNC1CC1C(O)C2=CC=C(O)C=C2</chem>	Synefryna	Lek przeciw otyłości
<chem>CNC1CC1C(O)C2=CC=C(O)C=C2</chem>	Norfenefryna	Lek podnoszący ciśnienie krwi

	Fenylefryna	Lek podnoszący ciśnienie krwi, zmniejsza przekrwienie błon śluzowych nosa oraz spojówek
	Metoksamina	Lek powodujący wzrost ciśnienia krwi
	Miododryna	Lek powodujący wzrost ciśnienia krwi
	Izoprenalina	Lek zwiększający pojemność minutową serca, rozszerzający mięśnie gładkie
	Orcyprenalina	Lek rozszerzający oskrzela
	Bufenina	Lek wazodylacyjny

	Bametan	Lek wazodylacyjny
	Izaksupryna	Lek wazodylacyjny
	Terbutalina	Lek przeciwastmatyczny
	Fenoterol	Lek przeciwastmatyczny
	Roproterol	Lek przeciwastmatyczny
	Salbutamol	Lek przeciwastmatyczny
	Salmeterol	Lek przeciwastmatyczny

	Formoterol	Lek przeciwastmatyczny
	Klenbuterol	Lek przeciwastmatyczny
	Difiwefryna	Lek obniżający ciśnienie śródgałkowe
	Etylefryna	Lek podnoszący ciśnienie krwi
	Metaraminol	Lek podnoszący ciśnienie krwi
	Efedryna	Lek obkurczający naczynia krwionośne
	Foledryna	Lek podnoszący ciśnienie krwi

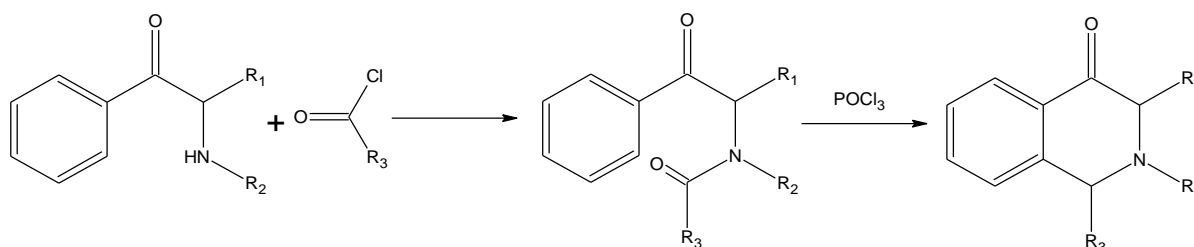
	Sotalol	Lek przeciwwarytmiczny
	Labetalol	Lek hipotensyjny
	Amosulalol	Lek hipotensyjny
	Dietylopropion	Lek anorektyczny
	Bupropion	Lek wspomagający rzucanie palenia
	Chloramfenikol	Antybiotyk

	Bromomecyna	Antybiotyk
	Tiamfenikol	Antybiotyk
	Suloktydyl	Lek rozszerzający naczynia mózgowe

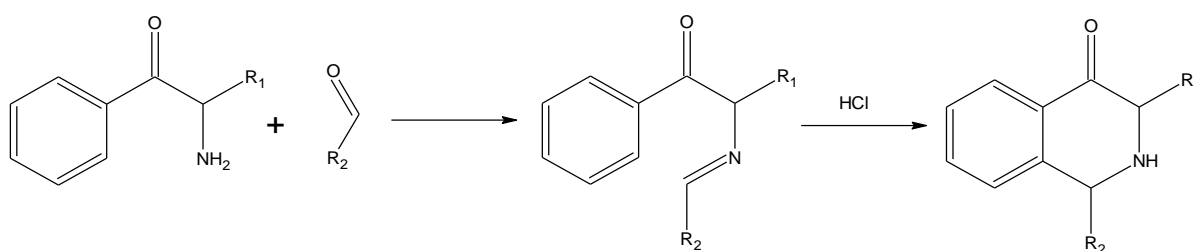
2.4. Zastosowanie w syntezie

Alfa-aminoketony, do których należy katynon stosowane są również jako dogodne substraty w syntezie organicznej, w tym kilka procesów realizowanych jest na skalę przemysłową. Wychodząc z alfa-aminoketonów można otrzymać pochodne izochinoliny, pirolu, pirazyny, czy indolu, co przedstawiono poniżej.

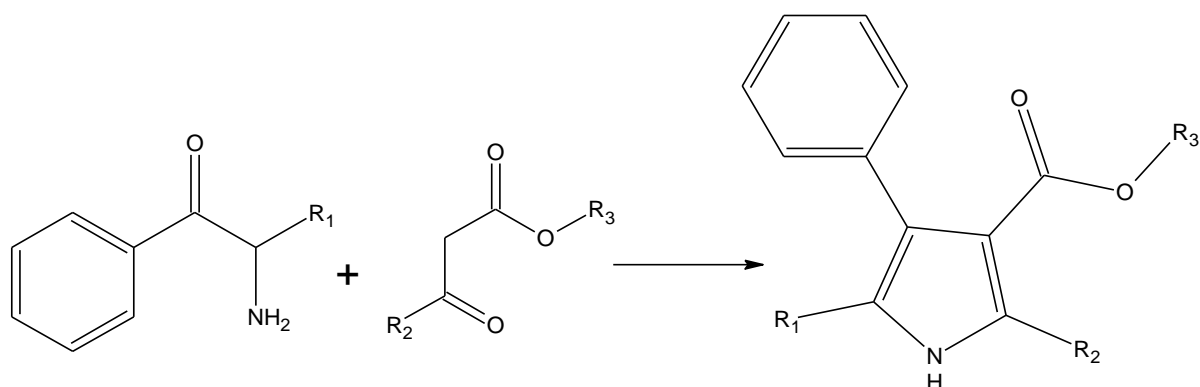
2.4.1. Synteza układów izochinolinowych metodą Bischlera-Napieralskiego:



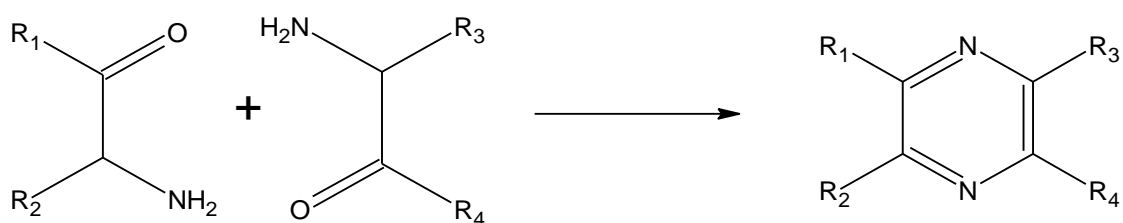
2.4.2. Synteza układów izochinolinowych metodą Picteta-Spenglera:



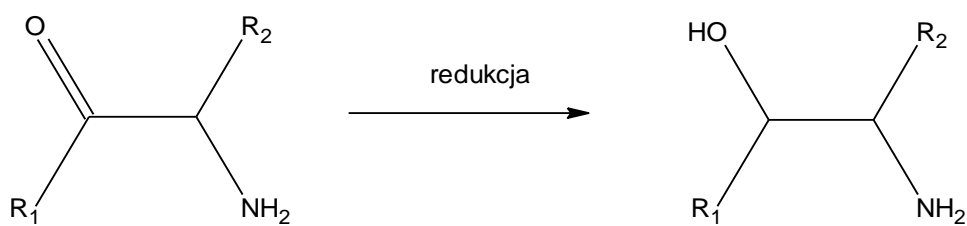
2.4.3. Synteza piroli metodą Knorra



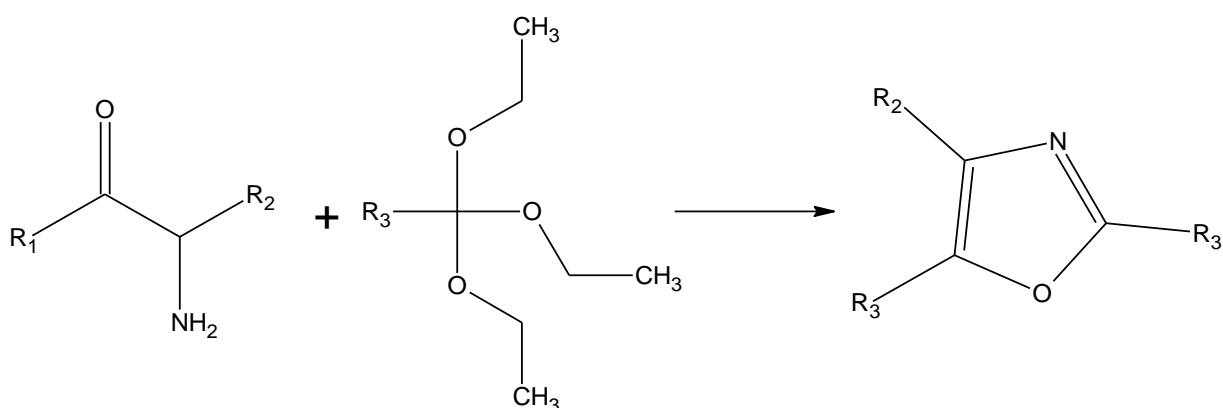
2.4.4. Synteza pirazyn metodą Staedela–Rugheimera(1876)¹².



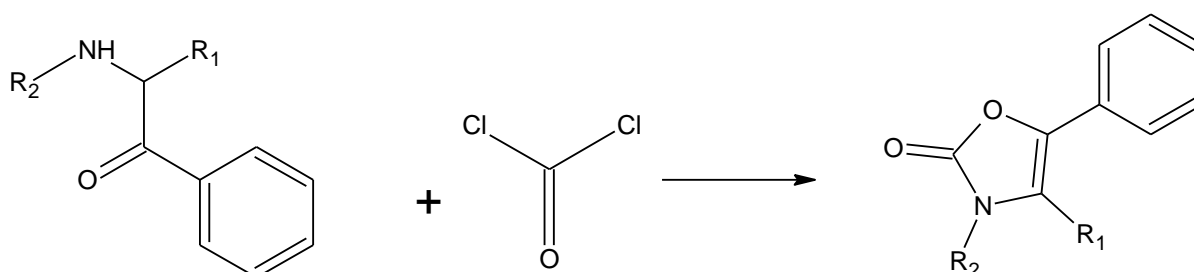
2.4.5. Synteza aminoalkoholi (ważna metoda otrzymywania efedryny)^{13 14}



2.4.6. Synteza oksazoli¹⁵



2.4.7. Synteza 2-(3H)-oksazolonów¹⁶.

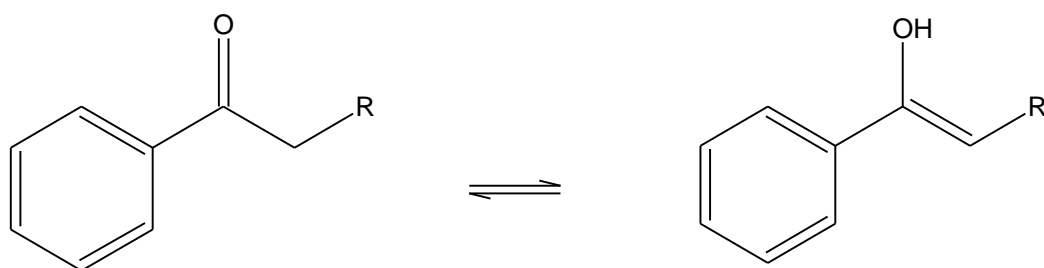


2.5. Struktura i reaktywność alfa-aminoketonów:

Alfa-aminoketony są stosunkowo reaktywnym układem, czego dowodzi choćby samoistna kondensacja alfa-aminoketonów z niepodstawioną grupą aminową do pirazyn (reakcja Staedela–Rugheimera).

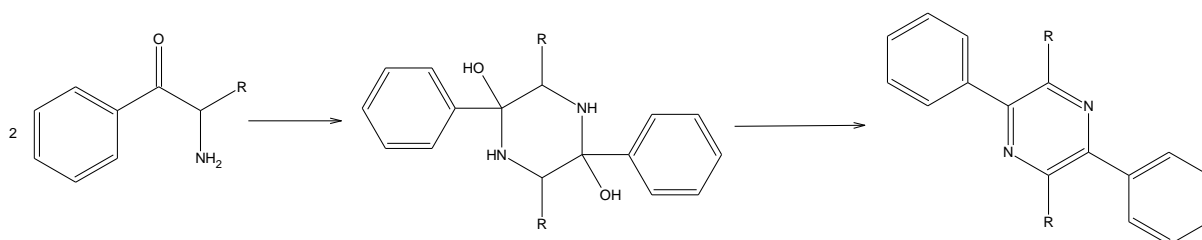
Cząsteczka posiada jednocześnie kwaśny atom karbonylowy oraz zasadowy atom azotu z wolną parą elektronową grupy aminowej. Obecność grupy karbonylowej nadaje właściwości kwasowe atomowi węgla α , sąsiadującego z karbonylowym atomem węgla. Umożliwia to prowadzenie reakcji halogenowania ketonów w pozycji α poprzez mechanizm enolowy. Tworzenie enolu, często decyduje o szybkości reakcji. Enoliza może być katalizowana zasadami lub kwasami, dlatego dodanie kwasu bromowodorowego do mieszaniny reakcyjnej przyspiesza reakcję halogenowania w pozycji α ¹⁷.

Schemat 1. Tautomeria form enolowych w ketonach aromatycznych.



Obecność zasadowej grupy aminowej związanej z atomem węgla α , skutkuje, że fragment ten działa jak reagent nukleofilowy. Ponieważ pierwszorzędowe aminy reagują łatwo z aldehydami i ketonami aromatycznymi tworząc odpowiednie iminy. Wyjaśnia to, dlaczego alfa-aminoketony z taką łatwością kondensują do pirazyn. Reakcja przebiega z przejściowym utworzeniem dihydropirazyny, która jest nie trwała i łatwo ulega utlenieniu ¹⁸.

Schemat 2. Kondensacja alfa-aminoketonów do pirazyn.



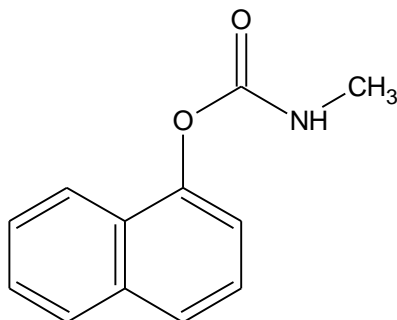
Podejrzewać można, że za wyjątkową reaktywność układu alfa-aminoketonowego odpowiadać może zwiększona reaktywność karbonylowego atomu węgla, spowodowana polaryzacją cząsteczki wynikającą z bliskiej obecności elektroujemnych atomów tlenu oraz azotu.

2.6. Aktywność biologiczna karbaminianów

Grupa karbaminowa jest znana od wielu lat, w szczególności nadając związkom chemicznym aktywność biologiczną. W tym kontekście karbaminiany szczególne znaczenie zyskały na przykład w chemii pestycydów. Insektycydy karbaminowe

posiadają zdolność blokowania enzymu acetylocholinoesterazy, co doprowadza do paraliżu ośrodkowego układu nerwowego, a w rezultacie śmierci spowodowanej zaburzeniem pracy mięśni. Dlatego znalazły zastosowanie jako środki owadobójcze, a niektóre również jako grzybobójcze. Pierwszym wprowadzonym na rynek insektycydem karbaminowym był Karbaryl.

Karbaryl



Karbaminiany posiadają zdolność dezaktywacji cholinoesteraz odpowiedzialnych za regulację stężenia neuroprzekaźnika acetylocholino w organizmie przez jej rozkład. Acetylocholina jest neuroprzekaźnikiem uwalnianym w zakończeniach pozazwojowych nerwów przywspółczulnych, występuje również jako przekaźnik w zakończeniach nerwów ruchowych oraz w synapsach zwojów układu autonomicznego. Odpowiedzialna jest między innymi za rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia krwi oraz zmniejszenie siły skurczu mięśnia sercowego. Powoduje także skurcze mięśni gładkich oskrzeli, jelit i pęcherza moczowego. Karbaminiany unieczynniają acetylocholinoesterazy przez ich karbamyłację, co jest procesem odwracalnym, gdyż związana w nietrwały kompleks cząsteczka karbaminianu rozpada się następnie w wyniku hydrolizy. Z tego powodu karbaminiany znalazły także zastosowanie w farmacji. Przez dobór odpowiedniej dawki substancji, która utrzyma stężenie acetylocholino na wybranym poziomie można dopasować stężenie terapeutyczne odpowiednie dla takich schorzeń jak na przykład choroba Alzheimera, która charakteryzuje się niedoborem tego neuroprzekaźnika w mózgu.

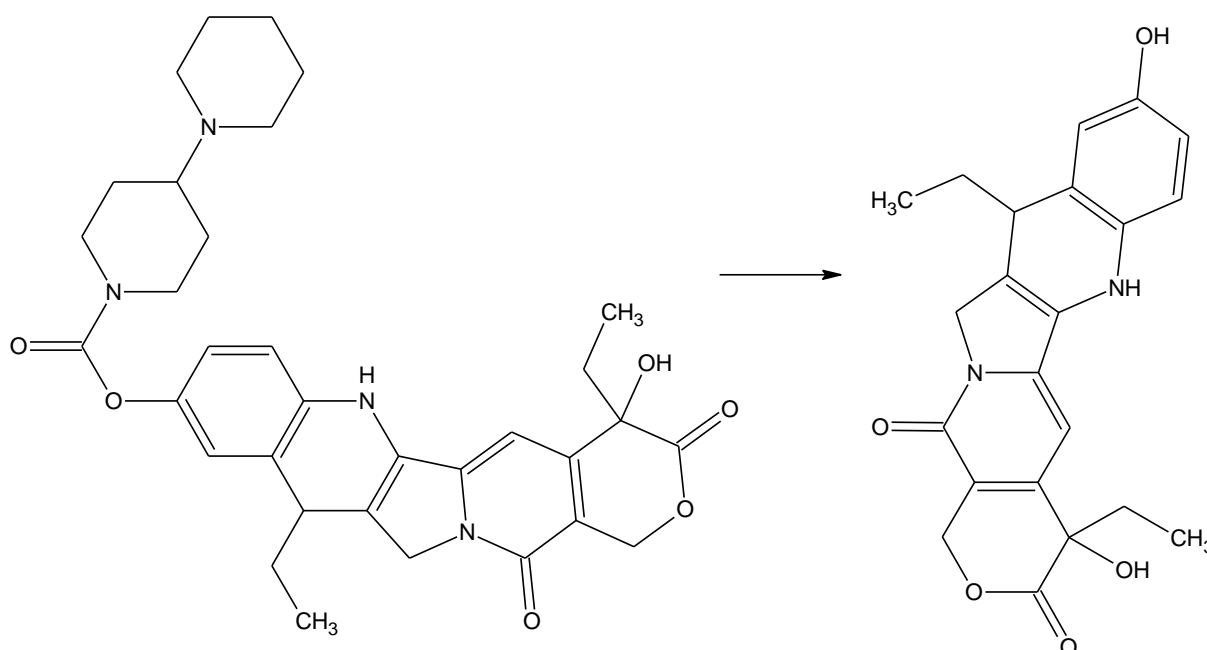
Karbaminiany charakteryzują się wysoką stabilnością chemiczną i proteolityczną oraz łatwością przenikania przez błony komórkowe. Posiadają zdolność modulowania reakcji intermolekularnych i intramolekularnych z enzymami lub receptorami, przez co stały się obiektem zainteresowania chemii

supramolekularnej¹⁹.

Karbaminiany są również postrzegane w chemii medycznej jako układ modelujący wiązania peptydowe, co jest wykorzystywane w projektowaniu związków peptydomimetycznych, czyli zachowujących się np. jak analogi fizjologicznych enzymów, bądź receptorów. Ten kierunek badań budzi wiele nadziei, gdyż stworzenie analogów białkowych enzymów, czy receptorów może przyczynić się do opracowania terapii przeciwwirusowych lub immunologicznych. Sądzi się, że może to być jedna z metod pozwalających na pokonanie problemów, słabej efektywności bezpośredniej aplikacji białek, które wykazują się niską trwałością i niską biodostępnością^{20 21 22}.

Przez modyfikację podstawników przy azocie i tlenie grupy estrowej można kontrolować właściwości biologiczne danych struktur. Karbaminiany są także użyteczne przy projektowaniu proleków. Dzięki łatwo osiąganemu efektowi pierwszego przejścia oraz pełnej biokonwersji poprzez hydrolizę uzyskuje się uwalnianie docelowej substancji aktywnej. Prolekiem karbaminianowym jest na przykład Irinotecan, stosowany w leczeniu nowotworów. Po wprowadzeniu do organizmu Irinotecan szybko rozpada się w wątrobie do aktywnego metabolitu.

Schemat 3. Transformacja Irinotecanu.

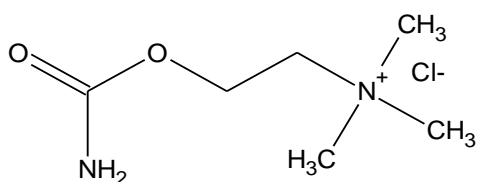


Podobny mechanizm wykazuje lek przeciwastmatyczny bambuterol. W jego

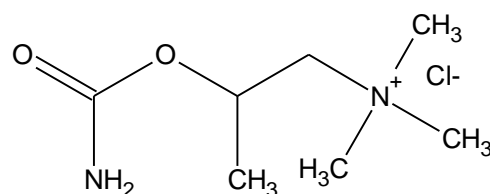
przypadku powolny rozpad do aktywnego metabolitu wydłuża działanie, co eliminuje konieczność częstego podawania leku.

Szerokie spektrum aktywności biologicznej pochodnych kwasu karbaminowego przyczyniło się do wdrożenia wielu leków będących jego pochodnymi. Uzyskały znaczenie kliniczne w terapii wielu schorzeń od jaskry, przez zakażenia pasożytami do chorób nowotworowych i infekcji wirusowych. Poniżej przedstawiono przykładowe leki zawierające ugrupowanie karbaminowe, co uzasadnia zainteresowanie takimi pochodnymi w przedmiocie projektowania leków.

Karbachol

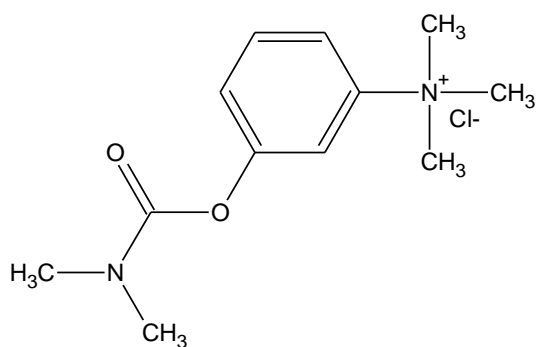


betanechol

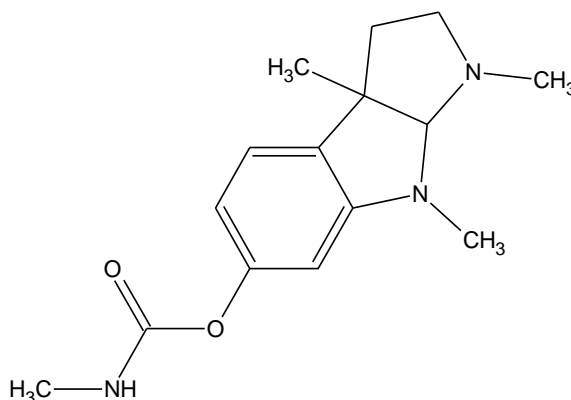


Karbachol i betanechol są pochodnymi acetylocholiny, w której resztę kwasu octowego zastąpiono grupą karbamoilową. Spowodowało to zmniejszenie ich podatności na rozkład przez acetylocholinoesterazę i zwiększyło trwałość. Karbachol ma zdolność pobudzania receptorów muskarynowych i nikotynowych, natomiast betanechol pobudza jedynie receptory muskarynowe. Oba związki znalazły zastosowanie w atonii przewodu pokarmowego i pęcherza moczowego oraz w leczeniu jaskry.

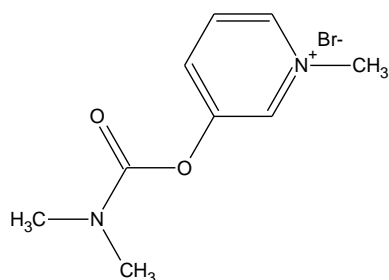
Neostygmina



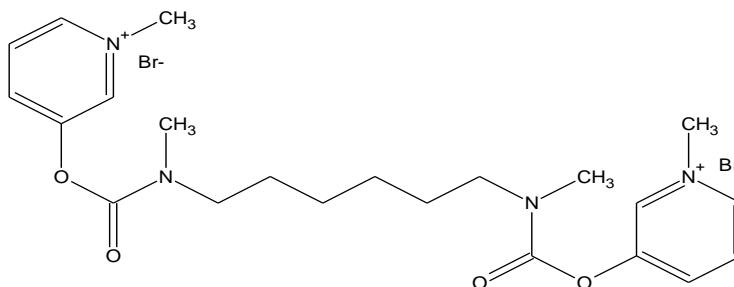
Fizostygmina



Pirydostygmina

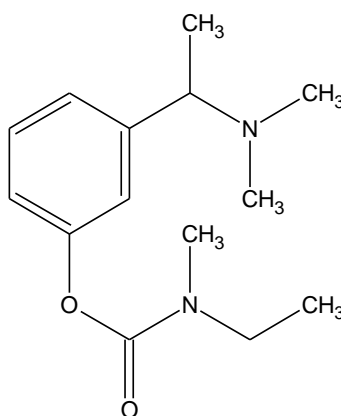


Distygmina



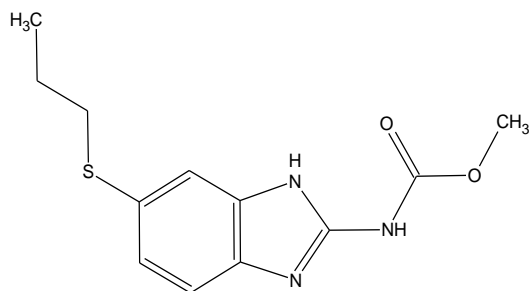
Powyższe leki są odwracalnymi inhibitorami acetylocholinoesteraz. W zależności od struktury posiadają zdolność blokowania enzymów na określony czas. Fizostygmina ma działanie krótkotrwałe i stosuje się ją w leczeniu jaskry, bądź zatruciach lekami cholinolitycznymi. Neostygmina ma działanie dłuższe i stosowana jest w atonii przewodu pokarmowego i pęcherza moczowego. Najdłuższe działanie wykazują pirydostygmina oraz distygmina.

Rywastygmina

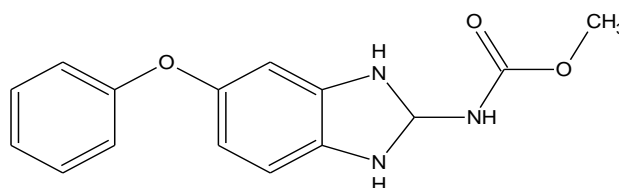


Jest nioselektywnym inhibitorem acetylocholinoesterazy oraz butyrylocholinoesterazy o działaniu ośrodkowym, gdyż posiadając III-rzędową grupę aminową w strukturze ma podwyższoną lipofilowość. Dzięki tej właściwości może pokonywać barierę krew-mózg, co nasila transmisję cholinergiczną bezpośrednio w ośrodkowym układzie nerwowym. Jest to szczególnie pożądana właściwość dla leków na chorobę Alzheimera i w terapii tej choroby jest właśnie stosowana. Zablokowanie acetylocholinoesteraz przez rywastygminę może trwać do 9 godzin.

Albendazol

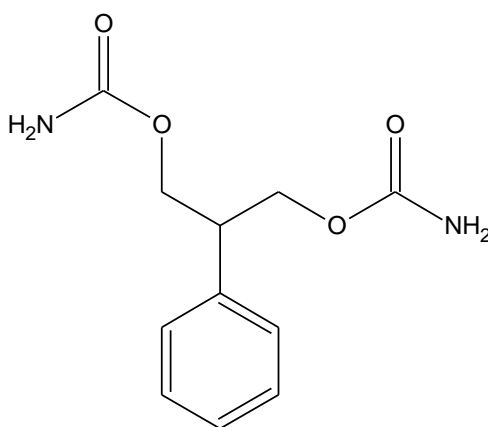


Mebendazol



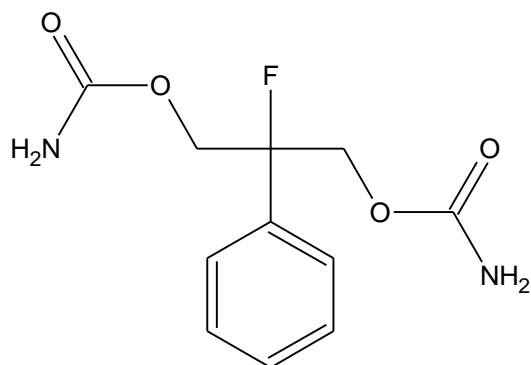
Albendazol oraz mebendazol zaburzają nieodwracalnie procesy przyswajania glukozy przez pasożyty, co prowadzi do ich śmierci. Działają przede wszystkim na glistę ludzką, owsiki i tęgoryjce. Albendazol dodatkowo niszczy jaja obleńców. Leki te praktycznie nie posiadają działań niepożądanych, ponieważ słabo wchłaniają się z przewodu pokarmowego i ich biodostępność dla ludzi jest niewielka.

Flebamat

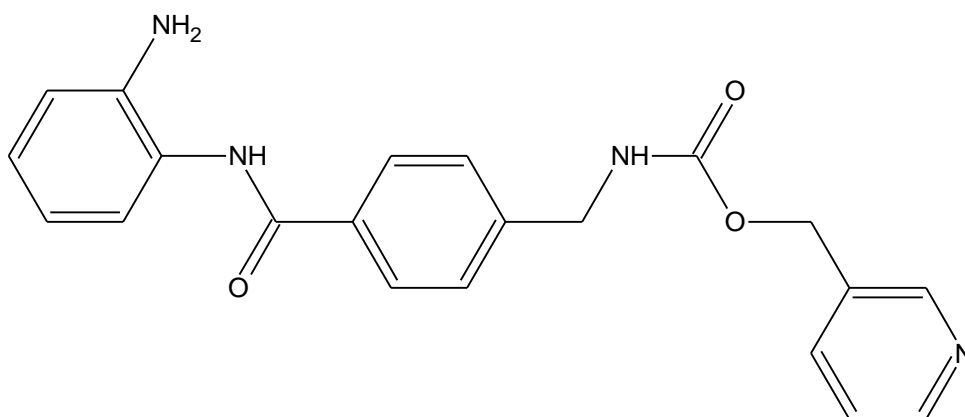


Lek przeciwpadaczkowy najnowszej generacji. Oddziałuje na receptor NMDA zmniejszając przepływ aminokwasów pobudzających. Jego stosowanie ograniczono tylko do ciężkich przypadków padaczki z powodu toksyczności jego metabolitu, który odpowiada między innymi za ciężkie uszkodzenia wątroby i niedokrwistość aplastyczną. Obecnie jego zmodyfikowana pochodna nie posiadająca takich wad fluoroflebamat znajduje w III fazie badań klinicznych.

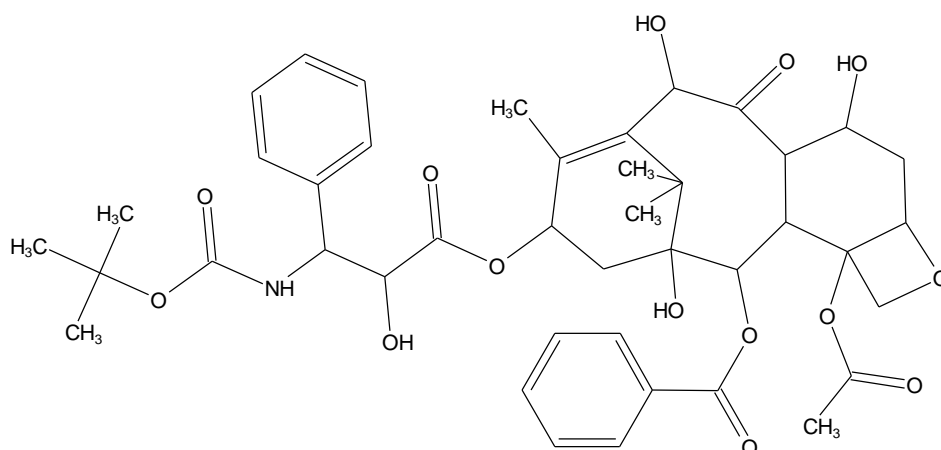
Fluoroflebamat



Entinostat



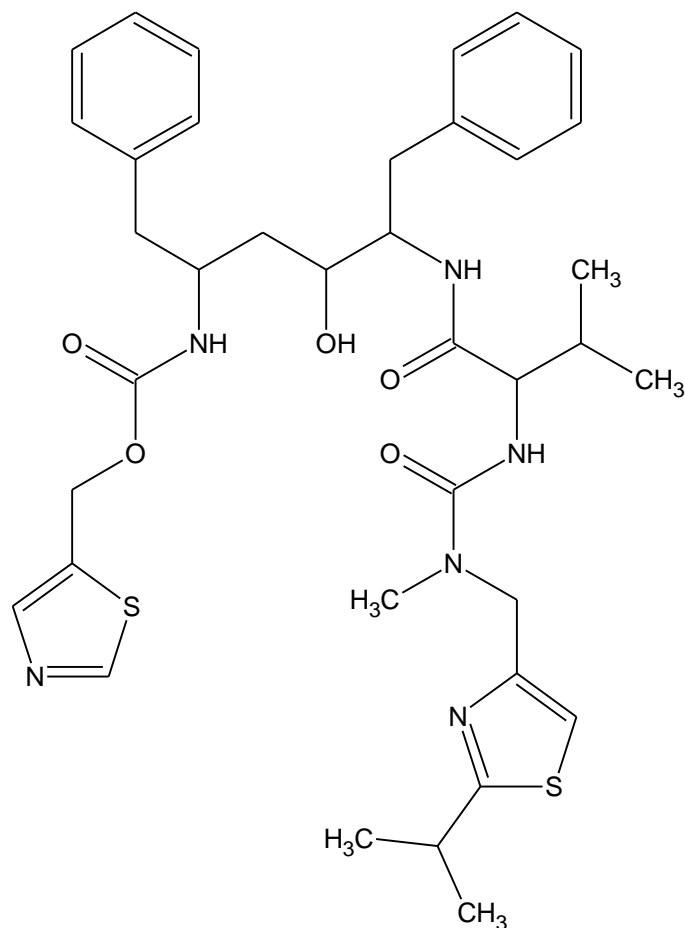
Docetaksel



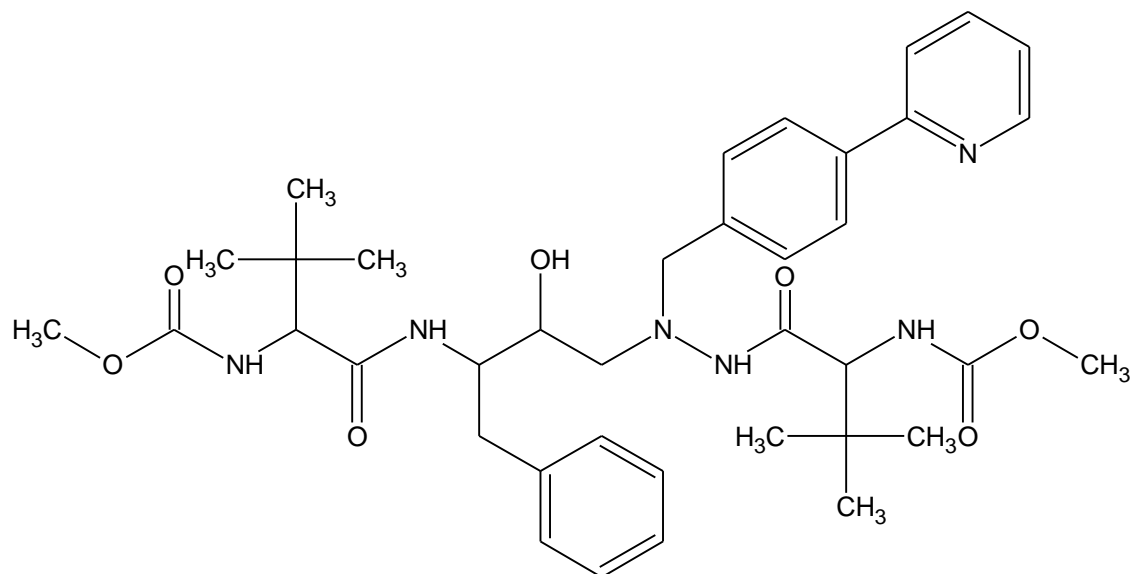
Powyższe leki to cytostatyki. Docetaksel stanowi modyfikację Paklitakselu otrzymanego po raz pierwszy z igieł cisu krótkolistnego. Stosowany jest głównie w

ciężkich przypadkach złośliwych nowotworów piersi, jajników i płuc. Entinostat natomiast znajduje się nadal w trakcie badań klinicznych, które prowadzone są pod kątem zastosowania w leczeniu nowotworów piersi, płuc i chłoniaka Hodgkina.

Ritonavir

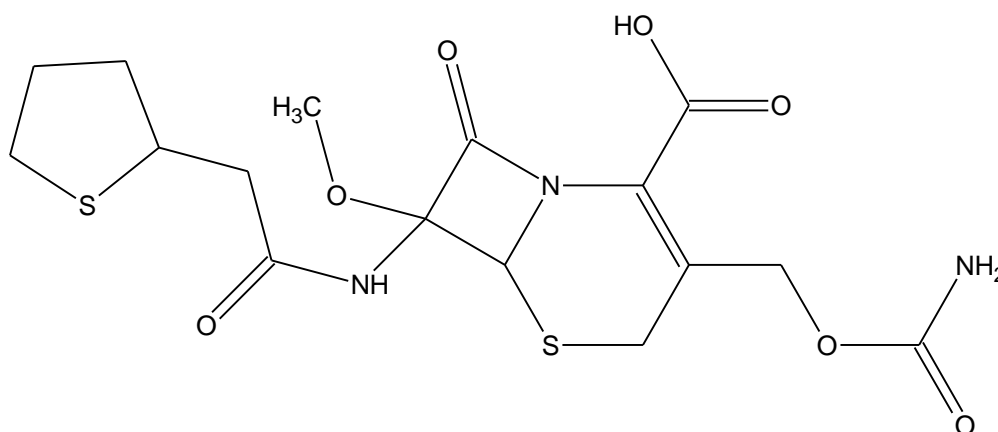


Atazanavir

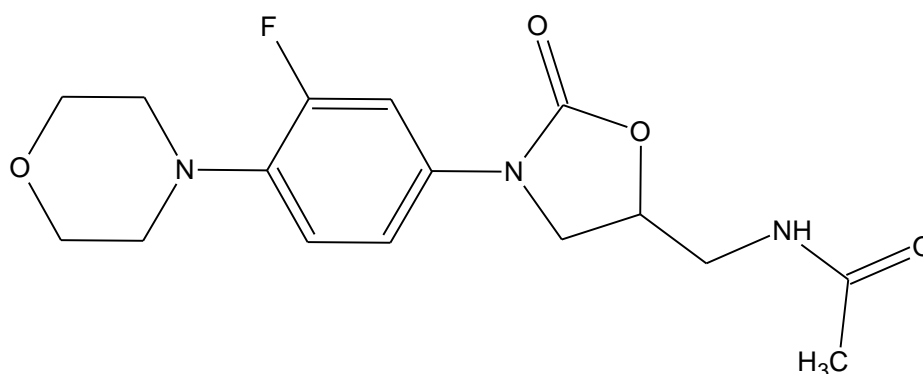


Ritonawir i Atazanawir są inhibitorami proteaz wirusa HIV. Proteaza HIV jest enzymem odpowiedzialnym za rozcinanie wirusowych poliprotein, z których powstają składniki otoczki białkowej wirusa. Przez zablokowanie aktywności tego enzymu powstają niedojrzałe i nie wykształcone w pełni cząsteczki wirusa HIV, które tracą infekcyjność. Ritonawir dodatkowo charakteryzuje się zdolnością zwiększania biodostępności innych leków stosowanych w terapii HAART. Oba te leki zaliczyć można do przedstawicieli grupy leków peptydomimetycznych, do której należy także darunawir.

Cefoksytyna



Linezolid



Cefoksytyna jest antybiotykiem z grupy cefalosporyn II generacji. Jest antybiotykiem beta-laktamowym, który wiąże się z białkami PBP (białka wiążące penicylinę),. Cefoksytyna uniemożliwia tym samym tworzenie wiązań pomiędzy warstwami peptydoglikanu z których budowana jest ściana komórkowa bakterii.

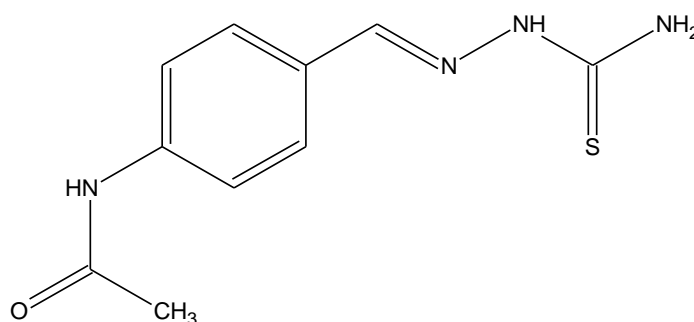
Linezolid jest antybiotykiem z grupy oksazolidynonu. Wiąże się on z rybosomalnym RNA bakterii, co zaburza proces translacji białka bakteryjnego jeszcze

we wczesnej fazie. Z tego powodu należy do skutecznych antybiotyków, ale stosowany jest tylko w warunkach szpitalnych po wykonaniu badań wrażliwości bakterii.

2.7. Aktywność biologiczna tiosemikarbazonów

Tiosemikarbazony TSC są związkami obdarzonymi szeroką gamą właściwości chemicznych, również tych odpowiedzialnych za ich aktywność biologiczną. Początki zainteresowania właściwościami farmakologicznymi TSC sięgają lat 40 XX wieku. Badania prowadzone były wówczas głównie pod kątem zastosowania ich w leczeniu gruźlicy. Pierwszym lekiem wprowadzonym na rynek ze strukturą tiosemikarbazonu był tioacetazon. W momencie wprowadzenia na rynek był to jedyny skuteczny lek przeciwko prątkowi gruźlicy.

Tioacetazon

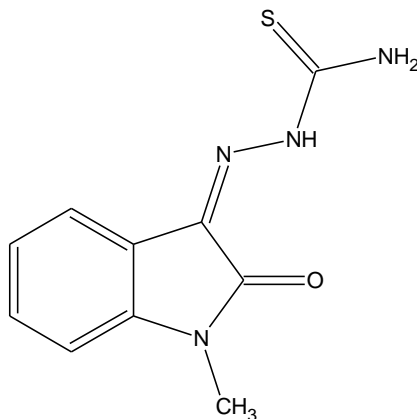


Przeciw prątkowej aktywności TSC uwagę poświęcały kolejne grupy naukowców w następnych dekadach ^{23 24 25 26 27}. Wprowadzono do lecznictwa między innymi Conteben i Solvoteben ²⁸. Odkrycia te przyczyniły się do wzrostu zainteresowania tą grupą funkcyjną i w ciągu ostatnich 20 lat możemy zaobserwować szczególnie wzmożoną koncentrację uwagi nad tą grupą związków. Dowiedziono w kolejnych publikacjach właściwości przeciwnowotworowych, antygrzybiczych, przeciwwirusowych, czy przeciw pasożytniczych. Szczególną uwagę poświęcano połączeniom TSC z izatyną, pochodnym acetofenonu i propiofenonu oraz fenyloacetonem ²⁹.

W 1965 roku wprowadzono na rynek najbardziej znany lek zawierający w

strukturze tiosemikarbazon – metisazon. Znalazł on zastosowanie medyczne w leczeniu ospy. Jest to lek przeciwwirusowy hamujący syntezę mRNA .

Metisazon



Zainspirowało to dalsze badania nad antywirusowymi właściwościami TSC³⁰. Opracowano szereg pochodnych aldehydu nikotynowego, acetofenonu i propiofenonu, również z grupą aminową przy atomie węgla α . Związki tego typu posiadają zdolność hamowania enzymów kruzeiny i trypanotyonu, co jest istotne w zwalczaniu choroby Chagasa wywołanej przez świdrowce^{31 32 33 34 35 36}.

Pochodne acetofenonu oprócz ich właściwości przeciwpasożytniczych i antybakteryjnych, wykazały również zdolność aktywacji tyrozynazy odpowiedzialnej za produkcję barwnika melaminy. Na takie substancje występuje zapotrzebowanie przede wszystkim w Chinach, gdzie jasna karnacja świadczy o pozycji społecznej i w sprzedaży można znaleźć kosmetyki zawierające substancje wybielające³⁷.

Obecnie prowadzi się badania nad potencjalnymi lekami przeciwwirusowymi i nowymi cytostatykami przez łączenie tiosemikarbazydu z pochodnymi izatyny. Podejrzewa się, że tak powstałe struktury nie będą podatne na zjawisko wielolekooporności, która jest spowodowana przez nadaktywność transporterów błonowych, głównie glikoproteiny-P (P-gp)^{38 39}.

Zainteresowanie wzbudza także zdolność kompleksowania metali przez tiosemikarbazon. Tak powstałe struktury, zwykle odbiegają znacznie właściwościami od pojedynczych ligandów i wykazują specyficzne właściwości biologiczne. Podążając tą ścieżką opracowano kompleksy niklu i miedzi z tiosemikarbazonami

mentonu i pirydoksalu hamującymi replikację wirusa HIV⁴⁰. Podobne badania prowadzono z pochodnymi indanonu pod kątem zastosowania przeciwko wirusowi HCV wywołującemu wirusowe zapalenie wątroby typu C⁴¹. Zdolność kompleksowania żelaza przez połączenia TSC z morfoliną i piperazyną mogą stworzyć nowe trendy w terapii przeciwnowotworowych. Komórki nowotworowe wykazują zwiększone zapotrzebowanie na żelazo, które jest niezbędne do sprawnego funkcjonowania reduktazy rybonukleotydu odpowiedzialnej za syntezę DNA. Selektynie działające chelatory żelaza mogą skutecznie opóźnić rozrost komórek rakowych⁴². Wszechstronne właściwości farmakologiczne kolejnych kompleksów TSC przedstawił rumuńsko-mołdawski zespół, który opracował ich charakter biologiczny z miedzią, wanadem oraz niklem wobec bakterii i grzybów⁴³.

Duże nadzieje wiąże się z możliwością opracowania skutecznego leku przeciw wirusowi Denga, który infekuje co roku około 50 mln osób na świecie. Badania w tym kierunku prowadzono nad połączeniami indolowych pochodnych tiosemikarbazonów z aminokwasami. Okazało się, że struktury takie hamują zdolność replikacji wirusa, co może być związane z oddziaływaniem podstawników aminokwasowych z wirusowym białkiem NS3⁴⁴.

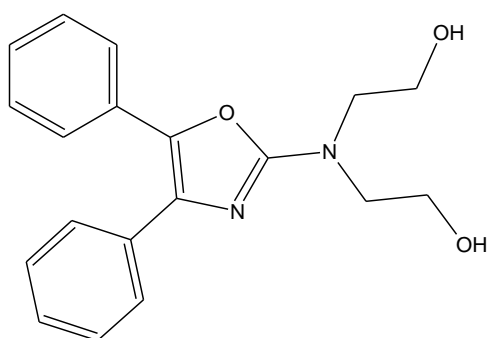
Obecnie głównym problemem uniemożliwiającym powszechne zastosowanie kliniczne pochodnych tiosemikarbazonów mimo obiecujących aktywności biologicznych to wysoka cytotoksyczność otrzymanych związków oraz niska biodostępność spowodowana podatnością do agregacji cząstek. Tą ostatnią niedogodność częściowo można niwelować przez kompleksowanie lub wprowadzenie grupy aminowej do związku. Chlorowodorki, które łatwo tworzą aminy znacznie poprawiają biodostępność.

Dotychczasowe odkrycia potwierdzone licznymi publikacjami naukowymi potwierdzają duży potencjał biologiczny związków zawierających tiosemikarbazony w strukturze. Związki takie mogą w przyszłości stać się godnymi uwagi farmaceutykami, które odegrają znaczącą rolę terapeutyczną. Uzasadnia to dalsze badania w tym kierunku, szczególnie w modyfikacji układu katynonu.

2.8. Aktywność biologiczna 2-(3H)-oksazolonów.

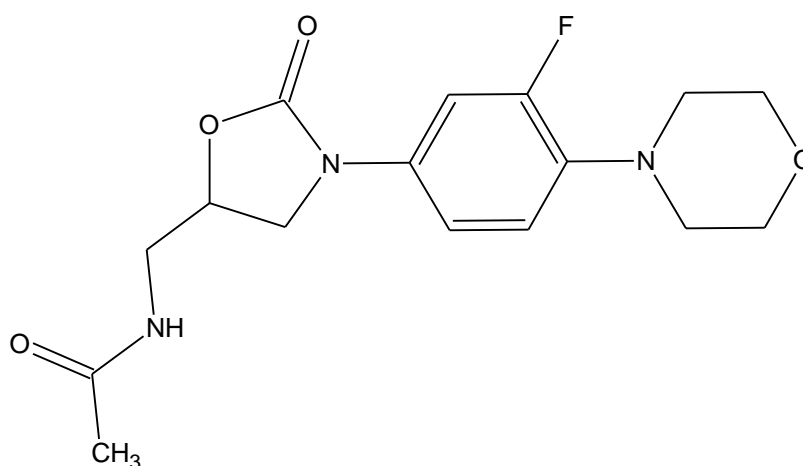
2-(3H)-oksazolony są stosunkowo mało poznaną grupą funkcyjną lecz o dużym potencjale biologicznym. Znaczenie farmaceutyczne obecnie mają pochodne 1,3-oksazolu np. aleglitazar stosowany w cukrzycy, ditazol inhibitor agregacji płytek krwi, czy mubrytinib jako cytostatyk. Wiele oksazoli wykazuje działanie antybakteryjne, przeciwgrzybiczne, przeciwmalaryczne, przeciwwirusowe, czy cytostatyczne^{45 46 47 48 49 50 51}.

Ditazol

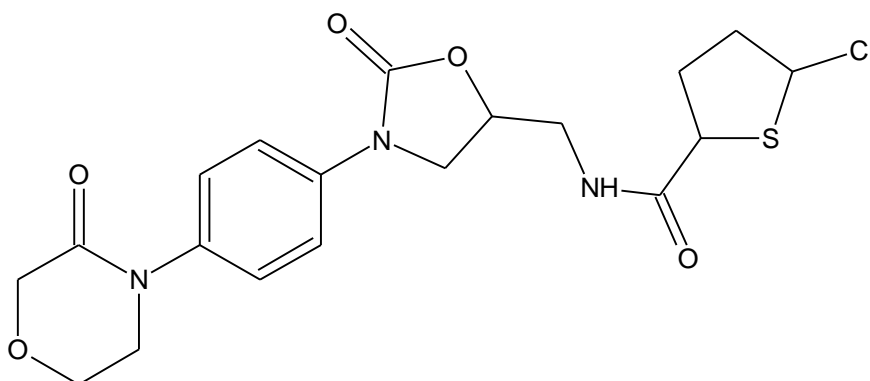


Najbardziej zbliżone strukturą do 2-(3H)-oksazolonów są oksazolidyny, których pochodne stosowane są jako antybiotyki np. linezolid, posizolid, radezolid, czy przeciwzakrzepowy Riwaroksaban znany pod nazwą handlową Xarelto.

Linezolid

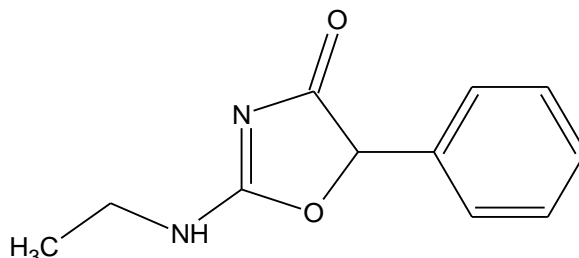


Rywaroksaban (Xarelto)



Natomiast z grupy oksazolonów znaczenie kliniczne zyskały pochodne 4-oksazolonu, które stanowią szeroką grupę leków psychotropowych takich jak fenzolon, cyclazodon lub reclazepam.

Fenzolon



Dlatego u 2-(3H)-oksazolonów można, również spodziewać się szerokiej aktywności antypatogennej ⁵².

Ograniczone badania, które dotychczas przeprowadzono na tej grupie związków potwierdziły te przypuszczenia. Obiecujące wydają się właściwości przeciwnowotworowe ⁵³. Udało się również opracować selektywne inhibitory cyklooksygenazy prostoglandynowej COX-2, co jest istotne dla projektowania leków przeciwzapalnych nowych generacji ^{54 55}.

Optymistycznie prezentują się właściwości neonicotynoidowe. Neonicotynoidy są to związki opracowane w latach 80-ty XX wieku, które oddziałują na receptory nikotynowe parasympatycznego układu nerwowego. Substancje o

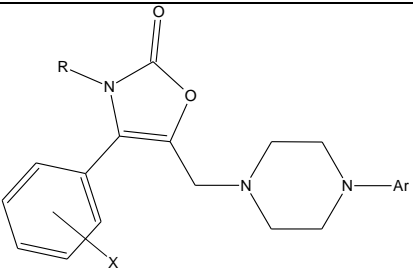
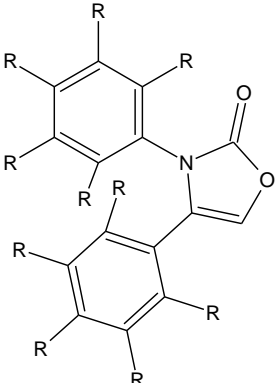
takich właściwościach stosowane są obecnie jako insektycydy ⁵⁶.

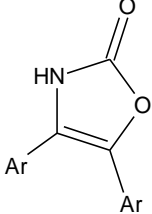
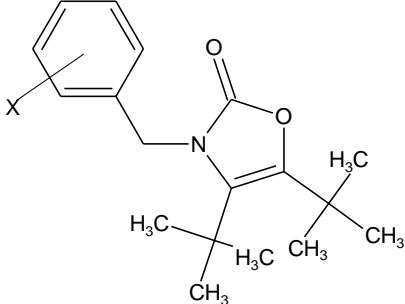
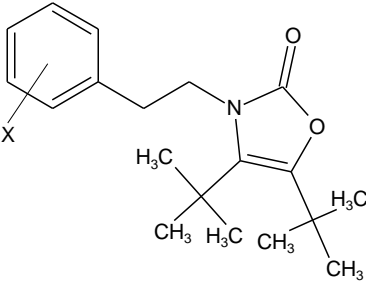
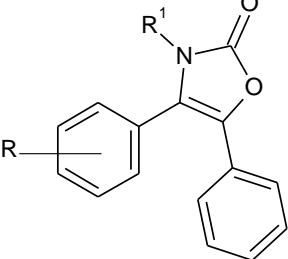
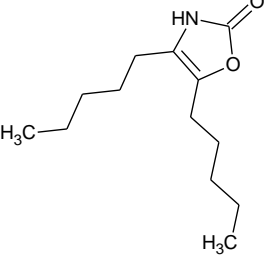
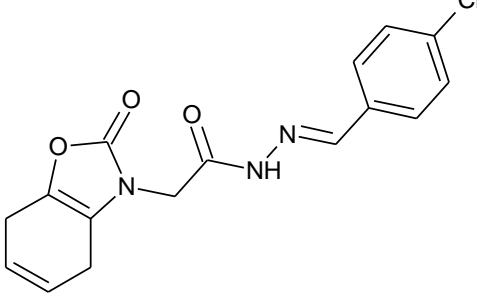
Znane są także publikacje i patenty, które prezentują strukturę 2-(3H)-oksazolonów pod kątem syntezy leków przeciwpsychotycznych ^{57 58}, kardiologicznych ⁵⁹, czy agonistów receptora FXR odpowiedzialnego między innymi za regulację poziomu kwasów żółciowych i triglicerydów w wątrobie. Z dysfunkcją tego receptora związana jest np. miażdżyca i choleostaza ⁶⁰.

