

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Příprava bis(3-aminobut-2-enamidů)

Nikol Švábková

Bakalářská práce

2021

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Preparation of bis(3-aminobut-2-enamides)

Nikol Švábková

Bachelor thesis

2021

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Nikol Švábková**
Osobní číslo: **C19339**
Studijní program: **B0531A130012 Farmakochemie a medicínální materiály**
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**
Téma práce: **Příprava bis(3-aminobut-2-enamidů)**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Prostudujte literaturu týkající syntézy bisacetoacetamidů a sepište literární rešerši na toto téma.
2. Připravte 6 enaminoamidů reakcí *N,N'*-(ethan-1,2-diyl)bis(3-oxobutanamidu) a *N,N'*-(1,4-fenylen)bis(3-oxobutanamidu) s amoniakem, methylaminem a anilinem.
3. Vzniklé produkty identifikujte a charakterizujte (teplota tání, NMR spektroskopie, elementární analýza, MALDI).
4. Sepište závěrečnou zprávu.

Rozsah pracovní zprávy:
Rozsah grafických prací:
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: **26. února 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

Prohlašuji:

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

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

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 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 1.7.2021

Nikol Švábková

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat Ing. Markétě Svobodové, Ph.D. za její odborné vedení, všestrannou pomoc, trpělivost a především čas, který mi věnovala v laboratoři i mimo ni. Další velké poděkování patří mým rodičům, sestře a příteli za velkou podporu a pochopení během studia.

Anotace

Teoretická část této práce se zabývá možnostmi syntézy diketenu, ethyl-acetoacetátu, *tert*-butyl-acetoacetátu, bis(acetoacetamidů) a bis(enaminoamidů).

Experimentální část práce je zaměřena na reakce *N,N'*-(ethan-1,2-diyl)bis(3-oxobutanamidu) a *N,N'*-(1,4-fenylen)bis(3-oxobutanamidu) s amoniakem, methylaminem a anilinem. Charakteristika těchto látek byla provedena pomocí ^1H , ^{13}C NMR spekter, elementární analýzy, HRMS a bodu tání.

Klíčová slova: bis(acetoacetamid), bis(3-oxobut-2-enamid), bis(enaminoamid), diketen, ethyl-acetoacetát, *tert*-butyl-acetoacetát

Annotation

Theoretical part of this work deals with possibilities of synthesis of diketene, ethyl acetoacetate, *tert*-butyl acetoacetate, bis(acetoacetamides) and bis(enaminoamides).

The experimental part is focused on the reaction of *N,N'*-(ethane-1,2-diyl)bis(3-oxobutanamide) and *N,N'*-(1,4-phenylene)bis(3-oxobutanamide) with ammonia, methylamine and aniline. Characteristics of these compounds were performed using ^1H , ^{13}C NMR spectra, elemental analysis, HRMS and melting point.

Keywords: bis(acetoacetamide), bis(3-oxobut-2-enamide), bis(enaminoamide), diketene, ethyl acetoacetate, *tert*-butyl acetoacete

Obsah

Úvod.....	14
1 Teoretická část.....	16
1.1 Výchozí sloučeniny pro syntézy bis(acetoacetamidů).....	16
1.1.1 Diketen.....	16
1.1.2 Ethyl-acetoacetát.....	18
1.1.3 <i>Terc</i> -butyl-acetoacetát	20
1.2 Syntézy bis(acetoacetamidů)	22
1.2.1 <i>N,N'</i> -(alkandiyl)bis(acetoacetamidy).....	22
1.2.1.1 Reakce vycházející z <i>N,N'</i> -(alkandiyl)bis(3-oxobutanamidů)	23
1.2.2 <i>N,N'</i> -ethylen-bis(2-benzoylacetamid).....	26
1.2.3 Bis(acetoacetamidy) s arylenovým můstkem	27
1.2.3.1 Fenylen jako arylenový můstek.....	27
1.2.3.2 Binefyl jako arylenový můstek.....	28
1.2.3.3 Prekursory dihydropyrimidonů	31
1.2.3.4 Naftalen jako arylenový můstek	34
1.2.3.5 Antrachinon jako arylenový můstek.....	37
1.2.3.6 Antracen jako arylenový můstek	37
1.2.4 Tris(acetoacetamidy)	38
1.3 Syntézy bis(enaminoamidů)	39
1.3.1 Syntézy vycházející z <i>N,N'</i> -(ethan-1,2-diyl)bis(3-oxobutanamidu) (4a)	39
1.3.1.1 Reakce s primárními aminy	39
1.3.1.2 Reakce s ethanolaminem	40
2 Experimentální část	41
2.1 NMR spektra.....	41
2.2 Teploty tání a elementární analýza	41
2.3 HRMS	41

2.4	Rozpouštědla a činidla	42
2.5	Syntézy.....	43
2.5.1	<i>N,N'</i> -(ethan-1,2-diyl)bis(3-aminobut-2-enamid) (25)	43
2.5.2	<i>N,N'</i> -(ethan-1,2-diyl)bis(3-(methylamino)but-2-enamid) (26).....	44
2.5.3	<i>N,N'</i> -(ethan-1,2-diyl)bis(3-(fenylamino)but-2-enamid) (27)	45
2.5.4	<i>N,N'</i> -(1,4-fenylen)bis(3-oxobutanamid) (10a)	46
2.5.5	<i>N,N'</i> -(1,4-fenylen)bis(3-aminobut-2-enamid) (28).....	47
2.5.6	<i>N,N'</i> -(1,4-fenylen)bis(3-(methylamino)but-2-enamid) (29).....	48
2.5.7	<i>N,N'</i> -(1,4-fenylen)bis(3-(fenylamino)but-2-enamid) (30).....	49
3	Výsledky a diskuze.....	50
4	Závěr.....	59
5	Použitá literatura.....	60
6	Přílohy	65

Seznam zkratek a značek

Ac	acetyl
DMSO	dimethylsulfoxid
NMR	nukleární magnetická rezonance
PTSA	para-toluensulfonová kyselina
EtOH	ethanol
MeOH	methanol
THF	tetrahydrofuran
DMF	dimethylformamid
t-Bu	<i>terc</i> -butyl
DMAP	4-(<i>N,N'</i> -dimethylamino)pyridin
TMEDA	tetramethylendiamin
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
TBA	tributylamin
TETA	triethyltetraamin

Seznam obrázků, schémat, tabulek a příloh

Obrázky

Obrázek 1 – Obecná struktura bis(acetoacetamidů)	14
Obrázek 2 – Obecná struktura β -enaminoamidů	14
Obrázek 3 – Obecná struktura bis(β -enaminoamidů)	14
Obrázek 4 – Strukturní vzorce látek 1 , 2 a 3	16
Obrázek 5 – Struktura triflátu ytterbitého	19
Obrázek 6 – Struktura DMP	20
Obrázek 7 – Struktura DABCO	20
Obrázek 8 – Struktura látky 4a	22
Obrázek 9 – Struktura látky 7	24
Obrázek 10 – Struktura látky 9b	26
Obrázek 11 – Struktura látek 11a–d	28
Obrázek 12 – Strukturní vzorce látek 16a–h	32
Obrázek 13 - Struktura látek 19a–c	34
Obrázek 14 – Struktura látky 19d	36
Obrázek 15 – Struktura tris(acetoacetamidu) 22	38
Obrázek 16 – 400 MHz ^1H NMR spektrum látky 4a v DMSO- d_6	50
Obrázek 17 – 125 MHz ^{13}C NMR spektrum látky 4a v DMSO- d_6	51
Obrázek 18 – 400 MHz ^1H NMR spektrum látky 25 v DMSO- d_6	52
Obrázek 19 – 125 MHz ^{13}H NMR spektrum látky 25 v DMSO- d_6	53
Obrázek 20 – 500 MHz ^1H NMR spektrum látky 10a v DMSO- d_6	54
Obrázek 21 – 125 MHz ^{13}C NMR spektrum látky 10a v DMSO- d_6	55
Obrázek 22 – 400 MHz ^1H NMR spektrum látky 28 v DMSO- d_6	56
Obrázek 23 – 100 MHz ^{13}H NMR spektrum látky 28 v DMSO- d_6	57

Schémata

Schéma 1 – Mechanismus vzniku dvojné vazby enaminoamidů	15
Schéma 2 – Atak nukleofilu.....	17
Schéma 3 – Syntéza látky 1	17
Schéma 4 – Syntézy látky 2	18
Schéma 5 – Schéma syntéz látky 3	21
Schéma 6 – Obecná rovnice syntézy látek 4a–g	22
Schéma 7 – Obecná rovnice syntézy látek 6a–d	24
Schéma 8 – Obecná rovnice syntézy látek 8a–f	25
Schéma 9 – Syntéza látky 9c	26
Schéma 10 – Syntéza látky 10a	27
Schéma 11 – Syntéza látky 10b	28
Schéma 12 – Syntéza látky 11a	29
Schéma 13 – Syntéza látky 11b	29
Schéma 14 – Syntéza látky 11c	30
Schéma 15 – Syntéza látky 11d	30
Schéma 16 – Syntéza látek 14 a 15	31
Schéma 17 – Syntéza látek 17a–i a 18a–l	32
Schéma 18 – Syntéza látky 19a	34
Schéma 19 – Syntézy látek 19b a 19c	35
Schéma 20 – Syntéza látky 20	37
Schéma 21 – Syntéza látky 21	37
Schéma 22 – Syntéza látky 22	38
Schéma 23 – Syntéza látky 23a	39
Schéma 24 – Syntéza látky 23b	39
Schéma 25 – Syntéza látky 24	40
Schéma 26 – Příprava látky 25	43
Schéma 27 – Příprava látky 26	44
Schéma 28 – Příprava látky 27	45
Schéma 29 – Příprava látky 10a	46
Schéma 30 – Příprava látky 28	47
Schéma 31 – Příprava látky 29	48
Schéma 32 – Příprava látky 30	49

Tabulky

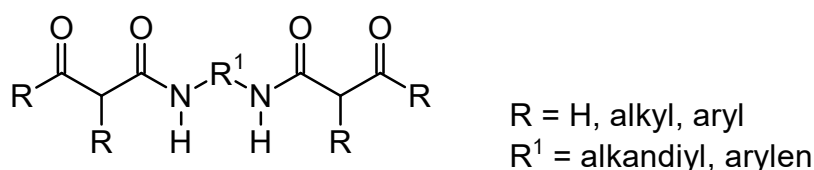
Tabulka 1 – Teploty tání látek 4a–g a 7	23
Tabulka 2 – Srovnání výtěžků jednotlivých syntéz látek 4a , 4c , 4e a 4g	23
Tabulka 3 – Srovnání výtěžků látek 6a–d a 7	24
Tabulka 4 – Srovnání výtěžků látek 8a–f	25
Tabulka 5 – Srovnání výtěžků látek 17a–i	33
Tabulka 6 – Srovnání výtěžků látek 18a–l	33
Tabulka 7 – Vybrané vlastnosti látek 19a–c	35

Přílohy

Příloha 1 – 500 MHz ^1H NMR spektrum látky 26 v DMSO- d_6	65
Příloha 2 – 125 MHz ^{13}C NMR spektrum látky 26 v DMSO- d_6	65
Příloha 3 – 500 MHz ^1H NMR spektrum látky 27 v DMSO- d_6	66
Příloha 4 – 100 MHz ^{13}C NMR spektrum látky 27 v DMSO- d_6	66
Příloha 5 – 400 MHz ^1H NMR spektrum látky 29 v DMSO- d_6	67
Příloha 6 – 100 MHz ^{13}C NMR spektrum látky 29 v DMSO- d_6	67
Příloha 7 – 500 MHz ^1H NMR spektrum látky 30 v DMSO- d_6	68
Příloha 8 – 100 MHz ^{13}C NMR spektrum látky 30 v DMSO- d_6	68

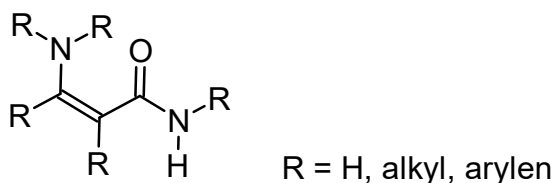
Úvod

Teoretická část této práce je zaměřena na syntézy bis(acetoacetamidů) neboli bis(3-oxobutanamidů) (viz Obrázek 1). Obecnou metodou přípravy bis(acetoacetamidů) jsou reakce esterů kyseliny acetyloctové (systematicky 3-oxobutanová kyselina) s aminy. Konkrétní reakce jsou více rozebrány v teoretické části práce. Bis(acetoacetamidy) jsou výchozími látkami pro syntézy bis(3-aminobut-2-enamidů), kterým je věnována praktická část práce.

