

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Syntéza substituovaných *N*-fenylenaminoamidů

Jana Hrušková

Bakalářská práce

2023

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Synthesis of substituted *N*-phenylenaminoamides

Jana Hrušková

Bachelor thesis

2023

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2022/2023

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Jana Hrušková**  
Osobní číslo: **C20108**  
Studijní program: **B0531A130025 Chemie**  
Téma práce: **Syntéza substituovaných *N*-fenylenaminoamidů**  
Téma práce anglicky: **Synthesis of substituted *N*-phenylenaminoamides**  
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

## Zásady pro vypracování

1. Prostudujte literaturu týkající se přípravy substituovaných *N*-fenylenaminoamidů a sepište literární rešerši na toto téma.
2. Připravte tři *N*-(4-subst.fenyl)-3-oxobutanamidy a ty podrobte reakci s amoniakem a methylaminem za vzniku *N*-fenylenaminoamidů.
3. Vzniklé produkty identifikujte a charakterizujte dostupnými metodami (např. teplota tání, NMR spektroskopie, elementární analýza, HRMS (MALDI)).
4. Výsledky zpracujte formou závěrečné práce v souladu se Směrnicí UPCE č. 7/2019 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací" v platném znění.

Rozsah pracovní zprávy: **doporučený rozsah 35 stran**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:  
veškerá dostupná odborná literatura

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Markéta Svobodová, Ph.D.**  
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2023**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.**  
děkan

L.S.

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

V Pardubicích dne 28. února 2023

Prohlašuji:

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

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

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 26.6. 2023

Jana Hrušková

## **PODĚKOVÁNÍ**

Na těchto řádcích bych chtěla poděkovat Ing. Markétě Svobodové, PhD. za její odborné vedení, trpělivost, cenné rady a především čas, který mi věnovala v laboratoři i mimo ni. Další velké poděkování patří hlavně mým rodičům, sestře, panu kolegovi senátoru Velebnému za velkou podporu a pochopení během mého studia. Bez Vás by tato práce nikdy nevznikla.

## **ANOTACE**

Teoretická část této práce se zabývá různými reakčními cestami syntézy enaminoamidů. Nejpoužívanější metodou je reakce 3-oxoamidu s aminy.

Experimentální část práce je zaměřená na syntézu oxoamidů a jejich následné reakce s amoniakem a methyaminem. Charakterizace těchto látek byla provedena pomocí  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spekter, teploty tání, HRMS (MALDI) a elementární analýzy.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

oxoamid, enaminoamid, amoniak, substituovaný amin, anilin

## **ANNOTATION**

The theoretical part of this work deals with possible ways of synthesis of oxoamides and their reaction with ammonia and methylamine. The most used method is reaction of 3-oxoamides with ammonia or methylamine.

The experimental part is focused on the reactions and syntheses of oxoamides. These compounds were characterised using  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra, melting point, HRMS (MALDI) and elemental analysis.

## **KEYWORDS**

oxoamide, enaminoamide, ammonia, substituted amine, aniline

# OBSAH

ÚVOD.....	10
1 TEORETICKÁ ČÁST.....	11
1.1 <i>N</i> -Fenylenaminoamidy s primární aminoskupinou .....	11
1.2 <i>N</i> -Fenylenaminoamidy s (alkylamino)skupinou .....	14
1.3 <i>N</i> -Fenylenaminoamidy s (benzylamino)skupinou.....	17
1.4 <i>N</i> -Fenylenaminoamidy s (arylamino)skupinou .....	18
1.4.1 Příprava z esterů .....	23
1.4.2 Příprava z enaminoamidů.....	24
1.5 <i>N</i> -Fenylenaminoamidy s terciární aminoskupinou .....	25
1.6 <i>N</i> -Fenylenaminoamidy s cyklickou aminoskupinou .....	25
2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....	28
2.1 NMR spektra .....	28
2.2 Teplota tání, elementární analýza.....	28
2.3 HRMS (MALDI) .....	28
2.4 Rozpouštědla a činidla .....	29
2.5 Syntézy .....	29
2.5.1 <i>N</i> -(4-Methylfenyl)-3-oxobutanamid .....	29
2.5.2 <i>N</i> -(4-Methylfenyl)-3-oxobutanamid .....	30
2.5.3 <i>N</i> -(4-Kyanfenyl)-3-oxobutanamid.....	31
2.5.4 3-Amino- <i>N</i> -(4-methylfenyl)but-2-enamid .....	32
2.5.5 3-Amino- <i>N</i> -(4-methoxyfenyl)but-2-enamid .....	33
2.5.6 3-Amino- <i>N</i> -(4-kyan)but-2-enamid .....	34
2.5.7 3-(Methylamino)- <i>N</i> -(4-methylfenyl)but-2-enamid .....	35
2.5.8 <i>N</i> -(4-Methoxyfenyl)-3-(methylamino)but-2-enamid .....	36
2.5.9 <i>N</i> -(4-Kyanfenyl)-3-(methylamino)but-2-enamid .....	37



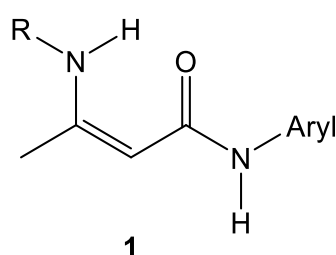
3	VÝSLEDKY A DISKUSE .....	38
4	ZÁVĚR .....	44
5	POUŽITÁ LITERATURA .....	45
6	PŘÍLOHY .....	53

#### SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

Ac	acetyl
Et	ethyl
Me	methyl
Ph	fenyl
Bn	benzyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butyl
TBAB	tetrabutylamonium-bromid
OTf	trifluormethansulfonát
EtOAc	ethyl-acetát
THF	tetrahydrofuran
NMR	nukleární magnetická rezonance

## ÚVOD

*N*-Arylenaminoamidy **1** jsou sloučeniny obsahující konjugovaný systém  $N-C=C-C=O$  a řadí se tak do skupiny polarizovaných ethylenů. Jedná se o  $\alpha,\beta$ -nenasycené sloučeniny, které mají na jednom konci dvojně vazby elektronakceptorní skupinu a na druhém elektrondonorní skupinu. U *N*-arylenaminoamidů je elektronakceptorní skupinou, která přitahuje elektronovou hustotu, amidická funkční skupina a elektrondonorní skupinou, která „tlačí“ elektronovou hustotu, aminoskupina. Díky protichůdným účinkům přítomných substituentů dochází k polarizaci dvojně vazby, a tím i brzděné rotaci okolo dvojně vazby a tvorbě geometrických izomerů.



R = H, Me, Aryl

Obr. 1: Obecná struktura *N*-arylenaminoamidů

Syntéza těchto enaminoamidů vychází nejčastěji z reakce odpovídajících 3-oxobutanamidů s amoniakem či substituovanými aminy.<sup>1-64</sup> *N*-Arylenaminoamidy **1** byly použity k přípravě heterocyklických sloučenin (např. isoxazolů,<sup>41</sup> pyrrolin-4-onů,<sup>11,19</sup> pyrimidin-4-onů,<sup>4,42-48</sup> chinolinů,<sup>18</sup> isochinolinů,<sup>49</sup> pyridinů,<sup>10,50-52</sup> pyridin-2-onů,<sup>53</sup> pyrrolů,<sup>54,55</sup> thiofenů,<sup>55</sup> pyrazolů,<sup>55</sup> pyrazol-2-onů,<sup>56</sup> oxazaborinů,<sup>12</sup> dihydropyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-onů,<sup>57</sup> dihydropyridinů,<sup>58,59</sup> dihydropyridin-2-onů,<sup>60</sup> hexahydrochinolinů,<sup>61</sup> benzofuranonů,<sup>62</sup> oxazolonů,<sup>63</sup> thiazolonů,<sup>64</sup>).

# 1 TEORETICKÁ ČÁST

Ve své teoretické části jsem se zaměřila na metody syntézy enaminoamidů **1** (Obr. 1). Nejběžnější metodou pro přípravu enaminoamidů je nukleofilní adice 3-oxoamidů následovaná eliminací molekuly vody, kdy nukleofilním činidlem je amoniak a substituované aminy (Schéma 1).

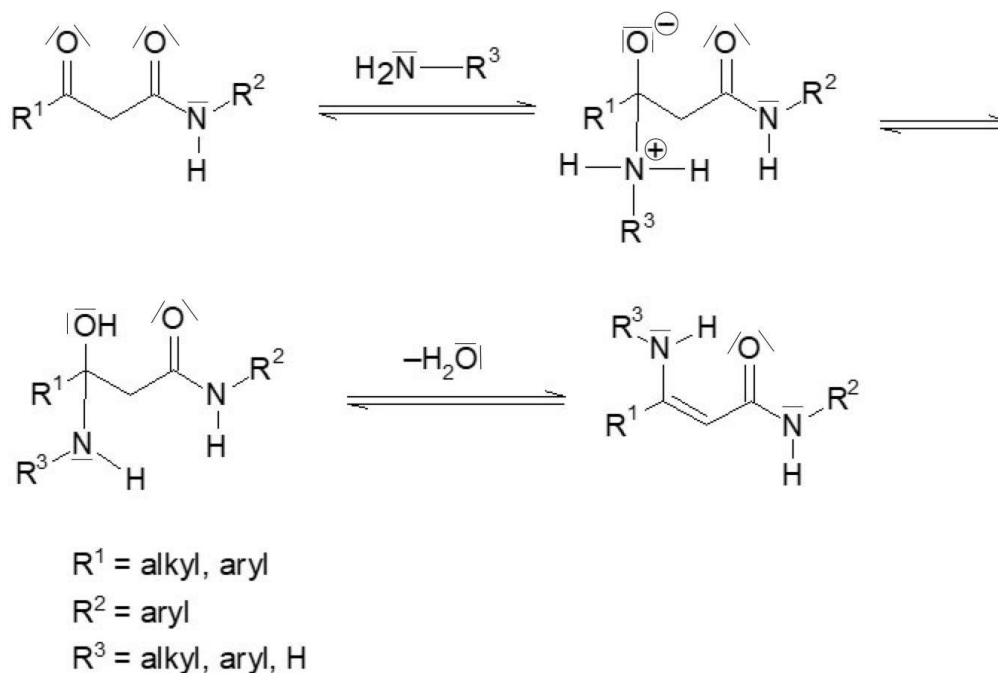


Schéma 1

## 1.1 N-Fenylenaminoamidy s primární aminoskupinou

WALTER a FLECK<sup>1</sup> připravili enaminoamid **3** dle článku<sup>2</sup> z roku 1892 ve výtěžku 85 % (Schéma 2). Acetoacetanilid (**2**) byl suspendován v benzenu a po přidavku vodného amoniaku byla směs protřepávána cca 24 hodin. V roce 1893 byl patentován postup s využitím vody jako rozpouštědla.<sup>3</sup>

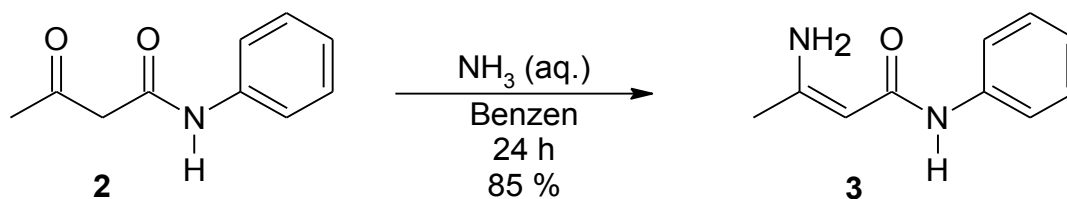


Schéma 2

GUPTA prováděl reakci anilidu **2** v methanolu při 35 °C a po 144 hodinách získal produkt **3** ve srovnatelném výtěžku.<sup>4</sup> Ve dvou patentech<sup>5,6</sup> je pak reakce popsána ve směsi methanol/voda (1:10), přičemž výtěžek činil 78 %. Publikována byla i syntéza, v níž byl použit ethanolický amoniak.<sup>7,8</sup> Skupina amerických vědců použila methanolický roztok  $\beta$ -oxoamidu a jako zdroj amoniaku octan amonný (Schéma 3).<sup>9</sup> Reakce probíhala 24 hodin při 50 °C. Stejný postup byl využit i v dalších pracích.<sup>10–12</sup>

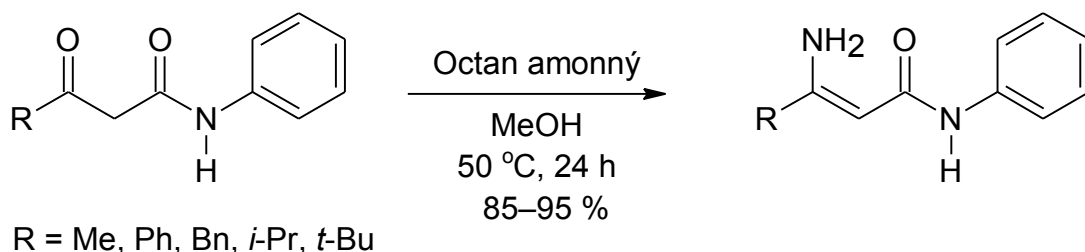


Schéma 3

V článkách<sup>13–15</sup> jsou popsány *N*-fenylenaminoamidy substituované na fenylskupině amidického dusíku (Schéma 4). Jako rozpouštědlo je možné použít ethanol<sup>13</sup> nebo vodu<sup>15</sup>.

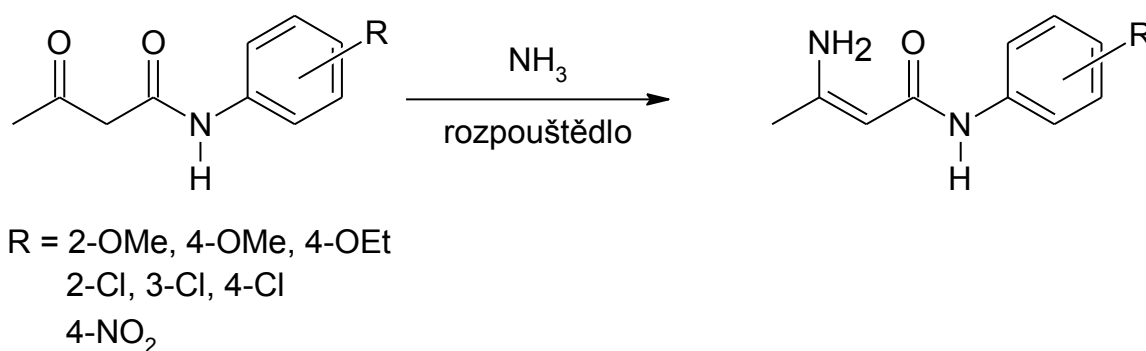


Schéma 4

Další cestou k syntéze enaminoamidů může být reakce enaminoesteru s aminy (Schéma 5 a Schéma 6), která je popsána v článkách<sup>15,16</sup>. Indičtí autoři ve svém článku<sup>16</sup> připravili enaminoamid **3** reakcí ethyl-3-aminobut-2-enoátu (**4**) s anilinem v toluenu. Reakce po 10 hodinách poskytla výtěžek 40 %.

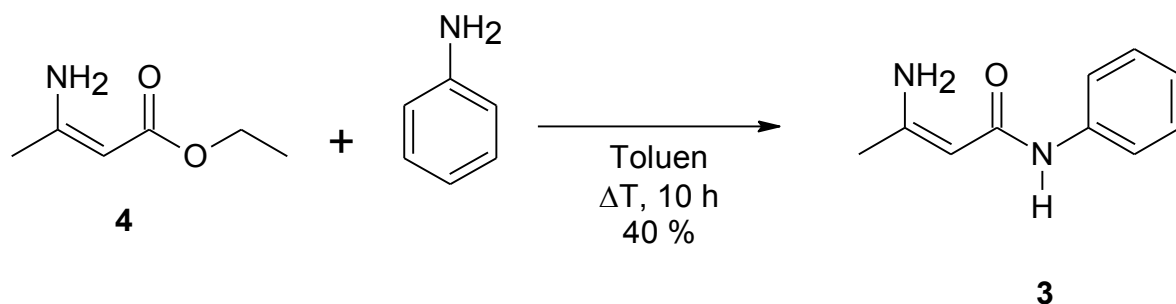


Schéma 5

Výzkumníci z Indie izolovali enaminoamid **5** dle článku<sup>15</sup> ve výtěžku 35 %. Jako výchozí látky byly použity ethyl-3-aminobut-2-enoát (**4**) a 4-bromanilin rozpustěné v xylenu. Reakční doba odpovídala 4 hodinám.

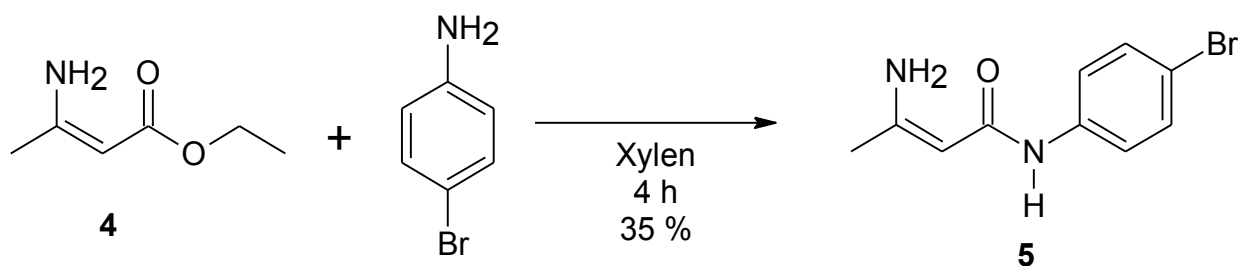


Schéma 6

Další možnost přípravy enaminoamidu byla popsána v publikaci<sup>17</sup>. Výchozí komponentou byl *N*-fenylethanamid, který v prvním kroku reagoval s *n*-butyllithiem za vzniku dilithioamidu. V dalším kroku byl přidán benzenkarbonitril. Po vytvoření vazby uhlík–uhlík došlo ke vzniku intermediátu, který byl následně hydrolyzován vodou. Hydrolýza poskytla  $\beta$ -iminoamid **6**. Ten může podléhat tautomerizaci na enamino formu **7**. Při použití směsi ether–hexan, jako rozpouštědla, se výtěžek rovnal 63 %, při použití kombinace THF–hexan se výtěžek zvýšil na 74 %. Celá syntéza je znázorněná ve Schématu 7.

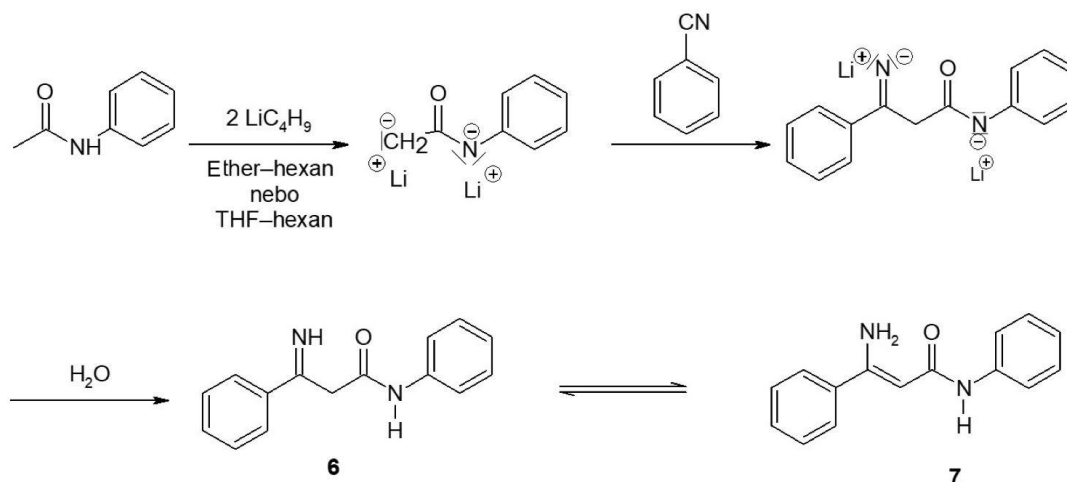


Schéma 7

## 1.2 N-Fenylenaminoamidy s (alkylamino)skupinou

První zmínka o enaminoamidu **8** je opět z roku 1892.<sup>18</sup> KNORR a TAUFKIRCH při jeho syntéze vycházeli z acetoacetanilidu (**2**) a ethanolického methylaminu (Schéma 8). Prvotní syntézy byly prováděny také v benzenu<sup>1</sup> analogicky jako je uvedeno ve Schématu 2.

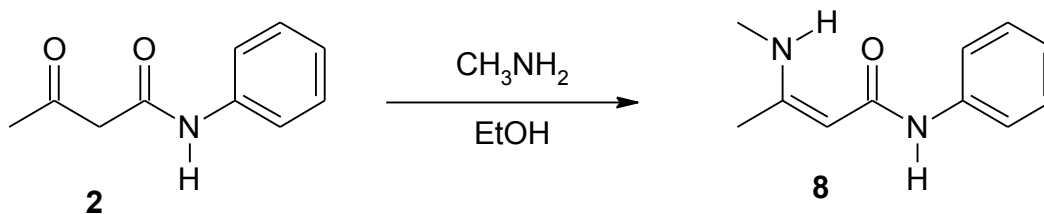


Schéma 8

Kolektiv čínských autorů představil metodu,<sup>19,20</sup> kdy oxoamid **2** reagoval s methylaminem ve vodě v přítomnosti TBAB několik hodin při laboratorní teplotě. Cílový produkt **8** získali ve výtěžku 91 %. Touto metodou byly připraveny také deriváty se substitucí na fenylskupině<sup>19,20</sup> (Schéma 9). Výtěžky byly velmi vysoké (> 90 %).

