

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Syntéza 3-(arylamino)but-2-enamidů
Bakalářská práce

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Synthesis of 3-(arylamino)but-2-enamides
Bachelor thesis

2023

Eliška Bejrová

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

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Eliška Bejrová**
Osobní číslo: **C20317**
Studijní program: **B0531A130012 Farmakochemie a medicínální materiály**
Téma práce: **Syntéza 3-(arylamino)but-2-enamidů**
Téma práce anglicky: **Synthesis of 3-(arylamino)but-2-enamides**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Prostudujte literaturu týkající se syntézy heterocyklických látek vycházející z 3-oxobutanamidu (acetoacetamidu) nebo *N*-methyl-3-oxobutanamidu od roku 2019 dosud a sepište literární rešerši na toto téma.
2. 3-Oxobutanamid a *N*-methyl-3-oxobutanamid podrobte reakci se třemi substituovanými aniliny.
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 Směnicí 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:

Práci s názvem Syntéza 3-(arylamino)but-2-enamidů 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 28. 6. 2023

Eliška Bejrová v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Velmi ráda bych zde poděkovala své vedoucí bakalářské práce Ing. Markétě Svobodové, Ph.D. za odborné vedení, užitečné rady, laskavost, a její nekonečnou trpělivost. Zároveň moc děkuji svému příteli, rodině a přátelům, kteří mi byli obrovskou oporou nejen během studia.

ANOTACE

Teoretická část této práce je zaměřena na syntézy heterocyklických sloučenin vycházejících z 3-oxobutanamidu nebo *N*-methyl-3-oxobutanamidu.

Experimentální část se zabývá reakcemi 3-oxobutanamidu a *N*-methyl-3-oxobutanamidu se substituovanými aniliny. Charakteristika těchto látek byla provedena s pomocí ^1H , ^{13}C NMR spekter, elementární analýzy, HRMS a teploty tání.

KLÍČOVÁ SLOVA

Acetoacetamid, *N*-methylacetoacetamid, oxoamid, enamid

TITLE

Synthesis of 3-(arylamino)but-2-enamides

ANNOTATION

The theoretical part of this work is focused on the synthesis of heterocyclic compounds from 3-oxobutanamide or *N*-methyl-3-oxobutanamide.

Experimental part deals with the reactions of 3-oxobutanamide and *N*-methyl-3-oxobutanamide with substituted anilines. These compounds were characterized by ^1H and ^{13}C NMR spectra, elemental analysis, HRMS, and melting point.

KEYWORDS

Acetoacetamide, *N*-methylacetoacetamide, oxoamide, enamide

OBSAH

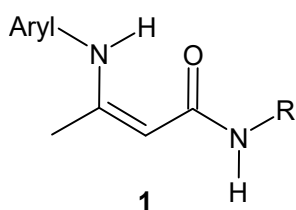
ÚVOD	10
1 TEORETICKÁ ČÁST	11
1.1 Syntézy pětičlenných heterocyklů.....	11
1.2 Syntézy šestičlenných heterocyklů	18
1.3 Syntézy kondenzovaných heterocyklů.....	25
2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	31
2.1 NMR spektra	31
2.2 Teploty tání, elementární analýzy	31
2.3 HRMS MALDI	31
2.4 Rozpouštědla a činidla	31
2.5 Syntézy	32
2.5.1 3-(4-Methoxyfenylamino)but-2-enamid (73)	32
2.5.2 3-(4-Methylfenylamino)but-2-enamid (74)	33
2.5.3 3,3'-(1,4-Fenylenbis(azandiyl))bis(but-2-enamid) (75).....	33
2.5.4 4-Ethoxy-2,2-difluor-6-methyl-1,3,2-dioxoborinan (76).....	34
2.5.5 2,2-Difluor-6-methyl-4-methylamino-1,3,2-dioxoborinan (77)	34
2.5.6 <i>N</i> -Methyl-3-oxobutanamid (3).....	35
2.5.7 3-(4-Methoxyfenylamino)- <i>N</i> -methylbut-2-enamid (78).....	35
2.5.8 <i>N</i> -Methyl-3-(4-methylfenylamino)but-2-enamid (79).....	36
2.5.9 3,3'-(1,4-Fenylenbis(azandiyl))bis(<i>N</i> -methylbut-2-enamid) (80).....	37
3 VÝSLEDKY A DISKUSE	39
4 ZÁVĚR	45
5 POUŽITÁ LITERATURA	46
6 PŘÍLOHY	50

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

Ar	Aryl
Ph	Fenyl
Cy	Cyklohexyl
EtOH	Ethanol
Me ₂ N	Dimethylamin
Et ₂ N	Diethylamin
Me ₂ SO ₄	Dimethylsulfát
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy (Hmotnostní spektroskopie s vysokým rozlišením)
DMSO	Dimethylsulfoxid
NMR	Nukleární magnetická rezonance
AcOH	Kyselina octová
THF	Tetrahydrofuran
SEO	Jednoelektronová oxidace (single electron oxidation)
Et ₂ O	Diethylether
NBS	<i>N</i> -Bromsukcinimid
EtONa	Ethanolát sodný
MeCN	Acetonitril
DBU	1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DPP	Difenyl-fosfát
KHMDS	Bis(trimethylsilyl)amid draselný
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxyl
(<i>R</i>)-TRIP	(<i>R</i>)-3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylfenyl)-1,1'-binaftyl-2,2'-diyl-hydrogenfosfát
Ni(acac) ₂	Acetylacetonát nikelnatý
<i>tert</i> -BuOLi	<i>Terc</i> -butoxid lithný
<i>i</i> -Pr	Isopropyl

ÚVOD

3-(Arylamino)but-2-enamidy **1** jsou sloučeniny obsahující systém N–C=C–C=O. Patří do skupiny α,β -nenasycených sloučenin zvaných polarizované ethyleny. To jsou látky, které mají elektronakceptorní skupinu na jednom konci dvojné vazby a na druhém pak elektrondonorní skupinu. V případě této práce je elektronakceptorní skupinou amidická funkční skupina a elektrondonorní skupinou substituovaná aminoskupina. Opačné účinky přítomných substituentů způsobují polarizaci dvojné vazby, a tím i brzděnou rotaci okolo dvojné vazby. V důsledku brzděné rotace mohou enaminoamidy existovat ve více geometrických izomerech.



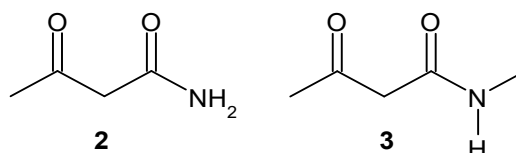
R = H, Me

Obrázek 1: Obecná struktura 3-(arylamino)but-2-enamidu

Syntéza 3-(arylamino)but-2-enamidů **1** vychází z 3-oxoamidů a jejich reakcí s aminy. Jak enaminoamidy **1**, tak výchozí 3-oxoamidy mohou a jsou využívány v syntéze heterocyklických sloučenin. (např. 2-pyridonů^[1], pyrrolin-4-onů^[2], oxopiperidinů^[3], chinolinů^[4], indolů^[5,6], naftyridinů^[7] a dalších).

1 TEORETICKÁ ČÁST

Tato část se zabývá syntézami heterocyklických sloučenin vycházejících z 3-oxobutanamidu (**2**) nebo *N*-methyl-3-oxobutanamidu (**3**) od roku 2019 a je rozdělena do tří podkapitol. První podkapitola je zaměřena na syntézy pětičlenných heterocyklů. V další podkapitole jsou diskutovány syntézy šestičlenných heterocyklů. Poslední část je zaměřena na syntézy kondenzovaných heterocyklů.



Obrázek 2: Struktura výchozích oxoamidů

1.1 Syntézy pětičlenných heterocyklů

Skupina čínských autorů publikovala v roce 2022 práci^[2] zabývající se způsobem přípravy pyrrolin-4-onů ze snadno dostupných acyklických prekurzorů. Syntéza vychází z 2-brom-3-oxoamidů, které byly připraveny z 1,3-dikarbonylových sloučenin, zde *N*-methyl-3-oxobutanamid (**3**), a NBS^[8] (Schéma 1).

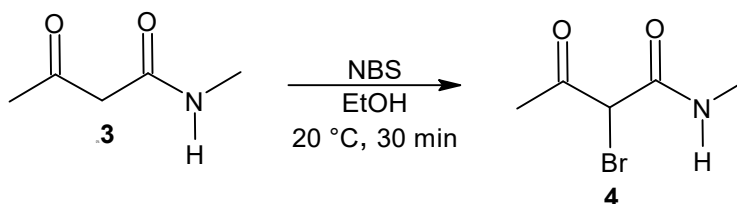


Schéma 1: Příprava bromamidu

Připravený α -bromoxoamid (**4**) reaguje s anilinem v prostředí EtONa za vzniku heterocyklického produktu **6** (Schéma 2).^[2]

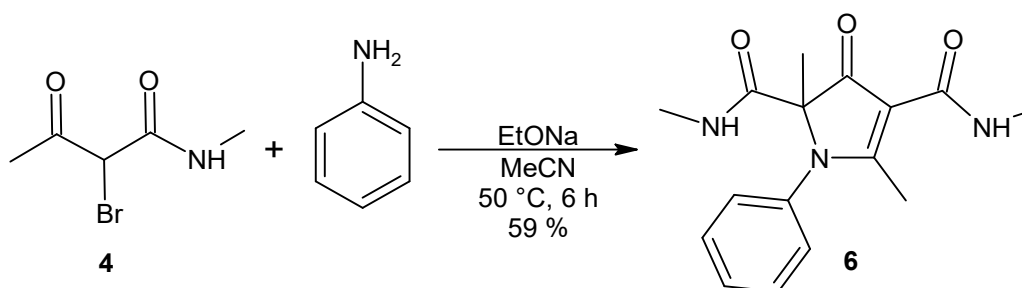


Schéma 2: Syntéza pyrrolin-4-onu

Jedná se o cykloadiční [2+1+2] reakci^[2] (Schéma 3), která začíná nukleofilní substitucí atomu bromu výchozího bromamidu **4** anilinem v prostředí EtONa. Vzniká sekundární amin jako směs

keto-enol tautomerů 7/7'. Dusík aminoskupiny sloučeniny 7/7' atakuje karbonylový uhlík (C3) amidu 4 a po eliminaci molekuly vody z meziprojektu 8 vzniká β -aminoakrylamid 9. Následuje intramolekulární cyklizace za vzniku struktur 10 a 10'. V bazickém prostředí dochází k dehydrobromaci 10' vedoucí k intermediátu 11, u něhož dochází k přesmyku methylskupiny a vzniká pyrrolin-4-on 6.

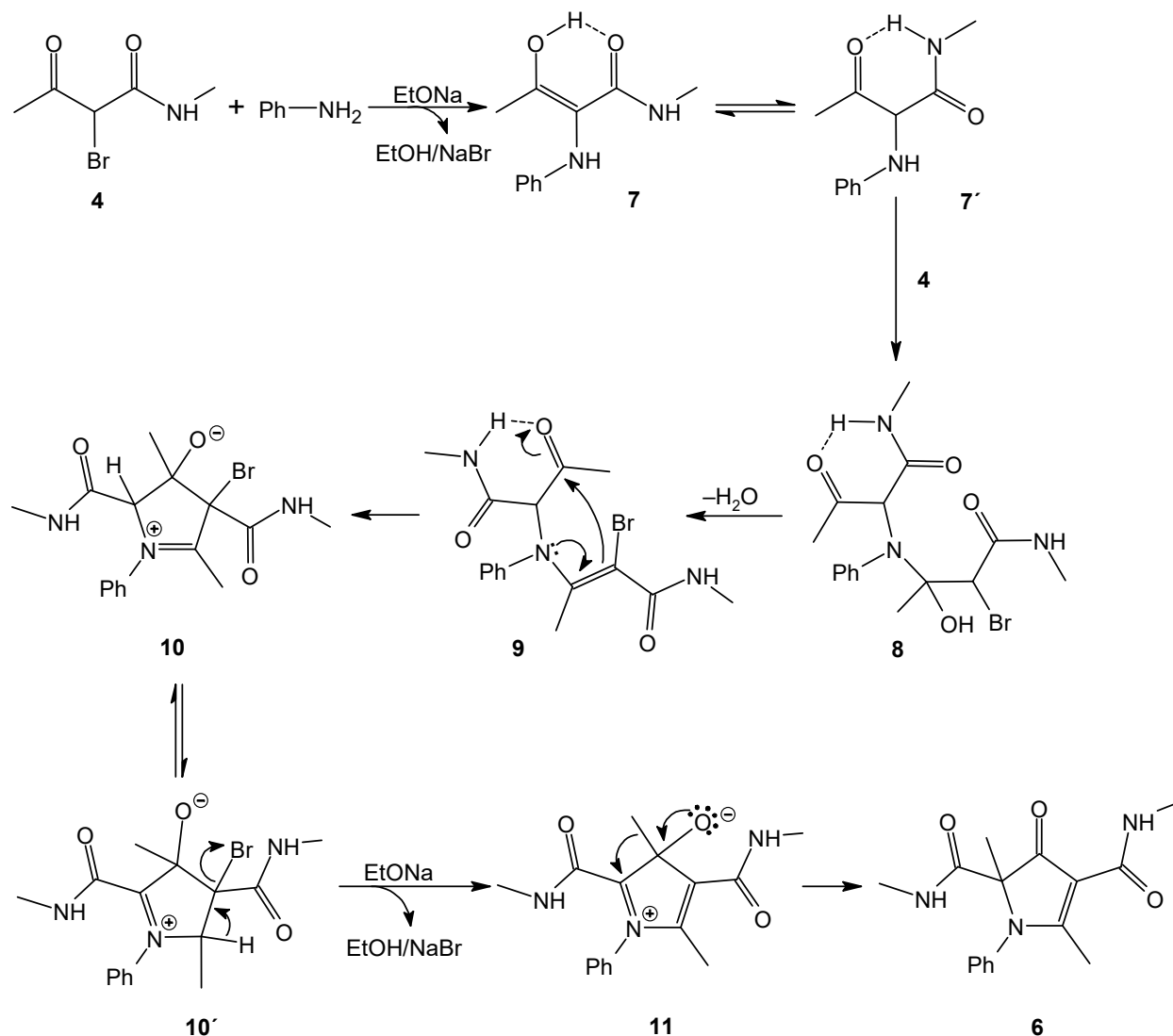


Schéma 3: Mechanismus cykloadiční [2+1+2] reakce

Autoři dalšího článku se zabývali syntézou pyrrolin-2-onů^[9] (Schéma 4). Výchozí acetoacetamid (2) reaguje s cyklohexylisokyanidem (12) a za katalýzy nikelnatým komplexem Ni(acac)₂ v bazickém prostředí vzniká struktura 13. Použitou bází je zde bis(trimethylsilyl)amid draselný (KHMDs). Autoři uvádějí, že mohou být použity i jiné báze (např.: *tert*-BuOLi nebo NaH), ale reakce proběhne s podstatně nižšími výtěžky. Jako oxidovadlo byl použit 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO) společně se vzduchem,

přičemž právě tato kombinace oxidovadel má klíčový vliv na průběh reakce. TEMPO navíc zabraňuje polymeraci isokyanidu.

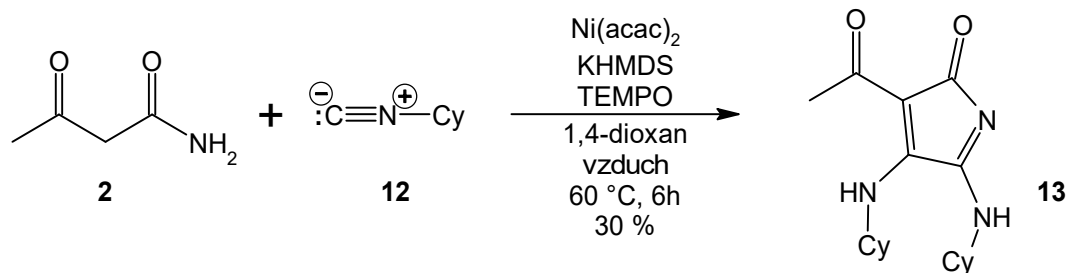
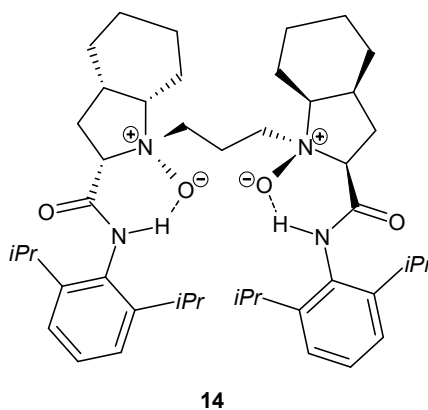


Schéma 4: Syntéza pyrrolin-2-onu

V roce 2019 byla v časopise *Organic Letters* představena metoda pro syntézu chirálních 3-acyl-3,4-epoxy-5-hydroxypyrrolidin-2-onů^[10]. Jedná se o analogii Darzensovy kondenzace, přičemž pro získání opticky aktivních sloučenin byl použit speciální katalyzátor. Jedná se o chirální Lewisovu kyselinu odvozenou od *N,N'*-dioxidu a kovových solí. Na skelet ligandu **14** (Obrázek 3) jsou koordinovány soli kovů, v tomto případě soli ytterbia, které poskytovaly, v porovnání s dalšími běžně používanými kovy, lepší enantioselektivitu i diastereoselektivitu.



Obrázek 3: Ligand chirálního katalyzátoru

Syntéza spočívá v reakci glyoxalu **15** nebo **17** s α -brom- β -oxoamidů **4** nebo **5**. Výchozí bromamidy byly připraveny bromací^[10,11] příslušného oxoamidu *N*-bromsukcinimidem v tetrahydrofuranu za přítomnosti hydrogensíranu sodného (Schéma 5).

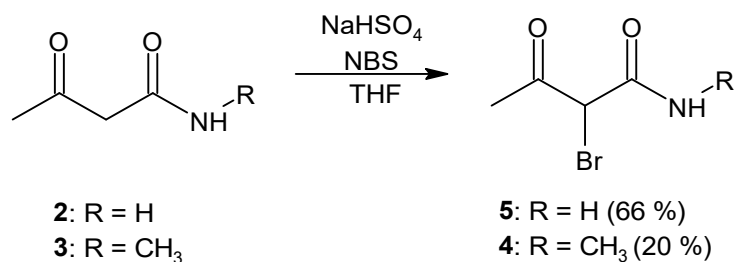


Schéma 5: Příprava bromamidů

Získaný *N*-methyl- α -bromoacetamid (**4**) reaguje s fenylglyoxalem (**15**) (**Schéma 6**) a za katalýzy komplexem *N,N'*-dioxid–Yb(OTf)₃ vzniká odpovídající produkt **16**^[10].

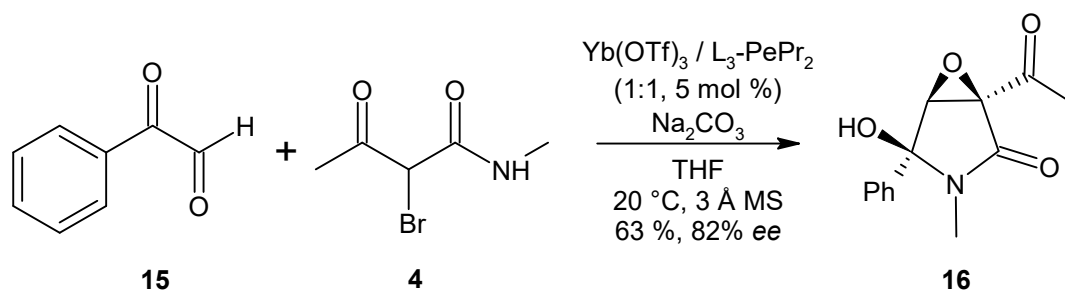


Schéma 6: Syntéza chirálního pyrrolidin-2-onu

Autoři ukazují uplatnění reakce v praxi^[10], a to při syntéze biologicky aktivní molekuly Berkeleyamidu D (**19**). Počátečním krokem je kondenzace α -bromoacetamidu (**5**) s isopropylglyoxalem (**17**) (**Schéma 7**). Reakce je opět katalyzována komplexem *N,N'*-dioxid–Yb(OTf)₃ a poskytuje chirální heterocyklický produkt **18**.