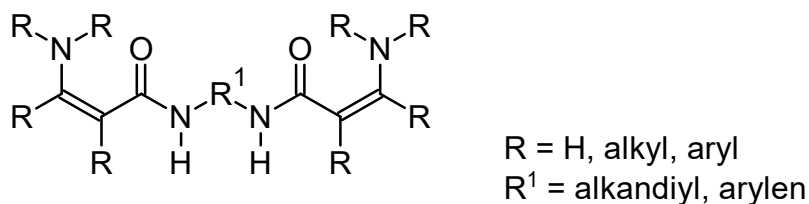


Obrázek 1 – Obecná struktura bis(acetoacetamidů)

Bis(3-aminobut-2-enamidy) jsou sloučeniny spadající do skupiny polarizovaných ethylenů, což jsou látky obsahující konjugovaný systém $\text{N}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$.^[1] Tyto sloučeniny na jedné straně dvojně vazby nesou aminoskupinu a na straně opačné skupinu amidickou, takže lze použít také označení β -enaminoamidy (viz Obrázek 2), resp. bis(β -enaminoamidy). Zjednodušeně lze říct, že bis(β -enaminoamidy) mají ve své struktuře dvojici shodných β -enaminoamidů. Tyto amidy jsou mezi sebou spojeny prostřednictvím alkylového řetězce nebo arylenu. Místem spojení je amidický dusík, jak znázorňuje Obrázek 3.

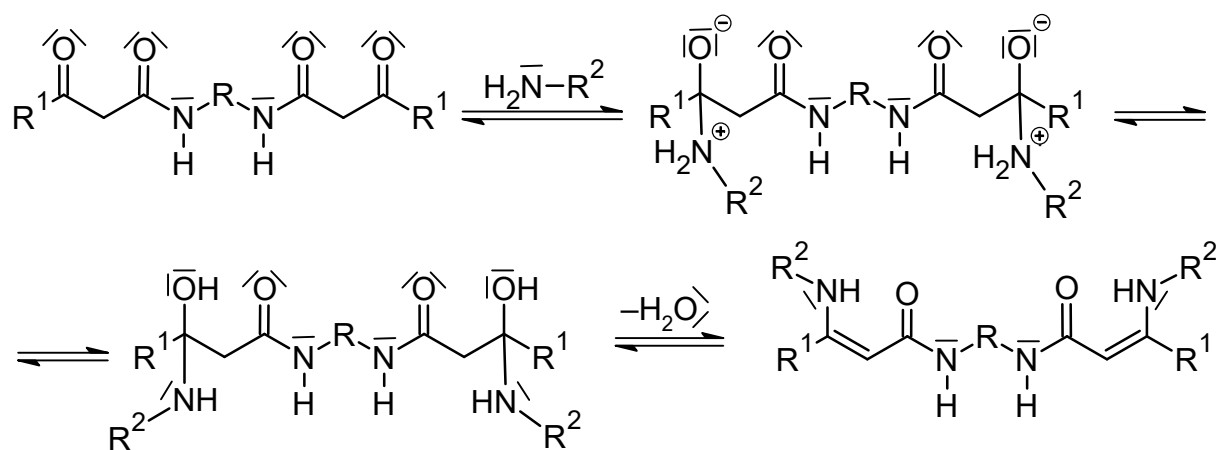


Obrázek 2 – Obecná struktura β -enaminoamidů



Obrázek 3 – Obecná struktura bis(β -enaminoamidů)

Syntézy bis(3-aminobut-2-enamidů) vycházejí z bis(3-oxobut-2-enamidů) reagujících s aminy nukleofilní reakcí adičně-eliminacním mechanismem. V prvním kroku atakuje volný elektronový pár dusíku aminoskupiny karbonylový uhlík oxoamidu za vzniku aminoalkoholu, který je však nestabilní a ihned poté dochází k eliminaci za odštěpení molekuly vody. Mezi uhlíky vzniká dvojná vazba a tím dochází ke vzniku enaminoamidu (viz Schéma 1).^[2]



R = alkandiy, arylen
R¹ = alkyl, aryl
R² = H, alkyl, aryl

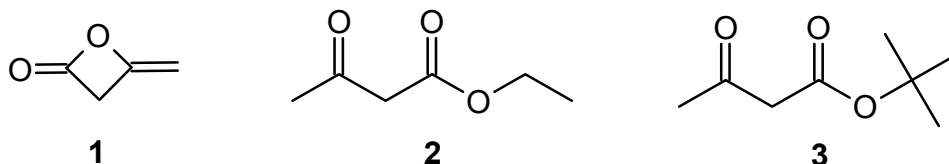
Schéma 1 – Mechanismus vzniku dvojně vazby enaminoamidů

1 Teoretická část

Následující část se soustředí na konkrétní syntézy a je rozdělena do tří podkapitol. V první podkapitole jsou diskutovány tři výchozí sloučeniny používané pro syntézu bis(acetoacetamidů). Poté následuje podkapitola věnována syntézám bis(acetoacetamidů). Poslední podkapitola je zaměřena na syntézy bis(enaminoamidů) vycházejících z bis(acetoacetamidů).

1.1 Výchozí sloučeniny pro syntézy bis(acetoacetamidů)

Velká část syntéz bis(acetoacetamidů) vychází ze stejných výchozích látek a při jednotlivých reakcích se obměňuje pouze struktura aminů, se kterými látky reagují. První diskutovanou sloučeninou je diketen (**1**), který je, na rozdíl od ethyl-acetoacetátu (**2**) a *terc*-butyl-acetoacetátu (**3**), cyklický. Chemické struktury jednotlivých sloučenin jsou vyobrazeny na obrázku 4.



Obrázek 4 – Strukturní vzorce látek **1**, **2** a **3**

1.1.1 Diketen

Diketen (4-methylidenoxetan-2-on) (**1**) je jednou z hlavních výchozích látek při syntéze bis(acetoacetamidů). Jedná se o heterocyklickou bezbarvou kapalinu s velmi ostrým zápachem a dráždivým účinkem na oční sliznici.^[3,4] Snadno podléhá polymeraci, a při pyrolýze zase velmi snadno dochází depolymerizaci. Diketen (**1**) rovněž velmi ochotně reaguje s hydroxyskupinou, popř. s aminoskupinou^[3] a je mísitelný s acetanhydridem, mnoha ketony, estery, diethyletherem, tetrahydrofuranem, toluenem a dalšími.^[4]

Bod varu se pohybuje v rozmezí 59–61 °C při tlaku 50,3 Torr^[5] a hustota pro tuto látku odpovídá 1,0817 g·cm⁻³ při teplotě 25 °C.^[6] Diketen (**1**) je v literatuře rovněž charakterizován pomocí NMR^[7] i UV/VIS spektroskopie.^[8]

Schéma 2 znázorňuje otevření kruhu po ataku nukleofilem, a umožňuje tak lépe pochopit mechanismus dále diskutovaných reakcí.^[4]

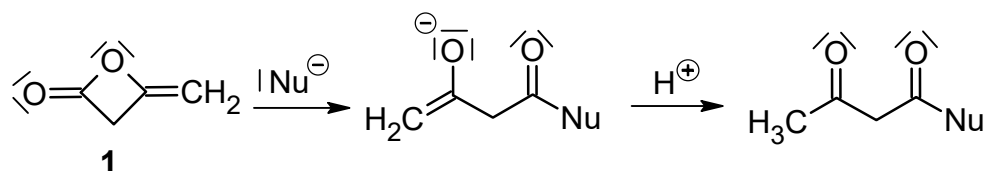


Schéma 2 – Atak nukleofilu

Schéma 3 popisuje průmyslovou výrobu diketenu (**1**), která spočívá v kontrolované dimerizaci ketenu.^[3,4,9,10] Výchozí keten lze snadno připravit z acetonu.^[9] Dimerizace bez katalyzátoru je však dlouhý a namáhavý proces. Dvojice polských vědců ve své práci popisuje jednoduchou metodu přípravy, která spočívá v probublávání plynného ketenu do roztoku tetramethylendiaminu (TMEDA) v hexanu.^[10] Za těchto podmínek při teplotě od $-15\text{ }^\circ\text{C}$ do $-10\text{ }^\circ\text{C}$ proběhne dimerizace rychle s výtěžkem 75 %. Takto připravený diketen potom může být dále použit i v surové formě pro přípravu např. *tert*-butyl-acetoacetátu (kapitola 1.1.3) a dalších acetoacetátů.^[10]

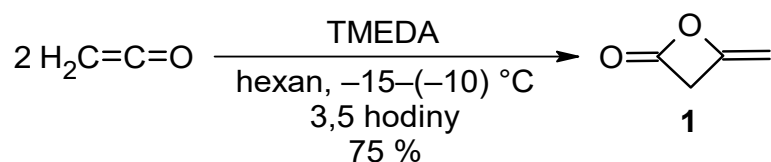


Schéma 3 – Syntéza látky **1**

Vzniklý diketen (**1**) je však velmi reaktivní a nemůže být dlouho skladován, a to ani za přítomnosti stabilizačních činidel. Rovněž se nedoporučuje skladovat diketen ve skleněných lahvích, jelikož sklo podporuje rozklad látky. Vhodným materiálem je ocel nebo hliník.^[4]

Další nevýhodou diketenu je jeho citlivost na stopové množství zásady, nebo přítomnost velmi silné kyseliny v reakční směsi, jelikož dochází k otevření kruhu a vysoce exotermní reakci.^[4]

Reakce aminů s diketenem sice poskytují uspokojivé výtěžky, ale nemožnost skladování a složitá manipulace^[4] je důvodem, proč je výhodnější jako výchozí látku použít např. ethyl-acetoacetát (**2**) nebo *tert*-butyl-acetoacetát (**3**).

1.1.2 Ethyl-acetoacetát

Další důležitou výchozí látkou pro syntézy bis(acetoacetamidů) je ethyl-acetoacetát (ethylester kyseliny 3-oxobutanové) (**2**). Jedná se o bezbarvou acyklickou kapalinu s bodem varu 95 °C při tlaku 35–67 Torr^[11] a hustotou 1,02348 g·cm⁻³ při teplotě 24,99 °C.^[12] Tato látka byla rovněž charakterizovaná pomocí NMR^[13] i UV/VIS^[13] spektroskopie.

Ethyl-acetoacetát (**2**) je komerčně dostupná a levná chemikálie, takže není nutné provádět její syntézu v laboratoři. Schéma 4 popisuje tři možné metody, jak lze látku **2** připravit.