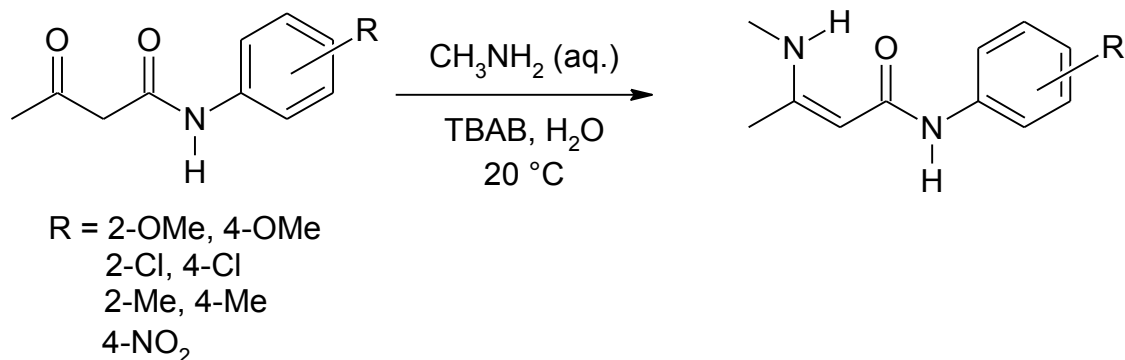
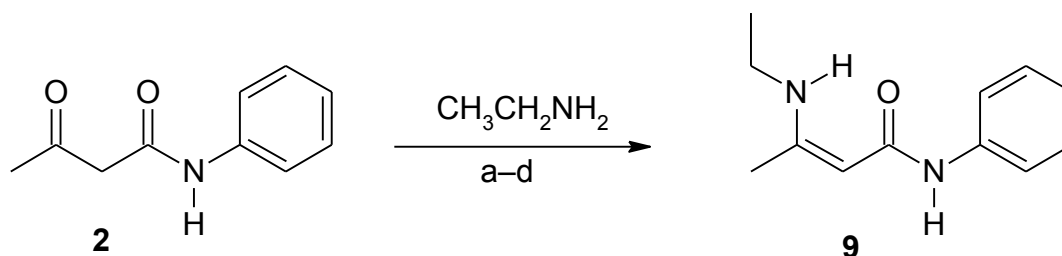


Schéma 9

*N*,3-Difenyl-3-(methylamino)prop-2-enamid<sup>12</sup> byl poprvé popsán v roce 2009 a při jeho syntéze autoři vycházeli z 33hm% roztoku methylaminu v ethanolu. Po 7 hodinách varu získali sloučeninu v 63% výtěžku.

Skupina bulharských vědců kondenzovala oxoamid **2** s ethylaminem v ekvimolárním množství v dichlormethanu s přidavkem bezvodého síranu sodného ve značném přebytku. Reakce probíhala při 20 °C. Po uplynutí 12 hodin byl získán produkt **9** ve výtěžku přes 90 %. Reakce byla popsána i jinými výzkumníky v článcích<sup>11,21-23</sup> s jinými podmínkami uvedenými ve Schématu 10.



a = TBAB, H<sub>2</sub>O, 20 °C, 12 h

b = Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 12 h

c = EtOH

d = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5 h

Schéma 10

Kolektiv čínských vědců připravil dle svého článku<sup>24</sup> z oxoamidu **2** a isopropylaminu substituovaný enaminoamid **10**. Reakce probíhala bez rozpouštědla za katalýzy  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  a poskytla výtěžek 69 % (Schéma 11). Tento specifický nehygroskopický katalyzátor byl použit z důvodu urychlení reakčního času, zvýšení výtěžku a jeho snadné separace z reakční směsi a možnosti ho znovu použít s minimálním snížením reaktivity. Dále nebylo nutné použít rozpouštědlo a autoři tím docílili takzvané „zelené chemie“, která by neměla tolik zatěžovat životní prostředí. Tento postup autoři převzali z článku<sup>25</sup> z roku 2007.

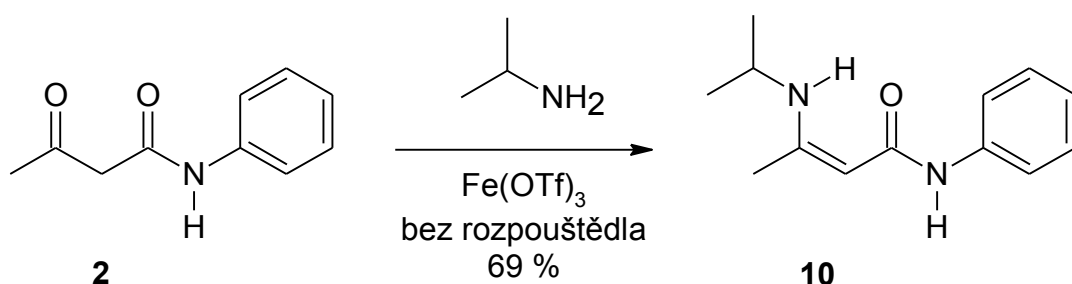


Schéma 11

BUELOW a KING uvedli v článku<sup>26</sup> z roku 1924 přípravu 3-(butylamino)-*N*-fenylbut-2-enamidu (**11**). Reakce vycházela z oxoamidu **2** a butylaminu a probíhala v ethanolu. Reakci znázorňuje Schéma 12.

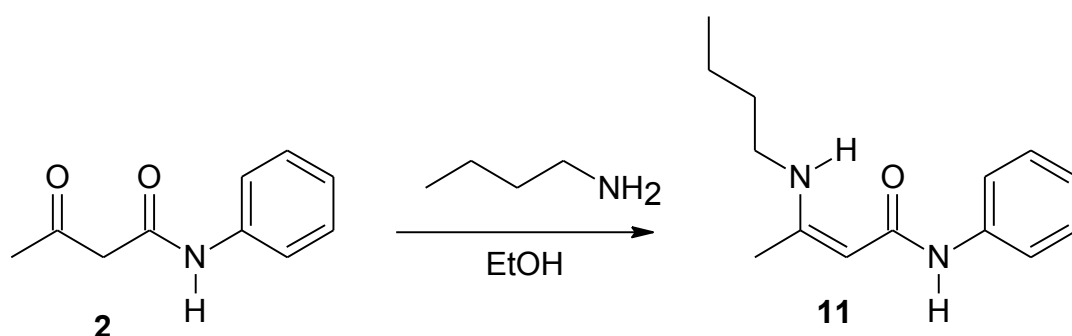


Schéma 12

Podobná syntéza byla popsána v německém patentu<sup>22</sup> pro přípravu 3-(butylamino)-*N*-(4-ethoxyfenyl)but-2-enamidu (**13**). Nadbytek oxoamidu **12** byl rozpuštěn v *n*-butylaminu a methanolu (Schéma 13). Reakční směs byla krátce povařena na vodní lázni. Produkt byl získán v kvantitativním výtěžku.



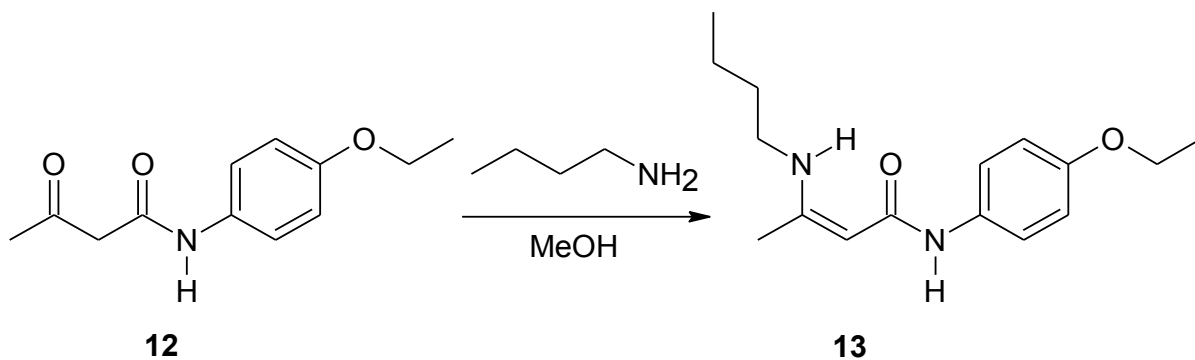
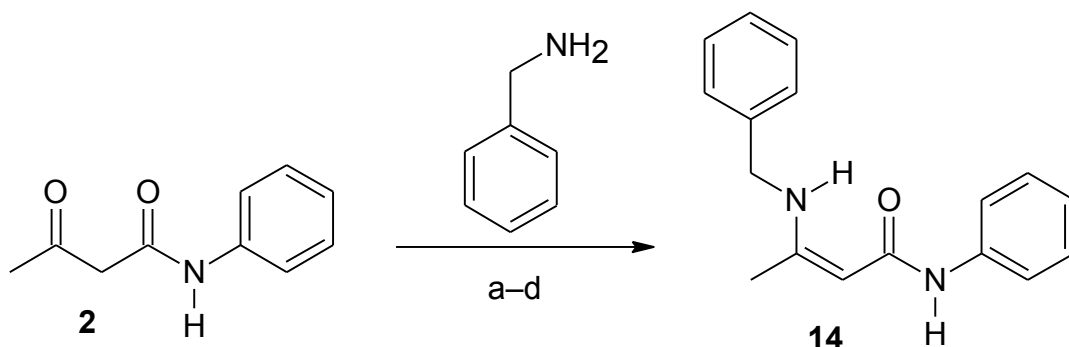


Schéma 13

### 1.3 *N*-Fenylenaminoamidy s (benzylamino)skupinou

Kolektiv čínských autorů vydal článek<sup>19</sup>, ve kterém byla znázorněna syntéza 3-benzylamino-*N*-fenylbut-2-enamidu (**14**). Syntézy vycházejí z oxoamidu **2** a benzylaminu za katalýzy TBAB ve vodě při laboratorní teplotě (Schéma 14). Po uplynutí 12 hodin se výtěžky pohybovaly přes 90 %. Další autoři provedli stejnou reakci, pouze s jinými podmínkami, které jsou uvedeny v článcích<sup>1,11,19,24,27</sup>.



a = TBAB, H<sub>2</sub>O, 20 °C, 12 h

b = Fe(OTf)<sub>3</sub>, bez rozpouštědla, 20 °C

c = Toluen-4-sulfonová kys, benzen, var

d = Benzen, 24 h

Schéma 14

Publikace<sup>11,19,28</sup> uvádějí další deriváty s různou substitucí na *N*-fenylskupině amidické skupiny. V reakci vystupují jako výchozí látky *N*-substituovaný fenylamoamid a benzylamin. Reakce probíhá buď za podmínek uvedených v článku z roku 2007<sup>19</sup> (Schéma 15) nebo bez rozpouštědla za laboratorní teploty<sup>28</sup>.

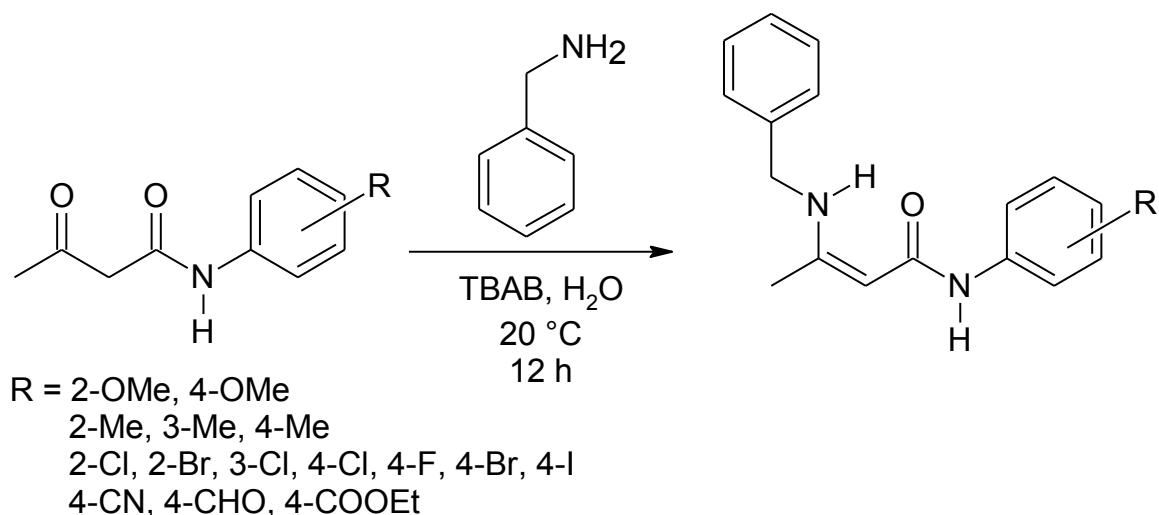


Schéma 15

#### 1.4 *N*-Fenylenaminoamidy s (arylamino)skupinou

V publikacích<sup>11,19</sup> byla popsána kondenzace oxoamidu **2** s anilinem (Schéma 16). Čínští pracovníci opět použili katalýzu TBAB ve vodě při laboratorní teplotě po dobu 12 h.

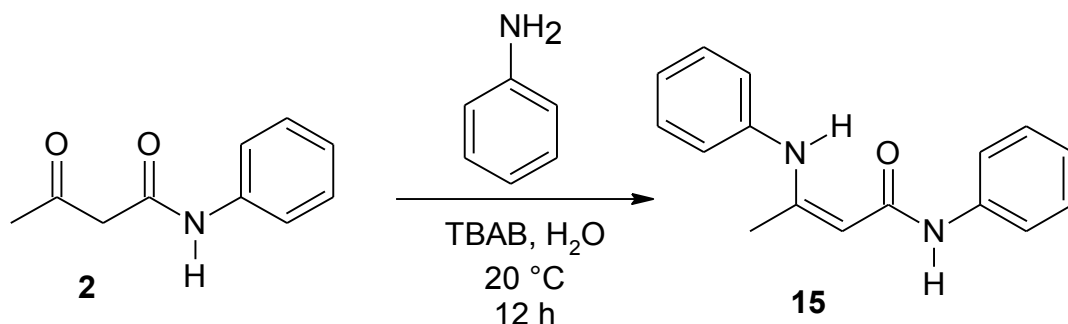


Schéma 16

MIREK<sup>29</sup> a jeho spolupracovníci popsali enaminoamid **15** jako první v roce 1978. Jedná se o reakci oxoamidu **2** s *N*-fenylsulfinylaminem v ethanolu. Na začátku reakce bylo přidáno katalytické množství roztoku hydroxidu sodného. Bisulfitový adukt **16**, získaný v prvním kroku, se krátce považil za vzniku požadovaného produktu (>50 %). Syntéza je znázorněna ve Schématu 17.

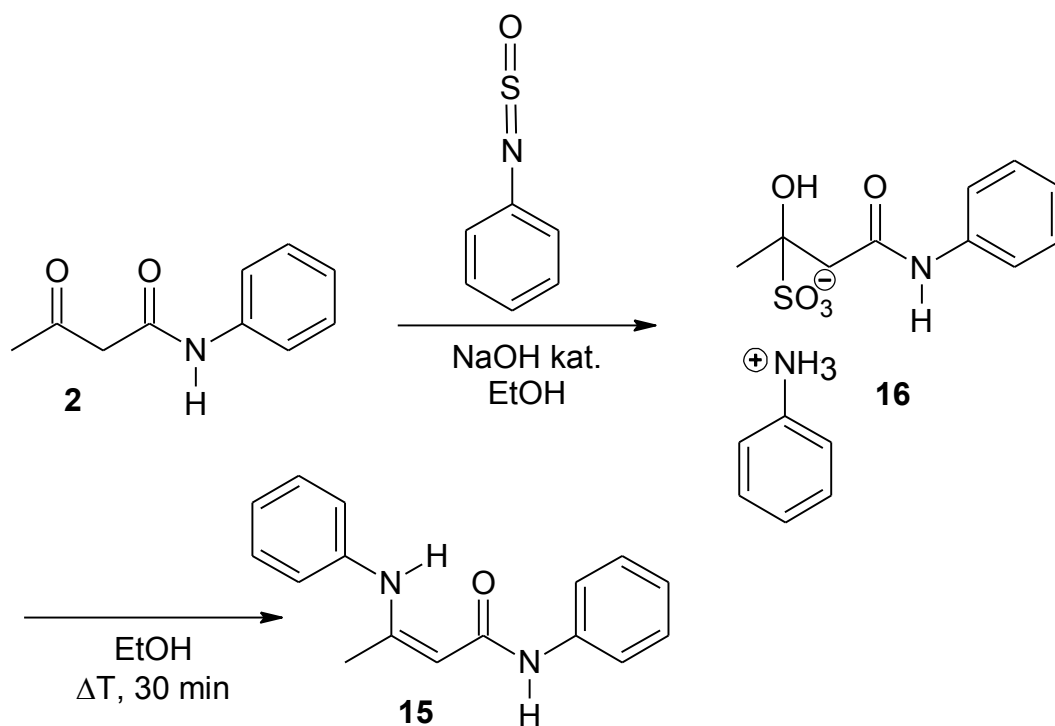


Schéma 17

Další skupinou enaminoamidů jsou takové, které mají na aminovém dusíku navázaný arylový zbytek jiný než nesubstituované benzenové jádro. Takovou sloučeninu jako první připravili LEUTHARDT a BRUNNER<sup>30</sup>. Jedná se o reakci oxoamidu **2** s 1-naftylaminem za varu po dobu 6 h (Schéma 18).

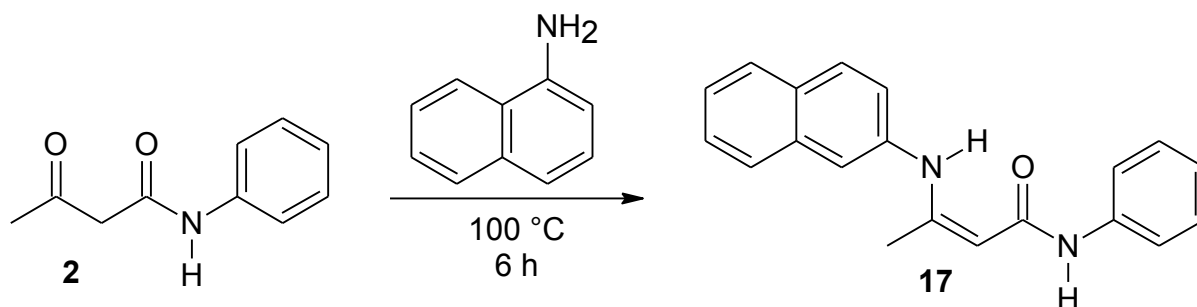


Schéma 18

Němečtí pracovníci provedli reakci za jiných podmínek<sup>2</sup> s 4-methoxyanilinem<sup>1</sup> (Schéma 19).

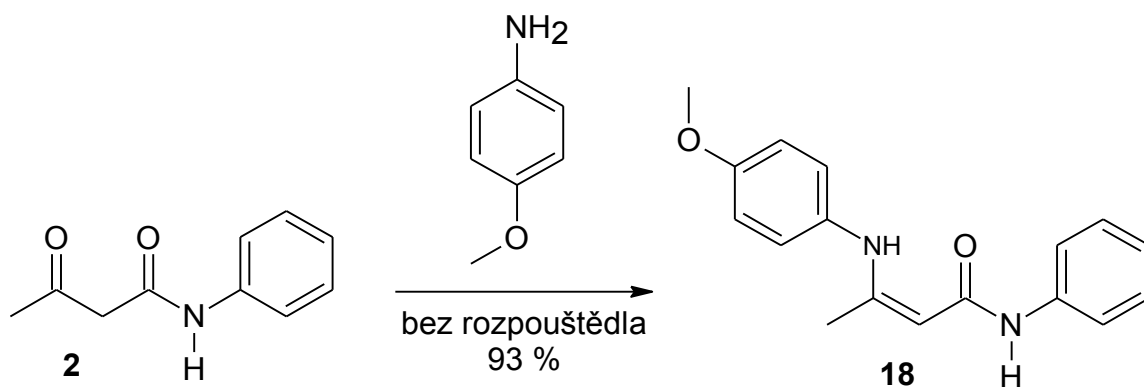
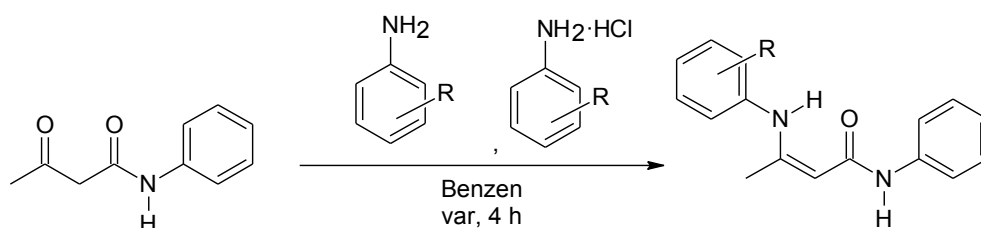


Schéma 19

JADHAV<sup>14</sup> ve svém článku uvádí reakci 3-nitroanilinu s oxoamidem **2** za varu po dobu 4 hodin.