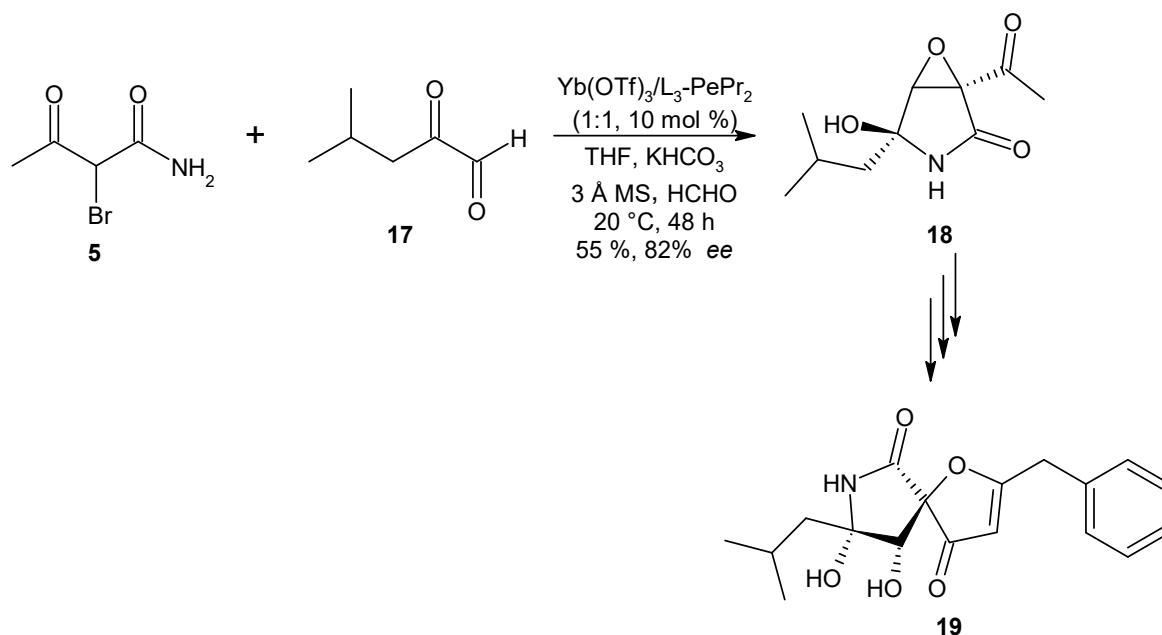


Schéma 7: Mezikrok syntézy Berkeleyamidu D

Mechanismus^[10] zachycuje následující schéma (**Schéma 8**). V bazickém prostředí dochází k tvorbě karbaniontu **20** z výchozího α -bromamidu. Katalyzátor aktivuje karbonylovou skupinu glyoxalu a vzniklý aniont **20** tak může lépe karbonylovou skupinu atakovat. Vzniká meziprodukt **21**. Následně probíhá intramolekulární nukleofilní substituce a vytváří se epoxidový kruh **22**. V posledním kroku probíhá intramolekulární cyklizace.

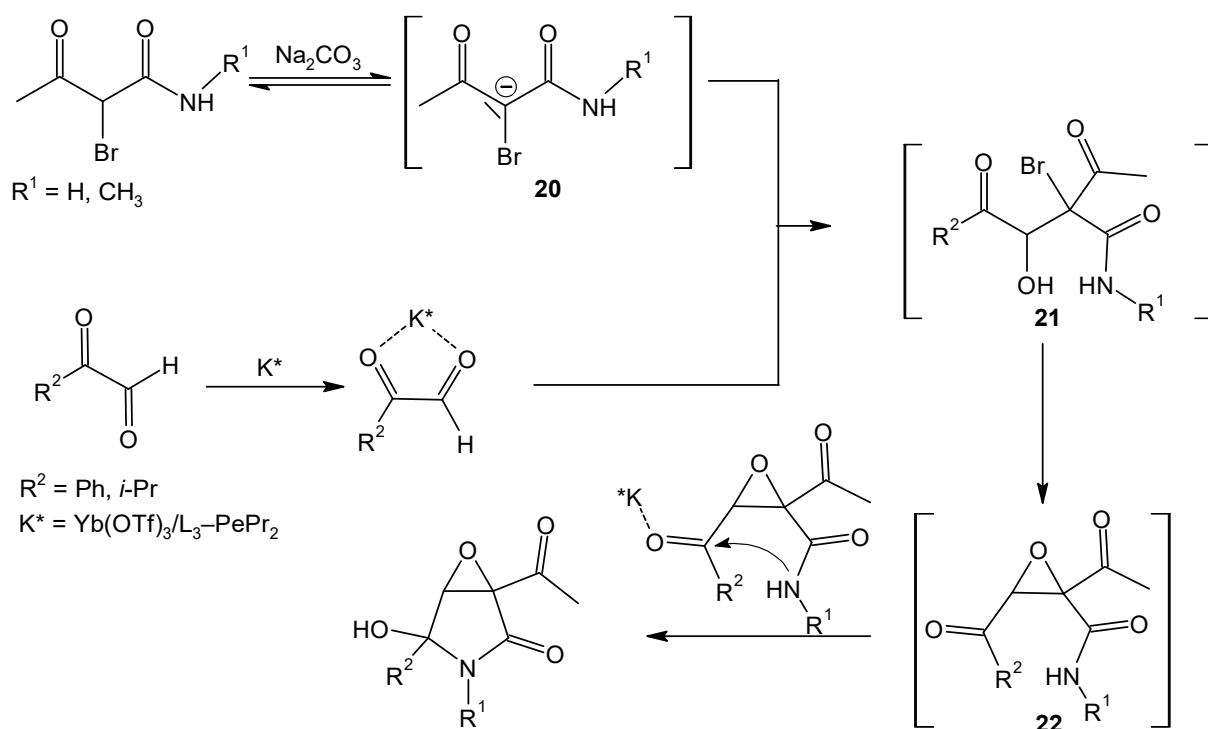


Schéma 8: Mechanismus vzniku pyrrolidin-2-onů při použití chirálního katalyzátoru

Další izolovanou sloučeninou vycházející z 3-oxoamidu (**2**) je ethyl-2-amino-5-karbamoyl-4-methylthiofen-3-karboxylát (**24**) připravený jako meziprodukt syntézy thienopyrimidinového derivátu^[12]. Východí oxoamid **2** kondenzuje s ethyl-2-kyanacetátem (**23**) v ethanolu za přítomnosti diethylaminu a síry a vzniká pětičlenný heterocyklický kruh **24**. Reakci zachycuje následující schéma (**Schéma 9**).

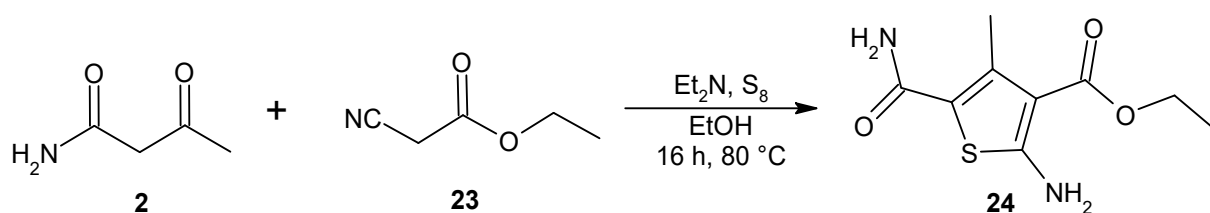


Schéma 9: Syntéza thiofenového kruhu

Autoři patentu z roku 2019^[13] využili *N*-methylacetoacetamid (**3**) k syntéze peptidického řetězce nesoucí triazolový kruh **26**. Východí amid kondenzuje s azidovou skupinou ve struktuře peptidu **25** za katalýzy DBU-acetátem.

Analogickou reakcí vzniku triazolu (**Schéma 10**) popsali autoři v časopise *Green Chemistry*^[14]. Reakce *N*-methylacetoacetamidu (**3**) a peptidu **25** byla provedena v iontové kapalině bez kovového katalyzátoru. Výsledný triazin **26** byl získán ve výtěžku 76 %. Ukázalo se, že tato reakce vykazuje dobrou toleranci vůči vodě a vzduchu. Pokud reakce probíhala v systému iontová kapalina/voda (5:1 mol·mol⁻¹), byl výtěžek srovnatelný. Jestliže byl podíl

vody vyšší (iontová kapalina/voda, 1:1 mol·mol⁻¹), došlo k výraznému snížení výtěžku. Autoři se domnívají, že vzhledem k tomu, že použitá iontová kapalina podporuje cykloadici volných peptidů, by mohla být tato metoda zajímavá pro vývoj nových biokonjugačních reakcí na komplexních biomolekulách.

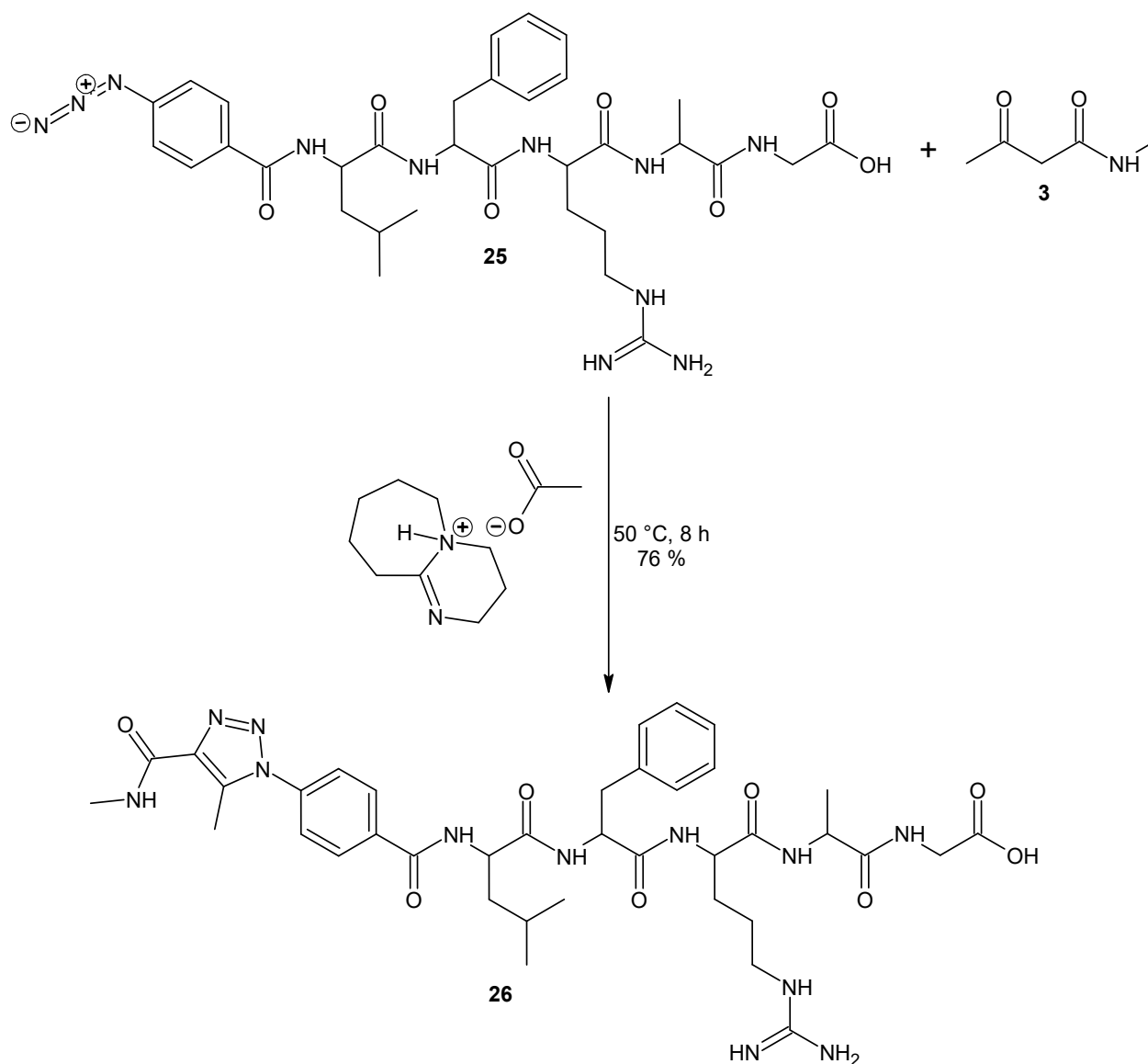


Schéma 10: Vznik triazolu v peptidickém řetězci

Následující syntéza (**Schéma 11**) byla čínskými autory publikována v roce 2019^[15]. Jedná se o cykloadiční reakci mezi azido-1,3,5-triaziny **27** a aktivovanými methylenovými sloučeninami, například acetoacetamidem (**2**). Zajímavé je, že mechanismus je řízen použitým rozpouštědlem. Pokud je reakce prováděna ve vodném prostředí, vznikají substituované triazoly **28**, pokud je ale provedena v aprotickém rozpouštědle (např.: DMSO), jsou produktem diazosloučeniny.

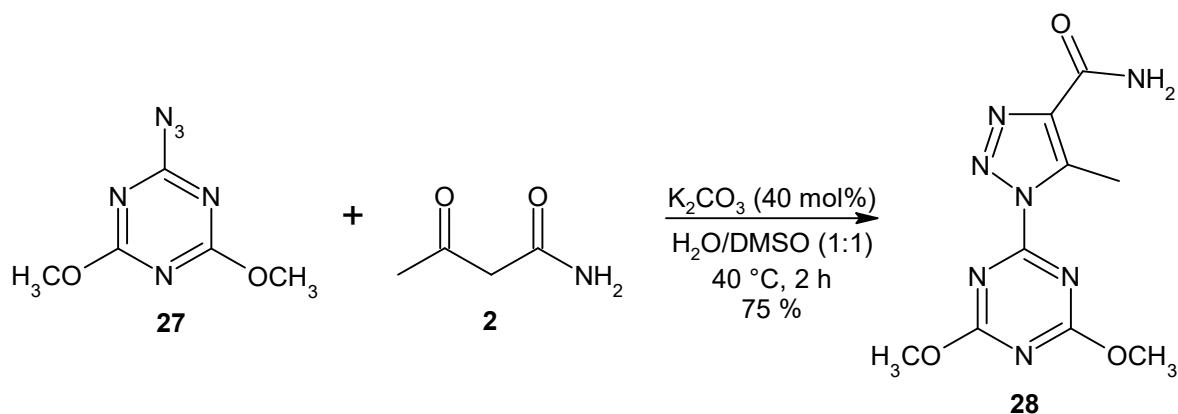


Schéma 11: Vznik triazolu z azidu

Autoři navrhli následující mechanismus (Schéma 12)^[15]. Aktivovaná methylenová sloučenina je převedena na enolát **29**, který reaguje s azidovou skupinou triazinu **27** ve smyslu nukleofilní adice. V dalším kroku poskytne voda proton do vazby s aniontem dusíku za vzniku intermediátu **30**. Následuje atak volného elektronového páru dusíku sloučeniny **30** na karbonylový uhlík acetylskupiny a přesun protonu z atomu dusíku na atom kyslíku. Posledním krokem je eliminace molekuly vody z **31**.

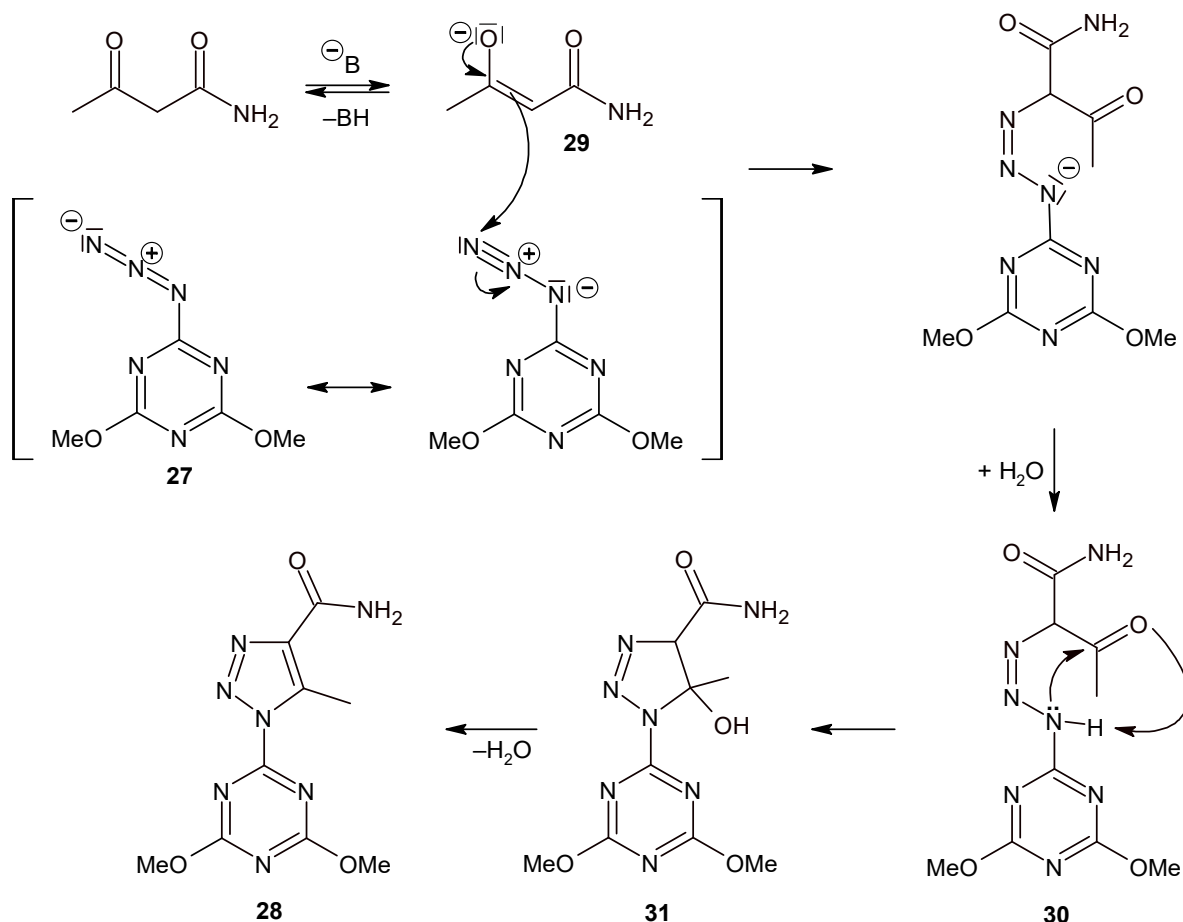


Schéma 12: Mechanismus cykloadiční reakce triazinu s acetoacetamidem

1.2 Syntézy šestičlenných heterocyklů

Skupina ruských autorů v roce 2020 publikovala práci zabývající se syntézou oxopiperidinů^[3]. Syntéza vychází z oxoamidu **2**, který reaguje s různě substituovanými aromatickými aldehydy **32** v poměru 2:1 v prostředí ethanolu a za přítomnosti piperidinu. Piperidinkarboxamidy **33a–d** byly izolovány, pokud byly na jádře aromatického aldehydu v *para* – pozici přítomny silné elektrondonorní substituenty (například Me₂N, Et₂N), anebo pokud byl jako karbonylová sloučenina použit 2-brombenzaldehyd. Při použití jinak substituovaných aldehydů byly produktem cyklohexankarboxamidy. Reakční sekvenci zachycuje následující schéma (Schéma 13).

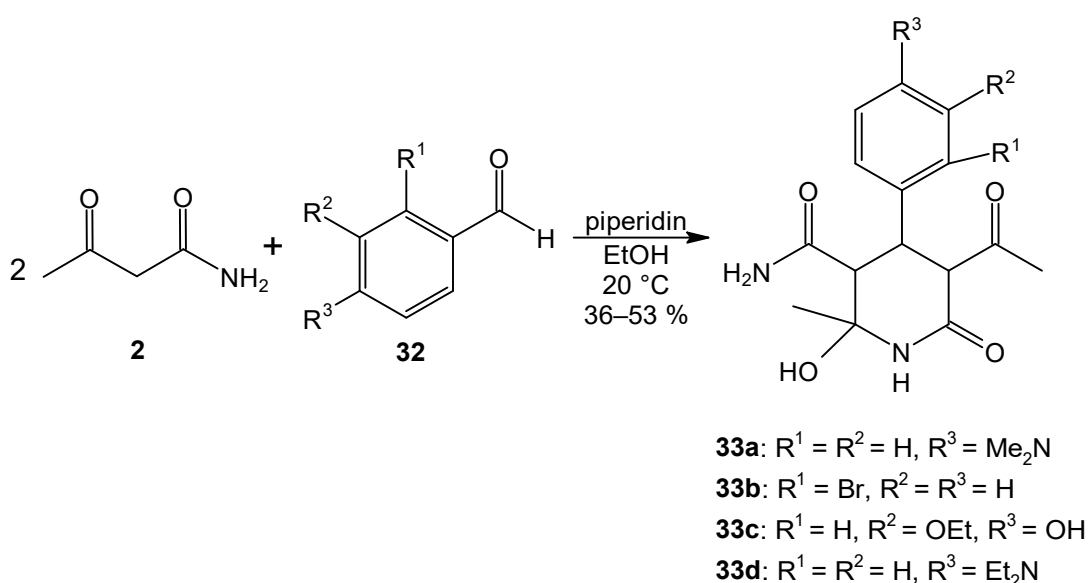


Schéma 13: Syntéza oxopiperidinu

Mechanismus (Schéma 14) spočívá v aldolové kondenzaci acetoacetamidu (**2**) s aromatickým aldehydem **32**, která po odštěpení molekuly vody vede k nenasycenému 1,3-diketonu **34**.^[3] Následně se aduje druhá molekula amidu ve smyslu Michaelovy adice na aktivovanou dvojnou vazbu oxoamidu **2** za vzniku 1,5-diketonu **35**, který v prostředí báze podléhá intramolekulární cyklizaci, což vede ke vzniku odpovídajícímu piperidinonu **33**.