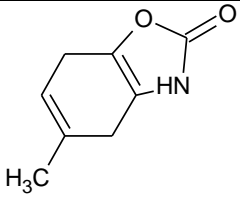
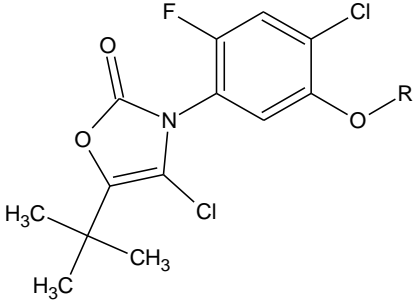
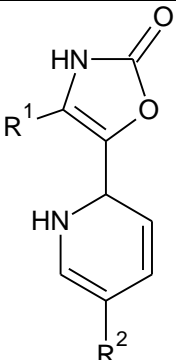
Wyjątkowo interesująca jest koncepcja syntezy pochodnych 4-karboksy oksazolonów jako analogów dwupeptydów, co może przyczynić się do opracowania struktur białkowych o znaczeniu biologicznym. Motyw ten ma szczególne znaczenie w badaniach nad lekami peptydomimetycznymi i może się okazać wiodącym trendem w nowoczesnej chemii medycznej i farmakologii ⁶¹.

Przykładowe struktury 2-(3H)-oksazolonów i ich aktywność biologiczną przedstawiono w **tabeli 2**.

Tabela 2

Lp.	wzór	aktywność	źródło
1		neurotropowa	58
2		przeciwnowotworowa	53

3		przeciwnowotworowa	53
4		Agonista receptora FXR	60
5		Agonista receptora FXR	60
6		Inhibitory COX-1	54
7		Aktywność kardiotoniczna	59
8		Przeciwbólowa, przeciwzapalna	62

9		Inhibitor synteazy tlenku azotu	63
10		Działanie fitotoksyczne	64
11		kardiotoniczna	59

2.9. Aktywność biologiczna 1,4-Izochinolinodionów.

Właściwościom biologicznym izochinoliny poświęcone jest zdecydowanie mniej publikacji aniżeli chinolinie. Przyczyną tego może być fakt większej toksyczności pochodnych izochinoliny w porównaniu do chinoliny. Wyjątkowo groźna jest neurotoksyczność, którą charakteryzuje się w szczególności tetrahydroizochinolina powstająca w organizmie z katecholoamin i aldehydu octowego w wyniku reakcji Picteta-Spenglera. Podejrzewa się ją o zdolność do inicjacji apoptozy w neuronach dopaminowych, co może być przyczyną choroby Parkinsona. Dlatego mimo szerokiej właściwości biologicznych mało jest pochodnych tetrahydroizochinoliny, które wykazywałyby użyteczność farmaceutyczną

65

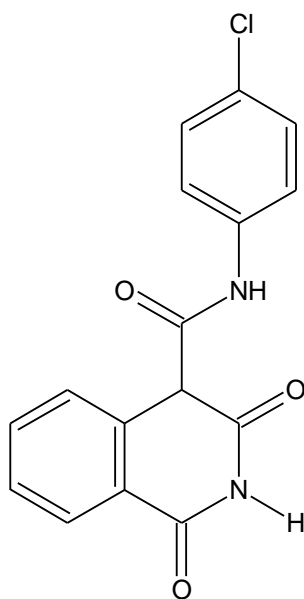
Na strukturze izochinoliny zbudowane są naturalne alkaloidy występujące w roślinach. Wyróżnić tu można papawerynę, która ma zastosowanie medyczne jako silny lek rozkurczający mięśnie gładkie. Inne alkaloidy izochinolinowe to chelidonina,

narkotyka, emetyna, glaucyna, berberyna oraz wiele innych⁶⁶.

Z syntetycznych pochodnych izochinoliny zastosowanie znalazła chinizokaina jako miejscowy anestetyk oraz moksaweryna i drotaweryna jako spazmolityk. Z kolei z pochodnych uwodornionych izochinoliny o zastosowaniu medycznym wymienić można chinapryl i debrizokainę będące lekami hipotensyjnymi, famotynę o właściwościach przeciwwirusowych, tetrabenazynę będącą lekiem neurologicznym, tetrochinol o właściwościach sympatykomimetycznych, przeciwbólową metofolinę działającą na receptory opioidowe, czy solifenacyne będącą antagonistą receptorów muskarynowych. Publikacje naukowe donoszą o prowadzonych badaniach na znacznie szerszą skalę między innymi w kierunku aktywności przeciwwirusowych⁶⁷, przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych⁶⁸, przeciwnowotworowych^{69 70 71}, przeciwpadaczkowych⁷², czy inhibitorów fosfodiesterazy⁷³

Główną uwagę w niniejszym rozdziale skupimy na pochodnych uwodornionych izochinoliny zawierających funkcję karbonylową. Znane są już takie związki jak minalrestat i tesikam, które odpowiednio są badane pod kątem zdolności inhibicji reduktazy aldozowej⁷⁴ oraz właściwości przeciwzapalnych.

Tesikam



Wiele takich struktur znajduje się w trakcie zaawansowanych badań klinicznych. Zidentyfikowano wśród nich inhibitory kaspaz⁷⁵, inhibitory deacetylaz histonów^{76 77}, czynniki przeciwnowotworowe^{78 79}, lub leki kardiologiczne⁸⁰. Analiza pochodny izochinolinylne zarówno tych pochodzenia naturalnego jak i związków otrzymanych w laboratoriach dowiodła, że wykazują one zmienną, szeroką aktywność biologiczną. Najbardziej istotny dla chemii medycznej wydaje się być wpływ tej grupy związków na enzymy odpowiedzialne za procesy apoptozy. Może to mieć szczególne znaczenie w opracowywaniu przyszłych leków neurologicznych, gdyż podejrzewa się, że apoptoza odgrywa kluczową rolę w zaburzeniach neurodegeneracyjnych. Uwagę także zwraca możliwość stosowania struktur opartych na izochinolinie jako bloków budulcowych w celach dalszych modyfikacji, jak np. połączeń z tiosemikarbazonem znanym z działania przeciwnowotworowego⁸¹. Badania takie mogą otworzyć drogę do dalszego rozwoju, co może zaowocować opracowaniem nowatorskiej biblioteki związków o szerokim zakresie farmakologicznym.

Przedstawiona w niniejszej pracy metoda syntezy 1,4-izochinolinodionów opartej na reakcji Bischlera-Napieralskiego pochodnych karbaminianowych 2-amino-1-fenylpropan-1-olu nie była nigdy wcześniej opisywana w literaturze. Tym samym uzupełnia to kompendium wiedzy o strukturze 1,4-izochinolinodionów, zwłaszcza, że w literaturze nie znajdziemy wiele informacji na ich temat.

2.10. Koncepcja koniugacji peptydów z pochodnymi katynonu.

Aktywność biologiczna peptydów i wywodzących się z nich białek jest dobrze znanym faktem. Wiele znanych peptydów wykazuje szeroką gamę właściwości biologicznych. Podobnie działają związki peptydowe pochodzenia naturalnego jak np. przeciwwirusowe Magaininy znajdujące się w skórze żaby afrykańskiej⁸², czy trujące egzotoksyny produkowane przez bakterie. Białka są substancjami o wyjątkowo specyficznych i selektywnych właściwościach, dzięki czemu w organizmach odgrywają rolę przekaźników, enzymów, receptorów, transporterów, toksyn obronnych, czy interferonów. Biorą również udział w procesie

replikacji DNA. Czyni to z białek i peptydów struktury niezwykle fascynujące o nieograniczonym potencjale biologicznym.

Wiele białek znajdujących się w organizmach do dzisiaj ma nie wyjaśnione funkcje i właściwości. Szczególnie białka pochodzenia wirusowego odznaczają się nieprzewidywalnymi właściwościami i mogą okazać się kluczem do opracowania metod pozwalających na skorelowanie ich struktur z parametrami chemiczno-biologicznymi. Wiele wirusów stanowi biologiczne czynniki mutagenne zdolne do wywoływania nowotworów. Niestety mechanizm transformacji nowotworowej komórki nie jest do końca poznany, ale wiadomo, że białka wirusowe mają zdolność oddziaływania na wiele czynników komórkowych, co zakłóca procesy regulacji cyklu komórkowego. Ze znanych wirusów onkogennych wymienić można wirusa HTLV wywołującego białaczkę, HPV odpowiedzialnego za raka szyjki macicy, HHV4 inaczej Epsteina Barra będącego przyczyną chłoniaka Burkitta lub raka jamy nosowo-gardłowej, czy HCV wywołującego rak wątroby^{83, 84, 85, 86, 87}.

Podjezuwa się, że wirusy, lub elementy peptydowe ich struktur zdolne są do indukowania chorób autoimmunologicznych, alergicznych, czy chorób ekogenetycznych, w których wirusy mogą okazać się tym warunkiem środowiskowym niezbędnym lub przyczyniającym się do zainicjowania procesu chorobowego. Białka wirusowe mogą bezpośrednio łączyć się z DNA lub wpływać na jego syntezę oraz syntezowanych przez DNA białek. Przy czym nie ma pewności, czy za indukcję chorób odpowiedzialne mogą być same wirusy, czy substancje białkowe będące ich elementem, które również są zdolne do wywoływania odpowiedzi immunologicznej^{88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95}.

Wprawdzie część prowadzonych badań nie wykazała jednoznacznie, aby obecność konkretnego wirusa w organizmie zawsze doprowadzała do procesu chorobowego, jednak sądzi się, że polimorfizm genetyczny jest przyczyną zróżnicowanej reakcji populacji na ten sam patogen. Inaczej mówiąc część osób może posiadać genetyczną predyspozycję do nieprawidłowej reakcji na czynniki nie szkodliwe dla większości ludzi. Sprawia to, że układ odpornościowy jest niepowtarzalny i specyficzny u każdego człowieka niczym odcisk palca⁹⁶.

Sformułowana została w ten sposób hipoteza o możliwości indukowania chorób autoimmunizacyjnych przez białka będące elementami struktury wirusów poprzez zjawisko mimikry molekularnej lub mutację w DNA odpowiedzialnym za

syntezę cytokin, czy interleukin^{97, 98}. Często choroby te ujawniają się po przebytej infekcji wirusowej, w stanach osłabienia odporności, sytuacjach stresowych, u kobiet po przebytej ciąży, czy osób u których zastosowano nie właściwie antybiotykoterapię, lub nadużywających leków objawowych w pozornie nie groźnych infekcjach, co pozwala im na prowadzenie aktywnego trybu mimo choroby. Może to być skutkiem przenikania białek wirusowych do głębszych partii organizmu, czy trudniej dostępnych organów wskutek osłabienia układu odpornościowego. Ciekawostką jest, że na stwardnienie rozsiane rzadko chorują ludzie zamieszkującą Azję Wschodnią, lecz jeśli zamieszkają w strefie klimatu umiarkowanego stają się na tą chorobą tak samo wrażliwi jak rodowici mieszkańcy. Może to być wynikiem większej podatności na infekcje wirusowe w klimacie umiarkowanym spowodowaną większą wahliwością temperaturą. Podobna hipoteza dotyczy rzadkiego schorzenia neurologicznego o podłożu autoimmunologicznym zespołu Guliaina-Barrego. Podejrzewa się, że i w tym przypadku wirusy są odpowiedzialne za produkcję patologicznych przeciwciał w osłabionym organizmie^{99, 100}.

Interesujące są również przypadki interakcji pomiędzy białkami wirusowymi wchodzącymi w skład wadliwie przygotowanych szczepionek np. DPT¹⁰¹, Trivirix, czy Pluserix, a organizmem, co znane jest jako tzw. niepożądane odczyny poszczepienne w skrócie NOP. Zjawisko to stało się jednym z bodźców do opracowania teorii mimikry molekularnej. Polega ona na oddziaływaniu pomiędzy antygenami drobnoustrojów, a tkankami organizmów wyższych w wyniku podobieństwa strukturalnego, serologicznego i funkcjonalnego konkretnych białek. Podobieństwo to może wynikać zarówno z podobnej sekwencji aminokwasów lub podobnej konformacji cząsteczek. Zjawisko mimikry molekularnej jest przyczyną nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej organizmu gospodarza, co prowadzi do różnych stanów chorobowych, między innymi chorób autoimmunizacyjnych, alergicznych, czy neurodegeneracyjnych, co jest szczególnie spotykane po zaszczepieniu dzieci o nie w pełni wykształconym układzie odpornościowym, z predyspozycjami genetycznymi lub innymi dysfunkcjami układu immunologicznego^{102, 103, 104, 105, 106, 107}.

Białka wirusowe zarazem strukturalne pełniące rolę ochronne jak i niestrukturalne pełniące najczęściej rolę enzymatyczne wspomagające replikację, wspomagające przenikanie wirusa do komórki, czy hamujące mechanizmy obronne

gospodarza np. interferony, posiadają predyspozycje do ingerowania w układ immunologiczny. Wynika to z ich zdolności zmieniania metabolizmu zakażonej komórki poprzez blokowanie komórkowych syntez białek, kwasów nukleinowych, czy też modyfikowanie syntez błon komórkowych. Za przykład może posłużyć białko niestrukturalne NS5A oraz białko strukturalne E2 wytwarzane przez wirusa HCV. Oba unieczynniają interferon- α przez wiązanie się jego kinazą białkową, co jest przyczyną oporności wirusa HCV na leczenie interferonem- α . Białko NS5A dodatkowo zaburza prawidłowy metabolizm lipidów, powodując stłuszczenie wątroby u zakażonych tym wirusem ¹⁰⁸.

Niestety, dokładne badanie białek izolowanych z organizmu jest ciągle tematem trudnym. Białka nigdy nie występują samodzielnie, a w grupie często z setkami, lub tysiącami innych białek o różnym pochodzeniu, z którymi często tworzą kompleksy lub duże zespoły enzymatyczne jak proteasomy lub replisomy. Samodzielne białka mają wówczas zupełnie odmienne właściwości od takich zespołów, a ingerencja obcych białek w takie struktury może wywołać poważne zaburzenia w organizmie. W takich sytuacjach często nie ma pewności, czy uzyskany materiał jest tym czystym białkiem, które nas interesuje i czy nie uległo procesom degeneracyjnym w trakcie wydzielania. Przedostanie się obcych substancji białkowych do krwi może być czynnikiem wywołującym reakcje autoimmunologiczne, czy alergiczne. W normalnych warunkach obce białka są albo atakowane przez układ odpornościowy, albo poddawane procesom trawienia przez układ pokarmowy, których rozbija je na nieaktywne aminokwasy. Gdy przedostaną się do krwiobiegu mogą doprowadzić do trwałych zmian w organizmie wskutek reakcji np. z DNA, receptorami lub transporterami białkowymi.

Zagadkowość mechanizmów immunologicznych białek dodatkowo podkreśla fakt istnienia prionów i ich działania patogennego. Zaskakujące jest, że te same białka, ale o innej konformacji jak np. priony mogą pełnić zupełnie różne funkcje w organizmie.

Podejrzewa się, że nie tylko same wirusy, a białka strukturalne pochodzenia wirusowego mogą być odpowiedzialne za wiele chorób, które nie są wynikiem działania samego wirusa, a efektem następczym po jego obecności w organizmie. W ten sposób można wysunąć hipotezę, że skoro struktury oparte na peptydach mają tak wyszukane właściwości to realne jest stworzenie syntetycznych związków

naśladujących fizjologiczne białka znajdujące się w organizmach jak np. chemokiny lub białka pochodzenia wirusowego, co może zaowocować opracowaniem związków posiadających zdolność odwracania biegu chorób o nie znanej dotychczas etiologii i patogenezie.

Jeśli udałoby się syntezować białka w oparciu o projektowanie prognozujące ich właściwości, z pewnością otworzyło by to nowe kierunki rozwoju nauki, udostępniając nowe technologie nie tylko dla medycyny i farmacji. Przyszłością wówczas może się okazać suplementacja białek, których brakuje w organizmie wskutek zaburzeń genetycznych, lub posiadających wadliwą strukturę przez co stanowią czynnik chorobowy. Z takim zjawiskiem mamy do czynienia choćby w dystrofii mięśniowej Duchenne'a, czy mukowiscydozie. W dystrofii mięśniowej wskutek mutacji genetycznych brakuje białka dystrofiny, natomiast w mukowiscydozie organizm produkuje glikozylowane białko błonowe CFTR o nieprawidłowej budowie. Białko CFTR odpowiada za tworzenie kanałów chlorkowych w organizmie i zbudowane jest z 1480 aminokwasów. Brak tylko jednego aminokwasu, którym jest fenyloalanina zmienia diametralnie właściwość tego białka doprowadzając do stanu chorobowego.

Obecnie prowadzi się intensywne badania, w kierunku tworzenia leków peptydowych ukierunkowanych na konkretne cele molekularne w stanach terapeutycznych i medycznych takich jak zapobieganie wielolekooporności w leczeniu chorób nowotworowych¹⁰⁹. W użyciu medycznym znajdują się antybiotyki peptydowe takie jak acytracyna, fusafungina, gramicydyny, polimyksyny, luprorelina czy daktynomycyna. Wiele z nich wykazuje właściwości nie tylko bakteriobójcze, ale także przeciwnowotworowe i przeciwwirusowe, pełniąc tym samym funkcję naturalnych barier ochronnych w organizmach żywych^{110, 111, 112, 113}. W związku z rozwijającą się opornością drobnoustrojów na tradycyjne antybiotyki z tym kierunkiem rozwoju wiąże się obecnie duże nadzieje.

Niestety białka, narażone są na procesy trawienne, czy mechanizmy destrukcyjne układu odpornościowego. Ponadto mogą wykazywać liczne działania niepożądane jak reakcje alergiczne, autoimmunologiczne, neurodegeneracyjne. Z tego powodu ten kierunek badań stanowi trudne wyzwanie dla farmakologii.

3. Badania własne

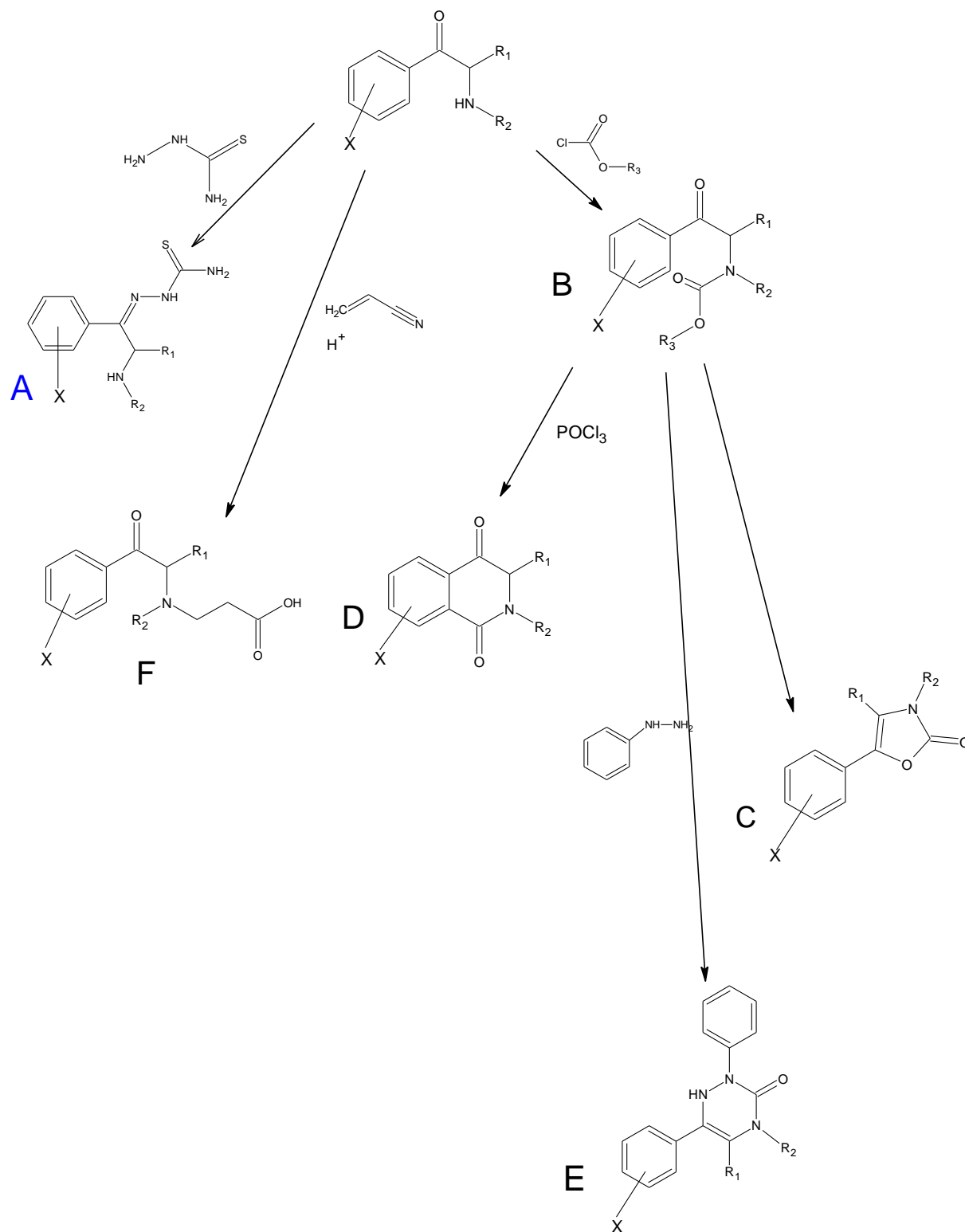
W części pierwszej niniejszej pracy omówiono struktury wielu leków, w strukturze których zidentyfikować można fragmenty zbliżone do katynonu. Na **schemacie 4** przedstawiłem schemat syntezy, w których związek ten stanowił prekursor. Pochodne katynonu stosowałem jako substrat w reakcjach z tiosemikarbazydem i chloromrówczanami. W wyniku reakcji otrzymałem szereg tiosemikarbazonów oraz karbaminianów. Niektóre z otrzymanych produktów poddawałem kolejnym przekształceniom, w wyniku których otrzymano pochodne 2-(3H)-oksazolonu oraz pochodne uwodornionych 1,4-izochinolinodionów. Prowadziłem również reakcję otrzymanych metylokarbaminianów z pochodnymi fenylohydrazyny w celu otrzymania pochodnych tirazyn-3-onów. Pochodne triazyn-3-onu jako związki biologicznie czynne znajdują zastosowanie szczególnie w produkcji pestycydów.

W ramach obecnej pracy w szczególności badałem obszar schematu oznaczony jako B. Badania biologiczne prowadzono pod kątem badania właściwości przeciwgrzybiczych, przeciwbakteryjnych, przeciw pasożytniczych i przeciwnowotworowych. Sprawdzano również zdolność hamowania enzymów acetylocholinoesterazy oraz butyrylocholinoesterazy, które w ostatnim czasie znajdują się w centrum zainteresowania farmakologów za względu na ich znaczenie w terapii choroby Alzheimera.

Cały proces badawczy obejmuje 6 kierunków modyfikacji układów alfa-aminoketonowych A-F. Biblioteka pochodnych karbaminianów została zsyntezowana i przebadana biologicznie. Biblioteka tiosemikarbazonów została zsyntezowana i znajduje się w trakcie badań biologicznych. Otrzymano kilka pochodnych 2-(3H)-oksazolonu i uwodornionych 1,4-izochinolinodionów, co potwierdziło, że reakcje tego typu zachodzą z powodzeniem w zakresie zmienności badanych struktur. Synteza kolejnych pochodnych w celu otrzymania reprezentacyjnej biblioteki do badań biologicznych jest przedmiotem dalszych badań. Prace nad otrzymaniem związków o strukturze E wciąż trwają. Na razie nie udało się uzyskać zadowalających wyników. Związki typu F udało się uzyskać, nie są one jednak finalnymi produktami, które mają zostać poddane badaniom biologicznym. Stanowią one mają półprodukty do otrzymania struktur o budowie peptydowej. Koncepcja syntezy takich związków ma na celu otrzymanie biologicznie aktywnych substancji peptydowych o właściwościach

podobnych do fizjologicznych białek występujących w organizmach żywych.

Schemat 4



3.1. Aktywność biologiczna badanych układów

3.1.1. Projektowanie nowych karbaminianów

Ogólną strukturę syntezowanych karbaminianów przedstawia **wzór 2** oraz **wzór 3**. Otrzymane karbaminiany powstały w oparciu o koncepcję połączenia pochodnych katynonu posiadających naturalne powinowactwo do współczulnego układu nerwowego z grupą karbaminową oddziałującą z przywspółczulnym układem nerwowym. Zgodnie z hipotezą modyfikacja takich związków może prowadzić do potęgowania lub zmiany aktywności odpowiednich prototypowych związków naturalnych. Otrzymałem w ten sposób bibliotekę 41 karbaminianów. Ich badania biologiczne wykazały, że charakteryzują się one zdolnością hamowania aktywności enzymów acetylocholinoesterazy oraz butyrylocholinoesterazy, przy czym związki te charakteryzują się lepszym hamowaniem butyrylocholinoesterazy, aniżeli acetylocholinoesterazy, co jest właściwością rzadką.

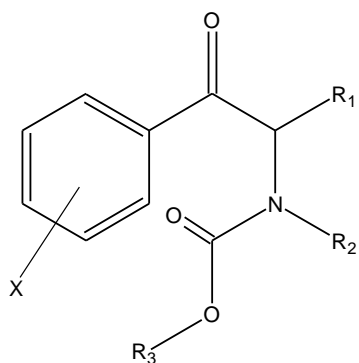
Większość inhibitorów cholinoesteraz ukierunkowana jest w medycynie na leczenie otępienia w chorobie Alzheimera, jednak znajdują one również zastosowanie w chorobie Parkinsona oraz w leczeniu miastenii. Obecnie badana jest także możliwość zastosowania inhibitorów cholinoesteraz jako immunomodulatorów cholinergicznego szlaków przeciwzapalnych¹¹⁴.

Butyrylocholinoesteraza dodatkowo uważana jest za enzym detoksyfikujący w organizmie. Odpowiedzialna jest za rozkład takich substancji jak sukcylocholina, miwakurium, prokaina, kokaina, czy heroina. Dlatego rozważa się stosowanie inhibitorów butyrylocholinoesterazy jako substancji opóźniających metabolizm leków. Mogą one mieć zastosowanie szczególnie do terapeutyków o krótkim czasie działania jak np. sukcylocholina stosowana jako środek zwiotczający mięśnie oddechowe podczas zabiegów intubacji. Obecnie takie zastosowanie kliniczne znalazły nieselektywne inhibitory cholinoesteraz jak neostygmina w połączeniu z bupiwakainą lub ropiwakainą. Podaje się ją z anestetykami w celu wydłużenia działania analgezji zewnątrzoponowej^{115, 116, 117, 118, 119}. Neostygmina i fizostygmina

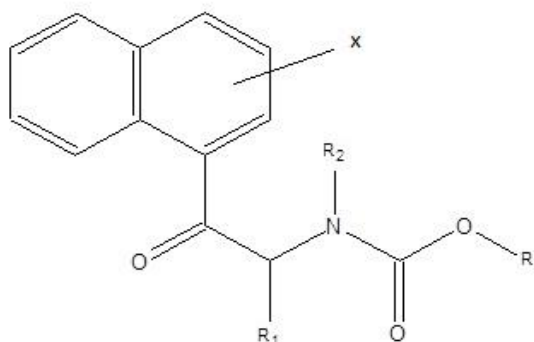
używane są również w celu zniesienia pooperacyjnych skutków działania środków zwiotczających mięśnie będących pochodnymi kurrary na przykład rokuronium ¹²⁰.

Ponadto przeprowadzone badania modelowania zależności QSAR wykazały, że są one ciekawymi układami modelowymi dla takiej aktywności biologicznej ¹²¹.

Wzór 1



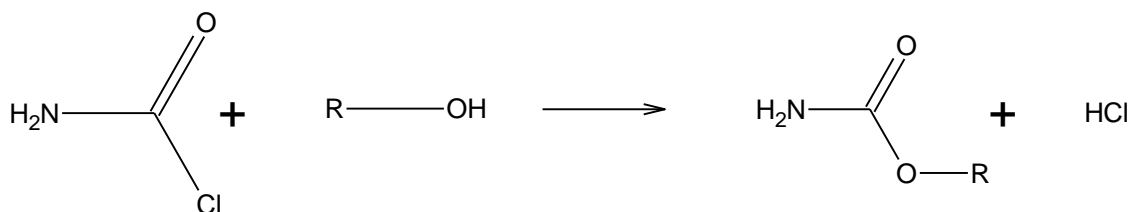
Wzór 2



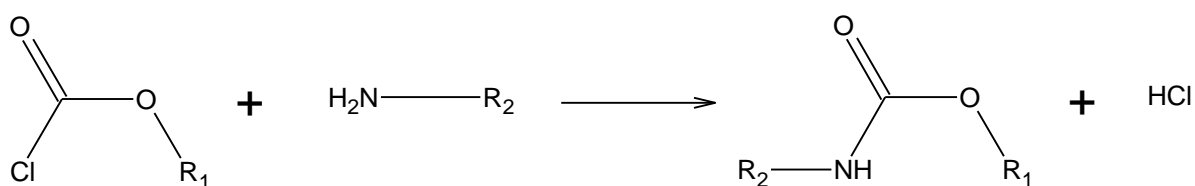
3.1.2. Metody syntezy karbaminianów

Poniżej omówienie podstawowych syntez karbaminianów.

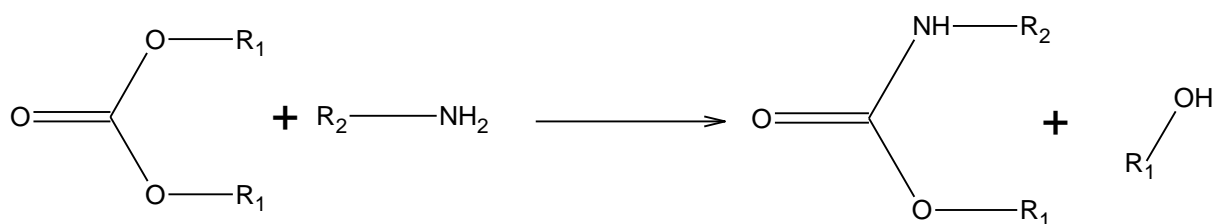
1) Reakcja chlorku karbamyłu z alkoholami:



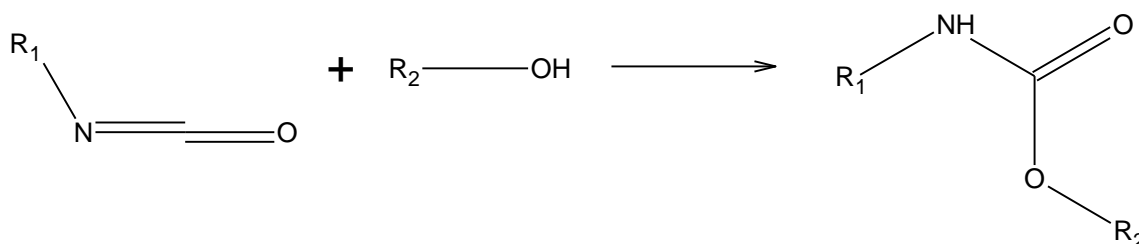
2) Reakcja chloromrówczanów z aminami:



3) Reakcja węglanów alkilowych z aminami:



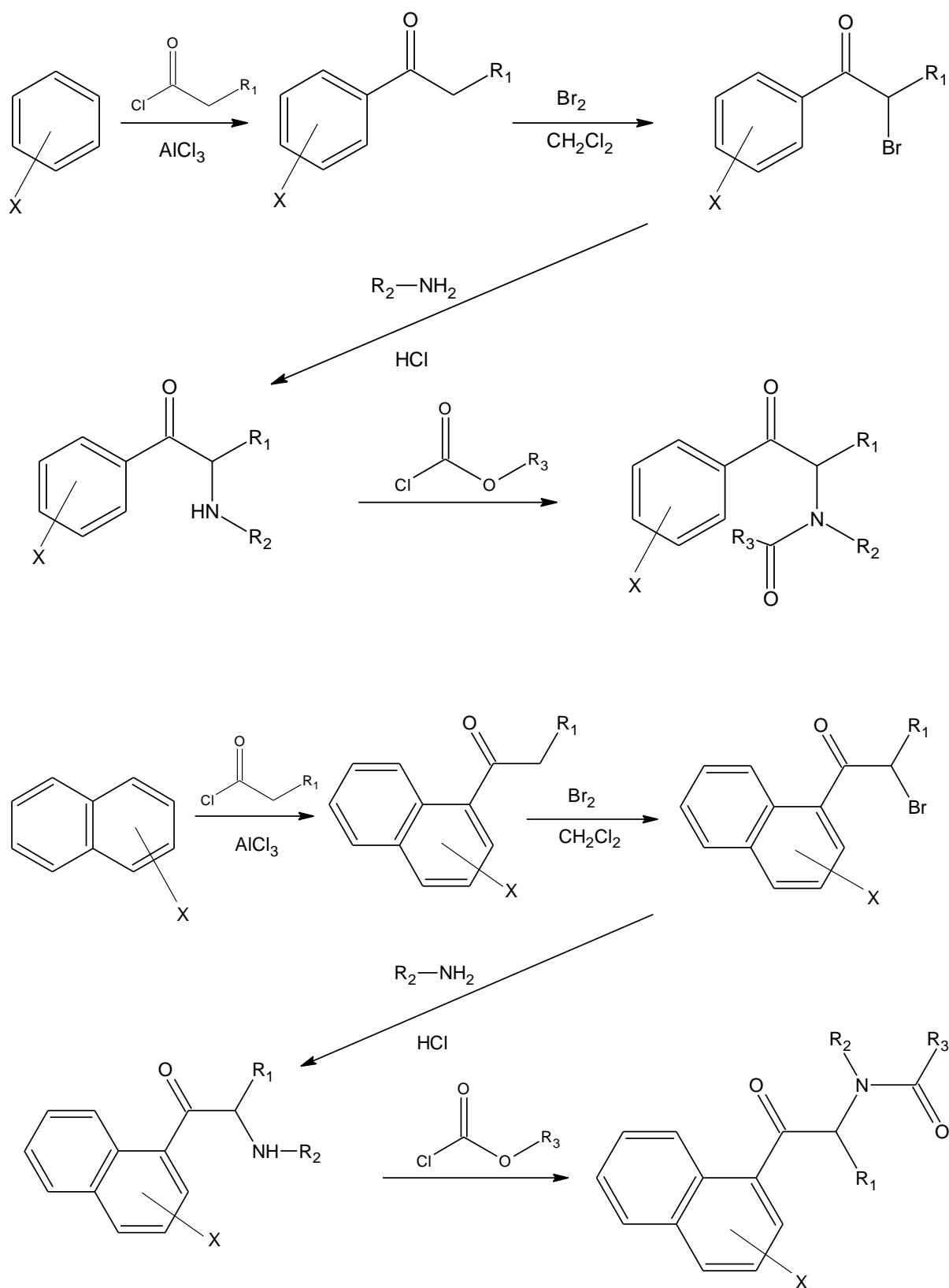
4) Reakcja alkoholi z izocyjanianami:



3.1.3. Synteza oraz otrzymane związki.

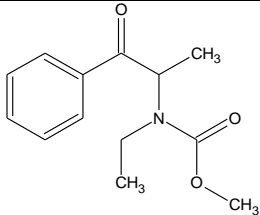
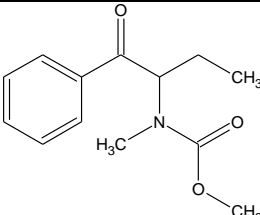
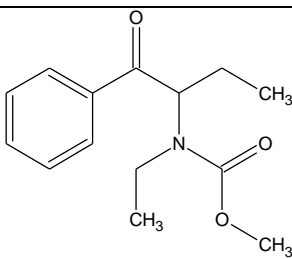
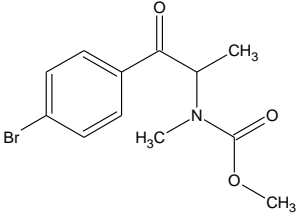
W prowadzonych badaniach zdecydowałem się na otrzymywanie karbaminianów w reakcji z pochodnymi chloromrówczanów. Jest to dogodna metoda otrzymywania karbaminianów, gdy stosujemy jako półprodukty gotowe podstawione aminy np. takie jak pochodne katynonu. Otrzymane w postaci chlorowodorków pochodne katynonu zarówno fenylowe jak i naftylowe, po przeprowadzeniu w stan wolnej aminy poddawałem reakcjom w eterze dietylowym z chloromrówczanami metylu, fenylu oraz benzylu jak pokazano na **schemacie 5**. Następnie po odparowaniu eteru finalny produkt oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent heksan : octan etylu w stosunku 9:1. Wydajności reakcji były wysokie i wynosiły w granicach 90%.

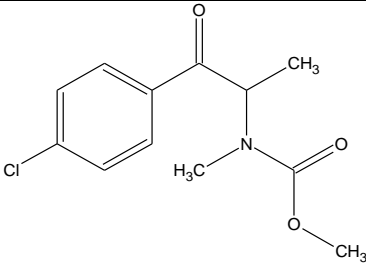
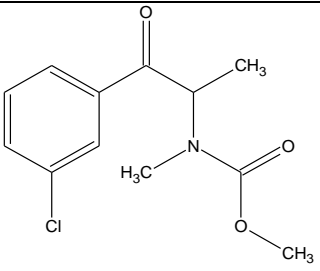
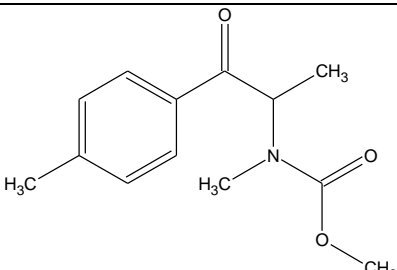
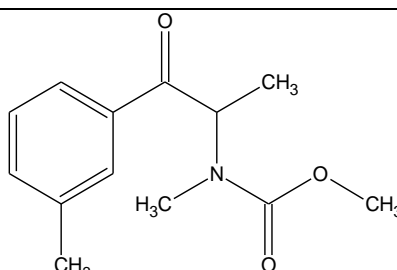
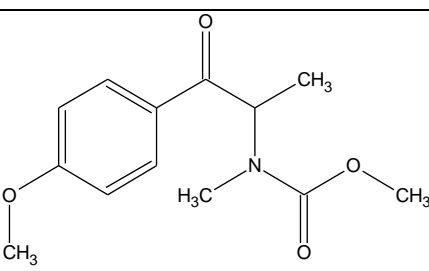
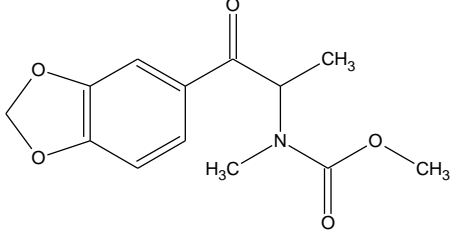
Schemat 5

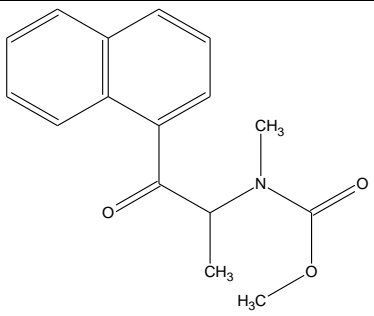


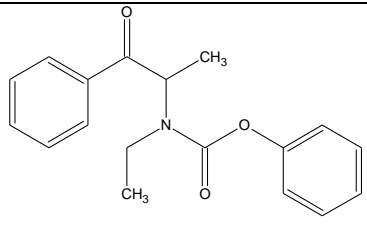
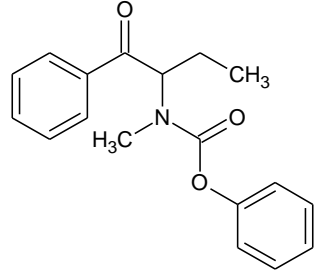
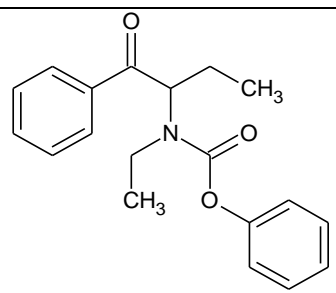
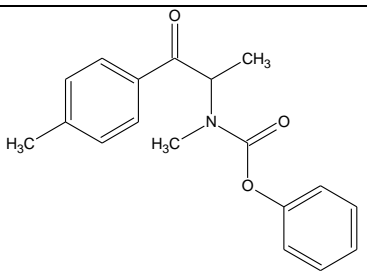
W **tabeli 3** przedstawiłem otrzymane karbaminiany o strukturze określonej tytułowym podobieństwem z katynonem, dla których obliczyłem wartości logP. Z farmakologicznego punktu widzenia wartości logP pokrywając stosunkowo dużą przestrzeń zmienności tego parametru. Z syntetycznego punktu widzenia związki takie powinny charakteryzować się dobrą biodostępnością. Te proste założenia tłumaczą pragmatyczne reguły projektowania badanego szeregu związków 1-41.

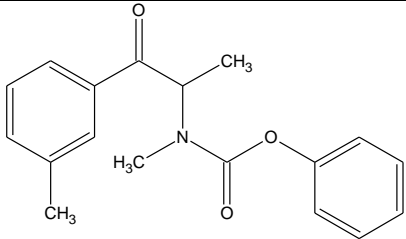
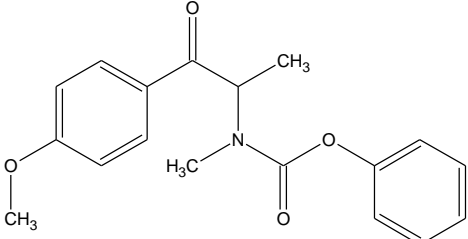
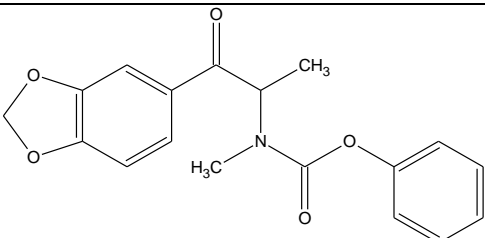
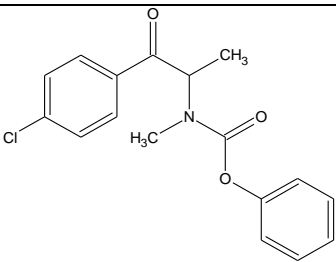
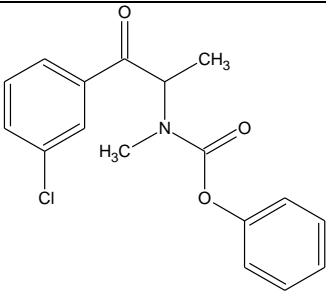
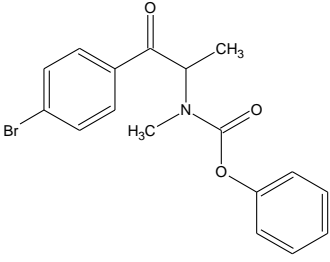
Tabela 3

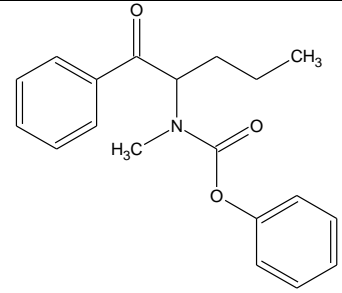
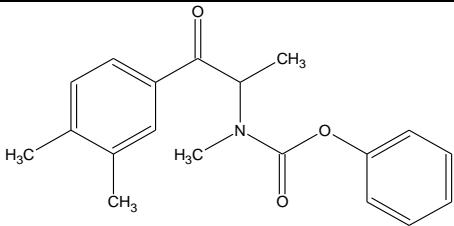
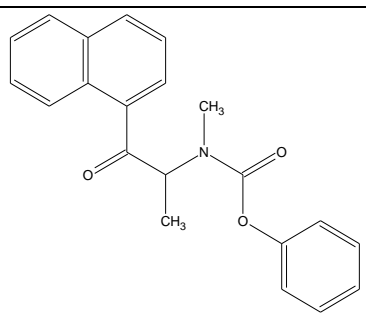
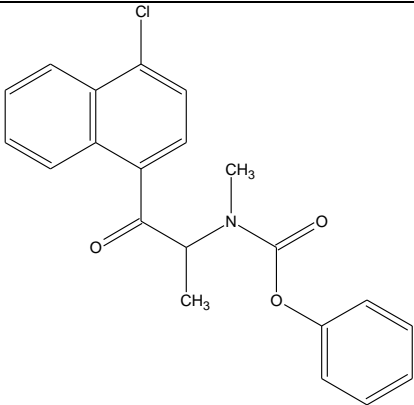
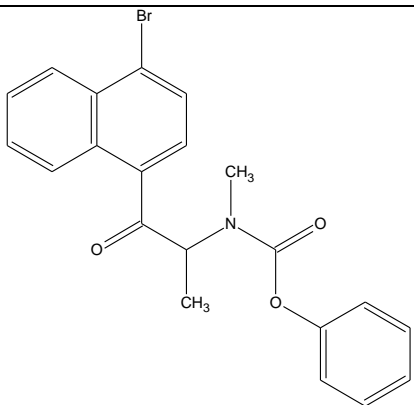
Metylokarbaminiany				
L.p.	wzór	MW	postać	M logP
1		235	Białe krystaliczne ciało stałe	2,05
2		235	Bezbarwny olej	2,21
3		249	Bezbarwny olej	2,58
4		300	Bezbarwny olej	2,48

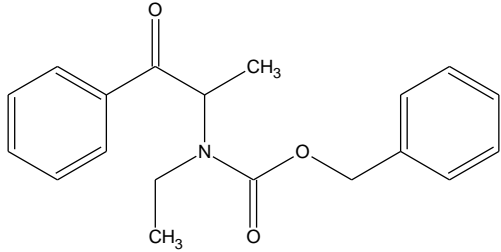
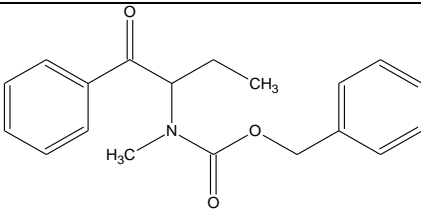
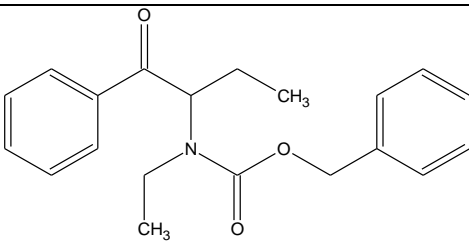
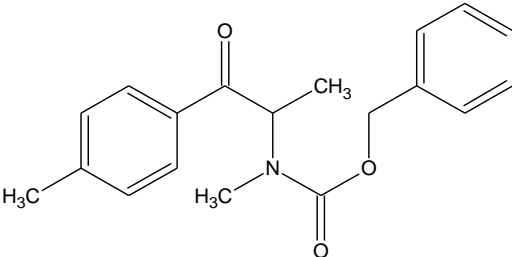
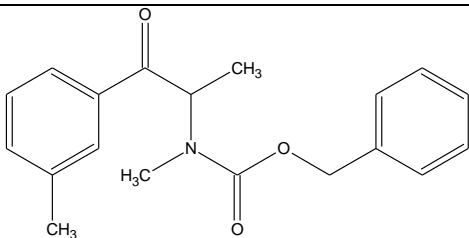
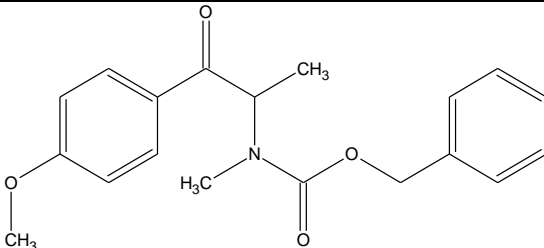
5		255,7	Bezbarwny olej	2,35
6		255,7	Bezbarwny olej	2,32
7		235	Bezbarwny olej	2,12
8		235	Bezbarwny olej	2,09
9		251	Bezbarwny olej	1,73
10		265	Bezbarwny olej	1,56

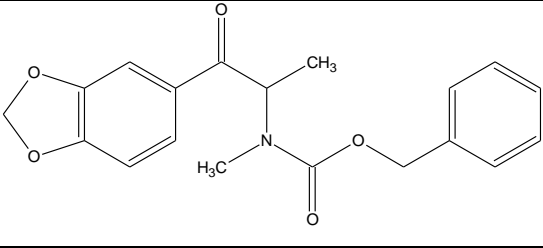
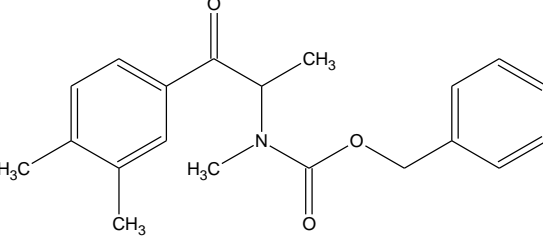
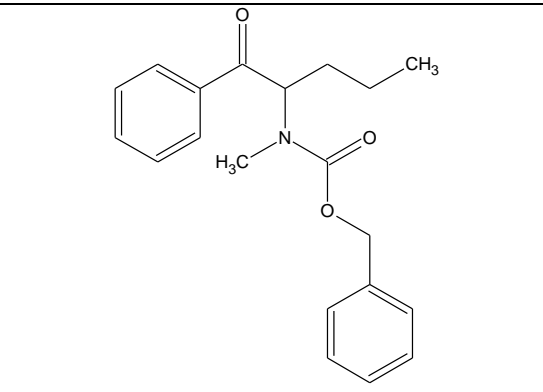
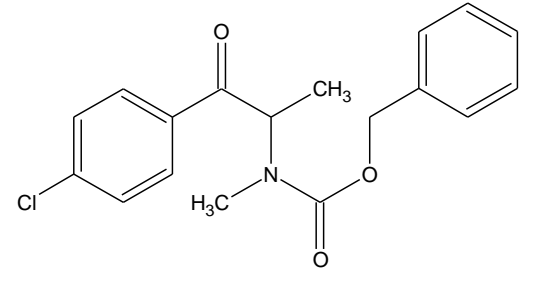
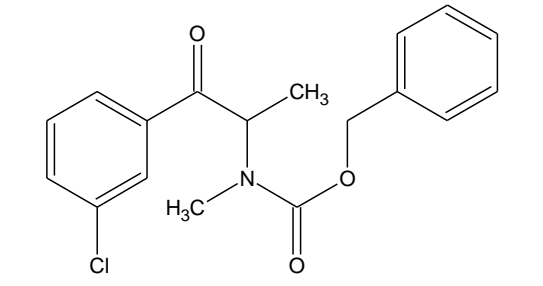
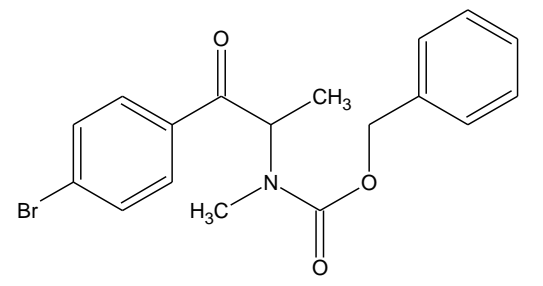
11		271	Bezbarwny olej	2,83
----	---	-----	----------------	------

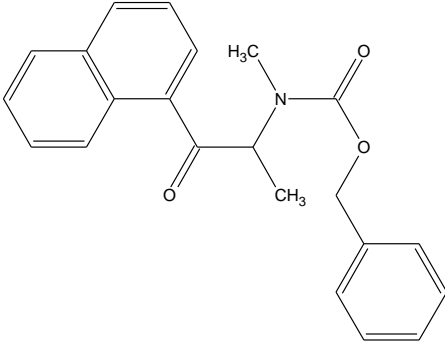
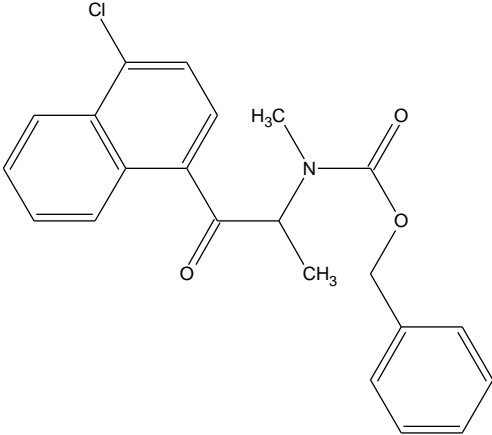
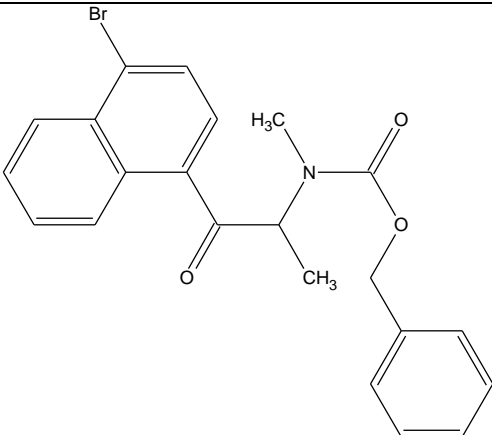
Fenylokarbaminiany				
L.p.	wzór	Mw	postać	M logP
1		283	Żółty olej	3,42
2		283	Żółty olej	3,58
3		297	Żółty olej	3,95
4		297	Białe kryształy	3,49

5		297	Białe kryształy	3,46
6		313	Białe kryształy	3,10
7		327	Białe kryształy	2,93
8		317,5	Biały kryształiczny wosk	3,72
9		317,5	Biały kryształiczny wosk	3,69
10		362	Bezbarwny olej	3,85

11		313	Żółty olej	4,13
12		311	Biały krystaliczny wosk	3,86
13		333	Bezbarwny olej	4,20
14		367,5	Biały krystaliczny wosk	4,83
15		412	Biały krystaliczny wosk	4,96

Benzylokarbaminiany				
L.p.	wzór	Mw	postać	M logP
1		311	Żółty olej	3,64
2		311	Żółty olej	3,80
3		325	Żółty olej	4,18
4		311	Białe kryształy	3,71
5		311	Żółty olej	3,69
6		327	Białe kryształy	3,32

7		341	Białe kryształy	3,15
8		325	Żółty olej	4,09
9		325	Żółty olej	4,36
10		331,5	Białe kryształy	3,94
11		331,5	Bezbarwny olej	3,96
12		376	Białe krystaliczny wosk	4,07

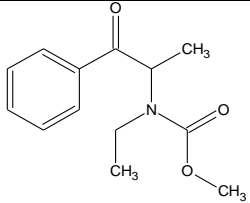
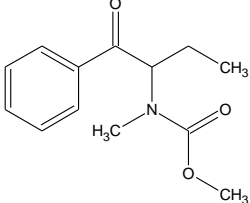
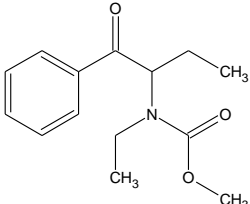
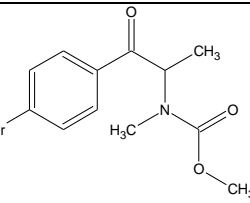
13		347	Bezbarwny olej	4,42
14		381,5	Żółty olej	5,05
15		426	Żółty olej	5,18

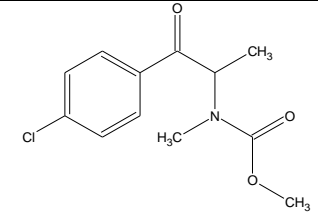
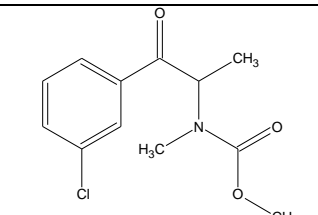
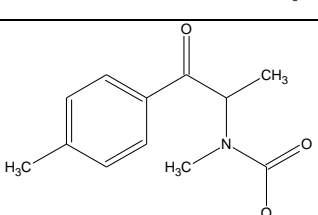
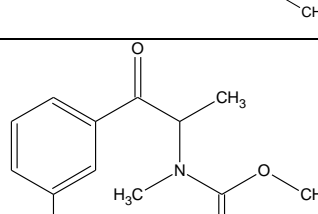
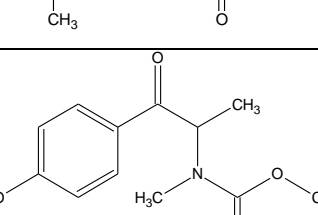
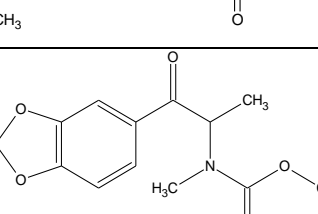
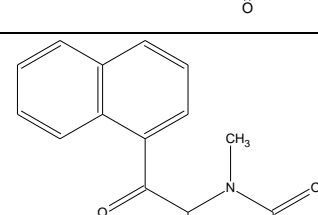
3.1.4. Aktywność biologiczna otrzymanych karbaminianów

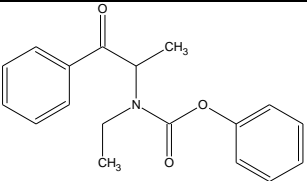
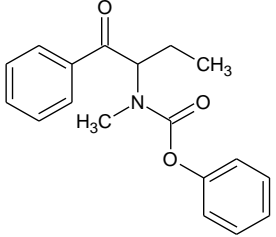
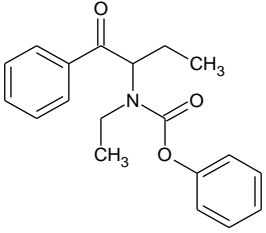
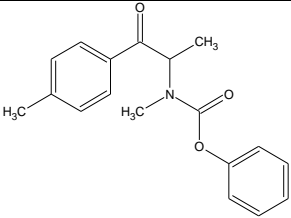
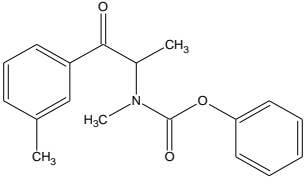
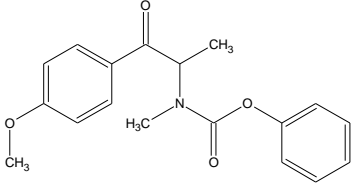
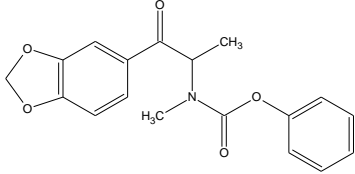
Otrzymane związki zostały poddane badaniom pod kątem hamowania aktywności enzymów acetylocholinoesterazy oraz butyrylocholinoesterazy. Badania biologiczne *ex vivo* przy użyciu zmodyfikowanej metody Ellmana wykonał zespół prof. J. Jampilka z Uniwersytetu Farmacji i Weterynarii w Brnie. Acetylocholinoesteraza do badań pochodziła z strętwy, natomiast butyrylocholinoesteraza z surowicy końskiej. W celu określenia wartości IC₅₀ zespół

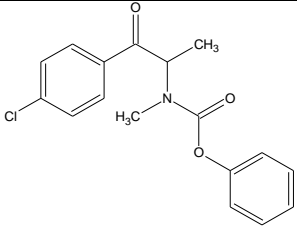
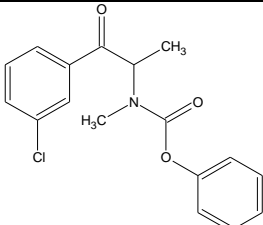
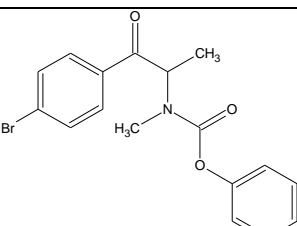
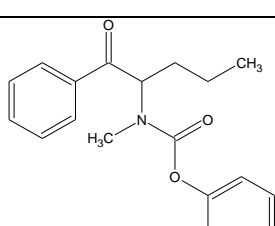
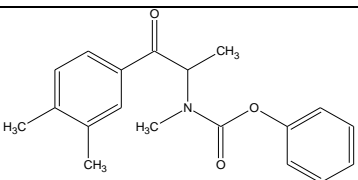
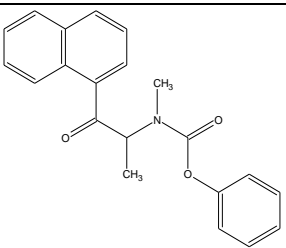
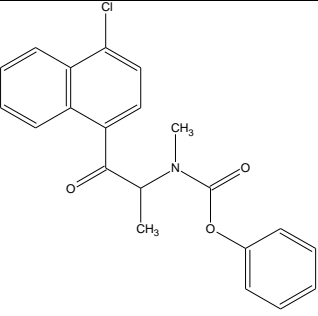
zastosował dwanaście różnych stężeń inhibitora i każdy pomiar wykonał, co najmniej w trzech powtórzeniach. Na koniec określono zależność v_0 / v_i od stężenia inhibitora, gdzie v_0 oznacza szybkość reakcji niehamowanej reakcji, a v_i oznacza szybkość reakcji zahamowanej reakcji (dla danego stężenia inhibitora). IC_{50} obliczono na podstawie otrzymanego równania krzywej regresji dla $y = 2$ (wychodząc z definicji IC_{50}). W **tabeli 4** przedstawiłem wyniki pomiarów aktywności otrzymanych związków wobec AChE i BChE.