První sloučeninou, ze které lze při syntéze vycházet, je diketen (**1**). Schéma 4 popisuje reakci, kde diketen reaguje s ethanolem v přítomnosti kyseliny sírové při teplotě 125 °C.^[14] Reakční doba byla v tomto případě 6 hodin a výtěžek reakce byl 95 %. V jiné literatuře je popsán postup, ve kterém s využitím vroucí vodní lázně poskytne diketen (**1**) v ethanolu opět s kyselinou sírovou po 3 hodinách produkt **2** s výtěžkem 80–85 %.^[15]

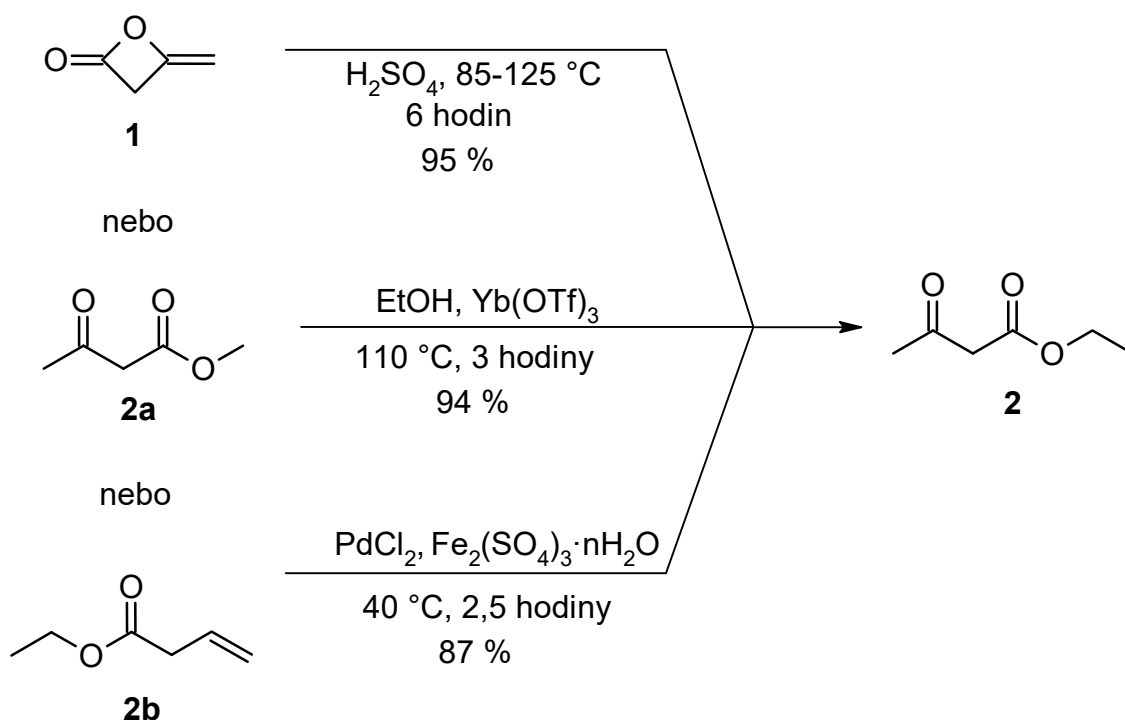
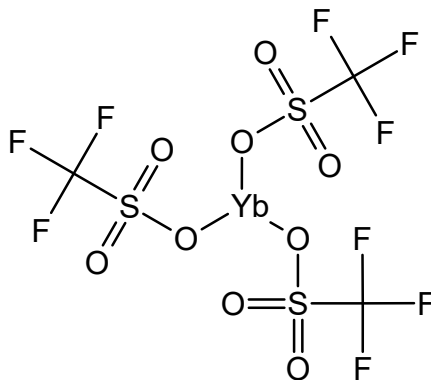


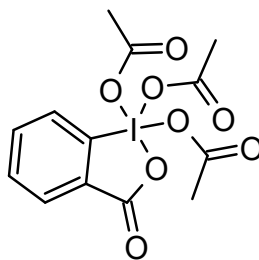
Schéma 4 – Syntézy látky **2**

Další možností, jak připravit ester **2**, je reesterifikace methyl-acetoacetátu (**2a**).^[17–19] Na schématu 4 je uvedena jedna z možných metod syntézy, kdy triflát ytterbitý ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$) (viz Obrázek 5)^[16] slouží jako katalyzátor a celá reakce probíhá v prostředí bez rozpouštědla.^[17] Bude-li tedy ester **2a** po dobu 3 hodin a při teplotě 110 °C reagovat s ethanolem, v reakční směsi vznikne ester **2** s výtěžkem 94 %.^[17] Ukázalo se, že tato metoda je vhodná a účinná i pro přípravu dalších esterů.^[17] Existuje i další metoda, která také probíhá v prostředí bez rozpouštědla, a navíc i bez katalyzátoru při teplotě 110 °C po dobu 3 hodin.^[18] Výtěžek reakce v tomto případě odpovídal 92 %. Lze také dohledat metodu, ve které byl do reakční směsi přidán síran zinečnatý za použití toluenu jako rozpouštědla.^[19] Reakce se udržovala po dobu 6 hodin na teplotě 80 °C a poté byl získán ester **2** v 87% výtěžku.



Obrázek 5 – Struktura triflátu ytterbitého

Třetí uvedená metoda přípravy esteru **2** spočívá v oxidaci ethyl-akrylátu (ethyl-but-3-enoátu) (**2b**) Wacker procesem.^[20] Reakce probíhala v roztoku vody a acetonitrilu, které byly v poměru 7:1 ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$). Jako oxidační činidlo bylo v tomto případě použito DMP (Dess-Martinovo činidlo). Katalyzátorem reakce může být např. octan palladnatý ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) (viz Obrázek 6).^[20] Teplota reakční směsi byla udržována na teplotě 50 °C a po 1–14 hodinách byl získán bezbarvý olej s výtěžkem 88 %. Oxidace probíhá také v přítomnosti chloridu palladnatého (PdCl_2) spolu s hydrátem síranu železitého ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) při teplotě 45 °C.^[21] Reakční doba v tomto případě byla 2,5 hodiny a výtěžek esteru **2** odpovídal 87 % teorie.

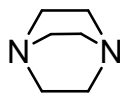


Obrázek 6 – Struktura DMP

1.1.3 *Terc*-butyl-acetoacetát

Poslední z v úvodu probíraných výchozích látek je *terc*-butyl-acetoacetát (*terc*-butylester kyseliny 3-oxobutanové) (**3**). Tato bezbarvá acyklická sloučenina je hořlavá, s bodem varu 106–108 °C při 22 Torr^[22] a hustotou 0,9698 g·cm⁻³.^[23] Látka **3** byla stejně jako obě předchozí látky charakterizována pomocí NMR^[24] i UV/VIS spektroskopie.^[25]

Terc-butyl-acetoacetát (**3**) je taktéž komerčně dostupná chemikálie, takže příprava v laboratoři opět není nutná. Schéma 5 popisuje dva způsoby, jak lze z *terc*-butylalkoholu syntetizovat ester **3**.



Obrázek 7 – Struktura DABCO

Stejně jako v případě esteru **2** lze i u syntézy esteru **3** vycházet z diketenu (**1**).^[10,26] Reakce diketenu (**1**) s *terc*-butylalkoholem spolu s 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanem (DABCO) a tributylaminem (TBA) při 150 °C poskytla požadovaný produkt.^[26] Výtěžek reakce za těchto podmínek byl 94 %. V literatuře je rovněž popsána metoda, ve které spolu reagoval pouze diketenu (**1**) a *terc*-butylalkohol bez přídavku katalyzátoru, který je většinou u těchto reakcí nutný.^[10] Směs byla zahřívána po dobu 4,5 hodiny a za těchto podmínek reakce poskytla 75 % esteru **3**.

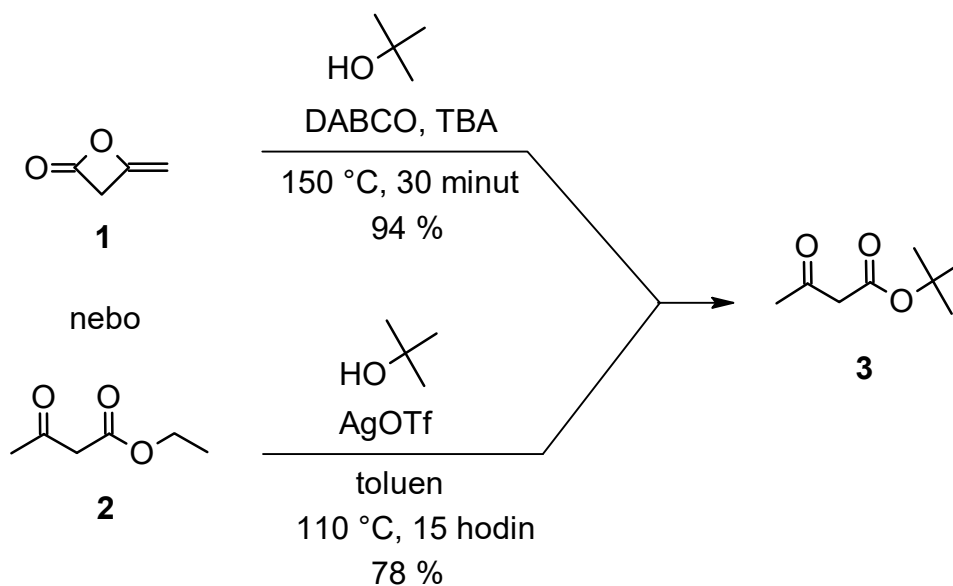


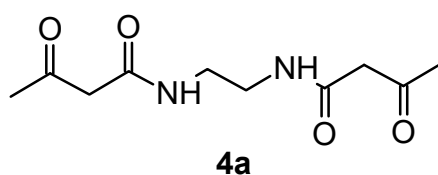
Schéma 5 – Schéma syntéz látky 3

Výchozí látkou může být rovněž ester **2**, který reakcí s *tert*-butylalkoholem za specifických podmínek poskytne ester **3**.^[27,28] Tato reesterifikace může být katalyzována např. triflátem stříbrným (AgOTf).^[27] Reakce probíhá v toluenu při teplotě 110 °C po dobu 15 hodin. Poté vzniká ester **3** s výtěžkem 78 %. Jako katalyzátor může být použit rovněž síran manganatý (MnSO₄) nebo uhličitan manganatý (MnCO₃) v toluenu jako rozpouštědlo.^[28] Směs byla udržována při teplotě 100–110 °C po dobu 19 hodin. V případě použití síranu manganatého byl výtěžek reakce 58 % a pro uhličitan manganatý to bylo 60 % látky **3**.