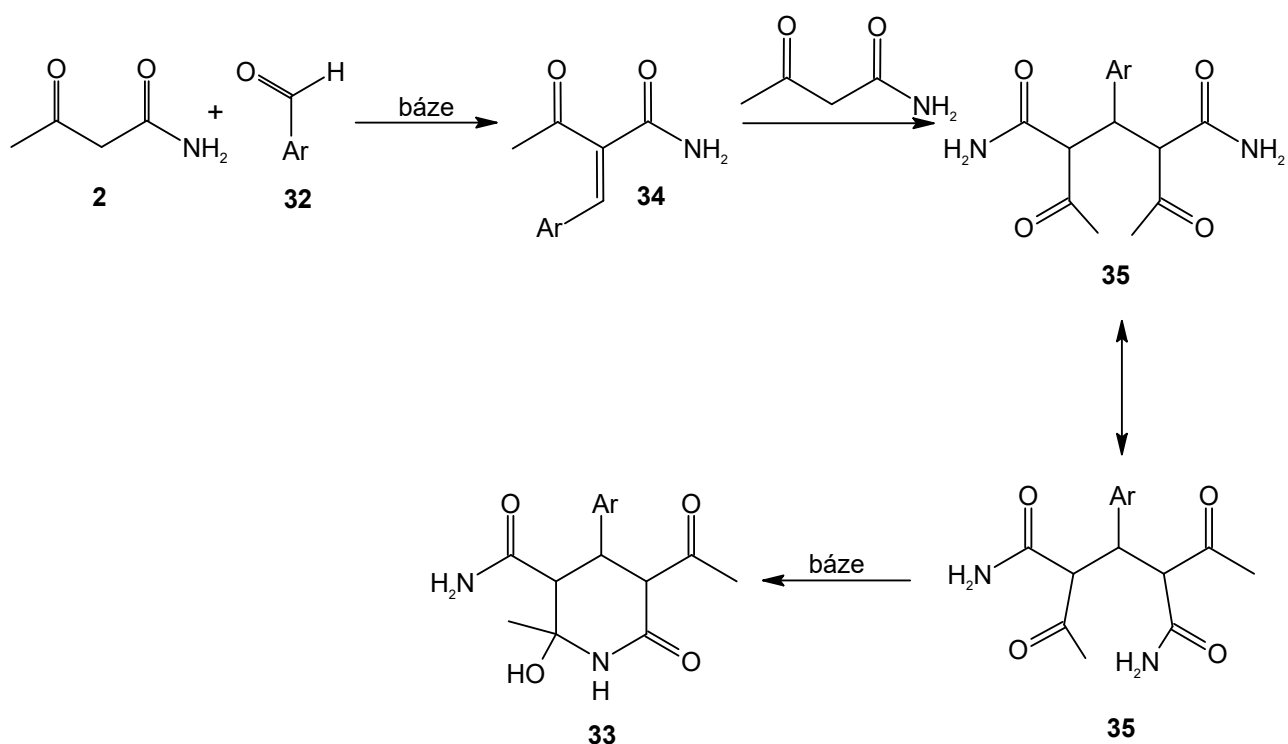


Schéma 14: Mechanismus syntézy oxopiperidinu

U získaných sloučenin **35** byly studovány antimikrobiální účinky^[3]. Jako referenční skupiny byly zvoleny bakterie *Escherichia coli* a *Staphylococcus aureus*. Z dosažených výsledků vyplývá velmi nízká antimikrobiální aktivita uvedených látek.

V časopise *Russian Journal of Organic Chemistry* byla publikována práce využívající acetoacetamid (**2**) k přípravě derivátů 2-pyridonu^[16] (Schéma 15). Výchozí látka **2** v přítomnosti triethylaminu v ethanolu při 20 °C dimerizuje a vzniká intermediát **36**. Ten je za daných reakčních podmínek nestálý a cyklizací poskytuje strukturu **37**. Reakcí **37** s bromem v ledové kyselině octové a při ozařování 500 W lampou vzniká regioselektivně 5-brom-1,6-dihydropyridin **38**. Alkylace substituovaného dihydropyridinu **38** dimethylsulfátem v DMSO při 20 °C v prostředí vodného KOH probíhá regioselektivně na kyslíku za vzniku 5-brom-6-methoxy-2,4-dimethylnikotinamidu (**39**). Při použití fenylacetyl bromidu (**40**) jako alkylačního činidla vzniká směs izomerních produktů – 5-brom-6-(2-fenyl-2-oxoethoxy)-2,6-dimethylnikotinamid (**41**) a 5-brom-1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-2,4-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-karboxamid (**42**), a to v poměru 6:4.

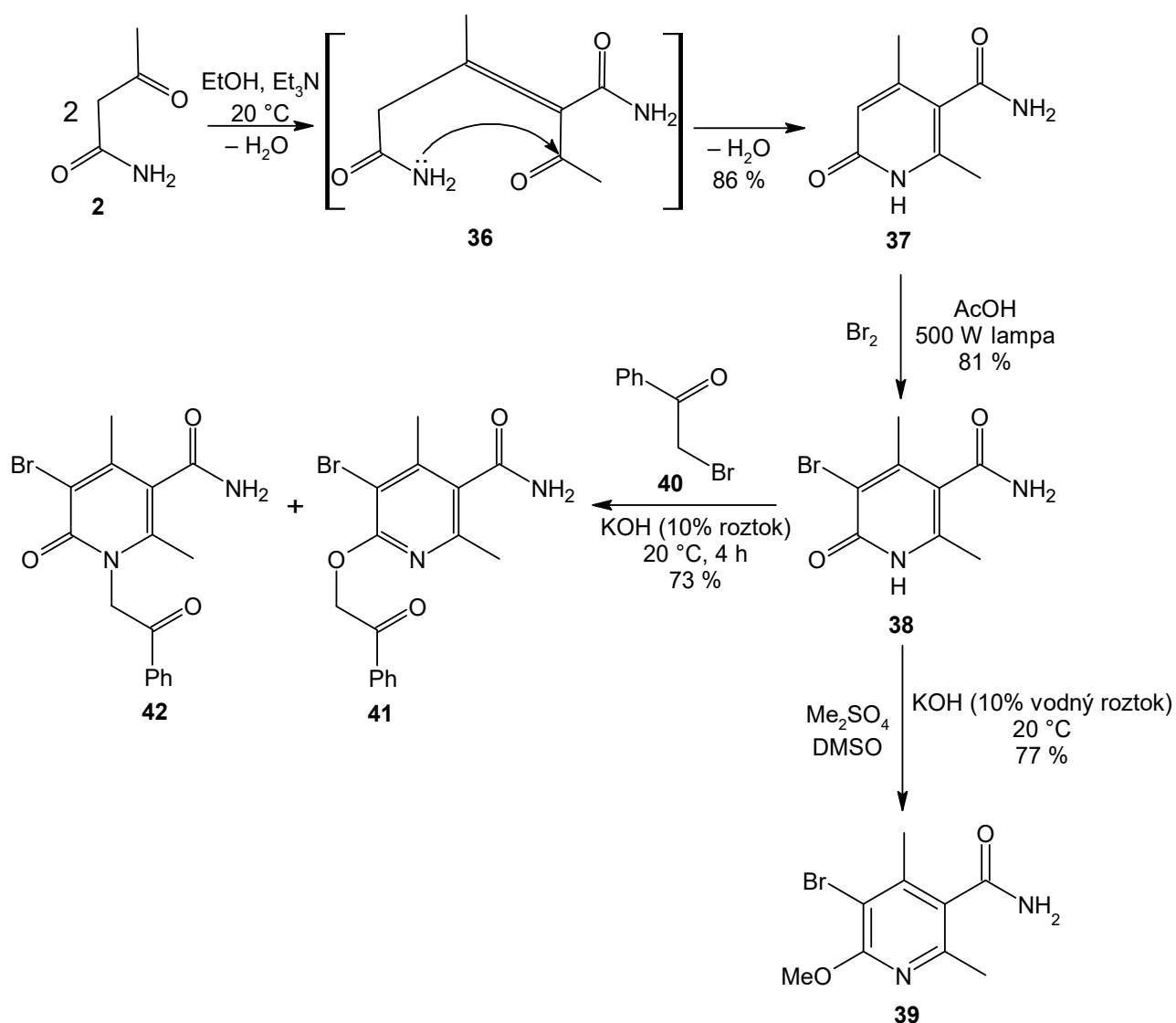


Schéma 15: Syntéza 2-pyridonu a jeho derivátů

Autoři článku z roku 2021 představují metodu syntézy dihydropyrimidinonů za podmínek Biginelliho reakce (Schéma 16)^[17]. Močovina nejprve reaguje s pětičlenným heterocyklickým aldehydem **43**. Následně byl přidán acetoacetamid (**2**) (za vhodné katalýzy mohou být použity i diketony, keto-thioestery, keto-fosfonáty anebo keto-1,3-oxazoly). Jako katalyzátor byl použit ZnCl_2 . Tímto způsobem byly připraveny čtyři produkty **44a–d**.

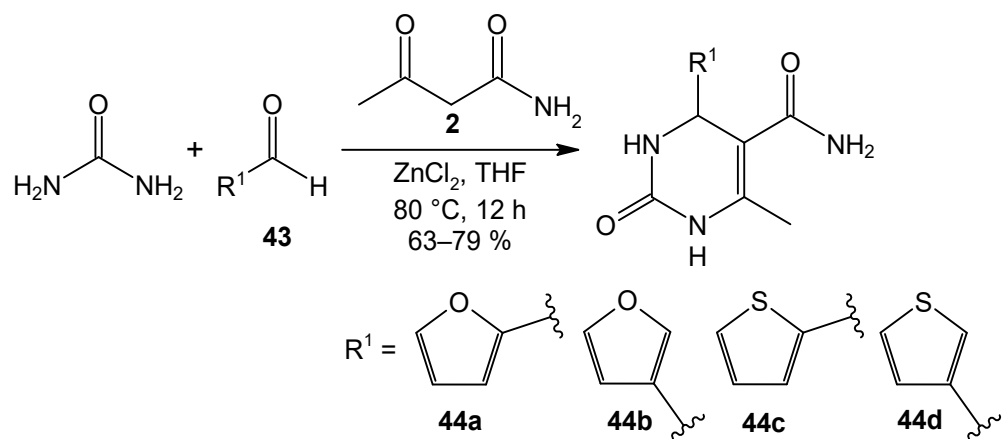


Schéma 16: Vznik pyrimidinonu za podmínek Biginelliho reakce

Mechanismus (Schéma 17) spočívá v nukleofilní adici močoviny na aldehyd **43** za vzniku nestabilního aminoalkoholu **45**. V přítomnosti kyseliny podléhá intermediát **45** dehydrataci a vzniklá uroniová sůl **46** reaguje s enolformou acetoacetamidu. Následuje cyklizační reakce meziproductu **47**, kdy dochází k nukleofilnímu ataku karbonylové skupiny.

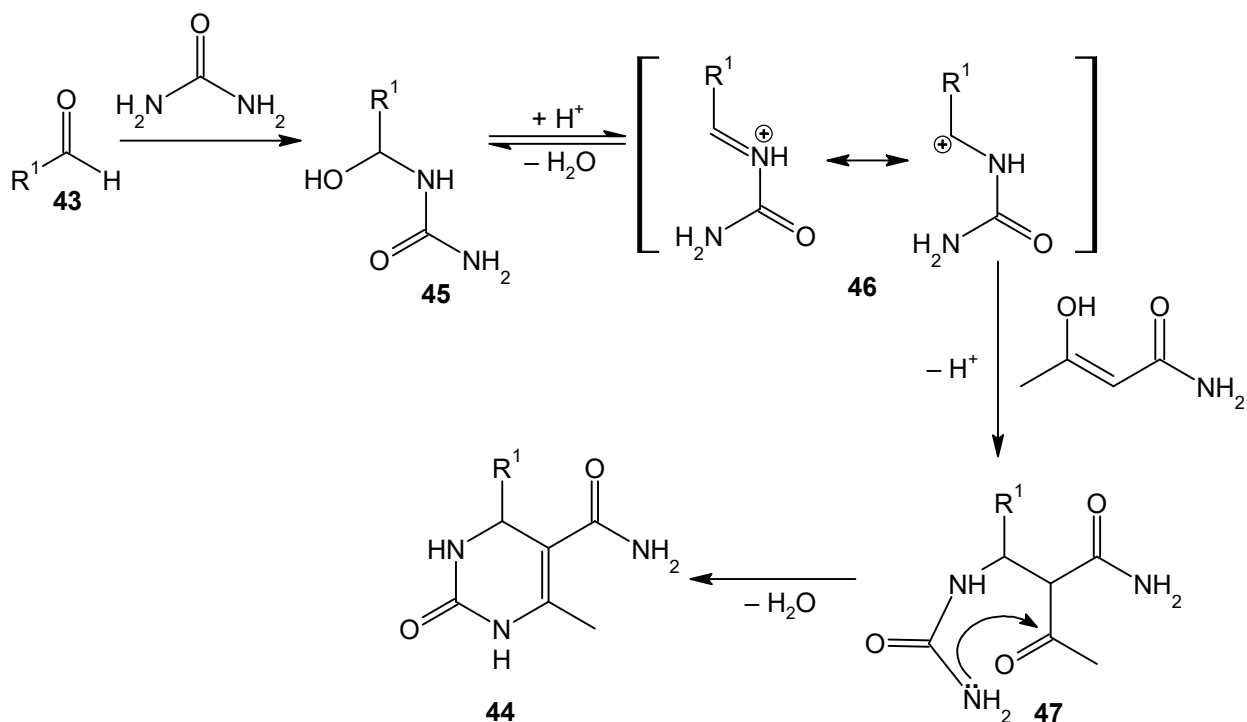


Schéma 17: Mechanismus Biginelliho reakce vedoucí k pyrimidinonu

U získaných struktur **44** byla studována afinita^[17] ke čtyřem androgenním receptorům (podtypy A₁, A_{2A}, A_{2B}, a A₃). Uvedené sloučeniny vykazovaly v porovnání s dalšími připravenými deriváty nižší aktivitu.

Následující článek^[18] se zabývá syntézou borových heterocyklů. Z oxoamidů byla připravena série β -enaminoamidů, které reakcí s diazonium-tetrafenylboráty poskytly šestičlenné heterocyklické součineniny s atomem boru uvnitř kruhu. Výchozí látkou může být například acetoacetamid (**2**) (Schéma 18) nebo *N*-methylacetoacetamid (**3**) (Schéma 19), z nichž byly reakcí s NH_3 anebo s CH_3NH_2 připraveny odpovídající enaminoamidy (**48a,b** a **49a,b**). Tyto reakce probíhají adičně-eliminačním mechanismem.

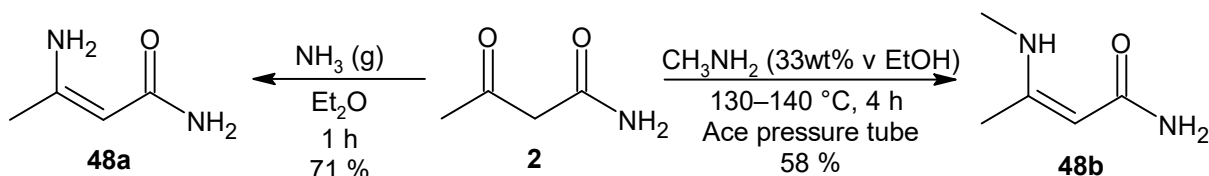


Schéma 18: Vznik β -enaminoamidu z acetoacetamidu

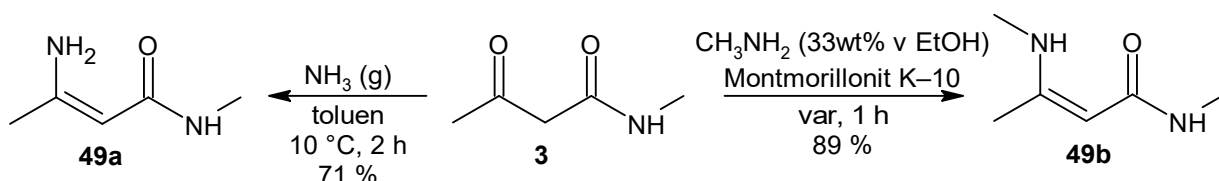


Schéma 19: Vznik β -enaminoamidu z *N*-methylacetoacetamidu

Připravené enaminoamidy^[18] byly podrobeny reakci s 4-methylbenzediazonium-tetrafenylborátem **50**. Celkem bylo možné získat 5 různých heterocyklů, jejichž poměr a struktura se měnil v závislosti na použitých výchozích enaminoamidech a reakčních podmínkách. Příkladem mohou být reakce enamidů **48a** a **49a** (Schéma 20 a 21).

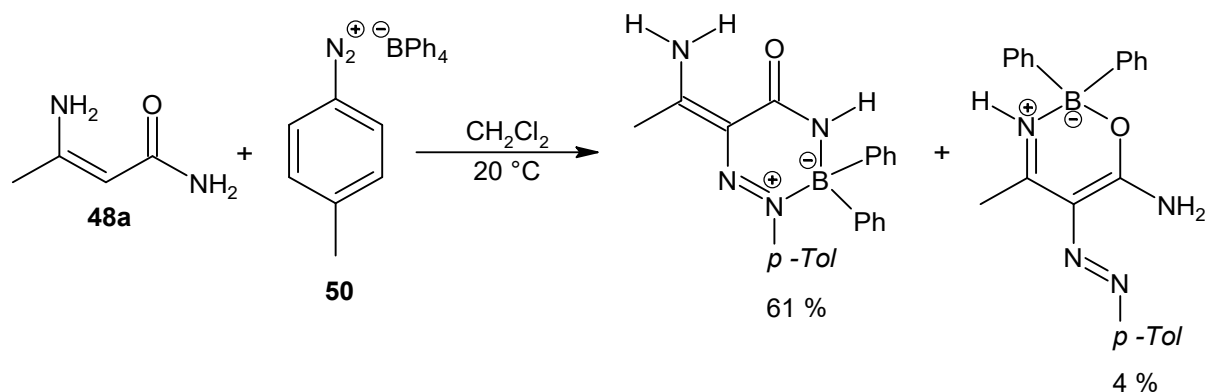


Schéma 20: Syntéza borových heterocyklů z 3-aminobut-2-enamidu

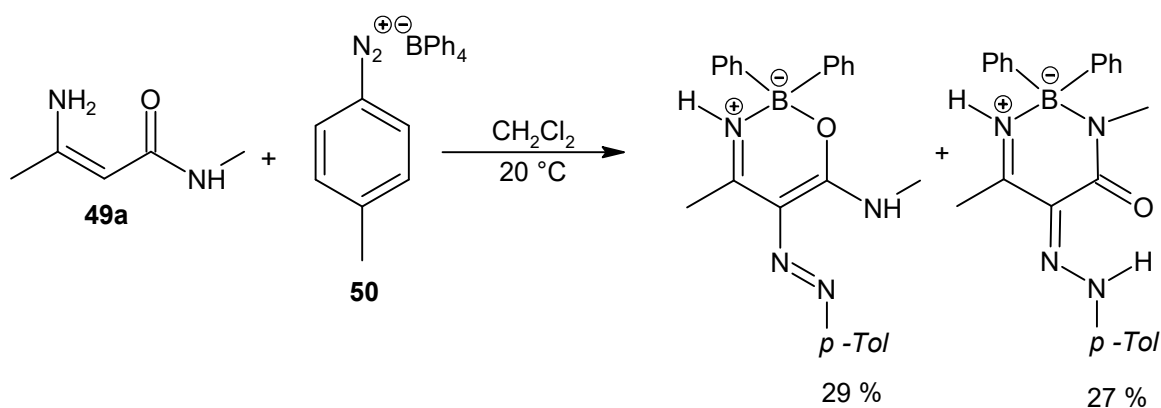
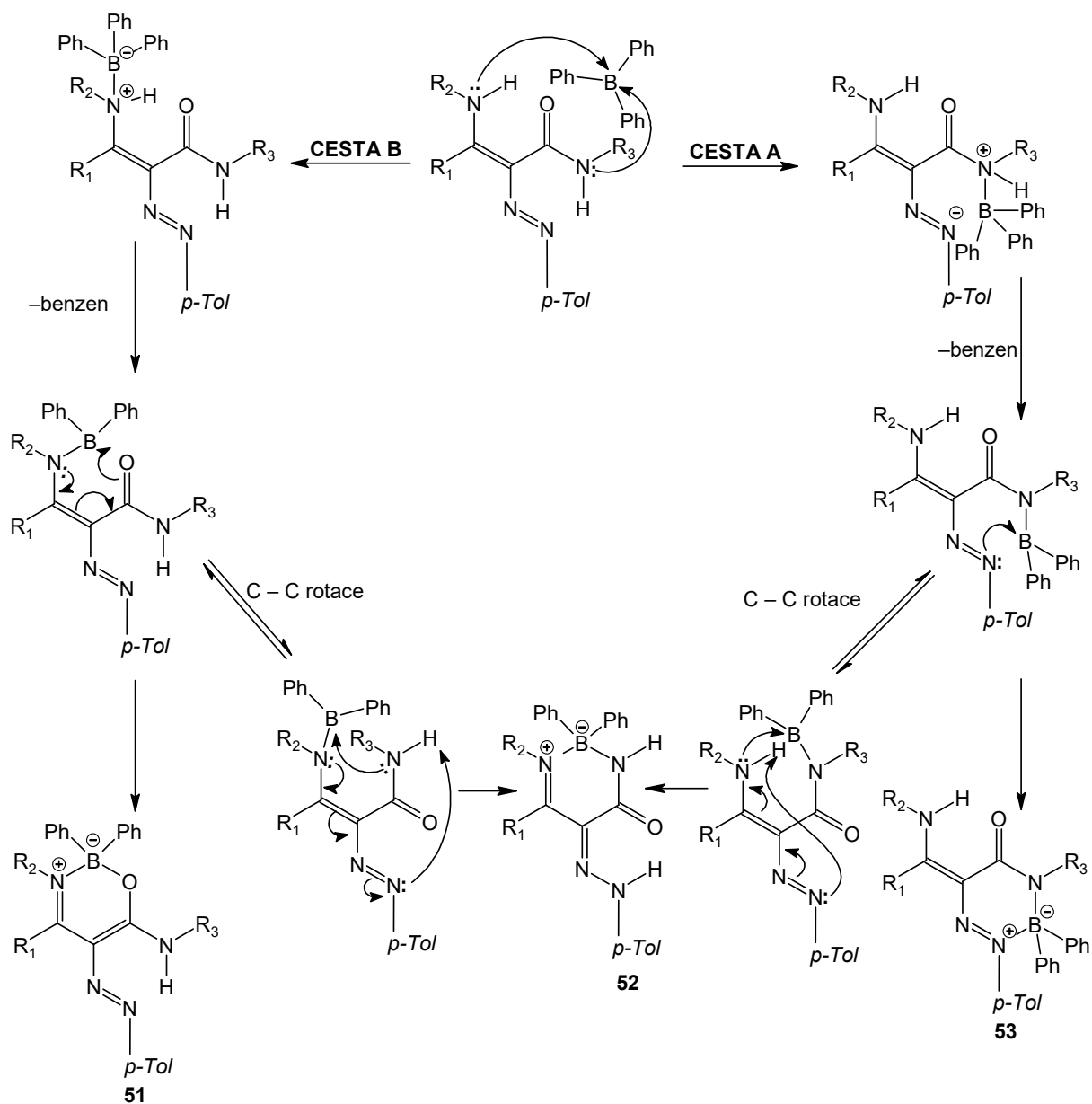
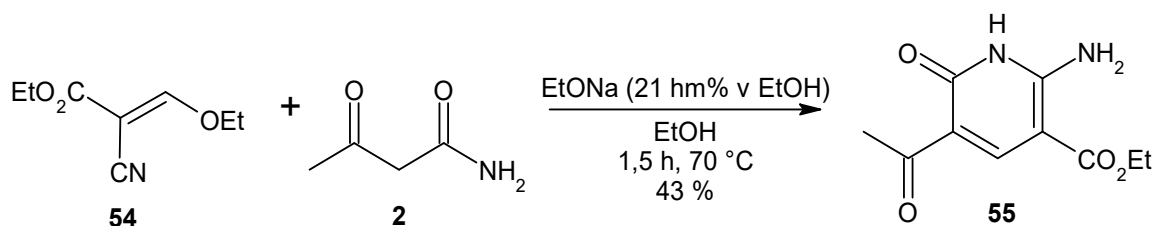


Schéma 21: Syntéza borových heterocyklů z 3-amino-*N*-methylbut-2-enamidu

Mechanismus^[18] popisuje schéma (**Schéma 22**) V prvním kroku probíhá azokopulační reakce, kde tetrafenylborát vystupuje jako báze. Dále dochází k protodeboronaci $\text{Ph}_3\text{B}^-[\text{C}_6\text{H}_6]^+$ a vzniká trifenylboran, který je schopný se koordinovat na atom dusíku. V případě enaminoamidů jsou ke koordinaci k dispozici dva atomy dusíku, jeden na aminové a druhý na amidické skupině. V případě nesubstituovaných enaminoamidů se trifenylboran koordinuje spíše na dusík amidické skupiny (**CESTA A**) a po protodeboronaci a cyklizaci vznikají struktury **51** a **52**. Výjimkou jsou enaminoamidy nesoucí $-\text{CONHMe}$ skupinu a primární aminovou skupinu. Zde se trifenylboran koordinuje na dusík aminoskupiny (**CESTA B**) a vzniká příslušný heterocyklus **53**.