V publikaci<sup>31</sup> jsou uvedeny syntézy enaminoamidů s různou substitucí na fenylaminoskupině. Poľští vědci nechali reagovat oxoamid s ekvimolárním množstvím 4-substituovaného anilinu v bezvodém benzenu za přítomnosti malého přídavku příslušného anilin-hydrochloridu. Výchozí látky spolu reagovaly za varu po dobu 4 h. Reakci znázorňuje Schéma 20.



R = 4-OMe (91 %), 4-OEt (90 %), 4-Ac (89 %)  
4-COOEt (89 %), 4-NO<sub>2</sub> (82 %), 4-Me<sub>2</sub>N (80 %)

Schéma 20

MIREK<sup>29</sup> ve své publikaci uvedl syntézu podobných sloučenin (Schéma 21). Místo anilinu však do reakce s oxoamidem **2** použil substituovaný *N*-fenylsulfinylamin za podmínek zmíněných ve Schématu 17.

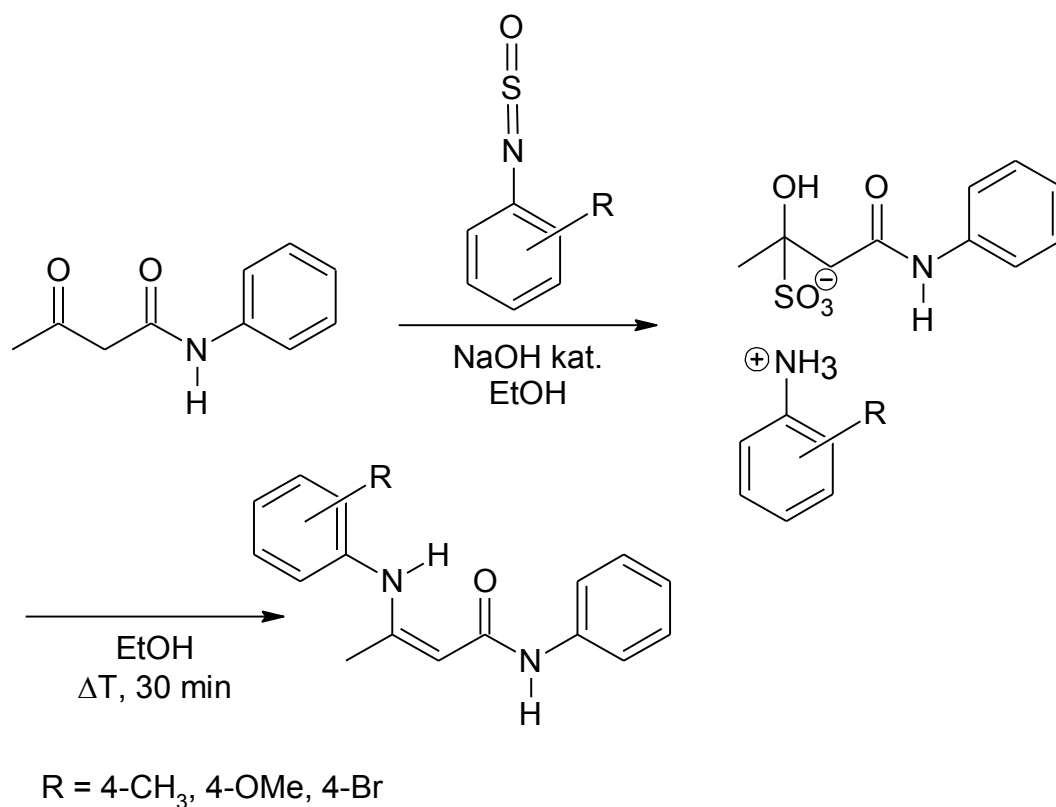


Schéma 21

Čínský kolektiv autorů připravil i enaminoamid **20** reakcí substituovaného oxoamidu **19** s anilinem (Schéma 22)<sup>19</sup>.

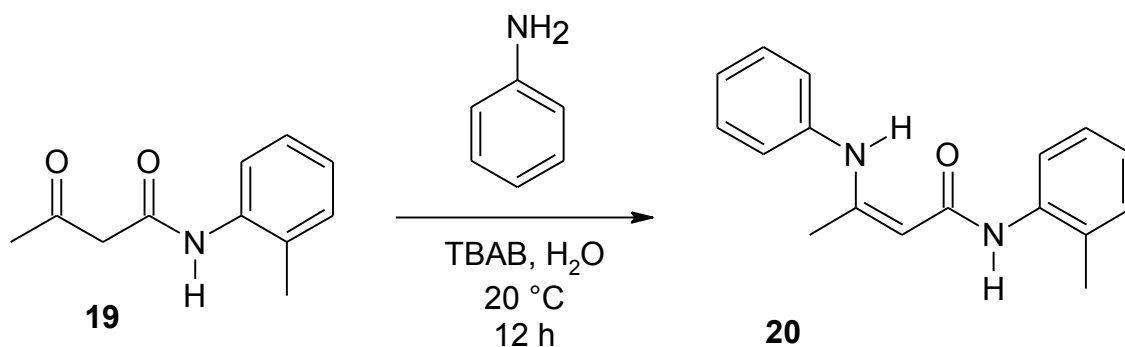
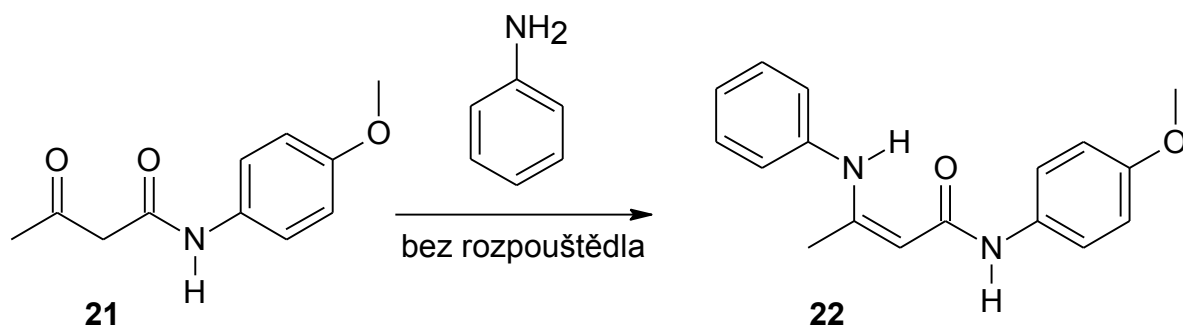
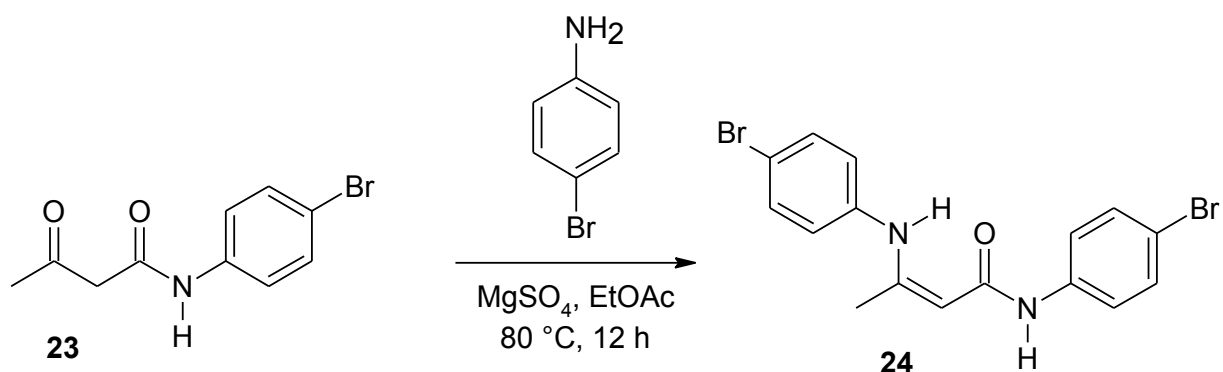


Schéma 22

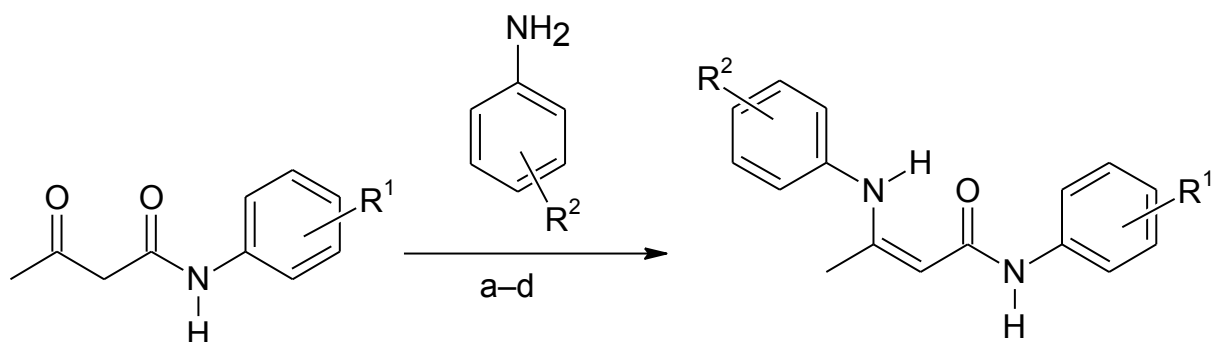
SEN a MITRA<sup>32</sup> popsali další enaminoamidy se substitucí na amidické fenylskupině. Celou syntézu prováděli pod vakuem a v přítomnosti chloridu hořečnatého. Smícháním anilinu s oxoamidem **21** byl izolován odpovídající produkt **22** (Schéma 23).



Francouzská skupina vědců připravila enaminoamid **24** kondenzační reakcí oxoamidu **23** a *p*-bromanilinu v ethyl-acetátu a jako desikant byl přidán síran hořečnatý.<sup>33</sup> Reakční směs byla zahřívána na 80 °C po dobu 12 h (Schéma 24).



Výše již zmíněná skupina polských vědců publikovala<sup>31</sup> i další sloučeninu, kterou připravili reakcí *N*-(4-nitrofenyl)-3-oxobutanamidu a 4-bromanilinu (Schéma 25, a). Další sloučeniny a použité podmínky jsou popsány v článkách<sup>13,14,32</sup> (Schéma 25).



a:  $R^1 = 4\text{-NO}_2$ ,  $R^2 = 4\text{-Br}$ , benzen, var

b: HCl, toluen nebo petrolether nebo chlorbenzen, var, (14–94 %)

$R^1 = R^2 = 2\text{-Cl}, 4\text{-Cl}$

$R^1 = R^2 = 3\text{-NO}_2, 4\text{-NO}_2$

$R^1 = R^2 = 4\text{-OMe}, 4\text{-OEt}$

c: bez rozpouštědla, var, 4–6 h

$R^1 = R^2 = 4\text{-NO}_2$

$R^1 = R^2 = 2\text{-Cl}, 3\text{-Cl}, 4\text{-Cl}$

$R^1 = R^2 = 4\text{-OMe}$

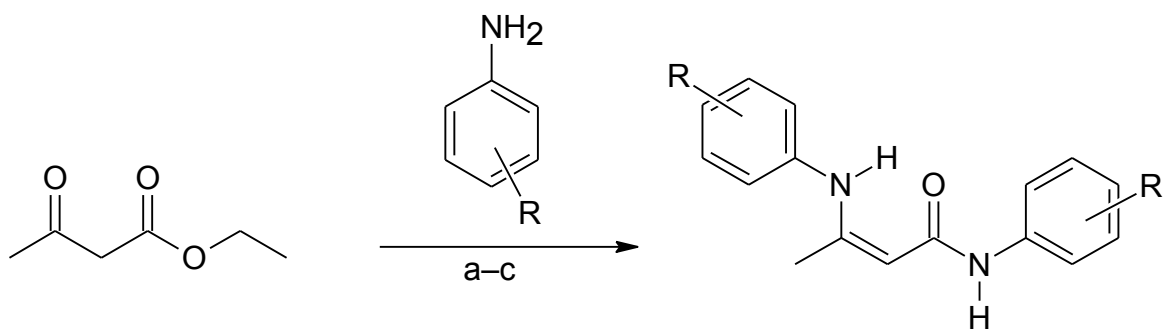
d: pod vakuem,  $\text{CaCl}_2$

$R^1 = 4\text{-OMe}, R^2 = 3\text{-Cl}$

Schéma 25

#### 1.4.1 Příprava z esterů

Skupina indických vědců ve svém článku<sup>34</sup> uvedla přípravu *N*-(4-nitrofenyl)-3-((4-nitrofenyl)amino)but-2-enamidu. Jako výchozí látku použili ethyl-3-oxobutanoát (Schéma 26, a). K výchozímu oxoesteru byl přidán *p*-nitroanilin a reakce probíhala za varu 24 h. Této reakční cesty se rozhodli využít i jiní autoři<sup>14,33,35</sup> (Schéma 26).



a: R = 4-NO<sub>2</sub>, bez rozpouštědla, var, 24 h

b: bez rozpouštědla, var, 2–10 h

R = 3-Cl, 4-Cl

R = 3-NO<sub>2</sub>

R = 4-OMe, 4-OEt

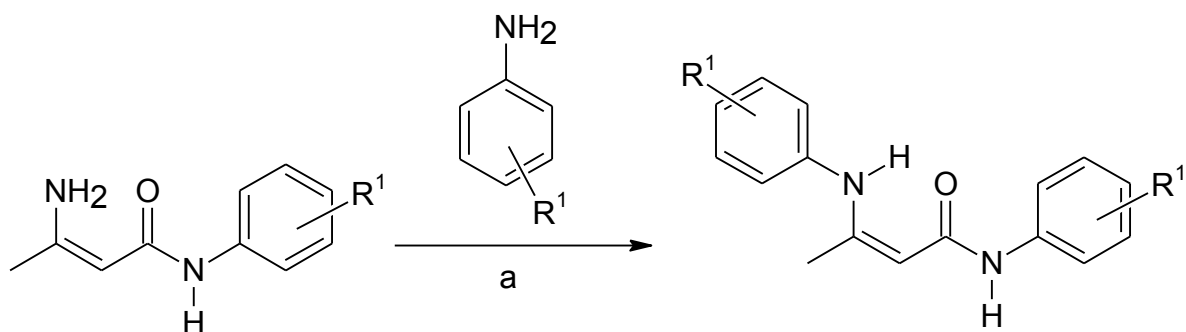
c: pyridin

R = 3-NO<sub>2</sub>

Schéma 26

#### 1.4.2 Příprava z enaminoamidů

THOMSON a WILSON<sup>13</sup> nevycházeli pouze z oxoamidů, ale přímo z již připravených enaminoamidů, které reagovaly se substituovaným anilinem (Schéma 27).



a: toluen nebo petrolether nebo chlorbenzen, var

R<sup>1</sup> = 2-Cl (35 %), 3-Cl (51 %), 4-Cl (43 %)

R<sup>1</sup> = 3-NO<sub>2</sub> (39 %), 4-NO<sub>2</sub> (70 %)

R<sup>1</sup> = 4-OMe (83 %), 4-OEt (96 %)

Schéma 27



## 1.5 *N*-Fenylenaminoamidy s terciární aminoskupinou

První enaminoamid **25** s terciární aminoskupinou připravil KNORR<sup>7</sup> ve svém článku z roku 1892. Výchozí oxoamid **2** reagoval s dimethylaminem a poskytl požadovaný produkt (Schéma 28). Reakce je také popsána v patentu<sup>36</sup>, kde jako rozpouštědlo použili benzen.

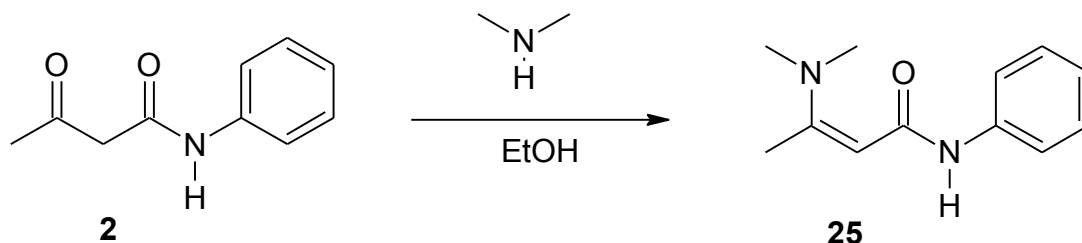


Schéma 28

Další izolovaný enaminoamid **26** byl připraven obdobnou reakcí, lišící se pouze použitým aminem (Schéma 29). V tomto případě byl použit diethylamin. Tato syntéza byla popsána v publikaci<sup>37</sup>.

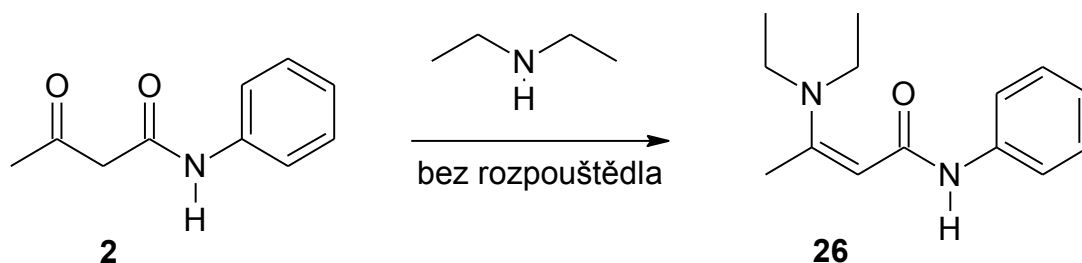


Schéma 29

## 1.6 *N*-Fenylenaminoamidy s cyklickými aminy

Japonským vědcům<sup>38</sup> se podařilo izolovat *N*-fenyl-3-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enamid (**27**) ve výtěžku 82 %. Syntéza spočívá v reakci pyrrolidinu s oxoamidem **2** v ethanolu (Schéma 30).

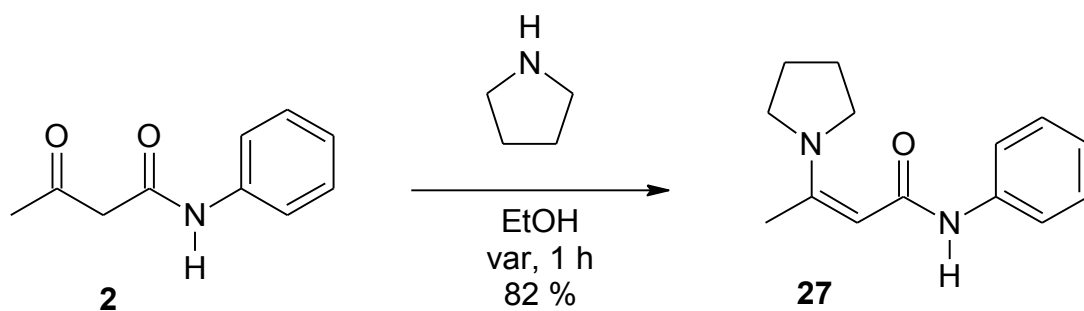


Schéma 30

V německém patentu<sup>22</sup> byla popsána reakce piperidinu s oxoamidem **2** bez rozpouštědla za vzniku *N*-fenyl-3-(piperidin-1-yl)but-2-enamidu (**28**) (Schéma 31).

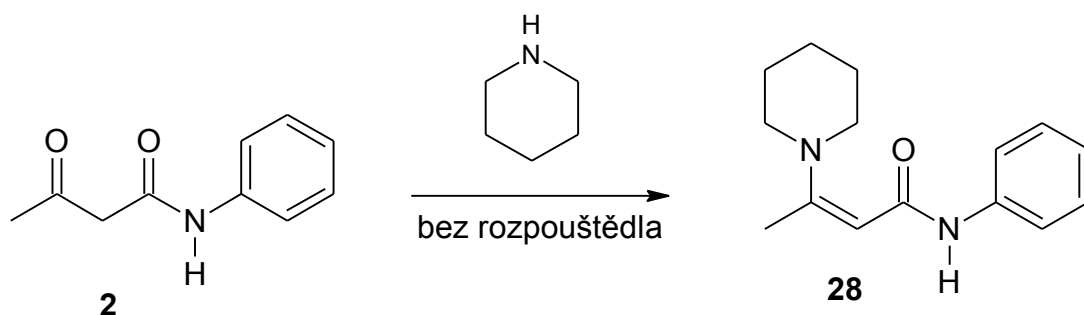


Schéma 31

V článku<sup>38</sup> byla popsána reakce 6-methyl-3-fenyl-2*H*-1,3-oxazin-2,4(3*H*)-dionu (**29**) s pyrrolidinem. V reakci dojde ke štěpení kruhu za vzniku 2 produktů (Schéma 32). Požadovaný *N*-fenyl-3-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enamid (**27**) izolovali ve výtěžku 49 %. Minoritní produkt *N*-fenylpyrrolidin-1-karboxamid (**30**) byl získán ve výtěžku 5 %. Autoři provedli obdobnou reakci i s morfolinem (Schéma 33).