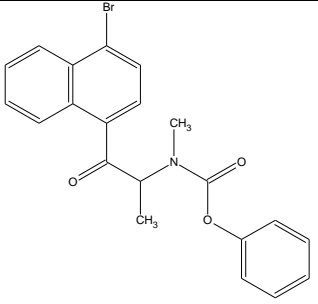
Tabela 4

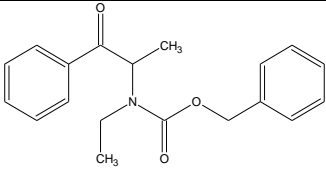
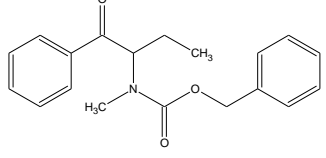
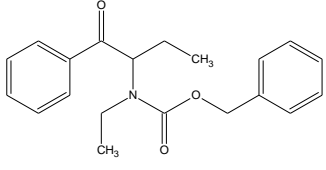
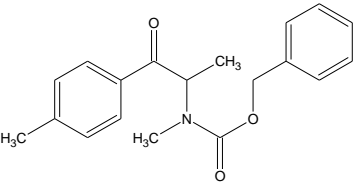
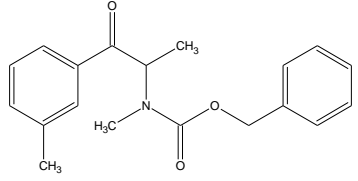
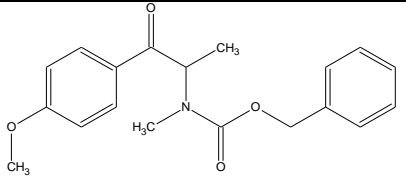
Metylokarbaminiany					
L.p.	wzór	MW/log P	AChE IC_{50} [μ M]	BuChE IC_{50} [μ M]	AChE/BChE
1		235 / 2,05	245,33±0,75	227,91±0,90	1,08
2		235 / 2,21	328,86±9,72	440,56±7,54	0,75
3		249 / 2,58	273,74±2,16	362,87±7,41	0,75
4		300 / 2,48	282,74±0,71	224,08±2,19	1,26

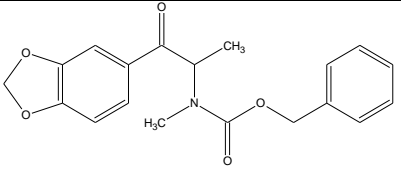
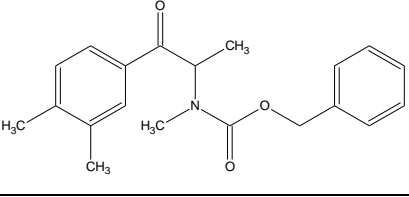
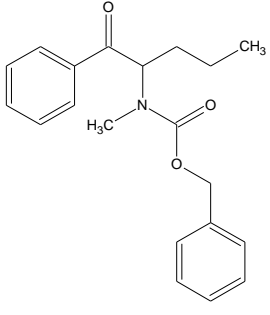
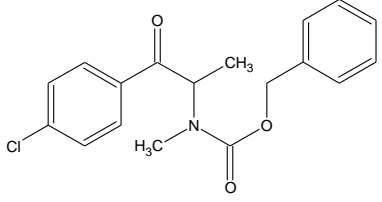
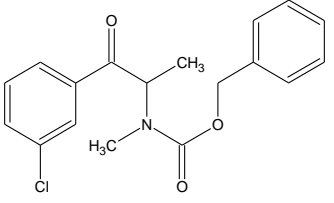
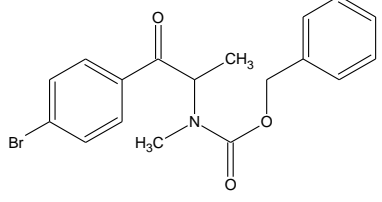
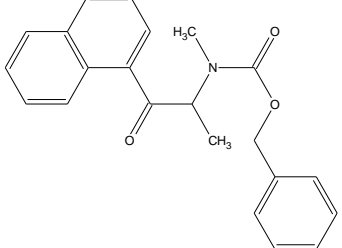
5		256 / 2,35	308.80±6.16	131.57±4.55	2,35
6		256 / 2,32	329.68±42.06	113.61±0.29	2,90
7		235 / 2,12	50.63±0.63	180.77±11.99	0,28
8		235 / 2,09	133,98±2,30	115,89±2,16	1,16
9		251 / 1,73	146,91±1,51	186,60±1,55	0,79
10		265 / 1,56	225,46±2,72	194,93±1,93	1,16
11		271 / 2,83	126.82±1.74	150.36±7.13	0,84

Fenylokarbaminiany					
L.p.	wzór	Mw/log P	AChE IC ₅₀ [μM]	BuChE IC ₅₀ [μM]	AChE/BChE
12		283 / 3,42	166.72±1.75	27.64±0.55	6,03
13		283 / 3,58	179.02±6.21	52.96±1.06	3,38
14		297 / 3,95	95.69±5.37	15.62±0.06	6,13
15		297 / 3,49	138.64±1.45	87.63±2.37	1,58
16		297 / 3,46	165,62±2,75	48,29±0,31	3,43
17		313 / 3,10	90,21±0,73	105,73±1,94	0,85
18		327 / 2,93	84,00±0,43	53,56±0,72	1,57

19		317 / 3,72	44.24±2.35	38.96±0.28	1,14
20		317 / 3,69	108.81±1.10	14.81±0.01	7,35
21		362 / 3,85	51.46±1.38	44.05±1.71	1,17
22		313 / 4,13	97.97±0.36	16.55±0.13	5,92
23		311 / 3,86	47.95±2.09	26.41±0.05	1,82
24		333 / 4,20	99.58±5.88	12.72±0.19	7,83
25		367 / 4,83	30.64±1.57	13.54±0.47	2,26

26		412 / 4,96	61.68±1.42	12.97±0.28	4,76
----	---	------------	------------	-------------------	------

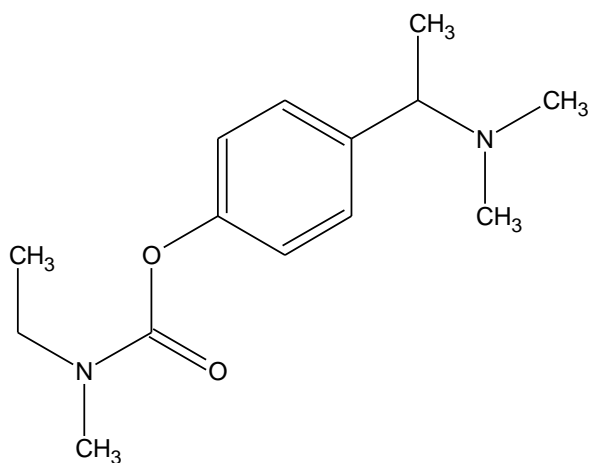
Benzylokarbaminiany					
L.p.	wzór	Mw / logP	AChE IC ₅₀ [μM]	BuChE IC ₅₀ [μM]	AChE/BChE
27		311 / 3,58	158.41±0.87	11.37±0.05	13,93
28		311 / 3,73	104.15±2.91	21.38±0.26	4,87
29		325 / 4,07	119.47±1.23	21.29±0.48	5,61
30		311 / 3,73	40.06±0.01	26.43±0.40	1,52
31		311 / 3,73	83,32±2,49	12,50±0,24	6,67
32		327 / 3,12	62,57±0,65	57,39±0,02	1,09

33		341 / 3,02	75,57±1,25	51,89±1,18	1,46
34		325 / 4,22	76.78±2.76	16.87±0.22	4,55
35		325 / 4,15	134.65±0.70	16.30±0.17	8,26
36		331 / 3,80	52.83±0.34	7.02±0.15	7,53
37		331 / 3,80	84.37±2.27	5.51±0.20	15,31
38		376 / 4,07	32.01±0.54	11.28±0.15	2,84
39		347 / 4,24	105.20±0.99	18.94±0.18	5,55

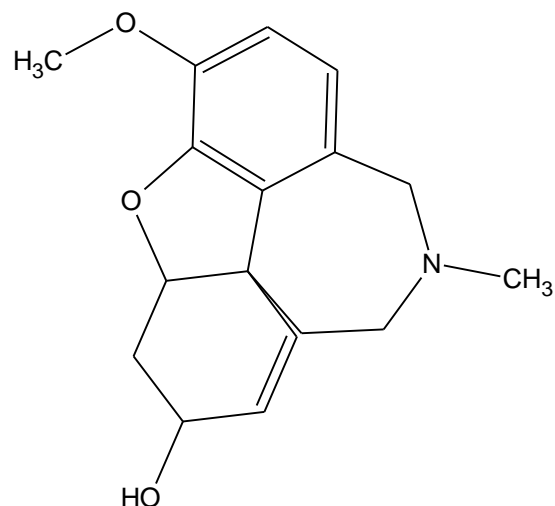
40		381 / 4,80	103.28±0.41	42.75±0.31	2,42
41		426 / 5,07	128.27±0.88	235.91±16.2 9	0,54

Najwyższe aktywności określają najniższe liczbowo wartości IC_{50} wyróżnione w tabeli kolorem czerwonym. W przypadku metylokarbaminianów uzyskane wartości nie są jeszcze zbyt interesujące. Natomiast dla karbaminianów fenylowych zaobserwowano znaczącą poprawę wyników. Najlepsze parametry aktywności uzyskano u pochodnych benzylowych, co świadczy o istotnym znaczeniu tego fragmentu cząsteczki w mechanizmie hamowania cholinesteraz. Interesujące jest, że otrzymane związki wykazują lepszą aktywność w kierunku hamowania butyrylocholinesteraz, aniżeli acetylocholinesteraz. Jest to właściwość obecnie szczególnie pożądana podczas projektowania leków na zaawansowaną postać choroby Alzheimera, co wyjaśniono szczegółowo w następnym rozdziale.

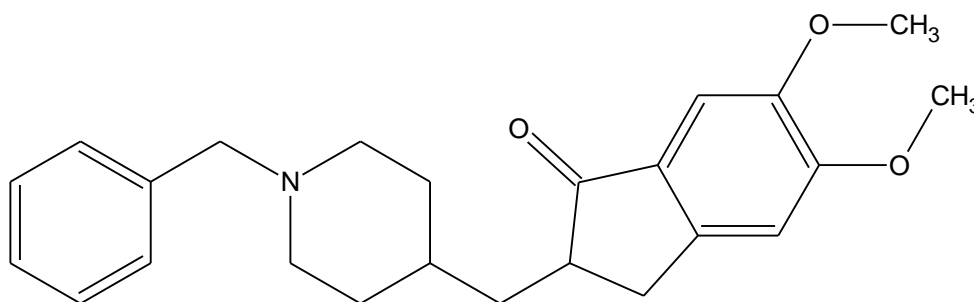
Najkorzystniejszymi aktywnościami charakteryzowały się związki 36 oraz 37 podstawione chlorem w pozycji 3 i 4 w pierścieniu aromatycznym. W **tabeli 5** przedstawiono dla porównania aktywności znanych inhibitorów cholinesteraz o zastosowaniu medycznym.



Rywastygmina



Galantamina



Donepezil

Tabela 5

Związek porównawczy	AChE IC ₅₀ [μ M]	BuChE IC ₅₀ [μ M]	AChE/ BuChE
Rywastygmina	56.1±1.41	38,4±1.97	1.46
Galantamina	1.54±0.02	2.77±0.15	0.56
Donepezil	0,02±0.008	7,52±0.2	376

Porównując otrzymane związki do obecnie stosowanych w medycynie inhibitorów cholinesteraz można zauważyć, że charakteryzują się one lepszą zdolnością hamowania butyrylocholinoesteraz od rywastygminy, donepezilu i wielu innych związków projektowanych jako potencjalne farmaceutyki o takim działaniu ¹²².

3.1.5. Znaczenie inhibitorów acetylocholinoesterazy i butyrylocholinoesterazy w chorobie Alzheimerera.

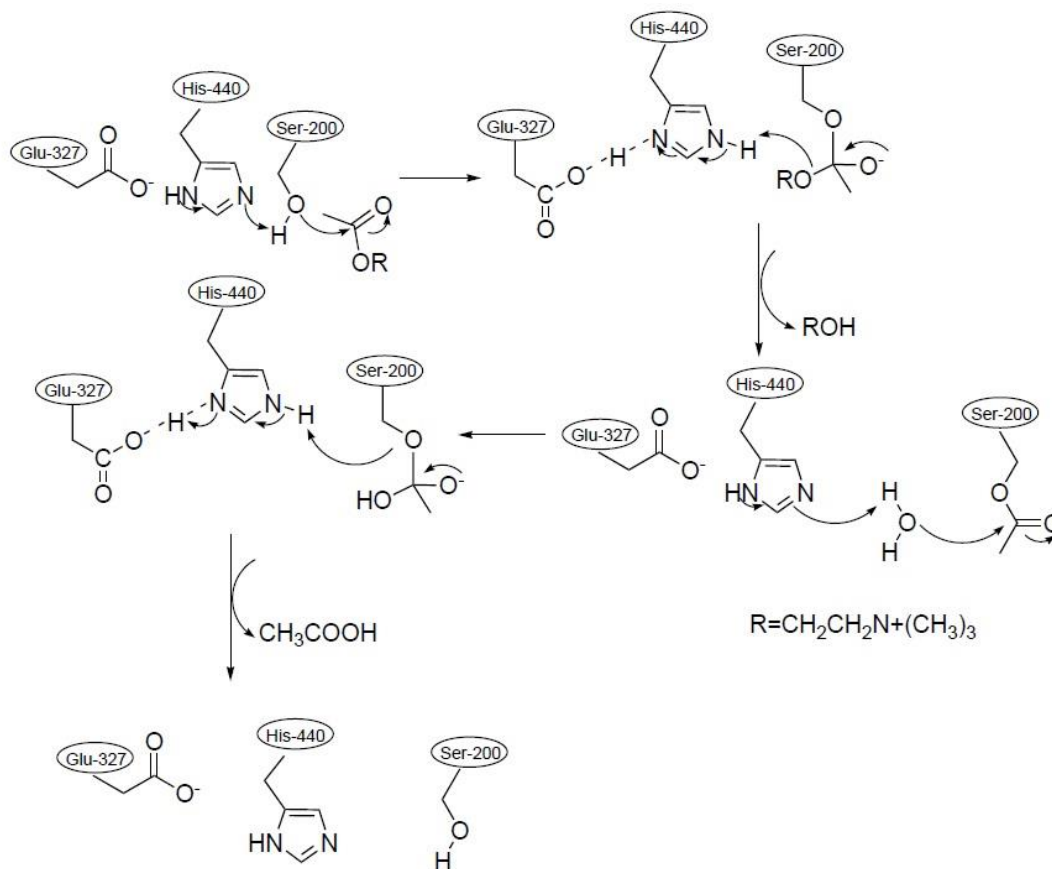
Choroba Alzheimerera spowodowana jest odkładaniem się w mózgu tzw. płytek starczych zbudowanych z patologicznego białka zwanego beta-amyloidem. Białko to gromadzi się przez cały okres choroby prowadząc do stopniowej degeneracji neuronów, których synapsy zanikają. Skutkuje to obniżeniem poziomu acetylocholinyl i innych neurotransmiterów w mózgu i doprowadza do stopniowego obniżania sprawności intelektualnej, a w rezultacie do śmierci. Do dzisiaj, mimo wielu hipotez nieznana jest etiologia choroby, ani mechanizm, który doprowadza do odkładania się beta-amyloidu w postaci płytek starczych. Uniemożliwia to znalezienie skutecznego leku na tą chorobę i obecnie leczenie chorych ogranicza się jedynie do leczenia objawowego, które nie zatrzymuje, ani nie opóźnia postępu choroby, lecz łagodzi tylko niektóre jej objawy. Chorobę Alzheimerera jest jedną z najbardziej kosztownych chorób dla społeczeństwa. Odsetek chorych w krajach rozwiniętych wciąż wzrasta. Konieczność długotrwałej opieki nad chorymi, którzy wraz z postępowaniem choroby stają się nieporadni i tracą samodzielność, powoduje, iż staje się ona coraz poważniejszym problemem społecznym i ekonomicznym krajów cywilizowanych. Jednocześnie opieka jest jedyną pomocą jaką można udzielić przy dzisiejszym stanie wiedzy cierpiącym na tę chorobę. Omówione problemy wyjaśniają stale zainteresowanie badaniami nad przyczyną choroby i potencjalnie nowymi lekami.

Mimo prowadzonych badań nad farmaceutykami redukującymi poziom beta-amyloidu wciąż głównymi lekami stosowanymi w farmakoterapii to inhibitory cholinoesteraz, które to enzymy są odpowiedzialne za rozkład acetylocholinyl. Blokując rozkład tego neuroprzekaźnika, podnosi się jego stężenie w mózgu rekompensując spadek jego stężenia spowodowany śmiercią neuronów cholinergicznyl. Właściwość taką posiadają karbaminiany, które po przez mechanizm karbamyłacji esteraz dezaktywują te enzymy. Znane są selektywne bądź nieselektywne inhibitory działające odpowiednio na acetylocholinoesterazę bądź butyrylocholinoesterazę lub równocześnie na oba te enzymy. Jest to o tyle istotne, że u zdrowyl osób, główny udział w rozkładzie acetylocholinyl ma acetylocholinoesteraza, natomiast butyrylocholinoesteraza pełni funkcję marginalną, w zasadzie nie poznaną w pełni do dzisiaj. Natomiast w chorobie Alzheimerera role te

ulegają odwróceniu i stężenie AChE w mózgu spada o 85%, zmieniając udział enzymów AChE do BuChE w rozkładzie acetylocholinyl od 0,2 do 11. Z tego też powodu inhibitory acetylocholinoesterazy są mało skuteczne w terapii zaawansowanego Alzheimera. Aktywność zaś wykazują inhibitory nieselektywne jak np. rywastygmina. Substancje takie jak rywastygmina, donepezyl, czy galantamina, są znanymi lekami stosowanymi w chorobie Alzheimera. Charakteryzują się one jednak wysoką aktywnością inhibicji jedynie esteraz acetylocholinowych i efektywne są jedynie w początkowej fazie choroby Alzheimera, kiedy to enzym ten odgrywa jeszcze istotną rolę w rozkładzie acetylocholinyl. Gdy rolę tą przejmuje butyrylocholinoesteraza w zaawansowanym stadium choroby, leki te stają się mało skuteczne i do wywołania parasympatykotoni zdolne mogą się okazać jedynie selektywne inhibitory butyrylocholinoesterazy o wysokiej aktywności ^{123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131}.

W praktyce terapeutycznej nie są obecnie stosowane leki selektywnie hamujące butyrylocholinoesterazę. W terapii początkowych i średnio zaawansowanych stadiów choroby Alzheimera, medycyna dysponuje jedynie trzema lekami, które są głównie inhibitorami acetylocholinoesterazy: galantamina (Reminyl), rywastygmina (Exelon) oraz donepezyl (Aricept). Substancje te jednak nie są pozbawione wad, mają niską biodostępność, słabą przenikalność przez barierę krew-mózg i powodują wiele działań niepożądanych jak dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Rywastygmina dodatkowo powoduje skurcz mięśni oddechowych, co wyklucza jej zastosowanie u osób z chorobami układu oddechowego takimi jak astma, czy obturacyjna choroba płuc.

Schemat 5. Rozkład acetylocholino przez acetylocholinoesterazę ¹³²:



3.1.6 Modelowanie zależności między strukturą a aktywnością BChE szeregu karbaminianów ¹

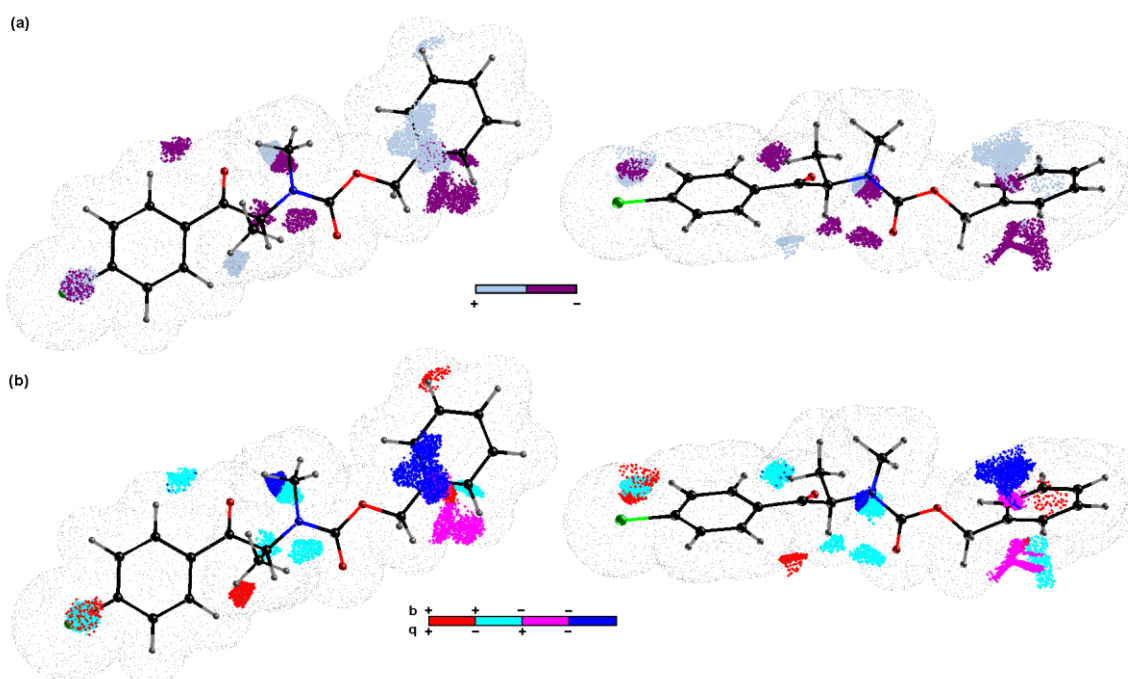
Aktywności BChE szeregu karbaminianów przedstawiono w **tabeli 4**. Biblioteka zaprojektowanych i syntezowanych przeze mnie karbaminianów oraz dane dotyczące ich hamowania acetylo i butyrylocholinoesterazy wykorzystane zostały do modelowania QSAR. Zastosowana została metoda Porównawczej Analizy Powierzchni Cząsteczkowych z redukcją czynników (CoMSA-IVE-PLS). Metoda ta opracowana została kilka lat temu w Zakładzie Chemii Organicznej we współpracy

¹ Opis modelowania in silico wg wyników badań przeprowadzonych przez grupę A. Bąka

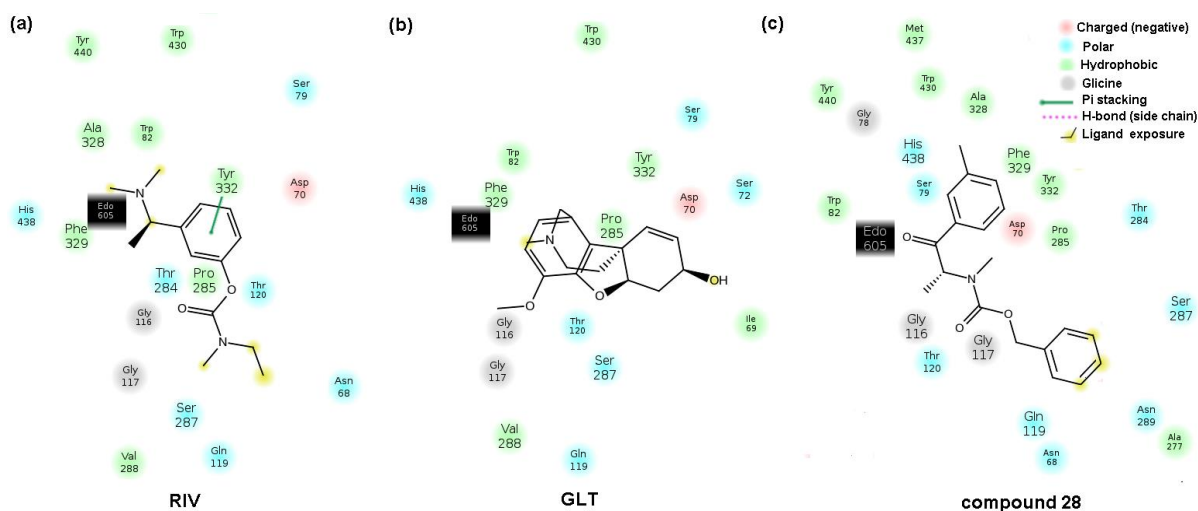
zespołów Polański-Bąk. Jej interesującymi atutami jest duża elastyczność porównywania szeregów cząsteczek o aktywności biologicznej. W niniejszej pracy badania modelowe QSAR wykonał zespół prof. Andrzeja Bąka.

Generalnie modelowania QSAR (quantitative structure-activity relationship) to metoda poszukiwania zależności między aktywnością biologiczną a strukturą związku. Technika ta jest przydatna w poszukiwaniu nowych aktywnych związków oraz określaniu cech strukturalnych istotnych dla aktywności biologicznej oraz wysokiej wartości terapeutycznej projektowanych związków. Proces ten opiera się na porównywaniu do związków o znanych już właściwościach.

Wyniki modelowania QSAR opisane w publikacji [121] schematycznie przedstawiono na **rysunkach 1** oraz **2**.



Rysunek 1 (reprodukcja z publikacji [121]). Sektory przestrzenne o największym udziale w sile hamowania BChE określone jako CoMSA IVE-PLS dla wybranych próbek 30/11 zestawu testowego. Kolory wskazują ich działanie (a) i cztery możliwe kombinacje średnich ładunków q i wartości współczynnika korelacji (b). Związek odniesienia 32 wykreślono w dwóch różnych orientacjach.



Rysunek 2 (reprodukcja z publikacji [121]). Porównanie planarne (2D) rodzaju wiązania rywastygminy (a), galantaminy (b) i testowego związku 28, najbardziej aktywnego inhibitora BChE (c). Porównanie zostało wygenerowane przez oprogramowanie Maestro.

Modelowanie potwierdziło, że badaniami modelowymi *in silico* można uzasadnić bardzo wysoki wskaźnik selektywności dla dwóch związków (23 i 28 odpowiednio $SI = 13,93$ i $15,31$) [121]. W szczególności związek 28 miał najniższą wartość IC_{50} . Jego aktywność hamująca enzym BChE jest około siedmiokrotnie wyższa niż rywastygminy ($IC_{50} = 5,51$ dla 28 vs. $38,40$ dla RIV), co całkiem dobrze odpowiada galantaminie (IC_{50} dla GLT = $2,77$). Obecność grup metylowych w pozycjach orto i para pierścienia aromatycznego poprawia wartości IC_{50} , co sugeruje znaczenie charakteru hydrofobowego dla interakcji z enzymem. Najkorzystniejsze aktywności uzyskały związki zawierające chlor w pierścieniu aromatycznym. W celu wyjaśnienia zmian w potencjałach anty-AChE / BChE badanej serii karbaminianów, przeprowadzono badania struktury i aktywności zależnych od receptora (RD) i niezależnych od receptora (RI).

Nadrzędnym celem badania opartego na ligandach była analiza porównawcza powierzchni molekularnej (CoMSA), aby uzyskać pogląd na czynniki elektroniczne i/lub steryczne, które odpowiadają za zdolność badanych związków do hamowania aktywności enzymów cholinoesterazowych. Ustalenia dotyczące deskryptorów powierzchni zostały porównane z odpowiednimi polami siłowymi. Ustalenia dotyczące deskryptorów powierzchni zostały porównane z ich odpowiednimi polami siłowymi (CoMFA) podczas modelowania siły hamowania dla wielokrotnego testu,

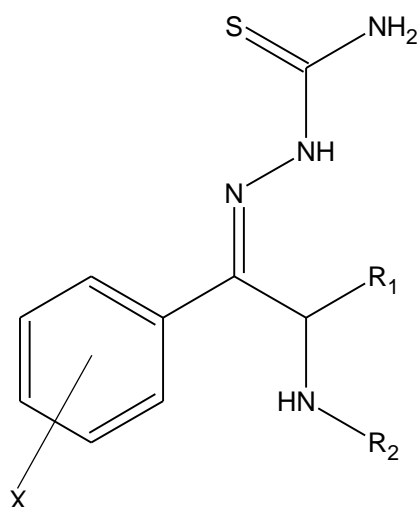
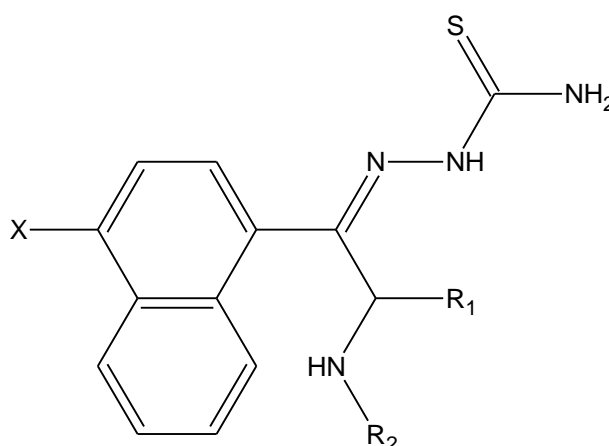
wykorzystując procedurę walidacji modelu stochastycznego (SMV). Ponadto przeprowadzono analizę podobieństwa przy użyciu metody PCA w puli deskryptów Dragon. Rozkład przestrzenny potencjalnie ważnych czynników sterycznych i elektrostatycznych na siłę hamowania BChE określono z zastosowaniem procedury mapowania farmakoforów. Mapy planarne (2D) i przestrzenne (3D) interakcji ligand-target utworzono dla wszystkich związków aktywnych i porównano z nimi cząsteczki substancji zarejestrowanych jako leki (GLT i RIV). Porównanie to ujawniało na ogół dwa rodzaje niewiążących interakcji jak tworzenie wiązań hydrofobowych i wodorowych. Podstawnik hydroksylowy Thr120 wydaje się być kluczowy w tworzeniu wiązania z wodorowego z eterem lub tlenkiem karbonylowym.

Podsumowując zaprojektowanie i syntezowane karbaminiany okazały się w dobry sposób wypełniać przestrzeń aktywności umożliwiając uzyskanie spójnych wyników modelowania *in silico* prowadzonych we współpracującym zespole chemoinformatycznym.

3.2. Tiosemikarbazony

3.2.1. Projektowanie nowych tiosemikarbazonów

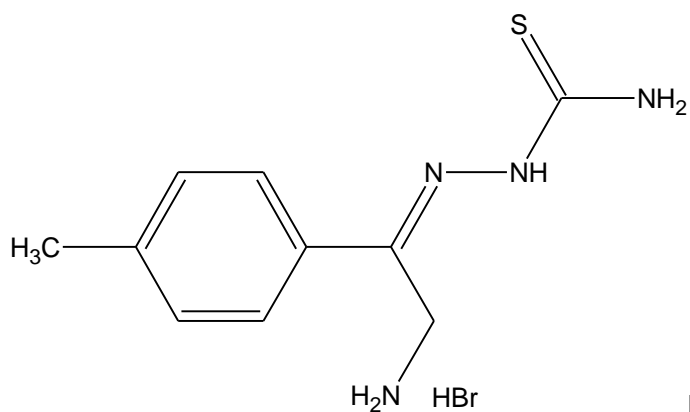
Synteza tiosemikarbazonów pochodnych katynonu została opracowana w oparciu o podobne struktury głównie pochodne acetofenonu i propiofenonu opisane w rozdziale 2.6 wykazujące aktywność przeciwpasożytniczą. Ogólną strukturę projektowanych związków przedstawia **wzór 4 i 5**.

Wzór 4.**Wzór 5.**

Wzory 6 i 7 przedstawiają przykładowe struktury związków, które były przedmiotem badań nad potencjalnymi lekami na chorobę Chagasa wywołaną przez świdrowce. Okazały się one trypanocydami skutecznie hamującymi aktywność enzymu kruzeiny, co opisano w rozdziale 2.7. Enzym ten jest proteazą cysteinową wytwarzaną przez świdrowce i odpowiedzialny jest między innymi za obchodzenie mechanizmów obronnych gospodarza. Pasożyt doprowadza w ten sposób do przewlekłej fazy choroby, która jest śmiertelna. Badania nad skutecznymi inhibitorami kruzeiny rodzą nadzieje nad opracowaniem efektywnych leków na chorobę chagasa, która według szacunków dotyka około 10 mln osób rocznie, z czego 30% zakażonych doświadcza fazy przewlekłej. Obecnie stosowane leki na tą chorobę to benznidazol, nitroimidazol, nifurtimoks i nitrofuran. Niestety działają one tylko w fazie ostrej choroby, a w fazie przewlekłej są nieskuteczne. Podstawione tiosemikarbazy działające bezpośrednio na kruzeinę mogą okazać się efektywnymi i stosunkowo tanimi lekami na tą tropikalną chorobę dotykającą przeważnie społeczeństwo ubogich krajów.

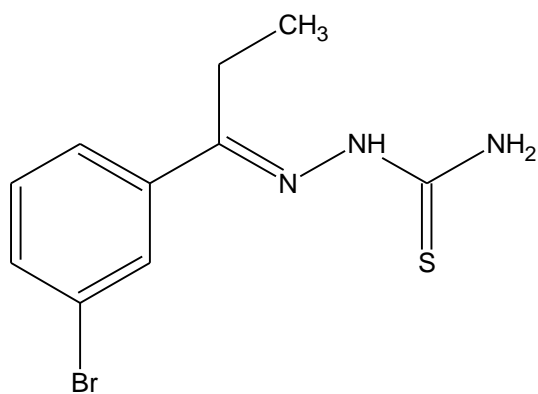
Dlatego na podstawie podobieństwa strukturalnego do przedstawionych związków pochodne katynonu podstawione tiosemikarbazydem mogą okazać się interesującymi związkami przeciw pasożytniczymi.

Wzór 6



Inhibitor kruzeiny IC₅₀ 6,3 μM

Wzór 7

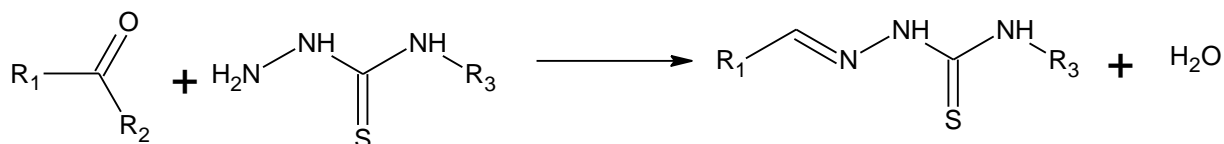
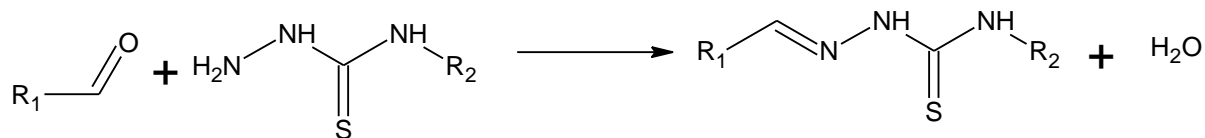


Inhibitor kruzeiny IC₅₀ 100 nM

3.2.2. Metody syntezy tiosemikarbazonów:

Poniżej przedstawienie podstawowych metod syntezy tiosemikarbazonów:

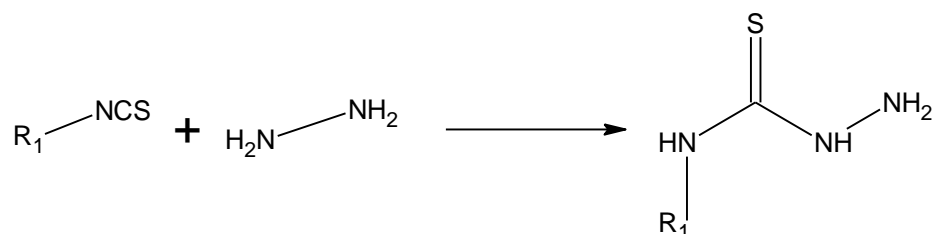
- 1) Podstawową metodą otrzymywania tiosemikarbazonów jest reakcja tiosemikarbazonydu z aldehydami lub ketonami w alkoholu z dodatkiem kwasu octowego lub octanu sodu.



Jako R_2 i R_3 w tiosemikarbazydzie może występować zarówno wodór jak i stosunkowo szerokie spektrum grup funkcyjnych.

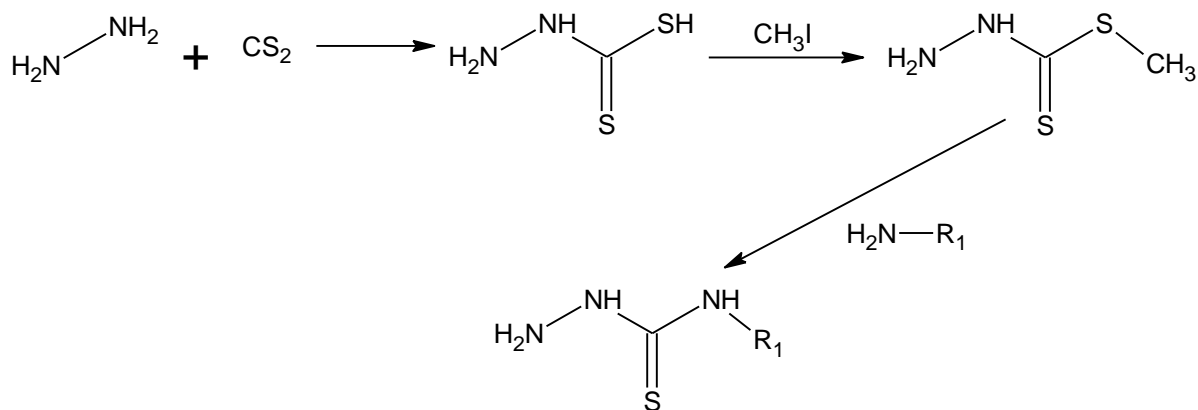
Poniżej przedstawiono potencjalne metody syntezy tiosemikarbazonów podstawionych.

- 2) Reakcja izotiocyanianu z siarczanem hydrazyny. Otrzymujemy podstawiony tiosemikarbazyd, który możemy poddać następnie reakcji z odpowiednim aldehydem lub ketonem.



- 3) Reakcja hydrazyny z disiarczkiem węgla, a następnie z jodkiem metylu.

Uzyskany merkaptan poddajemy reakcji z odpowiednio podstawioną aminą otrzymując podstawiony tiosemikarbazyd, z którego w reakcji z aldehydem lub ketonem możemy otrzymać interesujący nas tiosemikarbazon.

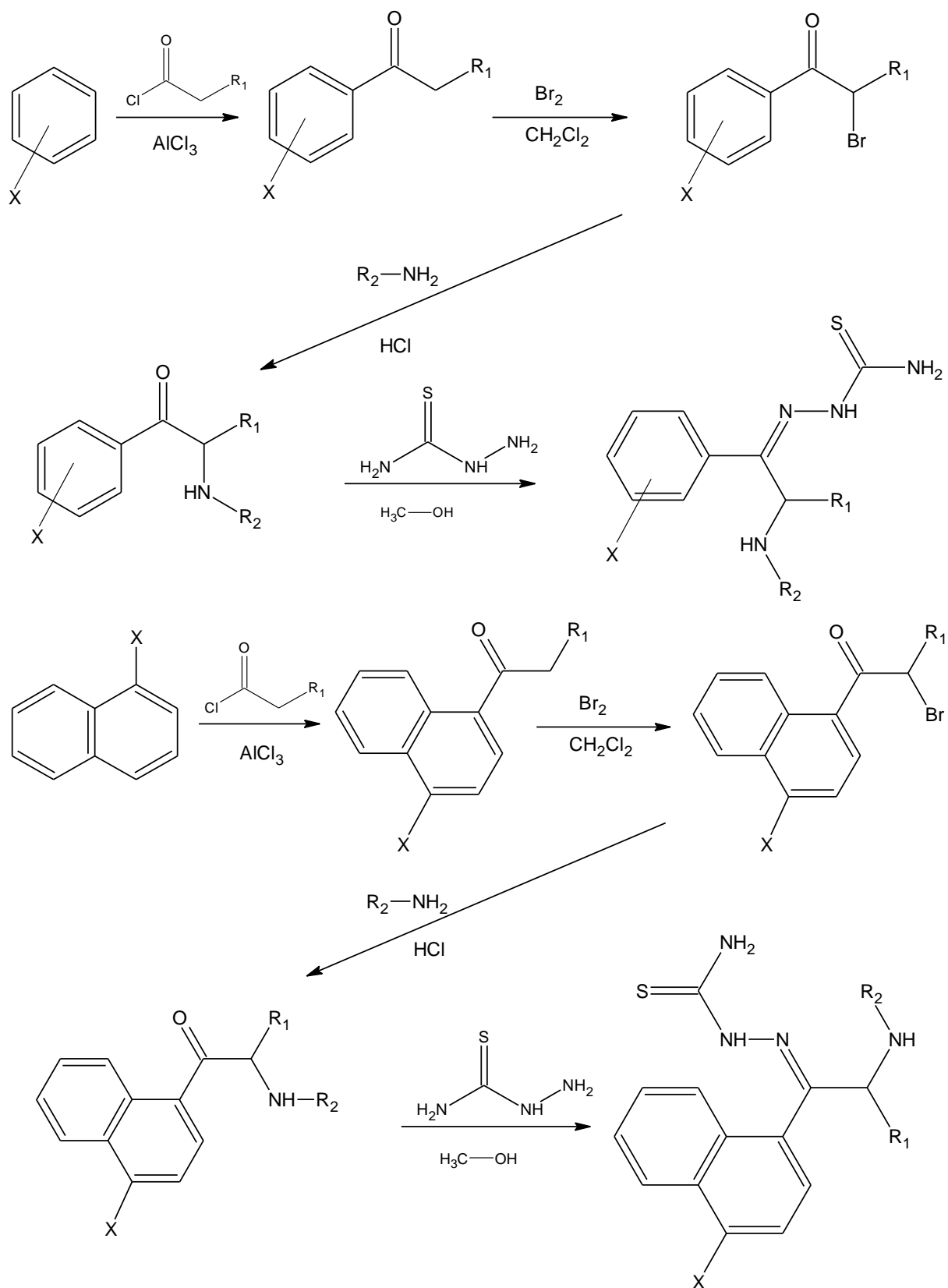


3.2.3. Synteza tiosemikarbazonów:

W prowadzonych badaniach zdecydowałem się na przeprowadzenie bezpośredniej reakcji pochodnych katynonów z tiosemikarbazydem. W reakcji tej planowałem otrzymać bibliotekę związków zbliżonych strukturalnie do tych opisanych we wcześniejszym rozdziale, których badania biologiczne ujawniły ich aktywności przeciw pasożytnicze, głównie przeciwko chorobie Chagasa wywołanej przez świdrowce.

Reakcję prowadziłem w mieszaninie wody z alkoholem metylowym z dodatkiem octanu sodu. Mieszaninę ogrzewałem pod chłodnicą zwrotną, a czas ogrzewania wynosił od 10 minut do 2 godzin. Otrzymany surowy tiosemikarbazon oczyszczałem przez krystalizację stosując różne mieszaniny rozpuszczalników. Cały proces przedstawia **schemat 6**.

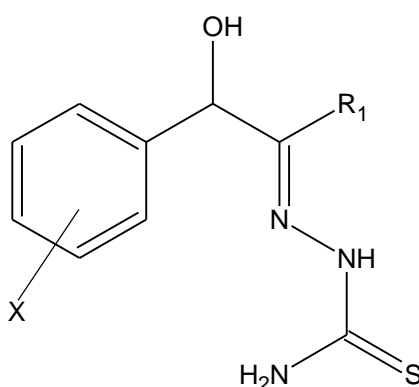
Schemat 6



Analiza widm NMR produktów reakcji pomiędzy TSC, a pochodnymi katynonu wykazuje, że produkty reakcji są odmienne od planowanych. Analiza sygnałów H¹

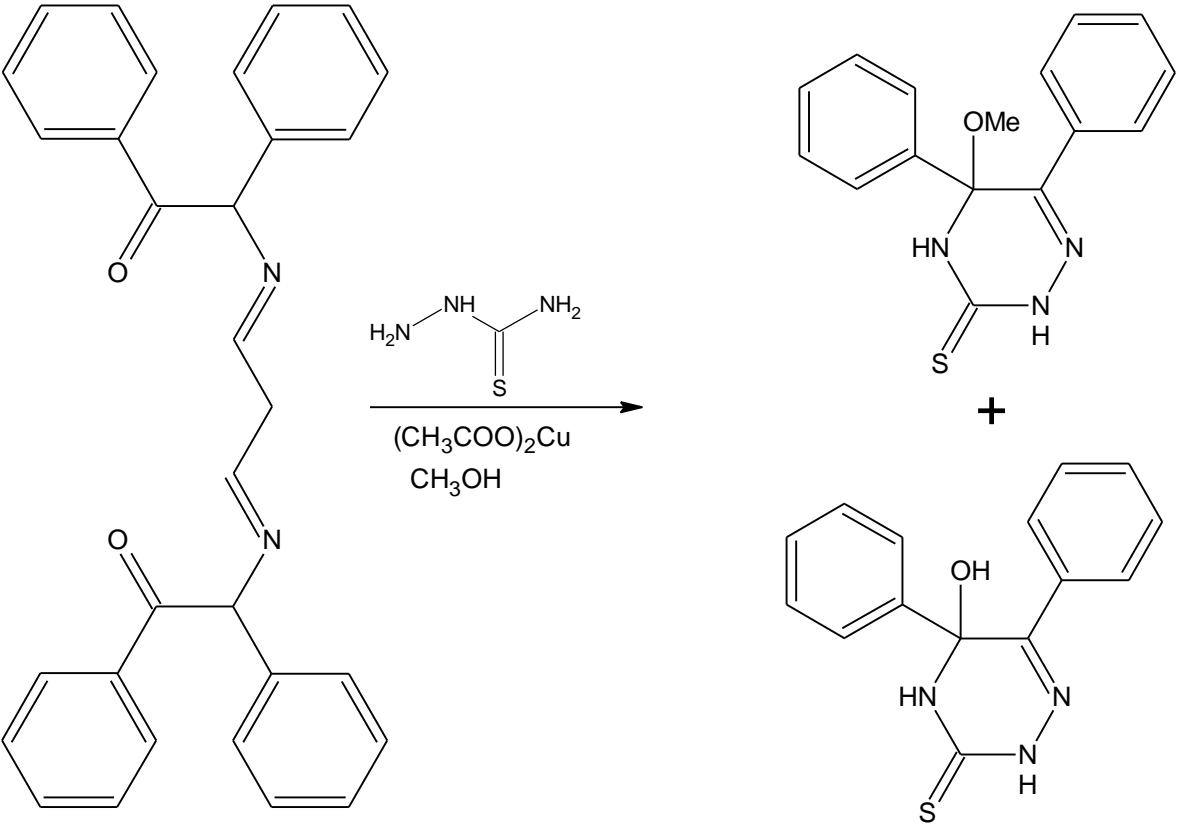
NMR oraz C^{13} NMR potwierdza, że produktem reakcji jest tiosemikarbazon jednak na widmach zarówno H^1 jak i C^{13} nie obserwuje się pików od grup alifatycznych powiązanych z grupą aminową. Prawdopodobny produkt zgodny z interpretacją widm NMR według autorów publikacji ¹³³ przedstawia **wzór 8**. Taka interpretacja zgadza się także z widmem MS.

Wzór 8

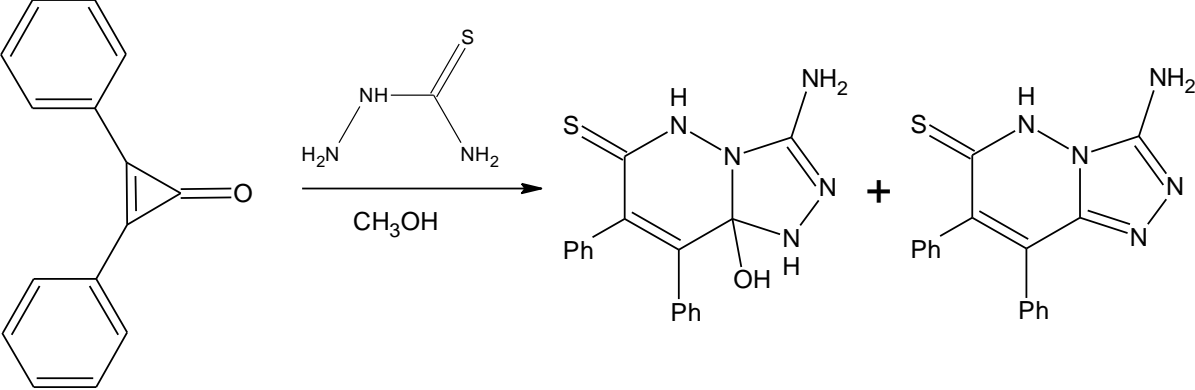


Produktów takich nie obserwowano dotychczas w reakcjach TSC. Warto w tym miejscu dodać, że TSC tworzyć może niestandardowe produkty reakcji ze związkami zawierającymi grupę karbonylową ¹³⁴, ¹³⁵, w tym produkty cyklizacji przedstawiające **schematy 7** oraz **8**. Potencjalne produkty mojej reakcji przedstawiłem na **schemacie 9**. W aspekcie analizy potencjalnych produktów reakcji prowadzonej w obecnej pracy produktem o strukturze zbliżonej do mojego produktu przedstawionego **wzorem 8** jest produkt decyklizacji produktu reakcji przedstawionej na **schemacie 7**. Tak więc w w/w reakcjach tworzyć się mogą produkty zbliżone do produktu reakcji ze **schematu 7** jednak analiza widm NMR wskazuje na produkt reakcji przedstawionej na **schemacie 9**.

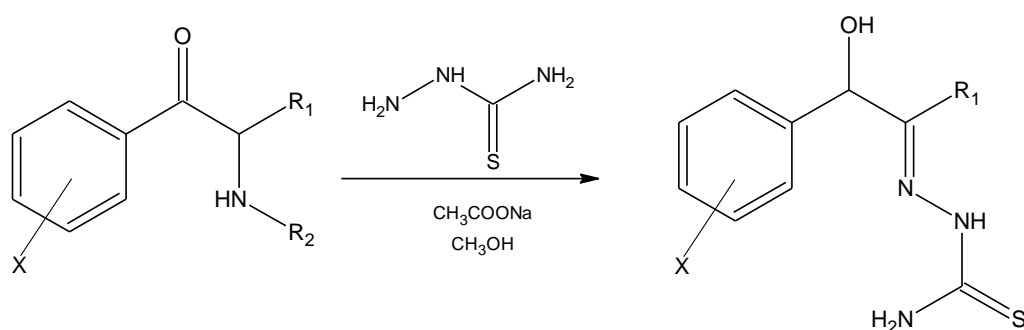
Schemat 7



Schemat 8



Schemat 9



Możliwe, że produkt taki może powstać nie tylko w wyniku decyklizacji produktu reakcji przedstawionej na **schemacie 7**. Podejrzewać również można, że dochodzi do utworzenia produktu przejściowego zawierającego częściowo przyłączony do karbonylowego atomu węgla tiosemikarbazyd oraz grupę hydroksylową. Następnie przegrupowanie połączone z odszczepieniem grupy aminowej prowadziłoby do powstania finalnego produktu. Hipotetyczny mechanizm reakcji obejmować musi przegrupowanie inicjowane addycją wody do powstającej iminy, a następnie odszczepienie wodoru z atomu azotu w położeniu alfa do węgla benzyłowego.