V článku z roku 2019 je uvedena syntéza azachromonů, přičemž jeden z mezikroků (**Schéma 23**) zahrnuje syntézu pyridinového kruhu^[19] **55** z ethyl-3-ethoxy-2-kyanakrylátu (**54**) a acetoacetamidu (**2**). Pyridinový derivát zde představuje klíčový meziprodukt pro tvorbu složitějších struktur.



1.3 Syntézy kondenzovaných heterocyklů

Kolektiv kolumbijských autorů se zabýval syntézou derivátů chinolinu^[4]. Jde o jedнокrokovou syntézu probíhající za podmínek Friedländerovy reakce (**Schéma 24**). Aminochalkon **56** reaguje s acetoacetamidem (**2**) za vzniku různých 4-styrylchinolinů **57a–f**. Výhodou uvedené syntézy je snadná dostupnost výchozích sloučenin, mírné reakční podmínky a poměrně vysoké výtěžky. Získané sloučeniny byly testovány pro své potencionální protinádorové účinky. Výsledky bohužel ukázaly, že všechny připravené sloučeniny disponují velmi nízkou aktivitou.

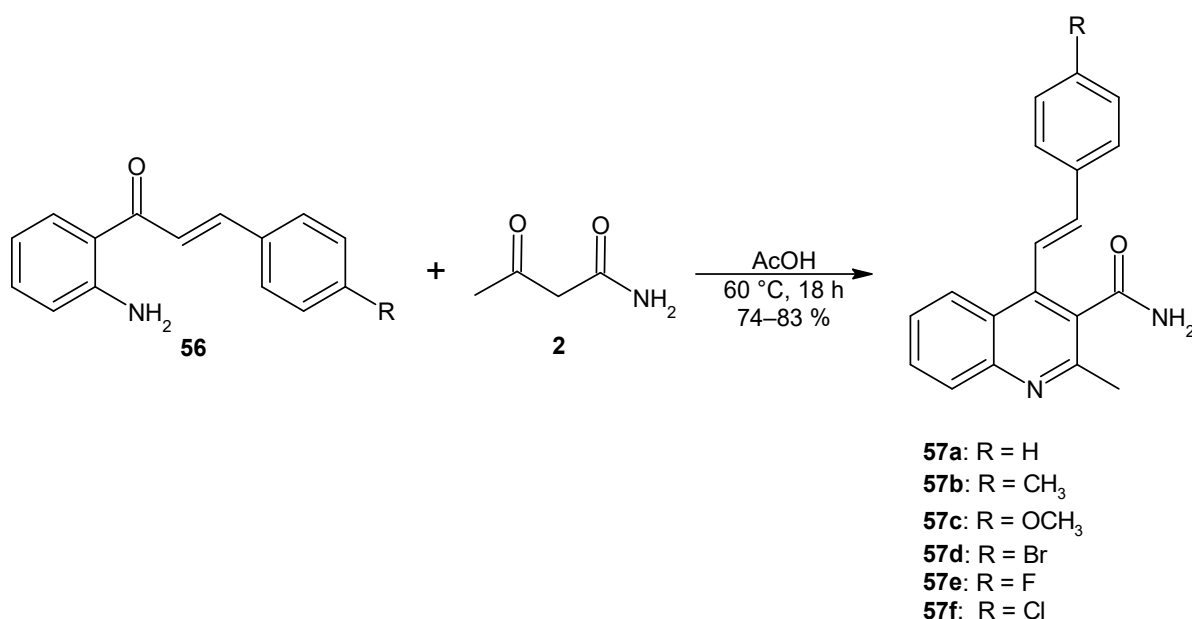


Schéma 24: Syntéza derivátů chinolinu za podmínek Friedländerovy reakce

Další izolovanou sloučeninou je 5-methyl-7-(thiofen-2-yl)-4,7-dihydro[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-6-karboxamid^[20] (**59**). Ten lze připravit zahříváním ekvimolárního množství thiofen-2-karbaldehydu s acetoacetamidem (**2**) a 1*H*-1,2,4-triazol-5-aminem (**58**) ve vřoucí ethanolu za přítomnosti katalytického množství koncentrované vodné HCl (**Schéma 25**). Jedná se o analogii Biginelliho reakce, která začíná nukleofilní adicí triazolaminu na aldehyd následovanou kysle katalyzovanou dehydratací za vzniku uroniové soli, která se poté aduje na acetoacetamid. Následně probíhá intramolekulární cyklizace a vzniká produkt **59**.

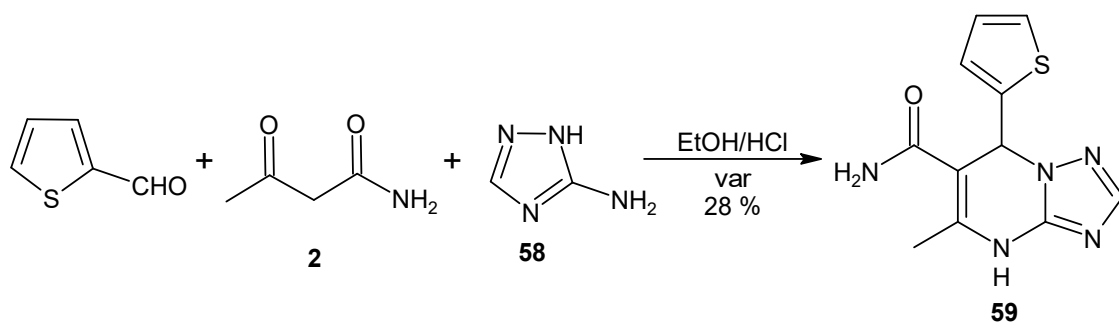


Schéma 25: Syntéza kondenzovaného heterocyklu

Získaný karboxamid **59** byl testován na tuberkulostatickou aktivitu^[20], přičemž u uvedené struktury byla v porovnání s již dříve připraveným derivátem zaznamenána úplná ztráta účinků.

Další metoda^[5] byla publikována v časopise *Organic Letters* a popisuje vznik indolu **60** z diarylaminů reagujících s 1,3-dikarboxylovými sloučeninami (Schéma 26). Výchozí látkou může být například *N*-methylacetoacetamid (**3**), který reaguje s difenylaminem za katalýzy měďnatou solí.

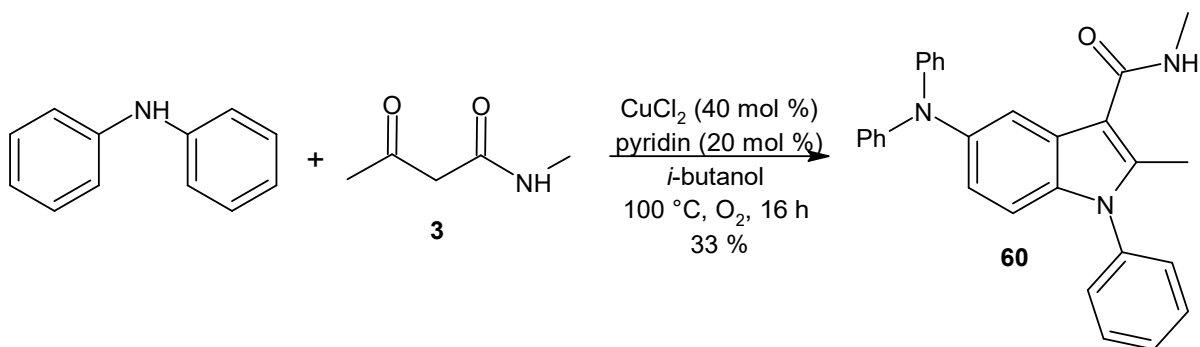


Schéma 26: Syntéza indolového kruhu probíhající přes SEO

Mechanismus^[5] spočívá v aerobní jednoelektronové oxidaci (SEO) výchozích látek měďnatou solí (Schéma 27). Z diarylaminu vzniká oxidací radikál kation **61**, který je zachycen nukleofilem **62** odvozeným od výchozí dikarboxylové sloučeniny. Následná SEO vzniklého intermediátu **63** a deprotonace poskytuje strukturu **64**. Na závěr probíhá intramolekulární dehydratace a vzniká požadovaný produkt, v tomto případě 1-fenyl-5-(difenylamino)-*N*,2-dimethyl-1*H*-indol-3-karboxamid (**60**). Použití 1,3-diketonů s elektrondonorními substituenty na aromatickém jádře zvyšuje výtěžek reakce, ačkoli přijatelné výsledky poskytují i již zmíněné β -ketoamidy, ale i β -ketoestery. Výhodou uvedené metody je vytvoření více chemických vazeb v jednom kroku, použití snadno dostupných surovin, ale také vysoká chemo- a regiosektivita.

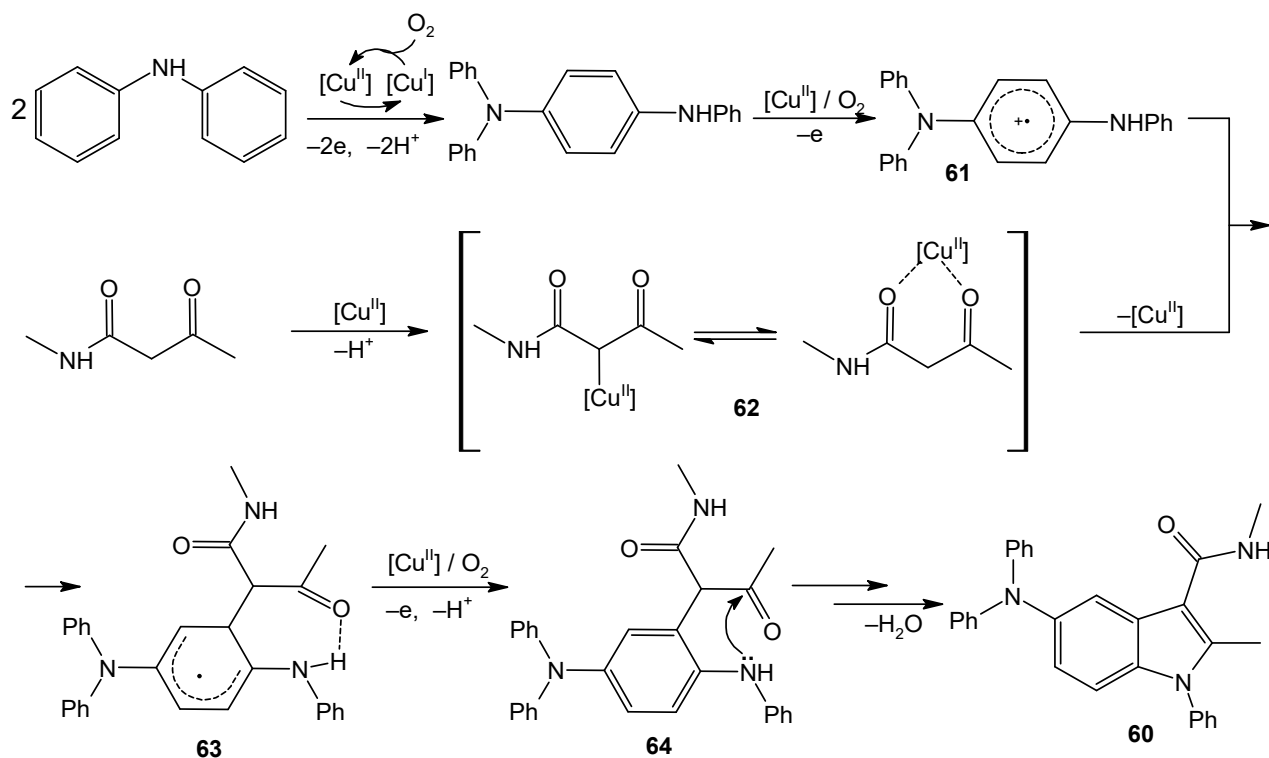


Schéma 27: Mechanismus SEO poskytující indol

V roce 2022 byla představena univerzální „one-pot“ metoda pro přípravu 5-hydroxyindolů^[6] (Schéma 28). V prvním kroku reaguje *N*-methylacetoacetamid (**3**) společně s anilinem nebo 4-methoxyanilinem za katalýzy montmorillonitem. Následně je přidán 1,4-benzochinon a vzniká odpovídající derivát indolu **65**, který za podmínek Mannichovy reakce reaguje s 37% vodným roztokem formaldehydu a piperidinem za vzniku produktu **66**. Takto byly připraveny dva indolové deriváty – 1-fenyl-5-hydroxy-*N*,2-dimethyl-4-(piperidin-1-ylmethyl)-*1H*-indol-3-karboxamid (**66a**) a 5-hydroxy-1-(4-methoxyfenyl)-*N*,2-dimethyl-4-(piperidin-1-ylmethyl)-*1H*-indol-3-karboxamid (**66b**). Získané sloučeniny byly testovány jako potencionální antituberkulotika, přičemž uvedené *N*-fenyndoly **66a,b** vykazovaly velmi nízkou aktivitu. Nejlepší výsledky poskytovaly deriváty, které byly v pozici 3 indolu substituovány acetylskupinou. Výsledný efekt ještě zvyšovaly hydrofilní skupiny v *para*-pozici benzenového jádra.

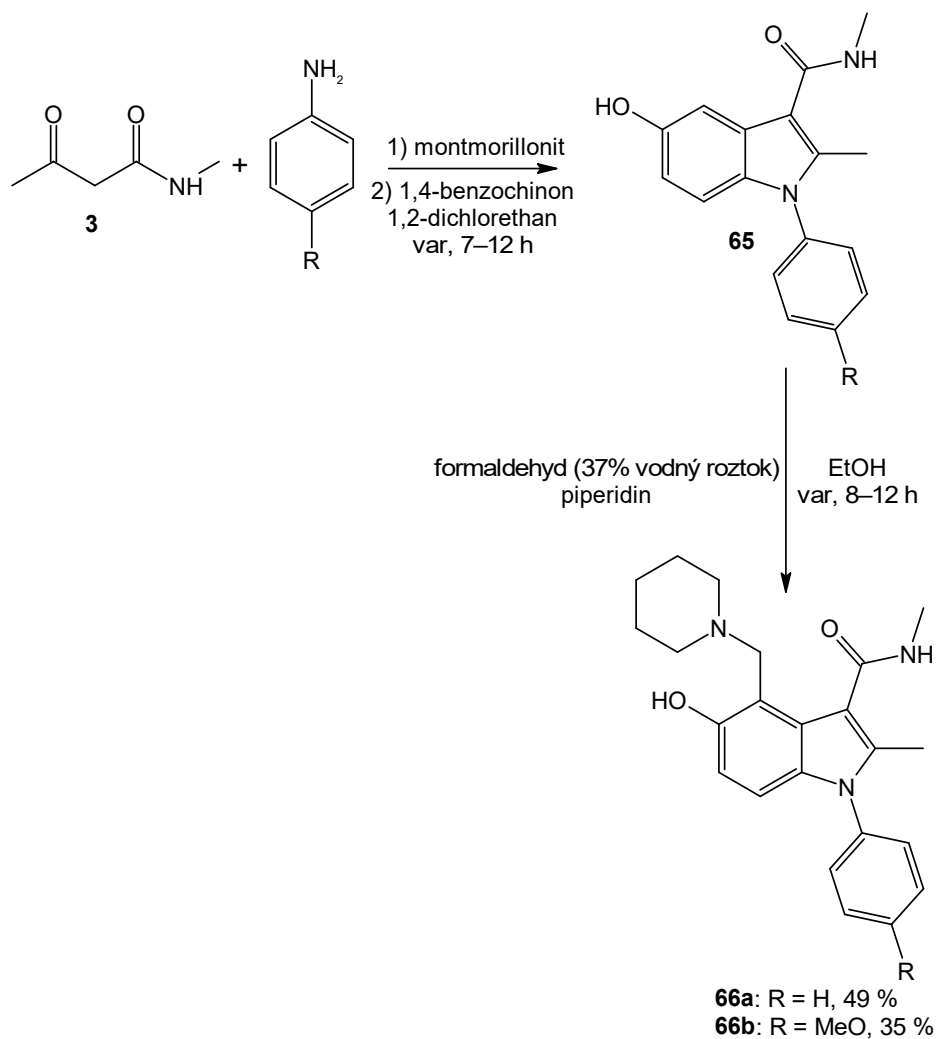


Schéma 28: Syntéza indolu

Skupina španělských autorů^[21] provedla sérii reakcí vedoucích k substituovaným chinoxalinům, konkrétně k chinoxalin-7-karboxylát-1,4-di-*N*-oxidům **68a–c** (Schéma 29). Všechny uvedené reakce byly provedeny podle postupu uvedeném v literatuře^[22]. Samotná syntéza spočívá v kondenzaci acetoacetamidu (**2**) s benzofuroxanem **67**.

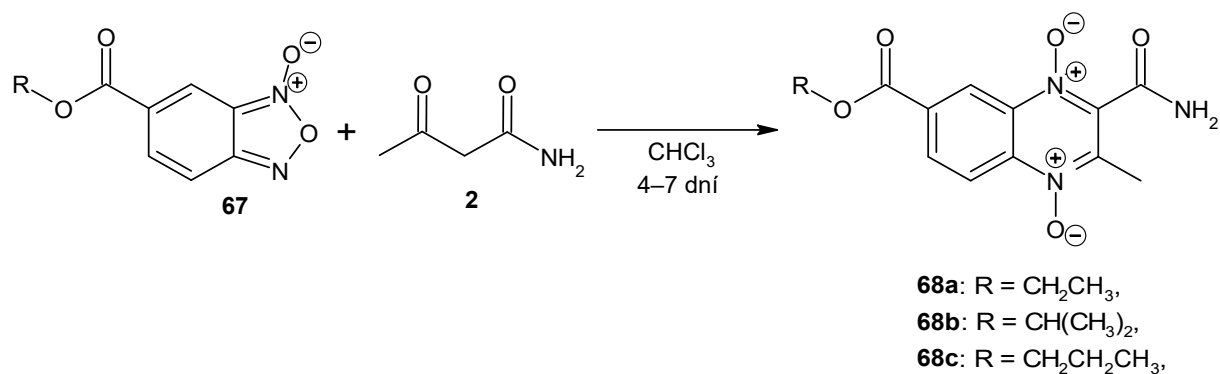


Schéma 29: Syntéza vedoucí k chinoxalinu

Připravené sloučeniny byly studovány pro své možné antiprotozoální účinky^[21] proti parazitům z rodu *Giardia lamblia*. Jejich aktivita byla porovnávána s Metronidazolem, Nitazoxanidem, Albendazolem, běžně používanými léčivy při giardióze. Zde uvedené struktury vykazovaly přijatelné giardicidní účinky.

Patent^[23] zveřejněný v roce 2022 čínskými autory zmiňuje vznik dusíkatého heterocyklu **70** při reakci 1-benzyl-4-piperidonu (**69**) s acetoacetamidem (**2**). Reakce je katalyzovaná Eatonovým činidlem (10 hm% roztok oxidu fosforečného v kyselině methansulfonové) (**Schéma 30**).