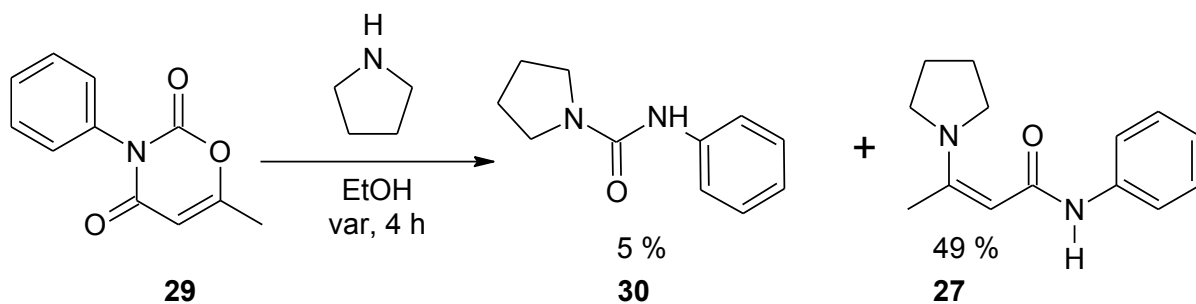


Schéma 32

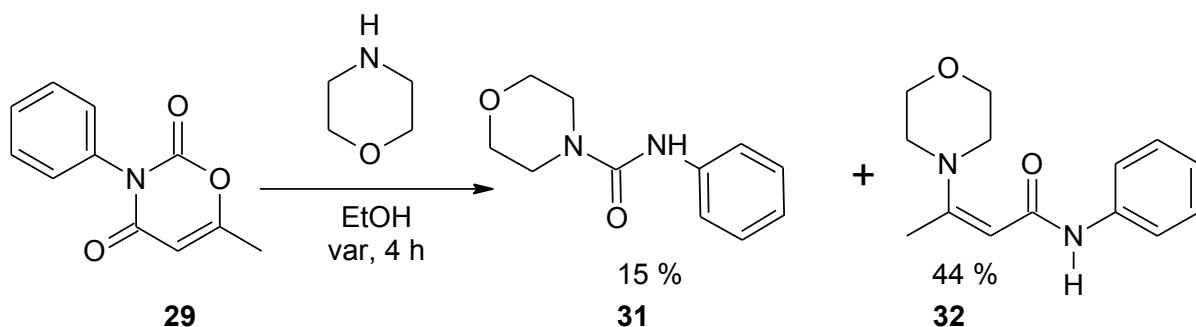


Schéma 33

Přípravou enaminoamidů s cyklickou aminoskupinou a substitucí na benzenovém jádře se zabývali výzkumníci v publikacích<sup>39,40</sup>. Jako výchozí sloučeniny použili substituovaný oxoamid s pyrrolidinem, které rozpustili v benzenu a za varu nechali reagovat 1 h (Schéma 34).

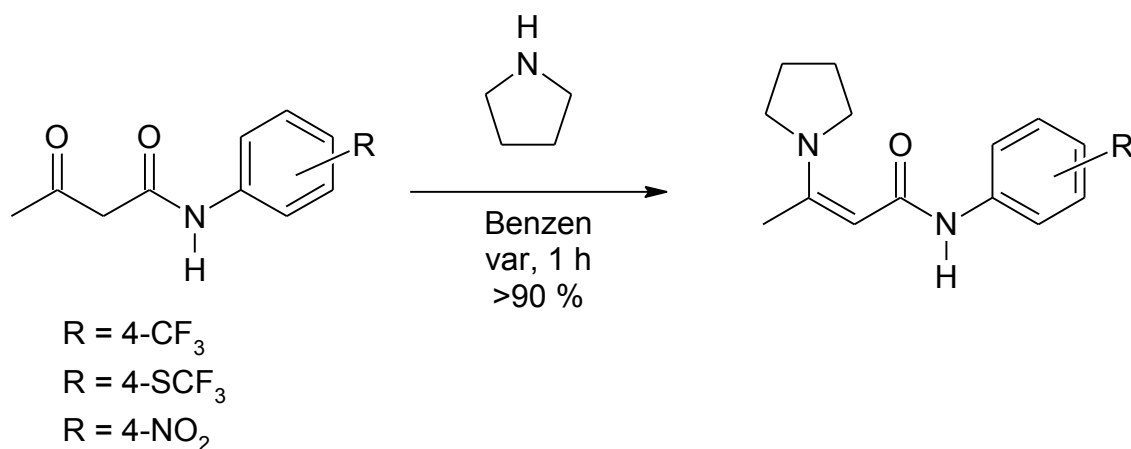


Schéma 34

## 2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 2.1 NMR spektra

NMR spektra byla měřena při 25 °C na přístroji *Bruker Ascend™*, vybaveným 5 mm širokopásmovou gradientní kryosondou (CryoProbe™ Prodigy) s inverzní detekcí, při frekvencích 500,13 MHz (<sup>1</sup>H) a 125,79 MHz (<sup>13</sup>C). Veškeré pulzní programy byly převzaty z knihovny programů dodávaných firmou Bruker.

<sup>1</sup>H NMR spektra byla kalibrována v deuteriochloroformu (CDCl<sub>3</sub>) na interní tetramethylsilan (TMS) (δ = 0,00 ppm), v dimethylsulfoxidu (DMSO-*d*<sub>6</sub>) na středový signál rozpouštědla (δ = 2,55 ppm).

<sup>13</sup>C NMR spektra byla kalibrována na středový signál CDCl<sub>3</sub> (δ = 77,19 ppm) nebo DMSO-*d*<sub>6</sub> (δ = 36,9 ppm). Uhlíková NMR spektra byla měřena s širokopásmovým dekaplinkem protonů standardním způsobem nebo s pomocí pulzní sekvence APT.

Spin-spinové interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v jednotkách Hertz (Hz). Multiplicita signálů je značena jako s (singlet), br s (široký singlet), d (dublet), t (triplet) a m (multiplet).

### 2.2 Teplota tání, elementární analýza

Teploty tání byly stanoveny na Koflerově bloku *Boetius PHMK 80/2644* a nebyly korigovány. Elementární analýzy byly provedeny na automatickém analyzátoru *Flash 2000 CHNS (ThermoFisher Scientific)*.

### 2.3 HRMS (MALDI)

Hmotnostní spektra byla s použitím maticí asistované laserové desorpce (MALDI) měřena na hmotnostním spektrometru s vysokým rozlišením LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) vybaveného dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz) metodou "dried droplet". Spektra byla měřena v režimu pozitivních iontů v normálním hmotnostním rozsahu (*m/z* 50–2000) s rozlišením 100 000 při *m/z* = 400. Jako matrice byl použit 0,2M roztok 2,5-dihydroxybenzoové kyseliny (DHB) ve směsi MeCN/H<sub>2</sub>O (95:5), přičemž molární poměr matrice/vzorek byl vždy přibližně 40:1. Výsledné spektrum tvoří průměr z celého měření.

## 2.4 Rozpouštědla a činidla

Methylamin (33hm% roztok v abs. ethanolu) byl použit komerční od firmy *Fluka*. Methylamin (40hm% vodný roztok) byl použit komerční od firmy *Aldrich*.

2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on byl koupen technický od firmy *Fluorochem*. Následně byl přečištěn vakuovou destilací (60 °C/5–6 mbar).

*p*-Toluidin a *p*-anisidin byly čištěny krystalizací z vody.

## 2.5 Syntézy

### 2.5.1 *N*-(4-Methylfenyl)-3-oxobutanamid (**34**)

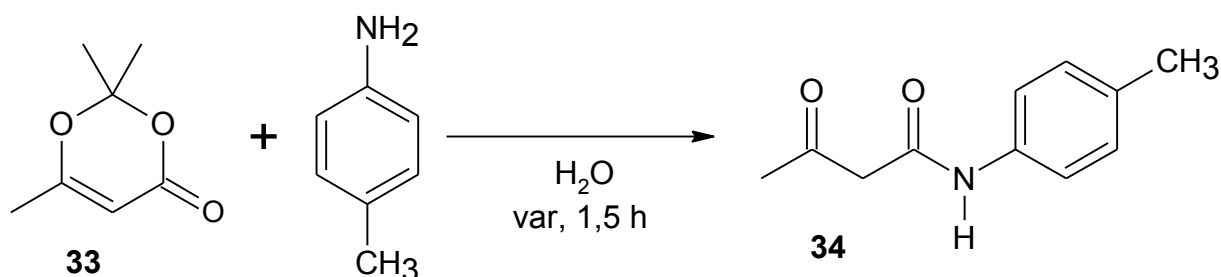


Schéma 35 – Syntéza látky **34**

Sloučenina **34** byla připravena dle literatury.<sup>65</sup> Do 500ml trojhrdlé baňky opatřené chladičem byl předložen *p*-toluidin (8,04 g, 75 mmol) a destilovaná voda (225 ml). Po uvedení reakční směsi k varu byl přidán 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**33**) (17,07 g, 120 mmol). Reakční směs byla zahřívána k varu 1,5 hodiny. Po ochlazení reakční směsi na 15 °C byla přidána zředěná HCl (5,1 ml 36% HCl a 24,9 ml H<sub>2</sub>O). Vyloučené béžové až hnědé krystaly byly izolovány filtrací a krystalizovány z vody. Bylo získáno 5,6 g (39 %) béžové krystalické látky **34** s teplotou tání 91–92 °C (lit.<sup>66</sup> 91–92 °C).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,01 (br s, 1H); 7,43–7,41 (m, 2H); 7,14–7,12 (m, 2H); 3,58 (s, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,32 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 205,4; 163,2; 134,9; 134,2; 129,5; 120,2; 49,5; 31,3; 20,9 ppm.

## 2.5.2 *N*-(4-Methoxyfenyl)-3-oxobutanamid (**35**)

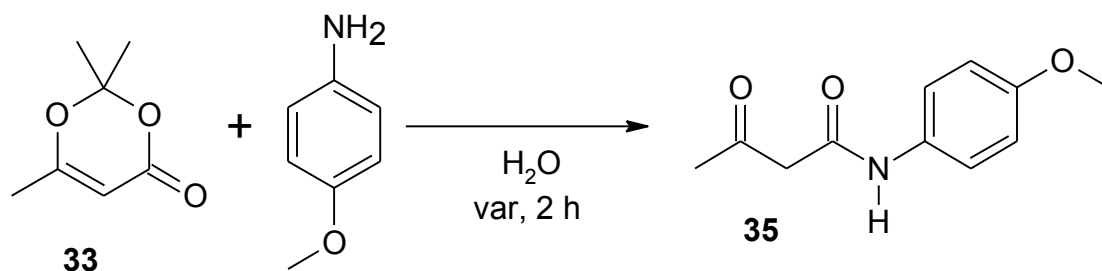


Schéma 36 – Syntéza látky **35**

Do 500ml trojhrdlé baňky opatřené chladičem byl předložen 4-methoxyanilin (9,24 g, 75 mmol) a destilovaná voda (225 ml). Po uvedení reakční směsi k varu byl přidán 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**33**) (17,07 g, 120 mmol). Reakční směs byla zahřívána 2 hodiny. Po ochlazení reakční směsi byla přidána zředěná HCl (5,1 ml 36 % HCl a 24,9 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ). Vyloučené béžové až hnědé krystaly byly izolovány filtrací a krystalizovány z vody. Bylo získáno 11,79 g (76 %) světle hnědé krystalické látky **35** s teplotou tání 111–113 °C. (lit.<sup>67</sup> 110–113 °C).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,97 (br s, 1H); 7,46–7,43 (m, 2H); 6,87–6,85 (m, 2H); 3,79 (s, 3H), 3,57 (s, 2H); 2,32 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 205,4; 163,2; 156,7; 130,7; 122,1; 114,2; 55,6; 49,8; 31,4 ppm.

### 2.5.3 *N*-(4-Kyanfenyl)-3-oxobutanamid (36)

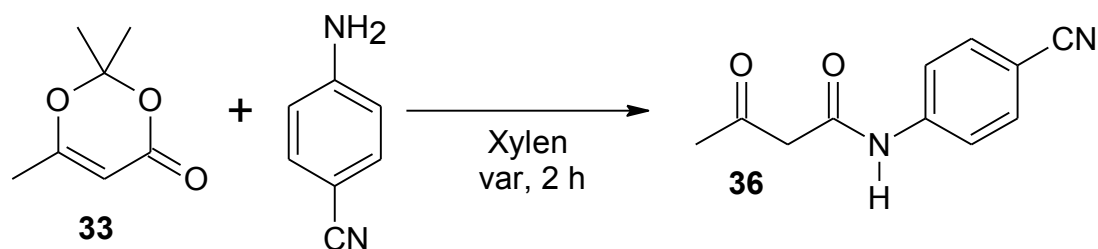


Schéma 37– Syntéza látky 36

Do 500ml jednohrdlé baňky opatřené chladičem byl předložen 4-aminobenzenkarbonitril (8,86 g, 75 mmol), 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**33**) (17,07 g, 120 mmol a směs xylenů (75 ml). Reakční směs byla zahřívána k varu po dobu 2 hodin. Vyloučené krystaly byly izolovány filtrací a krystalizovány z toluenu. Bylo získáno 10,74 g (70 %) světle oranžové krystalické látky s teplotou tání 121–124 °C. (lit.<sup>68</sup> 125–126 °C)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 10,55 (s, 1H); 7,83–7,78 (m, 4H); 3,66 (s, 2H); 2,26 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR: (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 202,5; 166,0; 143,0; 133,3; 119,1; 119,0; 105,2; 52,4; 30,3 ppm.

### 2.5.4 3-Amino-*N*-(4-methylfenyl)but-2-enamid (37)

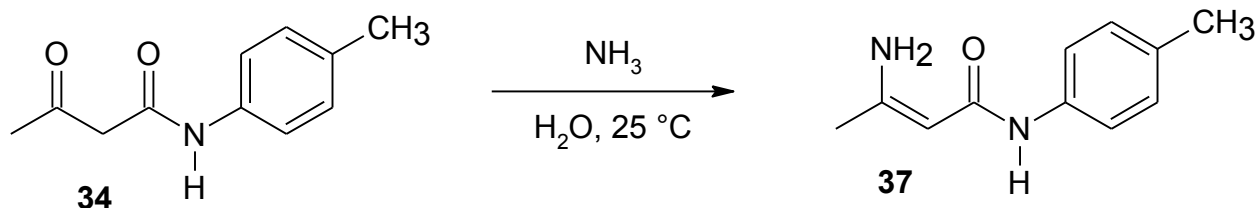


Schéma 38 – Syntéza látky **37**

Do jednohrdlé baňky byl předložen *N*-(4-methylfenyl)-3-oxobutanamid (**34**) (4 g, 21 mmol) a destilovaná voda (50 ml). Reakční směs byla ochlazená v ledové lázni na 2 minuty a poté byl přidán 33hm% vodný roztok amoniaku (10 ml). Reakce byla míchána 67 hodin za laboratorní teploty. Vyloučený podíl byl zfiltrován a promyt horkou vodou (20 ml). Bylo získáno 3,66 g (92 %) bílé krystalické látky **37** s teplotou tání  $94\text{--}99\text{ }^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,33\text{--}7,32$  (m, 2H);  $7,09\text{--}7,07$  (m, 2H);  $6,73$  (br s, 1H);  $6,47$  (br s, 2H);  $4,48$  (s, 1H);  $2,29$  (s, 3H);  $1,87$  (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169,0$ ;  $158,1$ ;  $136,5$ ;  $132,9$ ;  $129,5$ ;  $120,3$  (br);  $86,7$  (br);  $22,7$ ;  $21,0$  ppm.

HRMS (Maldi)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  Vypočteno pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$  191,1179; Nalezeno 191,1180;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  Vypočteno pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{ONa}$  213,0998; Nalezeno 213,1000;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  Vypočteno pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OK}$  229,0738; Nalezeno 229,0740.



### 2.5.5 3-Amino-*N*-(4-methoxyfenyl)but-2-enamid (**38**)

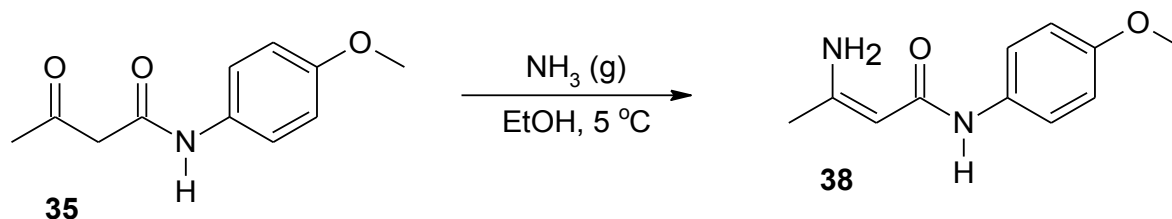


Schéma 39 – Syntéza látky **38**

Do 100ml trojhrdlé baňky byl předložen *N*-(4-methoxyfenyl)-3-oxobutanamid (**35**) (5,42 g, 26 mmol) a ethanol (30 ml). Reakční směs byla ochlazena v ledové lázni na 5 °C a za chladu byla probublávána plynným amoniakem po dobu 3,5 hodiny. Poté byl zdroj amoniaku odpojen a reakční směs byla míchána přes noc za laboratorní teploty. Následně byl oddestilován ethanol. Získaná surová směs byla promyta horkou vodou (150 ml). Bylo získáno 4,74 g (87,9 %) bílé krystalické látky **38** s teplotou tání 103–104 °C. (lit.<sup>14</sup> 109–110 °C)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,34–7,32 (m, 2H); 6,83–6,81 (m, 2H); 6,76 (br s, 1H); 6,42 (br s, 2H); 4,46 (s, 1H); 3,77 (s, 3H) 1,86 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169,1; 157,9; 156,0; 132,1; 122,3 (br); 114,2; 86,5; 55,6; 22,7 ppm.

HRMS (Maldi)  $m/z$ :  $[\text{M}^+ \text{H}]^+$  Vypočteno pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$  Vypočteno 207,1128; Nalezeno 207,1129;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Vypočteno pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$  229,0948; Nalezeno 229,0950;  $[\text{M}+\text{K}]^+$  Vypočteno pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{K}$  245,0687; Nalezeno 245,0690.

Elementární analýza pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (206,24 g/mol): Vypočteno: C, 64,06; H, 6,84; N, 13,58. Nalezeno: C, 64,13; H, 7,06; N, 13,55.

### 2.5.6 3-Amino-*N*-(4-kyan)but-2-enamid (39)

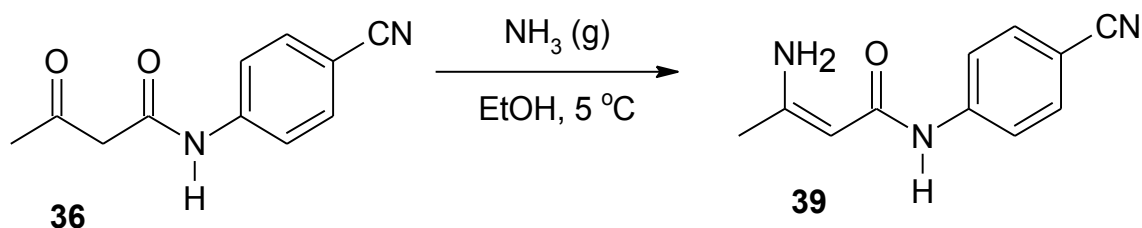


Schéma 40 – Syntéza látky **39**

Do trojhrdlé baňky byl předložen *N*-(4-kyanfenyl)-3-oxobutanamid (**36**) (10,97 g, 54 mmol) a ethanol (137 ml). Reakční směs byla ochlazena v ledové lázni na 5 °C a za chladu byla probublávána plynným amoniakem po dobu 3,5 hodiny. Poté byl zdroj amoniaku odpojen a reakční směs byla míchána přes noc za laboratorní teploty. Následně byl oddestilován ethanol. Získaná surová směs byla promyta diethyletherem. Bylo získáno 7,7 g (70,6 %) bílé až béžové krystalické látky **39** s teplotou tání 175–178 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9,65 (s, 1H, maj.); 8,33 (br s, 1H, maj.); 7,79–7,77 (m, 2H, maj.); 7,02–7,69 (m, 2H, maj.); 6,93 (br s, 1H, maj.); 4,58 (s, 1H, maj.); 1,88 (s, 3H, maj.) ppm.  $\delta$  = 11,55 (s, 0,04H, min.); 10,19 (s, 0,04H, min.); 7,83–7,81 (m, 0,13H, min.); 7,37–7,35 (m, 0,10H, min.); 5,08 (s, 0,05H, min.); 2,26 (s, 0,15H, min.) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168,7; 168,6; 159,9; 145,1; 145,0; 133,0; 119,6; 118,0; 117,9; 102,5; 85,2; 85,1; 21,8 ppm.

HRMS (Maldi)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  Vypočteno pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$  202,0975; Nalezeno 202,0977;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  Vypočteno pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{ONa}$  224,0794; Nalezeno 224,0797.