1.2 Syntézy bis(acetoacetamidů)

1.2.1 *N,N'*-(alkandiyl)bis(acetoacetamidy)

Strukturně nejjednodušším bis(acetoacetamidem) je látka **4a** (*N,N'*-(ethan-1,2-diyl)bis(3-oxobutanamid)). Jedná se o bílou krystalickou sloučeninu s teplotou tání 165 °C, která je charakterizována pomocí NMR spektroskopie.^[29] Tato látka je komerčně dostupná a jedná se rovněž o výchozí sloučeninu při syntézách bis(enaminoamidů). Bis(acetoacetamid) **4a** je částečně rozpustný ve vodě, alkoholech a ketonech. V etherech a alifatických i aromatických uhlovodících je však zcela nerozpustný.^[30]



Obrázek 8 – Struktura látky **4a**

Při syntéze látky **4a** se ve většině případech vychází z diketenu (**1**), který se podrobí reakci s ethylendiaminem.^[3,29–31] Jednotlivé možnosti syntéz se poté liší pouze v použitém rozpouštědle, reakční době, nebo reakční teplotě. Látky **4b–g**, které se strukturně navzájem odlišují jen délkou alifatického můstku, lze připravit obdobným způsobem s tím rozdílem, že použitý diamin musí mít odpovídající délku řetězce.^[29]

Prvním možným rozpouštědlem, ve kterém diketen (**1**) s diaminem poskytuje produkty **4a–g**, je ethanol.^[29] Schéma 6 obsahuje obecnou rovnici požadovaných syntéz. Reakční teplota byla v tomto případě udržována na 20 °C. Výtěžky jednotlivých reakcí autoři neuvádějí, protože produkty byly v surové formě použity jako výchozí látky do dalších reakcí. Tabulka 2 uvádí jednotlivé teploty tání látek **4a–g** a také látky **7**, která je probírána v následující podkapitole.^[29]

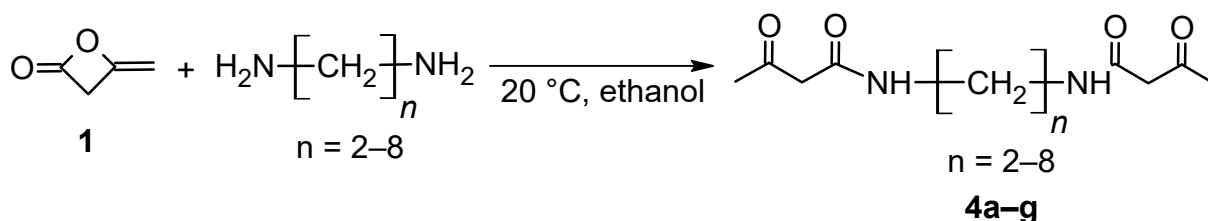


Schéma 6 – Obecná rovnice syntézy látek **4a–g**

Tabulka 1 – Teploty tání látek **4a–g** a **7**

Sloučenina	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	7
Teplota tání [°C]	165	138	145	130	141	138	144	84

V roce 1955 vyšla publikace^[31] japonských vědců z Tokia, která mimo jiné popisuje syntézu látek **4a**, **4c**, **4e** a **4g**. Reakce diketenu (**1**) s příslušnými alifatickými diaminy poskytla požadované produkty.^[31] Jako rozpouštědlo byl použit aceton a reakce byla udržována na teplotě 0 °C po dobu 3 hodin. Tabulka 1 zobrazuje výtěžky jednotlivých reakcí, kdy hodnota před závorkou udává výtěžek surového produktu a hodnota v závorce výtěžek pro rekrystalizaci. Obě hodnoty jsou uvedeny v procentech.

Tabulka 2 – Srovnání výtěžků jednotlivých syntéz látek **4a**, **4c**, **4e** a **4g**

n	Název produktu	Výtěžek [%]
2	<i>N,N'</i> -(ethan-1,2-diyl)bis(3-oxobutanamid) (4a)	76 (66)
4	<i>N,N'</i> -(butan-1,4-diyl)bis(3-oxobutanamid) (4c)	82 (68)
6	<i>N,N'</i> -(hexan-1,6-diyl)bis(3-oxobutanamid) (4e)	89 (72)
8	<i>N,N'</i> -(oktan-1,8-diyl)bis(3-oxobutanamid) (4g)	76 (53)

Ze získaných informací lze vyčíst, že nejspokojivější výtěžek před i po krystalizaci poskytla látka **4e**, která vycházela z 1,6-diaminu.

V dalších zdrojích^[3, 30] byla namísto acetonu použita voda jako rozpouštědlo. Reakce probíhala při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny.^[30] Výtěžek reakce byl v tomto případě 72 % pro látku **4a**.

1.2.1.1 Reakce vycházející z *N,N'*-(alkandiyl)bis(3-oxobutanamidů)

Látky **4a–g** byly spolu s dalšími použity jako výchozí látky při syntézách difenyldihydrofuranů.^[29] Tyto syntézy v roce 2005 publikoval kolektiv Firoze Alama Chowdhuryho. Ve své práci připravovali bis(dihydrofurany) reakcemi bis(acetoacetamidů) s 1,1-diaryletheny v přítomnosti octanu manganitého v kyselině octové při teplotě 100 °C (viz Schéma 7).

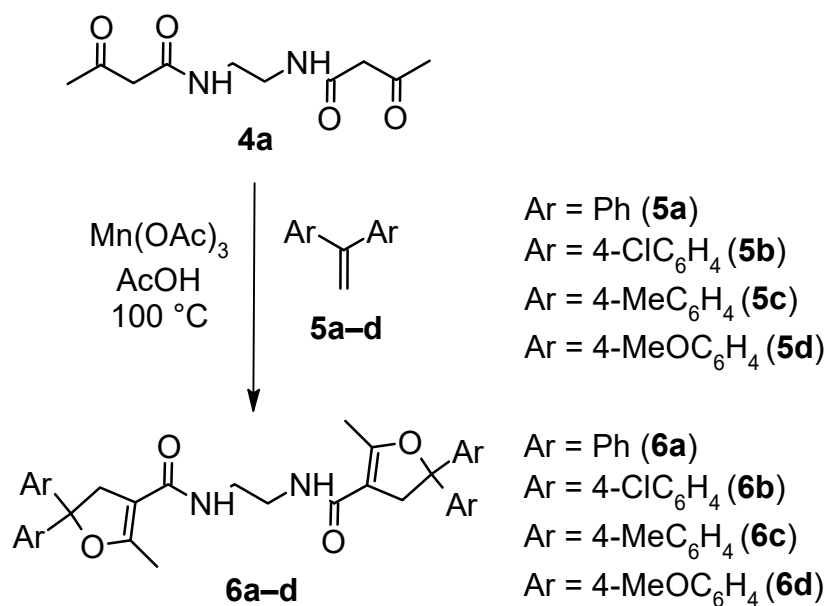
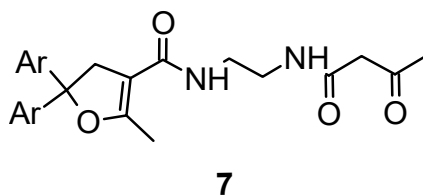


Schéma 7 – Obecná rovnice syntézy látek **6a-d**

Na obrázku 9 je vyobrazena struktura látky **7**, která vznikla jako majoritní produkt při reakci látky **4a** s látkou **5a** (viz Tabulka 3).^[29]



Obrázek 9 – Struktura látky **7**

Tabulka 3 obsahuje údaje o jednotlivých výtěžcích, reakční době a poměru výchozí látky, alkenu a octanu manganitého v kyselině octové (výchozí látka : alken : Mn(OAc)₃).^[29]

Tabulka 3 – Srovnání výtěžků látek **6a-d** a **7**

Výchozí látka	Ar-C(=C)-Ar	Poměr	Čas [minuty]	Produkt	Výtěžek [%]
4a	5a	2,0:1:2,5	5	6a + 7	8+31*
4a	5a	0,5:1:3,0	23	6a	34
4a	5a	0,5:1:3,5	20	6a	38
4a	5a	0,5:1,2:4	25	6a	45
4a	5a	0,5:1,2:4	30	6a	30
4a	5b	0,5:1,2:4	20	6b	37
4a	5c	0,5:1,2:4	16	6c	52
4a	5d	0,5:1,2:4	10	6d	31
7	5a	0,5:0,6:2,0	15	6a	63

* výtěžek obsahoval 8% látky **6a** a 31% látky **7**

Schéma 8 znázorňuje, že rovněž delší bis(acetoacetamidy) lze podrobit reakcím s alkeny za vzniku difenyldihydrofuranů. V tomto případě byl pokaždé použit stejný aromatických alken **5a**, který reagoval s látkami **4b–g**. Reakce probíhala v přítomnosti $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ v kyselině octové při $100\text{ }^\circ\text{C}$.^[29] Výtěžky látek **8a–f** se pohybovaly v rozmezí 32–43 %.

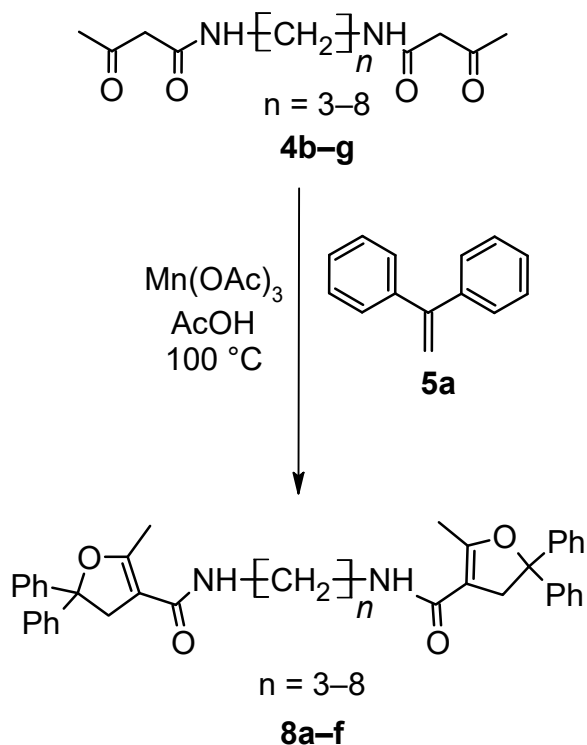


Schéma 8 – Obecná rovnice syntézy látek **8a–f**

Tabulka 4 popisuje jednotlivé výtěžky látek **8a–f** a reakční čas reakcí. Z těchto údajů lze vyčíst, že výtěžky klesají s rostoucím alifatickým můstkem.^[29]

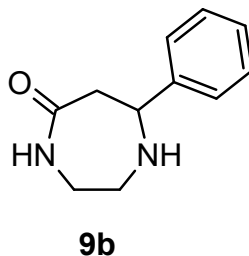
Tabulka 4 – Srovnání výtěžků látek **8a–f**

n*	Výchozí látka	Čas [minuty]	Produkt	Výtěžek [%]
3	4b	20	8a	43
4	4c	20	8b	40
5	4d	14	8c	35
6	4e	16	8d	37
7	4f	20	8e	35
8	4g	23	8f	32

* počet uhlíků

1.2.2 *N,N'*-ethylen-bis(2-benzoylacetylamid)

Reakcí ethylendiaminu a ethyl-benzoylacetylátu (**9a**) mohou být připraveny dva různé produkty. Jednou ze sloučenin je diazepin **9b**, jehož struktura je vyobrazena na obrázku 10. Mnohem zajímavější pro tuto práci je však produkt **9c**, protože obsahuje diskutovaný alifatický řetězec mezi amidickými dusíky.



Obrázek 10 – Struktura látky **9b**

Ester **9a** byl spolu s ethylendiaminem v xylenu přiveden k varu.^[32] Po 1,5 hodině vznikla směs látek **9b** a **9c**. Produkt **9c** byl zachycen ve formě bílých krystalů s teplotou tání v rozmezí 166,5–167,5 °C.