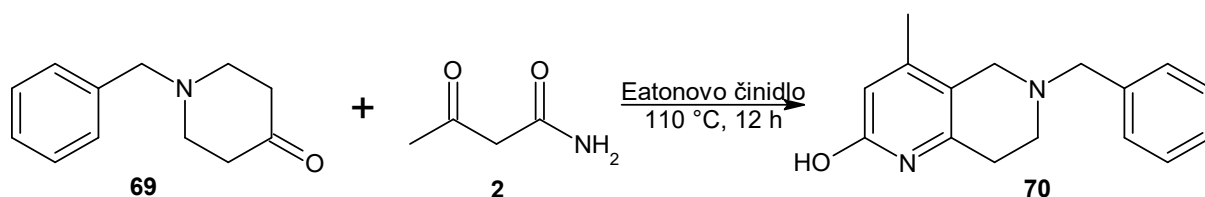


Schéma 30: Syntéza kondenzovaného heterocyklu za katalýzy Eatonovým činidlem

Patent z roku 2021^[7] uvádí syntézu (**Schéma 31**) vycházející z 4-[(4-amino-2-ethoxy-5-methylpyridin-3-yl)hydroxymethyl]-3-methoxybenzonitrilu (**71**) a acetoacetamidu (**2**). Reakce byla provedena v prostředí argonu za katalýzy difenyl-fosfátem (DPP). Produktem je kondenzovaný heterocyklus, a to 5-ethoxy-4-(4-kyan-2-methoxyfenyl)-2,8-dimethyl-1,6-naftyridin-3-karboxamid (**72**).

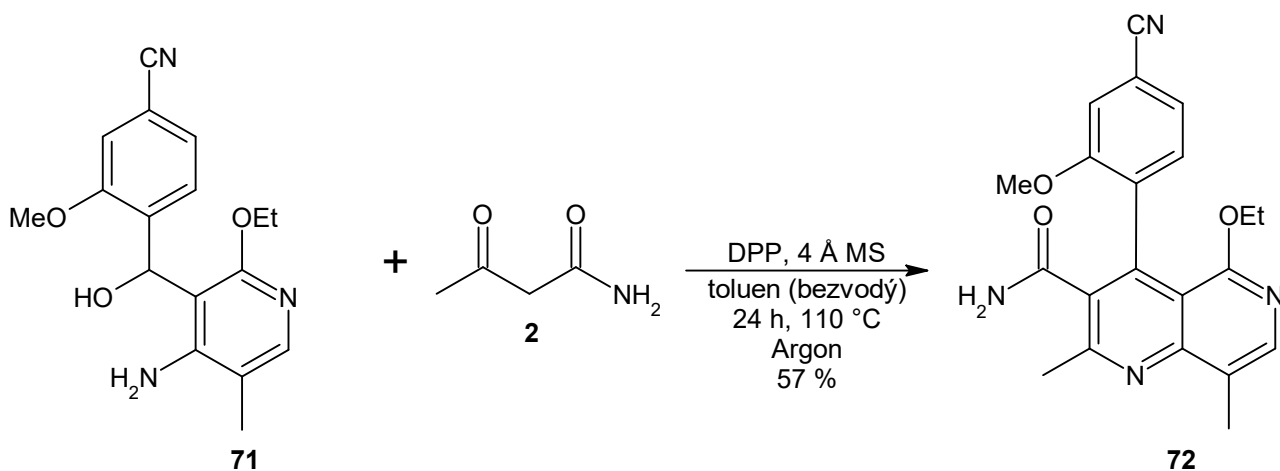


Schéma 31: Syntéza substituovaného naftyridinu

Obdobná reakce byla provedena v časopise *Angewandte Chemie*^[24]. Autoři přichází s enantioselektivní syntézou (–)-Finerenonu. Konečný krok syntézy (**Schéma 32**) zahrnuje kondenzační reakci sloučeniny **71** s acetoacetamidem (**2**) poskytující požadovaný produkt **72** nesoucí strukturu dihydronaftylyridinu. Reakce je katalyzována speciálním katalyzátorem

na bázi chirální kyseliny fosforečné ((*R*)-TRIP) (**Obrázek 4**)^[25] Finerenon byl zkoumán jako potencionální antagonist mineralokortikoidních receptorů a v roce 2020 procházel třetí fází klinického testování.

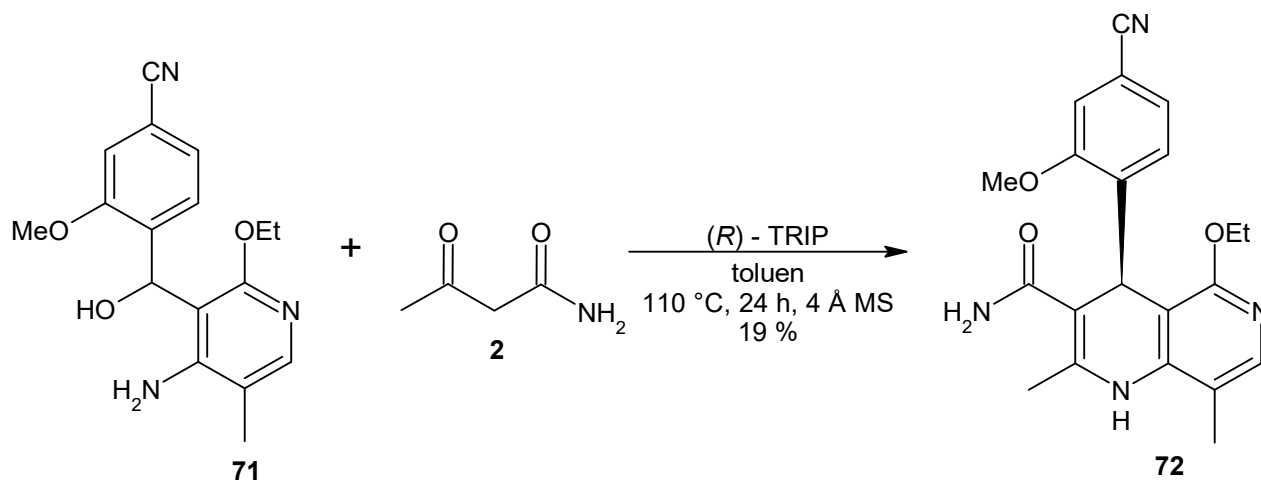
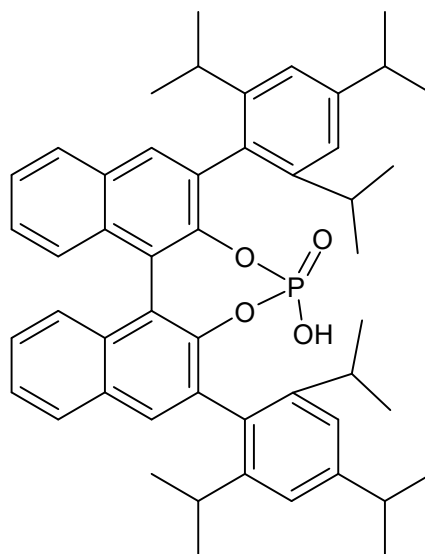


Schéma 32: Syntéza naftiridinu



Obrázek 4: Struktura katalyzátoru (*R*)-TRIP^[25]

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 MHz (¹H) a 125 MHz (¹³C). Veškeré pulzní programy byly převzaty z knihovny programů dodávaných firmou Bruker.

¹H NMR spektra byla kalibrována v deuteriochloroformu (CDCl₃) na interní tetramethylsilan (TMS) (δ = 0,00 ppm), v dimethylsulfoxidu (DMSO-*d*₆) na středový signál rozpouštědla (δ = 2,55 ppm).

¹³C NMR spektra byla kalibrována na středový signál CDCl₃ (δ = 77.0 ppm) nebo DMSO-*d*₆ (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), bs (široký singlet), d (dublet), t (triplet) a m (multiplet).

2.2 Teploty tání, elementární analýzy

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 matrici 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/H₂O (95:5), přičemž molární poměr matrice/vzorek byl vždy přibližně 40:1. Výsledné spektrum tvoří průměr z celého měření.

2.4 Rozpouštědla a činidla

Dichlormethan byl použit komerční od firmy *Acros Organic* (dichlormethan, 99,8%, suchý, nad molekulovými sítí). Methylamin (33hm% roztok v abs. ethanolu) byl zakoupen od firmy *Fluka*.

2.5 Syntézy

2.5.1 3-(4-Methoxyfenylamino)but-2-enamid (73)

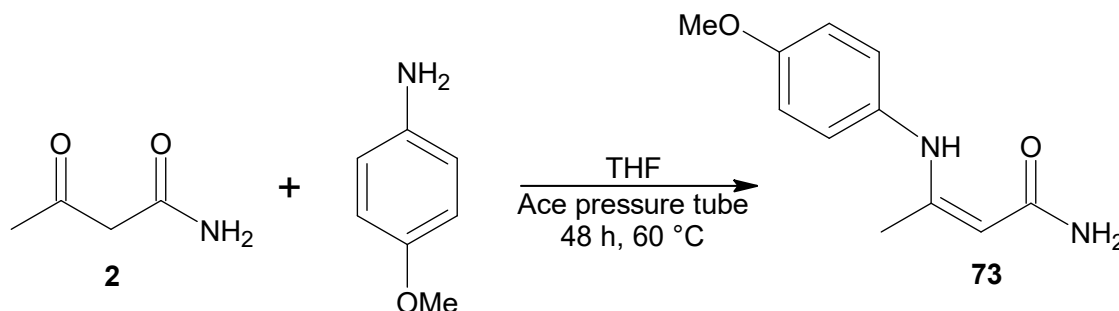


Schéma 33: Syntéza 3-(4-methoxyfenylamino)but-2-enamidu (73)

Enaminoamid **73** byl připraven podle postupu uvedeného v literatuře^[26]. Ke směsi acetoacetamidu (**2**) (2,02 g, 20 mmol) v THF (20 ml) byl přidán *p*-anisidin (2,96 g, 24 mmol). Reakční směs byla míchána 48 hodin při 60 °C (olejová lázeň) v tlakové trubici (ace pressure tube). Po ochlazení reakční směsi byl přebytečný THF oddestilován. Surový odparek byl dekantován horkým hexanem (11 × 10 ml) a zbytek byl oddestilován do sucha. Bylo získáno 3,89 g šedé pevné látky (94 %) s teplotou tání 112–118 °C^[26]. Pro elementární analýzu byl výsledný enaminoamid **73** krystalizován z ethyl-acetátu. Teplota tání krystalizovaného vzorku je 119–121 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 10,80 (br s, 1H, NH); 7,03–7,02 (m, 2H); 6,85–6,84 (m, 2H); 4,78 (br s, 2H, NH₂); 4,53 (s, 1H, CH); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 1,87 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 172,6; 158,5; 157,3; 132,7; 126,9; 114,2; 85,8; 55,6; 20,2 ppm.

Elementární analýza pro C₁₁H₁₄N₂O₂ (412,25 g · mol⁻¹): Vypočteno: C, 64,06; H, 6,84; N, 13,58. Nalezeno: C, 64,21; H, 6,88; N, 13,49.

HRMS (Maldi) *m/z*: [M + H]⁺ Vypočteno pro C₁₁H₁₅N₂O₂ 207,1128; Nalezeno 207,1130; [M+K]⁺ Vypočteno pro C₁₁H₁₄N₂O₂K 245,0687; Nalezeno 245,0689. [M+Na]⁺ Vypočteno pro C₁₁H₁₄N₂O₂Na 213,0998; Nalezeno 213,1000.

2.5.2 3-(4-Methylfenylamino)but-2-enamid (74)

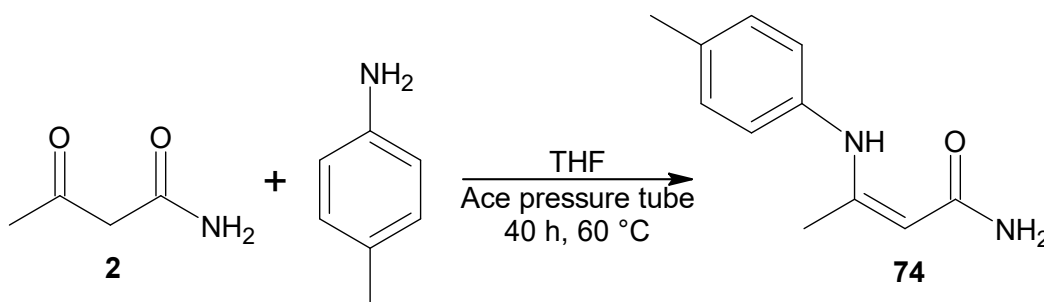


Schéma 34: Syntéza enaminoamidu 74

Do tlakové trubice (ace pressure tube) byl ke směsi acetoacetamidu (2) (1 g, 9,9 mmol) v THF (15 ml) přidán *p*-toluidin (1,27 g, 11,9 mmol). Reakční směs byla míchána při 60 °C (olejová lázeň) 40 hodin. Pevná látka byla odfiltrována a filtrát oddestilován do sucha. Filtrát byl dekantován hexanem za horka (7 × 10 ml) a zbytek rozpouštědla byl oddestilován. Bylo získáno 0,49 g (26 %) produktu 74 s teplotou tání 188–193 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 10,94 (br s, 1H, NH); 7,11–7,10 (m, 2H); 6,98–6,97 (m, 2H); 4,86 (br s, 2H, NH_2); 4,54 (s, 1H, CH); 2,32 (s, 4H, CH_3); 1,93 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 172,7; 157,6; 137,2; 134,3; 129,6; 124,6; 86,7; 20,9 ppm.

HRMS (Maldi) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Vypočteno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ 191,11791; 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.

2.5.3 3,3'-(1,4-Fenylenbis(azandiyl))bis(but-2-enamid) (75)

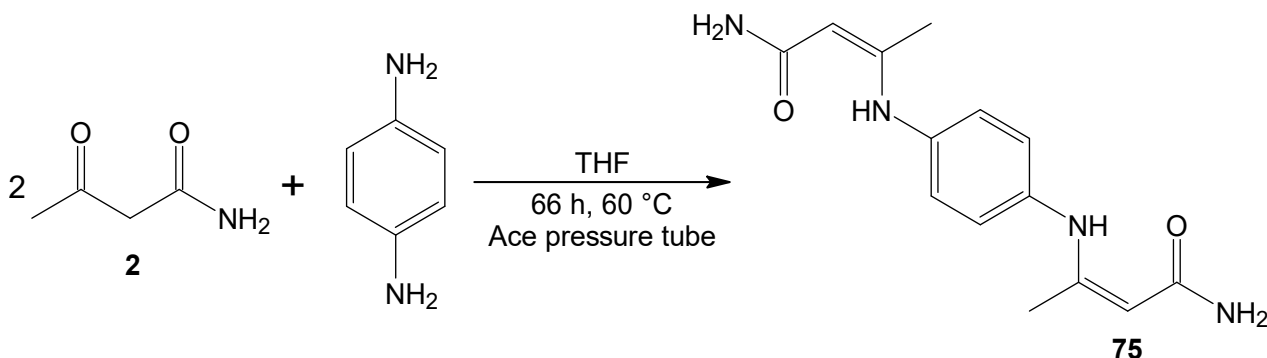


Schéma 35: Syntéza enaminoamidu 75

Ke směsi acetoacetamidu (2) (2,02 g, 20 mmol) v THF (20 ml) byl přidán benzen-1,4-diamin (1,08 g, 9,98 mmol). Reakční směs byla míchána 66 hodin při 70 °C (olejová lázeň) v tlakové trubici (ace pressure tube). Vyloučená látka byla zfiltrována a promyta THF (15 ml). Takto bylo

získáno 1,54 g pevné látky. Filtrát byl smíchán s THF (15 ml) a míchán po dobu 24 hodin při 70 °C (olejová lázeň) v tlakové trubici (ace pressure tube). Směs byla zfiltrována a vyloučený podíl činil 0,61 g. Následně byl filtrát povařen v ethanolu (6 ml) a vyloučený podíl činil 0,22 g. Celkem bylo získáno 2,68 g pevné béžové látky **75** (49 %, vztaženo na látkové množství acetoacetamidu) s teplotu tání 231–235 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11,25 (s, 2H, 2×NH); 7,04 (s, 4H, CH_{AR}); 6,91 (br s, 2H, NH₂); 6,33 (br s, 2H, NH₂); 4,65 (s, 2H, 2×CH); 1,98 (s, 6H, 2×CH₃) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 172,1; 154,5; 135,7; 123,5; 89,4; 20,1 ppm.

HRMS (Maldi) *m/z*: [M + H]⁺ Vypočteno pro C₁₄H₁₉N₄O₂ 275,1502; Nalezeno 275,1506; [M+K]⁺ Vypočteno pro C₁₄H₁₈N₄O₂K 313,1065; Nalezeno 313,1061; [M+Na]⁺ Vypočteno pro C₁₄H₁₈N₄O₂Na 297,1322; Nalezeno 297,1326.

2.5.4 4-Ethoxy-2,2-difluor-6-methyl-1,3,2-dioxaborinan (76)

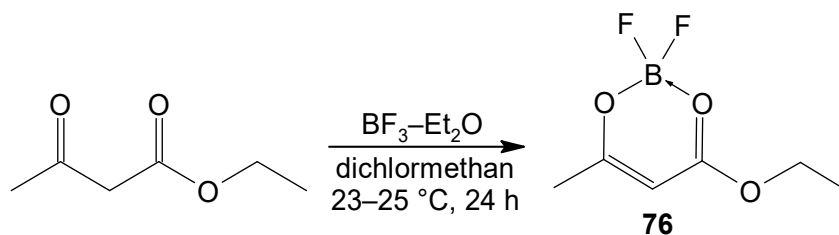


Schéma 36: Syntéza dioxoborinanu **76**

Dioxoborinan **76** byl připraven podle literatury^[27]. Do 250 ml tříhrdlé baňky byl předložen ethyl-acetoacetát (30 g, 230 mmol) a suchý dichlormethan (45 ml). Poté byl během 60 minut z přikapávací nálevky za laboratorní teploty (do 15 °C) přidán 48% BF₃-Et₂O (58 ml, 0,461 mol). Reakční směs byla míchána 24 hodin při 25 °C a poté byl dichlormethan oddestilován. Zbytek byl oddestilován vakuově (do 50 °C/13 mbar). Surový dioxoborinan byl použit do následující reakce.

2.5.5 2,2-Difluor-6-methyl-4-methylamino-1,3,2-dioxaborinan (77)

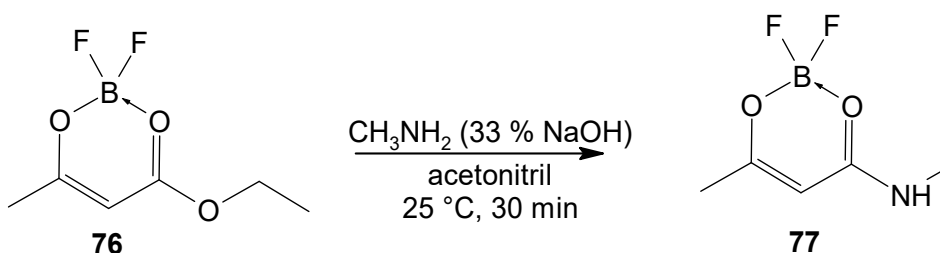


Schéma 37: Syntéza dioxoborinanu **77**

Do 500 ml tříhrdlé baňky byl předložen 33hm% roztok methylaminu v ethanolu (37 ml, 297 mmol) a acetonitril (234 ml). Za chlazení (20–25 °C) byl během 50 minut přidán surový produkt **76** z předchozí reakce. Reakční směs byla po přidavku míchána při 20 °C ještě 2 hodiny. Rozpouštědla byla oddestilována do sucha. Bylo získáno 38,7 g oranžové pevné látky. Do baňky bylo přidáno 40 ml chloroformu a směs byla zfiltrována přes fritu. Filtrát byl podroben sloupcové chromatografii (SiO₂, chloroform). Bylo získáno 9,6 g sypké pevné látky **77** bílé až bíložluté barvy s teplotou tání 93–98 °C^[18].

2.5.6 *N*-Methyl-3-oxobutanamid (**3**)

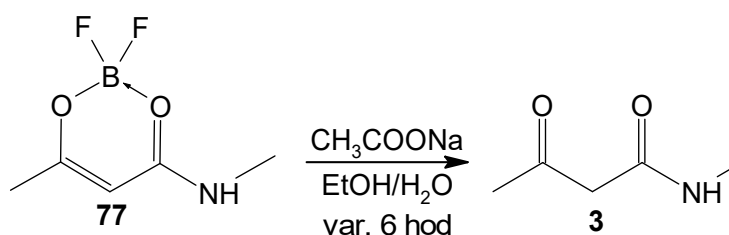


Schéma 38: Syntéza *N*-Methyl-3-oxobutanamidu **3**

Do 100 ml baňky byl předložen 2,2-difluor-6-methyl-4-methylamino-1,3,2-dioxoborinan (**77**) (9,6 g, 58,9 mmol), octan sodný (24,15 g, 294,5 mmol) a voda (39 ml). Reakční směs byla zahřívána k varu 6 hodin. Poté byla rozpouštědla oddestilována a zbytek důkladně promyt dichlormethanem (6 × 15 ml). Po oddestilování dichlormethanu byl produkt vakuově predestilován (111–114 °C/4 mbar). Produkt **3** byl získán jako nažloutlá kapalina, která pomalu tuhne. Bylo získáno 4,95 g (73 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,09 (br s, 1H, NH); 3,43 (s, 2H); 2,83 (d, ³J_{H,H} = 4,8 Hz, 3H); 2,27 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 204,8; 166,3; 49,6; 31,1; 26,3 ppm.