Szczegółową analizę widm NMR przedstawionych **rysunkami 3 do 9** omówiłem na przykładzie tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu. Pozwala ona w pełni potwierdzić strukturę przedstawioną **wzorem 8**. Na widmie H¹ widoczny jest w granicach 1,7 ppm singlet pochodzący od grupy metylowej, co świadczy o braku sąsiedztwa atomu węgla związanego z wodorem. Pik w granicach 5,2 ppm pochodzi od wodoru grupy hydroksylowej, który tworzy wiązania wodorowe z wodorami azotowymi, co jest przyczyną jego znacznego przesunięcia w kierunku wyższych wartości przesunięć chemicznych. Sygnał przy 5,9 ppm jest charakterystyczny dla wodoru węgla benzyłowego sąsiadującego z elektroujemnymi podstawnikami. Sygnał ten jest dubletem, a stała sprzężenia (4,7-5,0 Hz) świadczy o sprzężeniu z grupą OH. Piki pochodzące od wodorów aromatycznych świadczą, że struktura pierścienia nie zmienia się względem substratu. Sygnały pochodzące od wodorów azotowych tworzących strukturę tiosemikarbazonu odtwarzają podręcznikowe wartości dla takiej funkcji. Podwójny singlet w granicach 8 ppm jest

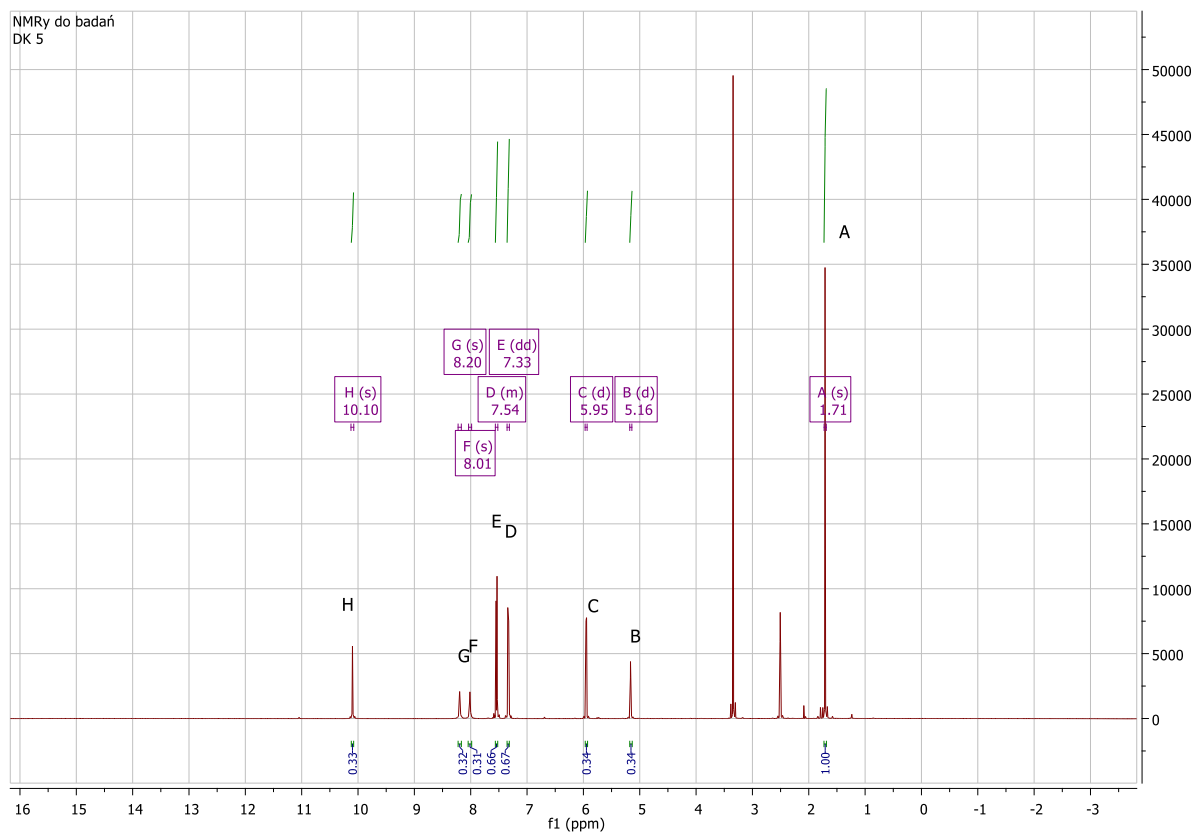
charakterystyczny dla końcowej grupy NH_2 , natomiast pojedynczy singlet w granicach 10 ppm odpowiada wodorowi grupy NH. **Rysunek 7** przedstawia przyporządkowanie sygnałów poszczególnym wodom cząsteczki.

Na widmach H^1 nie występują również charakterystyczne piki w granicach 9,5 ppm pochodzące od wodorów protonowanego atomu azotu grupy aminowej w postaci chlorowodoru. Wskazywało by to na przyłączenie tiosemikarbazydu w pozycję 2-propylu i eliminacją całej grupy alkiloaminowej.

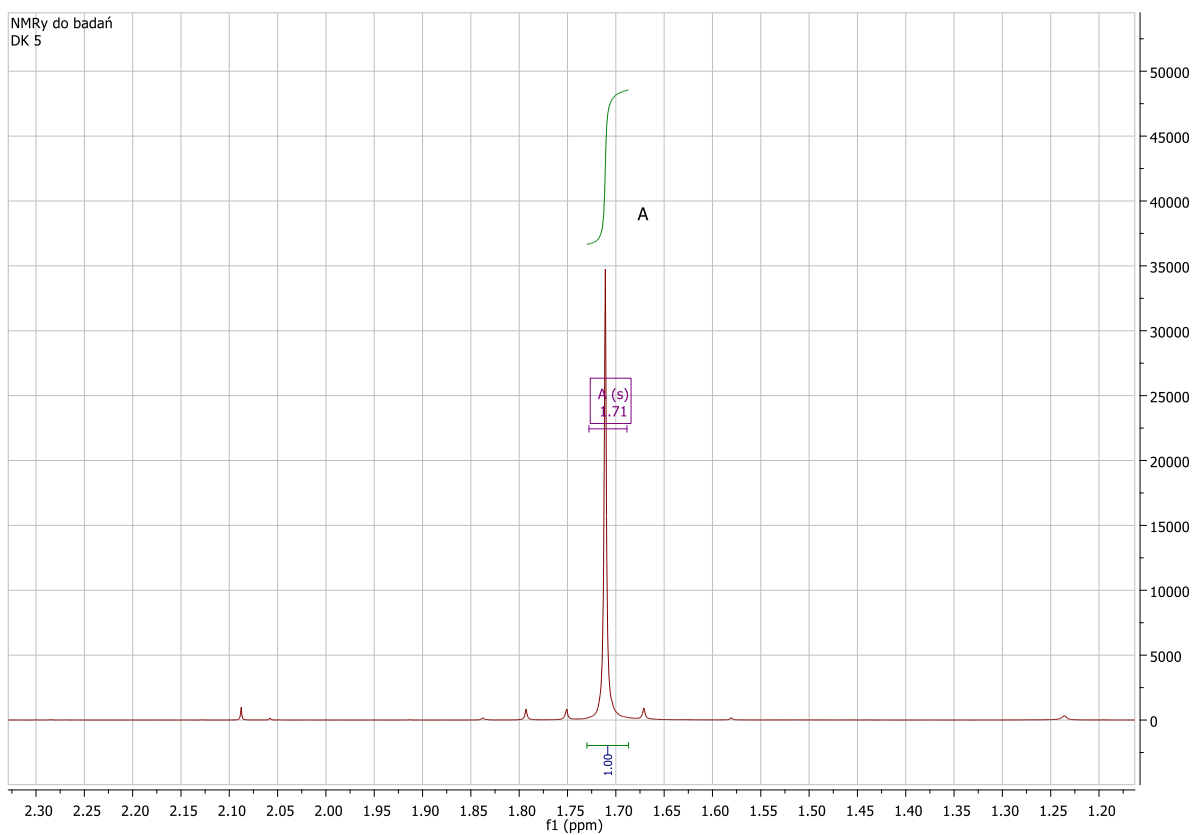
Przyglądając się widmom C^{13} , poszczególne sygnały także można przypisać strukturze przedstawionej **wzorem 8**. Sygnał w granicach 12 ppm odpowiada grupie metylowej. Sygnał w granicach 75 ppm jest typowym przesunięciem dla benzyłowego atomu węgla połączonego z grupą hydroksylową. Tak jak na widmach H^1 sygnały od węgli aromatycznych wskazują na nienaruszoną strukturę aromatyczną względem substratu. Nastąpiło jedynie znaczne przesunięcie do wartości ok 142 ppm aromatycznego atomu węgla związanego z benzyłowym węglem, co jest logiczne, gdyż odpowiada za to zmiana rozkładu elektronowego cząsteczki spowodowana przyłączeniem elektroujemnych podstawników. Kolejny sygnał przy wartości ok 154 ppm odpowiada węglowi $\text{C}=\text{N}$, oraz pik w granicach 180 ppm charakteryzujący ugrupowanie $\text{C}=\text{S}$.

Kolejnym argumentem potwierdzającym powstawanie struktury pokazanej na **schemacie 9** i **rysunku 7**, jest fakt, że jeśli w reakcji następuje eliminacja całej grupy alkiloaminowej, to wychodząc z chlorowodoru alfa-etyloaminobutyrylofenonu jak i alfa-metyloaminobutyrylofenonu powinniśmy otrzymać ten sam produkt, czyli tiosemikarbazon 1-fenylo-1-hydroksybutan-2-onu. Podobnie w przypadku zastosowania w reakcji chlorowodoru alfa-metyloamino-3-chloropropiofenonu i chlorowodoru alfa-etyloamino-3-chloropropiofenonu powinniśmy otrzymać tiosemikarbazon 1-(3-chlorofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu natomiast z chlorowodoru alfa-metyloamino-4-chloropropiofenonu i chlorowodoru alfa-etyloamino-4-chloropropiofenonu powinien powstać tiosemikarbazon 1-(4-chlorofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu. Obserwując widma NMR produktów reakcji można stwierdzić, że są one identyczne. Również temperatury topnienia produktów wymienionych reakcji są identyczne.

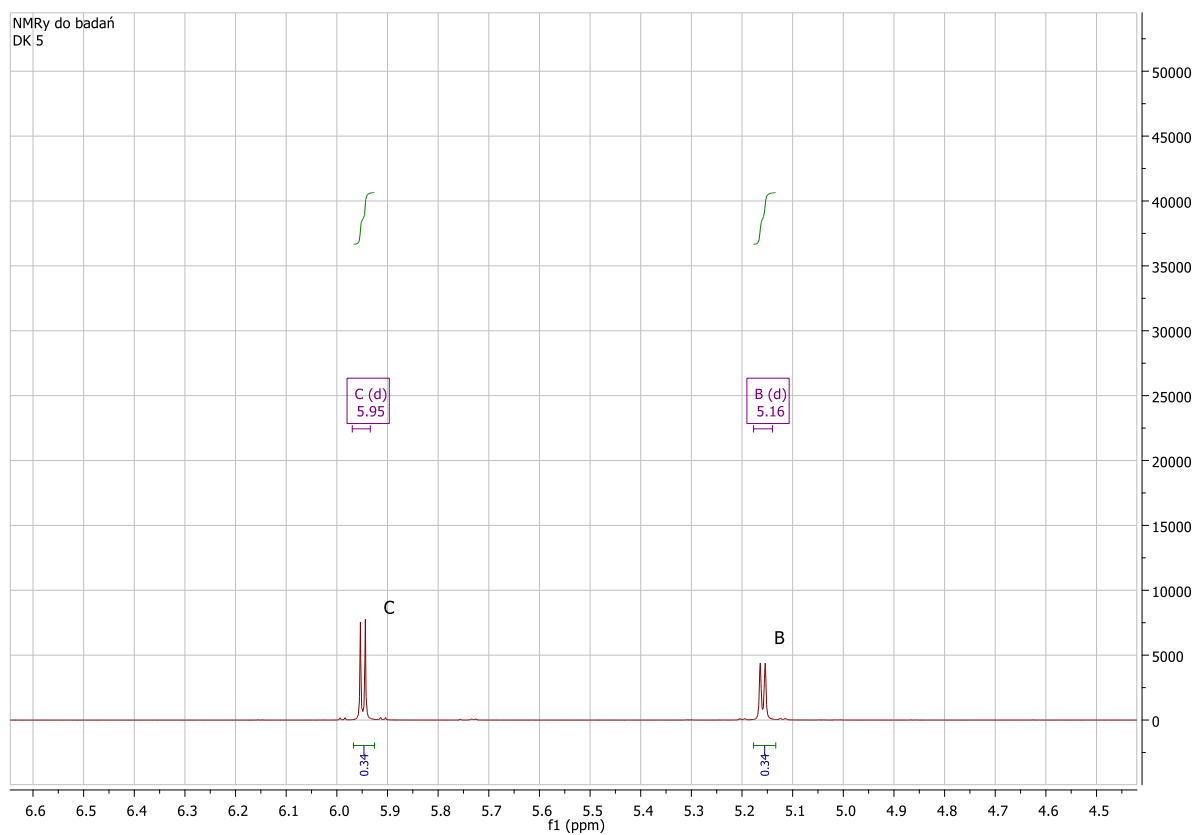
Rysunek 3. Widmo H^1 NMR tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu. Sygnały 3,4 ppm oraz 2,5 ppm to zanieczyszczenia pochodzące od wody i rozpuszczalnika.



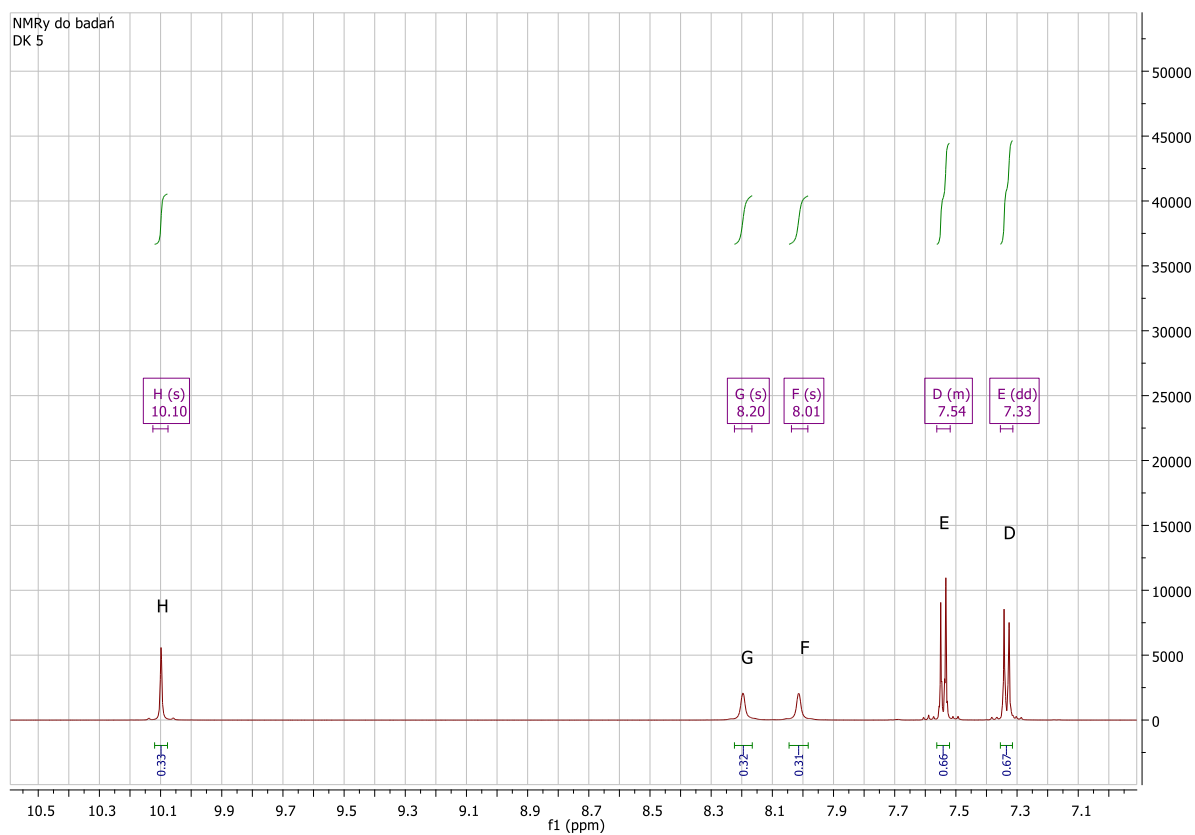
Rysunek 4. Widmo H^1 NMR tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w powiększeniu.



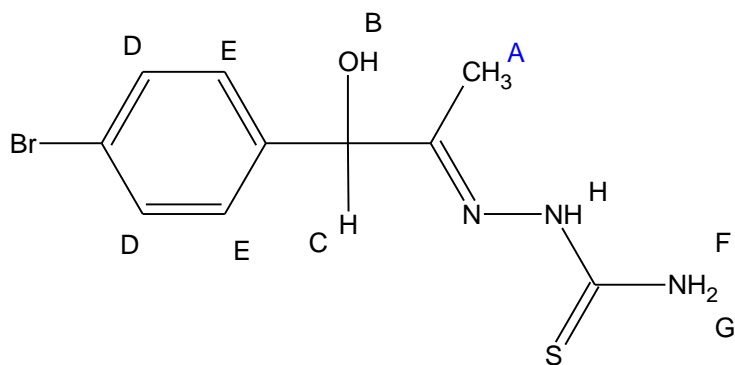
Rysunek 5. Widmo H^1 NMR tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w powiększeniu.



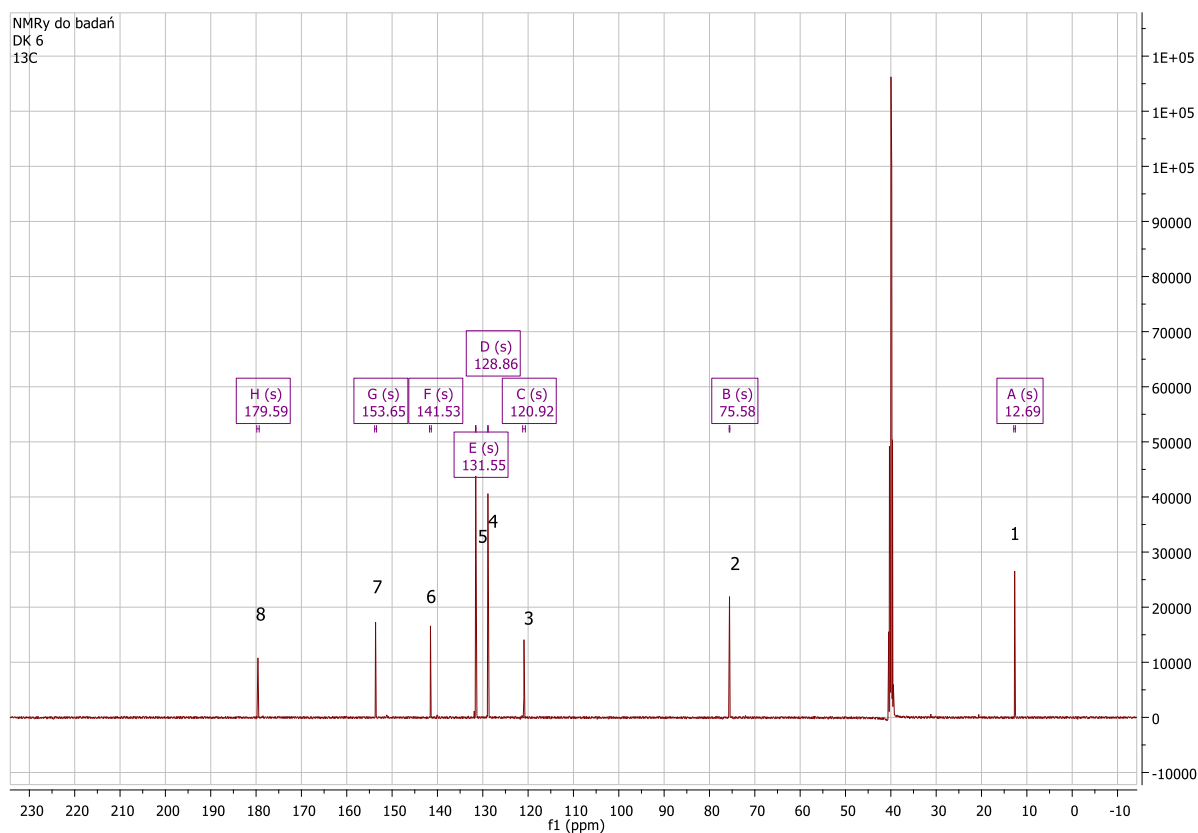
Rysunek 6. Widmo H^1 NMR tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w powiększeniu.



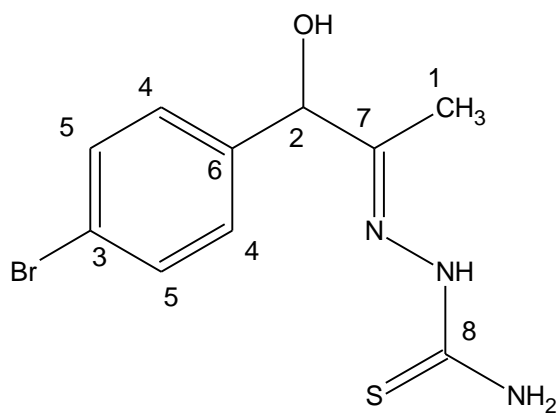
Rysunek 7. Wzór tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu przyporządkowujący sygnały widma H^1 NMR wodorom zawartym w cząsteczce.



Rysunek 8. Widmo C^{13} NMR tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.

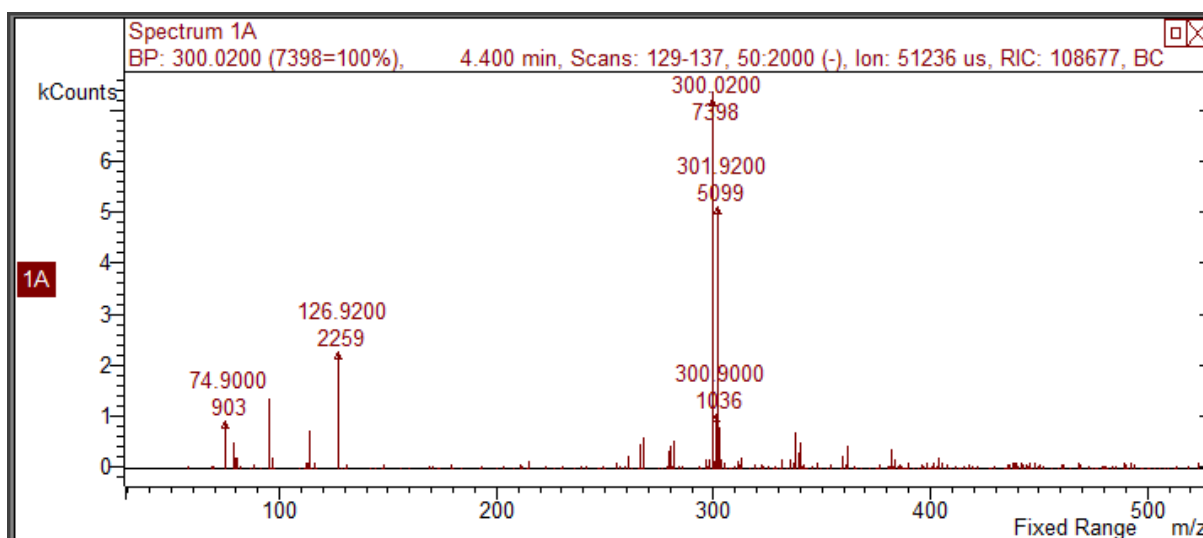


Rysunek 9. Wzór tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu przyporządkowujący sygnały widma C^{13} NMR atomom węgla zawartym w cząsteczce.



Dodatkowo wykonano widmo masowe przedstawione na **rysunku 10** jednego z produktów którym był tiosemikarbazon 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu. Ujawniło ono masę związku wynoszącą 301 Daltonów. Odpowiada to przewidywanej strukturze, którą przedstawiono **wzorem 8**.

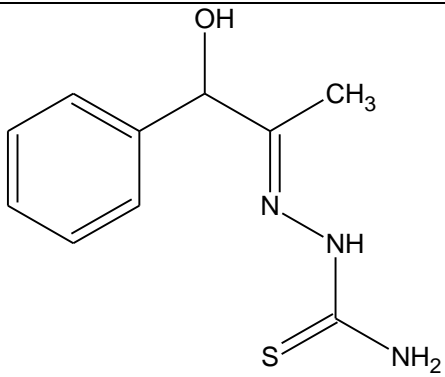
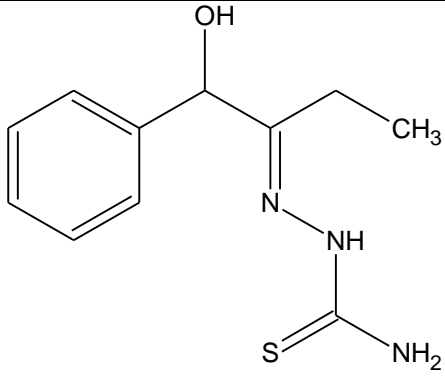
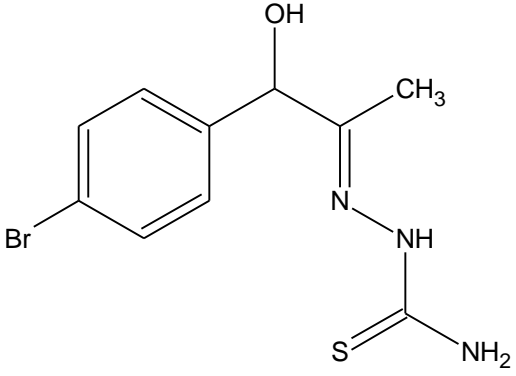
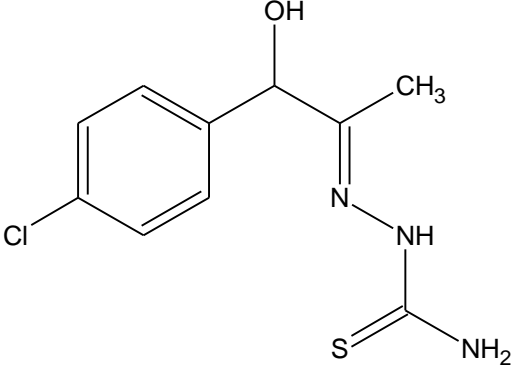
Rysunek 10. Widmo masowe o ujemnej polaryzacji tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.

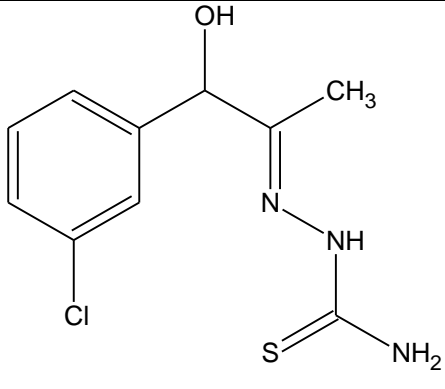
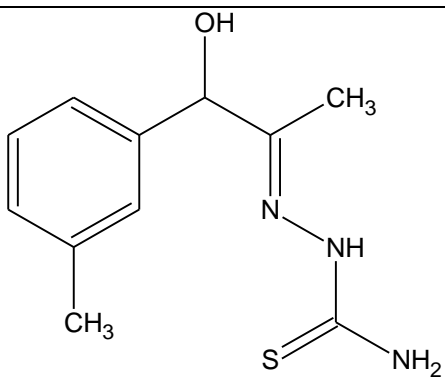
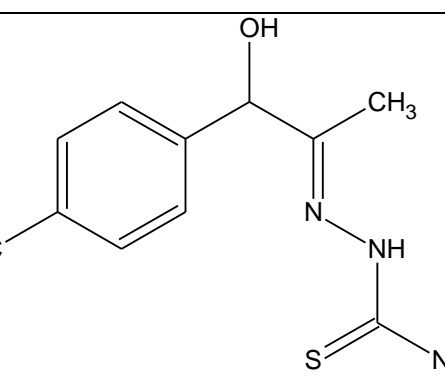
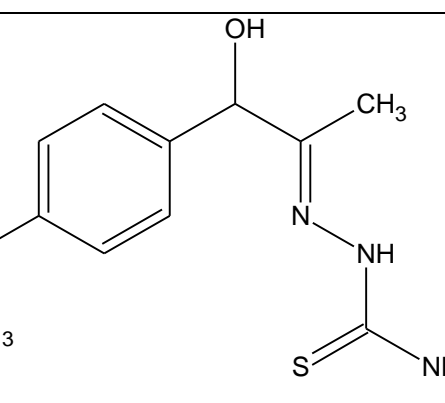


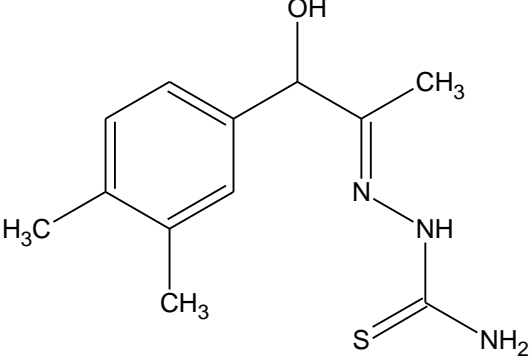
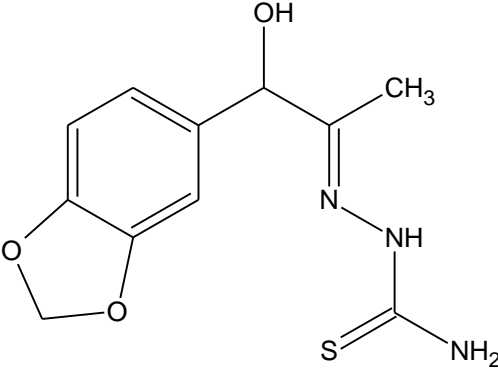
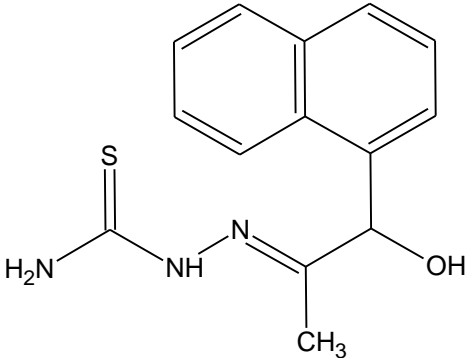
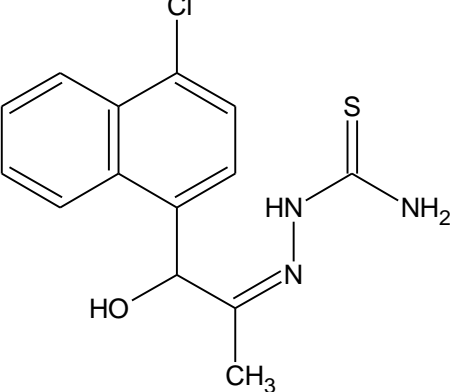
Tiosemikarbazony są znane z nietypowych reakcji między innymi ze względu na występowanie form tautomerycznych. Specyficzną reaktywność tiosemikarbazony prezentują liczne publikacje^{136, 137, 138, 139, 140}. Szczególnie ze względu na wyjątkowo reaktywny układ alfa-aminoketon można się spodziewać występowania nietypowej reaktywności takich układów.

Otrzymane związki przedstawiono w **tabeli 6**.

Tabela 6

L.p.	Wzór	Temperatura topnienia	wydajność	Masa molowa
1	 <p>Chemical structure of 1-(1-phenyleth-1-yl)ethanimidathione: A benzene ring is attached to a chiral carbon atom. This carbon atom is also bonded to a hydroxyl group (-OH) and a methyl group (-CH₃). The chiral carbon is double-bonded to a nitrogen atom, which is part of a hydrazine group (-NH-NH-) attached to a carbon atom double-bonded to a sulfur atom and single-bonded to an amino group (-NH₂).</p>	197-200 (rozkład)	51%	223,3
2	 <p>Chemical structure of 1-(1-phenyleth-1-yl)propanimidathione: A benzene ring is attached to a chiral carbon atom. This carbon atom is also bonded to a hydroxyl group (-OH) and an ethyl group (-CH₂-CH₃). The chiral carbon is double-bonded to a nitrogen atom, which is part of a hydrazine group (-NH-NH-) attached to a carbon atom double-bonded to a sulfur atom and single-bonded to an amino group (-NH₂).</p>	158-161 (rozkład)	13-21%	237,3
3	 <p>Chemical structure of 1-(1-(4-bromophenyl)eth-1-yl)ethanimidathione: A benzene ring with a bromine atom at the para position is attached to a chiral carbon atom. This carbon atom is also bonded to a hydroxyl group (-OH) and a methyl group (-CH₃). The chiral carbon is double-bonded to a nitrogen atom, which is part of a hydrazine group (-NH-NH-) attached to a carbon atom double-bonded to a sulfur atom and single-bonded to an amino group (-NH₂).</p>	203-208 (rozkład)	75%	302,2
4	 <p>Chemical structure of 1-(1-(4-chlorophenyl)eth-1-yl)ethanimidathione: A benzene ring with a chlorine atom at the para position is attached to a chiral carbon atom. This carbon atom is also bonded to a hydroxyl group (-OH) and a methyl group (-CH₃). The chiral carbon is double-bonded to a nitrogen atom, which is part of a hydrazine group (-NH-NH-) attached to a carbon atom double-bonded to a sulfur atom and single-bonded to an amino group (-NH₂).</p>	211-214 (rozkład)	67-70%	257,7

5	 <p>Chemical structure of 4-chlorobenzylideneacetone phenylhydrazone. It features a benzene ring with a chlorine atom at the para position, attached to a CH(OH)CH(CH₃)=N-NH-C(=S)-NH₂ group.</p>	191-193 (rozkład)	35-44%	257,7
6	 <p>Chemical structure of 4-methylbenzylideneacetone phenylhydrazone. It features a benzene ring with a methyl group at the para position, attached to a CH(OH)CH(CH₃)=N-NH-C(=S)-NH₂ group.</p>	188-189 (rozkład)	45%	237,3
7	 <p>Chemical structure of 4-methylbenzylideneacetone phenylhydrazone. It features a benzene ring with a methyl group at the para position, attached to a CH(OH)CH(CH₃)=N-NH-C(=S)-NH₂ group.</p>	205-207 (rozkład)	64%	237,3
8	 <p>Chemical structure of 4-methoxybenzylideneacetone phenylhydrazone. It features a benzene ring with a methoxy group at the para position, attached to a CH(OH)CH(CH₃)=N-NH-C(=S)-NH₂ group.</p>	200-202 (rozkład)	35%	253,3

9	 <p>Chemical structure of 2-(3,5-dimethylphenyl)-2-methyl-3-oxo-1-propanethiohydrazide. It features a benzene ring with methyl groups at the 3 and 5 positions, attached to a propanoic acid derivative chain. The chain has a methyl group at the 2-position and a thiohydrazide group at the 3-position.</p>	198-200 (rozkład)	28%	251,3
10	 <p>Chemical structure of 2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-methyl-3-oxo-1-propanethiohydrazide. It features a benzofuran ring system attached to a propanoic acid derivative chain. The chain has a methyl group at the 2-position and a thiohydrazide group at the 3-position.</p>	192-194 (rozkład)	16%	267,3
11	 <p>Chemical structure of 2-(1-naphthyl)-2-methyl-3-oxo-1-propanethiohydrazide. It features a naphthalene ring system attached to a propanoic acid derivative chain. The chain has a methyl group at the 2-position and a thiohydrazide group at the 3-position.</p>	196-198 (rozkład)	16%	273,3
12	 <p>Chemical structure of 2-(2-chloro-1-naphthyl)-2-methyl-3-oxo-1-propanethiohydrazide. It features a naphthalene ring system with a chlorine atom at the 2-position, attached to a propanoic acid derivative chain. The chain has a methyl group at the 2-position and a thiohydrazide group at the 3-position.</p>	190-192 (rozkład)	14%	307,8

13		187-189 (rozkład)	22,5	352,2
14		191-192 (rozkład)	29%	316,2

Analizując otrzymane wydajności obserwujemy, że duży wpływ na przebieg reakcji ma podstawnik R_1 . Im dłuższy łańcuch alifatyczny w podstawniku R_1 tym mniejsza wydajność reakcji. Wydajności reakcji także znacznie spadają w przypadku substratów zawierających podstawniki w pierścieniu aromatycznym w pozycji meta. Najlepsze wydajności obserwuje się w pochodnych propiofenonu zawierających elektroujemne podstawniki w pozycji para w pierścieniu aromatycznym takie jak chlor, brom, czy metyl. W przypadku zastosowania pochodnych butyrofenonu wydajności produktów gwałtownie spadają. Natomiast w przypadku pochodnych walerofenonu i heksanofenonu reakcja nie zachodzi wcale i nawet po długotrwałym ogrzewaniu w mieszaninie reakcyjnej występują jedynie nieprzereagowane substraty jak odpowiednia pochodna katynonu oraz tiosemikarbazyd.

3.2.4. Aktywność biologiczna otrzymanych tiosemikarbazonów.

Otrzymane związki obecnie znajdują się w trakcie badań biologicznych.

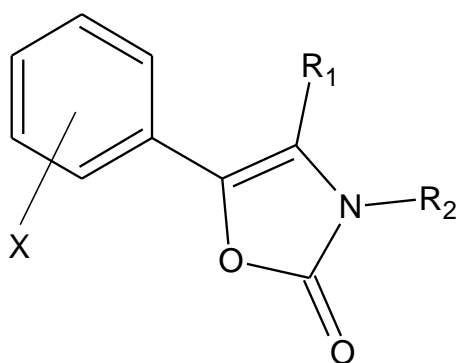
Badania wykonuje zespół prof. J Jampilka z Uniwersytetu Komeńskiego w Bratysławie.

3.3. 2-(3H)-Oksazolony

3.3.1. Projektowanie nowych 2-(3H)-oksazolony

Pochodne 2-(3H)-oksazolony otrzymano w wyniku cyklizacji metylokarbaminianów otrzymanych z pochodnych katynonów. Okazało się, że układy takie w podwyższonej temperaturze cyklizują do oksazolony. Wiele pochodnych oksazolony wykazuje interesujące aktywności biologiczne w szczególności antybakteryjne i hamujące aktywność enzymów kaspaz odpowiedzialnych za proces apoptozy, co opisano w rozdziale 2.8. Dlatego pochodne oksazolony mogą okazać się przydatnymi strukturami dla farmacji szczególnie w dobie uodporniania się bakterii na antybiotyki. Biorąc pod uwagę, że związki te mogą zyskać potencjał aplikacyjny uzasadnione jest poszukiwanie nowych dróg syntezy umożliwiającej syntezę różnorodnych związków tego typu. Ogólna strukturę otrzymanych związków przedstawia **wzór 9**

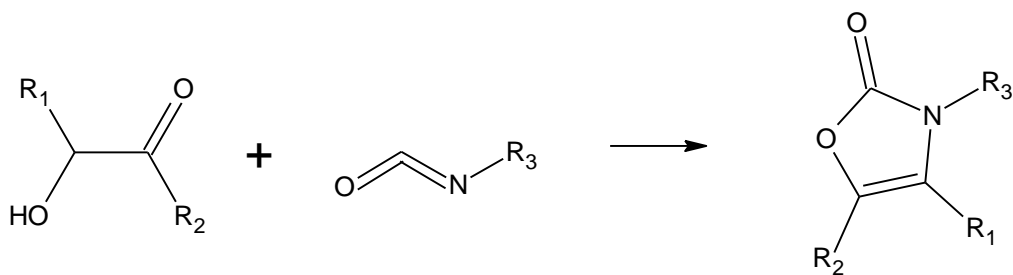
Wzór 9



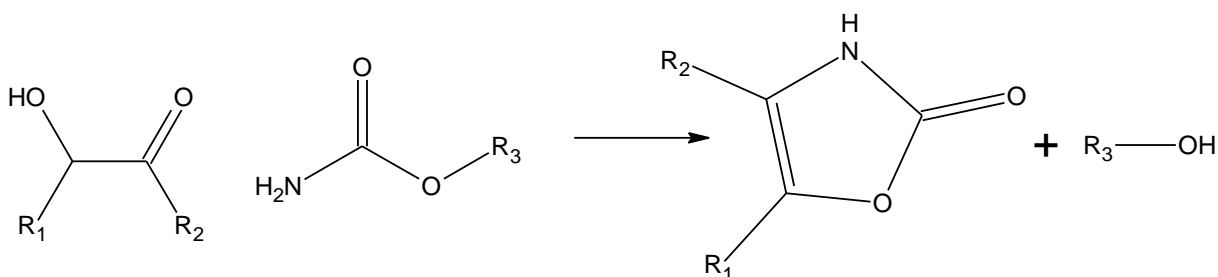
3.3.2. Metody syntezy 2-(3H)-oksazolony.

- 1) Reakcja alfa-hydroksyketonów z kwasem cyjanowym lub izocyjanianami.

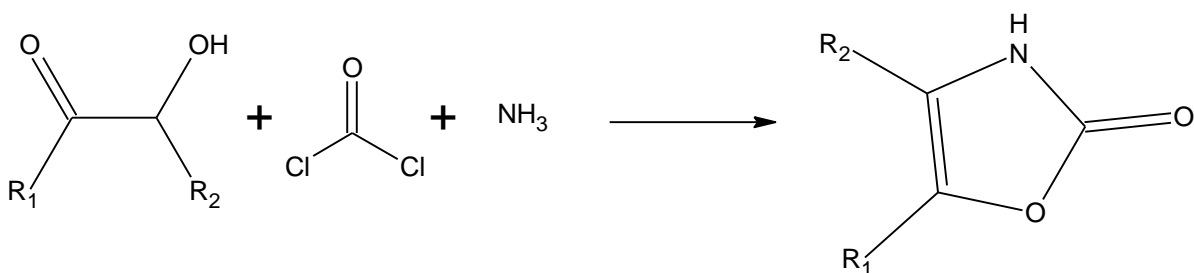
Izocyjaniany mogą być zarówno alifatyczne jak i aromatyczne.



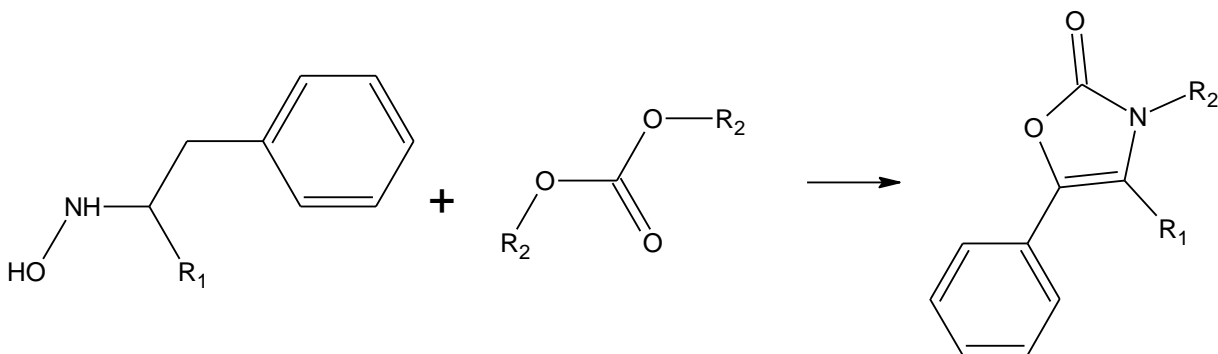
2) Reakcja alfa-hydroksyketonów z karbaminianami:



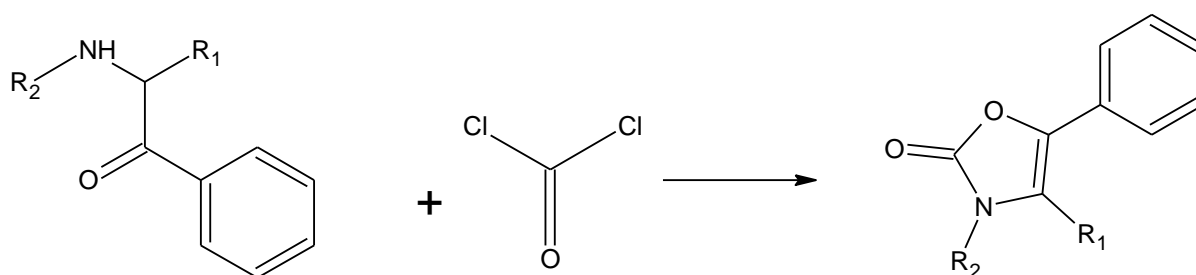
3) Reakcja alfa-hydroksyketonów z fosgenem i amoniakiem:



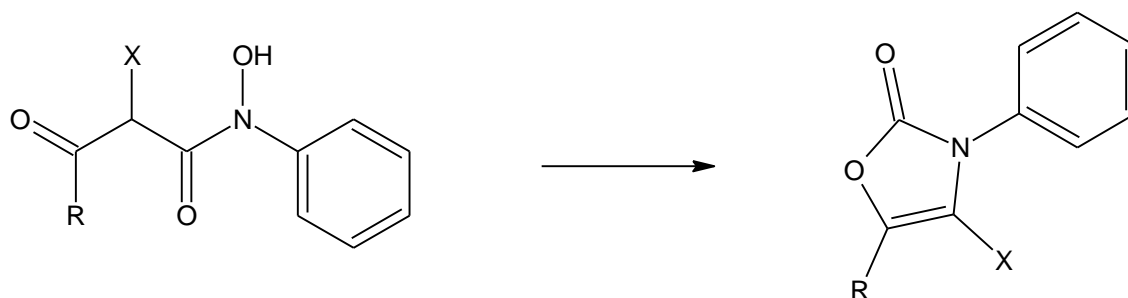
4) Reakcja między oksymami i bezwodnikami kwasów karboksylowych. Prowadzi się ją w autoklawie pod ciśnieniem w wysokich temperaturach. Wydajności reakcji w granicach 30 – 40%.



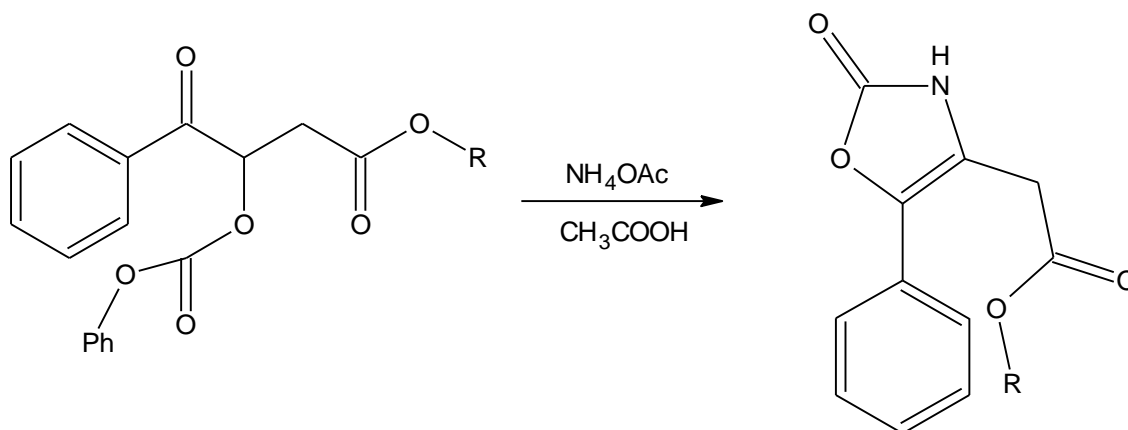
5) Fosgenowanie alfa-aminoketonów.



6) Otrzymywania 4-halegeno podstawionych oksazolonów ¹⁴¹.



7) Cyklizacja alfa-fenoksykarbonyloksy ketonów octanem amonu w obecności kwasu octowego.



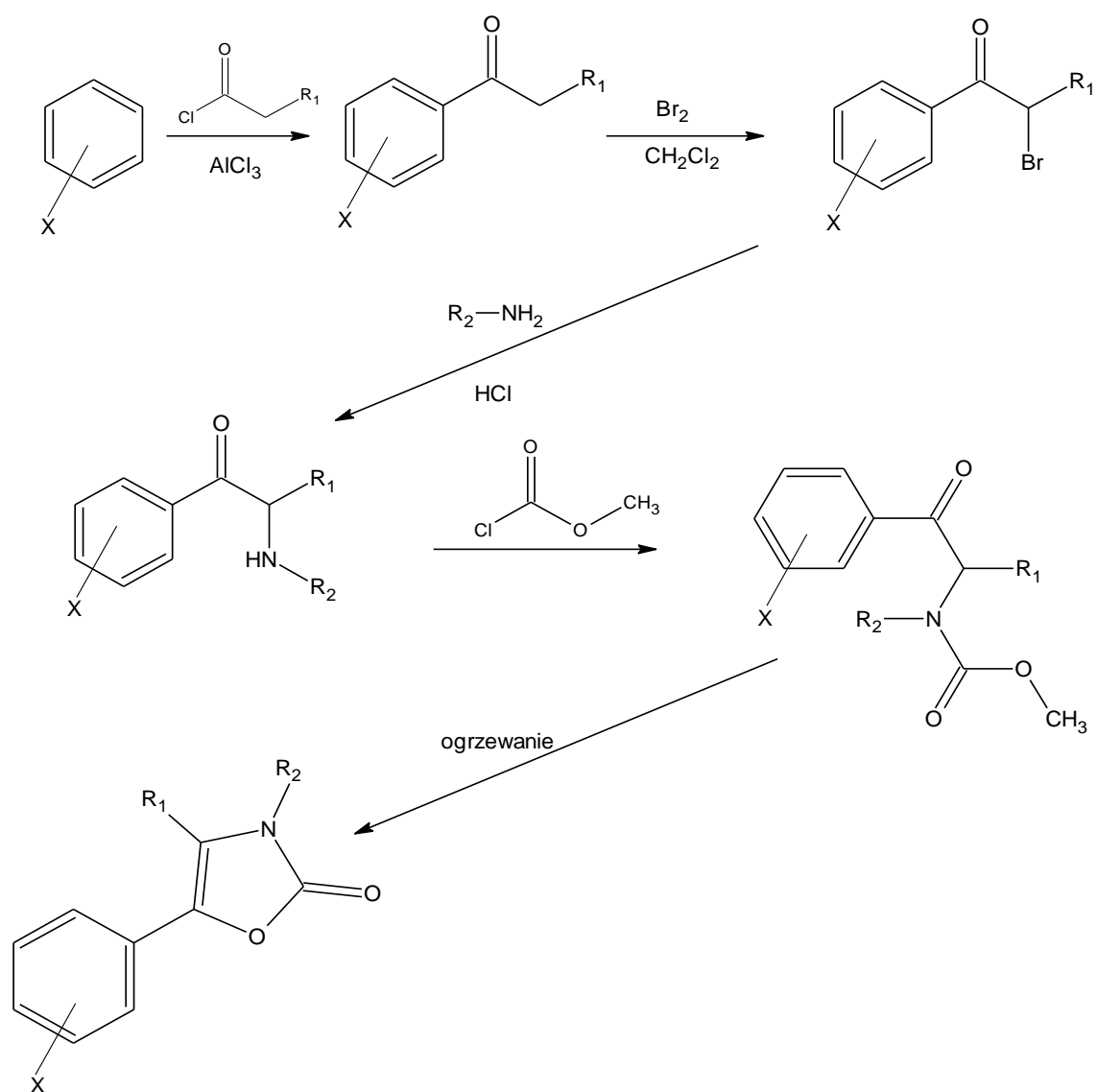
Poza wymienionymi znane są także inne metody syntezy. Niektóre z nich były sporadycznie stosowane ale z powodu konkurencyjności prostszych metod nie znalazły szerszego zastosowania. Inne z powodu konieczności użycia drogich i specjalistycznych odczynników oraz trudnych warunków reakcji mają raczej znaczenie marginalne ¹⁴², ¹⁴³. Trzeba jednak pamiętać, że dobór odpowiedniej ścieżki syntezy zależy od podstawników, które mają występować w cząsteczce. Jest to kolejny powód dla którego warto pracować nad doskonaleniem znanych

metod syntez 2-(3H)-oksazolonów, bowiem nie każdą metodą można otrzymać oksazolony o odpowiednich podstawieniach. Zwłaszcza, że niektóre metody są wyjątkowo uciążliwe, wymagają stosowanie niebezpiecznych reagentów, a wydajności nie są zadowalające.

3.3.3. Synteza 2-(3H)-oksazolonów

2-(3H)-oksazolony otrzymałem w wyniku cyklizacji metylokarbaminianów pochodnych katynonu. Jak wcześniej napisałem układy takie w wyniku podwyższonej temperatury cyklizują do oksazolonów odszczepiając cząsteczkę metanolu. Zamknięcie pierścienia w niektórych przypadkach wymaga ogrzewania z dodatkiem wodorotlenku sodu lub węgla sodu. Gotowy produkt oczyszczano przez krystalizację lub na kolumnie chromatograficznej. Wprawdzie syntezy 2-(3H)-oksazolonów po przez cyklizację karbaminianów lub węglanów były opisywane wcześniej ¹⁴⁴, ¹⁴⁵, ¹⁴⁶, ¹⁴⁷ to nigdy wcześniej nie opisywano w literaturze syntezy i badania właściwości otrzymanych przeze mnie związków. Syntezę przedstawiono na **schemacie 10**

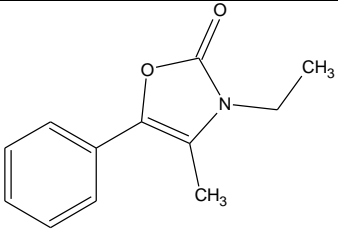
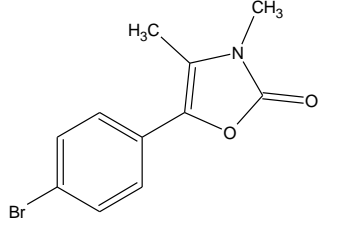
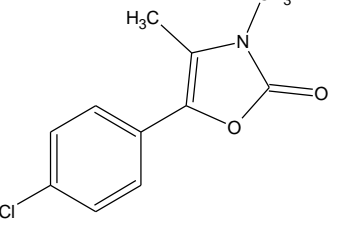
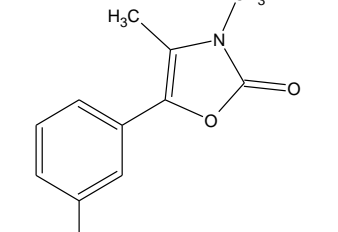
Schemat 10.



Otrzymane oksazolony przedstawiono w **tabeli 7**.

Tabela 7.

związek	Temperatura topnienia	Masa molowa	Wydajność %
	134-135	217,3	29,5 / 63

	64-65	203,2	52 / 85
	171-173	268,1	52
	148-150	223,6	42
	91-93	223,6	10,5

3.3.4. Aktywność biologiczna otrzymanych 2-3(H)-oksazolonów

Otrzymane związki po zsyntezowaniu pełnej biblioteki poddane zostaną badaniom biologicznym.