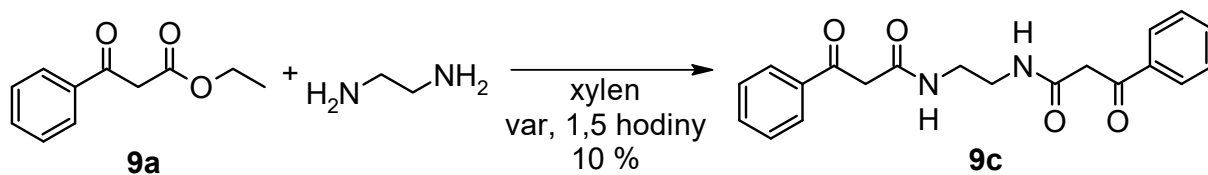


Schéma 9 – Syntéza látky **9c**

Výtěžky reakce nebyly nijak veliké. Při reakci v xylenu jako rozpouštědle bylo získáno 17 % látky **9b** a 10 % látky **9c**. Reakce probíhala i v přítomnosti kyseliny octové při 120 °C, avšak v tomto případě byl zachycen pouze produkt **9b** s výtěžkem 6 %. Látky **9b** i **9c** byly charakterizovány pomocí UV/VIS spektroskopie.^[32]

1.2.3 Bis(acetoacetamidy) s arylenovým můstkem

Tato kapitola se soustředí na syntézy bis(acetoacetamidů), jejichž společným znakem jsou různé aromatické můstky mezi amidickými dusíky. Mezi jednodušší se řadí ty, které obsahují mezi dusíky fenylenový můstek, ty složitější mohou obsahovat bifenyly, naftyly apod.

1.2.3.1 Fenylen jako arylenový můstek

Nejjednodušším bis(acetoacetamidem) s arylenovým můstkem je látka **10a**. Schéma 10 vyobrazuje možné syntézy vycházející z 1,4-fenylendiaminu (PPD), který reakcí s diketenem (**1**) nebo esterem **3** poskytuje *N,N'*-(1,4-fenyl)bis(3-oxobutanamid) (**10a**).^[30,38,39]

Fenylendiamin je aromatický diamin se širokým využitím v chemii obecně. V minulosti byl hojně využíván hlavně při výrobě barviv. I přes to, že se jedná o poměrně silný alergen, je stále jednou z hlavních aktivních látek v některých barvách na vlasy, obočí apod.^[33] Nyní nachází největší uplatnění jako výchozí materiál při výrobě různých polymerů.^[34] Jedná se o látku s teplotou tání v rozmezí 141–143 °C.^[35] Sloučenina byla rovněž charakterizována pomocí NMR^[36] a UV/VIS^[37] spektroskopie.

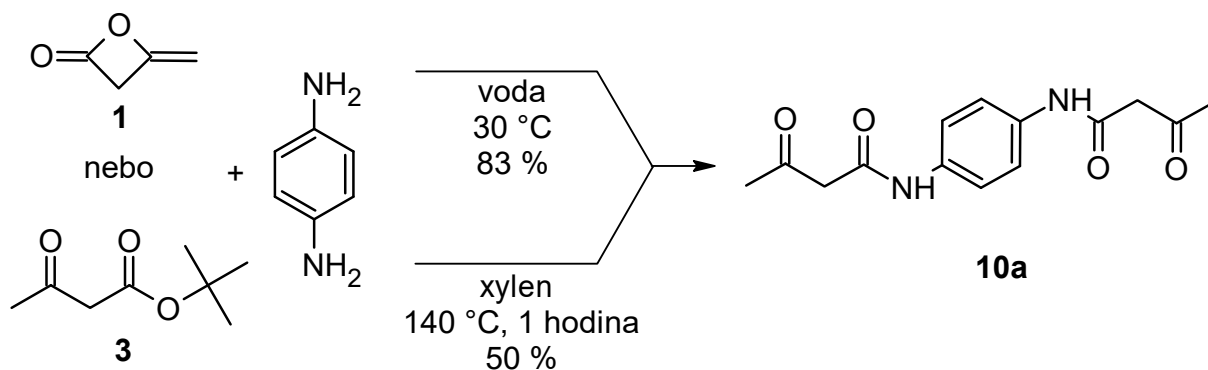


Schéma 10 – Syntéza látky **10a**

Diketen (**1**) reakcí s 1,4-fenylendiaminem ve vodě při 30 °C poskytl látku **10a** ve formě perlově šedých krystalů s teplotou tání 174–175 °C.^[30] Výtěžek reakce byl 83 %. V jiné literatuře je též popsán způsob, kde byl jako rozpouštědlo použit aceton.^[38] Výtěžek reakce byl v tomto případě 93 % a látka **10a** byla získána opět ve formě perlově šedých krystalů s teplotou tání 176–178 °C.

Rovněž *tert*-butylacetoacetát (**3**) reakcí s 1,4-fenylendiaminem poskytl látku **10a**.^[39] Rozpouštědlem byl xylen a reakční teplota byla udržována na 140 °C po dobu 1 hodiny. Výtěžek této reakce byl 50 % teorie a látka byla charakterizována pomocí NMR spektroskopie.^[39]

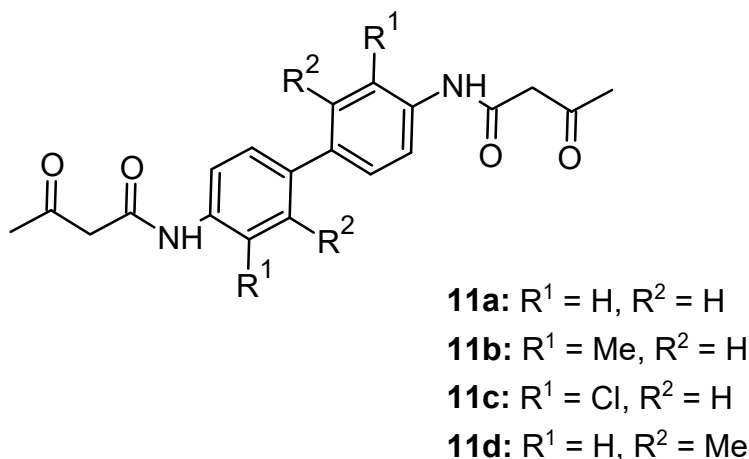
Mimo jiné lze realizovat také syntézu, která místo 1,4-fenylendiaminu vychází z 1,3-fenylendiaminu. Diketen (**1**) reakcí s diaminem v acetonu poskytl látku **10b** s téměř kvantitativním výtěžkem.^[38] Produkt byl získán ve formě bezbarvých krystalů s teplotou tání v rozmezí 107–108 °C. Látka **10b** je rozpustná ve vodě, alkoholech, ketonech, esterech a etherech.^[38]



Schéma 11 – Syntéza látky **10b**

1.2.3.2 Binefyl jako arylenový můstek

V této podkapitole jsou diskutovány syntézy bis(acetoacetamidů) vycházejících ze substituovaných bifenyli. Na obrázku 11 je uveden obecný strukturální vzorec látek **11a–d**, které obsahují ve své struktuře různě substituované bifenyli-4,4'-diily. Tyto látky se připravují reakcemi příslušných aromátů s diketenem (**1**) nebo esterem **2**.



Obrázek 11 – Struktura látek **11a–d**

Bis(acetoacetamid) **11a** může být připraven reakcí diketenu (**1**) s benzidinem (viz Schéma 12).^[30,38] Jako rozpouštědlo byla použita voda.^[30] Reakce byla po dobu 3 hodin udržována na laboratorní teplotě. Vzniknul slonovinově bílý produkt **11a** s výtěžkem 82 % a teplotou tání v rozmezí 237–238 °C. V případě, kdy byl jako rozpouštědlo použit aceton^[38] a roztok byl po dobu 4 hodin zahříván, všechnen benzidin nezreagoval. Přesto však byla získána látka **11a** s teplotou tání 233 °C. Výtěžek reakce vztažený ke zreagovanému benzidinu byl 98 %.

Další možná metoda vychází z esteru **2**, který reagoval s benzidinem v přítomnosti diethanolaminu a v xylenu jako rozpouštědle (viz Schéma 12).^[40] Reakce byla udržována při teplotě 135 °C po dobu 1,5 hodiny. Výtěžek reakce byl téměř kvantitativní.

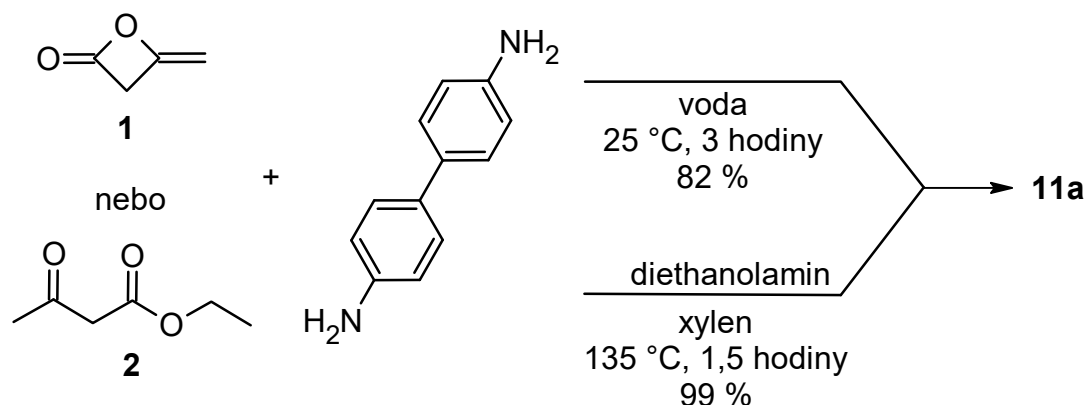


Schéma 12 – Syntéza látky **11a**

Látka **11b**, která je kromě svého systematického názvu známa také pod názvem naftol ASG, může být připravena reakcemi vycházejícími opět z látek **1** a **2**.^[30,41,42]

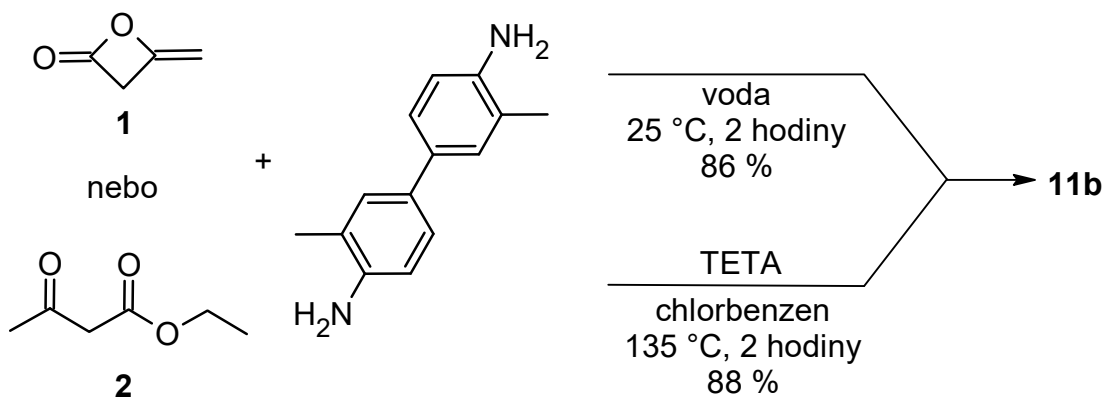


Schéma 13 – Syntéza látky **11b**

Reakce diketenu (**1**) s *o*-tolidinem ve vodě poskytla po 2 hodinách při laboratorní teplotě bezbarvý bis(acetoacetamid) **11b** (viz Schéma 13).^[30] Výtěžek reakce byl 86 % a teplota tání látky **11b** se pohybovala v rozmezí 201–202 °C.