2.5.7 3-(4-Methoxyfenylamino)-*N*-methylbut-2-enamid (**78**)

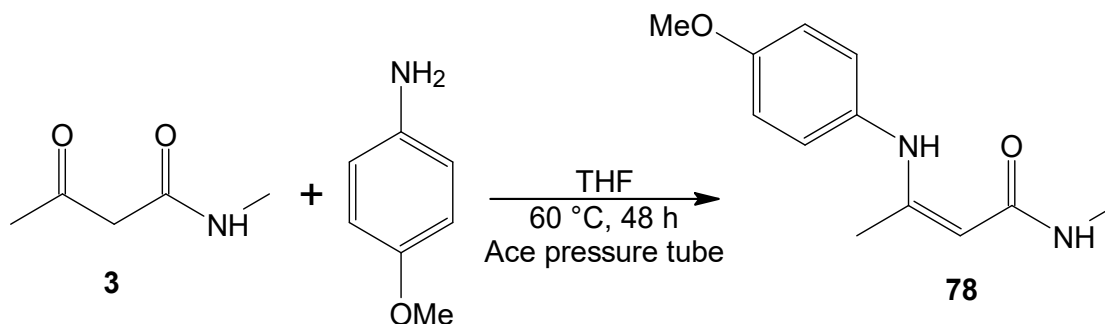


Schéma 39: Syntéza enaminoamidu **78**

Do tlakové trubice (ace pressure tube) byl předložen *N*-methylacetoacetamid (1 g, 8,68 mmol) (**3**) spolu s *p*-anisidinem (1,56 g, 12,74 mmol) v THF (10 ml). Reakční směs byla míchána při 60 °C (olejová lázeň) po dobu 48 hodin. Pevná látka byla odfiltrována a filtrát oddestilován do sucha. Surový produkt byl dekantován horkým hexanem (6 × 15 ml) a poté promyt vodou. Produkt **78** byl získán jako nažloutlá pevná látka. Bylo získáno 0,76 g (35 %) s teplotou tání 59,5–63 °C. Enaminoamid **78** není stabilní a musí být uchováván v lednici.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 10,76 (br s, 1H, NH, maj.); 7,01–7,00 (m, 2H, CH_{Ar}, maj.); 6,84–6,82 (m, 2H, CH_{Ar}, maj.); 4,99 (br s, 1H, NHCH₃, maj.); 4,46 (br s, 1H, CH, maj.); 3,79 (s, 3H, OCH₃, maj.); 2,83 (d, ³J_{H,H} = 4,96 Hz, 3H, NHCH₃, maj); 1,86 (s, 3H, CH₃) ppm. δ = 6,89–6,87 (m, 0,25H, CH_{Ar}, min.); 6,69–6,67 (m, 0,23H, CH_{Ar}, min.); 3,80 (s, 0,42H, OCH₃, min.); 3,36 (s, 0,22H, CH₂, min.); 2,85 (d, ³J_{H,H} = 4,9 Hz, 0,35H, NHCH₃, min.); 1,90 (s, 0,38H, CH₃, min.) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171,36; 156,87; 156,41; 133,08; 126,38; 114,14; 87,44; 25,78; 20,18 ppm.

HRMS (Maldi) *m/z*: [M + H]⁺ Vypočteno pro C₁₂H₁₇N₂O₂ 221,1285; Nalezeno 221,1286; [M+K]⁺ Vypočteno pro C₁₂H₁₆N₂O₂K 259,0843; Nalezeno 259,0846; [M+Na]⁺ Vypočteno pro C₁₂H₁₆N₂O₂Na 240,1106; Nalezeno 243,1106.

2.5.8 *N*-Methyl-3-(4-methylfenylamino)but-2-enamid (**79**)

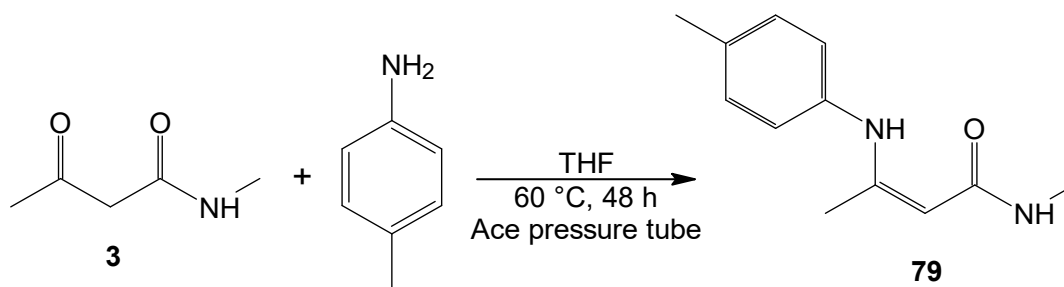


Schéma 40: Syntéza *N*-Methyl-3-(4-methylfenylamino)but-2-enamidu (**79**)

V tlakové trubici (ace pressure tube) byl smíchán *N*-methylacetoacetamid (**3**) (1,14 g, 9,9 mmol) spolu s *p*-toluidinem (1,47 g, 11,88 mmol) a THF (10 ml). Reakční směs byla míchána při 60 °C (olejová lázeň) 48 hodin. Přebytný THF byl oddestilován do sucha. Surový produkt byl dekantován hexanem za horka (4 × 15 ml). Bylo získáno 1,12 g (55 %) produktu **79**. Produkt byl získán jako nažloutlé krystaly s teplotou tání 63–70 °C. Produkt obsahuje výchozí oxoamid. Enaminoamid **79** není stabilní a musí být uchováván v lednici.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 10,93$ (br s, 1H, NH, maj.); 7,10–7,08 (m, 2H, CH_{Ar} , maj.); 6,97–6,95 (m, 2H, CH_{Ar} , maj.); 5,06 (br s, 1H, NHCH_3 , maj.); 4,47 (s, 1H, CH, maj.); 2,83 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 4,9$ Hz, 3H, NHCH_3 , maj.); 2,31 (s, 3H, CH_3 , maj.); 1,93 (s, 3H, CH_3 , maj.) ppm. $\delta = 7,15$ –7,13 (m, 0,28H, CH_{Ar} , min.); 6,64–6,62 (m, 0,23H, CH_{Ar} , min.); 3,37 (s, 0,23H, CH_2 , min.); 2,91 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5,3$ Hz, 0,23H, NHCH_3 , min.); 2,34 (s, 0,53H, CH_3 , min.); 1,89 (s, 0,42H, CH_3 , min.) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 171,3$; 155,5; 137,6; 133,8; 129,5; 124,09; 88,1; 25,8; 20,9; 20,3 ppm.

HRMS (Maldi) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ 205,1335; Nalezeno 205,1337.; $[\text{M} + \text{K}]^+$ Vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OK}$ 243,0894; Nalezeno 243,0897; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{ONa}$ 227,1155; Nalezeno 227,1157.

2.5.9 3,3'-(1,4-Fenylenbis(azandiyl))bis(*N*-methylbut-2-enamid) (80)

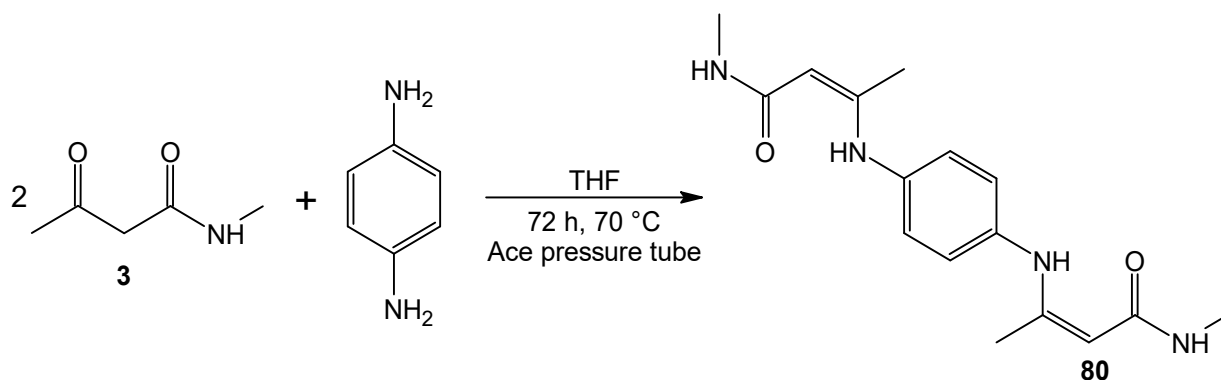


Schéma 41: Syntéza (bis)enaminoamidu **80**

Do tlakové trubice (ace pressure tube) byl ke směsi *N*-methylacetoacetamidu (**3**) (1 g, 8,7 mmol) v THF (10 ml) přidán benzen-1,4-diamin (0,47 g, 4,35 mmol) a reakční směs byla míchána při 70 °C (olejová lázeň) po dobu 72 hodin. Přebytný THF byl oddestilován. Produkt **80** byl získán jako béžové krystaly. Bylo získáno 1,09 g produktu (41 %, vztaženo na látkové množství acetoacetamidu) s teplotou tání 200–205 °C. Pro elementární analýzu byl výsledný enamid **80** krystalizován z chlorbenzenu. Teplota tání krystalizovaného vzorku je 208–211 °C.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 11,97$ (s, 2H, 2×NH); 7,35 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 5$ Hz, 2H, 2× NHCH_3); 7,04 (s, 4H, CH_{Ar}); 4,63 (s, 2H, 2×CH); 2,63 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5$ Hz, 6H, 2× NCH_3); 1,98 (s, 6H, 2× CH_3) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 170,3$; 153,0; 135,7; 123,3; 89,9; 39,6; 25,1; 20,0 ppm.

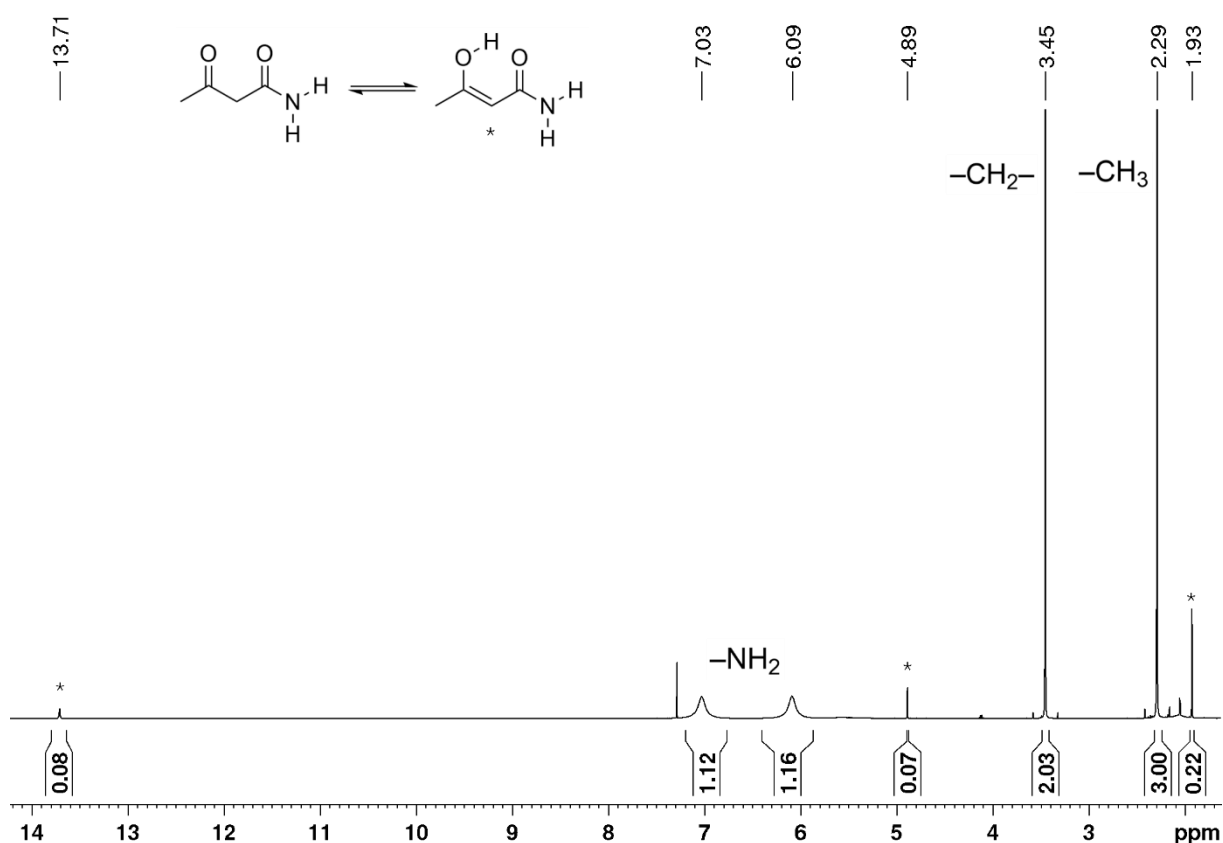
Elementární analýza pro $C_{16}H_{22}N_4O_2$ ($412,25 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$): Vypočteno: C, 63,55; H, 7,33; N, 18,53. Nalezeno: C, 63,64; H, 7,42; N, 18,28.

HRMS (Maldi) m/z : $[M + H]^+$ Vypočteno pro $C_{16}H_{23}N_4O_2$ 303,1816; Nalezeno 303,1820; $[M+K]^+$ Vypočteno pro $C_{16}H_{22}N_4O_2K$ 341,1374; Nalezeno 341,1380; $[M+Na]^+$ Vypočteno pro $C_{16}H_{22}N_4O_2Na$ 325,1635; Nalezeno 325,1641.

3 VÝSLEDKY A DISKUSE

Cílem experimentální části bylo podrobit 3-oxobutanamid (**2**) a *N*-methyl-3-oxobutanamid (**3**) reakcím se třemi substituovanými aniliny. Syntézy látek **73–75** vycházejí z komerčně dostupného acetoacetamidu, pro syntézy látek **78–80** byl výchozí *N*-methylacetoacetamid připraven 3 krokovou syntézou z ethyl-3-oxobutanoátu (**Schéma 36–38**). Výsledné enaminoamidy byly charakterizovány s pomocí NMR.

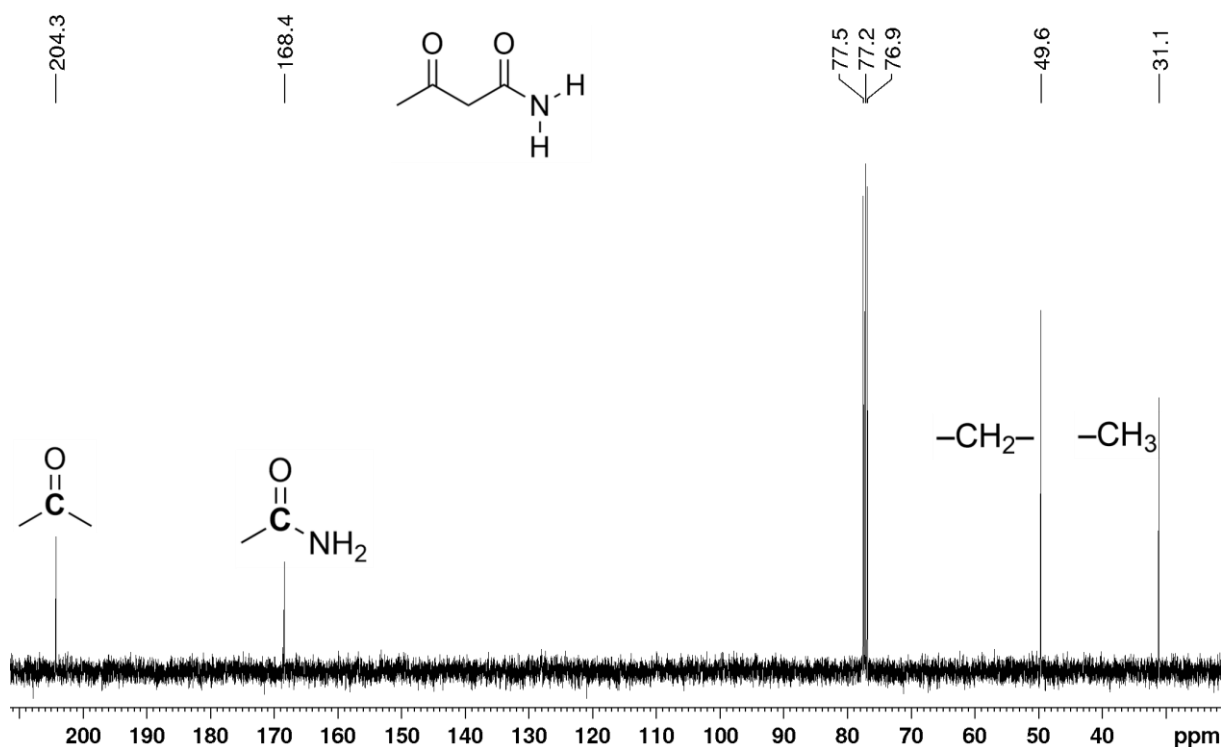
V ^1H NMR spektru výchozí látky **2** (**Obrázek 5**) je přítomný singlet s chemickým posunem 2,29 ppm a integrální intenzitou 3, který odpovídá methylskupině. Dále je ve spektru vidět singlet ($\delta = 3,45$ ppm) s intezitou 2, který patří methylenové skupině. Dva široké singlety o integrální intenzitě 1 s chemickými posuny 6,09 a 7,03 ppm náleží atomům vodíků amidické skupiny. Oxoamid **2** existuje v roztoku deuteriochloroformu jako směs tautomerů (Signály minoritního enol tautomeru jsou v ^1H -NMR spektru označeny hvězdičkou).



Obrázek 5: 500 MHz ^1H -NMR spektrum látky **2** v CDCl_3

V ^{13}C spektru pro výchozí látku (**Obrázek 6**) je viditelný signál charakteristický pro karbonylovou skupinu. Jedná se o signál s chemickým posunem 204,3 ppm a v tomto případě jde o uhlík C3. Právě tento uhlík představuje klíčový bod pro průběh reakce a při správném provedení experimentu nebude ve spektru produktu tento signál pozorován.

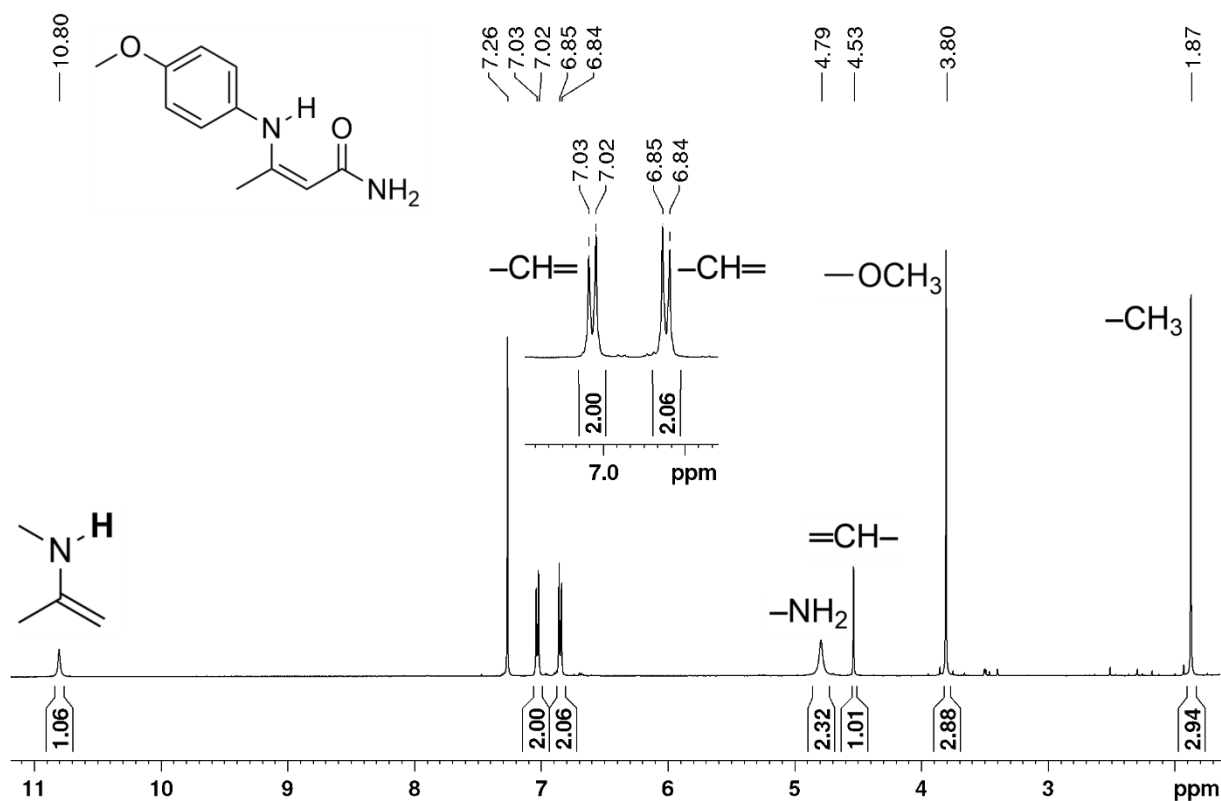
Ve spektru lze dále vidět signál s chemickým posunem 168,4 ppm, který je charakteristický pro uhlík C1 amidické skupiny. Následuje signál s posunem 49,6 ppm náležící uhlíku C2 uvnitř řetězce. Poslední signál o chemickém posunu 31,1 ppm odpovídá uhlíku C4 methylskupiny.