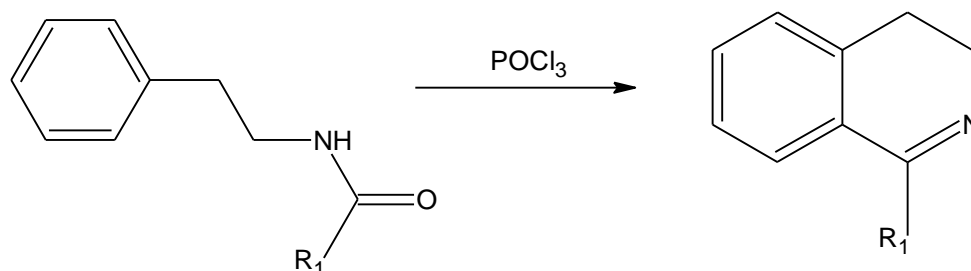
3.4. 1,4-izochinolinodiony

3.4.1. Projektowanie nowych 1,4-izochinolinodionów

Pochodne 1,4-izochinolinodionów otrzymałem w wyniku modyfikacji reakcji

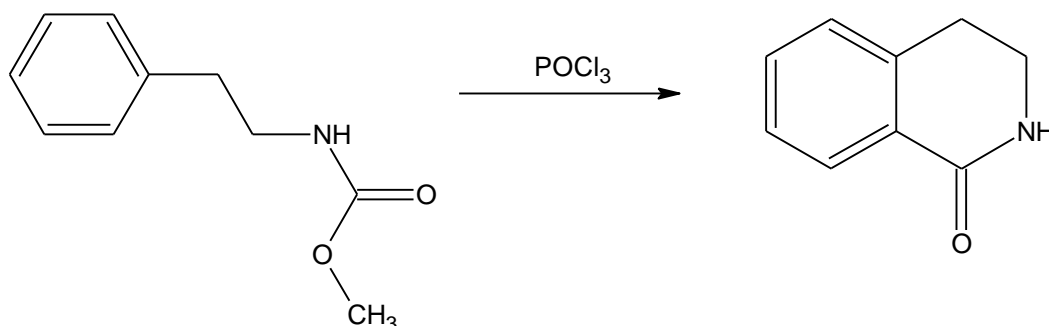
otrzymywania pochodnych tetrahydroizochinoliny metodą Bischlera-Napieralskiego. Obecnie znane jest zastosowanie syntezy Bischlera-Napieralskiego do otrzymywania pochodnych tetrahydroizochinoliny jednak w syntezie tej stosuje się jako substraty pochodne fenyletyloamin, co przedstawiono na **schemacie 11**.

Schemat 11



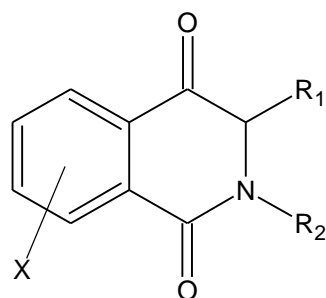
Publikowana również była metoda syntezy 3,4-dihydroizochinolonów w reakcji Bischlera-Napieralskiego metylokarbaminianów przedstawiona na **schemacie 13**, ale modyfikacja tej metody pozwalająca otrzymać 1,4-izochinolinodiony nie była nigdy wcześniej opisywana w literaturze ¹⁴⁸.

Schemat 12

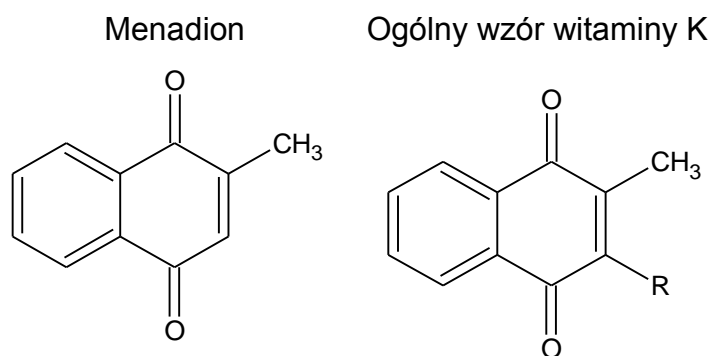


Ogólną strukturę związków, które otrzymałem przedstawia **wzór 10**

Wzór 10



Warto nadmienić, że zbliżoną strukturę do 1,4-izochinolinodionów posiadają witaminy grupy K odpowiedzialne za wiele procesów biochemicznych. Menadion będący półproduktem w syntezie witaminy K otrzymuje się obecnie przemysłowo.

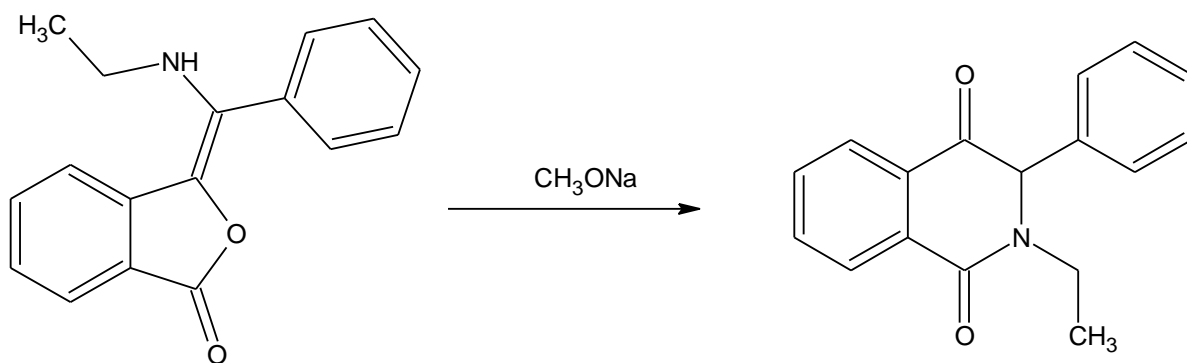


3.4.2. Metody syntezy 1,4-izochinolinodionów

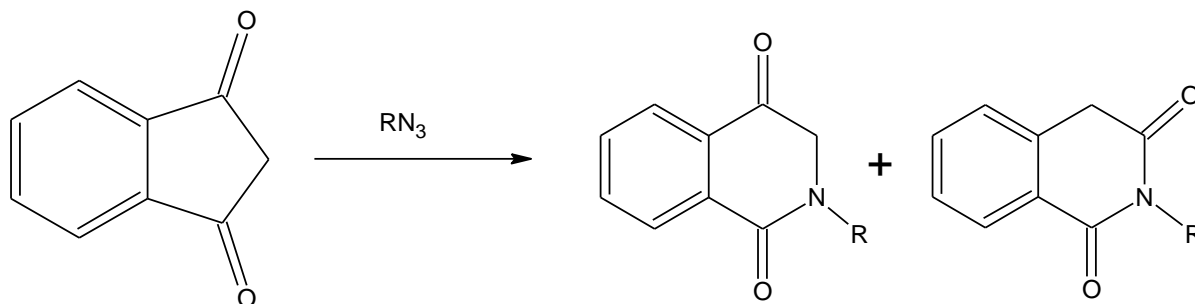
Obecnie wymienionych jest w literaturze niewiele metod otrzymywania pochodnych izochinolinodionów. Posiadają one liczne wady jak niskie wydajności, czy konieczność stosowania kosztownych odczynników i skomplikowanych reakcji, dlatego uzasadnione jest poszukiwanie nowych ścieżek syntezy.

Bardziej znane metody otrzymywania izochinolinodionów wymieniono poniżej.

- 1) Izomeryzacja pochodnych alfa-aminobenzylidenoftalidu. Opatentowana przez rosyjski zespół jako główna metoda syntezy 1,4-izochinolinodionów ¹⁴⁹.

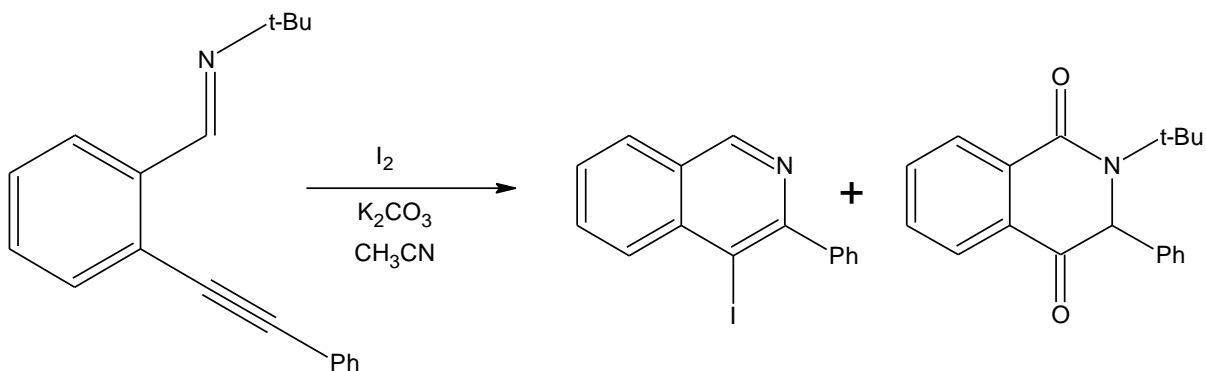


- 2) Reakcja azydków aryłu lub toluenosulfonylu z pochodnymi indano-1,3-dionu¹⁵⁰. W reakcji tej otrzymujemy mieszaninę 1,3-izochinolinodionów oraz 1,4-izochinolinodionów.



R to Ar lub Ts

- 3) Produkt uboczny cyklizacji iminoalkinów do pochodnych izochinolinoliny. Wydajności 1,4-izochinolinodionów wynoszą w granicach 25%¹⁵¹.



3.4.3. Synteza 1,4-izochinolinodionów

W opracowanej przeze mnie modyfikacji reakcji Bischlera-Napieralskiego jako substraty stosuje się metylokarbaminiany będące pochodnymi katynonów. Podczas standardowej procedury ogrzewania ich z chlorkiem fosforylu i tlenkiem fosforu następuje cyklizacja do odpowiednich 1,4-izochinolinodionów. Gotowe produkty wydzielałem na kolumnie chromatograficznej, bądź przez krystalizację. Dokładną syntezę przedstawia **schemat 13**, natomiast wzory otrzymanych związków przedstawiono w **tabeli 8**. Nie opisałem jednak ich dokładnej syntezy w części eksperymentalnej, gdyż synteza ta wymaga jeszcze dopracowania. W niektórych przypadkach prowadzi ona do otrzymania 2-3(H)-oksazolónów, czyli produktów identycznych z wymienionymi w rozdziale 3.3.

Opisana przeze mnie procedura przedstawia prostą metodę syntezy 1,4-izochinolinodionów z zastosowaniem tanich odczynników. Daje ona możliwość otrzymania pochodnych o szerokiej gamie podstawników w dowolnych położeniach.

Schemat 13

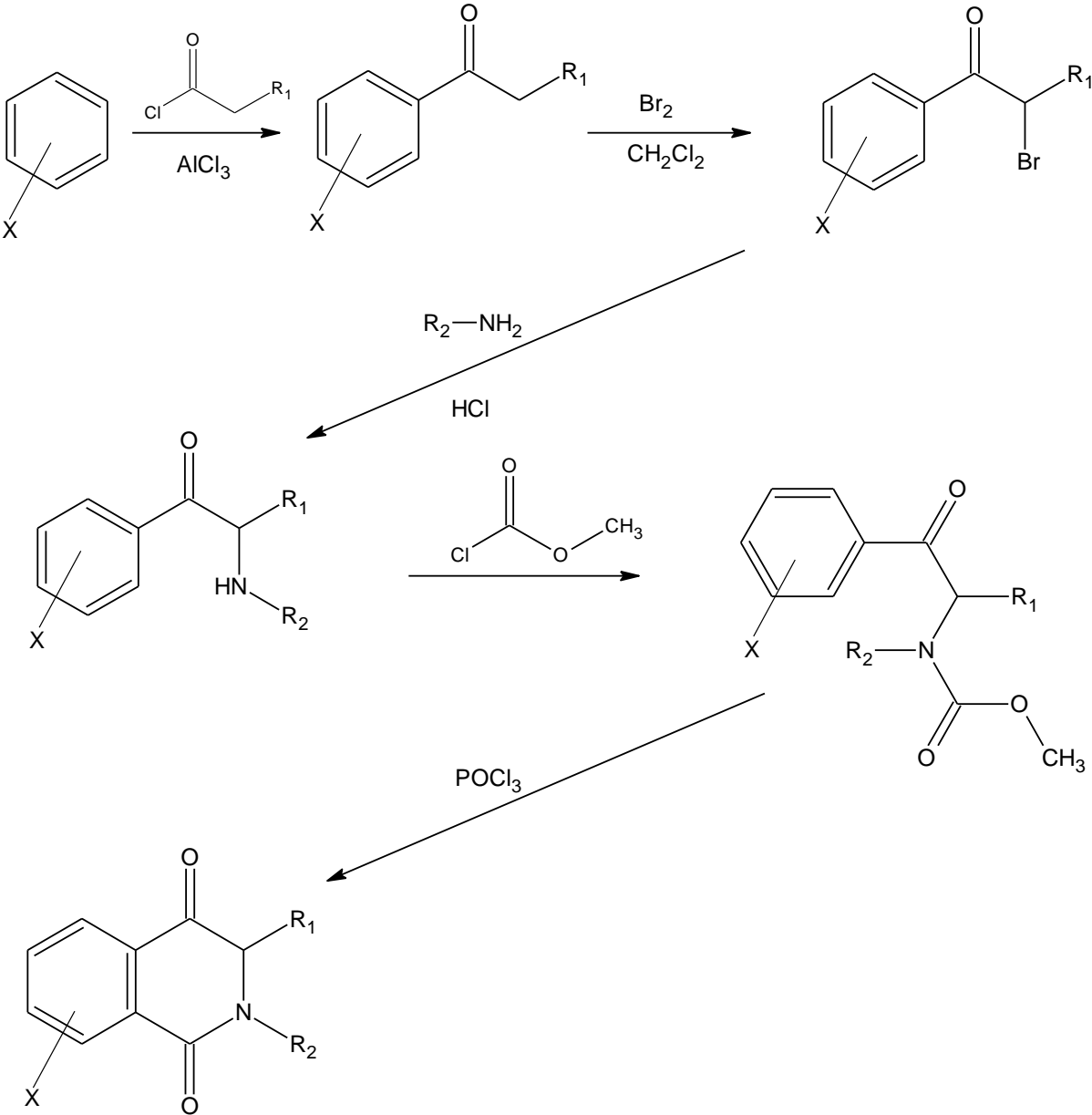
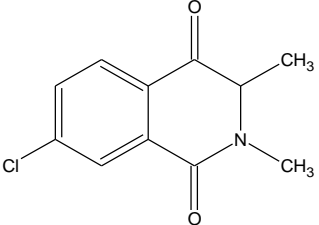
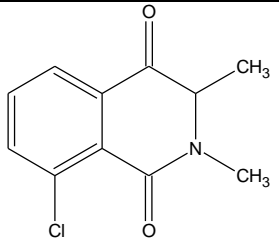
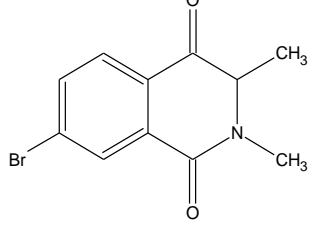
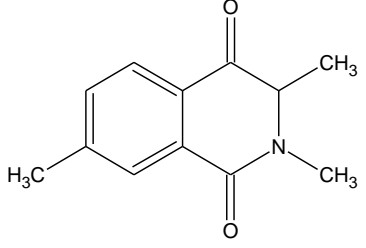
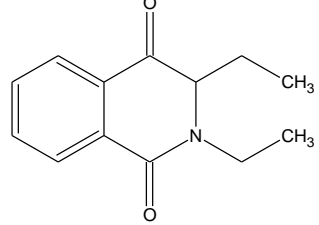


Tabela 8

związek	Masa molowa
 <p>Chemical structure of 1,3-dimethyl-6-chloroisoindolin-2(1H)-one. It features a benzene ring fused to a five-membered lactam ring. The nitrogen atom of the lactam ring is substituted with two methyl groups (CH₃). A chlorine atom (Cl) is attached to the benzene ring at the 6-position.</p>	223,65
 <p>Chemical structure of 1,3-dimethyl-4-chloroisoindolin-2(1H)-one. It features a benzene ring fused to a five-membered lactam ring. The nitrogen atom of the lactam ring is substituted with two methyl groups (CH₃). A chlorine atom (Cl) is attached to the benzene ring at the 4-position.</p>	223,65
 <p>Chemical structure of 1,3-dimethyl-6-bromoisoindolin-2(1H)-one. It features a benzene ring fused to a five-membered lactam ring. The nitrogen atom of the lactam ring is substituted with two methyl groups (CH₃). A bromine atom (Br) is attached to the benzene ring at the 6-position.</p>	268,11
 <p>Chemical structure of 1,3-dimethyl-6-methylisoindolin-2(1H)-one. It features a benzene ring fused to a five-membered lactam ring. The nitrogen atom of the lactam ring is substituted with two methyl groups (CH₃). A methyl group (H₃C) is attached to the benzene ring at the 6-position.</p>	203,24
 <p>Chemical structure of 1-diethylaminoisoindolin-2(1H)-one. It features a benzene ring fused to a five-membered lactam ring. The nitrogen atom of the lactam ring is substituted with two ethyl groups (CH₂CH₃).</p>	217,26

3.4.4. Aktywność biologiczna 1,4-izochinolinodionów

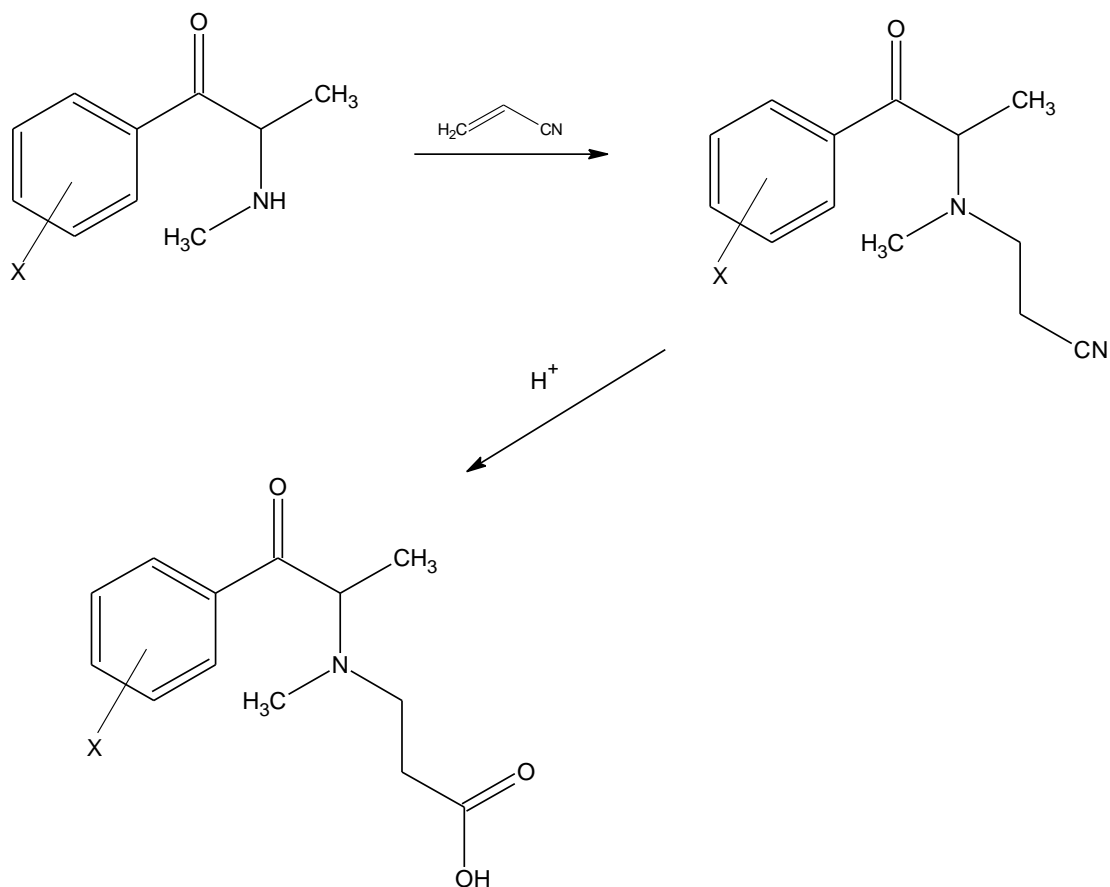
Otrzymane związki po zsyntezowaniu pełnej biblioteki poddane zostaną badaniom biologicznym.

3.5. Synteza aminokwasów.

Jednym z celów niniejszej pracy było zaprojektowanie i synteza pochodnych katynonów zawierających grupę karboksylową umożliwiającą następnie wprowadzenie odpowiednich sekwencji aminokwasów. W syntezie wykorzystałem reakcję addycji grupy aminowej katynonu do akrylonitrylu. Otrzymany produkt poddałem kwaśnej hydrolizie prowadzącej do powstania grupy karboksylowej. Reakcja pomiędzy akrylonitrylem, a aminą znana jest jako addycja Michaela, a całą syntezę obrazuje **schemat 14**.

Dotychczas otrzymałem kilka pochodnych karboksylowych katynonów.

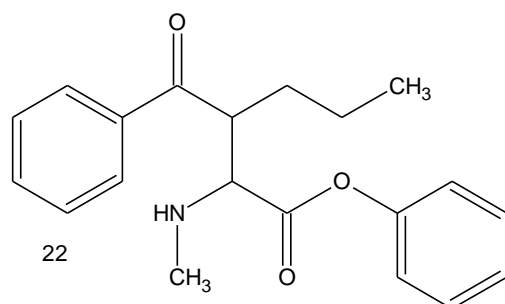
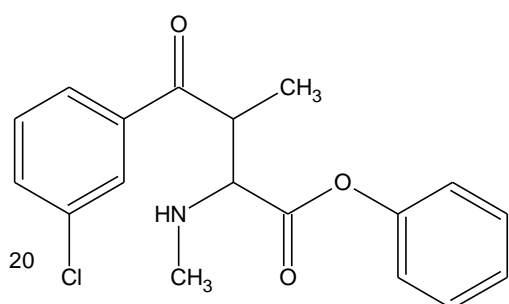
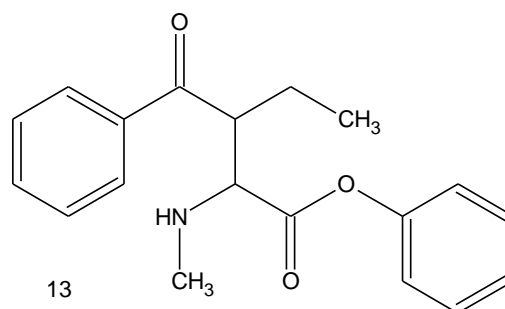
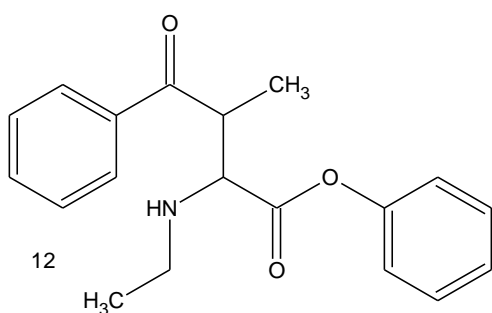
Schemat 14

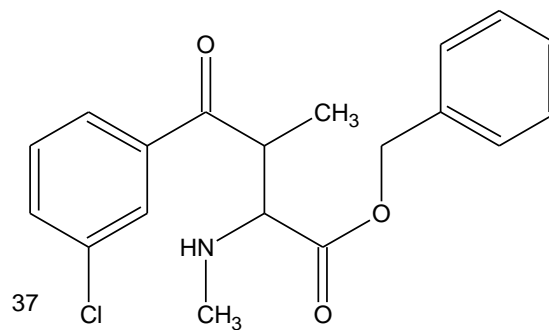
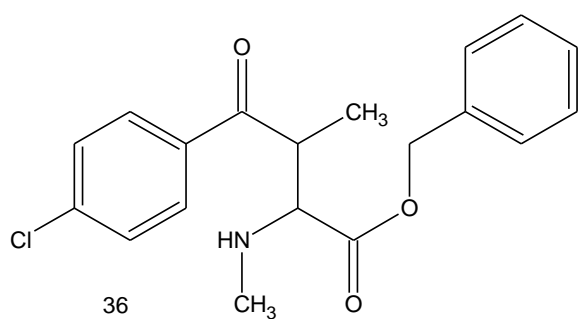
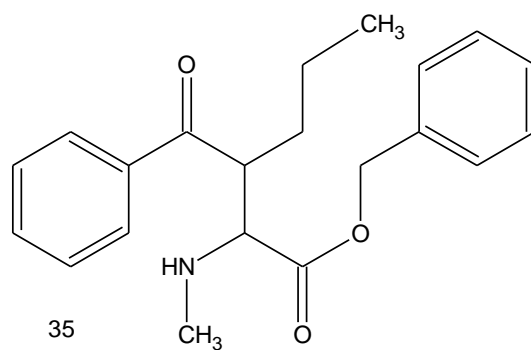
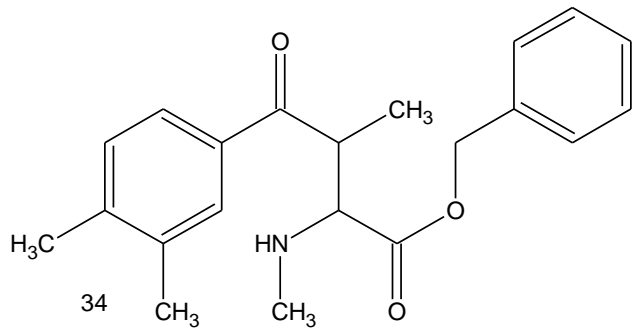
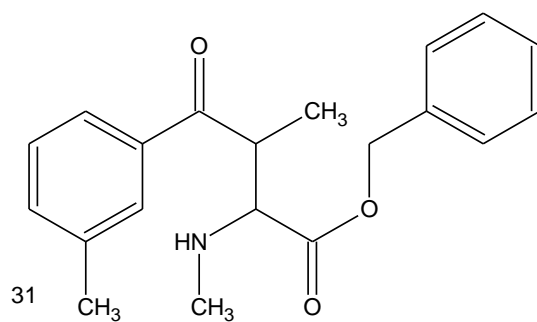
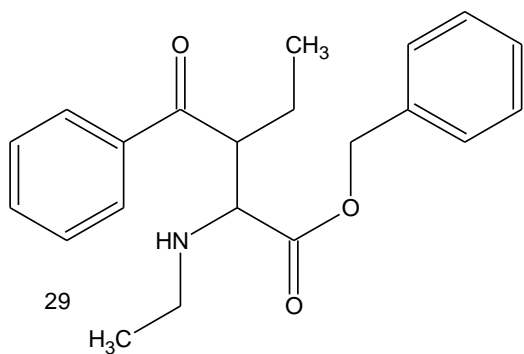
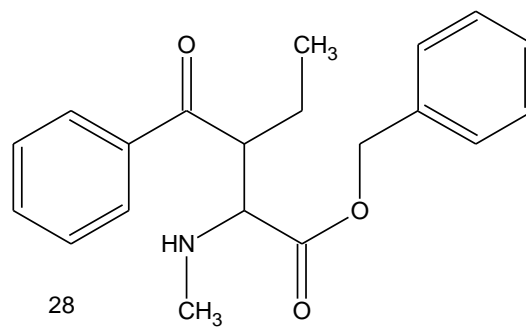
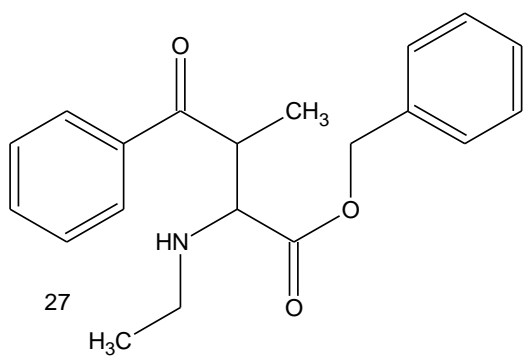


Dobór odpowiednich aminokwasów, synteza oraz badania biologiczne będą przedmiotem dalszych badań.

4. Podsumowanie

W wyniku prowadzonych badań w szczególności otrzymałem bibliotekę 41 nowych nieopisanych wcześniej w literaturze karbaminianów. Przeprowadzone badania biologiczne dowiodły, że związki te posiadają zdolność hamowania inhibitorów acetylocholinoesterazy oraz butyrylocholinoesterazy. Interesującą właściwością jest fakt, że związki te znacznie lepiej hamują aktywność enzymu butyrylocholinoesterazy a niżeli acetylocholinoesterazy. Dlatego można uznać je za selektywne inhibitory butyrylocholinoesteraz. Największą selektywnością charakteryzowały się związki nr: 12, 13, 20, 22, 27, 28, 29, 31, 34, 35, 36, 37. Z kolei najwyższe wartości aktywności (najniższe wartości IC50) wykazują związki 36 oraz 37. Ich aktywności były lepsze, aniżeli aktywności obecnie zarejestrowanych leków. W pracach prowadzonych we współpracy z inną grupą modelowano zależności QSAR. Modelowanie to potwierdziło, że związki dobrze spełniają wymogi modelowania QSAR oraz tworzą spójne modele 3D QSAR.





Otrzymałem również serię nowych pochodnych tiosemikarbazonów o

strukturach innych niż projektowano. Określono ich budowę i obecnie trwają prace nad badaniami aktywności biologicznej.

Opracowałem metodologię syntezy 2-(3H)-oksazoloniów oraz 1,4-izochinolinodionów. Metoda ta będzie podstawą dalszych badań w tych klasach połączeń. Dotychczas zsyntezowano po kilka związków z tych grup.

Rozpocząłem także syntezę półproduktów do syntezy koniugatów peptydowych z pochodnymi katynonów.

Otrzymane inhibitory acetylocholinoesterazy oraz butyrylocholinoesterazy dowodzą, że pochodne katynonu mogą służyć jako blok budulcowy w syntezie związków aktywnych biologicznie.

Otrzymanie tiosemikarbazonów o strukturach odmiennych od planowanych przypisano występowaniu układu alfa amino-ketonowego, który w środowisku zasadowym ulegać może specyficznym reakcjom. Dotychczasowe wyniki sugerują, że dalsze badania w tej klasie związków mogą prowadzić do struktur o interesujących właściwościach farmakologicznych.

W planach znajdują się dalsze badania obejmujące syntezę kolejnych analogów 2-(3H)-oksazoloniów i 1,4-izochinolinodionów oraz syntezę koniugatów peptydowych. Otrzymane związki poddane zostaną testom w kierunku aktywności wobec bakterii, grzybów, pasożytów. Planuje się także badanie aktywności przeciwko komórkom nowotworowym oraz zdolność hamowania kaspaz.

5. Część Eksperymentalna

5.1. Pomiary instrumentalne

Temperatury topnienia otrzymanych związków oznaczałem metodą manualną w szklanych kapilarach zanurzonych w kolbce wypełnionej podgrzewanym olejem w laboratorium firmy DK CHEM Organic Synthesis LTD.

Reakcje chemiczne wykonywałem również w laboratorium firmy DK CHEM Organic Synthesis LTD.

Postęp reakcji oraz czystość otrzymanych związków analizowano przy

pomocy techniki chromatografii cienkowarstwowej (TLC). Stosowano płytki aluminiowe pokryte żelem krzemionkowym o grubości warstwy 0,2 mm z indykatorem UV (firmy Merck). Do detekcji stosowano lampę UV o długości fali $\lambda = 254$ nm oraz $\lambda = 365$ nm.

Widma $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ rejestrowano na spektrometrze Bruker model Ascend 500 MHz przy częstotliwości 500 i 126 MHz na Chorzowskim Wydziale Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach oraz Bruker Avance III 400 MHz FT-NMR o częstotliwości 400 i 101 MHz znajdującym się w Instytucie Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, wykorzystując jako rozpuszczalniki deuterowany chloroform, deuterowny dimetylosulfotlenek oraz deuterowaną wodę. Otrzymane widma analizowano przy użyciu programu MestreNova 8.2.

Lipofilowości otrzymanych związków wyznaczono przy użyciu programu ACD/ChemSketch wersja 2015.

5.2. Stosowane odczynniki

Sigma Adrich: chlorek tionylu, anizol, bromobenzen, o-ksylen, tiosemikarbazyd, chloromrówczan metylu, chloromrówczan fenylu, chloromrówczan benzylu, tlenochlorek fosforu

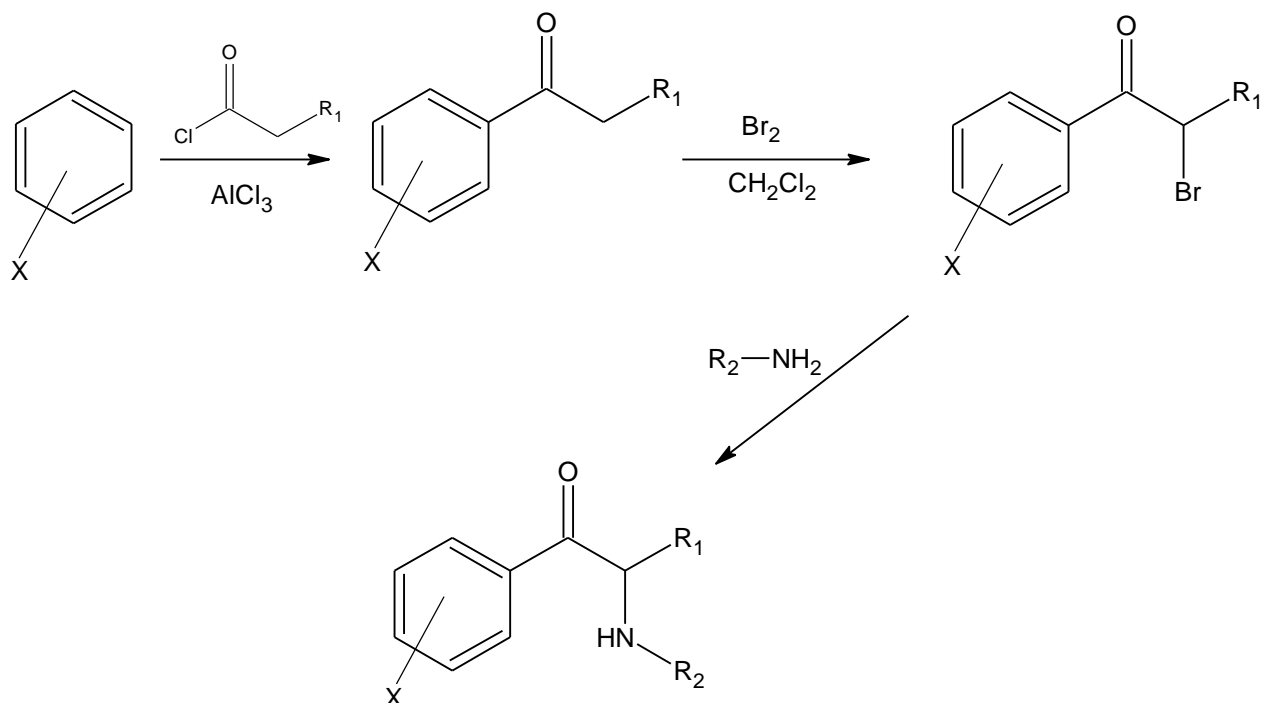
Acros-Organics: chlorek propionylu, chlorek butyrylu, chlorek walerylu, bezwodny chlorek glinu, metyloamina, etyloamina

Chempur: benzen, toluen, brom, bezwodny siarczan magnezu, heksan, octan etylu, trietyloamina, octan sodu

Poch: chlorek metylenu, aceton, naftalen, 1-chloronaftalen, 1-bromonaftalen

Hangzhou Dayangchem Co.Ltd: 3,4-metylenodioksypropiofenon, 3-metylopropiofenon, 3-chloropropiofenon, 4-chloropropiofenon

5.3. Synteza pochodnych 2-amino-1-fenylpropan-2-onu (katynonu)

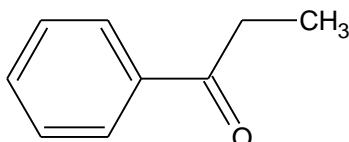


5.3.1. Etap 1. Otrzymywanie ketonów aromatycznych metodą Friedla-Craftsa.

Do dwuszyjnej kolby okrągłodennej o pojemności 1 litra z zamontowaną w bocznej szyi rurką do odprowadzania gazów wprowadzono 1 M odpowiedniego chlorku kwasowego, a następnie dodano do niego około 1,05 M bezwodnego chlorku glinu. Całość mieszano aż do całkowitego rozpuszczenia się chlorku glinu, a następnie ochłodzono w łaźni wodnej. Następnie do kolby wiano 250 ml chlorku metylenu, a do głównej szyi zamontowano wkraplacz, z zawartością 1,1 M odpowiedniego węglowodoru aromatycznego i rozpoczęto wkraplanie. Mieszaninę podczas wkraplania mieszano za pomocą mieszadła magnetycznego, a wkraplanie prowadzono z taką prędkością, aby wydzielanie chlorowodoru nie było zbyt gwałtowne. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę przelano do zlewki z wodą i lodem. Jeśli pojawił się osad to rozpuszczono go odpowiednią ilością kwasu

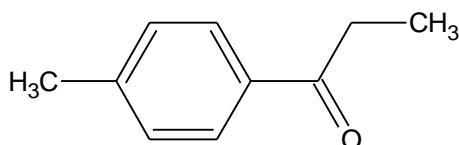
chlorowodorowego. Fazę organiczną oddzielono, przepłukano trzykrotnie wodą, osuszono bezwodnym siarczanem magnezu, chlorek metylenu odparowano, a odpowiedni keton aromatyczny wydzielano przez destylację w kolbie Englera lub krystalizację

5.3.1.1. Otrzymywanie propiofenonu.



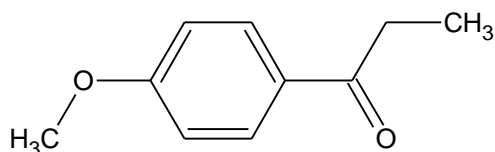
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie I. W reakcji zastosowano 1 mol (92,5g) chlorku propionylu oraz 1,1 mola (86g) benzenu. Otrzymany propiofenon destylowano w kolbie Englera zbierając frakcję wrzącą w temp. 215-220 °C. Otrzymano 120 g propiofenonu, wydajność 90%.

5.3.1.2. Otrzymywanie 4-metylopropiofenonu.



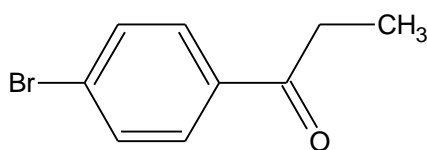
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie I. W reakcji zastosowano 1 mol (92,5g) chlorku propionylu oraz 1,1 mola (101g) toluenu. Otrzymany 4-metylopropiofenon destylowano w kolbie Englera zbierając frakcję wrzącą w temp. 236-239 °C. Otrzymano 132 g 4-metylopropiofenonu, wydajność 89%.

5.3.1.3. Otrzymywanie 4-metoksypropiofenonu.



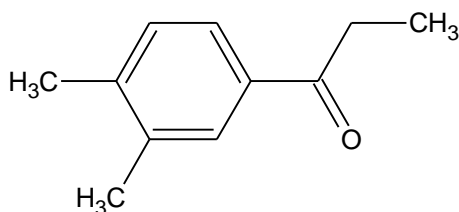
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie I. W reakcji zastosowano 1 mol (92,5g) chlorku propionylu oraz 1,1 mola (118g) anizolu. Otrzymany 4-metoksypropiofenon destylowano w kolbie Englera zbierając frakcję wrzącą w temp. 273-275 °C. Produkt wykrył się w postaci żółtych kryształów, więc przekryształizowano go jeszcze z układu heksan: octan etylu 9:1. Otrzymano 123 g 4-metylopropiofenonu w postaci białych kryształów, wydajność 75%.

5.3.1.4. Otrzymywanie 4-bromopropiofenonu.



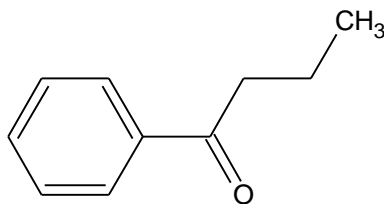
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie I. W reakcji zastosowano 1 mol (92,5g) chlorku propionylu oraz 1,1 mola (172g) bromobenzenu. Otrzymany 4-bromopropiofenon destylowano w kolbie Englera zbierając frakcję wrzącą w temp. 266-269 °C. Otrzymano 100 g 4-bromopropiofenonu, wydajność 47%.

5.3.1.5. Otrzymywanie 3,4-dimetylopropiofenonu.



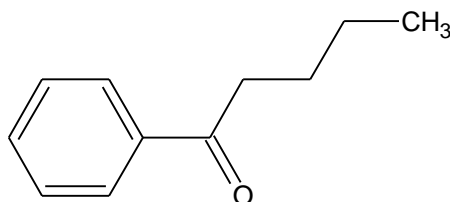
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie I. W reakcji zastosowano 1 mol (92,5g) chlorku propionylu oraz 1,1 mola (117g) o-ksylenu. Otrzymany 3,4-dimetylopropiofenon destylowano w kolbie Englera zbierając frakcję wrzącą w temp. 258-262 °C. Otrzymano 122 g 3,4-dimetylopropiofenonu, wydajność 75%.

5.3.1.6. Otrzymywanie butyrofenonu.



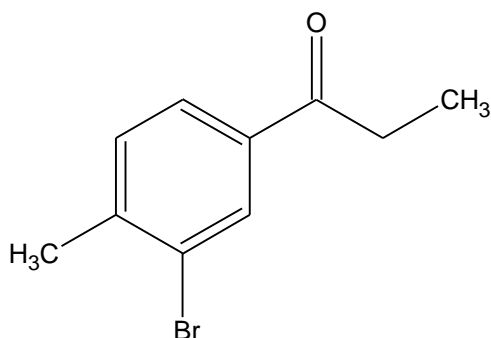
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie I. W reakcji zastosowano 1 mol (106,5g) chlorku butyrylu oraz 1,1 mola (86g) benzenu. Otrzymany butyrofenon destylowano w kolbie Englera zbierając frakcję wrzącą w temp. 227-230 °C. Otrzymano 132 g butyrofenonu, wydajność 89%.

5.3.1.7. Otrzymywanie walerofenonu.



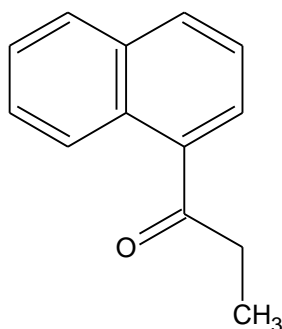
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie I. W reakcji zastosowano 1 mol (120,5g) chlorku walerylu oraz 1,1 mola (86g) benzenu. Otrzymany walerofenon destylowano w kolbie Englera zbierając frakcję wrzącą w temp. 243-245 °C. Otrzymano 135 g butyrofenonu, wydajność 83%.

5.3.1.8. Otrzymywanie 3-bromo-4-metylopropiofenonu.



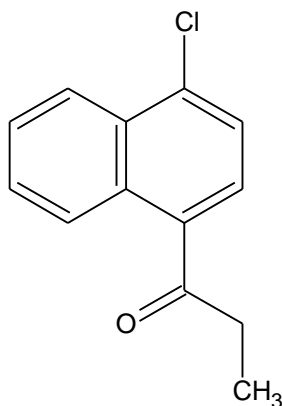
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie I. W reakcji zastosowano 0,12 mola (11g) chlorku propionylu oraz 0,12 mola (20g) o-bromotoluenu. Otrzymany 3-bromo-4-metylopropiofenon destylowano w kolbie Englera zbierając frakcję wrzącą w temp. 282 °C. Otrzymano 16,8 g butyrofenonu, wydajność 63%.

5.3.1.9. Otrzymywanie propionaftonu (1-naftylo etylo ketonu).



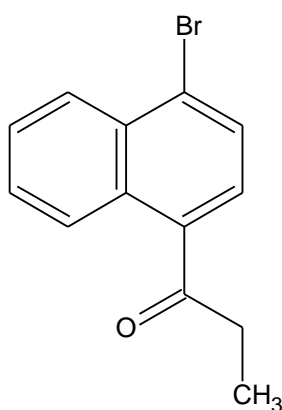
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie I. W reakcji zastosowano 1 mol (92,5g) chlorku propionylu oraz 1,1 mola (128g) naftalenu. Otrzymany etylo 1-naftylo keton destylowano w kolbie Englera zbierając frakcję wrzącą w temp. 308-310 °C. Otrzymano 124 g etylo 1-naftylo ketonu, wydajność 74%.

5.3.1.10. Otrzymywanie 4-chloropropionaftonu (1-(4-chloronaftylo) etylo ketonu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie I. W reakcji zastosowano 0,3 mol (28,5g) chlorku propionylu, 0,3 mola bezwodnego chlorku glinu (41g), oraz 0,3 mola (50g) 1-chloronaftalenu. Otrzymany 4-chloropropionafton destylowano w kolbie Englera zbierając frakcję wrzącą w temp. 338-340 °C. Otrzymano 45 g 4-chloropropionaftonu, wydajność 67%.

5.3.1.11. Otrzymywanie 4-bromopropionaftonu (1-(4-bromonaftylo) etylo ketonu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie I. W reakcji zastosowano 0,3 mol (27g) chlorku propionylu, 0,3 mola bezwodnego chlorku glinu (39g) oraz 0,3 mola (60g) 1-bromonaftalenu. Otrzymany 4-bromopropionafton destylowano w kolbie Englera zbierając frakcję wrzącą w temp. 355-360 °C.

Otrzymano 51 g 4-bromopropionaftonu, wydajność 67%.

5.3.2. Etap 2 i etap3. Otrzymywanie alfa-bromo pochodnych ketonów aromatycznych oraz odpowiedniego alfa-aminoketonu.

Etap 2. Otrzymywanie alfa-bromo pochodnych ketonów aromatycznych

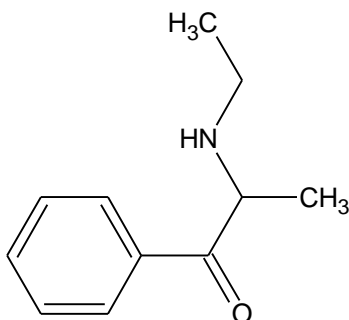
Do dwuszyjnej kolby okrągłodennej o pojemności 1 litra z zamontowaną w bocznej szyi rurką do odprowadzania gazów wprowadzono 1 M odpowiedniego ketonu aromatycznego, a następnie dodano do niego około 300 ml chlorku metylenu oraz kilka ml stężonego kwasu bromowodorowego. Całość mieszano aż do całkowitego rozpuszczenia się stałych reagentów. Następnie do głównej szyi zamontowano wkraplacz z zawartością 1,1 M bromu i rozpoczęto wkraplanie. Mieszaninę podczas wkraplania mieszano za pomocą mieszadła magnetycznego i chłodzono na łaźni wodnej, a wkraplanie prowadzono z taką prędkością, aby wydzielanie bromowodoru nie było zbyt gwałtowne. Po zakończeniu wkraplania do kolby wprowadzono około 300 ml wody i mieszano, aż do zmiany zabarwienia mieszaniny na biały lub kremowy. Fazę organiczną oddzielono i w takiej postaci wykorzystano w następnym etapie.

Etap 3. Otrzymywanie odpowiedniego alfa-aminoketonu.

Do kolby stożkowej o pojemności 2 litrów zawierającej 1,5 M odpowiedniej aminy, 1 M wodorotlenku sodu (40g) i 400 ml wody wkraplano mieszaninę reakcyjną z poprzedniego etapu zawierającą odpowiedni alfa-bromoketon rozpuszczony w chlorku metylenu. W przypadku stosowania bromoketonów podstawionych w pierścieniu aromatycznym wodorotlenek sodu wkraplano jako ostatni reagent, aby zminimalizować ubocznie zachodzącą reakcję eteryfikacji. Całość mieszano przez 12 godzin, a następnie oddzielono fazę organiczną, którą przelano do zlewki z lodem zawierającej kwas solny. Po wyekstrahowaniu aminy kwasem solnym, fazę wodną oddzielono, dodano następnie wodny roztwór wodorotlenku sodu i wydzieloną wolną

aminę, którą przemyto 3-krotnie wodą. Następnie aminę osuszono bezwodnym siarczanem magnezu, rozcieńczono acetonem i wprowadzono gazowy chlorowódór aż do uzyskania odczynu kwaśnego. Wytrącony chlorowodorek pochodnej 2-amino-1-fenylpropan-1-onu w postaci białego osadu odsączono na lejku Buchnera, przemyto acetonem i wysuszono. Ewentualne odchylenia zmierzonych temperatur topnienia od wartości literaturowych, spowodowane mogą być obecnością wody w związkach, która jest trudna do usunięcia z powodu znacznej hydroskopijności związków

5.3.2.1. Otrzymywanie chlorowodoru 2-(etyloamino)-1-fenylpropan-1-onu.



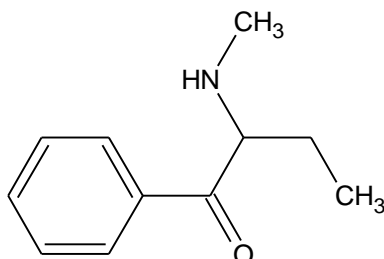
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 1 mol (134g) propiofenonu oraz 1,5 mola 70% wodnego roztworu etyloaminy (96g). Otrzymano 158 g chlorowodoru 2-(etyloamino)-1-fenylpropan-1-onu w postaci białych igieł, wydajność 74%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,28 (t, 3H, CH₃, J=7,2 Hz); 1,47 (d, 3H, CH₃, J=7,2 Hz); 3,10-2,88 (m, 2H, CH₂); 5,22 (q, H, CH, J=7,1 Hz); 7,67-7,53 (m, 2H, aromat); 7,81-7,70 (m, H, aromat); 8,13-7,99 (m, 2H, aromat); 9,47 (d, 2H, NH₂⁺, J=167,3 Hz)

¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 126 MHz, ppm): δ 11,6; 16,1; 40,8; 57,2; 129,3; 129,3; 129,7; 129,7; 133,4; 135,2; 196,8.

Temperatura topnienia: 192-193⁰C rozkład

5.3.2.2. Otrzymywanie chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-fenylobutan-1-onu



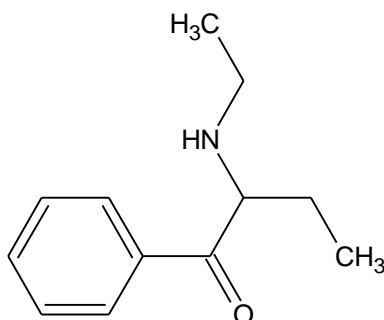
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 1 mol (148g) butyrofenonu oraz 1,5 mola 40% wodnego roztworu metyloaminy (116g). Otrzymano 150 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-fenylobutan-1-onu w postaci białego proszku, wydajność 70%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 0,77 (t, 3H, CH₃, J=7,6 Hz); 2,14-1,84 (m, 2H, CH₂); 2,56 (s, 3H, CH₃); 5,2t (t, H, CH, J=5,0 Hz); 7,67-7,55 (m, 2H, aromat); 7,81-7,69 (m, H, aromat); 8,12-8,01 (m, 2H, aromat); 9,59 (d, 2H, NH₂⁺, J=226,6 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆- DMSO, 126 MHz, ppm): δ 8,6; 23,1; 31,7; 63,2; 129,2; 129,2; 129,6; 129,6; 134,4; 135,2; 196,5.

Temperatura topnienia: 199-201⁰C rozkład

5.3.2.3. Otrzymywanie chlorowodoru 2-(etyloamino)-1-fenylobutan-1-onu



Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 1 mol (148g) butyrofenonu oraz 1,5 mola 70% wodnego roztworu

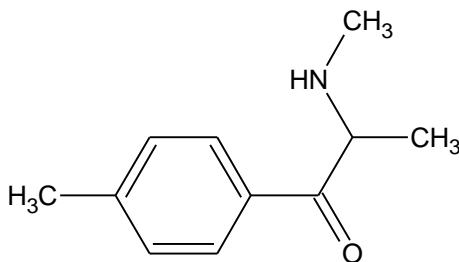
etyloaminy (96g). Otrzymano 184 g chlorowodorku 2-(etyloamino)-1-fenylbutan-1-onu w postaci białego proszku, wydajność 81%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 0,76 (t, 3H, CH₃, J=7,6 Hz); 1,28 (t, 3H, CH₃, J=7,3 Hz); 2,13-1,86 (m, 2H, CH₂); 3,07-2,85 (m, 2H, CH₂); 5,29 (t, H, CH, J=5,1 Hz); 7,60 (dd, 2H, aromat, J₁=13,6 Hz, J₂=6,1 Hz); 7,78-7,73 (m, H, aromat); 8,09 (dd, 2H, aromat, J₁=8,3 Hz, J₂=1,1 Hz); 9,23 (d, 2H, NH₂⁺, J=186,0 Hz)

¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 126 MHz, ppm): δ 8,8; 11,6; 23,3; 41,6; 61,7; 129,2; 129,2; 129,7; 129,7; 134,4; 135,2; 196,6.

Temperatura topnienia: 205-210⁰C rozkład

5.3.2.4. Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(4-metylofenylo)propan-1-onu.



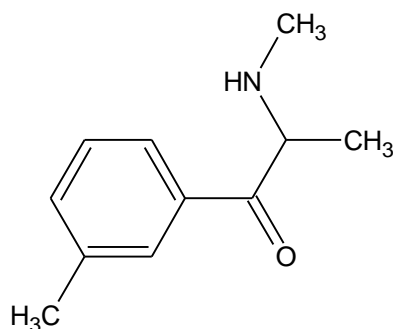
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 1 mol (148g) 4-metylopropiofenonu oraz 1,5 mola 40% wodnego roztworu metyloaminy (116g). Otrzymano 130 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(4-metylofenylo)propan-1-onu w postaci białego proszku, wydajność 61%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,45 (d, 3H, CH₃, J=7,2 Hz); 2,41 (s, 3H, CH₃); 2,59 (s, 3H, CH₃); 5,13 (q, H, CH, J=7,2 Hz); 7,47-7,36 (m, 2H, aromat); 8,00-7,88 (m, 2H, aromat); 9,40 (s, 2H, NH₂⁺)

¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 126 MHz, ppm): δ 16,0; 21,7; 31,1; 58,6; 129,4; 129,4; 130,2; 130,2; 130,9; 145,9; 196,3.

Temperatura topnienia: 210⁰C rozkład

5.3.2.5. Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(3-metylofenylo)propan-1-onu.



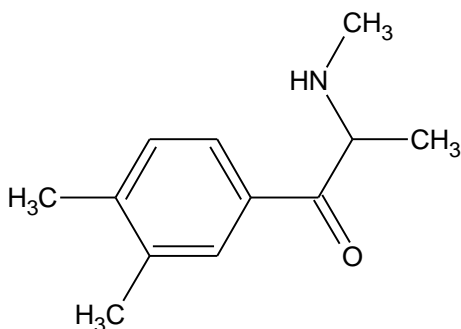
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 1 mol (148g) 3-metylopropiofenonu oraz 1,5 mola 40% wodnego roztworu metyloaminy (116g). Otrzymano 126 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(3-metylofenylo)propan-1-onu w postaci białego proszku, wydajność 59%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,45 (d, 3H, CH₃, J=7,2 Hz); 2,40 (s, 3H, CH₃); 2,59 (s, 3H, CH₃); 5,16 (q, H, CH, J=7,2 Hz); 7,52-7,42 (m, 1H, aromat); 7,62-7,52 (m, 1H, aromat); 7,91-7,78 (m, 2H, aromat); 9,50 (s, 2H, NH₂⁺)

¹³C-NMR (*d*₆- DMSO, 126 MHz, ppm): δ 15,9; 21,2; 31,1; 58,7; 126,5; 129,5; 129,5; 133,4; 133,7; 139,2; 196,9.

Temperatura topnienia: 200-202⁰C rozkład

5.3.2.6. Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(3,4-dimetylofenylo)propan-1-onu.



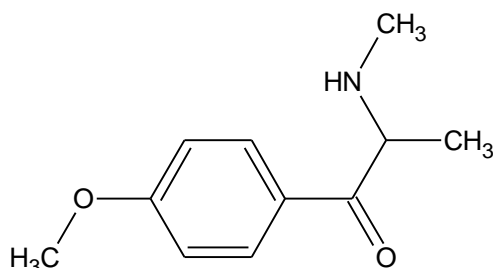
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 1 mol (162g) 3,4-dimetylopropiofenonu oraz 1,5 mola 40% wodnego roztworu metyloaminy (116g). Otrzymano 133 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(3,4-dimetylofenylo)propan-1-onu w postaci białego proszku, wydajność 55%.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 500 MHz, ppm): δ 1,45 (d, 3H, CH_3 , $J=7,1$ Hz); 2,32 (s, 6H, 2CH_3); 2,58 (s, 3H, CH_3); 5,12 (q, H, CH, $J=7,0$); 7,37 (d, 1H, aromat, $J=7,9$); 7,86-7,75 (m, 2H, aromat); 9,46 (d, 2H, NH_2^+ , $J=123,2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 126 MHz, ppm): δ 16,5; 19,7; 20,1; 31,1; 58,5; 126,9; 130,1; 130,6; 131,3; 137,8; 144,7; 196,4.

Temperatura topnienia: 218-221 $^\circ\text{C}$ rozkład

5.3.2.7. Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(4-metoksyfenylo)propan-1-onu.