V případě, kdy reakce vycházela z esteru **2**, byl spolu s *o*-tolidinem a chlorbenzenem přidán do reakce ještě triethyltetraamin.^[41] Reakce byla udržována při teplotě 135 °C po dobu 2 hodin. Výtěžek látky **11b** byl 88 % a teplota tání činila 204 °C. V jiné literatuře je popsán postup, kde byl do reakční směsi spolu s *o*-tolidinem v chlorbenzenu přidán hydroxid sodný.^[42] Poté byl roztok přiveden k varu a reakce se takto udržovala po dobu 5 hodin. Vznikly bezbarvé jehličkovité krystaly látky **11b** s teplotou tání 208 °C. Výtěžek reakce autoři neuvádí.

V roce 1952 byl v japonském časopise publikován článek, který mimo jiné popisuje syntézu bis(acetoacetamidů) **11c** a **11d**.^[43]

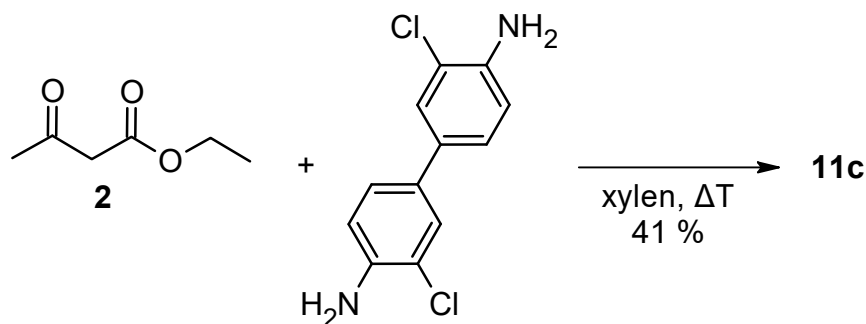


Schéma 14 – Syntéza látky **11c**

Reakce esteru **2** s 3,3'-dichlorbenzidinem v xyleny po zahřívání poskytnula látku **11c** s výtěžkem 41 % a teplotou tání 152 °C (viz Schéma 14).^[43]

Látka **11d** byla získána obdobným způsobem s tím rozdílem, že ester **2** reagoval s 2,2'-dimethylbenzidinem.^[43] Výtěžek reakce byl 95 % a teplota tání 193 °C (viz Schéma 15).

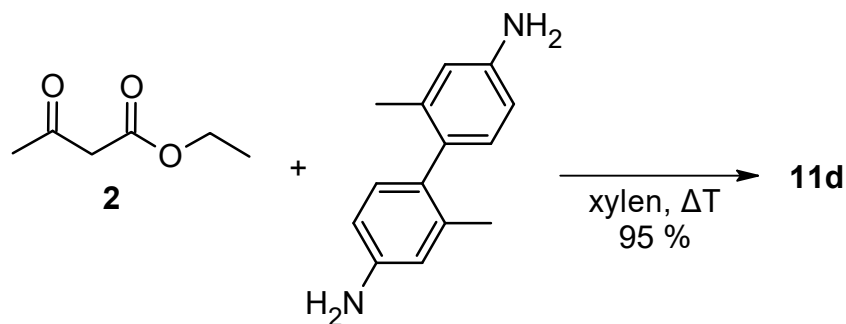


Schéma 15 – Syntéza látky **11d**

1.2.3.3 Prekursory dihydropyrimidonů

Deriváty dihydropyrimidonů mají velký význam v organické chemii, a to již od roku 1891, ve kterém italský vědec Pietro Biginelli jako první provedl jejich syntézu.^[44] Jeho metoda poskytovala celkem nízké výtěžky, avšak v posledních dvaceti letech bylo popsáno několik vylepšených syntéz vycházejících z Biginelliho originální metody.^[45,46]

Největší význam má ovšem rozmanitý farmakologický profil daných látek. Dihydropyrimidony jsou blokátory vápenatých kanálů^[47-48], antihypertensiva^[47-48], α_{1a} -antagonisté a antagonisté neuropeptidu Y (NPY).^[46] Mají rovněž široké spektrum použití, jelikož mimo jiné vykazují antivirální^[49-50], antimikrobiální^[50,51], antioxidační^[50,51] a protinádorové účinky.^[51]

V roce 2018 publikovala skupina tureckých vědců článek,^[46] ve kterém mimo jiné popsali syntézu dvou symetrických dihydropyrimidonů, jejichž prekursorem je bis(acetoacetamid) **14** s etherickým můstkem v případě syntézy látek **17a-i** a bis(acetoacetamid) **15** s ethylenovým můstkem pro syntézu látek **18a-l**.

Zmíněné bis(acetoacetamidy) (**14** a **15**) byly připraveny reakcí esteru **3** s látkami **12** a **13** (viz Schéma 16) v přítomnosti 4-(*N,N'*-dimethylamino)pyridinu (DMAP) a také bez něj.^[46] V obou případech byl jako rozpouštědlo použit toluen a reakční směs byla zahřívána na teplotu 100 °C. Výtěžky byly ve všech případech uspokojivé, avšak v přítomnosti DMAP byly o něco lepší (v přítomnosti DMAP 95 % látky **15** a 88 % látky **16** a bez DMAP 75 % látky **15** a 80 % látky **16**).

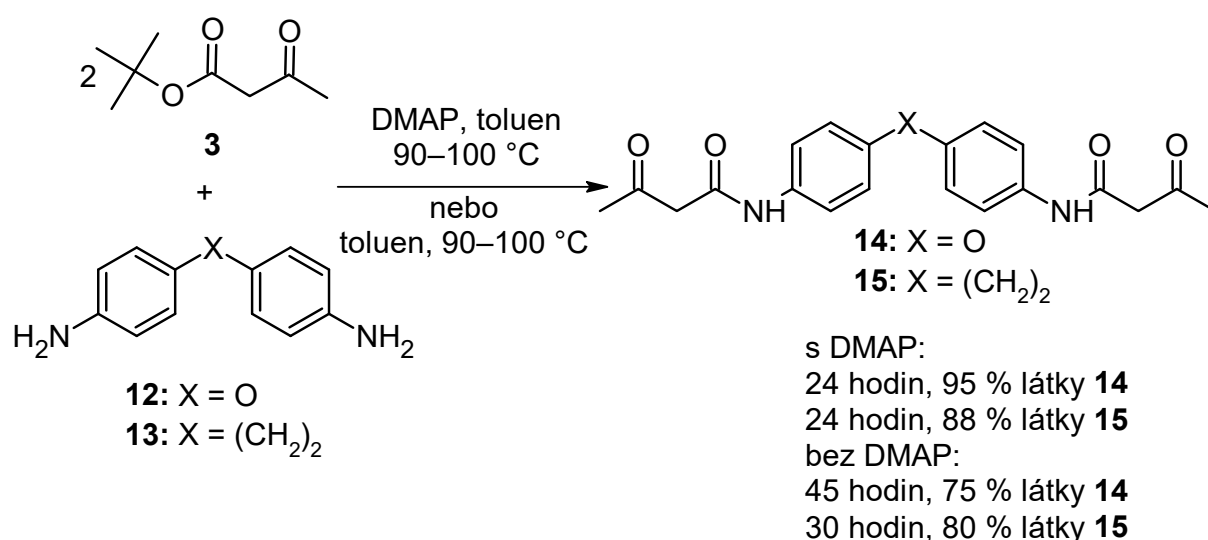
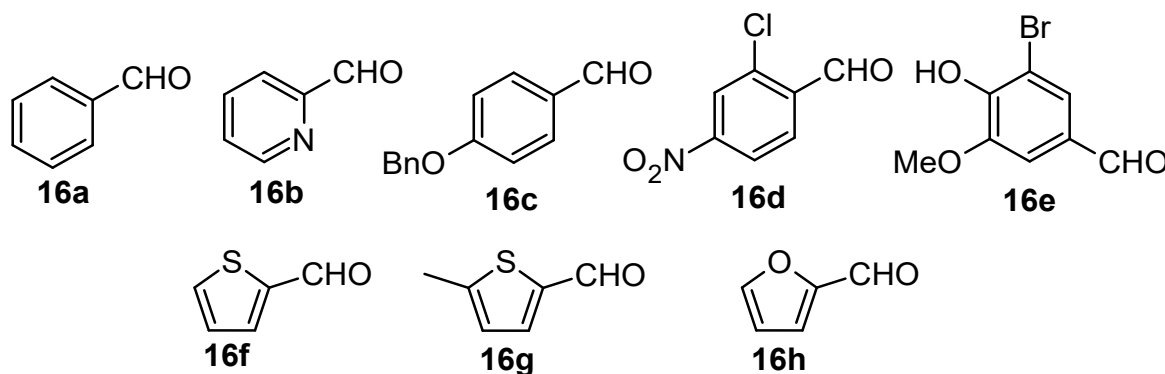


Schéma 16 – Syntéza látek **14** a **15**

Samotná syntéza dihydropyrimidonů popř. dihydropyrimidothionů poté vycházela z látky **15** nebo **16**, které byly podrobeny reakcím s několika aromatickými aldehydy **16a–h** a močovinou nebo thiomčovinou. Reakce probíhaly podle Biginelliho původní syntézy za použití monohydrátu PTSA (postup I v tabulce 5 a 6) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (postup II v tabulce 5 a 6).^[46]



Obrázek 12 – Strukturální vzorce látek **16a–h**

Na obrázku 12 jsou vyobrazeny strukturální vzorce aromatických aldehydů **16a–h** použitých při syntéze dihydropyrimidonů **17a–i** a dihydropyrimidothionů **18a–l**.

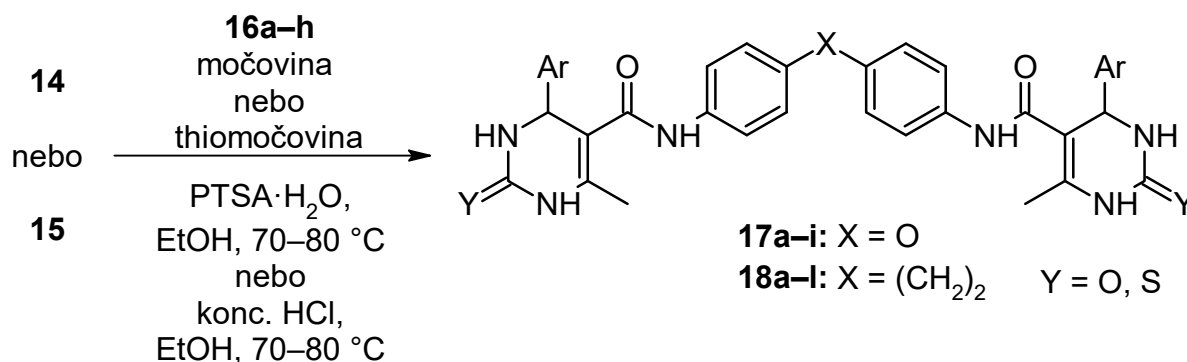


Schéma 17 – Syntéza látek **17a–i** a **18a–l**

Schéma 17 popisuje už samotnou syntézu látek **17a–i** a **18a–l** z látek **14** nebo **15**. Reakce může probíhat s močovinou nebo thiomčovinou, což rozhoduje o skutečnosti, jestli budou vznikat budou vznikat dihydropyrimidony (**17a–i**) nebo dihydropyrimidothiony (**18a–l**).

Výtěžky jednotlivých reakcí se pohybovaly v rozmezí 22–96 % (viz Tabulka 4 a 5).