### 2.5.7 3-(Methylamino)-*N*-(4-methylfenyl)but-2-enamid (**40**)

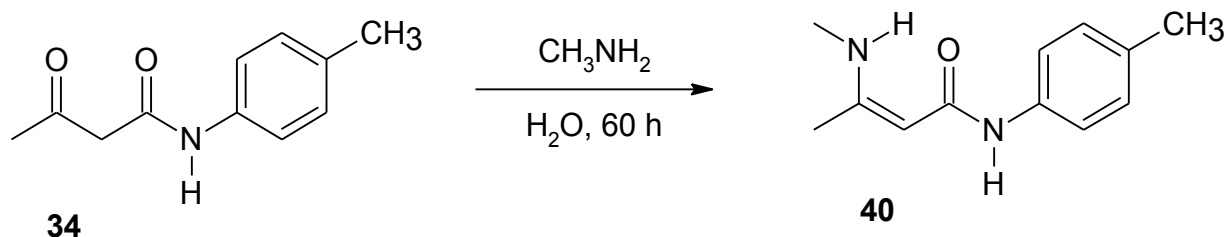


Schéma 41 – Syntéza látky **40**

Do jednohrdlé baňky byl předložen *N*-(4-methylfenyl)-3-oxobutanamid (**34**) (5 g, 26 mmol) a destilovaná voda (60 ml). Reakční směs byla ochlazena v ledové lázni a poté byl přidán 40% vodný roztok methylaminu (8 ml). Reakční směs byla míchána 60 hodin za laboratorní teploty. Vyloučený podíl byl zfiltrován. Bylo získáno 4,41 g (83 %) bílé krystalické látky **40** s teplotou tání 160–163 °C. (lit.<sup>19</sup> 150–152 °C).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9,11 (br s, 1H); 7,31–7,30 (m, 2H); 7,08–7,06 (m, 2H); 6,60 (br s, 1H); 4,42 (s, 1H); 2,88 (d, <sup>3</sup>*J* = 5,3 Hz, 3H); 2,29 (s, 3H), 1,90 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169,2; 161,1; 136,6; 132,3; 129,2; 119,9 (br); 84,3; 26,4; 20,7; 19,2 ppm.

### 2.5.8 *N*-(4-Methoxyfenyl)-3-(methylamino)but-2-enamid (**41**)

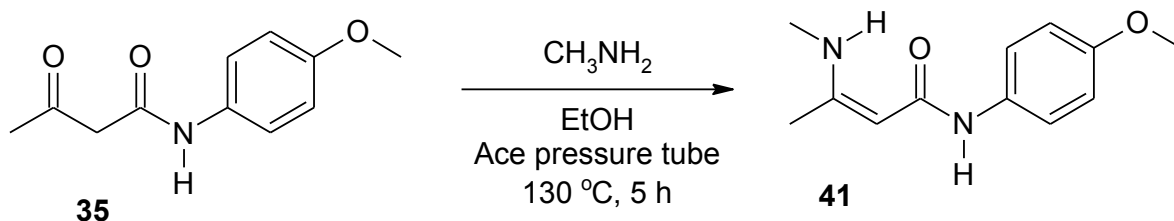


Schéma 42 – Syntéza látky **41**

Do uzavřené ampule („Ace pressure tube“) byl předložen *N*-(4-methoxyfenyl)-3-oxobutanamid (**35**) (3,31 g, 16 mmol) a 33hm% roztok methylaminu v ethanolu (6 ml). Reakční směs byla zahřívána 5 hodin na olejové lázni (130 °C). Následně byla reakční směs ochlazena a vyloučený podíl byl zfiltrován. Bylo získáno 3,33 g (96 %) hnědé krystalické látky **41**, která byla změřena teplota tání 109–112 °C. (lit.<sup>19</sup> 99–111 °C)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,13 (br s, 1H); 7,34–7,32 (m, 2H); 6,86–6,84 (m, 2H); 6,50 (br s, 1H); 4,43 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,91 (d, <sup>3</sup>J = 5,3 Hz, 3H); 1,93 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169,3; 160,8; 155,4; 132,2; 121,7 (br); 113,8; 84,0 (br); 55,3; 29,3; 19,1 ppm.

HRMS (Maldi) *m/z*: [M+ H]<sup>+</sup> Vypočteno pro C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Vypočteno 221,1285; Nalezeno 221,1286; [M+Na]<sup>+</sup> Vypočteno pro C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na Vypočteno 243,1104; Nalezeno 243,1107; [M+K]<sup>+</sup> Vypočteno pro C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>K Vypočteno 259,0843; Nalezeno 259,0846.

### 2.5.9 *N*-(4-Kyanfenyl)-3-(methylamino)but-2-enamid (**42**)

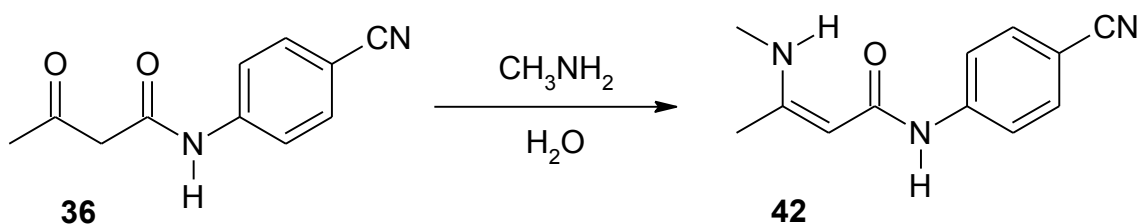


Schéma 43 – Syntéza látky **42**

Do jednohrdlé baňky byl předložen *N*-(4-kyanfenyl)-3-oxobutanamid (**36**) (5,25 g, 26 mmol) a destilovaná voda (60 ml). Reakční směs byla ochlazená v ledové lázni a poté byl přidán 40% vodný roztok methylaminu (8 ml). Reakce byla míchána 60 hodin za laboratorní teploty. Vyloučený podíl byl zfiltrován a sušen v sušárně. Bylo získáno 4,64 g (83 %) bílé krystalické látky **42** s teplotou tání 167–172 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9,20 (br s, 1H); 7,60–7,59 (m, 2H); 7,56–7,54 (m, 2H); 6,84 (s, 1H); 4,47 (s, 1H); 2,96–2,95 (m, 3H); 1,96 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168,6; 162,8; 143,7; 119,4; 118,5; 133,1; 104,6; 84,3; 26,6; 19,3 ppm.

HRMS (Maldi)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  Vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$  Vypočteno 216,1131; Nalezeno 216,1133;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  Vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{ONa}$  Vypočteno 238,0951; Nalezeno 238,0953;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  Vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OK}$  Vypočteno 254,0690; Nalezeno 254,0692.

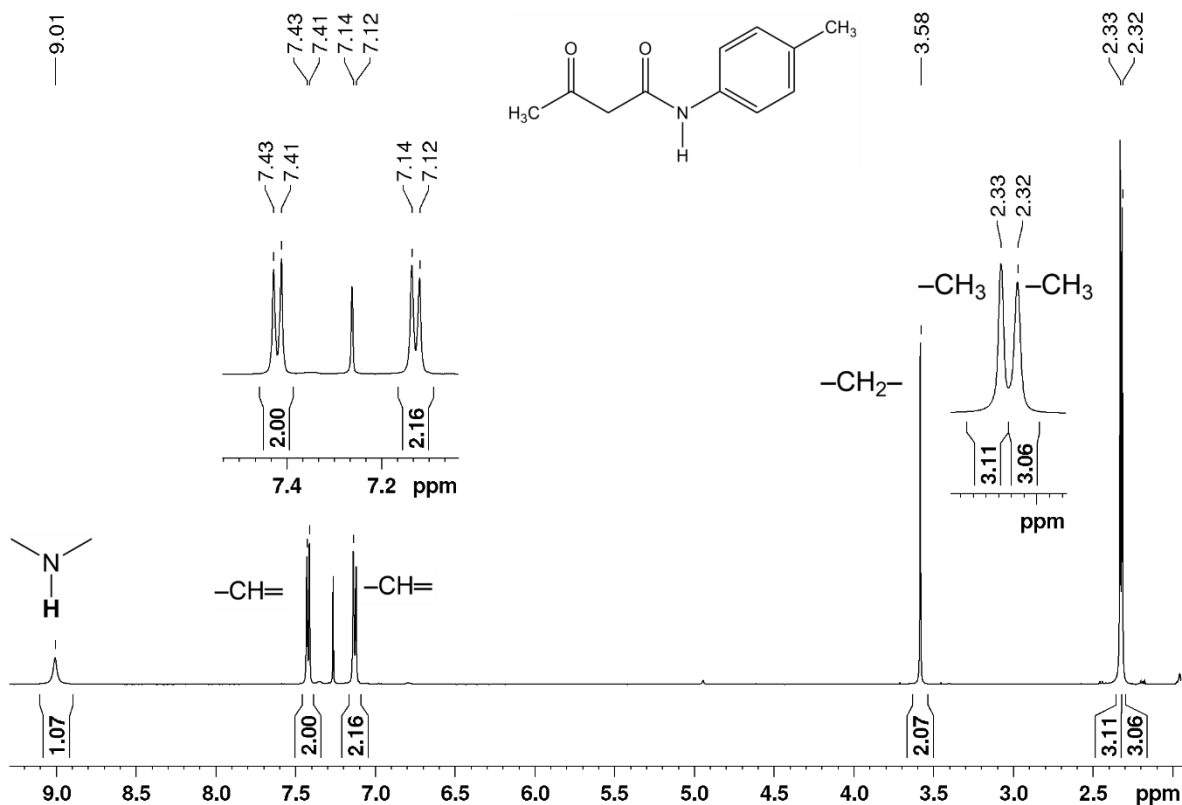
Elementární analýza pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$  (215,25 g/mol): Vypočteno: C, 66,96; H, 6,09; N, 19,52. Nalezeno: C, 66,86; H, 6,19; N, 19,50.

### 3 VÝSLEDKY A DISKUSE

Cílem mé experimentální části bylo připravit tři *N*-(4-subst.fenyl)-3-oxobutanamidy a ty podrobit reakci s amoniakem a methylaminem za vzniku příslušných *N*-fenylenaminoamidů. Při syntéze oxoamidů jsem vycházela z komerčně dostupného 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-onu (**33**) a příslušného substituovaného anilinu v poloze 4. Látky **34–42** jsem poté podrobila analýze pomocí NMR.

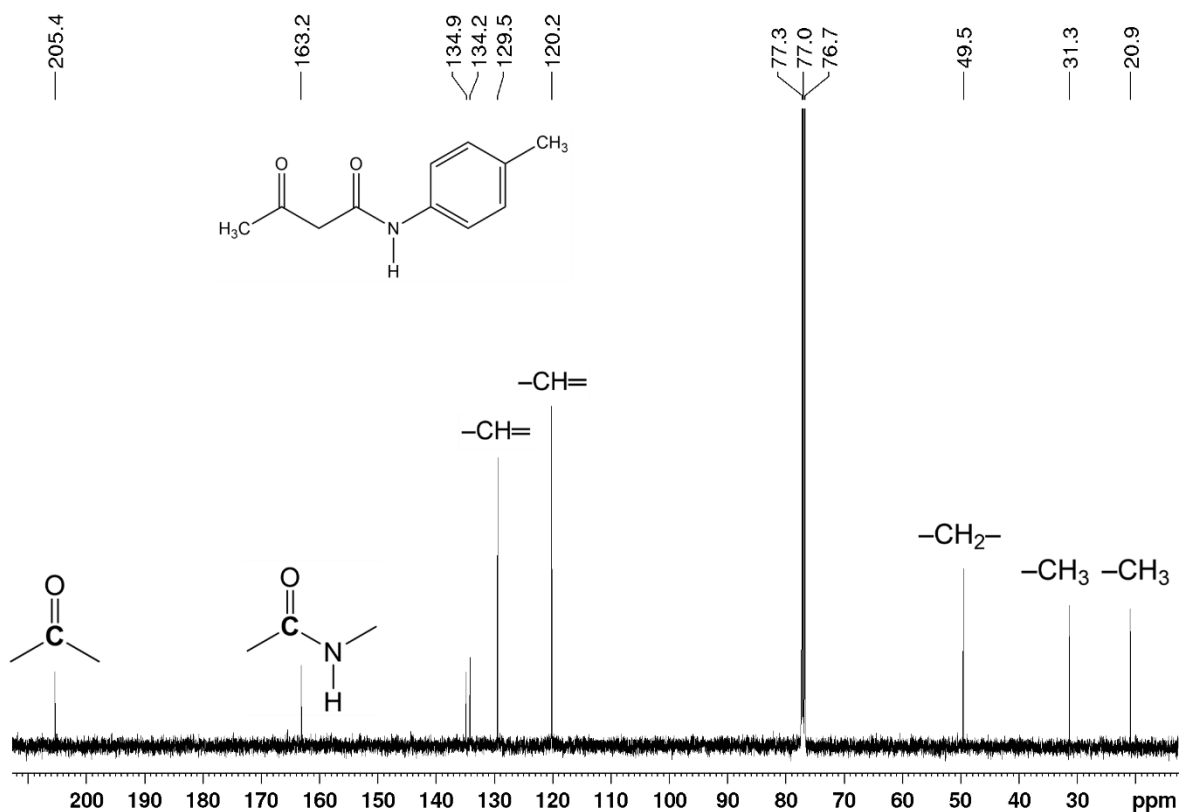
Rozbor NMR spekter zde uvádím pro sérii vycházející z *p*-toluidinu. Ostatní změřená NMR spektra jsou uvedena v příloze. Jejich rozbor a diskuse je zcela analogická.

V  $^1\text{H}$  NMR spektru výchozí látky **34** se v alifatické části spektra nachází 2 singlety s chemickým posunem 2,32 a 2,33 ppm s integrální intenzitou 3, což odpovídá dvěma methylskupinám v molekule. Signál s posunem 3,58 ppm má integrální intenzitu 2 a znázorňuje methylenovou skupinu. Ve spektru se dále nachází multiplety, jímž náleží posun 7,12–7,14 a 7,41–7,43 ppm. Tyto specifické chemické posuny odpovídají aromatickým vodíkům. Multiplety popisují klasickou 1,4-disubstituci na benzenovém jádře. Široký singlet s chemickým posunem 9,01 ppm náleží atomu vodíku, který je navázaný na elektronegativním dusíku.



Obr. 2: 500 MHz  $^1\text{H}$  NMR spektrum látky **34** v  $\text{CDCl}_3$

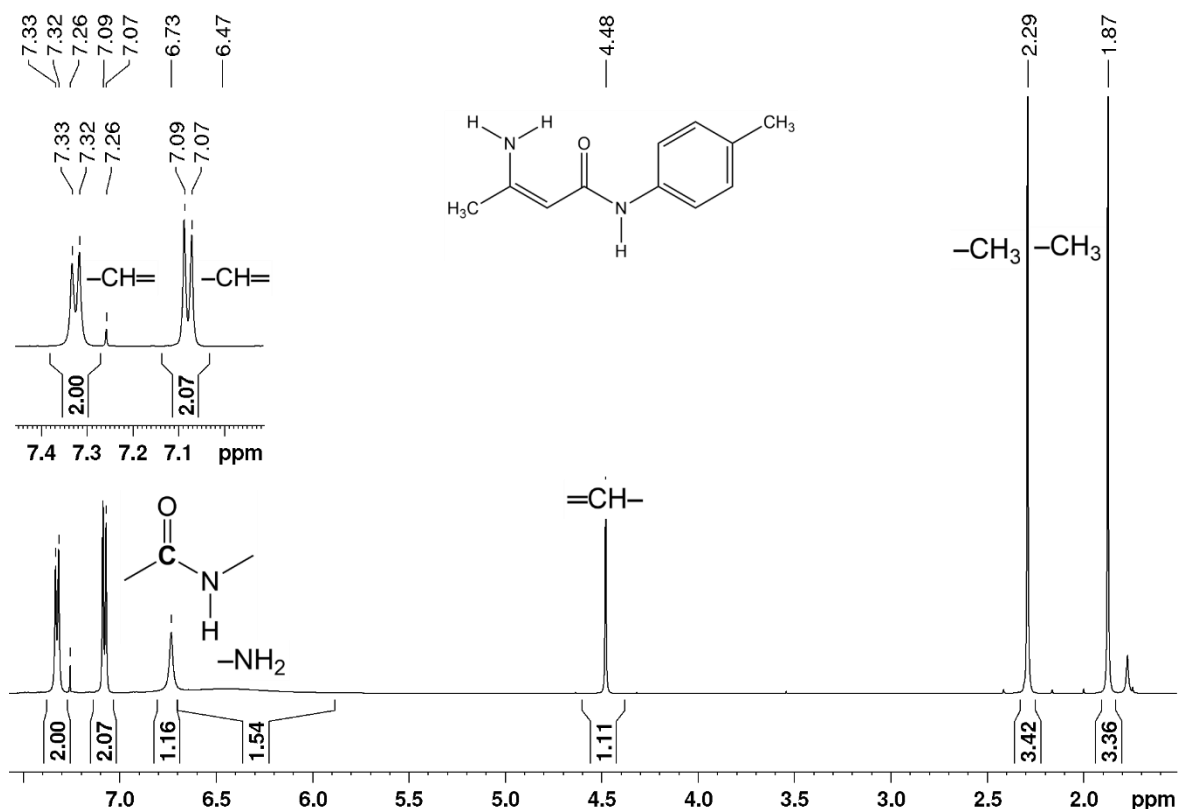
$^{13}\text{C}$  NMR spektrum pro látku **34** obsahuje 9 signálů. Velmi důležitý je signál s chemickým posunem 205 ppm. Jedná se o charakteristický signál uhlíku karbonylové sloučeniny – v mém případě ketonu v poloze 3. Při následné reakci oxoamidu **34** s amoniakem nebo methylaminem dojde k vymizení právě tohoto signálu. Tímto způsobem lze ověřit, zda reakce proběhla úspěšně. Dalším důležitým signálem je signál amidického uhlíku. V tomto spektru odpovídá chemickému posunu 163 ppm. Dále jsou ve spektru vidět signály pro methylskupiny s posunem 31,3 a 20,9 ppm. Pro methylenovou skupinu je chemický posun 49,5 ppm. Poslední 4 signály patří substituovanému benzenovému jádru.



Obr. 3: 125 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum látky **34** v  $\text{CDCl}_3$

Enaminoamid **37** byl připraven reakcí oxoamidu **34** s 33hm% roztokem amoniaku ve vodě ve výtěžku 92 %.

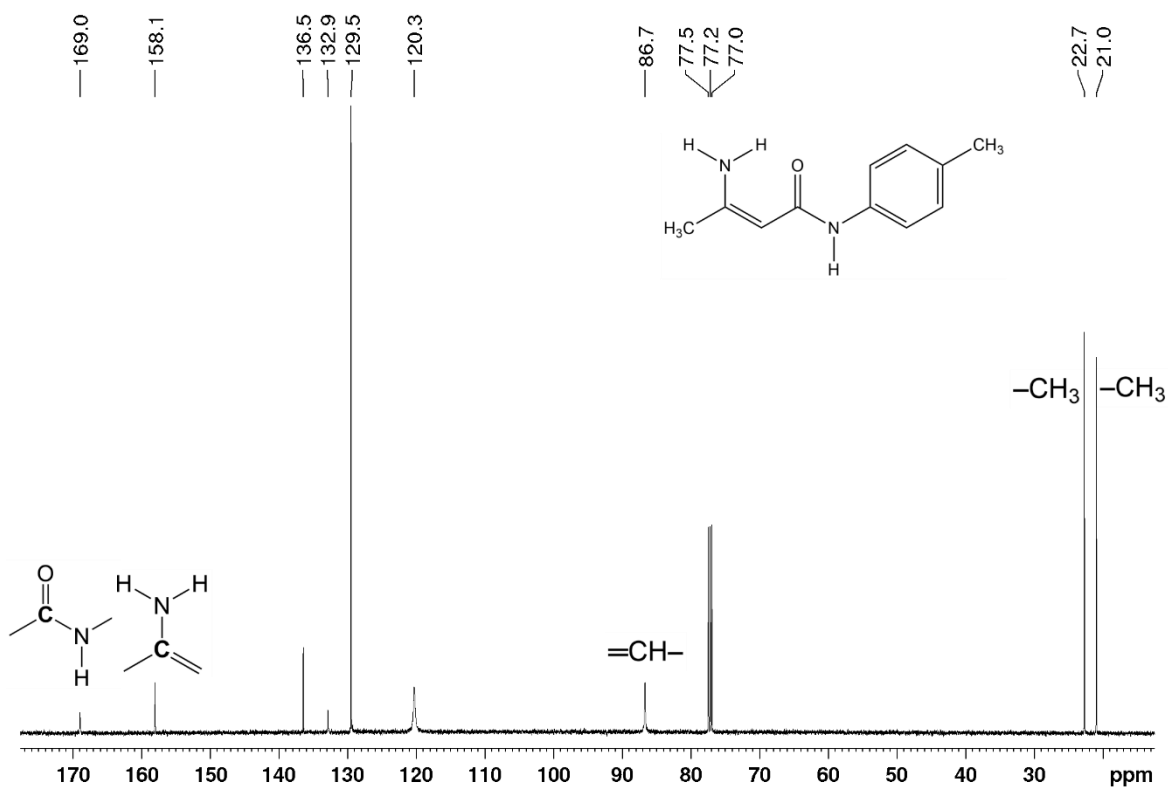
V  $^1\text{H}$  NMR spektru látky **37** lze pozorovat singlety s integrální hodnotou 3, které odpovídají methylskupinám s chemickým posunem 1,87 a 2,29 ppm. Další singlet (4,48 ppm) s integrální intenzitou 1 značí methinovou skupinu. Ve spektru je široký singlet s integrální intenzitou 1 s posunem 6,73 ppm, což je vodíkový atom navázaný na amidické funkční skupině. Dále se ve spektru nachází široký signál s chemickým posunem 6,47 ppm, který odpovídá aminoskupině.