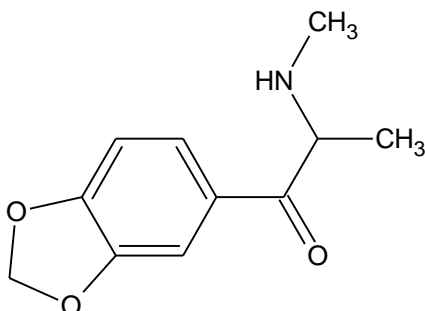
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 1 mol (164g) 4-metoksypropiofenonu oraz 1,5 mola 40% wodnego roztworu metyloaminy (116g). Otrzymano 100 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(4-metoksyfenylo)propan-1-onu w postaci białego proszku, wydajność 52%.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 500 MHz, ppm): δ 1,45 (d, 3H, CH_3 , $J=7,1$ Hz); 2,57 (s, 3H, CH_3); 3,87 (s, 3H, CH_3); 5,11 (q, H, CH, $J=7,1$ Hz); 7,18-7,06 (m, 2H, aromat); 8,09-7,97 (m, 2H, aromat); 9,39 (s, 2H, NH_2^+).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 126 MHz, ppm): δ 16,2; 31,1; 56,3; 58,3; 114,9; 114,9; 126,1; 131,8; 131,8; 164,7; 195,0.

Temperatura topnienia: 206-209 $^\circ\text{C}$ rozkład

5.3.2.8. Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(3,4-metylenodioksyfenylo)propan-1-onu.



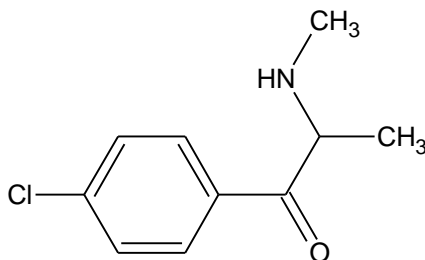
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 1 mol (178g) 3,4-metylenodioksypropiofenonu oraz 1,5 mola 40% wodnego roztworu metyloaminy (116g). Otrzymano 65 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(3,4-metylenodioksyfenylo)propan-1-onu w postaci białego proszku, wydajność 36,5%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,44 (d, 3H, CH₃, J=7,1 Hz); 2,56 (s, 3H, CH₃); 5,09 (q, H, CH, J=7,1 Hz); 6,24-66,12 (m, 2H, CH₂); 7,17-7,06 (m, 1H, aromat); 7,57-7,47 (m, 1H, aromat); 7,75-7,64 (m, 1H, aromat); 9,26 (d, 2H, NH₂⁺, J=174,9 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆- DMSO, 126 MHz, ppm): δ 16,2; 31,1; 58,4; 102,9; 108,3; 109,0; 126,3; 127,8; 148,7; 153,2; 194,8.

Temperatura topnienia: 225-226⁰C rozkład

5.3.2.9. Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(4-chlorofenylo)propan-1-onu.



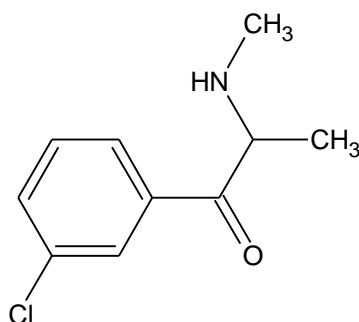
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 1 mol (168g) 4-chloropropiofenonu oraz 1,5 mola 40% wodnego roztworu metyloaminy (116g). Otrzymano 136 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(4-chlorofenylo)propan-1-onu w postaci białego proszku, wydajność 58%.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 500 MHz, ppm): δ 1,45 (d, 3H, CH_3 , $J=7,2$ Hz); 2,59 (s, 3H, CH_3); 5,17 (q, H, CH, $J=7,2$ Hz); 7,75-7,63 (m, 2H, aromat); 8,13-8,00 (m, 2H, aromat); 9,45 (s, 2H, NH_2^+).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 126 MHz, ppm): δ 15,7; 31,1; 58,7; 129,8; 129,8; 131,2; 131,2; 132,1; 140,1; 195,9.

Temperatura topnienia: 218-219 $^{\circ}\text{C}$ rozkład

5.3.2.10. Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(3-chlorofenylo)propan-1-onu.



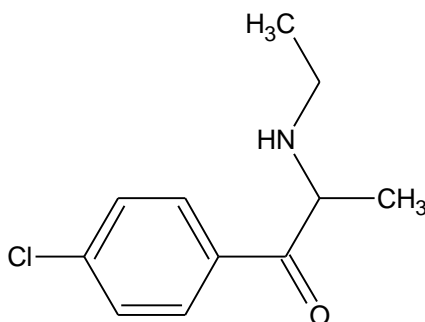
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 1 mol (168g) 3-chloropropiofenonu oraz 1,5 mola 40% wodnego roztworu metyloaminy (116g). Wytrącony produkt w postaci żółtych kryształów przekryształizowano z układu metanol - aceton w stosunku 1:2. Otrzymano 126 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(3-chlorofenylo)propan-1-onu w postaci białych kryształów, wydajność 54%.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 500 MHz, ppm): δ 1,45 (d, 3H, CH_3 , $J=7,2$ Hz); 2,59 (s, 3H, CH_3); 5,21 (q, H, CH, $J=7,2$ Hz); 7,71-7,59 (m, 1H, aromat); 7,88-7,76 (m, 1H, aromat); 8,13-7,94 (m, 2H, aromat); 9,51 (s, 2H, NH_2^+).

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 - DMSO, 126 MHz, ppm): δ 15,6; 31,1; 58,7; 127,9; 128,8; 131,7; 134,6; 134,8; 135,3; 196,0.

Temperatura topnienia: 191-192 $^{\circ}\text{C}$ rozkład

5.3.2.11. Otrzymywanie chlorowodorku 2-(etyloamino)-1-(4-chlorofenylo)propan-1-onu.



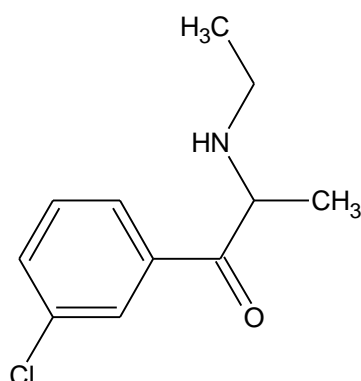
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 1 mol (168g) 4-chloropropiofenonu oraz 1,5 mola 70% wodnego roztworu etyloaminy (96g). Otrzymano 194 g chlorowodorku 2-(etyloamino)-1-(4-chlorofenylo)propan-1-onu w postaci białego proszku, wydajność 78%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,27 (t, 3H, CH_3 , $J=7,2$ Hz); 1,46 (d, 3H, CH_3 , $J=7,2$ Hz); 3,12-2,87 (m, 2H, CH_2); 5,21 (q, H, CH, $J=7,2$ Hz); 7,75-7,63 (m, 2H, aromat); 8,15-8,03 (m, 2H, aromat); 9,17 (d, 2H, NH_2^+ , $J=182,5$ Hz)..

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 - DMSO, 126 MHz, ppm): δ 11,6; 15,9; 40,8; 57,2; 129,8; 129,8; 131,2; 131,2; 132,1; 140,2; 195,9.

Temperatura topnienia: 243-244 $^{\circ}\text{C}$ rozkład

5.3.2.12. Otrzymywanie chlorowodoru 2-(etyloamino)-1-(3-chlorofenylo)propan-1-onu.



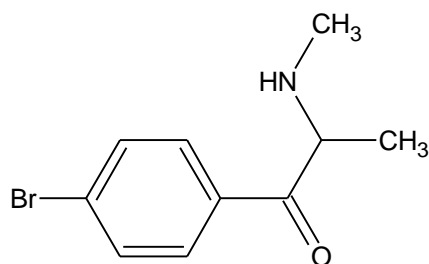
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 1 mol (168g) 3-chloropropiofenonu oraz 1,5 mola 70% wodnego roztworu etyloaminy (96g). Otrzymano 179g chlorowodoru 2-(etyloamino)-1-(3-chlorofenylo)propan-1-onu w postaci białego proszku, wydajność 72%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,28 (t, 3H, CH₃, J=7,2 Hz); 1,46 (d, 3H, CH₃, J=7,2 Hz); 3,12-2,85 (m, 2H, CH₂); 5,24 (q, H, CH, J=7,2 Hz); 7,75-7,59 (m, 1H, aromat); 7,88-7,77 (m, 1H, aromat); 8,16-7,96 (m, 2H, aromat); 9,43 (d, 2H, NH₂⁺ J=154,3 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆- DMSO, 126 MHz, ppm): δ 11,6; 15,8; 40,7; 57,2; 128,0; 128,9; 131,7; 134,6; 134,8; 135,3; 196,0.

Temperatura topnienia: 198-201⁰C rozkład

5.3.2.13. Otrzymywanie chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-bromofenylo)propan-1-onu.



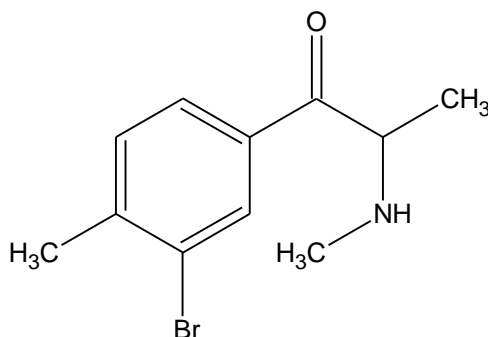
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 1 mol (213g) 4-bromopropiofenonu oraz 1,5 mola 40% wodnego roztworu metyloaminy (116g). Otrzymano brązową krystaliczną substancję, którą poddano 2-krotnej krystalizacji z układu aceton : woda w stosunku 2:1. Otrzymano 198 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-bromofenylo)propan-1-onu w postaci białych kryształów, wydajność 71%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,45 (d, 3H, CH₃, J=7,2 Hz); 2,58 (s, 3H, CH₃); 5,18 (q, H, CH, J=7,2 Hz); 7,89-7,77 (m, 2H, aromat); 8,04-7,92 (m, 2H, aromat); 9,57 (d, 2H, NH₂⁺ J=253,0 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆- DMSO, 126 MHz, ppm): δ 15,7; 31,1; 58,6; 129,4; 131,2; 131,2; 132,5; 132,7; 132,7; 196,1.

Temperatura topnienia: 214,5-215,5⁰C rozkład

5.3.2.14. Otrzymywanie chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(3-bromo-4-metylofenylo)propan-1-onu.



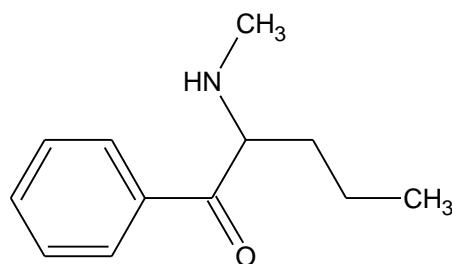
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 0,044 mol (10g) 3-bromo-4-metylopropiofenonu oraz 0,066 mola 40% wodnego roztworu metyloaminy (5g). Otrzymano 8 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(3-bromo-4-metylofenylo)propan-1-onu w postaci białego proszku, wydajność 62%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,45 (d, 3H, CH₃, J=7,2 Hz); 2,45 (s, 3H, CH₃); 2,60 (s, 3H, CH₃); 5,15 (q, H, CH, J=7,2 Hz); 7,87-7,69 (m, 2H, aromat); 8,07-7,96 (m, H, aromat); 9,35 (d, 2H, NH₂⁺ J=216,8 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 - DMSO, 126 MHz, ppm): δ 15,7; 22,8; 31,0; 58,6; 128,3; 131,5; 131,8; 132,7; 133,5; 139,1; 196,3.

Temperatura topnienia: 206-208 $^{\circ}\text{C}$ rozkład

5.3.2.15. Otrzymywanie chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-fenylopentan-1-onu.



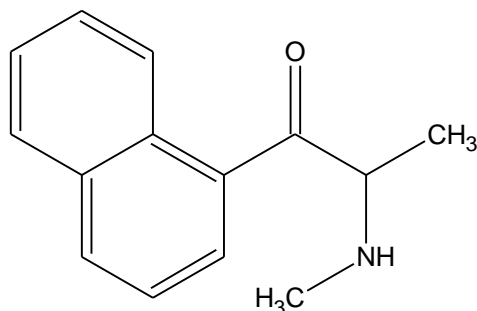
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 1 mol (162g) walerofenonu oraz 1,5 mola 40% wodnego roztworu metyloaminy (116g). Otrzymano 130 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-fenylopentan-1-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 68%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 0,77 (t, 3H, CH_3 , $J=7,3$ Hz); 1,41-0,99 (m, 2H, CH_2); 2,00-1,74 (m, 2H, CH_2); 2,57 (s, 3H, CH_3); 5,26 (t, H, CH, $J=5,3$ Hz); 7,69-7,54 (m, 2H, aromat); 7,82-7,69 (m, H, aromat); 8,12-8,00 (m, 2H, aromat); 9,50 (d, 2H, NH_2^+ , $J=216,4$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 - DMSO, 126 MHz, ppm): δ 14,1; 17,5; 31,8; 32,0; 62,4; 129,2; 129,2; 129,6; 129,6; 134,5; 135,2; 196,7.

Temperatura topnienia: 194-195 $^{\circ}\text{C}$ rozkład

5.3.2.16. Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-naftylopropan-1-onu.



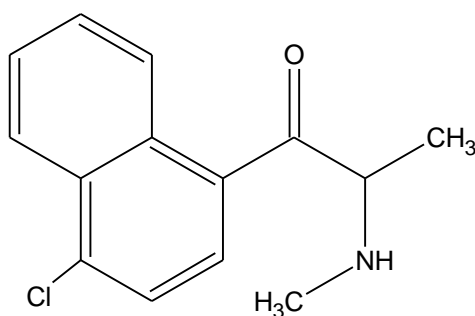
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 1 mol (184g) naftylo etylo ketonu oraz 1,5 mola 40% wodnego roztworu metyloaminy (116g). Otrzymano 137 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-naftylopropan-1-onu w postaci białego proszku. Wydajność 55%.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 500 MHz, ppm): δ 1,42 (d, 3H, CH_3 , $J=7,3$ Hz); 2,69 (s, 3H, CH_3); 5,27 (q, H, CH, $J=7,3$ Hz); 7,77-7,58 (m, 3H, aromat); 8,08 (d, H, aromat, $J=7,9$ Hz); 8,27 (d, 2H, aromat, $J=7,7$ Hz); 8,49-8,46 (m, H, aromat); 9,53 (d, 2H, NH_2^+ , $J=192$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 126 MHz, ppm): δ 15,0; 31,1; 60,4; 125,1; 125,3; 127,3; 129,0; 129,3; 129,9; 130,3; 131,5; 134,0; 134,6; 199,6.

Temperatura topnienia: 208-211 $^{\circ}\text{C}$ rozkład

5.3.2.17. Otrzymywanie chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(4-chloronaftylo)propan-1-onu.



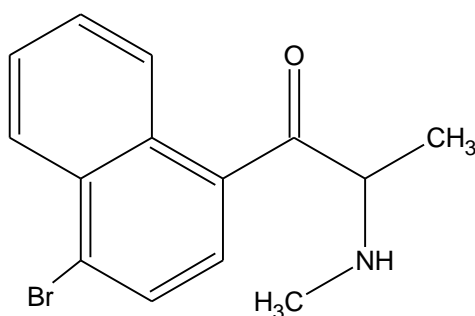
Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 0,28 mola (62g) 4-chloropropionaftonu oraz 0,41 mola 40% wodnego roztworu metyloaminy (32g). Otrzymano chlorowodorek 2-(metyloamino)-1-(4-chloronaftylo)propan-1-onu w postaci żółtego proszku, który przekrystalizowano z układu aceton : woda w stosunku 2:1. Otrzymano 26 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-chloronaftylo)propan-1-onu w postaci białych kryształów, wydajność 32%.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 500 MHz, ppm): δ 1,41 (d, 3H, CH_3 , $J=7,2$ Hz); 2,69 (s, 3H, CH_3); 5,25 (q, H, CH, $J=7,2$); 7,85-7,80 (m, 2H, aromat); 7,92 (d, H, aromat, $J=7,9$ Hz); 8,25 (d, H, aromat, $J=8,0$ Hz); 8,37-8,32 (m, H, aromat); 8,50-8,46 (m, H, aromat); 9,52 (d, 2H, NH_2^+ , $J=163,7$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 126 MHz, ppm): δ 14,7; 31,0; 60,6; 124,9; 125,8; 126,0; 128,9; 129,7; 129,9; 130,7; 131,2; 131,5; 137,0; 199,2.

Temperatura topnienia: 217-220°C rozkład

5.3.2.18. Otrzymywanie chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-bromonaftylo)propan-1-onu.



Związek otrzymano według procedury opisanej w etapie II i III. W reakcji zastosowano 0,31 mola (82g) 4-bromopropionaftonu oraz 0,45 mola 40% wodnego roztworu metyloaminy (35g). Otrzymano chlorowodorek 2-(metyloamino)-1-(4-bromonaftylo)propan-1-onu w postaci żółtych kryształów, które następnie przekrystalizowano z układu aceton : woda w stosunku

2:1. Otrzymano 17 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-bromonaftylo)propan-1-onu, wydajność 17%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,41 (d, 3H, CH₃, J=7,3 Hz); 2,69 (s, 3H, CH₃); 5,24 (q, H, CH, J=7,2); 7,88-7,75 (m, 2H, aromat); 8,20-8,05 (m, 2H, aromat); 8,37-8,25 (m, H, aromat); 8,50-8,38 (m, H, aromat); 9,46 (d, 2H, NH₂⁺, J=152,2 Hz).

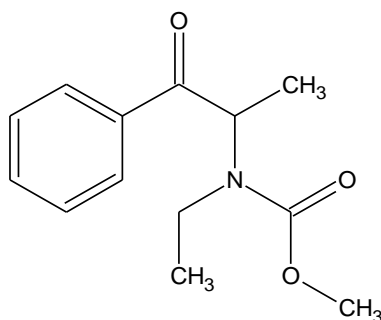
¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 126 MHz, ppm): δ 14,6; 31,0; 60,7; 125,8; 127,7; 128,8; 129,2; 129,7; 129,8; 129,9; 131,4; 131,9; 132,0; 199,4.

Temperatura topnienia: 199-202⁰C (powolne zwęglanie produktu od temp. 142⁰C)

5.4. Synteza karbaminianów karbaminianów.

Do dwuszyjnej kolby okrągłodennej o pojemności 150 ml z zamontowaną w bocznej szyi rurką do odprowadzania gazów wprowadzono około 0,01 M odpowiedniej pochodnej 2-amino-1-fenylpropan-1-onu w postaci wolnej aminy. Następnie do kolby dodano około 50ml chlorku metylenu i około 0,01 M trietyloaminy. Do głównej szyi zamontowano wkraplacz zawierający około 0,009 M odpowiedniego chloromrówczanu i rozpoczęto wkraplanie. Całość podczas wkraplania cały czas chłodzono na łaźni wodnej i mieszano. Zaobserwowano wydzielenie się białego serowatego produktu. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę przepłukano rozcieńczonym kwasem solny, a następnie trzy razy wodą, fazę organiczną oddzielono i osuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Chlorek metylenu usunięto pod próżnią. Otrzymany karbaminian oczyszczono przy użyciu kolumny chromatograficznej, stosując jako eluent heksan : octan etylu w stosunku 9:1.

5.4.1. Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-etylo-N-(1-fenylo-1-oksoprop-2-ylu).



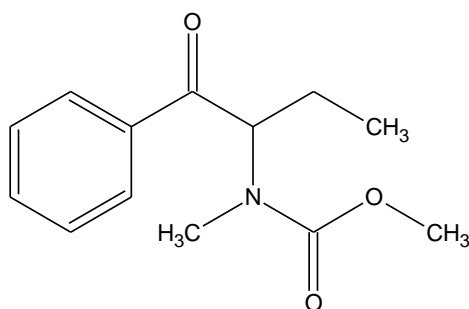
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,5 g chlorowodoru 2-(etyloamino)-1-fenylopropan-1-onu (0,012 mola), 1 g chloromrówczanu metylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,4 g metylokarbaminianu N-etylo-N-(1-fenylo-1-oksoprop-2-ylu) w postaci jasno żółtego oleju, wydajność 88%.

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 7.98 (t, 2H, aromat, J=25,8 Hz); 7.83 (d, H, aromat, J₁=51,2 Hz); 7.57 (ddd, 2H, aromat, J₁=8,5 Hz, J₂=2,4 Hz, J₃=1,2 Hz); 7.46 (dd, H, aromat, J₁=10,5 Hz, J₂=4,7 Hz); 5,75 (d, H, CH, J=6,6 Hz); 3,75 (s, 3H, CH₃); 3,36-3,02 (m, H, CH₂); 1,41 (t, 3H, CH₃, J= 12,2 Hz); 1,02 (dd, 3H, CH₃, J₁=22,5 Hz, J₂=16,0 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 101 MHz, ppm): δ 199,2; 155,6; 135,6; 133,3; 128,6; 128,6; 128,4; 128,4; 55,2; 52,8; 38,5; 14,9; 14,3.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 258,1106. m/z, found: 258,1102 m/z.

5.4.2. Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-fenylo-1-oksobut-2-ylu).



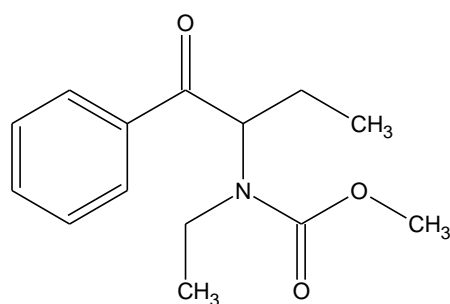
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,5 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-fenylobutan-1-onu (0,012 mola), 1 g chloromrówczanu metylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,3 g metylokarbaminianu N-metylo-N-(1-fenylo-1-oksobut-2-ylu) w postaci bezbarwnego oleju, wydajność 83%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz, ppm): δ 7,90 (dd, 2H, aromat, *J*₁=21,8 Hz, *J*₂=7,5); 7,71-7,41 (m, 3H, aromat), 5,35 (ddd, 1H, CH, *J*₁=52,6 Hz, *J*₂=9,6 Hz, *J*₃=5,1 Hz), 3,61 (s, 3H, CH₃), 2,68 (s, 3H, CH₃), 1,92-1,62 (m, 2H, CH₂), 0,89 (t, 3H, CH₃, *J*=7,4 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 101 MHz, ppm): δ 204,0; 161,8; 140,7; 138,4; 133,9; 133,9; 133,1; 133,1; 65,9; 57,8; 34,9; 25,6; 15,5.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 258,1106. m/z, found: 258,1103 m/z.

5.4.3. Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-etylo-N-(1-fenylo-1-oksobut-2-ylu).



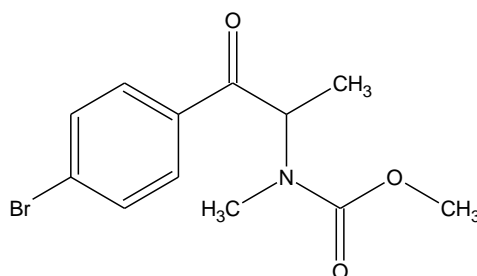
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,8 g chlorowodoru 2-(etyloamino)-1-fenylbutan-1-onu (0,012 mola), 1 g chloromrówczanu metylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,6 g metylokarbaminianu N-etylo-N-(1-fenyl-1-oksobut-2-ylu) w postaci bezbarwnego oleju, wydajność 85%.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 400 MHz, ppm): δ 8,01 (dd, 2H, aromat, $J_1=48,8$ Hz, $J_2=6,8$); 7,62-7,25 (m, 3H, aromat), 5,54 (dd, 1H, CH, $J_1=65,9$ Hz, $J_2=58,5$ Hz), 3,77 (s, 3H, CH_3), 3,14 (dd, 2H, CH_2 , $J_1=22,1$ Hz, $J_2=7,1$ Hz), 2,07-1,71 (m, 2H, CH_2), 1,03-084 (m, 6H, 2 CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 101 MHz, ppm): δ 198,8; 157,3; 135,9; 133,3; 128,5; 128,5; 127,9; 127,9; 60,1; 52,9; 38,1; 21,8; 15,0; 10,4.

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated: 272,1263. m/z, found: 272,1263 m/z.

5.4.4. Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-bromofenyl-1-oksoprop-2-ylu).



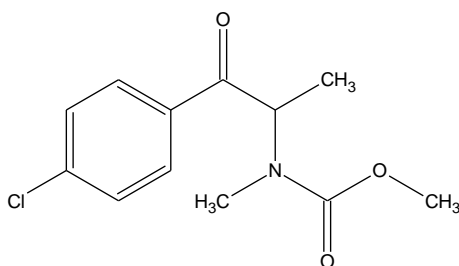
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 3,3 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-bromofenyl)propan-1-onu (0,012 mola), 1 g chloromrówczanu metylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,1 g metylokarbaminianu N-metylo-N-(1-4'-bromofenyl-1-oksopropan-2-ylu) w postaci jasnożółtego oleju, wydajność 87%.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 400 MHz, ppm): δ 7,77 (dd, 4H, aromat, $J_1=23,0$ Hz, $J_2=8,6$); 5,35 (dt, 1H, CH, $J_1=21,8$ Hz, $J_2=6,7$ Hz), 3,56 (s, 3H, CH_3), 2,74 (s, 3H, CH_3), 1,29 (d, 3H, CH_3 , $J=6,8$ Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 101 MHz, ppm): δ 203,3; 160,8; 139,8; 136,9; 136,9 135,1; 135,1; 132,3; 61,9; 57,9; 35,8; 18,2.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 300,0235. m/z, found: 300,0222 m/z.

5.4.5. Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-chlorofenylo-1-oksoprop-2-ylu).



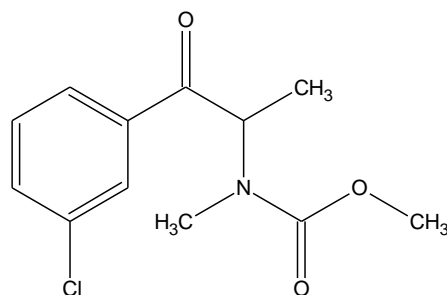
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,8 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-chlorofenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1 g chloromrówczanu metylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,6 g metylokarbaminianu N-metylo-N-(1-4'-chlorofenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci jasnożółtego oleju, wydajność 87%.

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 7,91 (dd, 2H, aromat, J₁=55,8 Hz, J₂=8,1); 7,50-7,16 (m, 2H, aromat); 5,72-5,31 (m, 1H, CH), 3,75 (s, 3H, CH₃), 2,70 (s, 3H, CH₃), 1,39 (d, 3H, CH₃, J= 6,9 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): δ 197,9; 156,8; 139,8; 133,6; 129,9; 129,9; 129,0; 129,0; 54,0; 53,1; 29,2; 13,2.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 256,0740. m/z, found: 256,0743 m/z.

5.4.6. Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3'-chlorofenylo-1-oksoprop-2-ylu).



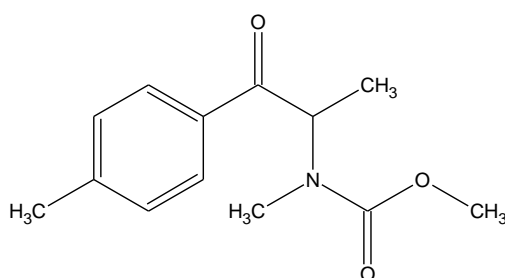
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,8 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(3-chlorofenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1 g chloromrówczanu metylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,7 g metylokarbaminianu N-metylo-N-(1-3'-chlorofenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci jasnożółtego oleju, wydajność 89%.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 500 MHz, ppm): δ 8,15-7,69 (m, 2H, aromat); 7,64-6,99 (m, 2H, aromat); 5,77-5,28 (m, 1H, CH), 3,75 (s, 3H, CH_3), 2,72 (s, 3H, CH_3), 1,40 (d, 3H, CH_3 , $J=6,9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 126 MHz, ppm): δ 198,1; 156,8; 136,9; 135,0; 133,2; 130,0; 128,4; 126,5; 55,3; 53,1; 29,4; 13,3.

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated: 256,0740. m/z, found: 256,0741 m/z.

5.4.7. Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-metylofenylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,6 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-metylofenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1 g chloromrówczanu metylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,5 g metylokarbaminianu N-metylo-N-(1-4'-metylofenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci białych kryształów, wydajność 87%.

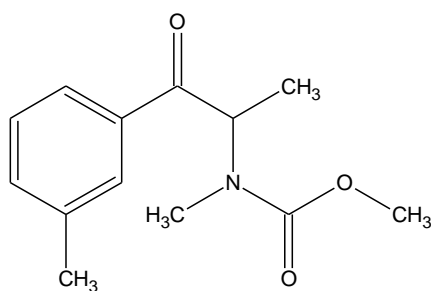
¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 7,87 (dd, 2H, aromat, J₁=53,2 Hz, J₂=7,8); 7,28 (dd, 2H, aromat, J₁=5,2 Hz, J₂=4,6); 5,65 (dt, 1H, CH, J₁=156,3 Hz, J₂=6,8), 3,75 (s, 3H, CH₃), 2,71 (s, 3H, CH₃), 2,42 (s, 3H, CH₃); 1,38 (d, 3H, CH₃, J=6,9 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): δ 198,7; 156,8; 144,2; 132,8; 129,4; 129,4; 128,6; 128,6; 54,8; 53,0; 29,2; 21,7; 13,4.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 258,1106. m/z, found: 258,1108 m/z.

Temperatura topnienia: 36-37,5⁰C

5.4.8. Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3'-metylofenylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,6 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(3-metylofenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1 g chloromrówczanu metylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,46 g metylokarbaminianu N-metylo-N-(1-3'-metylofenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci jasnożółtego oleju, wydajność 86%.

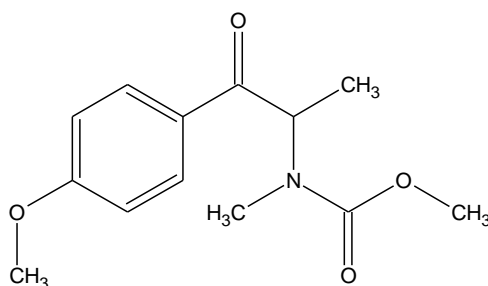
¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 7,75 (dd, 2H, aromat, J₁=42,0 Hz, J₂=8,6);

7,44-7,28 (m, 2H, aromat); 5,79-5,25 (m, 1H, CH), 3,74 (s, 3H, CH₃), 2,72 (s, 3H, CH₃), 2,42 (s, 3H, CH₃); 1,39 (d, 3H, CH₃, J= 6,9 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 101 MHz, ppm): δ 199,5; 156,9; 138,5; 135,4; 134,1; 128,8; 128,5; 125,6; 55,0; 52,9; 29,3; 21,3; 13,5.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 258,1106. m/z, found: 258,1105 m/z.

5.4.9. Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-metoksyfenylo-1-oksoprop-2-ylu).



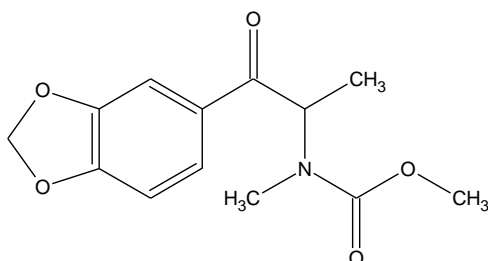
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,75 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(4-metoksyfenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1 g chloromrówczanu metylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,38 g metylokarbaminianu N-metylo-N-(1-4'-metoksyfenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci jasnożółtego oleju, wydajność 79%.

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 7,97 (dd, 2H, aromat, J₁=42,0 Hz, J₂=8,4); 7,01-6,87 (m, 2H, aromat); 5,84-5,14 (m, 1H, CH), 3,88 (s, 3H, CH₃); 3,75 (s, 3H, CH₃), 2,71 (s, 3H, CH₃), 1,37 (d, 3H, CH₃, J=6,9 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 101 MHz, ppm): δ 197,3; 163,7; 156,8; 130,8; 130,5; 128,2; 113,9; 113,9; 55,4; 54,4; 53,0; 29,1; 13,4.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 274,1055. m/z, found: 274,1043 m/z.

5.4.10. Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3',4'-metylenodioksyfenylo-1-oksoprop-2-ylu).



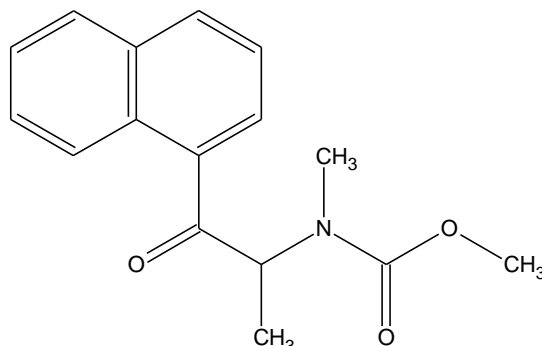
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,9 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(3,4-metylenodioksyfenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1 g chloromrówczanu metylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,4 g metylokarbaminianu N-metylo-N-(1-3',4'-metylenodioksyfenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci jasnożółtego oleju, wydajność 76%.

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 7,54 (ddd, 1H, aromat, J₁=57,3 Hz, J₂=45,8, J₃=16,5); 7,28 (s, 1H, aromat); 6,87 (d, 1H, aromat, J=8,2); 6,06 (s, 2H, CH₂); 5,77-5,26 (m, 1H, CH), 3,75 (s, 3H, CH₃); 2,72 (s, 3H, CH₃); 1,37 (d, 3H, CH₃, J=6,9 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): δ 197,0; 156,8; 152,4 148,2; 129,9; 125,0; 108,2; 101,8; 54,5; 53,0; 29,1; 13,5.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 288,0848. m/z, found: 288,0842 m/z.

5.4.11. Otrzymywanie metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-naftylo-1-oksoprop-2-ylu).



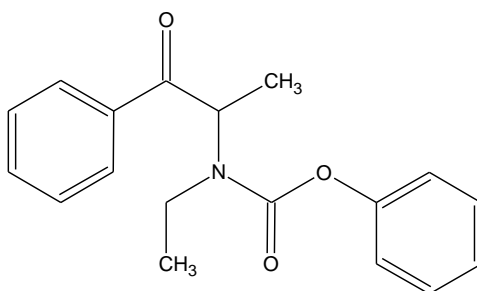
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 3 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-naftylopropan-1-onu (0,012 mola), 1 g chloromrówczanu metylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,25 g metylokarbaminianu N-metylo-N-(1-naftylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci jasnożółtego oleju, wydajność 69%.

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 8,41 (dd, 1H, aromat, J₁=29,5, Hz, J₂=8,3); 8,00 (d, 2H, aromat, J=8,3 Hz); 7,93-7,87 (m, 1H, aromat); 7,63-7,46 (m, 3H, aromat); 5,80-5,29 (m, 1H, CH), 3,70 (s, 3H, CH₃); 2,82 (s, 3H, CH₃); 1,46 (d, 3H, CH₃, J=7,1 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 101 MHz, ppm): δ 203,7; 157,1; 134,2 134,0; 132,5; 130,5; 128,5; 127,8; 127,2; 126,4; 125,3; 124,5; 58,0; 52,9; 30,0; 13,6.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 334,1443. m/z, found: 334,1450 m/z.

5.4.12. Otrzymywanie fenylokarbaminianu-N-etylo-N-(1-fenylo-1-oksoprop-2-ylu).



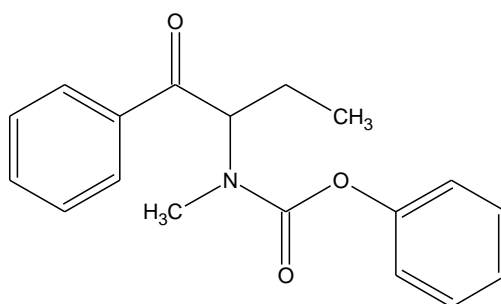
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,5 g chlorowodoru 2-(etyloamino)-1-fenylpropan-1-onu (0,012 mola), 1,56 g chloromrówczanu fenylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,9 g fenylokarbaminianu N-etylo-N-(1-fenyl-1-oksoprop-2-ylu) w postaci jasnożółtego oleju, wydajność 87%.

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 8,03 (dd, 2H, aromat, *J*₁=27,1 Hz, *J*₂=7,5); 7,68-6,71 (m, 8H, aromat); 5,69 (dq, 1H, CH, *J*₁=92,3, *J*₂=6,8); 3,39 (q, 2H, CH₂, *J*=7,2 Hz), 1,51 (d, 3H, CH₃, *J*=7,0 Hz); 1,18 (t, 3H, CH₃, *J*₁=7,1 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 101 MHz, ppm): δ 199,1; 154,9; 151,4 135,5; 133,4; 129,4; 129,4; 128,8; 128,8; 128,5; 128,5; 125,5; 121,6; 121,6; 55,5; 39,1; 15,6; 14,6.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 320,1263. m/z, found: 320,1258 m/z.

5.4.13. Otrzymywanie fenylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-fenyl-1-oksobut-2-ylu).



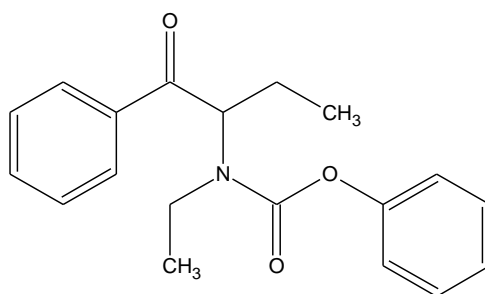
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,5 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-fenylbutan-1-onu (0,012 mola), 1,56 g chloromrówczanu fenylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,9 g fenylokarbaminianu N-metylo-N-(1-fenyl-1-oksobut-2-ylu) w postaci jasnożółtego oleju, wydajność 89%.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 500 MHz, ppm): δ 8,07 (ddd, 2H, aromat, $J_1=21,3$ Hz, $J_2=7,4$, $J_3=1,2$); 7,65-7,59 (m, 1H, aromat); 7,51 (td, 2H, aromat, $J_1=7,4$ Hz, $J_2=3,7$); 7,43-7,35 (m, 2H, aromat); 7,29-7,20 (m, 1H, aromat); 7,14-7,09 (m, 2H, aromat); 5,62 (ddd, 1H, CH, $J_1=34,9$, $J_2=9,5$, $J_3=5,6$); 2,94 (s, 3H, CH_3); 2,09-1,81 (m, 2H, CH_2); 1,05 (t, 3H, CH_3 , $J=7,4$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 126 MHz, ppm): δ 197,8; 155,5; 151,3 135,7; 133,5; 129,3; 129,3; 128,8; 128,8; 128,6; 128,6; 125,5; 121,7; 121,7; 60,4; 29,8; 20,9; 10,4.

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated: 320,1263. m/z, found: 320,1260 m/z.

5.4.14. Otrzymywanie fenylokarbaminianu-N-etylo-N-(1-fenyl-1-oksobut-2-ylu).



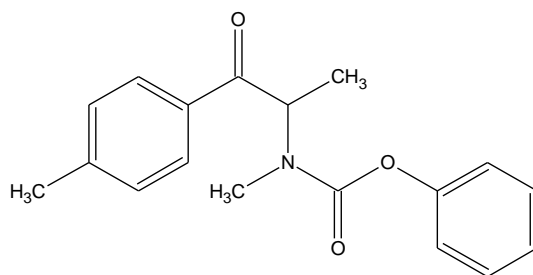
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,7 g chlorowodorku 2-(etyloamino)-1-fenylbutan-1-onu (0,012 mola), 1,56 g chloromrówczanu fenylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,1 g fenylokarbaminianu N-etylo-N-(1-fenyl-1-oksobut-2-ylu) w postaci bezbarwnego oleju, wydajność 88%.

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 8.21-7.90 (m, 2H, aromat); 7,62 (dd, 1H, aromat, J₁=14,2 Hz, J₂=6,9); 7,54-7,48 (m, 2H, aromat); 7,46-7,37 (m, 2H, aromat); 7,33-7,21 (m, 1H, aromat); 7,18-7,09 (m, 2H, aromat); 5,61 (ddd, 1H, CH, J₁=44,6, J₂=8,7, J₃=6,1); 3,63-3,12 (m, 2H, CH₂); 2,12-1,82 (m, 2H, CH₂); 1,13 (t, 3H, CH₃, J=7,4 Hz); 1,04 (t, 3H, CH₃, J=7,4 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): δ 198,6; 155,4; 151,4 135,8; 133,5; 129,4; 129,4; 128,8; 128,8; 128,6; 128,6; 125,4; 121,6; 121,6; 60,4; 38,8; 21,8; 15,3; 10,5.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 334,1419. m/z, found: 334,1411 m/z.

5.4.15. Otrzymywanie fenylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-metylofenylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,6 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-metylofenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,56 g chloromrówczanu fenylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,96 g fenylokarbaminianu N-metylo-N-(1-4'-metylofenylo-1-oksoprop-2-ylu) w postaci białych kryształów, wydajność 82%.

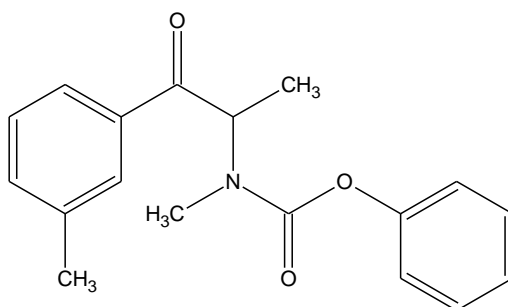
¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 7.94 (dd, 2H, aromat, J₁=22,3 Hz, J₂=8,2); 7,39 (t, 2H, aromat, J=7,9 Hz); 7,30 (dd, 2H, aromat, J₁=11,7 Hz, J₂=3,7); 7,23 (t, 1H, aromat, J=7,4 Hz); 7,14-7,07 (m, 2H, aromat); 5,74 (dq, 1H, CH, J₁=72,3, J₂=6,9); 2,93 (s, 3H, CH₃); 2,44 (s, 3H, CH₃); 1,48 (d, 3H, CH₃, J=6,9 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): δ 198,5; 154,9; 151,4; 144,4; 132,8; 129,5; 129,5; 129,3; 129,3; 128,7; 128,7; 125,5; 121,7; 121,7; 55,0; 29,9; 21,7; 13,6.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 320,1263. m/z, found: 320,1262 m/z.

Temperatura topnienia: 42,5-44 °C

5.4.16. Otrzymywanie fenylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3'-metylofenylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,6 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(3-metylofenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,56 g chloromrówczanu fenylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3 g fenylokarbaminianu N-metylo-N-(1-3'-metylofenylo-1-oksoprop-2-ylu) w postaci białych kryształów, wydajność 84%.

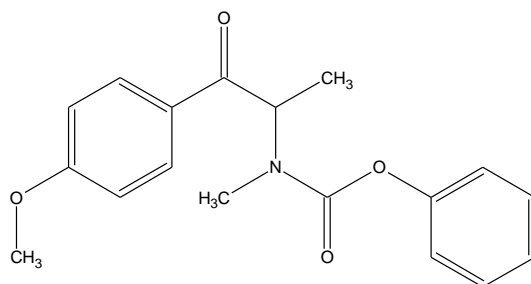
¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 7.94-7.73 (m, 2H, aromat); 7.40 (dt, 2H, aromat, J₁=15,7 Hz, J₂=7,5); 7.28 (s, 2H, aromat); 7.23 (t, 1H, aromat, J=7,4 Hz); 7.09 (t, 2H, aromat, J=8,3 Hz); 5.74 (dq, 1H, CH, J₁=50,8, J₂=6,9); 2.95 (s, 3H, CH₃); 2.44 (s, 3H, CH₃); 1.48 (d, 3H, CH₃, J=7,0 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 101 MHz, ppm): δ 199,3; 154,9; 151,4; 138,6; 135,4; 134,3; 129,3; 129,3 128,9; 128,7; 125,7; 125,4; 121,6; 121,6; 55,4; 30,0; 21,3; 13,6.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 320,1263. m/z, found: 320,1277 m/z.

Temperatura topnienia: 52,5-53,5 °C

5.4.17. Otrzymywanie fenylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-metoksyfenylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,75 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-metoksyfenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,56 g chloromrówczanu fenylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,9 g fenylokarbaminianu N-metylo-N-(1-4'-metoksyfenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci białych kryształów, wydajność 78%.

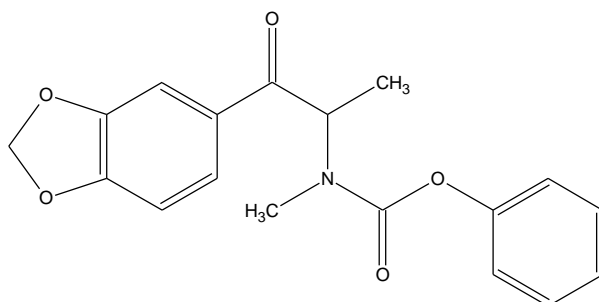
¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ): 8,04 (dd, 2H, aromat, J₁=17,9 Hz, J₂=8,8); 7,39 (dd, 2H, aromat, J₁=10,7 Hz, J₂=5,1); 7,30-7,19 (m, 1H, aromat); 7,11 (t, 2H, aromat, J=8,8 Hz); 6,97 (d, 2H, aromat, J=8,9 Hz); 5,74 (dq, 1H, CH, J₁=53,9, J₂=6,9); 3,90 (s, 3H, CH₃); 2,94 (s, 3H, CH₃); 1,47 (d, 3H, CH₃, J=6,9 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 101 MHz, ppm): δ 199,3; 154,9; 151,4; 138,6; 135,4; 134,3; 129,3; 129,3 128,9; 128,7; 125,7; 125,4; 121,6; 121,6; 55,4; 30,0; 21,3; 13,6.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 336,1212. m/z, found: 336,1222 m/z.

Temperatura topnienia: 53-56 °C

5.4.18. Otrzymywanie fenylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3',4'-metylenodioksyfenylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,9 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(3,4-metylenodioksyfenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,56 g chloromrówczanu fenylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,95 g fenylokarbaminianu N-metylo-N-(1-3',4'-metylenodioksyfenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci białych kryształów, wydajność 76%.

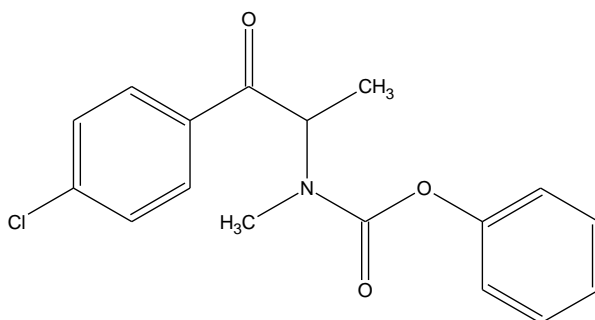
$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 500 MHz, ppm): δ 7,75-7,63 (m, 1H, aromat); 7,54-7,48 (m, 1H, aromat); 7,39 (dd, 2H, aromat, $J_1=10,8$ Hz, $J_2=5,1$); 7,24 (dt, 1H, aromat, $J_1=13,8$ Hz, $J_2=5,9$ Hz); 7,12 (dd, 2H, aromat, $J_1=12,5$ Hz, $J_2=4,8$ Hz); 6,89 (dd, 1H, aromat, $J_1=8,2$ Hz, $J_2=4,9$ Hz); 6,07 (s, 2H, CH_2); 5,69 (dq, 1H, CH, $J_1=58,8$, $J_2=6,9$); 2,95 (s, 3H, CH_3); 1,46 (d, 3H, CH_3 , $J=6,9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 126 MHz, ppm): δ 196,8; 154,9; 152,2; 151,4; 148,4; 129,1; 129,4; 129,4; 125,5; 125,0; 121,7; 121,7; 108,2; 102,0; 54,7; 29,8; 13,7.

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated: 350,1004. m/z, found: 350,0998 m/z.

Temperatura topnienia: 94-95 $^\circ\text{C}$

5.4.19. Otrzymywanie fenylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-chlorofenylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,8 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-chlorofenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,56 g chloromrówczanu fenylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,45 g fenylokarbaminianu N-metylo-N-(1-4'-chlorofenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci białych kryształów, wydajność 91%.

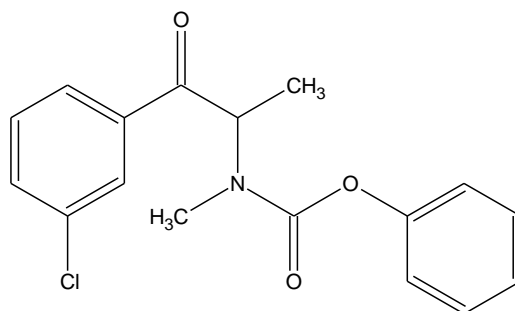
$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 500 MHz, ppm): δ 7,98 (dd, 2H, aromat, $J_1=27,4$ Hz, $J_2=8,5$ Hz); 7,48 (dd, 2H, aromat, $J_1=11,8$ Hz, $J_2=4,9$ Hz); 7,43-7,36 (m, 2H, aromat); 7,24 (t, 1H, aromat, $J=7,4$ Hz); 7,08 (dd, 2H, aromat, $J_1=22,8$ Hz, $J_2=7,8$ Hz); 5,68 (dq, 1H, CH, $J_1=82,3$, $J_2=6,9$); 2,93 (s, 3H, CH_3); 1,48 (d, 3H, CH_3 , $J=6,9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 126 MHz, ppm): δ 197,7; 154,9; 151,3; 140,0; 133,7; 130,0; 130,0; 129,4; 129,4; 129,1; 129,1; 125,6; 121,6; 121,6; 55,2; 29,9; 13,4.

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated: 340,0717. m/z, found: 340,0712 m/z.

Temperatura topnienia: 52-54 $^{\circ}\text{C}$

5.4.20. Otrzymywanie fenylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3'-chlorofenylo-1-oksoprop-2-ylu).



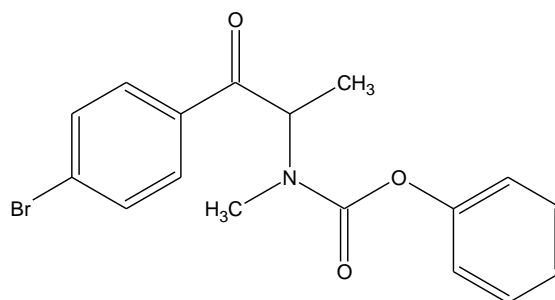
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,8 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(3-chlorofenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,56 g chloromrówczanu fenylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,49 g fenylokarbaminianu N-metylo-N-(1-3'-chlorofenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci jasnożółtego oleju, wydajność 92%.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 500 MHz, ppm): δ 8,01 (dd, 1H, aromat, $J_1=7,5$ Hz, $J_2=5,7$ Hz); 7,91 (dd, 1H, aromat, $J_1=27,4$ Hz, $J_2=7,8$ Hz); 7,63-7,56 (m, 1H, aromat); 7,49-7,42 (m, 1H, aromat); 7,42-7,35 (m, 2H, aromat); 7,27-7,19 (m, 1H, aromat); 7,13-7,06 (m, 2H, aromat); 5,68 (dq, 1H, CH, $J_1=61,2$, $J_2=6,9$); 2,95 (d, 3H, CH_3); 1,49 (d, 3H, CH_3 , $J=6,9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 126 MHz, ppm): δ 198,0; 155,0; 151,3; 137,0; 135,1; 133,5; 130,2; 129,4; 129,4; 128,5; 126,5; 125,6; 121,6; 121,6; 55,6; 30,0; 13,4.

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated: 340,0717. m/z, found: 340,0714 m/z.

5.4.21. Otrzymywanie fenylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-bromofenylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 3,3 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-bromofenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,56 g chloromrówczanu fenylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,77 g fenylokarbaminianu N-metylo-N-(1-4'-bromofenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci białych kryształów, wydajność 88%.

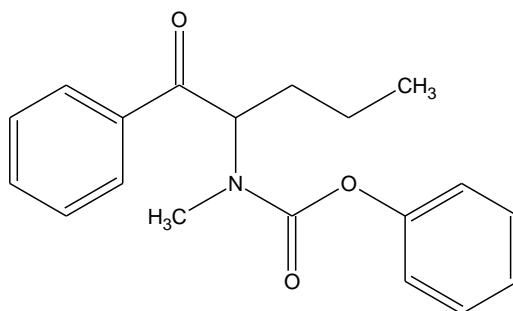
$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 400 MHz, ppm): δ 7,90 (dd, 2H, aromat, $J_1=21,9$ Hz, $J_2=8,5$ Hz); 7,65 (dd, 2H, aromat, $J_1=8,3$ Hz, $J_2=6,5$ Hz); 7,40 (dd, 2H, aromat, $J_1=11,0$ Hz, $J_2=4,8$ Hz); 7,25 (dd, 1H, aromat, $J_1=15,9$ Hz, $J_2=8,5$ Hz); 7,08 (dd, 2H, aromat, $J_1=18,7$ Hz, $J_2=7,8$ Hz); 5,67 (dq, 1H, CH, $J_1=66,0$, $J_2=6,9$); 2,93 (s, 3H, CH_3); 1,48 (d, 3H, CH_3 , $J=6,9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 101 MHz, ppm): δ 198,0; 155,0; 151,3; 134,1; 132,1; 132,1; 130,0; 130,0; 129,4; 129,4; 128,8; 125,6; 121,6; 121,6; 55,2; 29,9; 13,4.

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated: 384,0211. m/z, found: 384,0226 m/z.

Temperatura topnienia: 54-56 $^{\circ}\text{C}$

5.4.22. Otrzymywanie fenylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-fenyl-1-oksopent-2-ylu).



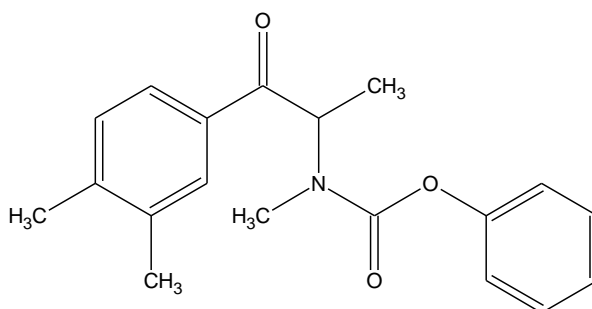
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,7 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-fenylpentan-1-onu (0,012 mola), 1,56 g chloromrówczanu fenylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,80 g fenylokarbaminianu N-metylo-N-(1-fenyl-1-oksopent-2-ylu) w postaci bezbarwnego oleju, wydajność 76%.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 500 MHz, ppm): δ 8,11-8,02 (m, 2H, aromat); 7,62 (dd, 1H, aromat, $J_1=14,4$ Hz, $J_2=7,2$ Hz); 7,54-7,47 (m, 2H, aromat); 7,47-7,35 (m, 2H, aromat); 7,32-7,20 (m, 1H, aromat); 7,13-7,08 (m, 2H, aromat); 5,73 (ddd, 1H, CH, $J_1=28,4$, $J_2=9,0$, $J_3=5,8$); 2,95 (s, 3H, CH_3); 1,98-1,81 (m, 2H, CH_2); 1,49-1,40 (m, 2H, CH_2); 1,04 (t, 3H, CH_3 , $J=7,4$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 126 MHz, ppm): δ 199,0; 155,4; 151,4; 135,7; 133,5; 129,5; 129,5; 128,8; 128,8; 128,6; 128,6; 125,4; 121,7; 121,7; 58,6; 30,2; 29,8; 19,2; 13,9.

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated: 312,1600. m/z, found: 312,1605 m/z.

5.4.23. Otrzymywanie fenylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3',4'-dimetylofenyl-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,7 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(3,4-dimetylofenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,56 g chloromrówczanu fenylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,76 g fenylokarbaminianu N-metylo-N-(1-3',4'-dimetylofenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci białych kryształów, wydajność 74%.