Obrázek 6: 125 MHz ^{13}C -NMR spektrum látky **2** v CDCl_3

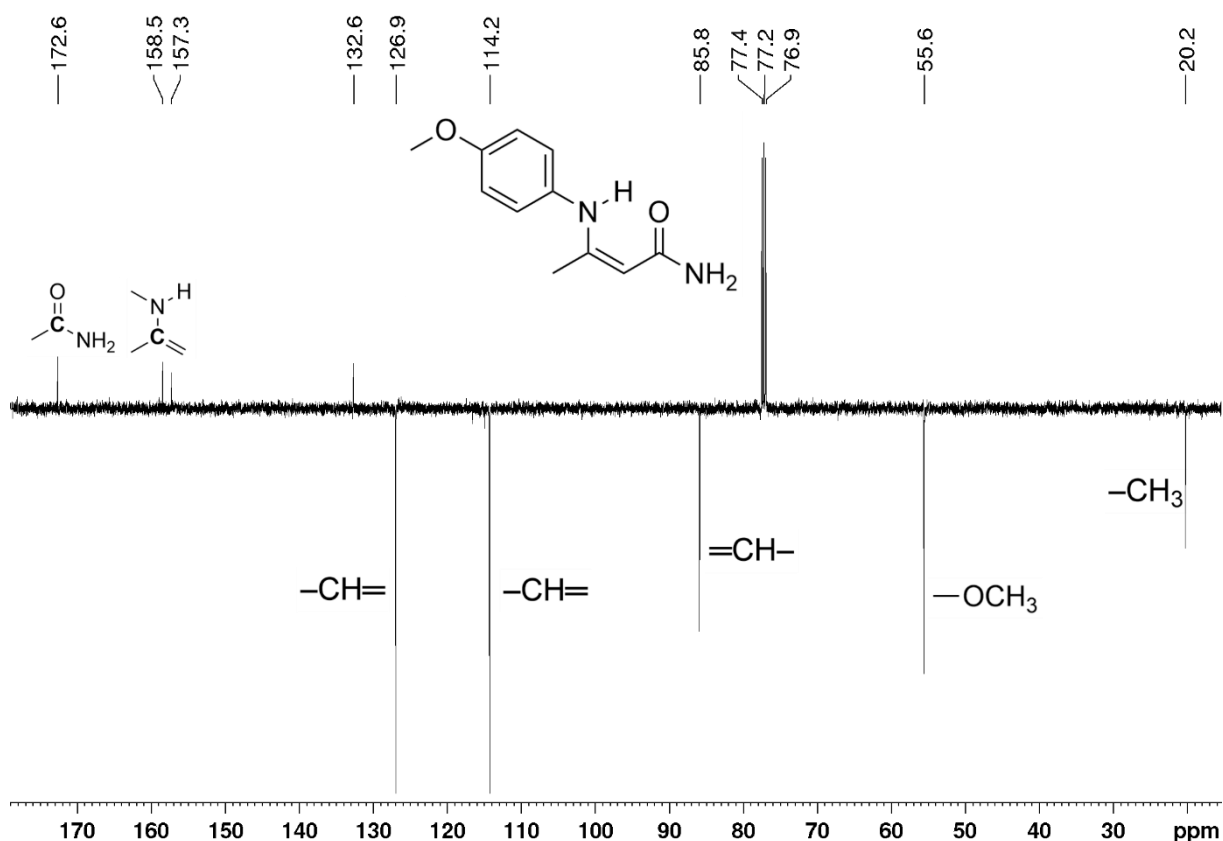
3-(4-Methoxyfenylamino)but-2-enamid (**73**) byl připraven reakcí acetoacetamidu (**2**) s *p*-anisidinem v 94% výtěžku.

V ^1H spektru enamidu **73** (**Obrázek 7**) jsou vidět signály odpovídající vodíkům methylskupiny a methoxyskupiny na aromatickém jádře. Konkrétně jde o singlety s chemickým posunem 1,87 ppm (C_4) a 3,80 ppm (OCH_3). Další signál s chemickým posunem 4,53 a integrální intenzitou 1 odpovídá nově vzniklé methinové skupině uvnitř uhlíkatého řetězce. Je zde vidět široký singlet s posunem 4,79 ppm a intenzitě 2, který patří atomům vodíků amidické skupiny. Dva multiplety s integrální intenzitou 2 náleží aromatickému kruhu. Ve spektru se nově objevuje široký singlet o chemickém posunu 10,80 a intenzitě 1, který odpovídá atomu vodíku na aminové skupině pocházející z anisidinu. Tento signál je posunut k vyšší frekvenci z důvodu tvorby intramolekulární vodíkové vazby $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$.



Obrázek 7: 500 MHz ¹H-NMR spektrum látky **73** v CDCl₃

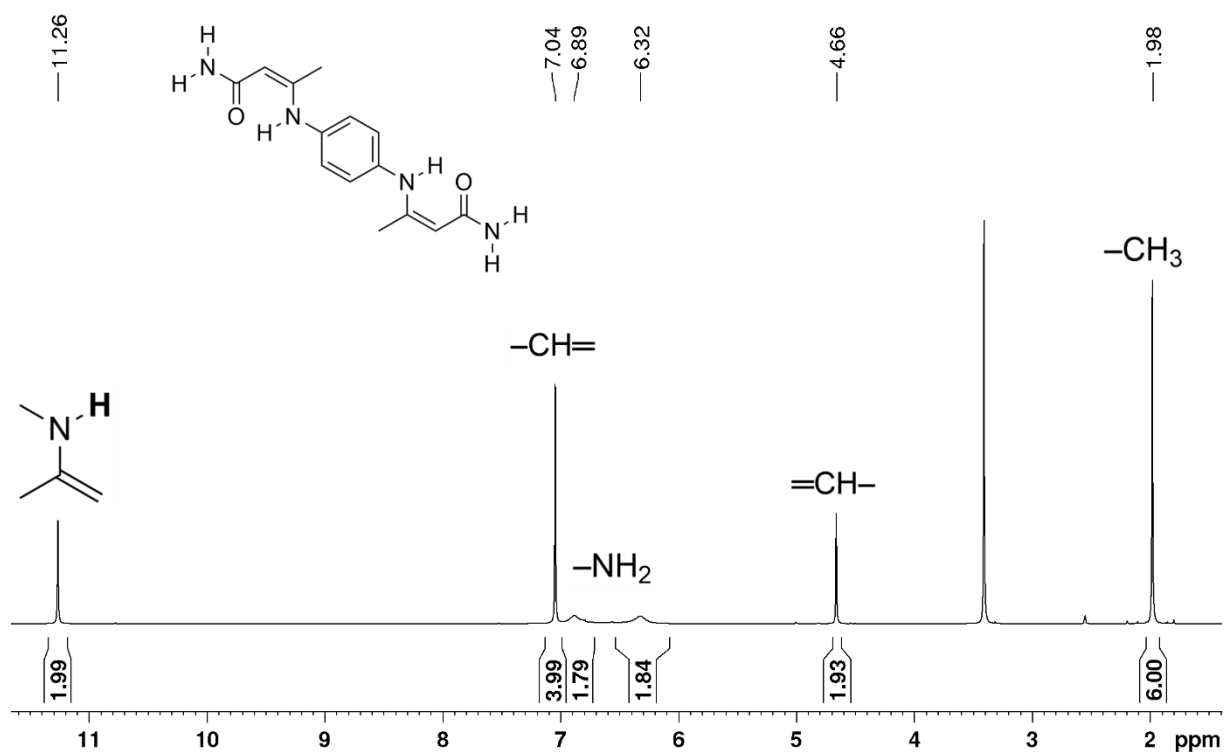
¹³C-NMR spektrum enamidu **73** (**Obrázek 8**) potvrzuje, že reakce proběhla, neboť není přítomný signál charakteristický pro karbonylovou skupinu. Ve spektru zůstává signál o chemickém posunu 172,6 ppm, typický pro uhlík amidické skupiny. Dále lze pozorovat signál s chemickým posunem 158,5 ppm pro uhlík C3 nesoucí nově vzniklou aminovou skupinu. Signál s $\delta = 85,8$ ppm je typický pro uhlík C2 methinové skupiny. Ve spektru je dále přítomný signál uhlíku methoxyskupiny navázané na aromatickém jádře ($\delta = 55,6$ ppm). Poslední signál s posunem 20,2 ppm odpovídá methylskupině. Zbylé signály náleží aromatické části molekuly.



Obrázek 8: 125 MHz ¹³C-APT NMR spektrum látky 73 v CDCl₃

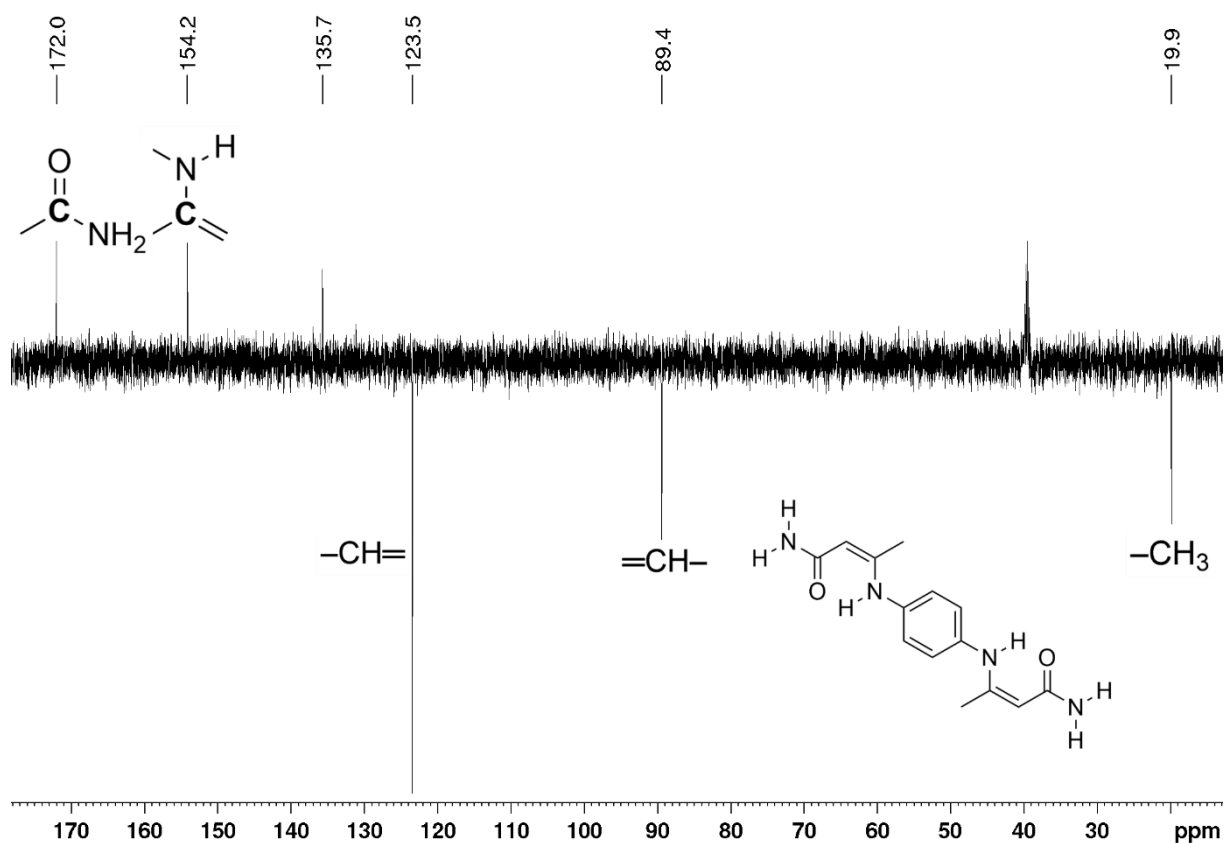
3,3'-(1,4-Fenylbis(azandiyl)bis(but-2-enamid) (**75**) byl připraven reakcí acetoacetamidu (**2**) s 1,4-fenylendiaminem ve výtěžku 49 %.

¹H-NMR spektrum produktu **75** (**Obrázek 9**) obsahuje singlet o chemickém posunu 1,98 ppm a integrální intenzitě 6, který patří vodíkům methylskupin. Signál s integrální intenzitou 2 a $\delta = 4,66$ ppm je typický pro vodíky nově vzniklých methinových skupin. Široké singlety s chemickými posuny 6,32 a 6,89 ppm jsou signály -NH₂ amidických skupin. Následující singlet ($\delta = 7,04$ ppm) náleží atomům vodíků aromatické části. Signál s chemickým posunem 11,26 ppm s integrální hodnotou 2 je charakteristický pro atom vodíku nově vzniklé aminové skupiny, který tvoří intramolekulární vazbu s atomem kyslíku amidické funkce.



Obrázek 9: 500 MHz ¹H-NMR spektrum látky **75** v DMSO-d₆

¹³C-NMR spektrum produktu **75** (**Obrázek 10**) opět neobsahuje signál typický pro karbonylovou skupinu, což naznačuje, že nukleofilní adice aminu na karbonylovou skupinu proběhla. Stále je viditelný signál s chemickým posunem 172 ppm typický pro uhlík C1 amidické skupiny. Také lze pozorovat signál s posunem 154,2 ppm patřící kvartérnímu uhlíku C3 nesoucí nově vzniklou aminovou skupinu. Signál o chemickém posunu 89,4 ppm náleží methinovému uhlíku C2. Poslední signál s chemickým posunem 19,9 náleží methylskupině C4. Zbylé signály odpovídají aromatické části.



Obrázek 10: 125 MHz ¹³C-NMR spektrum látky **75** v DMSO-d₆

Strukturální analýza ostatních enaminoamidů byla provedena analogickým postupem. Spektrum výchozího *N*-methylacetoacetamidu (**3**) a spektra syntetizovaných enaminoamidů **74** a **78–80** jsou přiložena k této práci a jsou k nahlédnutí v části Přílohy.

4 ZÁVĚR

Reakcí 3-oxobutanamidu (**2**) se 4-substituovanými aniliny byly připraveny enaminoamidy **73–75** ve výtěžcích 26–94 %. *N*-Methyl-3-oxobutanamid (**3**) byl připraven tří krokovou syntézou vycházející z ethyl-acetoacetátu ve výtěžku 73 % a reakcemi s aniliny poskytl enaminoamidy **78–80** ve výtěžcích 35–55 %.

Připravené látky byly charakterizovány ^1H a ^{13}C NMR spektry, HRMS a teplotou tání. Enamidy **73** a **80** byly charakterizovány také elementární analýzou. Elementární analýza pro látky **75**, **76** a **78**, **79** nebyla stanovena z důvodu nedostatečného vyčištění produktu.

5 POUŽITÁ LITERATURA

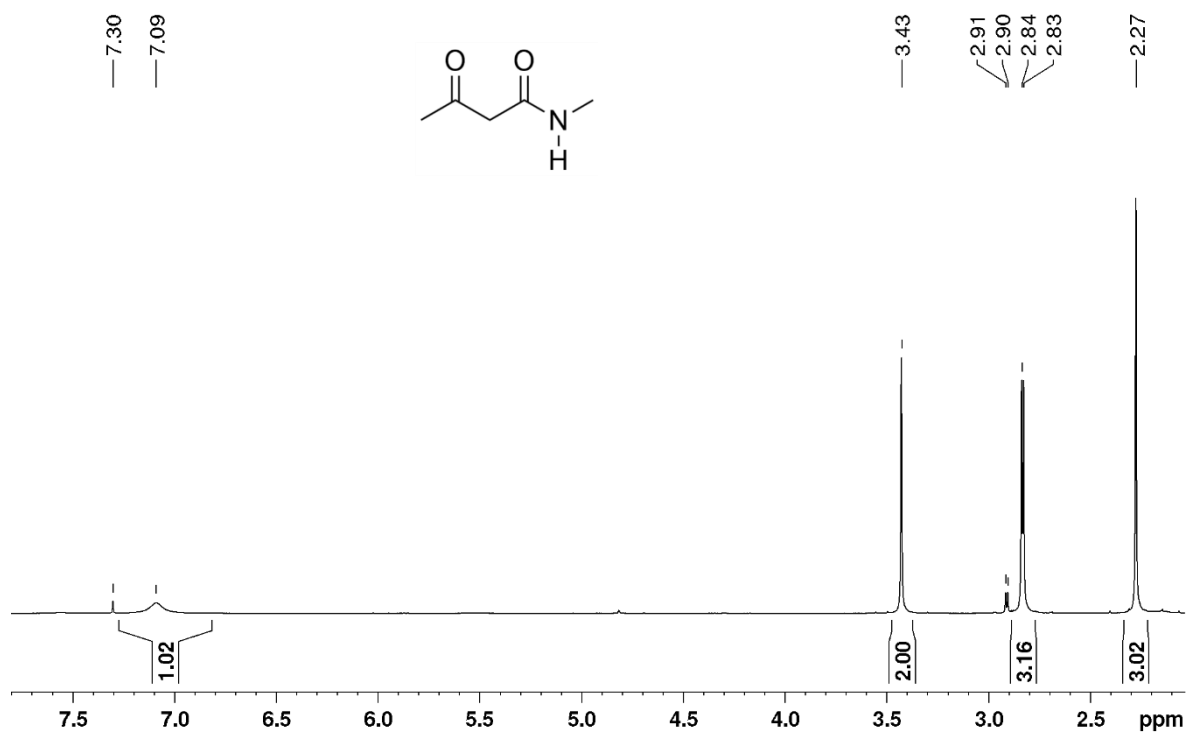
1. CHIBA, Takuo, TAKAHA, Takumi. Studies on Amino Acid Derivatives. IV. Synthesis of 3-Amino-2(1H)-pyridone Derivatives Using 4-Ethoxymethylene-2-phenyl-5-oxazolone. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **1985**, 33 (7). 2731–2734.
2. WANG, Yu, ZHANG, Rui, LI, Jiacheng, RAO, Chitturi Bhujanga, YE, Xuebei, DONG, Dewen. Tandem annulation and 1,2-alkyl migration reactions of α -bromo- β -oxoamides and amines: Access to polysubstituted pyrrolin-4-ones. *Tetrahedron*. **2022**, 111, 132718.
3. NOSOVA, N. V., LEZHNINA, D. D., GEIN, O. N., NOVIKOVA, V. V., GEIN, V. L. Synthesis and Biological Activity of 2-Aryl-4-hydroxy-4-methyl-6-oxocyclohexane-1,3-dikarboxamides. *Russian Journal of General Chemistry*. **2020**, 90 (10), 1817–1822.
4. MELÉNDEZ, Angie, PLATA, Esteban. RODRÍGUEZ, Diego, ARDILA, Diana, GUERRERO, Sergio A., ACOSTA, Lina M., COBO, Justo, NOGUERAS, Manuel, PALMA, Alirio. Straightforward Synthesis of Novel 4-Styrylquinolines/4-Styrylquinolin-2-ones and 9-Styryldihydroacridin-1(2H)-ones from Substituted 2'-Aminochalcones. *Synthesis*. **2020**, 52 (12), 1804–1822.
5. LIANG, Taoyuan, ZHAO, He, GONG, Lingzhen, JIANG, Huanfeng, ZHANG, Min. Direct Access to Functionalized Indoles via Single Electron Oxidation Induced Coupling of Diarylamines with 1,3-Dicarbonyl Compounds. *Organic Letters*. **2019**, 21 (17), 6736–6740
6. CAI, Yanpeng, ZHANG, Wei, LUN, Schichun, ZHU, Tongtong, XU, Weijun, YANG, Fan, TANG, Jie, BISHAI, William R., YU, Lifang. Design, Synthesis and Biological Evaluation of *N*-phenylindole Derivates ad Pks13 Inhibitors against Mycobacterium tuberculosis. *Molecules*. **2022**, 27 (9), 2844.
7. BAYER AG. Process for preparing (4*S*)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide enabled by a catalytic asymmetric hantzsch ester reduction. Inventors: Johannes, PLATZEK, Andreas, LERCHEN, Varinder, AGGARWAL, Narasimhulu, GANDHAMSETTY. WO2021254896A. 23. 12. 2021
8. LUO, Laichun, MENG, Lanlan, SUN, Qi, GE, Zemei, LI, Runtao. NBS-mediated sequential one-pot synthesis of multifunctionalized thiazoles and thiophenes from 1,3-dicarbonyl compounds and mercaptonitrile salts. *Tetrahedron Letters*. **2014**, 51 (1), 259–263.