Obr. 4: 500 MHz  $^1\text{H}$  NMR spektrum látky **37** v  $\text{CDCl}_3$



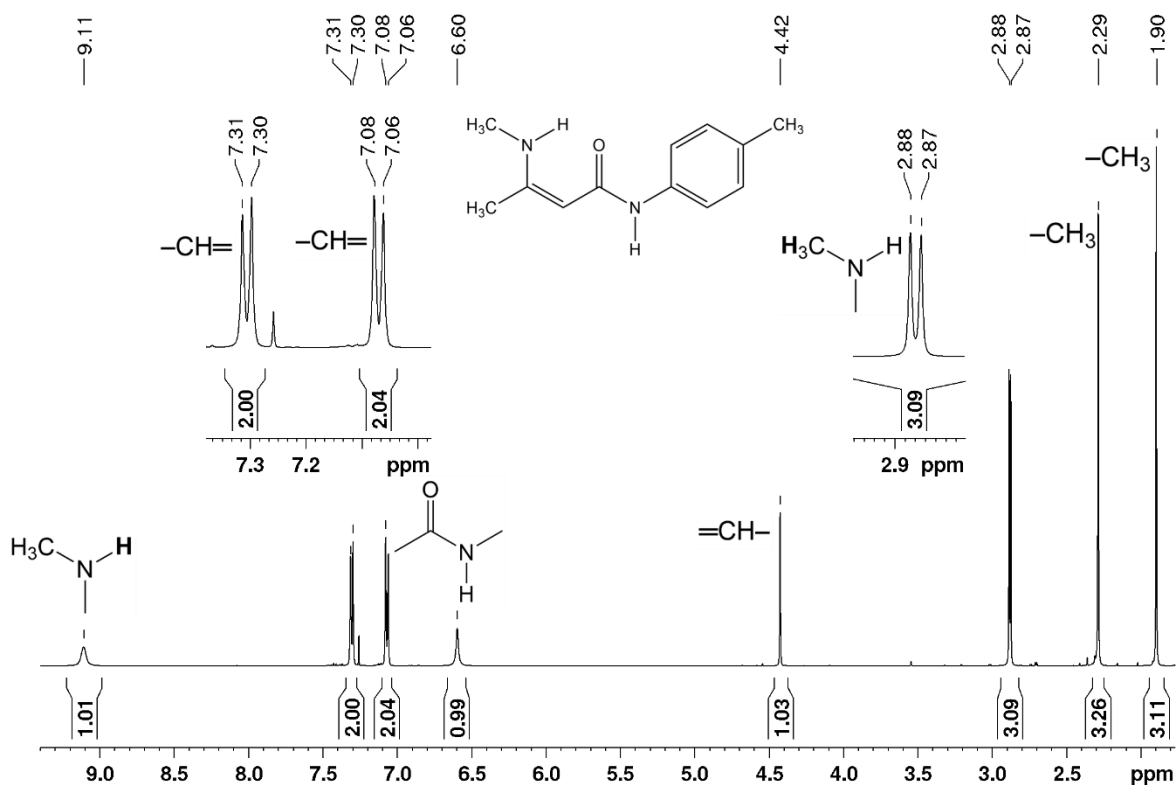
To, že došlo k reakci na karbonylovém uhlíku, je patrné i z  $^{13}\text{C}$  NMR spektra látky **37**. Chybí zde signál s chemickým posunem 205 ppm, který je typický pro karbonylovou skupinu. Dále lze pozorovat 2 signály s chemickými posuny 21 a 22,7 ppm náležící methylskupinám. Signál s chemickým posunem 86,7 ppm patří methinovému uhlíku. Místo signálu uhlíku pro karbonylovou skupinu se ve spektru vyskytuje signál kvartérního uhlíku, ze kterého vychází aminoskupina s chemickým posunem 158,1 ppm. Amidický uhlík má chemický posun 169 ppm.



Obr. 5: 125 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum látky **37** v  $\text{CDCl}_3$

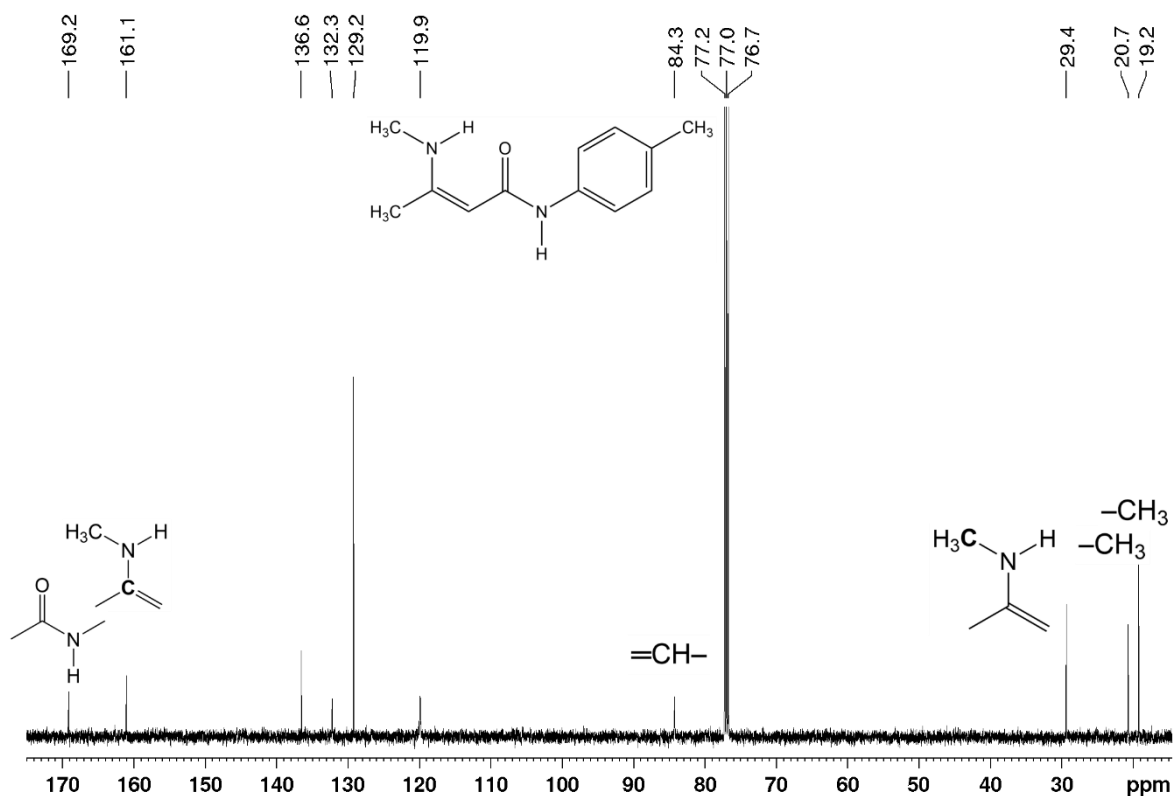
Enaminoamid **40** byl připraven reakcí oxoamidu **34** s 40hm% vodným roztokem methylaminu ve výtěžku 83 %.

Ve spektru  $^1\text{H}$  NMR jsou vidět 2 singlety s integrální intenzitou 3 a chemickými posuny 1,90 a 2,29 ppm. Tyto signály patří methylskupinám. Methinová skupina je ve spektru znázorněna singletem s chemickým posunem 4,42 ppm a integrální hodnotou 1. Typické multiplety pro 1,4-disubstituci na benzenovém jádře (7,06–7,08 ppm a 7,30–7,31 ppm) jsou rovněž ve spektru přítomny. Oba mají integrální intenzitu 2. Methylskupina navázaná na aminovém dusíku je znázorněna dubletem s chemickým posunem 2,875 ppm a interakční konstantou  $^3J_{\text{H,H}} = 5,3$  Hz. Atom vodíku navázaný na amidickém dusíku je ve spektru znázorněn singletem s chemickým posunem 6,60 ppm a integrální hodnotou 1. Rozšířený singlet s chemickým posunem 9,11 ppm a integrální intenzitou 1 patří atomu vodíku, který je navázaný na aminoskupině nesoucí methylskupinu.



Obr. 6: 500 MHz  $^1\text{H}$  NMR spektrum látky **40** v  $\text{CDCl}_3$

Na Obr. 7 je spektrum  $^{13}\text{C}$  NMR látky **40**. Důležitým signálem je signál s chemickým posunem 169,2 ppm. Ten odpovídá amidickému uhlíku. Opět chybí signál karbonylové skupiny. To značí, že reakce s methylaminem proběhla úspěšně. Chemické posuny 19,2 a 20,7 ppm jsou signály dvou methylskupin. Methylskupině navázané na dusíku aminoskupiny náleží signál s chemickým posunem 29,4 ppm. Dalším signálem je methinová skupina s posunem 84,3 ppm. Kvarterní uhlík nesoucí aminoskupinu má chemický posun 161,1 ppm.



Obr. 7: 125 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum látky **40** v  $\text{CDCl}_3$

## 4 ZÁVĚR

V souladu se zadáním mé bakalářské práce byly připraveny tři oxoamidy **34–36** reakcí dioxinu **33** s příslušným substituovaným anilinem. Tyto oxoamidy byly podrobeny reakcí s amoniakem a methylaminem. Celkem bylo syntetizováno 6 enaminoamidů (**37–42**). Výtěžky se pohybovaly v rozmezí od 39 % do 96 %.

Připravené látky **34–42** byly charakterizovány  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektry (Jejich ukázkový rozbor je uveden v kapitole Výsledky a diskuse.), dále pak teplotou tání a HRMS (MALDI). U látek **38** a **42** byla navíc provedena elementární analýza. Elementární analýza nebyla prováděna u dříve v literatuře popsanych látek.

## 5 POUŽITÁ LITERATURA

1. WALTER, Wolfgang, FLECK, Thomas. Über die Struktur der Thioamide und ihrer Derivate, XXXIX. Darstellung vinyloger Harnstoffe und Thioharnstoffe. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. **1976**, 1976 (4), 670–681.
2. LEDERER, L. Ueber Amido- und Methylamidocrotonylanilid. *Journal Für Praktische Chemie*. **1892**, 45 (1), 412–413. doi:10.1002/prac.18920450139
3. Verfahren zur Darstellung von  $\beta$ -Amidocrotonsäureanilid und  $\beta$ -Methylamidocrotonsäureanilid. Inventors: Lucius, BRÜNING. DE66808C. 14. 1. 1983.
4. GUPTA, K. A., SAXENA, Anil K., JAIN, Padam C., SRIMAL, R. C., KAR, K., ANAND, Nitya. Synthesis and Biological Evaluation of 6-Substituted 3-Aryl-2-methyl-4(3H)-pyrimidones. *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry*. **1983**, 22 (4), 384–387.
5. E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY. Method of inhibiting growth of undesired vegetation. Inventors: Hein L. KLOPPING, Harvex M. LOUX. US3352662A. 14. 11. 1967.
6. E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY. Oxazinone Compounds. Inventors: Hein L. KLOPPING, Harvex M. LOUX. US3454567A. 8. 7. 1969.
7. KNORR, Ludwig. Zur Kenntniss des Acetessiganilids. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. **1892**, 25 (1), 775–778.
8. PFIZER. Dihydropyridine anti-allergic and antiinflammatory agents. Inventors: Kelvin COOPER, Michael J. PARRY, Peter E. CROSS, Kenneth RICHARDSON. US4788205A. 29. 11. 1988.
9. HANSEN, Karl B., ROSNER, Thorsten, KUBRYK, Michele, DORMER, Peter G., ARMSTRONG III, Joseph D. Detection and Elimination of Product Inhibition from the Asymmetric Catalytic Hydrogenation of Enamines. *Organic Letters*. **2005**, 7 (22), 4935–4938.
10. ZHOU, Yao, TANG, Zhonghe, SONG, Qiuling. Lewis Acid-Mediated [3+3] Annulation for the Construction of Substituted Pyrimidine and Pyridine Derivatives. *Advanced Synthesis and Catalysis*. **2017**, 359 (6), 952–958.

11. ZHANG, Zhi-Jing, REN, Zhi-Hui, WANG, Yao-Yu, GUAN, Zheng-Hui. Cu(TFA)<sub>2</sub>-Catalyzed Oxidative Tandem Cyclization/1,2-Alkyl Migration of Enamino Amides for Synthesis of Pyrrolin-4-ones. *Organic Letters*. **2013**, 15 (18), 4822–4825.
12. SVOBODOVÁ, Markéta, BÁRTA, Jan, ŠIMŮNEK, Petr, BERTOLASI, Valerio a MACHÁČEK, Vladimír. Straightforward access to oxazaborines, diazaborinones and triazaborines by reactions of  $\beta$ -enaminoamides with 4-methylbenzenediazonium tetraphenylborate. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2009**. 694 (1), 63–71.
13. THOMSON, John K. a WILSON, Forsyth J. Arylamides of  $\beta$ -arylaminoacetic acids. Part II. *Journal of the Chemical Society*, **1935**, 111–112.
14. JADHAV, G., V. Condensation of Ethyl Acetoacetate with Aromatic Amines. Part I. *Journal of the Indian Chemical Society*, **1930**, 7, 669–675.
15. FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT. Cobalt-containing dyestuffs of the benzene-monoazo-amino-crotonic acid arylide series. GB796723. 18.6. 1958.
16. MAHAJAN, R. K., SRIVASTAVA, M. M., SHARMA, Pawan. Juvenile hormone-like substances: Part II - Synthesis of (3,7-dimethyl-4-aza-2-octenylamino)benzene and (3,6-dimethyl-4-aza-2-heptenylamino)benzene. *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry*. **1981**, 20 (6), 520–521.
17. GAY, Hauser. Formation of 1,3-Dianions of Acetanilide and Related Amides by Means of *n*-Butyllithium. Condensations with Electrophilic Compounds. *Journal of the American Chemical Society*. **1967**, 89 (7), 1647–1651.
18. KNORR, L., TAUFKIRCH, H.  $\beta$ -Methylamidohoton- siureanilid und seine Beziehung zum Antipyrin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. **1892**, 25 (1), 768–775.
19. HUANG, Jie, LIANG, Yongjiu, PAN, Wei, YANG, Yang, DONG, Dewen. Efficient Synthesis of Highly Substituted Pyrrolin-4-ones via PIFA-Mediated Cyclization Reactions of Enaminones. *Organic Letters*. **2007**, 9 (26), 5345–5348.
20. LI, Baibin, YUAN, Jingwen, YE, Xuebei, ZHANG, Rui, LI, Jiacheng, WANG, Yu, HU, Jiana, DONG, Dewen. PIFA-Mediated Tandem Hofmann-Type Rearrangement

and Cyclization Reaction of  $\alpha$ -Acyl- $\beta$ -aminoacrylamides: Access to Polysubstituted Oxazol-2(3H)-ones. *Journal of Organic Chemistry*. **2021**, 86 (24), 17944–17954.

21. ANGELOV, Plamen, IVANOVA, Silvia a YANEV, Pavel. Enamines of 3-acyltetramic acids from  $\beta$ -enamino amides and amino acids. *Tetrahedron Letters*. **2017**, 58 (51), 4776–4778.

22. FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS MEISTER LUCIUS & BRUENING. Verfahren zur Herstellung von basisch substituierten Buttersaeure-aniliden. Inventors: RUSCHIG Dr. Heinrich, STEIN Dr. Leonhard, AUMUELLER Dr. Walter a OTT Heinrich. DE967642C. 12.5. 1957.

23. KOLEV, Tsonko M., ANGELOV, Plamen. Synthesis, spectroscopic and structural elucidation of 3-ethylamino-2-(4-nitro-benzoyl)-but-2-enoic acid phenylamide. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. **2008**, 69 (2), 559–565.

24. LI, Yao, WANG, Dehong, ZHANG, Long a LUO, Sanzhong. Redox Property of Enamines. *Journal of Organic Chemistry*. 2019, 84 (18), 12071–12090.

25. FENG, Cheng-Liang, CHU, Ning-Ning, ZHANG, Shu-Guang, CAI, Jin, CHEN, Jun-Qing, HU, Hua-Ju a JI, Min. Solvent-free synthesis of  $\beta$ -enamino ketones and esters catalysed by recyclable iron(III) triflate. *Chemical Papers*, **2014**, 68, 1097–1103.

26. BUELOW, C. a KING, E., Beiträge zur Kenntnis des Acetessiganilids. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1924**, 439, 211–212.

27. PAULVANNAN, K., a STILLE, John R. Heterocycle Formation through Aza-Annulation: Stereochemically Controlled Syntheses of (.+.)-5-Epitashiromine and (.+.)-Tashiromine. *Journal of Organic Chemistry*. **1994**, 59 (7), 1613–1620.

28. ATTANASI, Orazio A., FAVI, Gianfranco, MANTELLINI, Fabio, MOSCATELLI, Giada a SANTEUSANIO, Stefania. Synthesis of Functionalized Pyrroles via Catalyst- and Solvent-Free Sequential Three-Component Enamine–Azoene Annulation. *Journal of Organic Chemistry*. **2011**, 76 (8), 2860–2866.

29. MIREK, Julian, MOSKAL, Janusz a RACHWAL, Stanislaw. Anilation of  $\beta$ -dicarbonyl systém via decomposition of their bisulfite adducts. *Polish Journal of Chemistry*, 1978, 52 (2), 427–430.

30. LAUTHARDT, F. a BRUNNER, R. Réaction entre l'acétyl-acétanilide et les amines primaires. *Helvetica Chimica Acta*. **1947**, 30 (4), 958–964.
31. MOSZEW, Jan a MOSKAL, Aleksandra. Structure of the C-N anil bond in anil anilides of acetoacetic acid. *Zeszyty Naukowe Uniwersytetu Jagiellonskiego, Práce Chemiczne*. **1966**, 14, 77–81.
32. SEN, A. K. a MITRA, Kalyani. Synthesis of 4-Aminoquinolines. *Journal of Indian Chemistry Society*. **1956**, 43 (5), 287–230.
33. WLODARCZYK, Nicolas, SIMENEL, Catherine, DELEPIERRE, Muriel, BARALE, Jean-Christophe a JANIN, Yves L. On the Knorr Synthesis of 6-Bromo-4-methylquinolin-2(1*H*)-one. *Synthesis*. **2011**, 6, 934–942.
34. YADLAPALLI, Rama, KRISHNA, Chourasia, VEMURI, Kiranmayi, SRITHARAN, Manjula, PERALI, Ramu Sridhar. Synthesis and in vitro anticancer and antitubercular activity of diarylpyrazole ligated dihydropyrimidines possessing lipophilic carbamoyl group. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2012**, 22 (8), 2708–2711.
35. TROEGER, Julius. Ueber die Einwirkung von Acetessigester, sowie substituirten Acetessigestern auf p-Amidobenzoësäure bei An- und Abwesenheit von Pyridin. *Journal fur praktische Chemie*. **1899**, 60 (2), 507–519.
36. E. I. DU PONT DE NEMOURS & COMPANY. Color forming photographic development utilizing amino-nu-hydrocarbon substituted beta-amino-acrylamide couplers. Inventors: Robert L. MITCHELL. US2507110. 9.5. 1950.
37. MAQUESTIAU, A.; EYNDE, Vanden J. J. Etude de la reactive de composes enamincarbonyles vis-a-vis de la 1-phenylpyrazolidine-3,5-dione. *Bulletin des Societes Chimiques Belges*, **1984**, 93 (6), 451–458.
38. KINOSHITA, Toshio, TAKEUCHI, Kozue, KONDOH, Masaya a FURUKAWA, Sunao. Ring Cleavage Reaction of 1,3-Oxazine-2,4(3H)-dione Derivatives with Amines. *Chemical and pharmaceutical bulletin*. 1989, 37 (8), 2026–2029.
39. ROUSSEL UCLAF. Phenyl carboxamide isoxazoles. Inventors: BARTLETT Robert R., SINGH Matharu S.; KUO Elizabeth A., SCHLEYERBACH Rudolf a WESTWOOD Robert. US5371099. 6.12. 1994.