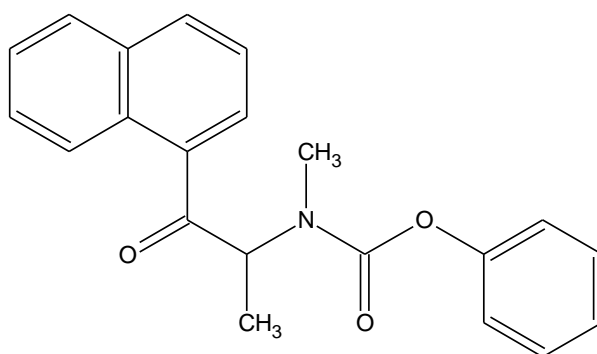
¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 7,84-7,74 (m, 2H, aromat); 7,42-7,36 (m, 2H, aromat); 7,29-7,19 (m, 2H, aromat); 7,11 (dd, 2H, aromat, J₁=11,6, J₂=4,1); 5,75 (dq, 1H, CH, J₁=57,6, J₂=6,9); 2,94 (s, 3H, CH₃); 2,41-2,25 (m, 6H, CH₃); 1,47 (d, 3H, CH₃, J=6,9).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): δ 198,8; 154,9; 151,4; 143,2; 137,2; 133,2; 130,0; 129,6; 129,3; 129,3; 126,3; 125,4; 121,7; 121,7; 55,1; 29,9; 20,1; 19,8; 13,7.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 334,1419. m/z, found: 334,1418 m/z.

Temperatura topnienia: 94,5-95,5 °C

5.4.24. Otrzymywanie fenylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-naftylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 3 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-naftylopropan-1-onu (0,012 mola), 1,56 g chloromrówczanu fenylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,72 g fenylokarbaminianu N-metylo-N-(1-naftylo-1-

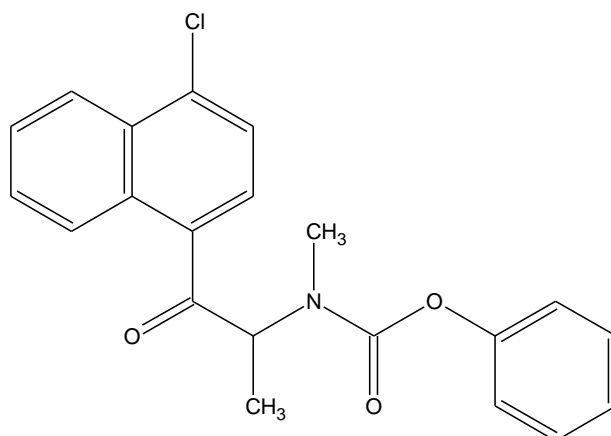
oksopropan-2-ylu) w postaci żółtego oleju, wydajność 68%.

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 8,38 (dd, 1H, aromat, J₁=56,8, Hz, J₂=8,6); 7,94 (ddd, 3H, aromat, J₁=28,4 Hz, J₂=14,9 Hz, J₃=7,9 Hz); 7,65-7,44 (m, 3H, aromat); 7,41-7,22 (m, 5H, aromat); 5,63 (gq, 1H, CH; J₁=103,9, Hz, J₂=7,0); 2,95-2,86 (s, 3H, CH₃); 1,45 (d, 3H, CH₃, J=7,0 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 101 MHz, ppm): δ 203,5; 156,4; 136,6; 134,2; 134,0; 132,5; 130,6; 128,5; 128,5; 128,5; 128,5; 127,9; 127,8; 127,6; 127,2; 126,4; 125,3; 124,5; 58,2; 30,2; 13,6.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 334,1443. m/z, found: 334,1450 m/z.

5.4.25. Otrzymywanie fenylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-chloronaftylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 3,4 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-chloronaftylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,56 g chloromrówczanu fenylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,13 g fenylokarbaminianu N-metylo-N-(1-4'-chloronaftylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci białych kryształów, wydajność 71%.

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 8,50-8,35 (m, 2H, aromat); 7,87 (dd, 1H, aromat, J₁=73,5 Hz, J₂=7,8 Hz); 7,72-7,58 (m, 3H, aromat); 7,39-7,18 (m, 3H,

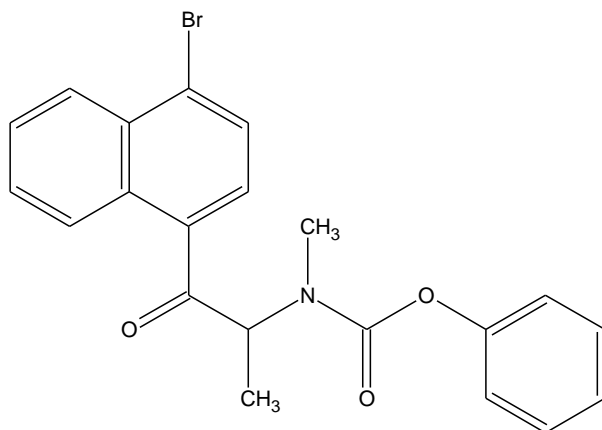
aromat); 7,06-6,92 (m, 2H, aromat) 5,66 (dq, 1H, CH, $J_1=63,0$ Hz, $J_2=7,0$ Hz); 3,05 (s, 3H, CH₃); 1,54 (d, 3H, CH₃, $J=7,1$ Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): δ 202,8; 155,2; 151,3; 136,7; 133,4; 131,7; 131,3; 129,3; 129,3; 128,6; 127,6; 127,0; 125,7; 125,5; 125,0; 124,8; 121,6; 121,6; 58,6; 30,9; 13,6.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 368,1053. m/z, found: 368,1067 m/z.

Temperatura topnienia: 85-87 °C

5.4.26. Otrzymywanie fenylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-bromonaftylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 3,9 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-bromonaftylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,56 g chloromrówczanu fenylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,56 g fenylokarbaminianu N-metylo-N-(1-4'-bromonaftylo-1-oksoprop-2-ylu) w postaci białych kryształów, wydajność 72%.

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 8,46-8,30 (m, 2H, aromat); 7,88-7,83 (m, 1H, aromat); 7,72-7,56 (m, 3H, aromat); 7,39-7,19 (m, 3H, aromat); 7,06-6,91 (m, 2H, aromat); 5,64 (dq, 1H, CH, $J_1=61,2$ Hz, $J_2=7,1$ Hz); 3,05 (s, 3H, CH₃); 1,54 (d, 3H, CH₃, $J=7,1$ Hz).

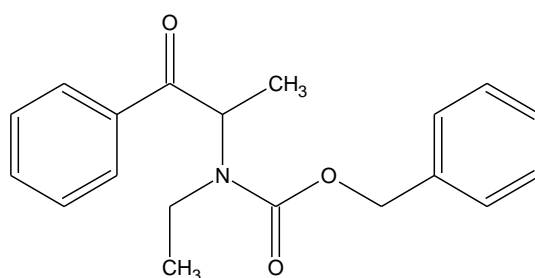
¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): δ 203,0; 155,2; 151,2; 134,3; 132,5; 131,6;

129,3; 129,3; 128,8; 128,6; 127,9; 127,8; 127,1; 126,2; 125,7; 125,5; 121,6; 121,6; 58,7; 30,9; 13,6.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ calculated: 434,0368. m/z, found: 434,0352 m/z.

Temperatura topnienia: 103-104 °C

5.4.27. Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-etylo-N-(1-fenyl-1-oksoprop-2-ylu).



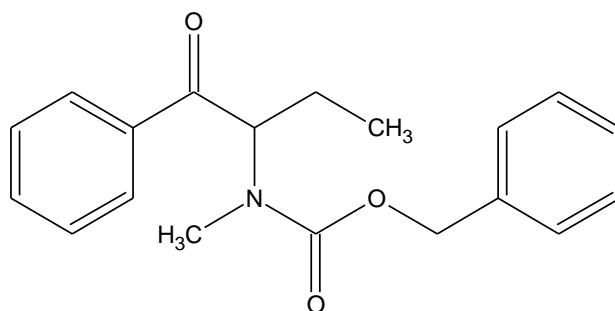
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,5 g chlorowodoru 2-(etyloamino)-1-fenylpropan-1-onu (0,012 mola), 1,7 g chloromrówczanu benzylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,98 g benzylokarbaminianu N-etylo-N-(1-fenyl-1-oksoprop-2-ylu) w postaci jasnożółtego oleju, wydajność 82%.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 500 MHz, ppm): δ 8,01 (d, 2H, aromat, $J=7,6$); 7,81 (d, 1H, aromat, $J=7,0$ Hz); 7,60-7,26 (m, 7H, aromat); 5,76 (q, 1H, CH, $J=6,8$ Hz); 5,31-5,05 (m, 2H, CH_2); 3,32-3,10 (m, 2H, CH_2), 1,44 (d, 3H, CH_3 , $J=6,9$); 1,01 (t, 3H, CH_3 , $J=7,0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$, 101 MHz, ppm): δ 199,3; 156,2; 136,7 135,5; 133,3; 128,7; 128,7; 128,5; 128,5; 128,5; 128,5; 128,0; 127,6; 127,6; 67,4; 55,4; 38,7; 15,5; 14,6.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ calculated: 312,1600. m/z, found: 312,1645 m/z.

5.4.28. Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-fenylo-1-oksobut-2-ylu).



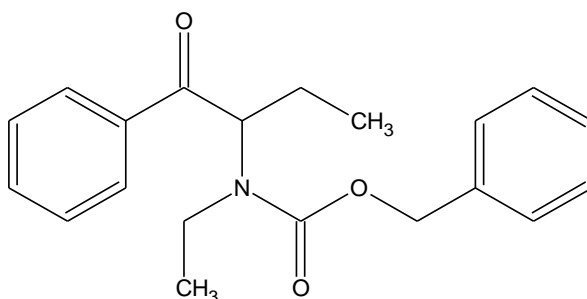
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,5 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-fenylobutan-1-onu (0,012 mola), 1,7 g chloromrówczanu benzylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,16 g benzylokarbaminianu N-metylo-N-(1-fenylo-1-oksobut-2-ylu) w postaci jasnożółtego oleju, wydajność 87%.

¹H-NMR (*d*₆- aceton, 500 MHz, ppm): δ 8,03-7,87 (m, 2H, aromat); 7,62 (dt, 1H, aromat, $J_1=22,0$, $J_2=7,4$); 7,52-7,29 (m, 7H, aromat); 5,52 (ddd, 1H, CH, $J_1=46,7$, $J_2=9,6$, $J_3=5,3$); 5,29-5,10 (m, 2H, CH₂); 2,76 (s, 3H, CH₃); 1,99-1,73 (m, 2H, CH₂); 0,96 (t, 3H, CH₃, $J=7,4$ Hz).

¹³C-NMR (*d*₆- aceton, 126 MHz, ppm): δ 198,4; 156,4; 137,3 136,1; 133,1; 128,6; 128,6; 128,4; 128,4; 128,2; 128,2; 127,8; 127,5; 127,5; 66,8; 60,7; 29,6; 20,5; 9,8.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 334,1419. m/z, found: 334,1418 m/z.

5.4.29. Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-etylo-N-(1-fenyl-1-oksobut-2-ylu).



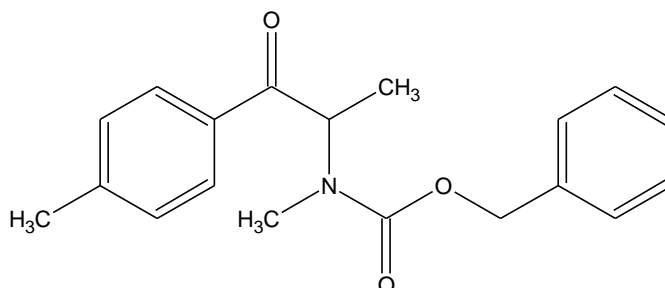
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,7 g chlorowodoru 2-(etyloamino)-1-fenylbutan-1-onu (0,012 mola), 1,7 g chloromrówczanu benzylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,19 g benzylokarbaminianu N-etylo-N-(1-fenyl-1-oksobut-2-ylu) w postaci jasnożółtego oleju, wydajność 83%.

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 8.10-7.83 (m, 2H, aromat); 7,60-7,26 (m, 8H, aromat); 5,62 (dd, 1H, CH, J₁=8,3 Hz, J₂=6,6 Hz); 5,22 (q, 2H, CH₂, J=12,5 Hz) 3,14 (q, 2H, CH₂, J=7,0 Hz); 2,07-1,72 (m, 2H, CH₂); 1,05-0,91 (m, 6H, 2CH₃).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): δ 198,8; 156,7; 136,7; 135,9; 133,3; 128,7; 128,7; 128,5; 128,5; 128,5; 128,5; 128,0; 127,6; 127,6; 67,5; 60,3; 38,3; 21,7; 15,1; 10,5.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 326,1756. m/z, found: 326,1763 m/z.

5.4.30. Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-metylofenylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,6 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-metylofenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,7 g chloromrówczanu benzyłu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,18 g benzylokarbaminianu N-metylo-N-(1-4'-metylofenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci białych kryształów, wydajność 84%.

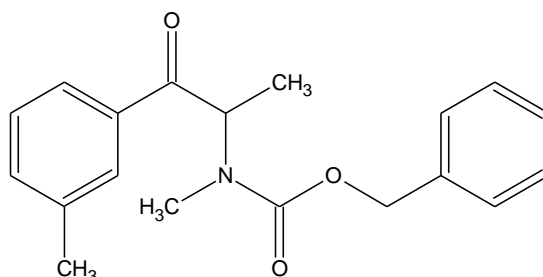
¹H-NMR (*d*₆- aceton, 500 MHz, ppm): δ 7.89-7,74 (m, 2H, aromat); 7,42-7,21 (m, 7H, aromat); 5,60 (dq, 1H, CH, *J*₁=44,4, *J*₂=6,9); 5,24-5,04 (m, 2H, CH₂); 2,84 (s, 3H, CH₃); 2,41 (s, 3H, CH₃); 1,37 (d, 3H, CH₃, *J*=6,9 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆- aceton, 126 MHz, ppm): δ 198,1; 155,7; 143,8; 137,3; 133,2; 129,2; 129,2; 128,4; 128,4; 128,3; 128,3; 127,8; 127,5; 127,5; 66,8; 55,6; 30,0; 20,7; 12,8.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 334,1419. m/z, found: 334,1419 m/z.

Temperatura topnienia: 62-64 °C

5.4.31. Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3'-metylofenylo-1-oksoprop-2-ylu).



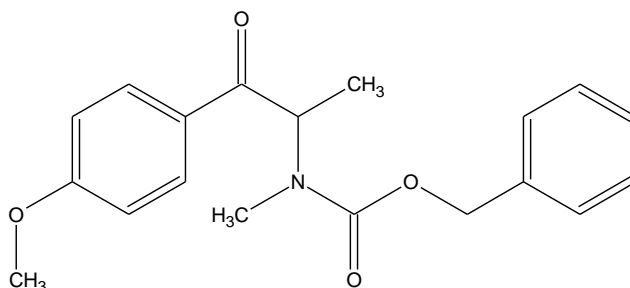
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,6 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(3-metylofenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,7 g chloromrówczanu benzylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,05 g benzylokarbaminianu N-metylo-N-(1-3'-metylofenylo-1-oksoprop-2-ylu) w postaci jasnożółtego oleju, wydajność 81%.

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 7.83-7,58 (m, 2H, aromat); 7,41-7,18 (m, 7H, aromat); 5,63 (dq, 1H, CH, J₁=104,2, J₂=6,8); 5,29-5,10 (m, 2H, CH₂); 2,77 (s, 3H, CH₃); 2,39 (s, 3H, CH₃); 1,41 (d, 3H, CH₃, J=6,9).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 101 MHz, ppm): δ 199,4; 156,2; 138,5; 136,7; 135,4; 134,1; 128,9; 128,5; 128,5; 128,5; 128,5; 128,0; 127,6; 125,6; 67,4; 55,2; 29,4; 21,3; 13,5.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 334,1419. m/z, found: 334,1419 m/z.

5.4.32. Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-metoksyfenylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,75 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-metoksyfenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,7 g chloromrówczanu benzylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,92 g benzylokarbaminianu N-metylo-N-(1-4'-metoksyfenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci białych kryształów, wydajność 79%.

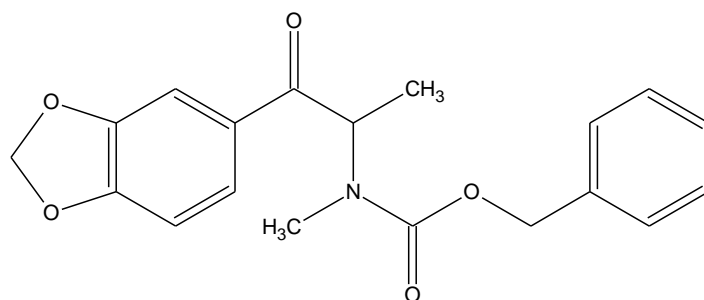
¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ: 7,91 (dd, 2H, aromat, J₁=74,8 Hz, J₂=8,6); 7,43-7,24 (m, 5H, aromat); 6,85 (dd, 2H, aromat, J₁=55,0 Hz, J₂=8,6); 5,67 (dt, 1H, CH, J₁=93,9, J₂=6,8); 5,36-5,08 (m, 2H, CH₂); 3,88 (s, 3H, CH₃); 2,75 (s, 3H, CH₃); 1,39 (d, 3H, CH₃, J=6,8 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 101 MHz, ppm): δ 197,3; 163,7; 156,2; 136,7; 130,9; 130,9; 128,5; 128,5; 128,2; 128,0 127,7; 127,7; 113,9; 113,9; 67,4; 55,4; 54,6; 29,2; 13,4.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 328,1549. m/z, found: 328,1537 m/z.

Temperatura topnienia: 48-50 °C

5.4.33. Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3',4'-metylenodioksyfenylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,9 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(3,4-metylenodioksyfenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,7 g chloromrówczanu benzylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,20 g benzylokarbaminianu N-metylo-N-(1-3',4'-metylenodioksyfenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci białych kryształów, wydajność 79%.

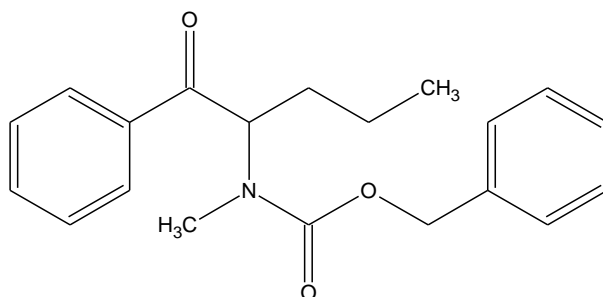
¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 7,67 (dd, 1H, aromat, J₁=8,2 Hz, J₂=1,4 Hz); 7,51-7,26 (m, 6H, aromat); 6,85-6,64 (m, 1H, aromat); 6,06 (s, 2H, CH₂); 5,58 (dq, 1H, CH, J₁=130,5, J₂=6,8); 5,33-5,12 (m, 2H, CH₂) 2,76 (s, 3H, CH₃); 1,38 (d, 3H, CH₃, J=6,9 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): δ 197,0; 156,2; 152,0; 148,2; 136,6; 130,0; 128,5; 128,5; 128,0; 127,7; 127,7; 125,0; 108,3; 108,1; 101,8; 67,5; 54,6; 29,2; 13,6.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 342,1342. m/z, found: 342,1354 m/z.

Temperatura topnienia: 60-61,5 °C

5.4.34. Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-fenyl-1-oksopent-2-ylu).



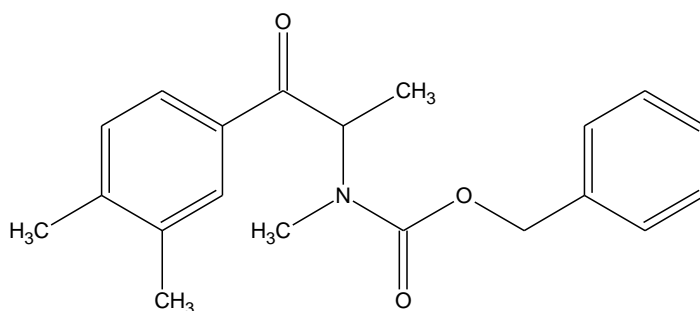
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,7 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-fenylpentan-1-onu (0,012 mola), 1,7 g chloromrówczanu benzylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,08 g benzylokarbaminianu N-metylo-N-(1-fenyl-1-oksopent-2-ylu) w postaci bezbarwnego oleju, wydajność 80%.

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 8,06-7,82 (m, 2H, aromat); 7,56 (dt, 1H, aromat, *J*₁=23,9 Hz, *J*₂=7,4 Hz); 7,48-7,27 (m, 7H, aromat); 5,60 (ddd, 1H, CH, *J*₁=115,5, *J*₂=9,2, *J*₃=5,6); 5,33-5,12 (m, 2H, CH₂); 2,76 (s, 3H, CH₃); 1,93-1,72 (m, 2H, CH₂); 1,43-1,30 (m, 2H, CH₂); 1,00 (d, 3H, CH₃, *J*=7,4 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): δ 199,0; 156,7; 136,7; 135,7; 133,3; 128,7; 128,7; 128,5; 128,5; 128,3; 128,3; 128,0; 127,6; 127,6; 67,5; 58,5; 29,7; 29,3; 19,1; 13,9.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 348,1576. m/z, found: 348,1574 m/z.

5.4.35. Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3',4'-dimetylofenylo-1-oksoprop-2-ylu).



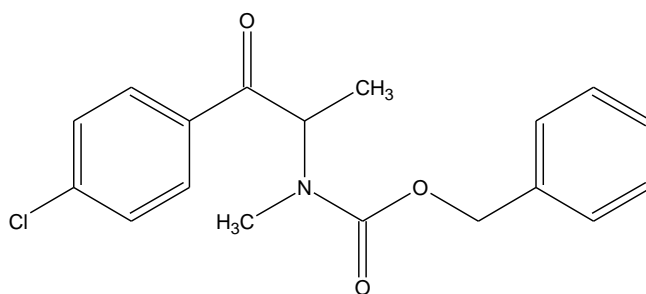
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,7 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(3,4-dimetylofenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,7 g chloromrówczanu benzylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,05 g benzylokarbaminianu N-metylo-N-(1-3',4'-dimetylofenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci jasnożółtego oleju, wydajność 79%.

¹H-NMR (*d*₆- aceton, 500 MHz, ppm): δ 7,78-7,59 (m, 2H, aromat); 7,41-7,28 (m, 5H, aromat); 7,21 (dd, 1H, aromat, *J*₁=30,0 Hz, *J*₂=7,8 Hz); 5,61 (dq, 1H, CH, *J*₁=45,9, *J*₂=6,8); 5,15 (ddd, 2H, CH₂, *J*₁=31,2 Hz, *J*₂=15,7 Hz, *J*₃= 8,9 Hz) 2,78 (s, 3H, CH₃); 2,29 (dd, 6H, 3CH₃, *J*₁=24,4 Hz, *J*₂=15,7 Hz); 1,36 (d, 3H, CH₃, *J*=6,9 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆- aceton, 126 MHz, ppm): δ 198,2; 155,7; 142,5; 137,3; 136,9; 133,6; 129,7; 129,7; 129,3; 128,4; 128,4; 127,8; 127,5; 125,9; 66,7; 55,5; 30,0; 19,1; 18,9; 12,9.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 348,1576. m/z, found: 348,1575 m/z.

5.4.36. Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-chlorofenylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,8 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(4-chlorofenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,7 g chloromrówczanu benzylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,57 g benzylokarbaminianu N-metylo-N-(1-4'-chlorofenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci białych kryształów, wydajność 90%.

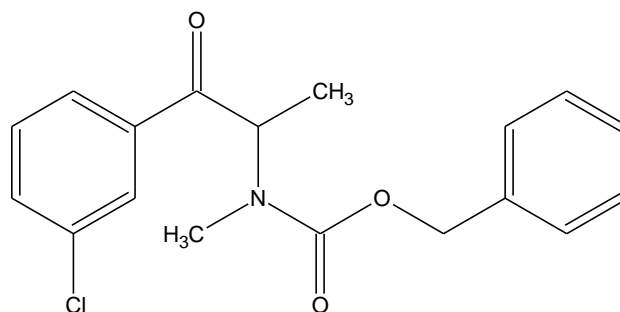
¹H-NMR (*d*₆- aceton, 500 MHz, ppm): δ 7,90 (dd, 2H, aromat, J₁=50,6 Hz, J₂=8,4 Hz); 7,47 (dd, 2H, aromat, J₁=38,9 Hz, J₂=48,4 Hz); 7,40-7,27 (m, 5H, aromat); 5,53 (dq, 1H, CH, J₁=26,0, J₂=6,7); 5,22-5,02 (m, 2H, CH₂); 2,82 (s, 3H, CH₃); 1,38 (d, 3H, CH₃, J=6,9 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): δ 197,6; 155,7; 138,5; 137,2; 134,6; 129,9; 129,9; 128,7; 128,7; 128,4 128,4; 127,9; 127,9; 127,5; 66,8; 56,3; 29,7; 12,5.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 354,0873. m/z, found: 354,0864 m/z.

Temperatura topnienia: 72-73 °C

5.4.37. Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3'-chlorofenylo-1-oksoprop-2-ylu).



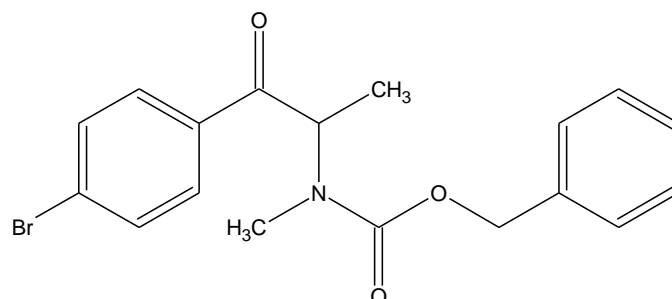
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 2,8 g chlorowodorku 2-(metyloamino)-1-(3-chlorofenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,7 g chloromrówczanu benzylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,60 g benzylokarbaminianu N-metylo-N-(1-3'-chlorofenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci bezbarwnego oleju, wydajność 91%.

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 8,00-7,86 (m, 1H, aromat); 7,84-7,63 (m, 1H, aromat); 7,56-7,49 (m, 1H, aromat); 7,42-7,23 (m, 5H, aromat); 5,55 (dq, 1H, CH, J₁=141,1, J₂=6,8); 5,27-5,11 (m, 2H, CH₂); 2,76 (s, 3H, CH₃); 1,41 (d, 3H, CH₃, J=6,9 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): δ 198,0; 156,2; 136,9; 136,5; 136,1; 135,0; 133,2; 130,0; 128,4; 128,4; 128,7; 127,7; 127,7; 126,5; 67,6; 55,5; 29,5; 13,3.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 354,0873. m/z, found: 354,0863 m/z

5.4.38. Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-bromofenylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 3,3 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-bromofenylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,7 g chloromrówczanu benzylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 4,10 g benzylokarbaminianu N-metylo-N-(1-4'-bromofenylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci białych kryształów, wydajność 92%.

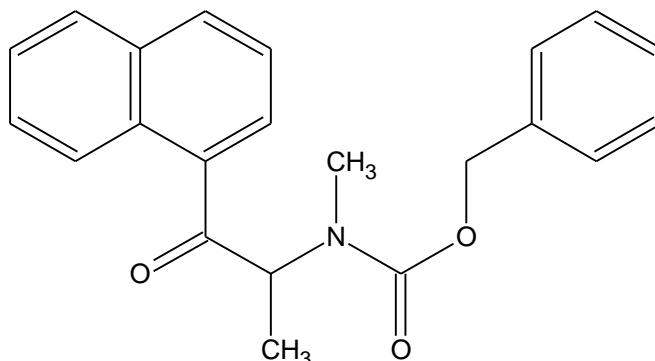
¹H-NMR (*d*₆- aceton, 500 MHz, ppm): δ 7,90-7,74 (m, 2H, aromat); 7,63 (dd, 2H, aromat, *J*₁=38,6 Hz, *J*₂=8,3 Hz); 7,40-7,27 (m, 5H, aromat); 5,57-5,45 (m, 1H, CH); 5,22-5,02 (m, 2H, CH₂); 2,84 (s, 3H, CH₃); 1,48 (d, 3H, CH₃, *J*=6,9 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆- aceton, 126 MHz, ppm): δ 197,8; 155,7; 137,2; 134,9; 131,7; 131,7; 129,9; 129,9; 128,4; 128,4; 127,8; 127,5; 127,5; 127,2; 66,8; 56,3; 29,8; 12,5.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 398,0368. m/z, found: 398,0367 m/z

Temperatura topnienia: 63-64 °C

5.4.39. Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-naftylo-1-oksoprop-2-ylu).



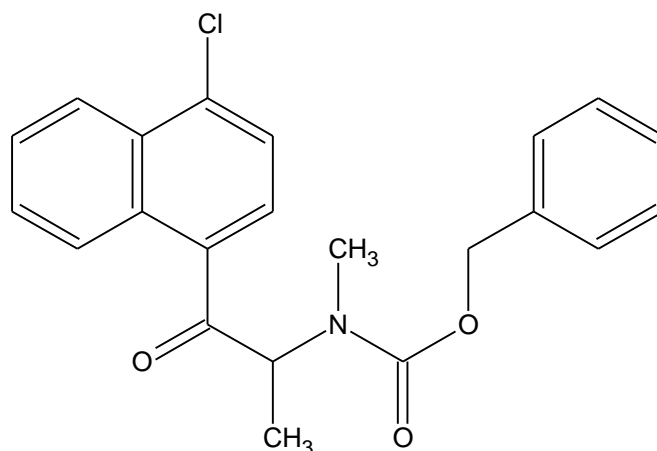
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 3 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-naftylopropan-1-onu (0,012 mola), 1,7 g chloromrówczanu benzylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 2,83 g benzylokarbaminianu N-metylo-N-(1-naftylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci żółtego oleju, wydajność 68%.

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 8,48-8,27 (m, 1H, aromat); 7,95 (ddd, 3H, aromat; *J*₁=35,0 Hz, *J*₂=16,7 Hz, *J*₃=9,3); 7,65-7,45 (m, 3H, aromat); 7,41-7,22 (m, 5H, aromat); 5,63 (dq, 1H, CH, *J*₁=130,5 Hz, *J*₂=7,0 Hz); 5,24-5,02 (m, 2H, CH₂); 2,85 (s, 3H, CH₃); 1,48 (d, 3H, CH₃, *J*=7,0 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): δ 203,6; 156,4; 136,6; 134,2; 134,0; 132,6; 130,5; 128,5; 128,5; 127,9; 127,8; 127,8; 127,6; 127,6; 127,2; 126,4; 125,3; 124,5; 67,4; 58,2; 30,2; 13,6.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 348,1600. m/z, found: 348,1608 m/z

5.4.40. Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-chloronaftylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 3,4 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-chloronaftylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,7 g chloromrówczanu benzylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,29 g benzylokarbaminianu N-metylo-N-(1-4'-chloronaftylo-1-oksoprop-2-ylu) w postaci białych kryształów, wydajność 72%.

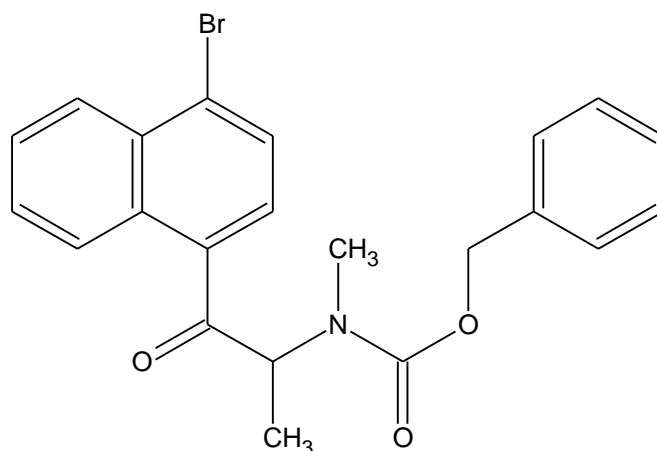
¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 8,50-8,28 (m, 2H, aromat); 7,87 (d, 1H, aromat; J=7,8 Hz); 7,70-7,46 (m, 3H, aromat); 7,43-7,19 (m, 5H, aromat); 5,55 (dq, 1H, CH, J₁=91,4 Hz, J₂=7,0 Hz); 5,26-4,98 (m, 2H, CH₂); 2,84 (s, 3H, CH₃); 1,48 (d, 3H, CH₃, J=7,0 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 101 MHz, ppm): δ 202,9; 156,3; 136,5; 136,4; 133,3; 131,7; 131,3; 128,7; 128,5; 128,5; 128,5; 128,5; 128,0; 127,6; 126,9; 126,2; 125,8; 124,9; 67,4; 58,3; 30,3; 13,4.

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 404,1029. m/z, found: 404,1014 m/z

Temperatura topnienia: 65-66 °C

5.4.41. Otrzymywanie benzylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-bromonaftylo-1-oksoprop-2-ylu).



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.4. W reakcji użyto aminy otrzymanej z 3,9 g chlorowodoru 2-(metyloamino)-1-(4-bromonaftylo)propan-1-onu (0,012 mola), 1,7 g chloromrówczanu benzylu (0,01 mola) oraz 1,2 g trietyloaminy (0,012 mola). Otrzymano 3,68 g benzylokarbaminianu N-metylo-N-(1-4'-bromonaftylo-1-oksopropan-2-ylu) w postaci białych kryształów, wydajność 73%.

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 8,47-8,22 (m, 2H, aromat); 7,78 (d, 1H, aromat; J=7,9 Hz); 7,70-7,51 (m, 3H, aromat); 7,44-7,16 (m, 5H, aromat); 5,54 (dq, 1H, CH, J₁=89,1 Hz, J₂=7,0 Hz); 5,26-4,96 (m, 2H, CH₂); 2,84 (s, 3H, CH₃); 1,48 (d, 3H, CH₃, J=6,9 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 101 MHz, ppm): δ 203,0; 156,3; 136,5; 134,1; 132,5; 131,6; 128,7; 128,7; 128,5; 128,5; 128,5; 128,5; 128,0; 127,8; 127,7; 127,6; 127,0; 125,8; 67,4; 58,4; 30,4; 13,4.

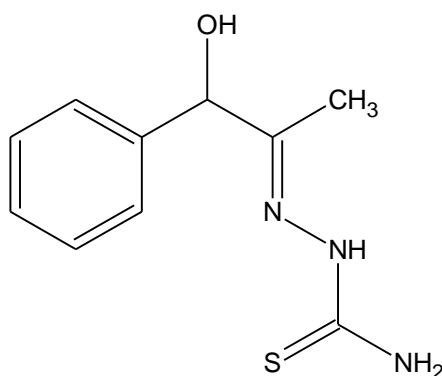
HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ calculated: 448,0524. m/z, found: 448,0512 m/z

Temperatura topnienia: 59-60 °C

5.5. Synteza tiosemikarbazonów

Do kolby okrągłodennej o pojemności 100 ml zawierającej 30 ml metanolu i 30 ml wody wprowadzono 0,5 g tiosemikarbazydu (0,0055 mola), około 1,5 g odpowiedniego alfa-aminoketonu (0,006 mola) oraz 2 g octanu sodu. Całość ogrzewano od około 10 minut do 2 godzin. W trakcie ogrzewania zaobserwować można było wydzielające się białe kryształy produktu. Czas grzania był zależny od rozkładu tiosemikarbazydu, gdyż w niektórych przypadkach zbyt długi czas ogrzewania prowadził do wydzielania się siarki. Po ostudzeniu mieszaniny kryształy odsączono i przekrystalizowano z mieszaniny metanol woda w stosunku 2:1, lub przemywano wodą, a następnie krystalizowano z izopropanolu.

5.5.1. Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-fenyl-1-hydroksypropan-2-onu.



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-etyloaminopropiofenonu (0,007 mola), 0,5 g tiosemikarbazydu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 810 mg tiosemikarbazonu 1-fenyl-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 51%.

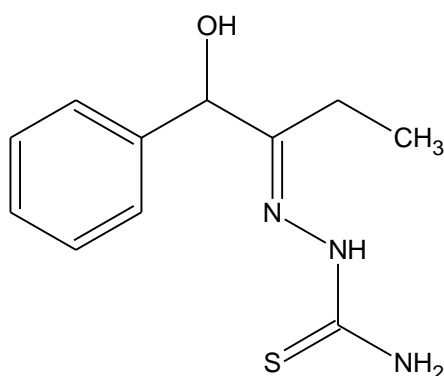
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,72 (s, 3H, CH₃); 5,17 (d, H, OH, J=4,9 Hz); 5,84 (d, H, CHOH, J=4,9); 7,28-7,24 (m, H, aromat); 7,39-7,30 (m, 4H, aromat); 8,02 (s, H, NH₂); 8,18 (s, H, NH₂); 10,07 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,9; 76,2; 126,7; 126,7; 127,8; 128,7;

128,7; 142,1; 154,2; 179,6.

Temperatura topnienia: 197-200 °C rozkład

5.5.2. Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-fenyl-1-hydroksybutan-2-onu.



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-metyloaminobutyrofenonu (0,0066 mola), 0,5 g tiosemikarbazonydu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 220 mg tiosemikarbazonu 1-fenyl-1-hydroksybutan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 13%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 0,71 (t, 3H, CH₃, J=7,5 Hz); 2,39-2,12 (m, 2H, CH₂); 5,18 (d, H, OH, J=5,6 Hz); 5,79 (d, H, CHOH, J=5,6); 7,29-7,23 (m, H, aromat); 7,41-7,31 (m, 4H, aromat); 8,10 (s, H, NH₂); 8,18 (s, H, NH₂); 10,13 (s, H, NH)

¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 126 MHz, ppm): δ 10,6; 19,6; 75,6; 126,9; 126,9; 127,8; 128,6; 128,6; 142,2; 157,5; 179,5.

Temperatura topnienia: 158-161 °C rozkład

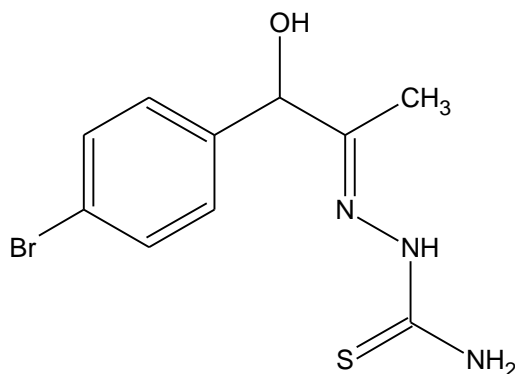
W innym wariantcie zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-etyloaminobutyrofenonu (0,0066 mola), 0,5 g tiosemikarbazonydu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano również tiosemikarbazon 1-fenyl-1-hydroksybutan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku w ilości 330 mg, wydajność 21%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 0,71 (t, 3H, CH₃, J=7,5 Hz); 2,38-2,13 (m, 2H, CH₂); 5,17 (d, H, OH, J=14,9 Hz); 5,77 (d, H, CHOH, J=14,9); 7,29-7,24 (m, H, aromat); 7,40-7,30 (m, 4H, aromat); 8,10 (s, H, NH₂); 8,18 (s, H, NH₂); 10,13 (s, H, NH)

¹³C-NMR (*d*₆- DMSO, 126 MHz, ppm): δ 10,6; 19,6; 75,6; 126,9; 126,9; 127,8; 128,6; 128,6; 142,2; 157,5; 179,5.

Temperatura topnienia: 158-161 °C rozkład

5.5.3. Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.



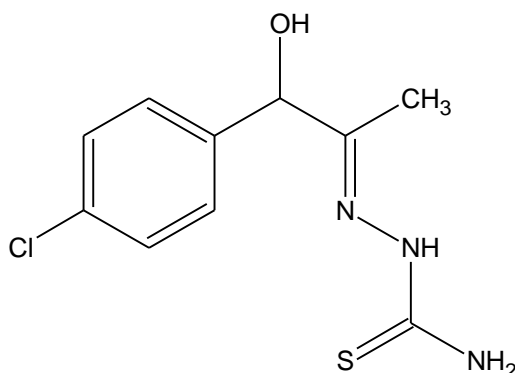
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-metyloamino-4-bromopropiofenonu (0,0054 mola), 0,5 g tiosemikarbazonydu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 1210 mg tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 74,7%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH₃); 5,16 (d, H, OH, J=4,9 Hz); 5,95 (d, H, CHOH, J=4,9); 7,36-7,30 (m, 2H, aromat); 7,56-7,51 (m, 2H, aromat); 8,01 (s, H, NH₂); 8,20 (s, H, NH₂); 10,10 (s, H, NH)

¹³C-NMR (*d*₆- DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 75,6; 120,9; 128,9; 128,9; 131,7; 131,7; 141,5; 153,6; 179,6.

Temperatura topnienia: 203-208 °C rozkład

5.5.4. Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-chlorofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 2,8 g chlorowodoru alfa-metyloamino-4-chloropropiofenonu (0,02 mola), 0,9 g tiosemikarbazynu oraz 3,7 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 2080 mg tiosemikarbazonu 1-(4-chlorofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 67%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH₃); 5,18 (d, H, OH, J=4,9 Hz); 5,94 (d, H, CHOH, J=4,9); 7,41-7,39 (m, 4H, aromat); 8,01 (s, H, NH₂); 8,20 (s, H, NH₂); 10,10 (s, H, NH)

¹³C-NMR (*d*₆- DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 75,5; 128,5; 128,5; 128,6; 128,6; 132,4; 141,1; 153,7; 179,6.

Temperatura topnienia: 211-214 °C rozkład

W innym wariantcie zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-etyloamino-4-chloropropiofenonu (0,006 mola), 0,5 g tiosemikarbazynu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 1090 mg tiosemikarbazonu 1-(4-chlorofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 70%.

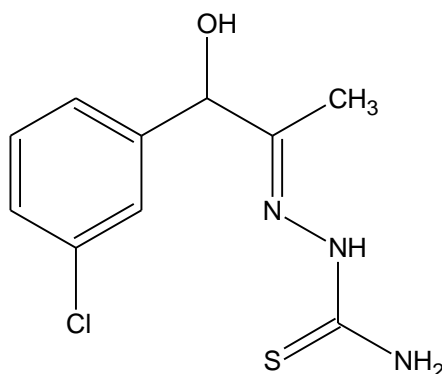
¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH₃); 5,18 (d, H, OH, J=4,9 Hz); 5,95 (d, H, CHOH, J=4,9); 7,42-7,39 (m, 4H, aromat); 8,01 (s, H, NH₂); 8,19 (s, H, NH₂); 10,10 (s, H, NH)

¹³C-NMR (*d*₆- DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 75,5; 128,5; 128,5; 128,6; 128,6;

132,4; 141,1; 153,7; 179,6.

Temperatura topnienia: 211-214 °C rozkład

5.5.5. Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3-chlorofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 5 g chlorowodoru alfa-metyloamino-3-chloropropiofenonu (0,02 mola), 1,6 g tiosemikarbazonydu oraz około 6 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 1920 mg tiosemikarbazonu 1-(3-chlorofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 35%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,73 (s, 3H, CH₃); 5,19 (d, H, OH, J=5,0 Hz); 5,99 (d, H, CHOH, J=5,0); 7,44-7,31 (m, 4H, aromat); 8,03 (s, H, NH₂); 8,21 (s, H, NH₂); 10,11 (s, H, NH)

¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 75,6; 125,3; 126,4; 127,8; 130,6; 133,5; 144,7; 153,6; 179,6.

Temperatura topnienia: 191-193 °C rozkład

W innym wariacie zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-etyloamino-3-chloropropiofenonu (0,006 mola), 0,5 g tiosemikarbazonydu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 690 mg tiosemikarbazonu 1-(3-chlorofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 44%.

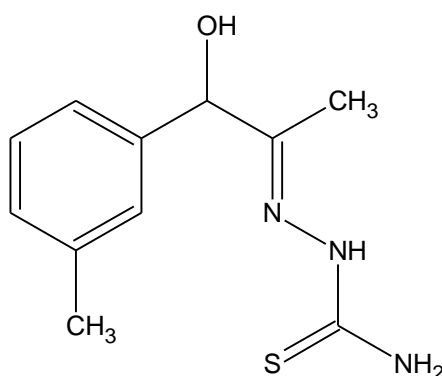
¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,73 (s, 3H, CH₃); 5,18 (d, H, OH, J=5,0 Hz);

6,00 (d, H, CHOH, J=5,0); 7,46-7,31 (m, 4H, aromat); 8,04 (s, H, NH₂); 8,21 (s, H, NH₂); 10,10 (s, H, NH)

¹³C-NMR (d₆- DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 75,6; 125,3; 126,4; 127,8; 130,6; 133,5; 144,7; 153,6; 179,6.

Temperatura topnienia: 191-193 °C rozkład

5.5.6. Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.



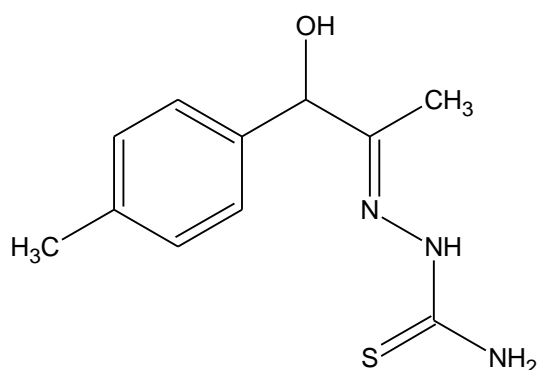
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-metyloamino-3-metylopropiofenonu (0,0064 mola), 0,5 g tiosemikarbazonydu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 690 mg tiosemikarbazonu 1-(3-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 45%.

¹H-NMR (d₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH₃); 2,30 (s, 3H, CH₃); 5,12 (d, H, OH, J=4,9 Hz); 5,79 (d, H, CHOH, J=4,9); 7,11-7,02 (m, 1H, aromat); 7,25-7,13 (m, 3H, aromat); 8,03 (s, H, NH₂); 8,18 (s, H, NH₂); 10,06 (s, H, NH)

¹³C-NMR (d₆- DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,9; 21,6; 76,2; 123,9; 127,4; 128,5; 128,6; 137,7; 142,0; 154,2; 179,5.

Temperatura topnienia: 188-189 °C rozkład

5.5.7. Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.



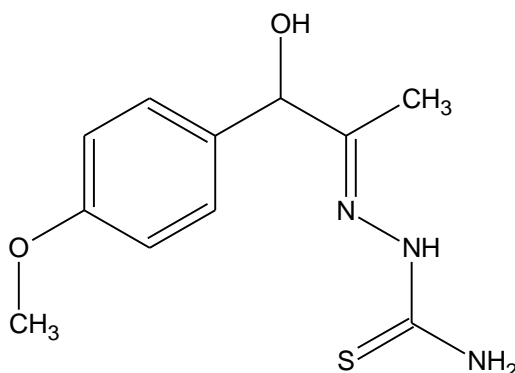
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-metyloamino-4-metylopropiofenonu (0,0064 mola), 0,5 g tiosemikarbazony oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 970 mg tiosemikarbazonu 1-(4-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 64%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,70 (s, 3H, CH₃); 2,28 (s, 3H, CH₃); 5,12 (d, H, OH, J=4,7 Hz); 5,76 (d, H, CHOH, J=4,7); 7,15 (d, 2H, aromat, J=7,9 Hz); 7,25 (d, 2H, aromat, J=8,0 Hz); 8,03 (s, H, NH₂); 8,17 (s, H, NH₂); 10,05 (s, H, NH)

¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,9; 21,2; 76,0; 126,6; 126,6; 129,2; 129,2; 136,9; 139,1; 154,3; 179,5.

Temperatura topnienia: 205-207 °C rozkład

5.5.8. Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-metoksyfenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.



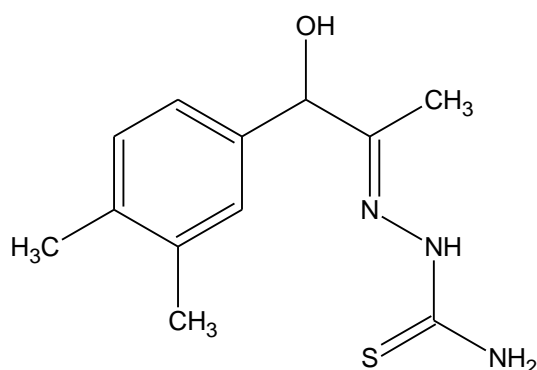
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-metyloamino-4-metoksypropiofenonu (0,0065 mola), 0,5 g tiosemikarbazyny oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 580 mg tiosemikarbazonu 1-(4-metoksyfenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 35%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,70 (s, 3H, CH₃); 3,74 (s, 3H, CH₃); 5,10 (d, H, OH, J=4,9 Hz); 5,73 (d, H, CHOH, J=4,9); 6,92-6,87 (m, 2H, aromat); 7,30-7,25 (m, 2H, aromat); 8,03 (s, H, NH₂); 8,17 (s, H, NH₂); 10,05 (s, H, NH)

¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 126 MHz, ppm): δ 13,0; 55,5; 75,8; 114,1; 114,1; 127,9; 127,9; 134,0; 154,4; 159,0; 179,5.

Temperatura topnienia: 200-202 °C rozkład

5.5.9. Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3,4-dimetylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.



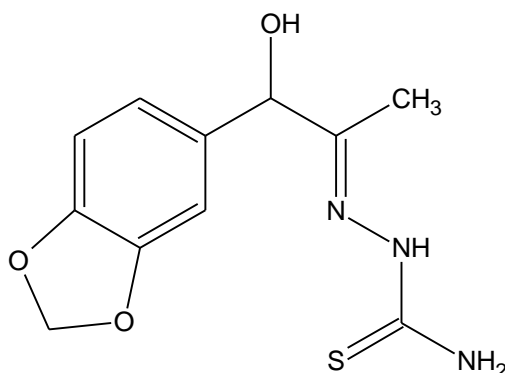
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-metyloamino-3,4-dimetylopropiofenonu (0,0066 mola), 0,5 g tiosemikarbazynu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 470 mg tiosemikarbazonu 1-(3,4-dimetylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 28%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,70 (s, 3H, CH₃); 2,19 (s, 3H, CH₃); 2,20 (s, 3H, CH₃); 5,08 (d, H, OH, J=4,9 Hz); 5,72 (d, H, CHOH, J=4,9); 7,14-7,03 (m, 3H, aromat); 8,03 (s, H, NH₂); 8,17 (s, H, NH₂); 10,03 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 13,0; 19,5; 20,0; 76,1; 124,2; 127,9; 129,7; 135,6; 136,3; 139,4; 154,4; 179,5.

Temperatura topnienia: 198-200 °C rozkład

5.5.10. Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3,4-metylenodioksyfenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.



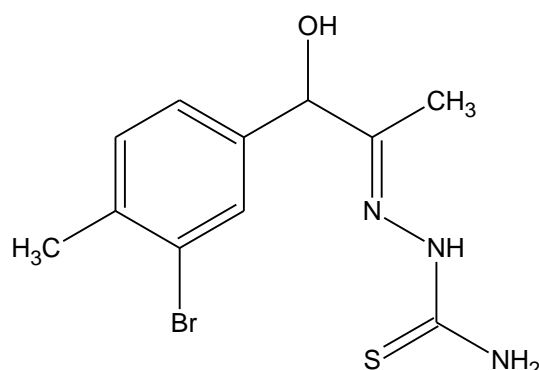
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1 g chlorowodoru alfa-metyloamino-3,4-metylenodioksypropiofenonu (0,004 mola), 0,3 g tiosemikarbazynu oraz 1,3 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 180 mg tiosemikarbazonu 1-(3,4-metylenodioksyfenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 16%.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 5,07 (d, H, OH, $J=5,0$ Hz); 5,77 (d, H, CHOH, $J=5,0$); 5,99 (s, 2H, CH_2); 7,91-6,81 (m, 3H, aromat); 8,04 (s, H, NH_2); 8,17 (s, H, NH_2); 10,06 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 126 MHz, ppm): δ 12,8; 75,9; 101,4; 107,0; 108,4; 120,0; 136,1; 146,9; 147,7; 154,3; 179,5.

Temperatura topnienia: 192-194 $^{\circ}\text{C}$ rozkład

5.5.11. Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3-bromo-4-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.



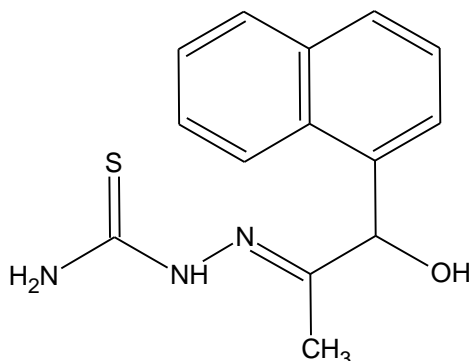
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-metyloamino-3-bromo-4-metylopropiofenonu (0,005 mola), 0,5 g tiosemikarbazony oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 470 mg tiosemikarbazonu 1-(3-bromo-4-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 29%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH₃); 2,34 (s, 3H, CH₃); 5,12 (d, H, OH, J=4,8 Hz); 5,91 (d, H, CHOH, J=4,8); 7,13 (dd, H, aromat, J₁=8,2 Hz; J₂=2,1 Hz); 7,36-7,24 (m, 1H, aromat); 7,54 (d, H, aromat, J=8,2 Hz); 8,02 (s, H, NH₂); 8,20 (s, H, NH₂); 10,08 (s, H, NH)

¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 23,0; 75,6; 123,4; 126,2; 129,3; 132,4; 137,4; 141,8; 153,7; 179,6.

Temperatura topnienia: 191-192 °C rozkład

5.5.12. Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-naftylo-1-hydroksypropan-2-onu.



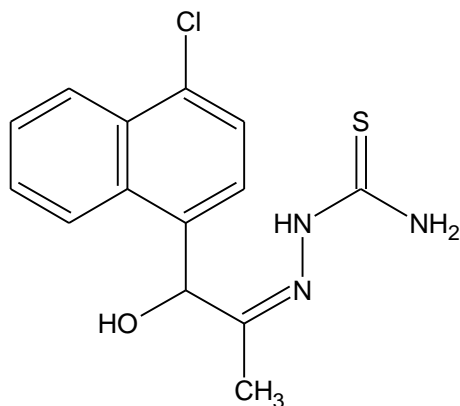
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-metyloamino-propionafonu (0,007 mola), 0,5 g tiosemikarbazynu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 310 mg tiosemikarbazonu 1-naftylo-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 16%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH₃); 5,92 (d, H, OH, J=4,2 Hz); 6,01 (d, H, CHOH, J=4,2); 7,56-7,48 (m, 3H, aromat); 7,71 (d, 1H, aromat, J=7,0 Hz); 7,87 (d, H, aromat, J=8,1 Hz); 7,93 (dt, H, aromat, J₁=6,6 Hz; J₂=2,8 Hz); 8,12 (s, H, NH₂); 8,22 (s, H, NH₂); 8,41-8,34 (m, H, aromat); 10,07 (s, H, NH).

¹³C-NMR (*d*₆- DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 73,7; 124,7; 124,9; 125,8; 126,1; 126,5; 128,5; 128,9; 130,8; 133,8; 137,3; 153,5; 179,6.

Temperatura topnienia: 196-198 °C rozkład

5.5.13. Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-chloronaftylo)-1-hydroksypropan-2-onu.



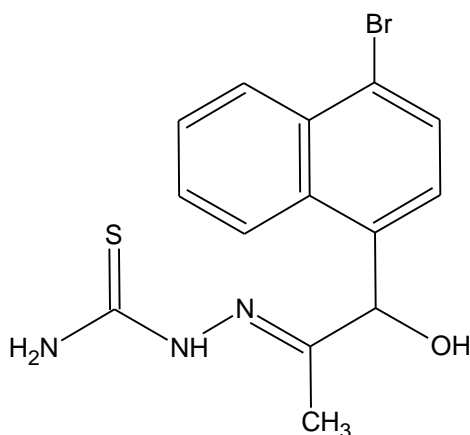
Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1 g chlorowodoru alfa-metyloamino-4-chloropropionafonu (0,0035 mola), 0,3 g tiosemikarbazony oraz 1,3 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 155 mg tiosemikarbazonu 1-(4-chloronaftylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 14%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH₃); 5,92 (d, H, OH, J=4,2 Hz); 6,13 (d, H, CHOH, J=4,2); 7,71-7,59 (m, 3H, aromat); 7,93 (d, 1H, aromat, J=7,8 Hz); 8,10 (s, H, NH₂); 8,19 (dd, H, aromat, J₁=8,4, J₂=0,8 Hz); 8,22 (s, H, NH₂); 8,46 (d, H, aromat, J=8,4 Hz); 10,07 (s, H, NH).

¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,5; 73,3; 122,2; 125,6; 125,7; 127,4; 127,5; 128,0; 130,1; 131,6; 132,1; 137,9; 153,0; 179,6.

Temperatura topnienia: 190-192 °C rozkład

5.5.14. Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-bromonaftylo)-1-hydroksypropan-2-onu.



Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1 g chlorowodoru alfa-metyloamino-4-bromopropionafonu (0,0034 mola), 0,3 g tiosemikarbazony oraz 1,3 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 270 mg tiosemikarbazonu 1-(4-bromonaftylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 22,5%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH₃); 5,92 (d, H, OH, J=4,2 Hz); 6,13 (d, H, CHOH, J=4,2); 7,71-7,59 (m, 3H, aromat); 7,93 (d, 1H, aromat, J=7,8 Hz); 8,10 (s, H, NH₂); 8,19 (dd, H, aromat, J₁=8,4, J₂=0,8 Hz); 8,22 (s, H, NH₂); 8,46 (d, H, aromat, J=8,4 Hz); 10,07 (s, H, NH).

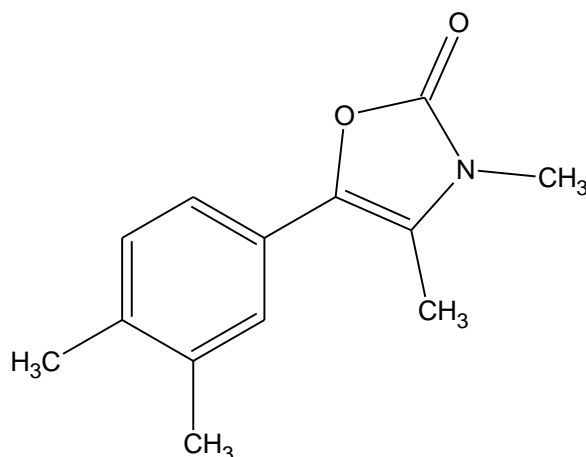
¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,5; 73,3; 122,2; 125,6; 125,7; 127,4; 127,5; 128,0; 130,1; 131,6; 132,1; 137,9; 153,0; 179,6.

Temperatura topnienia: 187-189 °C rozkład

5.6. Synteza 2-3(H)-oksazolonów.

2-3(H)-oksazolony otrzymywano zmiennymi procedurami przez destylację metylokarbaminianów pochodnych katynonów lub przez ogrzewanie metylokarbaminianów pochodnych katynonów pod chłodnicą zwrotną z rozpuszczalnikiem z dodatkiem wodorotlenku sodu lub węglanu sodu. Po reakcji całość odparowywano i produkt krystalizowano z odpowiedniego układu rozpuszczalników.

5.6.1. Otrzymywanie 5-(3,4-dimetylofenylo)-3,4-dimetylo-1,3-oksazol-2-(3H)-onu.



10 g metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3',4'-dimetylofenylo-1-oksoprop-2-ylu) poddano destylacji. Najpierw oddestylowano w temperaturze 305-310 °C przedgon zawierający nieprzereagowany substrat, którego masa wynosiła 5300 mg. Następną frakcją ustabilizowała się na poziomie 400 °C. W tej temperaturze destylowano produkt, który skryształizował po ochłodzeniu na żółte kryształy. Kryształy przekryształizowano z układu heksan : octan etylu w proporcjach 1:1. Otrzymano 2570 mg 5-(3,4-dimetylofenylo)-3,4-dimetylo-1,3-oksazol-2-(3H)-onu w postaci białych igieł. Wydajność wyniosła 29,5% względem całości substratu oraz 63% względem przereagowanego substratu.

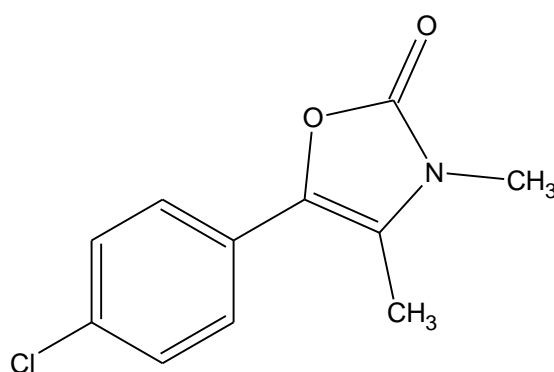
¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 2,28 (s, 3H, CH₃); 2,29 (s, 3H, CH₃); 2,30 (s,

3H, CH₃); 3,25 (s, 3H, CH₃); 7,17 (d, 1H, aromat, J=7,9 Hz); 7,22 (dd, 1H, aromat, J₁=7,9, J₂=1,7 Hz); 7,28 (s, H, aromat).

¹³C-NMR (d₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): δ 9,3; 19,5; 19,9; 27,9; 118,2; 122,5; 126,0; 126,2; 129,9; 134,2; 136,2; 137,0; 155,2.

Temperatura topnienia: 134-135 °C

5.6.2. Otrzymywanie 5-(4-chlorofenylo)-3,4-dimetylo-1,3-oksazol-2-(3H)-onu.



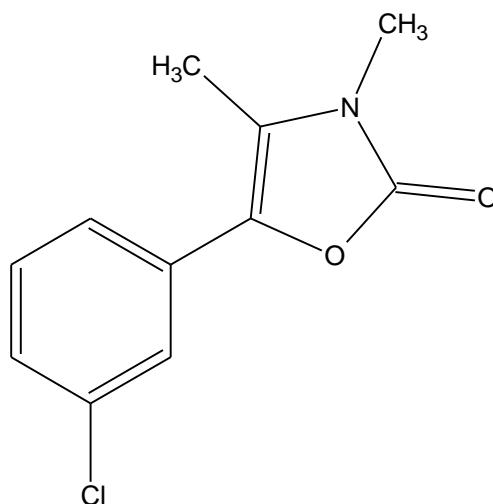
Do kolby okrągłodennej o pojemności 50 ml wprowadzono 570 mg metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-chlorofenylo-1-oksoprop-2-ylu), 500 mg wodorotlenku sodu oraz 5 ml izopropanolu. Całość ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 30 min. Po reakcji izopropanol odparowano, a pozostałość przekryształizowano z układu heksan : octan etylu w proporcjach 1:1. Otrzymano 210 mg 5-(4-chlorofenylo)-3,4-dimetylo-1,3-oksazol-2-(3H)-onu w postaci jasnożółtych igieł. Wydajność 42%.

¹H-NMR (d₆-CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 2,29 (s, 3H, CH₃); 3,26 (s, 3H, CH₃); 7,43 (q, 4H, aromat, J=8,6 Hz).

¹³C-NMR (d₆-DMSO, 126 MHz, ppm): δ 9,5; 28,2; 121,9; 126,3; 126,3; 127,5; 129,4; 129,4; 131,8; 131,9; 154,4.

Temperatura topnienia: 148-150 °C

5.6.3. Otrzymywanie 5-(3-chlorofenylo)-3,4-dimetylo-1,3-oksazol-2-(3H)-onu.



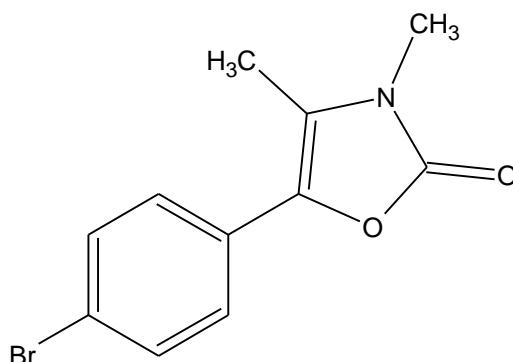
W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 ml ogrzewano pod refluksiem przez 10 minut 500 mg metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-3'-chlorofenylo-1-oksoprop-2-ylu) rozpuszczonego w 5 ml izopropanolu z dodatkiem około 50 mg wodorotlenku sodu. Do zawartości następnie dodano wody i wyekstrahowano z niej organiczną zawartość za pomocą chlorku metylenu. Chlorek metylenu odparowano, a krystaliczną pozostałość przekryształizowano z układu heksan : octan etylu w stosunku 1:1. Otrzymano 46 mg 5-(3-chlorofenylo)-3,4-dimetylo-1,3-oksazol-2-(3H)-onu w postaci kremowych kryształów. Wydajność 10,5%

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 2,32 (s, 3H, CH₃); 3,27 (s, 3H, CH₃); 7,39-7,24 (m, 3H, aromat); 7,47 (t, 1H, aromat, J=1,7 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): δ 9,5; 28,0; 120,2; 122,8; 124,7; 127,4; 130,0; 130,1; 132,8; 134,8 154,8.

Temperatura topnienia: 91-93 °C

5.6.4. Otrzymywanie 5-(4-bromofenylo)-3,4-dimetylo-1,3-oksazol-2-(3H)-onu.



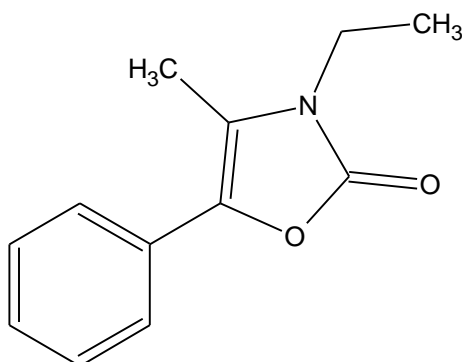
W próbowce ogrzewano przez 1 minutę 1,5 g metylokarbaminianu-N-metylo-N-(1-4'-bromofenylo-1-oksoprop-2-ylu) z dodatkiem około 500 mg wodorotlenku potasu. Do zawartości następnie dodano wody i wyekstrahowano z niej organiczną zawartość za pomocą chlorku metylenu. Chlorek metylenu odparowano, a krystaliczną pozostałość przekrystalizowano z octan etylu. Otrzymano 700 mg 5-(4-bromofenylo)-3,4-dimetylo-1,3-oksazol-2-(3H)-onu w postaci kremowych kryształów. Wydajność 52%

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 2,29 (s, 3H, CH₃); 3,25 (s, 3H, CH₃); 7,34 (d, 2H, aromat, J=8,8 Hz); 7,53 (d, 2H, aromat, J=8,8 Hz).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): Opisać δ 9,5; 28,0; 119,7; 121,2; 126,2; 126,2; 127,3; 131,9; 131,9; 133,1 154,8.

Temperatura topnienia: 171-173 °C

5.6.5. Otrzymywanie 5-fenyl-3-etylo-4-metylo-1,3-oksazol-2-(3H)-onu.



5 g metylokarbaminianu-N-etylo-N-(1-fenyl-1-oksoprop-2-ylu) poddano destylacji. Najpierw destylował w temperaturze 305-320 °C przedgon zawierający nieprzereagowany substrat, którego masa wynosiła 1900 mg. Kolejną frakcję zbierano w temperaturze 320-360 °C. Otrzymany olej skryształizował po ochłodzeniu w postaci żółtych kryształów. Kryształy przekryształizowano z układu heksan : octan etylu w proporcjach 1:1. Otrzymano 2300 mg 5-fenyl-3-etylo-4-metylo-1,3-oksazol-2-(3H)-onu w postaci białych igieł. Wydajność wyniosła 52% względem całości substratu oraz 85% względem przereagowanego substratu.

¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 1,33 (t, 3H, CH₃, J=7,2 Hz); 2,31 (s, 3H, CH₃); 3,71 (q, 2H, CH₂, J=7,2 Hz); 7,32-7,27 (m, H, aromat); 7,43-7,39 (m, 2H, aromat); 7,52-7,47 (m, 2H, aromat).

¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 126 MHz, ppm): Opisać δ 9,3; 14,5; 36,7; 118,5; 124,9; 124,9; 127,4; 128,5; 128,7; 128,7; 134,2; 154,7.

Temperatura topnienia: 64-65 °C

6. Curriculum Vitae



DANE PERSONALNE:

Imię i nazwisko: Dariusz Kozakiewicz
Data i miejsce urodzenia: 15.09.1984 r., Katowice
Adres zamieszkania: ul. Górnicza 35; 43–600 Jaworzno,
Telefon kom. (0) 502 075 652

WYKSZTAŁCENIE:

1999 - 2000 I Liceum Ogólnokształcące w Jaworznie,
Profil: biologiczno – chemiczny
2001 – 2003 Społeczne Liceum Ogólnokształcące w Jaworznie
2003 –2009 Politechnika Śląska w Gliwicach,
Wydział Chemiczny,
kierunek Technologia Chemiczna Organiczna
2012- obecnie Uniwersytet Śląski, Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii,
kierunek – Chemia (studia dzienne III stopnia)

DOŚWIADCZENIE:

2013 – nadal DK CHEM Organic Synthesis LTD Sp. K.
z siedzibą w Jaworznie
własna działalność gospodarcza
2012 – nadal DK CHEM Organic Synthesis LTD z siedzibą w Londynie
własna działalność gospodarcza
2010 – 2012 Farmakol PPHU z siedzibą w Jaworznie.
własna działalność gospodarcza

2007 – 2009

„Transprzet Jaworzno III” Sp. z o.o. w Jaworznie
kierowca samochodu powyżej 3,5 tony

UMIEJĘTNOŚCI:

- Obsługa komputera (znajomość pakietu Microsoft Office, AutoCAD, ChemsSketch).
- Prowadzenie syntez chemicznych związków znanych i nieznanymi.
- Przenoszenie skali badawczej do skali technicznej.
- Projektowanie i synteza związków biologicznie aktywnych.
- Prowadzenie syntez chemicznych w warunkach bezwodnych, z gazowymi reagentami, z toksycznymi substratami (cyjanki, metale ciężkie, brom, związki fosforoorganiczne itp.).
- Opracowywanie instalacji do procesów ciągłych.
- Patentowanie wynalazków.
- Znajomość interpretacji widm NMR.
- Prawo jazdy kategorii A, B, C+E.
- Ukończony kurs doszkalaćający dla kierowców przewożących rzeczy.
- Ukończony kurs egzaminatora Prawa Jazdy.
- Doświadczenie w budowie konstrukcji drewnianych (wiaty, garaże).
- Doświadczenie w kamieniarstwie ozdobnym (mury, ogrodzenia, infrastruktura ogrodowa).
- Doświadczenie w spawaniu transformatorowym konstrukcji stalowych.

ZNAJOMOŚĆ JEZYKÓW OBCYCH:

- Język angielski;
- Język Serbsko-Chorwacki;

PUBLIKACJE:

- Bak A., Kozik V., Kozakiewicz D., Gajcy K., Strub D., J., Swietlicka A., Stepankova S., Imramovsky A., Polanski J., Smolinski A., Jampilek J. Novel Benzene-based Carbamates for AChE/BChE Inhibition: Synthesis and

Ligand/Structure-oriented SAR study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019, 20, 1524.

ZGŁOSZENIA PATENTOWE:

- Kozakiewicz D., Polański J., Jampilek J., Imramowsky A., Stepankova S., *Patent polski P.420629*, luty 23, 2017.
- Kozakiewicz D., Polański J., Jampilek J., Imramowsky A., Stepankova S *Patent polski P.420626*, luty 23, 2017.

7. Bibliografia

¹ Bojanowski P.; Lipiński P., F., J.; Czekala P.; Plewczyński D. Leki wielocelowe – nowy pradygmat w projektowaniu leków. *Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego* **2013**, 1, 1-10.

² Al-Motarreb, A.; Baker K.; Broadley, K., J. Khat: Pharmacological and Medical Aspects and Its Social Use in Yemen. *Phytotherapy Research* **2002**, 16, 403–13.

³ Feyissa, A.M.; Kelly, J.P. A Review of the neuropharmacological properties of khat. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* **2008**, 32, 1147–1166.

⁴ Graziani M. Khat chewing from the pharmacological point of view: an update. *Substance use & misuse* **2008**, 43, 762-783.

⁵ Freund-Michel, V. C.; Birrell, M. A.; Patel, H. J.; Murray-Lyon I. M.; Belvisi M. Modulation of cholinergic contractions of airway smooth muscle by cathinone: potential beneficial effects in airway diseases. *European Respiratory Journal* **2008**, 32, 579-84.

⁶ Kozakiewicz D., Polański J., Jampilek J., Imramowsky A., Stepankova S., *Patent polski P.420629*, luty 23, 2017.

⁷ Kozakiewicz D., Polański J., Jampilek J., Imramowsky A., Stepankova S *Patent polski P.420626*, luty 23, 2017

⁸ Meltzer, P. C.; David Butler, D.; Deschamps, J. R.; Madras, B. K.; 1-(4-Methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-pentan-1-one (Pyrovalerone) Analogues A Promising Class of Monoamine Uptake Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, 49, 1420-1432.

⁹ Evans, R. W.; Zbieg, J. R.; Zhu, S.; Li, W.; MacMillan, D. W. C. Simple Catalytic Mechanism for the Direct Coupling of α -Carbonyls with Functionalized Amines A One-Step Synthesis of Plavix. *Journal of The American Chemical Society* **2013**, 135, 16074-16077.

¹⁰ Jiang, Q.; Xu, B.; Zhao, A.; Jia, J.; Liu, T.; Guo, C. Transition-Metal-Free Oxidative α -C–H Amination of Ketones via a Radical Mechanism Mild Synthesis of α -Amino Ketones. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, 79, 8750-8756.

-
- ¹¹ Heja, L.; Kovacs, I.; Szarics, E.; Incze, M.; Temesvarine-Major, E.; Dornyei, G.; Peredy-Kajtar, M.; Gacs-Baitz, E.; Szantay, C.; Kardos, J. Novel Secoergoline Derivatives Inhibit Both GABA and Glutamate Uptake in Rat Brain Homogenates Synthesis, in Vitro Pharmacology, and Modeling. *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, *47*, 5620-5629.
- ¹² Bottinger, C. Ueber die Einwirhg von Ammoniak and Amidoderivaten anf Brentraabeniirur. *European Journal of Inorganic Chemistry* **1877**, *10*, 362-369.
- ¹³ Liang, S.; Zeng, Ch.; Tian, H.; Sun, B.; Luo, X.; Ren, F. Electrochemically Oxidative α -C-H Functionalization of Ketones: A Cascade Synthesis of α -Amino Ketones Mediated by NH₄I. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81*, 11565-11573.
- ¹⁴ Nadkarni, D.; Hallissey, J.; Mojica, C. Diastereoselectivity in the Reduction of r-Oxy- and r-Amino-Substituted Acyclic Ketones by Polymethylhydrosiloxane. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 594-596.
- ¹⁵ LaMattina, J. L. Reaction of .alpha.-amino ketone hydrochlorides with ortho esters an oxazole synthesis. *Journal of The American Chemical Society* **1980**, *45*, 2261-2262.
- ¹⁶ Hamad M., O.; Kiptoo P., K.; Stinchcomb A., L.; Crooks P., A. Synthesis and hydrolytic behavior of two novel tripartate codrugs of naltrexone and 6b-naltrexol with hydroxybupropion as potential alcohol abuse and smoking cessation agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2006**, *14*, 7051-7061.
- ¹⁷ Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Santaballa, J. A.; Wirzl, J. Ketonization of acetophenone enol in aqueous buffer solutions. Rate-equilibrium relations and mechanism of the uncatalyzed reaction. *Journal of The American Chemical Society* 1988, *110*, 5506-5510.
- ¹⁸ Utsukihara, T.; Nakamura, H.; Watanabe, M.; Horiuchi, C. A. Microwave-assisted synthesis of α -hydroxy ketone and α -diketone and pyrazine derivatives from α -halo and α,α' -dibromo ketone. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 9359-9364.
- ¹⁹ Ghosh, A. K.; Brindisi, M. Organic Carbamates in Drug Design and Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *58*, 2895-2940.
- ²⁰ Conradi, R. A.; Hilgers, A. R.; Norman, F. H.; Burton, P. S. The influence of peptide structure on transport across Caco-2 cells. II. Peptide bond modification which results in improved permeability. *Pharmaceutical Research* **1992**, *9*, 435-439.
- ²¹ Nielsen, P. E. Pseudo-peptides in Drug Discovery; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004
- ²² Sewald, N.; Jakubke, H.-D. Peptides: Chemistry and Biology; Wiley- VCH: Weinheim, Germany, 2002.
- ²³ Rees, R. J. W.; Robson, J. M. The activity of thiosemicarbazones alone and in combination with other drugs in experimental corneal tuberculosis. *British Journal of Pharmacology* **1951**, *6*, 83.
- ²⁴ Anderson, F. E.; Duca, Ch. J.; Scudi, J. V. Some Heterocyclic Thiosemicarbazones. *Journal of The American Chemical Society* **1951**, *73*, 4967-4968.
- ²⁵ Hoggarth, E.; Marti, A. R. Studies in the chemoterapy of tuberculosis: part VII. The oxidation and reduction products of thiosemicarbazones. *British Journal of Pharmacology* **1951**, *6*, 454.
- ²⁶ Dewey, V. C.; Kidder, G. W.; Parks, R. E. The Effect of Thiosemicarbazide and other Urea Analogues on the Growth of *Tetrahymena geleii*. *Journal of general microbiology* **1952**, *6*, 181-186.

-
- ²⁷ Turan-Zitouni, G.; Ozdemir, A.; Kaplancikli, Z. A.; Benkli, K.; Chevallet, P.; Akalin, G. Synthesis and antituberculosis activity of new thiazolylylhydrazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *43*, 981-985.
- ²⁸ *Leki przeciwgruźlicze*, praca zbiorowa pod redakcją prof. Janiny Misiewicz, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1956
- ²⁹ Mbah, J. A.; Ayimele, G. A.; Eyonganyoh, E. N.; Nfor, E. N. Synthesis, Molecular Structure and Antibacterial Activity of Benzylmethyl-4-Methyl-3-Thiosemicarbazone. *International Journal of Organic Chemistry* **2017**, *7*, 83-90.
- ³⁰ Quenelle, D. C.; Keith, K. A.; Kern, E. R. In vitro and in vivo evaluation of isatin- -thiosemicarbazone and marboran against vaccinia and cowpox virus infections. *Antiviral Research* **2006**, *71*, 24-30.
- ³¹ Oliveira Cardoso, M. V.; Siqueira, L. R. P.; Silva, E. B.; Costa, L. B.; Hernandez, M. Z.; Rabello, M. M.; Ferreira, R. S.; Cruz, L. F.; Magalhaes Moreira, D. R.; Pereira, V. R. A.; Brelaz de Castro, M. C. A.; Bernhardt, P. V.; Leite, A. C. L. 2-Pyridyl thiazoles as novel anti-Trypanosoma cruzi agents: Structural design, synthesis and pharmacological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *86*, 48-59.
- ³² Du, X.; Guo, Ch.; Hansell, E.; Doyle, P. S.; Caffrey, C. R.; Holler, T. P.; McKerrow, J. H.; Cohen, F. E. Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of Potent Trypanocidal Thio Semicarbazone Inhibitors of the Trypanosomal Cysteine Protease Cruzain. *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, *45*, 2695-2707.
- ³³ Blau, L.; Menegon, R. F.; Trossini, G. H. G.; Molino, J. V. D.; Gomes Vital, D.; Barretto Cicarelli, R. M.; Duó Passerini, G.; Longhin Bosquesi, P.; Man Chin, Ch. Design, synthesis and biological evaluation of new aryl thiosemicarbazone as antichagasic candidates. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *67*, 142-151.
- ³⁴ Fonseca, N. C.; Cruz, L. F.; Silva Villela, F.; Aparecida do Nascimento Pereira, G.; Siqueira-Neto, J. L.; Kellar, D.; Suzuki, B. M.; Ray, D.; Souza, T. B.; Alves, R. J.; Sales Júnior, P. A.; Romanha, A. J.; Fonseca Murta, S. M.; McKerrow, J. H.; Caffrey, C. R.; Oliveira, R. B.; Salgado Ferreira, R. Synthesis of a Sugar-Based Thiosemicarbazone Series and Structure-Activity Relationship versus the Parasite Cysteine Proteases Rhodesain, Cruzain, and *Schistosoma mansoni* Cathepsin B1. *Journals American Society for microbiology* **2015**, *59*, 2666-2677.
- ³⁵ Parul, N.; Subhangkar, N.; Arun, N. Antimicrobial activity of different thiosemicarbazone compounds against microbial pathogens. *International Research Journal of Pharmacy* **2012**, *3*, 350-365.
- ³⁶ Fatondji, H. R.; Kpoviessi, S.; Gbaguidi, F.; Bero, J.; Hannaert, V.; Quetin-Leclercq, J.; Poupert, J.; Moudachirou, M.; Accrombessi, C. G. Structure-activity relationship study of thiosemicarbazones on an African trypanosome: *Trypanosoma brucei brucei*. *Medicinal Chemistry Research* **2013**, *22*, 2151-2162.
- ³⁷ You, A.; Zhou, J.; Song, S.; Zhu, G.; Song, H.; Yi, W. Structure-based modification of 3-/4-aminoacetophenones giving a profound change of activity on tyrosinase: From potent activators to highly efficient inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *93*, 255-262.
- ³⁸ Hall, M. D.; Salam, N. K.; Hellawell, J. L.; Fales, H. M.; Kensler, C. B.; Ludwig, J. A.; Szakacs, G.; Hibbs, D. E.; Gottesman, M. M. Synthesis, Activity, and Pharmacophore Development for Isatin- -thiosemicarbazones with Selective Activity

toward Multidrug-Resistant Cells. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52*, 3191-3204.

³⁹ Quenelle, D. C.; Keith, K. A.; Kern, E. R. In vitro and in vivo evaluation of isatin-thiosemicarbazone and marboran against vaccinia and cowpox virus infections. *Antiviral Research* **2006**, *71*, 24-30.

⁴⁰ Pelosi, G.; Bisceglie, F.; Bignami, F.; Ronzi, P.; Schiavone, P.; Re, M. C.; Casoli, C.; Pilotti, E. Antiretroviral Activity of Thiosemicarbazone Metal Complexes. *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *53*, 8765-8769.

⁴¹ Glisoni, R. J.; Cuestas, M. L.; Mathet, V. L.; Oubiña, J. R.; Moglioni, A. G.; Sosnik, A. Antiviral activity against the hepatitis C virus (HCV) of 1-indanone thiosemicarbazones and their inclusion complexes with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2012**, *47*, 596-603.

⁴² Serda, M.; Kalinowski, D. S.; Rasko, N.; Potuckova, E.; Mrozek-Wilczkiewicz, A.; Musiol, R.; Malecki, J. G.; Sajewicz, M.; Ratuszna, A.; Muchowicz, A.; Gołab, J.; Simunek, T.; Richardson, R.; Polanski, J. Exploring the Anti-Cancer Activity of Novel Thiosemicarbazones Generated through the Combination of Retro-Fragments: Dissection of Critical Structure-Activity Relationships. *Plos One* **2014**, *9*, 1-15.

⁴³ Pahontu, E.; Julea, F.; Rosu, T.; Purcarea, V.; Chumakov, Y.; Petrenco, P.; Gulea, A. Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* **2015**, *19*, 865-878.

⁴⁴ Padmanabhan, P.; Khaleefathullah, S.; Kaveri, K.; Palani, G.; Ramanathan, G.; Thennarasu, S.; Sivagnanam, U. T. Antiviral Activity of Thiosemicarbazones Derived From α -Amino Acids Against Dengue Virus. *Journal of Medicinal Virology* **2017**, *89*, 546-552.

⁴⁵ Swellmeen, L. 1,3-Oxazole derivatives A review of biological activities as antipathogenic. *Der Pharma Chemica* **2016**, *8*, 269-286.

⁴⁶ Semenyutaa, I.; Kovalishyna, V.; Tanchuka, V.; Pilyoa, S.; Zybrevva, V.; Blagodatnyyb, V.; Trokhimenkob, O.; Brovaretsa, V.; Metelytsiaa, L. 1,3-Oxazole derivatives as potential anticancer agents: Computer modeling and experimental studys. *Computational Biology and Chemistry* **2016**, *65*, 8-15.

⁴⁷ Sriram, D.; Yogeewari, P.; Dinakaran, M.; Thirumurugan, R. Antimycobacterial activity of novel 1-(5-cyclobutyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-(sub)phenylpyridylthiourea compounds endowed with high activity toward multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemoteraphy* **2007**, *59*, 1194-1196.

⁴⁸ Rayam, P.; Anireddy, J. S.; Polkam, N.; Allaka, T. R.; Chepuri, K.; Nadendla, M. Synthesis and Biological Activity of Novel Acyl Hydrazone Derivatives of 3-(4,5-diphenyl-1,3-oxazol-2-yl) propanoic acid as Anticancer, Analgesic and Anti-inflammatory Agents. *Journal of Pharmacy Research* **2015**, *9*, 157-164.

⁴⁹ Dixit, A.; Garg, G.; Sharma, N. P.; Shrivastava, D. K.; Sharma, A. Synthesis & Biological evaluation of Oxazolone derivatives. *Current Research in Pharmaceutical Sciences* **2011**, *02*, 86-91.

⁵⁰ Maekawa, T.; Sakai, N.; Tawada, H.; Murase, K.; Hazama, M.; Sugiyama, Y.; and Momose, Y. Synthesis and Biological Activity of Novel 5-(w-Aryloxyalkyl)oxazole Derivatives as Brain-Derived Neurotrophic Factor Inducers. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2003**, *51*, 565-573.

⁵¹ Hee Suh, J.; Kgun Yum, E.; Sik Cho, Y. Synthesis and Biological Evaluation of *N*-Aryl-5-aryloxazol-2-amine Derivatives as 5-Lipoxygenase Inhibitors. *Chemical and*

Pharmaceutical Bulletin **2015**, *63*, 573-578.

⁵² Tomita, K.; Sugai, S.; Kobayashi, T.; Murakami, T. Studies on Isoxazoles. VIII. Versatile Syntheses and Chemical Properties of 3-Chloroisoxazolium Chlorides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1979**, *27*, 2398-2404.

⁵³ Nam, N. H.; Kim, Y.; You, Y. J.; Hong, D. H.; Kimb, H. M.; and Byung-Zun Ahn, B. Z. Combretoxazolones: Synthesis, Cytotoxicity and Antitumor Activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11*, 3073-3076.

⁵⁴ Dundar, Y.; Unlu, S.; Banoglu, E.; Entrena, A.; Costantino, G.; Nunez, M. T.; Ledo, F.; Sahin, F. M.; Noyanalpan, N. Synthesis and biological evaluation of 4,5-diphenyloxazolone derivatives on route towards selective COX-2 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44*, 1830-1837.

⁵⁵ H. Yamamoto, J. Ishida, D. Tanabe, S. Satoh, Y. Sawada, T. Ohkawa, K. Imamura, K. Nakamura, *patent amerykański*, **WO 2004/065374 A1**, styczeń 16, 2004.

⁵⁶ Zhang, W.; Barry, J. D.; Cordova, D.; McCann, S. F.; Benner, E. A.; Hughes, K. A. Discovery, synthesis, and evaluation of N-substituted amino-2(5H)-oxazolones as novel insecticides activating nicotinic acetylcholine receptors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2014**, *24*, 2188-2192.

⁵⁷ Maekawa, T.; Sakai, N.; Tawada, H.; Murase, K.; Hazama, M.; Sugiyama, Y.; and Momose, Y. Synthesis and Biological Activity of Novel 5-(w-Aryloxyalkyl)oxazole Derivatives as Brain-Derived Neurotrophic Factor Inducers. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2003**, *51*, 565-573.

⁵⁸ Cascio, G.; Manghisi, E.; Fregnan, G. 5-Piperazinylalkyl-2(3H)-oxazolones with Neuroleptic Activity. *Journal of Medicinal Chemistry* **1989**, *32*, 2241-2247.

⁵⁹ R. A. Schnettler; W. D. Jones, Jr; G. P. Claxton; *patent amerykański*, **EP0222358B1**, październik, 6, 1987.

⁶⁰ Smalley Jr., T. L.; Boggs, S.; Caravella, J. A.; Chen, L.; Creech, K. L.; Deaton, D. N.; Kaldor, I.; Parks, D. J. Novel heterocyclic scaffolds of GW4064 as farnesoid X receptor agonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2015**, *25*, 280-284.

⁶¹ Okonya, J. F.; Hoffman, R. V.; Johnson, M. C. Synthesis of 2-Oxazolone-4-carboxylates from 3-Nosyloxy- and 3-Bromo-2-ketoesters. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 1102-1108.

⁶² U., S. Goksen; N., G. Kelekci; O. Goktas; Y. Koysal; E. Kilic; S. Isik; G. Aktay; M. Ozalp. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: synthesis, analgesic-antiinflammatory and antimicrobial activities, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2007**, *15*, 5738-5751.

⁶³ A., M. Tikdari; S. Fozooni; H. Hamidian. Dodecatungstophosphoric acid (H₃PW₁₂O₄₀), samarium and ruthenium (III) chloride catalyzed synthesis of unsaturated 2-phenyl-5(4H)-oxazolone derivatives under solvent-free conditions, *Molecules*, **2008**, *13*, 3246-3252.

⁶⁴ K. Noriaki; T. Misa; F. Satoru; S. Kazuo; E. Takeshi; H. Toyokuni. Synthesis and Herbicidal Activities of 4-Substituted 3-Aryl-5-tert-butyl-4-oxazolin-2-ones. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **1998**, *46*, 5305-5312.

⁶⁵ Surh, Y. J.; Kim, H. J. Neurotoxic Effects of Tetrahydroisoquinolines and Underlying Mechanisms. *Experimental Neurobiology* **2010**, *19*, 63-70.

⁶⁶ Bhadra, K.; Suresh Kumar, G. Therapeutic Potential of Nucleic Acid-Binding Isoquinoline Alkaloids: Binding Aspects and Implications for Drug Design. *Medicinal*

Research Reviews **2011**, *31*, 821-862.

⁶⁷ Tute, M. S.; Bkammeh, K. W.; Kaye, B.; Bhoadhent, R. W. The Inhibition of viral Neuraminidase by 1-Phenoxymethyl-3,4-dihydroisoquinolines. Steric Effects. *Journal of Medicinal Chemistry* **1970**, *13*, 44-48.

⁶⁸ Galán, A.; Moreno, L.; Párraga, J.; Serrano, A.; Sanz, M. J.; Cortes, D.; Cabedo, N. Novel isoquinoline derivatives as antimicrobial agents. *Bioorganics and Medicinal Chemistry* **2013**, *21*, 3221-3230.

⁶⁹ Li, Y.; Zhang, H.; Huang, W.; Li, Y. Design and synthesis of tetrahydroisoquinoline derivatives as potential multidrug resistance reversal agents in cancer. *Bioorganics and Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 3652-3655.

⁷⁰ Pingae, R.; Mandi, P.; Nantasenammat, Ch.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. Design, synthesis and molecular docking studies of novel Nbenzenesulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-based triazoles with potential anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *81*, 192-203.

⁷¹ Zhu, P.; Ye, W.; Li, J.; Zhang, Y.; Huang, W.; Cheng, M.; Wang, Y.; Zhang, Y.; Liu, H.; Zuo, J. Design, synthesis, and biological evaluation of novel tetrahydroisoquinoline derivatives as potential antitumor candidate. *Chemical Biology and Drug Design* **2017**, *89*, 443-455.

⁷² Zhang H., J.; Shen Q., K.; Jin C., M.; Quan Z., S. Synthesis and Pharmacological Evaluation of New 3,4-Dihydroisoquinolin Derivatives Containing Heterocycle as Potential Anticonvulsant Agents. *Molecules* **2016**, *21*, 1-16.

⁷³ Song, G.; Zhao, D.; Hu, D.; Li, Y.; Jin, H.; Cui, Z. Design, synthesis and biological evaluation of novel tetrahydroisoquinoline derivatives as potential PDE4 inhibitors. *Bioorganics and Medicinal Chemistry Letters* **2015**, *25*, 4610-4614.

⁷⁴ Digiaco, M.; Sartini, S.; Nesi, G.; Sestito, S.; Coviello, V.; La Motta, C.; Rapposelli, S. Synthesis and Functional Evaluation of Novel Aldose Reductase Inhibitors Bearing a Spirobenzopyran Scaffold. *The Open Medicinal Chemistry Journal* **2017**, *11*, 9-23.

⁷⁵ Chen, Y. H.; Zhang, Y. H.; Zhang, H. J.; Liu, D. Z.; Gu, M.; Li, J. Y.; Wu, F.; Zhu, X. Z.; Li, J.; Nan, F. J. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Isoquinoline-1,3,4-trione Derivatives as Potent Caspase-3 Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49*, 1613-1623.

⁷⁶ Zhang, Y.; Liu, Ch.; Chou, J. C.; Wang, X.; Jia, Y.; Xu, W. Design and Synthesis of a Tetrahydroisoquinoline-Based Hydroxamate Derivative (ZYJ-34v), An Oral Active Histone Deacetylase Inhibitor with Potent Antitumor Activity. *Chemical Biology and Drug Design* **2013**, *82*, 125-130.

⁷⁷ Taha, T. Y.; Aboukhatwa, S. M.; Knopp, R. C.; Ikegaki, N.; Abdelkarim, H.; Neerasa, J.; Lu, Y.; Neelarapu, R.; Hanigan, T. W.; Thatcher, G. R. J.; Petukhov, P. A. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Tetrahydroisoquinoline-Based Histone Deacetylase 8 Selective Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2017**, *8*, 824-829.

⁷⁸ Manikandan A.; Sivakumar A. N-substituted (*E*)-4-arylidene isoquinoline-1,3-dione derivatives as potent anticancer agents – Synthesis and molecular evaluations. *Der Pharma Chemica* **2015**, *7*, 210-218.

⁷⁹ Tsou, H. R.; Otteng, M.; Tran, T.; Floyd, M. B. Jr.; Reich, M.; Birnberg, G.; Kutterer, K.; Ayril-Kaloustian, S.; Ravi, M.; Nilakantan, R.; Grillo, M.; McGinnis, J. P.; Rabindran, S. K. 4-(Phenylaminomethylene)isoquinoline-1,3(2*H*,4*H*)-diones as Potent and Selective Inhibitors of the Cyclin-Dependent Kinase 4 (CDK4). *Journal of*

Medicinal Chemistry **2008**, *51*, 3507-3525.

⁸⁰ Trotter, B. W.; Nanda, K. K.; Kett, N. R.; Regan, C. P.; Lynch, J. J.; Stump, G. L.; Kiss, L.; Wang, J.; Spencer, R. H.; Kane, S. A.; White, R. B.; Zhang, R.; Anderson, K. D.; Liverton, N. J.; McIntyre, C. J.; Beshore, D. C.; Hartman, G. D.; Dinsmore, C. J. Design and Synthesis of Novel Isoquinoline-3-nitriles as Orally Bioavailable Kv1.5 Antagonists for the Treatment of Atrial Fibrillation. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49*, 6954-6957.

⁸¹ Pingaew, R.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. Synthesis and cytotoxicity of novel N-sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline thiosemicarbazone derivatives. *Medicinal Chemistry Research* **2013**, *22*, 267-277.

⁸² Kołodziej M., Joniec J., Bartoszcze M., Mirski T., Gryko R. Peptydy-Nowe możliwości zwalczania zakażeń wirusowych. *Przegląd Epidemiologiczny* **2011**, *65*, 477-482.

⁸³ A. Piekarowicz, „Podstawy Wirusologii Molekularnej” Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2013.

⁸⁴ A. Goździcka-Józefiak, M., A. Bobowicz, H. Kędzia, „Genetyka Molekularna i Biochemia Wybranych Chorób u Ludzi”, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu UAM, Poznań 2001.

⁸⁵ Guangxiang, G., L.; Jing-hsiung J., O. Oncogenic viruses and cancer. *Virologica Sinica* **2015**, *30*, 83–84

⁸⁶ Chang, Y., Moore P., S., Weiss R., A. Human oncogenic viruses: nature and discovery. *Philosophical Transactions Royal Society* **2017**, *372*, 1-9.

⁸⁷ Murat S. Oncogenic viruses and mechanisms of oncogenesis. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* **2012**, *36*, 323-329.

⁸⁸ Kawai H., Inui T., Kashiwagi S., Tsuchihashi T., Masuda K., Kondo A., Niki S., Iwasa M., Saito S. HTLV-I infection in patients with autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis). *Journal of Medicinal Virology* **1992**, *38*, 138-141.

⁸⁹ Mori K., Yoshida K. Viral infection in induction of Hashimoto's thyroiditis: a key player or just a bystander? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* **2010**, *17*, 418-424.

⁹⁰ Akamine H., Takasu N., Komiya I., Ishikawa K., Shinjyo T., Nakachi K., Masuda M. Association of HTLV-I with autoimmune thyroiditis in patients with adult T-cell leukaemia (ATL) and in HTLV-I carriers. *Clinical Endocrinology (Oxf)* **1996**, *45*, 461-466.

⁹¹ Holck Draborg A.; Duus K.; Houen G. Epstein-Barr Virus in Systemic Autoimmune Diseases. *Clinical and Developmental Immunology* **2013**, 1-9

⁹² Tantilipikorn P.; Auewarakul P. Airway allergy and viral infection. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* **2011**, *29*, 113-119.

⁹³ Edwards M., R.; Strong K.; Cameron A.; Walton R., P.; Jackson D., J.; Johnston S., L. Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **2017**, *140*, 909-920.

⁹⁴ Xepapadaki P.; Papadopoulos N., G. Viral infections and allergies. *Immunobiology* **2007**, *212*, 453-459.

⁹⁵ Harley J., B.; Chen X.; Pujato M.; Miller D.; Maddox A.; Forney C.; Magnusen A., F.; Lynch A.; Chetal K.; Yukawa M.; Barski A.; Salomonis N.; Kaufman K., M.; Kottyan L., C.; Weirauch M., T. Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity. *Nature Genetics* **2018**, *50*, 699-707.

⁹⁶ Getts D., R.; Chastain E., M., L.; Terry R., L.; Miller S., D. Virus infection, antiviral

- immunity, and autoimmunity. *Immunological Review* **2013**, 255, 197-209.
- ⁹⁷ Quaresma J., A., S.; Yoshikawa T., G.; Koyama R., V., L.; Dias G., A., S.; Fujihara S.; Fuzii H., T. HTLV-1, Immune Response and Autoimmunity. *Viruses* **2016**, 8, 1-10.
- ⁹⁸ Desailoud R.; Hober D. Viruses and thyroiditis: an update *Virology Journal* **2009**, 6, 1-14.
- ⁹⁹ Jaszczura M.; Morawiecka-Pietrzak M.; Woźny Ł.; Adamczyk B. Zespół Guillaina–Barrégo – najczęstsza, ale trudna do rozpoznania polineuropatia nabyta. *Pediatrica i Medycyna Rodzinna* **2018**, 14, 271-276.
- ¹⁰⁰ Mazur-Melewska K.; Mania A.; Pohland J.; Pieczonka-Ruszkowska I.; Kemnitz P.; Kuls K.; Macedulski T.; Figlerowicz M.; Służewski W.; Szwed K. Wyniki leczenia zespołu Guillaina-Barrégo u dzieci w zależności od zastosowanych metod terapeutycznych. *Polski Przegląd Neurologiczny* **2012**, 8, 19-24.
- ¹⁰¹ Stratton K., R.; Howe C., J.; Johnston R., B. DPT Vaccine and Chronic Nervous System Dysfunction: A New Analysis. Institute of Medicine (US) Committee to Study New Research on Vaccines **1994**.
- ¹⁰² Vadalà M.; Poddighe D.; Laurino C.; Palmieri B. Vaccination and autoimmune diseases: is prevention of adverse health effects on the horizon? *EPMA Journal* **2017**, 8, 295-311.
- ¹⁰³ Muhammad W., U.; Aisha Q.; Afshan A. Post Vaccination Guillain Barre Syndrome: A Case Report. *Cureus* **2018**, 10, 1-3.
- ¹⁰⁴ Haber P.; Sejvar J.; Mikaeloff Y.; DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Safety* **2009**, 32, 309-323.
- ¹⁰⁵ Gersherson S., M. Viruses as environmental mutagenic factors. *Mutation Research* **1986**, 167, 203-213.
- ¹⁰⁶ Molderings G., J.; Haenisch B.; Brettner S.; Homann J.; Menzen M.; Dumoulin F., L.; Panse J.; Butterfield J.; Afrin L., B. Pharmacological treatment options for mast cell activation disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **2016**, 389, 671-694.
- ¹⁰⁷ Black S.; Eskola J.; Siegrist C., A.; Halsey N.; MacDonald N.; Law B.; Miller E.; Andrews N.; Stowe J.; Salmon D.; Vannice K.; Izurieta H., S.; Akhtar A.; Gold M.; Oselka G.; Zuber P.; Pfeifer D.; Vellozzi C. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Public Health* **2009**, 374, 2115-2122.
- ¹⁰⁸ Kmieciak D. Mechanizmy oporności wirusa zapalenia wątroby typu C na interferon. *Postępy Biochemii* **2005**, 51, 22-27.
- ¹⁰⁹ Popęda M.; Płuciennik E.; Bednarek A., K. Białka w oporności wielolekowej nowotworów. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* **2014**, 68, 616-632.
- ¹¹⁰ Hancock R., W.; Chapple D., S. Peptide Antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1999**, 43, 1317-1323.
- ¹¹¹ Rafferty J.; Nagaraj H.; McCloskey A., P.; Huwaitat R.; Porter S.; Albadr A.; Lavery G. Peptide Therapeutics and the Pharmaceutical Industry: Barriers Encountered Translating from the Laboratory to Patients. *Current Medicinal Chemistry* **2016**, 23, 4231-4259.
- ¹¹² Tuszyński G., P.; Rothman V., L.; Deutch A., H.; Hamilton B., K.; Eyal J. Biological Activities of Peptides and Peptide Analogues Derived from Common Sequences Present in Thrombospondin, Properdin, and Malarial Proteins. *The Journal of Cell Biology* **1992**, 116, 209-217.
- ¹¹³ Fosgerau K.; Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discovery Today*. **2015**, 20, 122-128.
- ¹¹⁴ Pohanka M. Inhibitors of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Meet

Immunity. *International Journal of Molecular Sciences*. **2014**, *15*, 9809-9825.

¹¹⁵ Walker S., M.; Yaksh T., L.; Neuraxial Analgesia In Neonates And Infants: Review of Clinical and Preclinical Strategies for the Development of Safety and Efficacy Data. *Anesthesia and Analgesia*. **2012**, *115*, 638-662.

¹¹⁶ Abdulatif M.; El-Sanabary M. Caudal neostigmine, bupivacaine, and their combination for postoperative pain management after hypospadias surgery in children. *Anesthesia and Analgesia*. **2002**, *95*, 1215-1218.

¹¹⁷ Turan A.; Memis D.; Basaran UN.; Karamanliloglu B.; Sut N. Caudal ropivacaine and neostigmine in pediatric surgery. *Anesthesiology*. **2003**, *98*, 719-722.

¹¹⁸ Mahajan R.; Grover VK.; Chari P. Caudal neostigmine with bupivacaine produces a dose-independent analgesic effect in children. *Canadian Journal of Anesthesia*. **2004**, *51*, 702-706.

¹¹⁹ Kumar P.; Rudra A.; Pan A., K.; Acharya A. Caudal additives in pediatrics: a comparison among midazolam, ketamine, and neostigmine coadministered with bupivacaine. *Anesthesia and Analgesia*. **2005**, *101*, 69-73.

¹²⁰ Chambers D.; Paulden M.; Paton F.; Heirs M.; Duffy S.; Craig D.; Hunter J.; Wilson J.; Sculpher M.; Woolacott N. Sugammadex for the reversal of muscle relaxation in general anaesthesia: a systematic review and economic assessment. *Health Technology Assessment*. **2010**, *14*, 1-211

¹²¹ Bak A., Kozik V., Kozakiewicz D., Gajcy K., Strub D., J., Swietlicka A., Stepankova S., Imramovsky A., Polanski J., Smolinski A., Jampilek J. Novel Benzene-based Carbamates for AChE/BChE Inhibition: Synthesis and Ligand/Structure-oriented SAR study. *International Journal of Molecular Sciences*. **2019**, *20*, 1524.

¹²² Kumar A.; Pintus F.; Petrillo A.; Medda R.; Caria P.; Matos M., J.; B.; Vina D.; Pieroni E.; Delogu E.; Era B.; Delogu G., L.; Fais A. Novel 2-phenylbenzofuran derivatives as selective butyrylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Scientific Reports*. **2018**, *8*, 4424.

¹²³ Vitorovic-Todorovic M., D.; Juranic I., O.; Mandic L., M.; Drakulic B., J. 4-Aryl-4-oxo-N-phenyl-2-aminybutyramides as acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors. Preparation, anticholinesterase activity, docking study, and 3D structure–activity relationship based on molecular interaction fields. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2010**, *18*, 1181-1193.

¹²⁴ Hong Ch.; Luo W.; Yao D.; Su Y.; Zhang X.; Tian R.; Wang Ch. Novel aromatic–polyamine conjugates as cholinesterase inhibitors with notable selectivity toward butyrylcholinesterase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2014**, *22*, 3213-3219.

¹²⁵ Pejchal V.; Šárka Štěpánková S.; Pejchalová M.; Královec K.; Havelek R.; Ruzicková Z.; Ajani H.; Lo R.; Lepšík M. Synthesis, structural characterization, docking, lipophilicity and cytotoxicity of 1-[(1R)-1-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)ethyl]-3-alkyl carbamates, novel acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase pseudo-irreversible inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2016**, *24*, 1560-1572.

¹²⁶ Bukowska B.; Pieniążek D.; Hutnik K.; Duda W. Acetylo- i butyrylocholinoesteraza – budowa, funkcje i ich inhibitory. *Current Topics in Biophysics*. **2007**, *30*, 11-23.

¹²⁷ Skrzypek A.; Matysiak J.; Niewiadomy A.; Bajda M.; Szymanski P. Synthesis and biological evaluation of 1,3,4-thiadiazole analogues as novel AChE and BuChE inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2013**, *62*, 311-319.

¹²⁸ Kim J., H.; Lee S.; Lee H., W.; Sun Y., N.; Jang W.; Yang S.; Jang H.; Kim Y., H. (–)-Epicatechin derivate from *Orostachys japonicus* as potential inhibitor of the human butyrylcholinesterase. *International Journal of Biological Macromolecules*. **2016**, *91*,

1033-1039.

¹²⁹ Decembrino de Souza S.; Teles de Souza A., M.; Corrêa de Sousa A., C.; Rennó Sodero A., C.; Cabral L., M.; Albuquerque M., G.; Castro H., C.; Rodrigues C., R. Hologram QSAR Models of 4-[(Diethylamino)methyl]-phenol Inhibitors of Acetyl/Butyrylcholinesterase Enzymes as Potential Anti-Alzheimer Agents. *Molecules*. **2012**, *17*, 9529–9539.

¹³⁰ Jones M.; Wang J.; Harmon S.; Kling B.; Heilmann J.; Gilmer J., F. Novel Selective Butyrylcholinesterase Inhibitors Incorporating Antioxidant Functionalities as Potential Bimodal Therapeutics for Alzheimer's Disease. *Molecules*. **2016**, *21*, 440.

¹³¹ Rahim F.; Javed M., T.; Ullah H.; Wadood A.; Taha M.; Ashraf M.; Ain Q.; Khan M., A.; Khan F.; Mirza S.; Khan K., M. Synthesis, molecular docking, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory potential of thiazole analogs as new inhibitors for Alzheimer disease. *Bioorganic Chemistry*. **2015**, *62*, 106-116.

¹³² Colovic M., B.; Kristic D., Z.; Lazarevic-Pasti T., D.; Bondzic A., M.; Vasic V., M. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Current Neuropharmacology*. **2013**, *11*, 315-335.

¹³³ B. K. Cavusoglu; B. N. Saglik; D. Osmaniye; S. Levent; U. A. Cevik; A. B. Karaduman; Y. Ozkay; Z. A. Kaplancikli. Synthesis and Biological Evaluation of New Thiosemicarbazone Derivative Schiff Bases as Monoamine Oxidase Inhibitory Agents. *Molecules*, **2018**, *23*, 1-18.

¹³⁴ E. Bermejo; A. Castineiras; D. X. West. Crystal and molecular structure of D⁶-5,6-diphenyl-5-methoxy-1,2,4-triazacyclohexene-3-thione and D⁶-4-methyl-5,6-diphenyl-5-ethoxy-1,2,4-triazacyclohexene-3-thione. *Journal of Molecular Structure*. **2003**, *650*, 93-97.

¹³⁵ A. A. Aly; A. A. Hassan; M. A. M. Gomaa; E. M. El-Sheref. Unusual reactivity of thiosemicarbazides towards 2,3-diphenylcyclopropanone: synthesis of new pyridazinethiones and 1,2,4-triazolo[4,3-*b*]pyridazinethiones. *Arkivoc*, **2007**, *14*, 1-11

¹³⁶ T. Karakurt; M. Dincer; A. Cukurovali; I. Yilmaz. Ab initio and semi-empirical computational studies on 5-hydroxy-5,6-di-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-2H-[1,2,4]triazine-3-thione. *Journal of Molecular Structure*. **2012**, *1024*, 176-188.

¹³⁷ M. Chayah; M. E. Camacho; M. D. Carrion; M. A. Gallo. ¹H and ¹³C NMR spectra assignment of N,N'-disubstituted thiourea and urea derivatives active against nitric oxide synthase. *Magnetic Resonance in Chemistry*. **2016**, *54*, 793-799.

¹³⁸ M. M. Krayushkin; B. V. Lichitskii; A. P. Mikhalev; B. V. Nabatov; A. A. Dudinov; S. N. Ivanov. Behavior of benzoin and hydroxy ketones in acid medium: II Reactions of 1,2-bis(2,5-dimethyl-3-thienyl)-2-hydroxy-ethan-1-one with N,S-binucleophiles in trifluoroacetic acid. *Russian Journal of Organic Chemistry*. **2005**, *41*, 87-90.

¹³⁹ K. K. Gangu; S. Maddila; S. N. Maddila; S. B. Joannalagadda. Nanostructured Samarium Doped Fluorapatites and Their Catalytic Activity towards Synthesis of 1,2,4-Triazoles. *Molecules*. **2016**, *21*, 1-15.

¹⁴⁰ T. Teraji; Y. Shiokawa; K. Okumura; Y. Sato; Patent amerykański **US.4616014**, październik 7, 1986.

¹⁴¹ K. Sato; T. Kinoto; S. Sugai. A new Synthesis of 5-alkyl-3-aryl-4-oxazolin-2-ones. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **1986**, *34*, 1553-1560.

¹⁴² L. Huixin; H. Ruimao. Conversion of carbon dioxide into 2-oxazolidinones and 2(3H)-oxazolones catalyzed by 2,20,200-terpyridine. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 1200-1204.

-
- ¹⁴³ L. Zenghui; X. Xiaowei; Y. Zhaozhen; K. Lichun; Z. Gangguo. Approach to highly functionalized oxazolones by a Pd-catalyzed cyclization of N-alkynyl tert-butylloxycarbamates. *Tetrahedron Letters*. **2012**, 53, 3433-3436.
- ¹⁴⁴ D.L. Pain; R. Slack. Some Derivatives of N-Phenacylniline. *Journal of Chemical Society*. **1951**, 0, 2529-2530.
- ¹⁴⁵ H. McCombie; J. W. Parkes. The Condensation of α -Keto-p-anilino- α -diphenylethane and its Homologues with Ethyl Chlorocadonate and Thionyl Chloride. *Journal of Chemical Society*. **1912**, 101, 1991-1998.
- ¹⁴⁶ F. Bottari; E. Nannipieri; M. F. Saettone; M. F. Serafini. Synthesis and Biological Activity of Some 4-Aryl-Substituted 4-Oxazolin-2-ones. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1972**, 15, 39-42.
- ¹⁴⁷ K. N. Mehrotra; I. S. Singh; J. Roy. Cyclizations of dianions from 2-imino-1,2-diphenylethanone to oxazolines, oxazocines and oxazonines. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. **1985**, 58, 2399-2402.
- ¹⁴⁸ X. Wang; J. Tan; K. Grozinger. A significantly improved condition for cyclization of phenethylcarbamates to N-alkylated 3,4-dihydroisoquinolones. *Tetrahedron Letters*. **1998**, 39, 6609-6612.
- ¹⁴⁹ А. К. Арен; И. П. Пенцберг. Способ получения 2-Р-1,4-диоксо-3-замещенных-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов. Patent radziecki. **SU449054**, listopad 05, 1974.
- ¹⁵⁰ L. Benati; P. C. Montavecchi; P. Spagnolo; E. Foresti. Synthesis and Reactivity of 4-Acyl-5-hydroxytriazolines Resulting from Thermal Reaction of Aryl and Tosyl Azides with 2-Substituted Indane-1,3-diones. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*. **1992**, 21, 2845-2850.
- ¹⁵¹ Q. Huang; J. A. Hunter; R. C. Larock. Synthesis of Substituted Isoquinolines by Electrophilic Cyclization of Iminoalkynes. *The Journal of Organic Chemistry*. **2002**, 67, 3437-3444.