Tabulka 5 – Srovnání výtěžků látek 17a–i

ArCHO	Y	Produkt	Čas [hodiny]		Výtěžek [%]	
			I*	II**	I*	II**
16d	O (moč.)	17a	48	76	20	47
16c	O (moč.)	17b	44	23	20	22
16f	O (moč.)	17c	70	66	12	83
16g	O (moč.)	17d	72	72	41	24
16a	S (thiomoč.)	17e	24	23	41	96
16f	S (thiomoč.)	17f	72	66	35	24
16e	S (thiomoč.)	17g	71	71	11	41
16c	S (thiomoč.)	17h	59	55	30	89
16g	S (thiomoč.)	17i	72	72	51	35

*20mmol% PTSA·H₂O, **konc. HCl

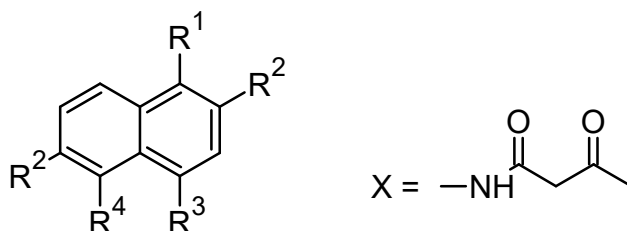
Tabulka 6 – Srovnání výtěžků látek 18a–l

ArCHO	Y	Produkt	Čas [hodiny]		Výtěžek [%]	
			I*	II**	I*	II**
16d	O (moč.)	18a	48	76	48	77
16e	O (moč.)	18b	24	24	34	91
16f	O (moč.)	18c	70	70	94	94
16c	O (moč.)	18d	32	12	57	91
16g	O (moč.)	18e	72	72	30	63
16b	O (moč.)	18f	72	72	10	16
16a	S (thiomoč.)	18g	23	24	47	75
16e	S (thiomoč.)	18h	72	72	43	89
16c	S (thiomoč.)	18i	28	28	59	57
16f	S (thiomoč.)	18j	72	74	31	42
16g	S (thiomoč.)	18k	48	72	84	29
16h	S (thiomoč.)	18l	72	72	84	49

*20mmol% PTSA·H₂O, **konc. HCl

1.2.3.4 Naftalen jako arylenový můstek

Arylenovým můstkem mezi dvojicí acetoacetamidů může být také naftalen. Na obrázku 13 je uvedena obecná struktura látek **19a–c**. Všechny tři sloučeniny mají podobnou strukturu, která se liší pouze v polohách, ve kterých je na jádro připojena dvojice již zmíněných acetoacetamidů.



19a: R¹ = X, R² = H, R³ = H, R⁴ = X

19b: R¹ = H, R² = X, R³ = H, R⁴ = H

19c: R¹ = X, R² = H, R³ = X, R⁴ = H

Obrázek 13 – Struktura látek **19a–c**

Podrobí-li se naftalen-1,5-diamin reakci s diketenem (**1**) v přítomnosti ledové kyseliny octové, reakce po zahřívání na 96 °C po dobu 1 hodiny poskytne bis(acetoacetamid) **19a**.^[52] Produkt byl získán ve formě béžově zbarveného prášku s teplotou tání v rozmezí 228–230 °C. Finální výtěžek této reakce odpovídal 88 % teoretického výtěžku. V literatuře je rovněž popsána syntéza, ve které byl místo diketenu (**1**) použit ethyl-acetoacetát (**2**).^[53]

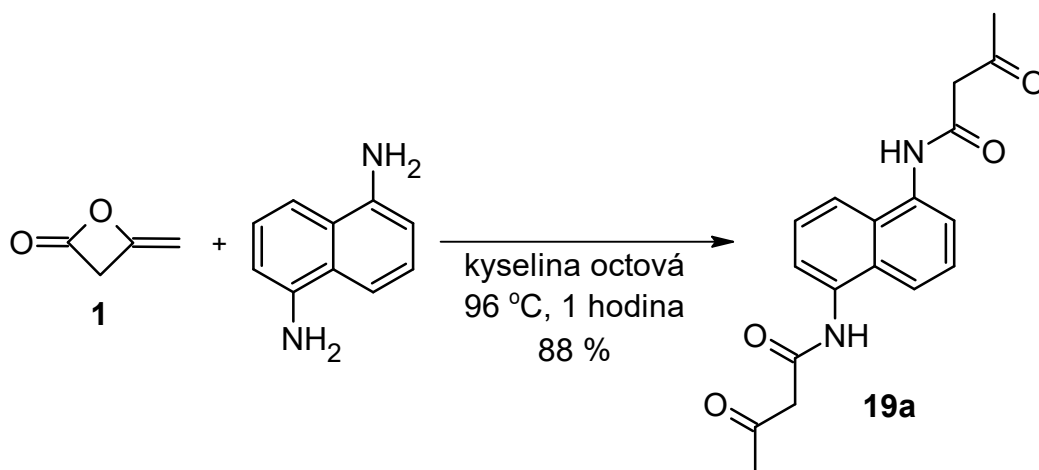


Schéma 18 – Syntéza látky **19a**

Ester **2** byl jako jedna z výchozích sloučenin použit také v patentu z roku 1923.^[54] Patent pouze okrajově popisuje syntézy látek **19a–c** a také látky **10a**, která byla více diskutována v kapitole 1.2.3.1. Jedná se o klasickou metodu, kdy diamin s esterem **2** po zahřátí poskytnul kýžené produkty (viz Schéma 18).^[54]

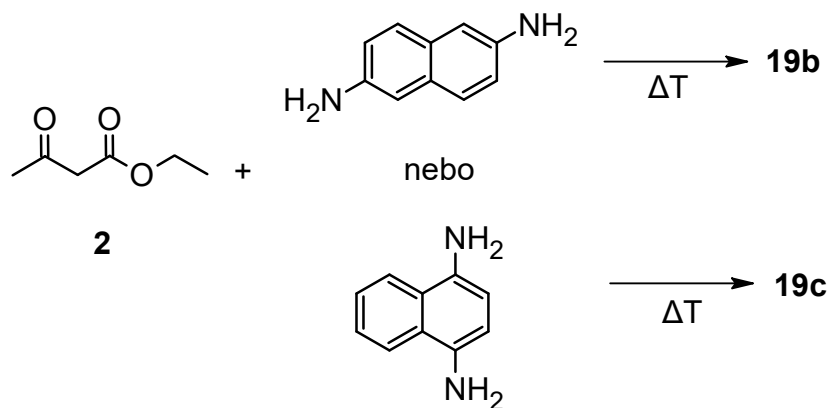


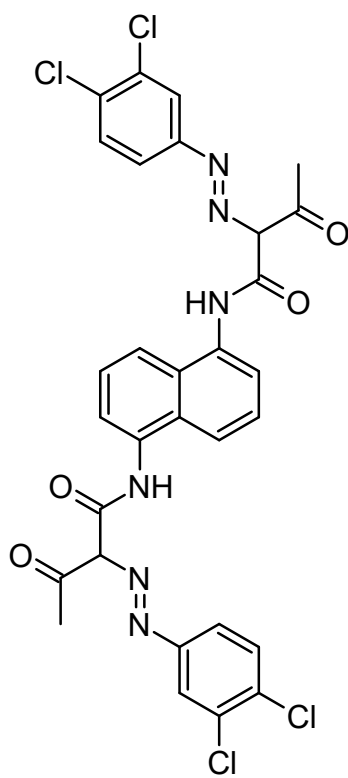
Schéma 19 – Syntézy látek **19b** a **19c**

Tabulka 7, která je částečně převzatá z příslušné literatury, přibližuje některé vlastnosti látek **19a–c**. Výtěžky reakcí v tomto případě autor neuvádí, jelikož práce nebyla primárně zaměřena na syntézu těchto látek. Hlavním tématem byla azobarviva, která mohou být připravena reakcemi právě těchto sloučenin. Je dobré si povšimnout skutečnosti, že v tabulce 6 látky **19a–c** nemají nijak výrazné zbarvení. Reagují-li však s diazoniovými solemi, vzniklé produkty pokrývají širokou paletu odstínů barev od kanárkové žluté, přes oranžovou a různé druhy červené až po hnědou.^[54]

Tabulka 7 – Vybrané vlastnosti látek **19a–c**

Sloučenina	Vzhled	Rekrystalizováno z	Teplota tání [°C]
19a	stříbrošedé lesklé šupiny	acetonitril	249–250
19b	lesklé jehličky	ledová kys. octová	203–204
19c	bezbarvé krystaly	alkohol	197

Na obrázku 14 je pouze pro zajímavost uveden strukturní vzorec látky **19d**. Jedná se o žluté barvivo, jehož příprava spočívá v diazotaci 3,4-dichloranilinu a následné reakci s látkou **19a** podle specifických postupů uvedených v literatuře.^[54]



19d

Obrázek 14 – Struktura látky **19d**

1.2.3.5 Antrachinon jako arylenový můstek

Diketen (**1**) reagoval s 1,5-diaminoantrachinonem, který byl smíchán s ledovou kyselinou octovou.^[55] Směs byla zahřívána po dobu 4 hodin při teplotě 95 °C (viz Schéma 20). Poté byl získán hnědočervený krystalický produkt **20** s bodem tání 181 °C. Výtěžek reakce odpovídal 76 % a vzniklá látka **20** byla nerozpustná ve vodě, ale v pyridinu a ledové kyselině octové se rozpouštěla snadno.

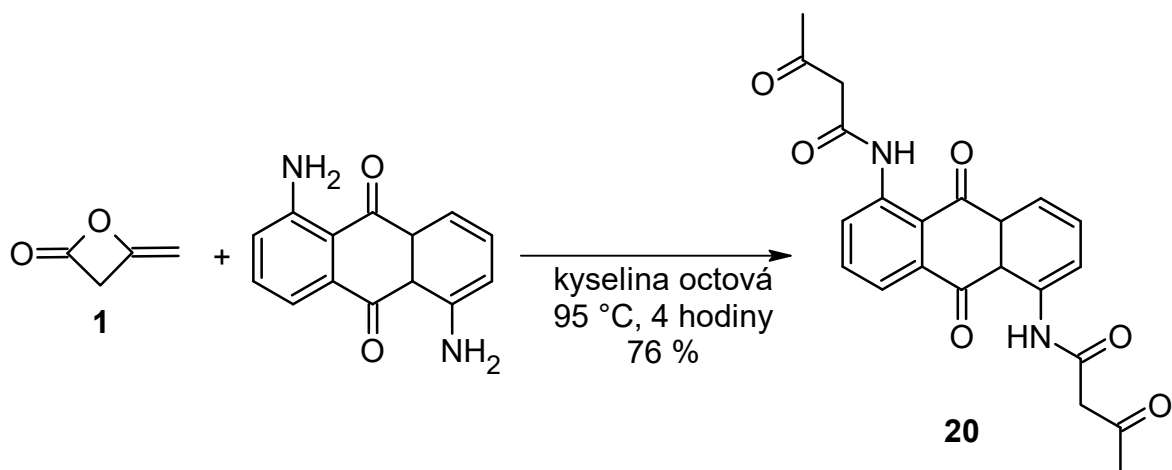


Schéma 20 – Syntéza látky **20**

1.2.3.6 Antracen jako arylenový můstek

Diketen (**1**), který byl podroben reakci s antracen-9,10-diaminem smíchaným s ledovou kyselinou octovou, po zahřívání na 95 °C po dobu dvou hodin poskytl látku **21** (viz Schéma 21).^[56] Bis(acetoacetamid) **21** byl získán ve formě žlutého prášku s teplotou tání přes 320 °C. Výtěžek reakce odpovídal 70 %.