40. PATTERSON, John W., CHEUNG, Paul S. a ERNEST Michael J. 3-Carboxy-5-methyl-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-isoxazolecarboxamide, new prodrug for the antiarthritic agent 2-cyano-3-hydroxy-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-butenamide. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1992**, 35 (3), 507–510.
41. XU, Hu, FAN, Guang-Peng, LIU, Zi, WANG Guan-Wu. Catalyst- and solvent-free mechanochemical synthesis of isoxazoles from N-hydroxybenzimidoyl chlorides and enamino carbonyl compounds. *Tetrahedron*. **2018**, 74 (45), 6607–6611.
42. SUNSHINE LAKE PHARMA CO. Nitrogenous heterocyclic derivatives and their application in drugs. Inventors: Yingjun ZHANG, Jinaacun ZHANG, Xiaojun WANG, Runfeng LIN, Shengtian CAO, Zhaohe WANG, Jing LI. PCT/CN2013/000860. WO2014012360A1. 23. 1. 2014.
43. SUNSHINE LAKE PHARMA CO. Nitrogenous heterocyclic derivatives and their application in drugs. Inventors: Yingjun ZHANG, Jinaacun ZHANG, Xiaojun WANG, Runfeng LIN, Shengtian CAO, Zhaohe WANG, Jing LI. PCT/CN2013/000860. US2015087639A1. 26. 3. 2015.
44. SUNSHINE LAKE PHARMA CO. Method for preparing pyrimidone compound. Inventors: Runfeng LIN, Xiaojun WANG, Jihua LIN, Liang CHEN, Yingjun ZHANG, Jinaacun ZHANG. PCT/CN2018/094325. WO2019011163A1. 17. 1. 2019.
45. NEUROCRINE BIOSCIENCES. Gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists and methods relating thereto. Inventors: Neil ASHWEEK, Mi CHEN, Timothy Richard COON, Todd EWING, Wanlong JIANG, Willy MORRE, Martin ROWBOTTOM, Warren WADE, Liren ZHAO, Yun-fei ZHU, Jinghua YU, Graham BEATON. PCT/US2008/059442. WO2008124614A1. 16. 10. 2008.
46. SUNSHINE LAKE PHARMA CO. Nitrogenous heterocyclic derivatives and their application in drugs. Inventors: Jinaacun ZHANG, Xiaojun WANG, Yingjun ZHANG, Runfeng LIN, Yi YU, Liang CHEN, Jihua LIN,. PCT/CN2014/094424. WO2015090232A1. 25. 6. 2015.
47. CAO, Shengtian, LI, Jing, LIN, Runfeng; WANG, Xiaojun, XU, Juan, YANG, Wen, YANG, Xinye, ZHANG, Jiaacun, ZHANG, Zheng a ZUO, Yinglin. The development of HEC-866 and its analogues for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *RSC Medicinal Chemistry*. **2021**, 12 (7), 1222–1231.

48. UDEA, Taisei, ODA, Noriichi a ITO, Isoo. Studies on Synthetic Methods for 5-Amino-4 (3H)-pyrimidones. I. A Novel Ring Expansion Reaction of 4-Aminoantipyrines to 5-Amino-4 (3H)-pyrimidones. *Chemical and pharmaceutical bulletin*. **1980**, 28 (7), 2144–2147.
49. ZHOU, Yao, WANG, Ya, LOU, Yixian a SONG, Qiuling. Cu-Catalyzed Denitrogenative Transannulation of 3-Aminoindazoles To Assemble 1-Aminoisoquinolines and 3-Aminobenzothiophenes. *Organic Letters*. **2019**, 21 (22), 8869–8873.
50. SAGITULLINA, G. P. a GLIZDINSKAYA, L. V., SAGITULLIN, R. S. Nitropyridines. 2. Hantzsch Synthesis of Nitro- and Dinitropyridines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **2005**, 41 (6), 739–744.
51. BOTTORFF, Edmond M., JONES, Reuben G., KORNFELD, Edmund C. a MANN, Marjorie J. Pyridine Syntheses. I. Some Reactions of “Ene Amines” with 1,3-Dicarbonyl Derivatives. *Journal of the American Chemical Society*. **1951**, 73 (9), 4380–4383.
52. SAGITULLINA, G. P., GLIDZINSKAYA, L. V. a SAGITULLIN, R. S. Nitropyridines: III. Synthesis of *meta*-terphenyls by recyclization of nitropyridinium salts. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2006, 42 (8), 1203–1207.
53. EYNDE, Jean Jacques Vanden, LABUCHE, Nadège a VAN HAVERBEKE, Yves. Microwave-mediated domino reactions in dry medium. Preparation of dihydropyridinones and pyridinones structurally related to Hantzsch esters. *Synthetic Communications*. **1997**, 27 (21), 3683–3690.
54. LI, Liang, ZHAO, Mi-Na, REN, Zhi-Hui, LI, Jianli, GUAN, Zheng-Hui. Synthesis of tetrasubstituted NH pyrroles and polysubstituted furans via an addition and cyclization strategy. *Synthesis*. **2012**, 44 (4), 532–540.
55. BENARY, Erich a KERCKHOFF, Wolfgang. Über die Acylierung von  $\beta$ -Amino-crotonsäure-anilid. *Chemische Berichte*. **1926**, 59 (10), 2548–2551.
56. MAQUESTIAU, A. a EYNDE, J.-J. Vanden. Étude Comparative De La Réactivité De Composés  $\beta$ -Dicarbonyles Et Des Analogues Enaminocarbonyles Vis-À-Vis D'Amines Hétérocycliques. *Bulletin des Societes Chimiques Belges*. **1986**, 95 (8), 641– 648.

57. SENGOKU, Tetsuya, MURATA, Yusuke, SUZUKI, Chihiro, TAKAHASHI, Masaki a Yoda, Hidemi. Synthesis of new chiral lactam-fused pyridine derivatives. *RSC Advances*. **2015**, 5 (90), 73562–73565.
58. MUCENIECE, Dzintra, ZANDERSONS, Armands a LUSIS, Viesturs. New aminocyclohexadiene isomer from Hantzsch pyridine synthesis. *Bulletin des Societes Chimiques Belges*. **1997**, 106 (7), 467–474.
59. ZANDERSONS, A., LUSIS, V. VIGANTE, B., MUTSENIETSE, D. a DUBUR, G. Synthesis of ethoxycarbonyl-1,4- and -1,2-dihydropyridinecarboxylic acid amides. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **1991**, 27 (12), 1339–1347.
60. MAQUESTIAU, A., EYNDE, J.-J. Vanden a PAPLEUX, P. Etude de la reactivite d'ylideneoxazoline-5-ones vis-a-vis de composes enamino-carbonyles. *Bulletin des Societes Chimiques Belges*. **1985**, 94 (11-12), 849–858.
61. BISENIEKS, Egils, VIGANTE, Brigita, PETROVSKA, Ramona, TUROVSKA, Baiba, MUHAMADEJEV, Ruslan, SOLODUNS, Vitalijs, VELENA, Astrida, DUBURS, Gunars a MANDRIKA, Ilona. The Specificity and Broad Multitarget Properties of Ligands for the Free Fatty Acid Receptors FFA3/GPR41 and FFA2/GPR43 and the Related Hydroxycarboxylic Acid Receptor HCA2/GPR109A. *Pharmaceuticals*. **2021**, 14 (10), 987.
62. PANISHEVA, Alekseeva a SHASHKOV, Granik. Condensation of p-Benzoquinone with Anilides of  $\beta$ -Aminocrotonic Acid. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **2003**, 39 (8), 1013–1017.
63. LI, Baibin, YUAN, Jingwen, YE, Xuebei, ZHANG, Rui, LI, Jiacheng, WANG, Yu, HU, Jiana a DONG, Dewen. PIFA-Mediated Tandem Hofmann-Type Rearrangement and Cyclization Reaction of  $\alpha$ -Acyl- $\beta$ -aminoacrylamides: Access to Polysubstituted Oxazol-2(3H)-ones. *Journal of Organic Chemistry*. **2021**, 86 (24), 17944–17954.
64. GROHE, K. a HEITZER, H. Cycloacylierung von Enaminen, I. Synthese von 2-Thiazolon-Derivaten. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. **1973**, 1018–1024.
65. GAMA, Fernando, H.S., De SOUZA, Rodrigo O. M. A., GARDEN, Simon J. An efficient green protocol for the preparation of acetoacetamides and application of methodology to a one – pot synthesis of Biginelli dihydropyridines. Expansion of

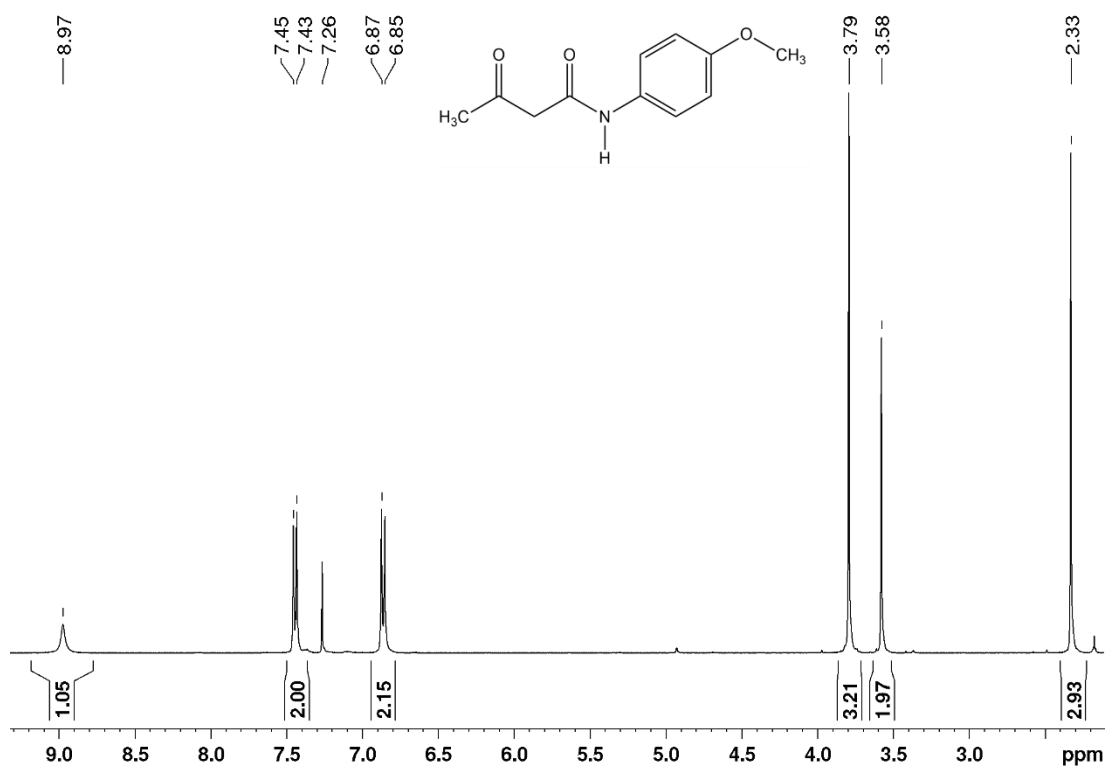
dihydropyridine topological chemical space. *RSC Advances*. **2015**, *5* (87), 70915–70928.

66. KABI, Arup K., GUJJARAPPA, Raghuram, VODNALA, Nagaraju, KALDHI, Dhananjaya, TYAGI, Ujjawal, MUKHERJEE, Kalisadhan, MALAKAR, Chandi C. HFIP-mediated strategy towards  $\beta$ -oxo amides and subsequent Friedel-Craft type cyclization to 2-quinolinones using recyclable catalyst. *Tetrahedron Letters*. **2020**, *61* (46), 152535.

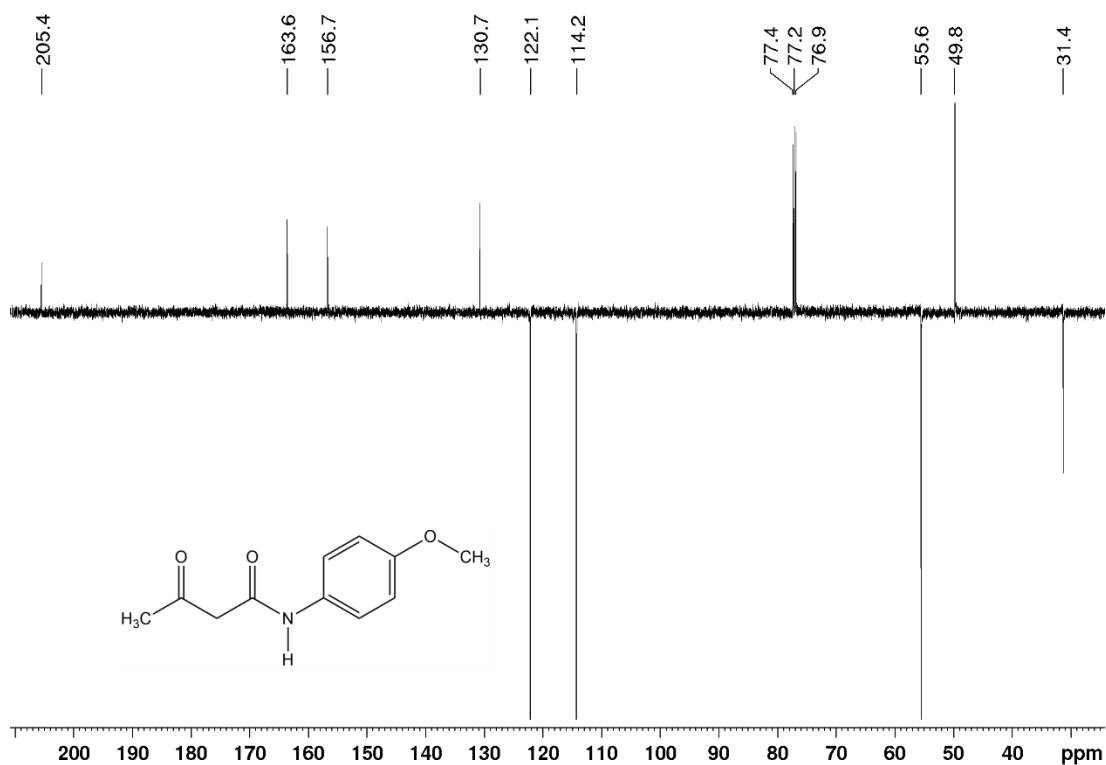
67. PATEL, Anilkumar S., KAPURIYA, Naval P. a NALIAPARA, Yogesh T. A Concise [3 + 3] Heteroaromatization Synthetic Strategy Afford Dicarboxamide Functionalized Novel Pyrazolo[1,5-*a*]Pyrimidines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2017, *54* (5), 2635–2643.

68. KABI, Arup K., GUJJARAPPA, Raghuram, VODNALA, Nagaraju, KALDHI, Dhananjaya, TYAGI, Ujjawal, MUKHERJEE, Kalisashan a MALAKAR, Chandi C. HFIP-mediated strategy towards  $\beta$ -oxo amides and subsequent Friedel-Craft type cyclization to 2-quinolinones using recyclable catalyst. *Tetrahedron Letters*. **2020**, *61* (46), 152535.

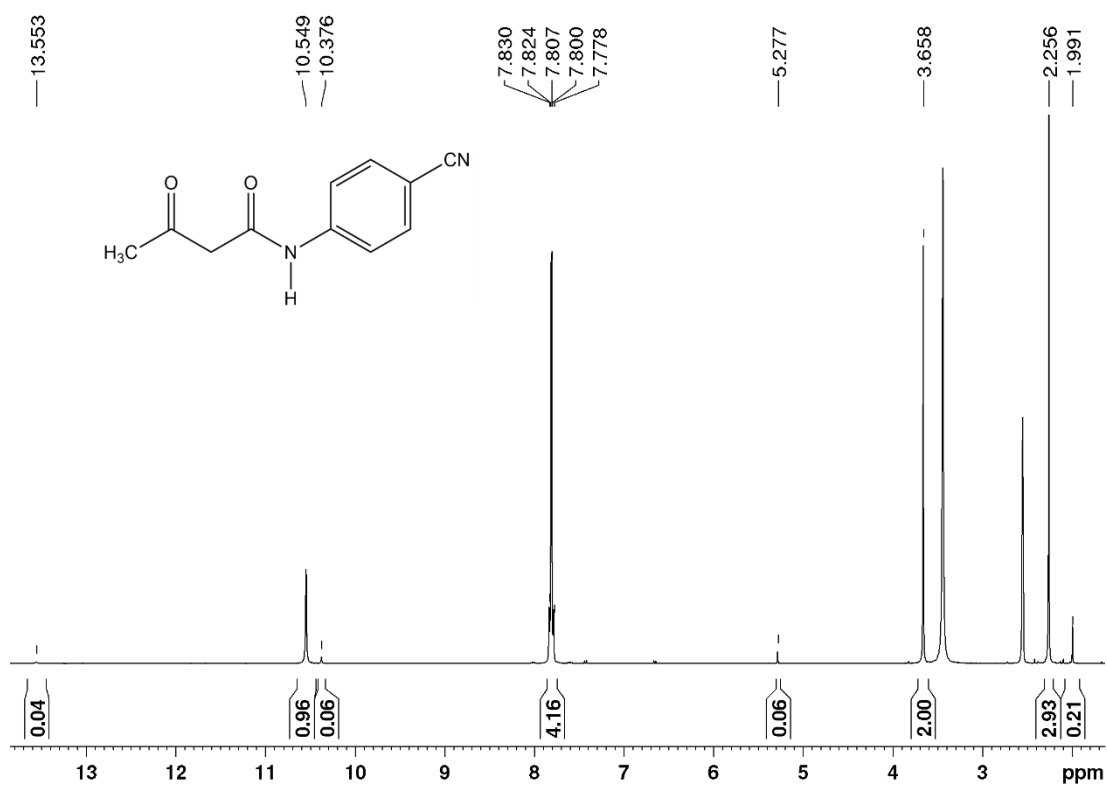
# PŘÍLOHY



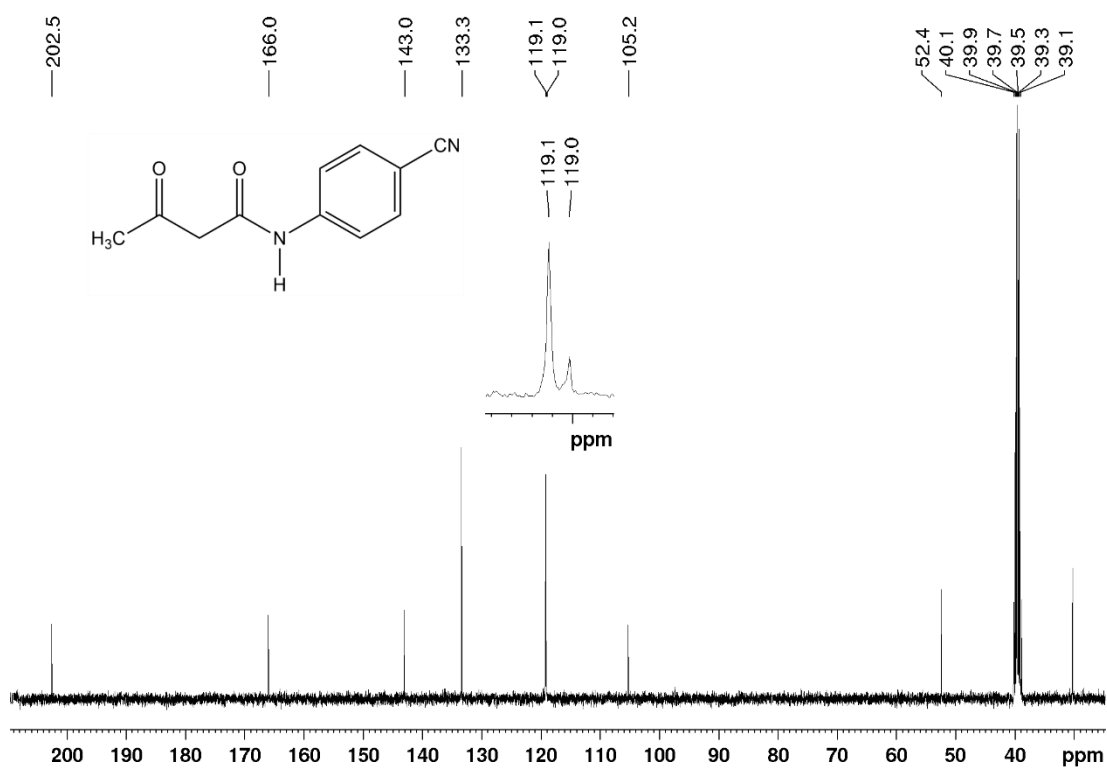
Příloha 1: 400 MHz <sup>1</sup>H NMR spektrum látky **35** v CDCl<sub>3</sub>



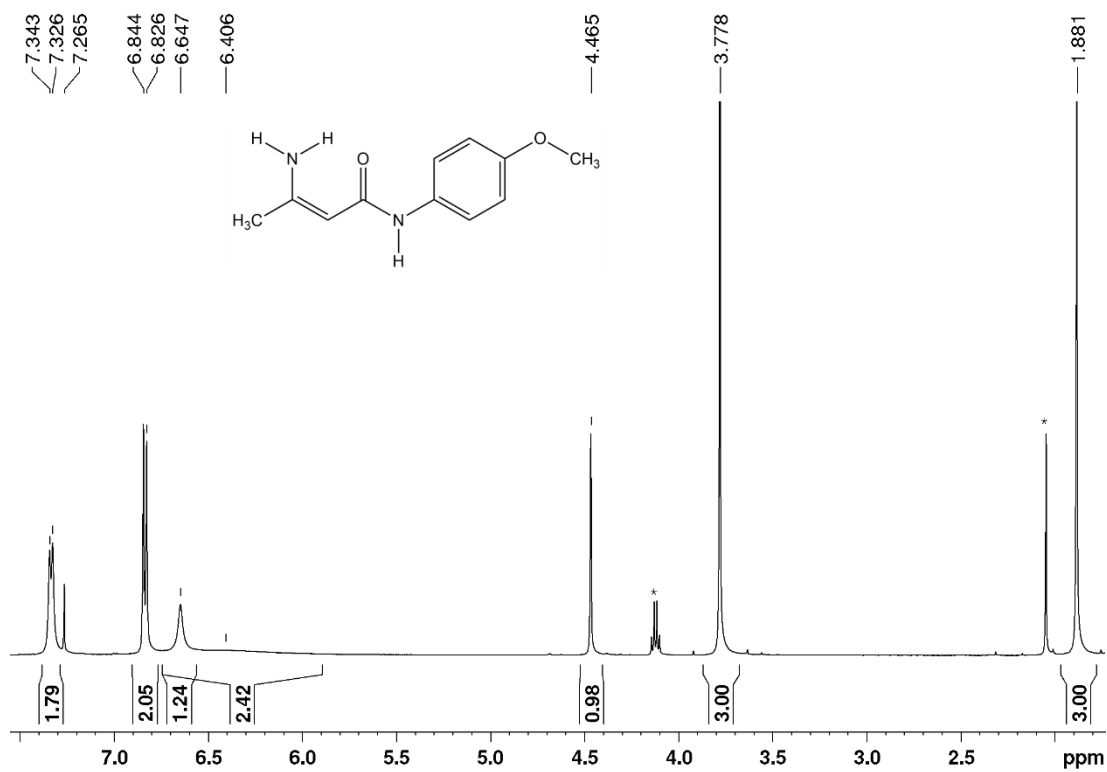
Příloha 2: 125 MHz <sup>13</sup>C NMR spektrum látky **35** v CDCl<sub>3</sub>