9. WEN, Li-Rong, WANG, Ning-Ning, DU, Wu-Bo, MA, Qiang, ZHANG, Lin-Bao, LI, Ming. Nickel-promoted oxidative domino Csp³-H/N-H bond double-isocyanide insertion reaction to construct pyrrolin-2-ones. *Organic and Biomolecular Chemistry*. **2021**, *19* (13), 2895–2900.
10. SHEN, Bin, LIU, Wen, CAO, Weidi, LIU, Xiaohua, FENG, Xiaoming. Asymmetric Synthesis of α,β -Epoxy- γ -lactams through Tandem Darzens/Hemianalization Reaction. *Organic Letters*. **2019**, *21* (12), 4713–4716.
11. UCB PHARMA SA. Thiazole Derivates as Kinase Inhibitors. Inventors: Rikki Peter, ALEXANDER, Julien Alistair, BROWN, Karen Viviane Lucile, CREEPY, Stephen Robert, MACK. WO2008047109A1. 24. 4. 2008
12. GILEAD SCIENCES INC. Thienopyrimidine derivates as acc inhibitors and uses thereof. Inventors: Jamie G. BATES; Ana Z. GONZALEZ BUENROSTRO, Hongyan GUO, Xiaochun HAN, Brian J. KIRBY, Yurong LAI, Michael L. MITCHELL, Gregg M. SCHWARZWALDER, James G. TAYLOR, Ting WANG. WO2021030142A1. 18. 2. 2021
13. HENAN NORMAL UNIVERSITY. Application of DBU ionic liquids in promotion of copper-free Click reaction. Inventors: Lingjun, LI, Yue, ZHANG, Jingyi, WANG, Anlian, ZHU. CN109503501A. 22. 3. 2019
14. ZHU, Anlian, LI, Lingjun, ZHANG, Chi, SHEN, Yutan, TANG, Mingjie, BAI, Lili, DU, Chunyan, ZHANG, Suojiang, WANG, Janji. An integrated high-throughput strategy enables the Discovery of multifunctional ionic liquids for sustainable chemical processes. *Green Chemistry*. **2019**, *21* (2), 307–313.
15. YAN, Ziqiang, LI, Yuanheng, MA, Mingming. Solvent-Directed Click Reaction between Active Methylene Compounds and Azido-1,3,5-triazines. *Organic Letters*. **2019**, *21* (18), 7204–7208.
16. DYACHENKO, I. V., DYACHENKO, V. D., DOROVATOVSKII, P. V., KHRUSTALEV, V. N, NENAIDENKO, V. G. New Options of Multicomponent Condensations Leading to Functional Derivates of 2-Pyridons. *Russian Journal of Organic Chemistry*. **2021**, *57* (11), 1809–1823.
17. MAJELLARO, María, JESPER, Willem, CRESPO, Abel, NÚÑEZ, María J., NOVIO, Silvia, AZUAJE, Jhonny, PRIETO-DÍAZ, Rubén, GIOÉ, Claudia, ALISPAHIC, Belma, BREA, José, LOZA, María I., FREIRE-GARABAL, Manuel, GARCIA-SANTIAGO, Carlota, RODRÍGUEZ-GARCÍA Carlos, GARCÍA-MERA, Xerardo, CAAMAÑO, Olga, FERNANDEZ-MASAGUER, Christian, SARDINA, Javier F.,

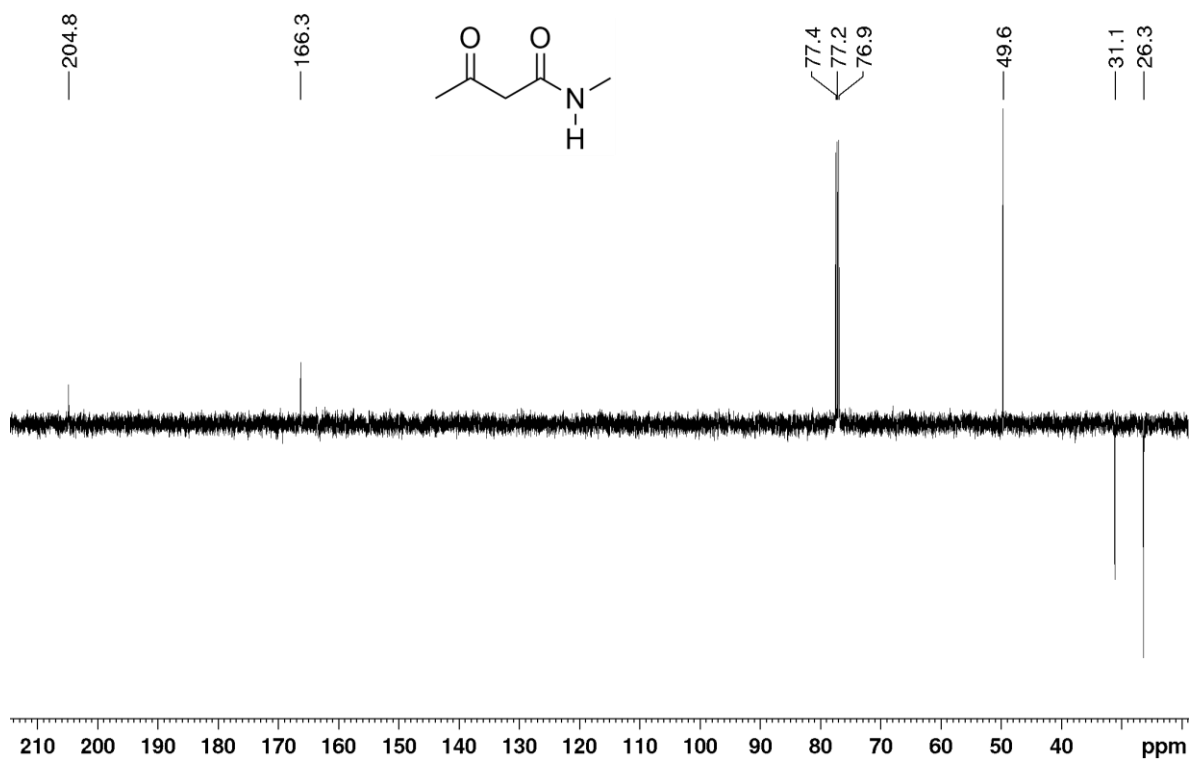
- STEFANACHI, Angela, EL MAATOUGUI, Abdelaziz, MALLO-ABREU, Anna, ÅQVIST, Johan, GUTIÉRREZ-DE-TERÁN, Hugo a SOTELO, Eddy. 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones as Antagonists of the Human A2B Adenosine Receptor: Optimalization, Structure–Activity Relationship Studies, and Enantiospecific Recognition. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2021**, *64* (1), 458–480.
18. SVOBODOVÁ, Markéta, SVOBODA, Jan, LI, Bing-Han, BERTOLASI, Valerio, SOCHA, Luboš, SEDLÁK, Miloš, MAREK, Lukáš. Synthesis and Characterization of New Boron Compounds Using Reaction of Diazonium Tetraphenylborate with *Enaminoamides*. *Molecules*. **2022**, *27* (2), 367.
19. GAN, Xinmin, SHOEALTER, Hollis D. A concise synthesis of 3-substituted-7-amino-6-carboxyl-8-azachromones. *Tetrahedron Letters*. **2019**, *60* (30), 2035–2037.
20. TITOVA, Yu. A., FILATOVA, E. S., FEDOROVA, O. V., RUSINOV, G. L., CHARUSHIN, V. N. 4-(Het)aryl-4,7-dihydroazolopyrimidines and Their Tuberculostatic Activity. *Russian Journal of Organic Chemistry*. **2019**, *55* (6), 775–781.
21. BARBOSA-CABRERA, Elizabeth, MOO-PUC, Rosa, MONGE, Antonio, PAZ-GONZÁLEZ, Alma Delia, BOCANEGRA-GARCÍA Virgilio, RIVERA, Gildardo. In vitro and In Vivo Evaluation of Quinoxaline 1,4-di-N-oxide Against *Giardia lamblia*. *Letters in Drug Design and Discovery*. **2020**, *17* (4), 426–431.
22. GÓMEZ-CARO, Lilia C., SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, Mario, BOCANEGRA-GARCÍA, Virgilio, RIVERA, Gildardo. Synthesis of quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives on solid support using room temperature and microwave-assisted solvent-free procedures. *Quimica Nova*. **2011**, *34* (7), 1147–1151.
23. MEDSHINE DISCOVERY INC. Compound as small molecule inhibitor pd-1/pd-11 and application thereof. Inventors: Lingyun, WU, Cailin, WANG, Xiongbín XU, Haijun, TONG, Shuhui, CHEN. EP4043461A1. 17. 8. 2022.
24. ARRARWAL, Varinder K., FARRAR, Elliot H. E., GANDHAMSETTY, Narasimhulu, GRAYSON, Matthew N., LERCHEN, Andreas, PLATZEK, Johannes, WINTER, Nils. Enantioselective Total Synthesis of (–)-Finerenone Using Asymmetric Transfer Hydrogenation. *Angewandte Chemie*. **2020**, *132* (51), 23307–2331.
25. (R)-3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate. *Sigma-Aldrich* [online]. Darmstadt: Merck KGaA ©2023. [cit. 28. 6. 2023]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/CZ/en/product/aldrich/689890>.

26. HIRAI, Sho, ASAHARA, Haruyasu, NISHIWAKI, Nagatoshi. Chemoselective Amination of β -ketoamides. *Current Organic Chemistry*. **2016**, 20 (27), 2911–2916.
27. ŠTEFANE, Bogdan a POLANC, Slovenco. A New Regio- and Chemoselective Approach to β -Keto Amides and β -Enamino Carboxamides via 1,3,2-Dioxaborinanes. *Synlett*. **2004**, (4), 698-702.

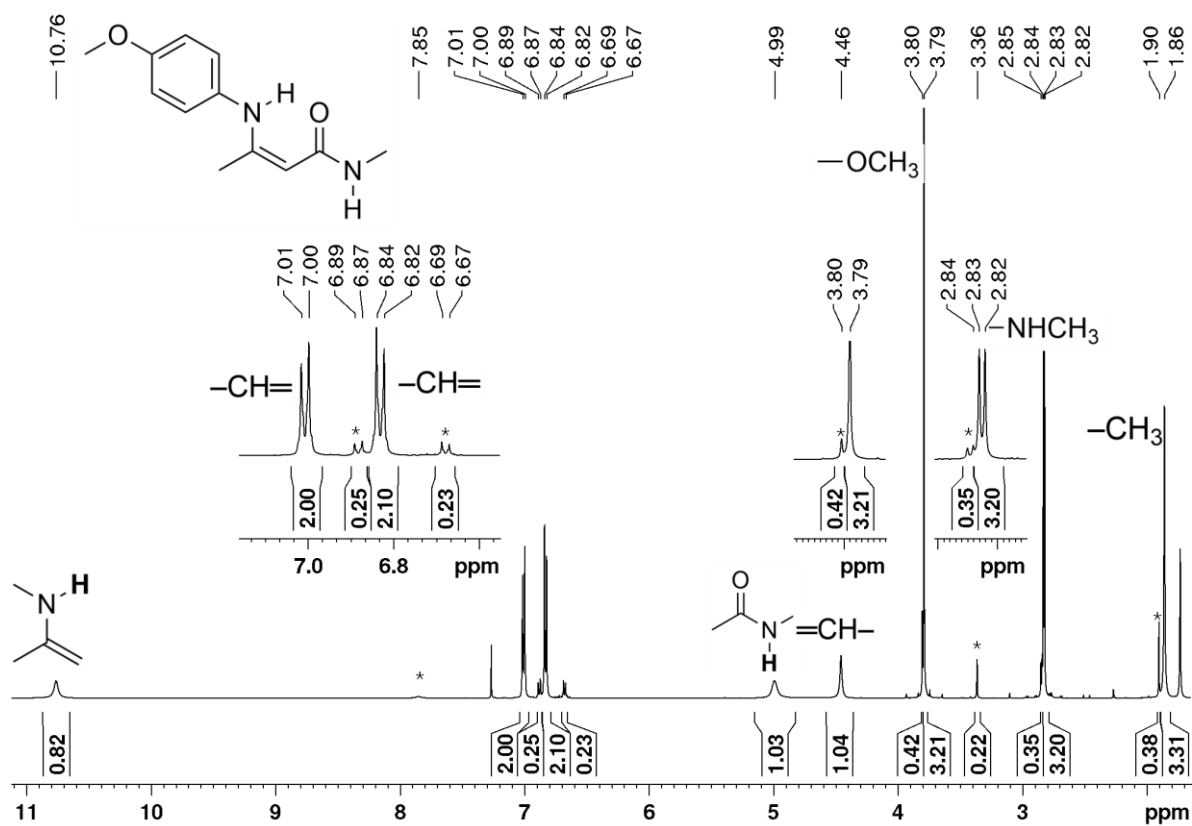
6 PŘÍLOHY



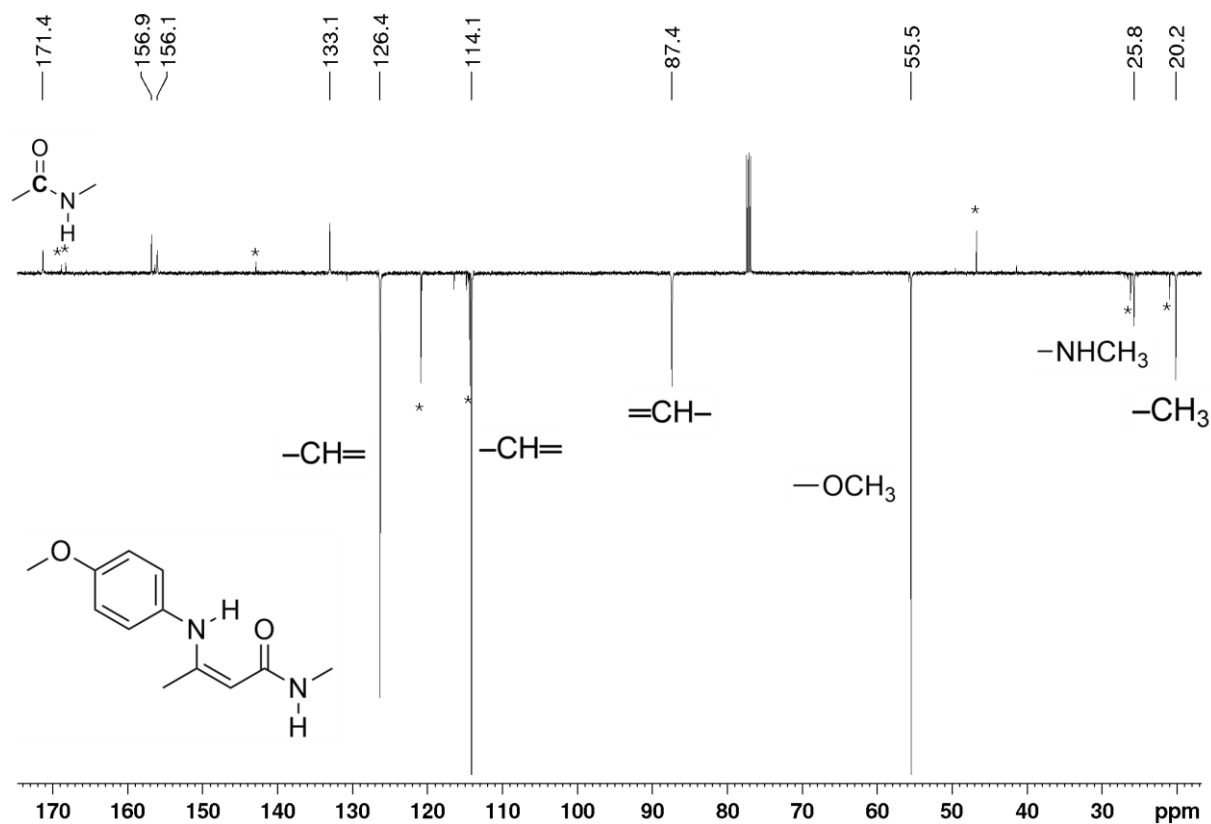
Obrázek 11: 500 MHz ¹H-NMR spektrum *N*-methyl-3-oxobutanamidu (3) v CDCl₃



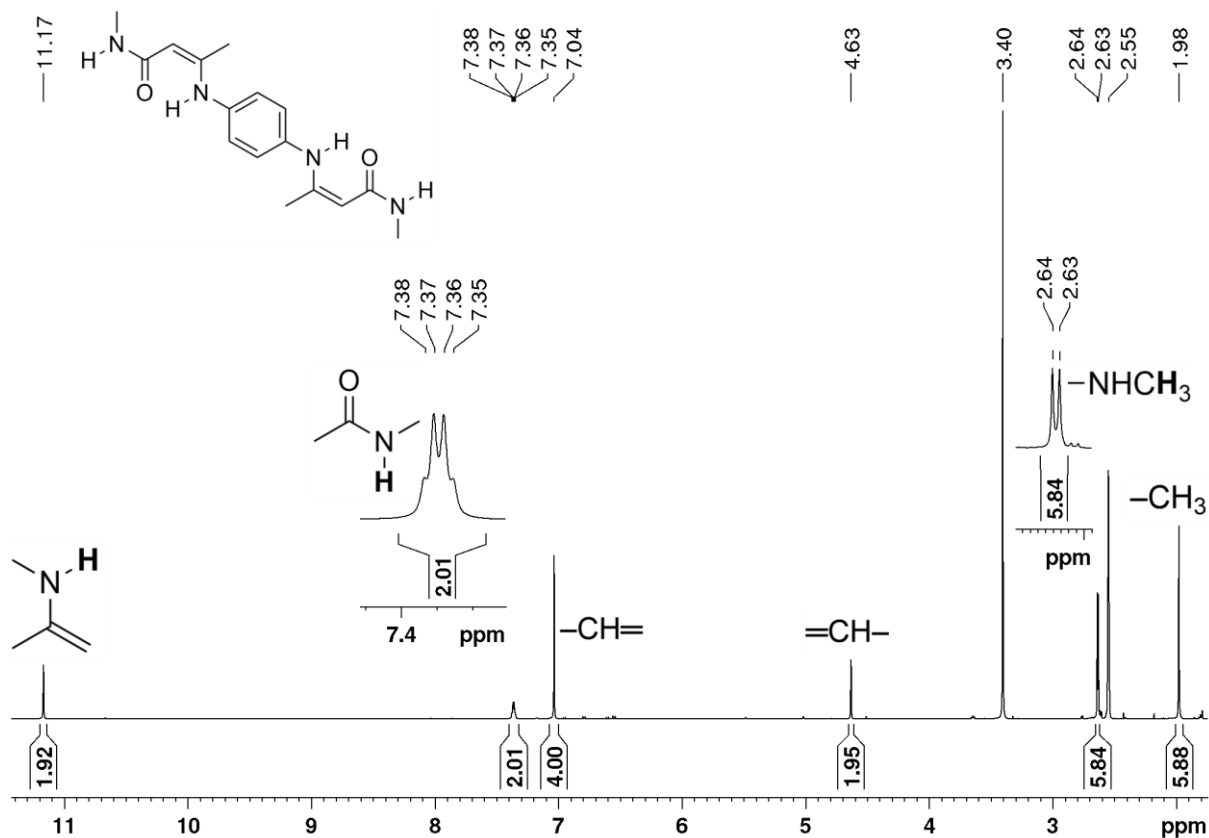
Obrázek 12: 125 MHz ¹³C-NMR spektrum *N*-methyl-3-oxobutanamidu (3) v CDCl₃



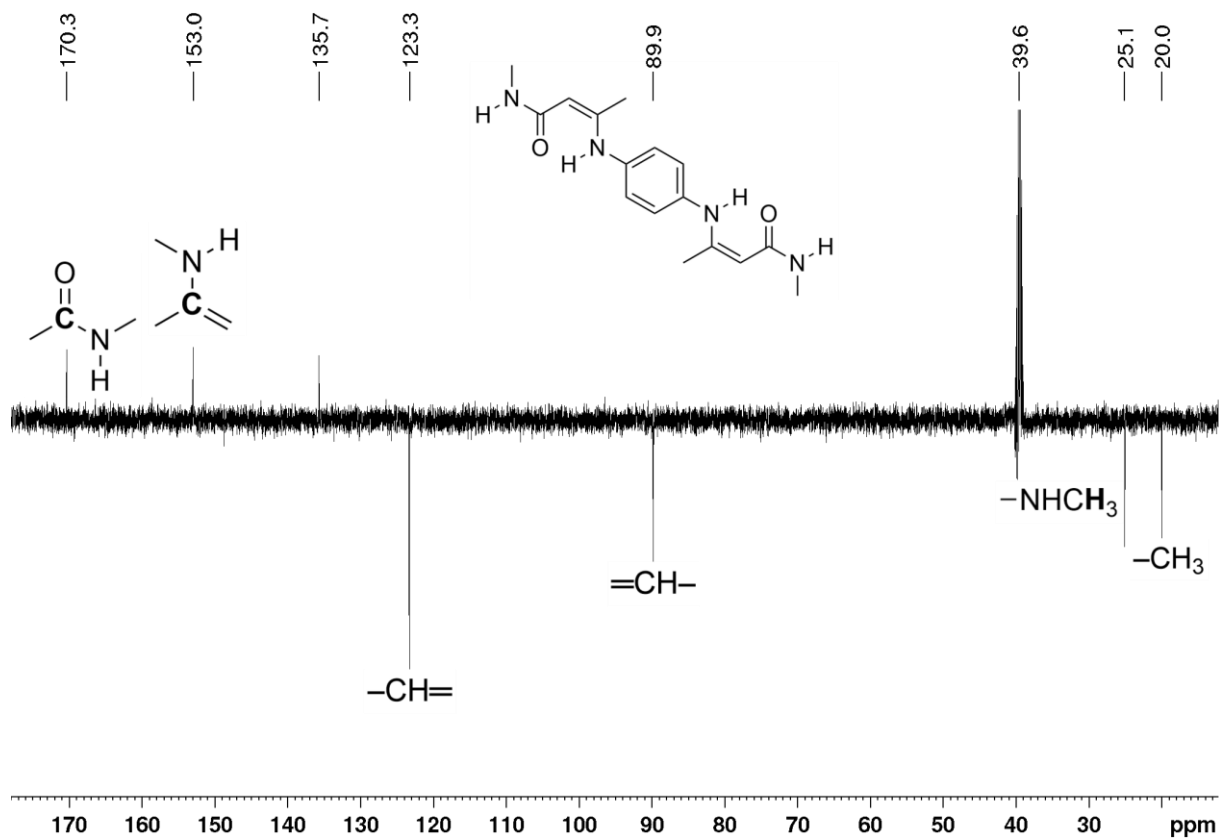
Obrázek 13: 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrum enamidu **78** v CDCl_3 , signály označené hvězdičkou patří minoritnímu izomeru



Obrázek 14: 125 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum enamidu **78** v CDCl_3 , signály označené hvězdičkou patří minoritnímu izomeru.



Obrázek 15: 500 MHz ¹H-NMR spektrum enamidu **80** v DMSO-d₆



Obrázek 16: 125 MHz ¹³C-NMR spektrum enamidu **80** v DMSO-d₆