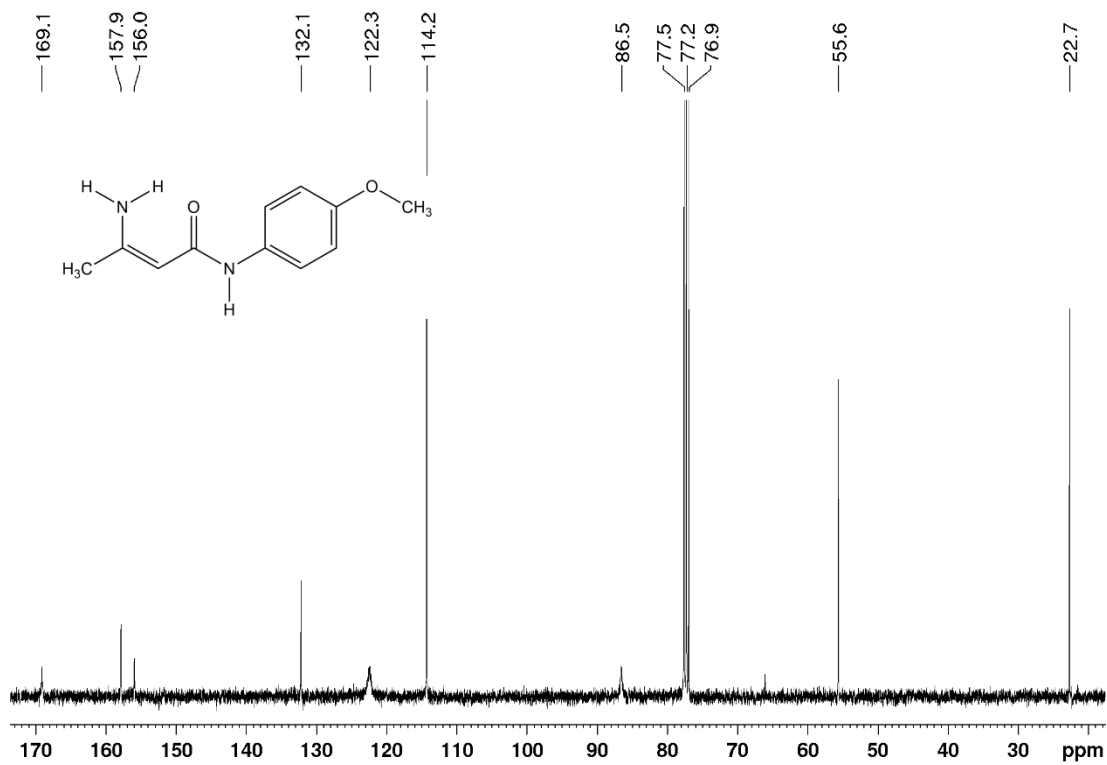
Příloha 3: 400 MHz <sup>1</sup>H NMR spektrum látky **36** v DMSO-*d*<sub>6</sub>



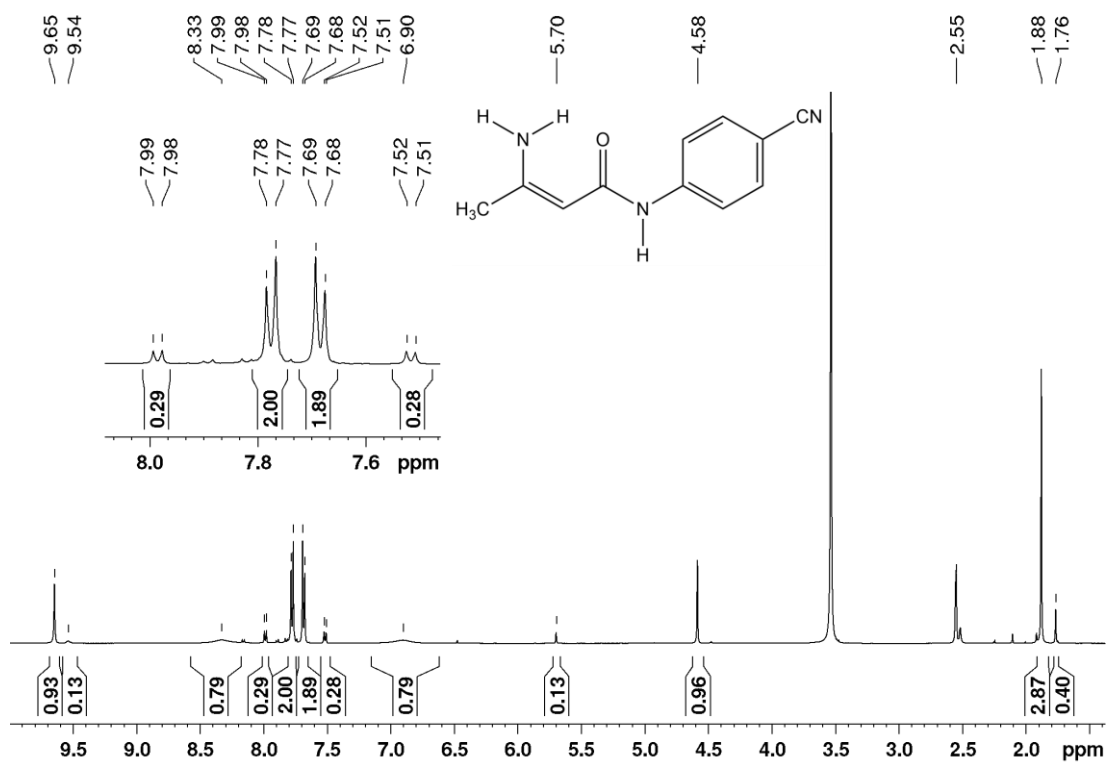
Příloha 4: 100 MHz <sup>13</sup>C NMR spektrum látky **36** v DMSO-*d*<sub>6</sub>



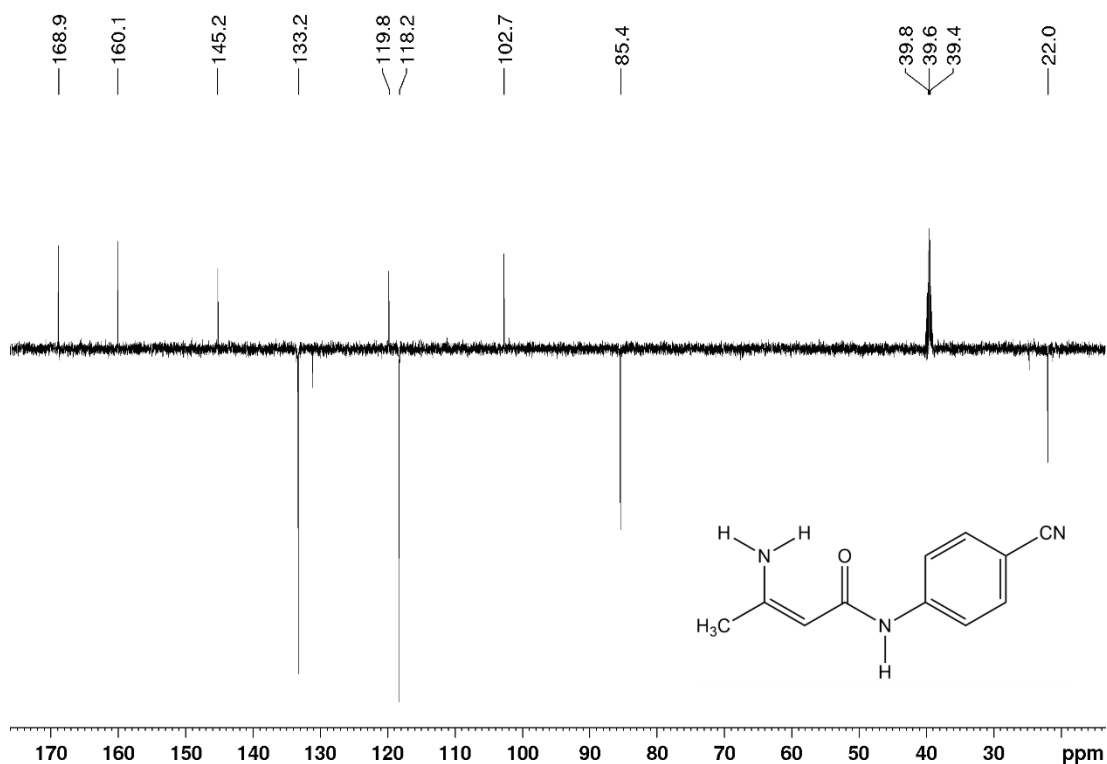
Příloha 5: 500 MHz <sup>1</sup>H NMR spektrum látky **38** v CDCl<sub>3</sub>  
signály označené hvězdičkou jsou signály ethyl-acetátu



Příloha 6: 100 MHz <sup>13</sup>C NMR spektrum látky **38** v CDCl<sub>3</sub>

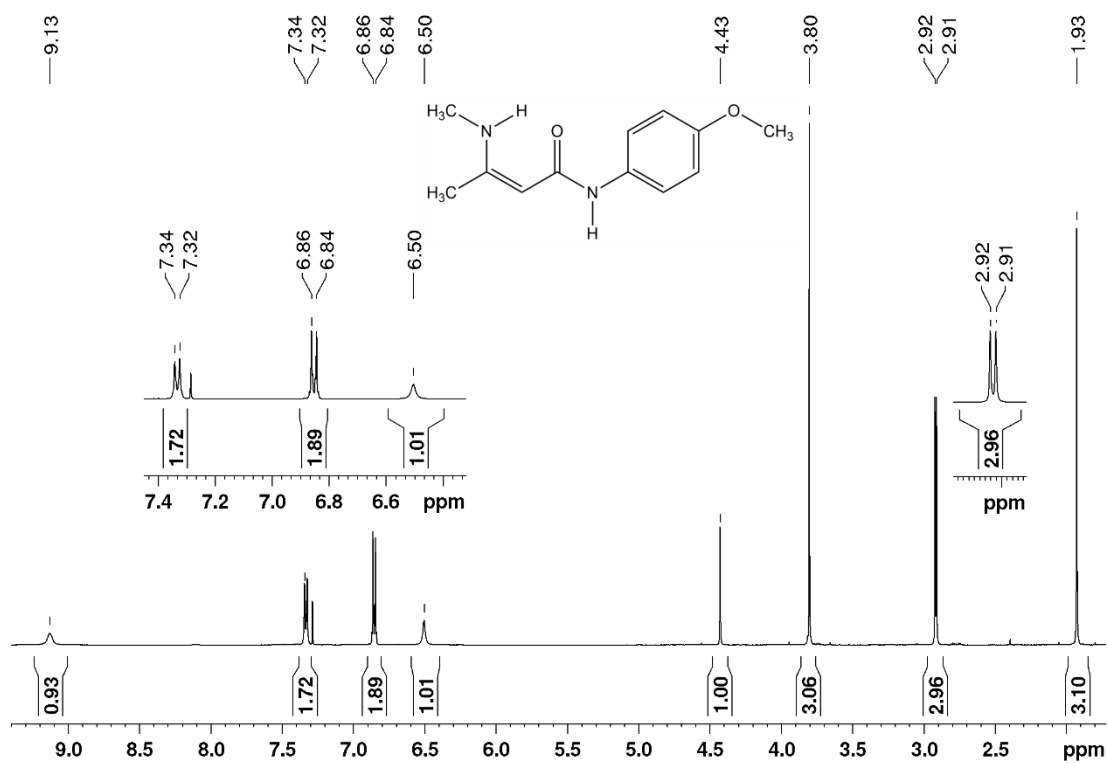


Příloha 7: 500 MHz <sup>1</sup>H NMR spektrum látky **39** v DMSO-d<sub>6</sub>

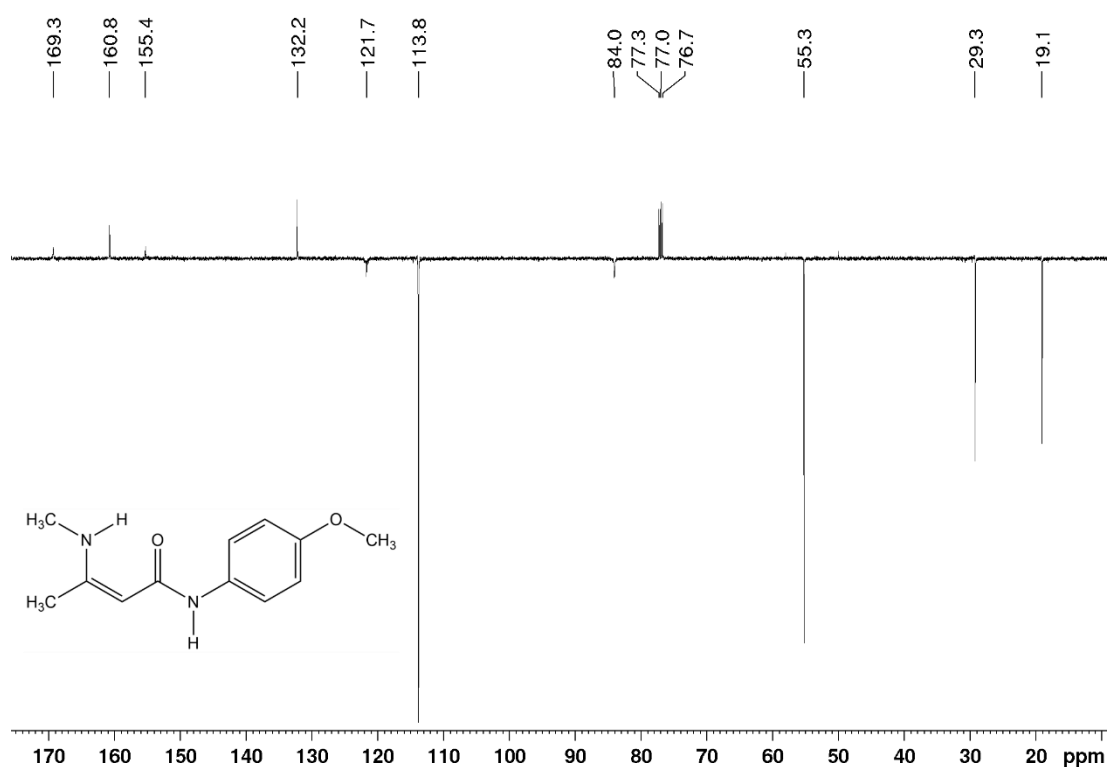


Příloha 8: 125 MHz <sup>13</sup>C NMR spektrum látky **39** v DMSO-d<sub>6</sub>

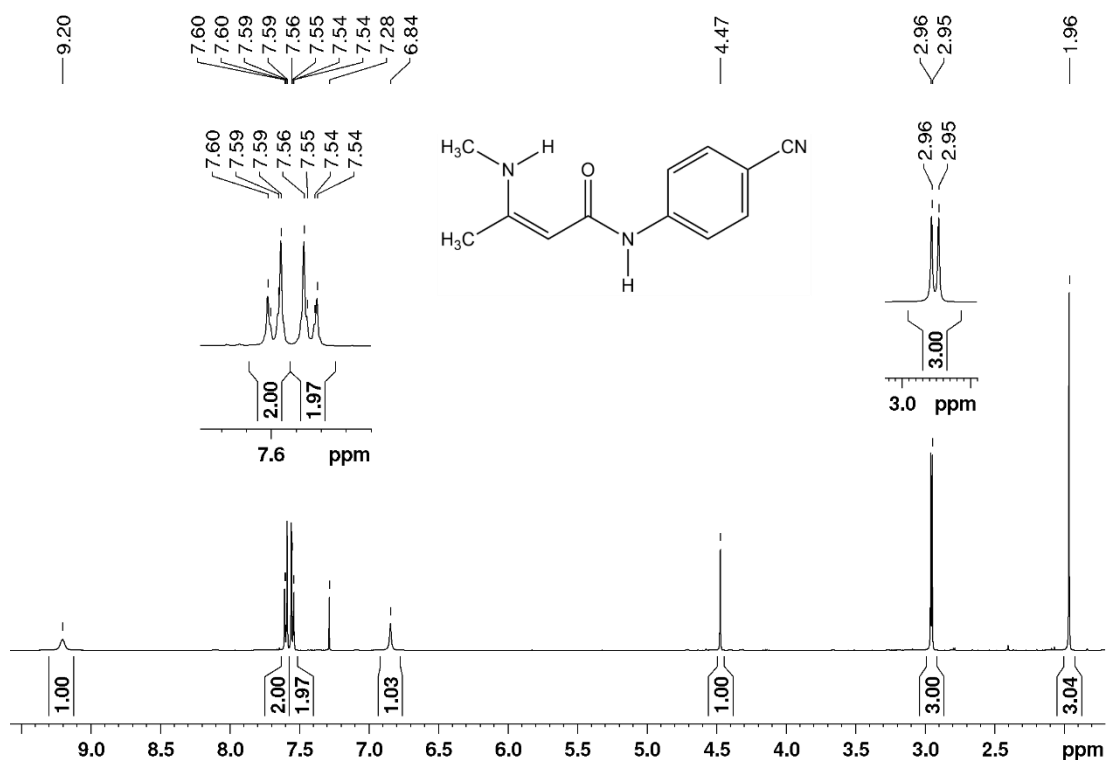




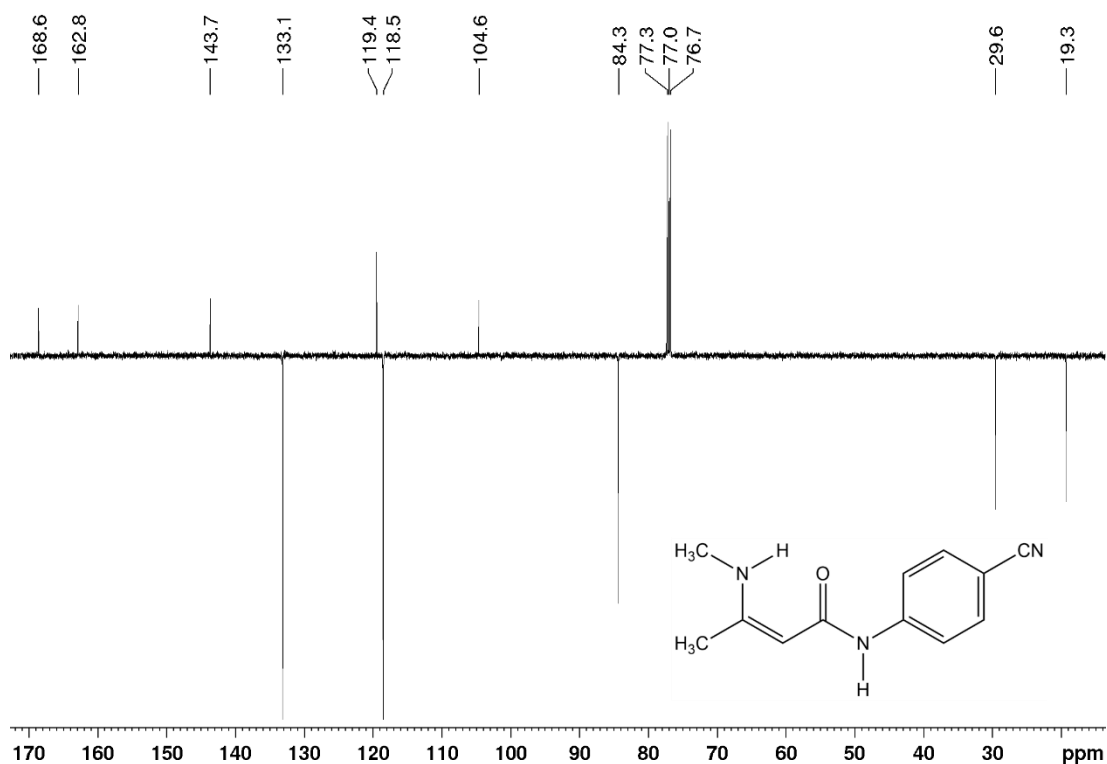
Příloha 9: 500 Hz <sup>1</sup>H NMR spektrum látky 41 v CDCl<sub>3</sub>



Příloha 10: 500 MHz <sup>13</sup>C NMR spektrum látky 41 v CDCl<sub>3</sub>



Příloha 11: 500 MHz  $^1\text{H}$  NMR spektrum látky **42** v  $\text{CDCl}_3$



Příloha 12: 125 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum látky **42** v  $\text{CDCl}_3$