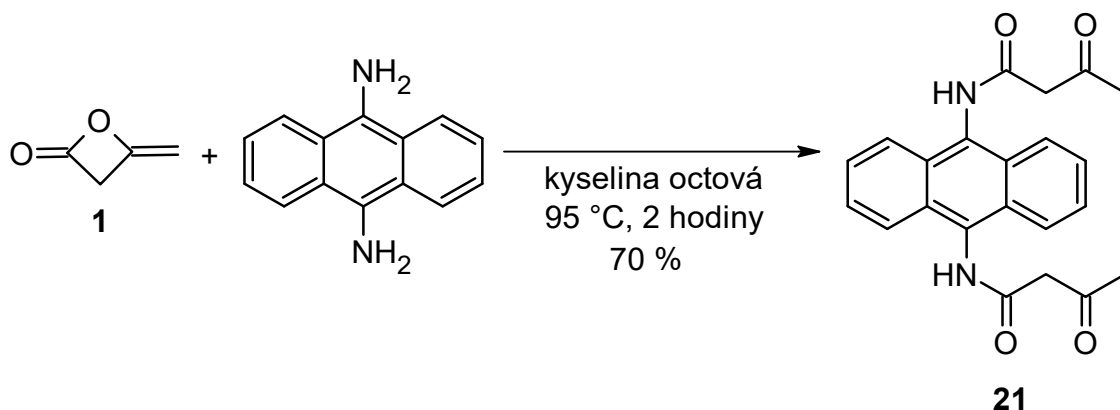
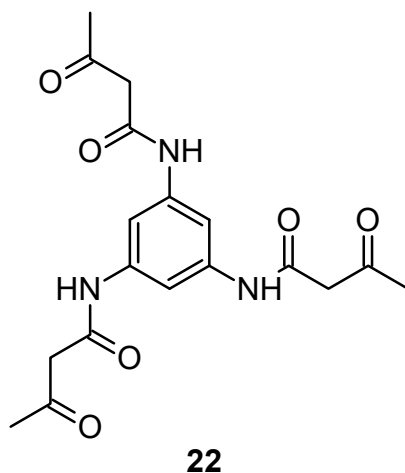


Schéma 21 – Syntéza látky **21**

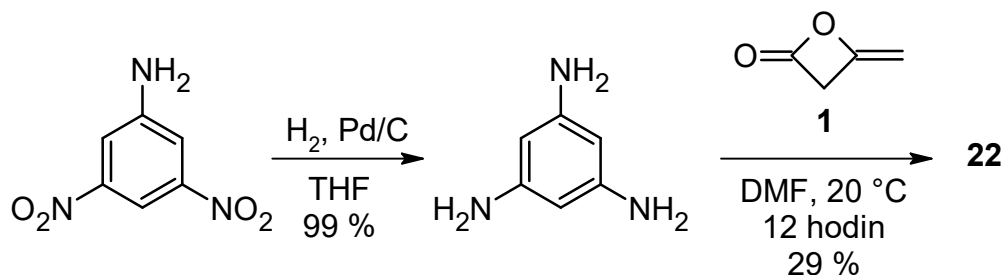
1.2.4 Tris(acetoacetamidy)

Možná je též příprava tris(acetoacetamidů) (viz Obrázek 15). Reakce probíhají stejným způsobem jako v předchozích případech s tím rozdílem, že místo diaminobenzenu je použit triaminobenzen.



Obrázek 15 – Struktura tris(acetoacetamidu) **22**

Schéma 22 popisuje syntézu tris(acetoacetamidu) **22** (*N,N',N''*-(benzen-1,3,5-triyl)tris(oxobutanamid)). Benzen-1,3,5-triamin, ze kterého látka **22** vychází, lze připravit katalytickou hydrogenací 3,5-nitroanilinu.^[57] V případě, kdy byla reakce prováděna v *N,N'*-dimethylformamidu při 20 °C po dobu 12 hodin, byl výtěžek látky **22** pouhých 29 %.^[57] Avšak v případě, kdy byl do reakční směsi přidán trimethylamin, reakční teplota zvednuta na 50 °C a reakční čas zkrácen na 2 hodiny, byl výtěžek reakce 93 %.^[58] Látka **22** byla charakterizována pomocí NMR spektroskopie.^[57]



1.3 Syntézy bis(enaminoamidů)

Tato kapitola se pouze okrajově věnuje reakcím vedoucím k bis(enaminoamidům), které vycházejí z výše popsanych bis(acetoacetamidů) reakcemi s aminy.

1.3.1 Syntézy vycházející z *N,N'*-(ethan-1,2-diyl)bis(3-oxobutanamidu) (**4a**)

1.3.1.1 Reakce s primárními aminy

Reakce bis(oxoamidu) **4a** (viz kapitola 1.1.2) s butanaminem (viz Schéma 23) ve vodě za laboratorní teploty poskytla po 6 hodinách bis(enaminoamid) **23a** v 95% výtěžku ve formě bílé krystalické látky.^[39] Látka **23a** byla charakterizovaná pomocí NMR spektroskopie a teplota tání pro tuto látku zatím nebyla zaznamenána.

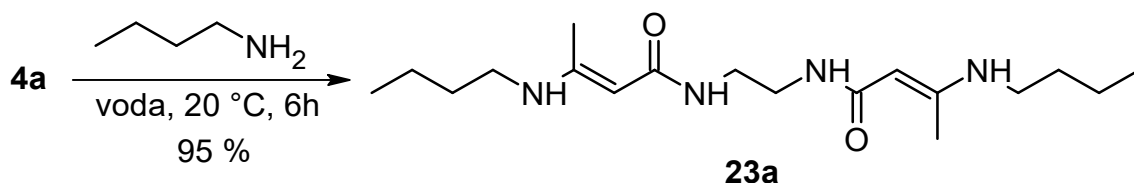


Schéma 23 – Syntéza látky **23a**

Schéma 24 popisuje dvě možnosti syntézy látky **23b**. Opět lze vycházet z bis(oxoamidu) **4a** nebo bis(enaminoamidu) **23a**, který byl produktem v předchozí reakci.

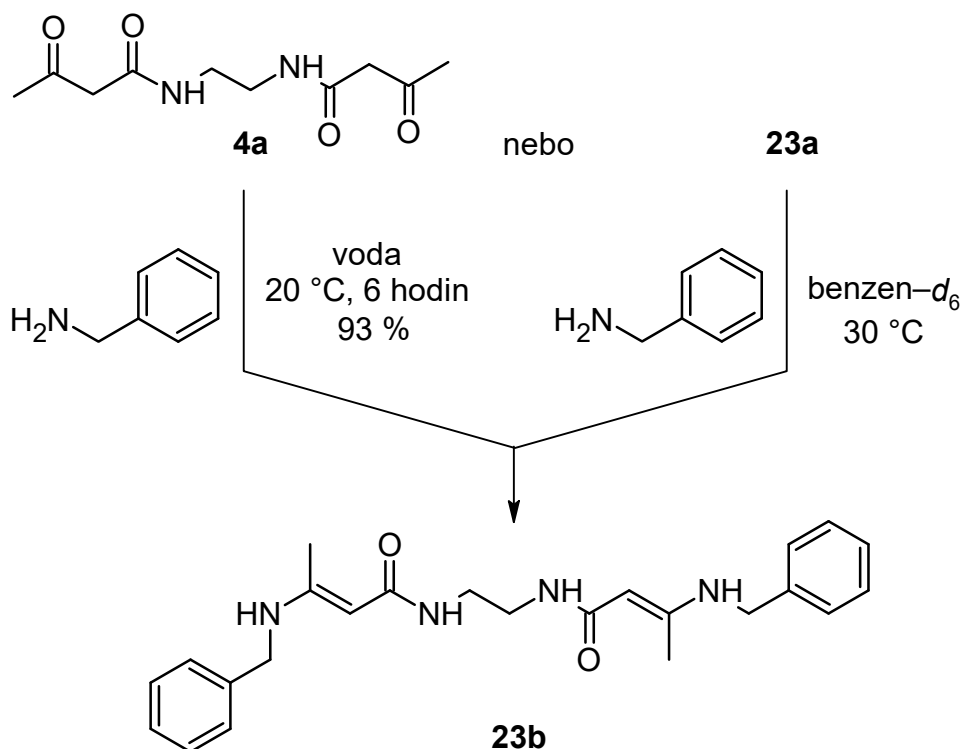


Schéma 24 – Syntéza látky **23b**

Reaguje-li látka **4a** s benzylaminem ve vodě a za laboratorní teploty, poskytnete po 6 hodinách produkt **23b** s výtěžkem 93 % ve formě bílého prášku.^[39]

Dojde-li k reakci benzylaminu s látkou **23a**, reakce opět poskytnete produkt **23b**.^[39] Proběhne tedy substituce jedné skupiny za druhou. Tato reakce probíhá v přítomnosti deuterovaného benzenu-*d*₆. Autoři neuvádějí výtěžek látky **23b**, protože práce byla primárně zaměřena na studium kinetiky této substituční reakce. Reakci prováděli při teplotách 10 °C, 20 °C a 30 °C a k vyhodnocování dat byla použita NMR spektroskopie. Teplota tání pro tuto látku zatím nebyla zaznamenána.

1.3.1.2 Reakce s ethanolaminem

Při syntéze látky **24** lze opět vycházet z bis(oxoamidu) **4a** stejně jako v předcházející podkapitole. Reakce látky **4a** s ethanolaminem v butan-1-olu poskytla bílou látku s teplotou tání 65 °C (viz Schéma 25).^[59] Výtěžek reakce autor v tomto případě neuvádí.

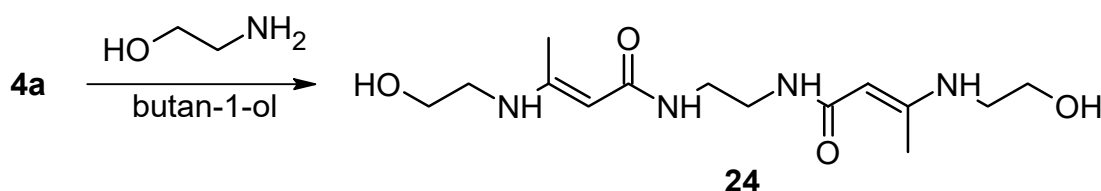


Schéma 25 – Syntéza látky **24**

2 Experimentální část

2.1 NMR spektra

NMR spektra byla měřena při teplotě 25 °C na přístroji *Bruker Ascend™*, vybaveným 5 mm širokopásmovou gradientní kryosondou (CryoProbe™ Prodigy) s inverzní detekcí, při frekvencích 500 MHz (¹H), 125 MHz (¹³C) a na přístroji *Bruker Avanns III* při frekvencích 400 MHz (¹H) a 100 MHz (¹³C). Veškeré pulzní programy byly převzaty z knihovny programů dodávaných firmou Bruker.

¹H NMR spektra byla kalibrována v deuterovaném dimethylsulfoxodu (DMSO-*d*₆) na středový signál rozpouštědla ($\delta = 2,55$ ppm).

¹³C NMR spektra byla kalibrována na středový signál DMSO-*d*₆ ($\delta = 39,6$ ppm). Uhlíková NMR spektra byla měřena s širokopásmovým dekaplinkem protonů standardním způsobem nebo s pomocí pulzní sekvence APT.

Spin-spinové interakční konstanty (¹*J*) jsou uvedeny v jednotkách Hertz (Hz). Multiplicita signálů je značena jako s (singlet), br s (široký singlet), d (dublet), q (kvartet) a m (multiplet).

2.2 Teploty tání a 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

Hmotnostní spektra byla měřena pomocí MALDI hmotnostního 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 (33% roztok v abs. ethanolu) byl zakoupen od firmy *Fluka*.

2.5 Syntézy

2.5.1 *N,N'*-(ethan-1,2-diyl)bis(3-aminobut-2-enamid) (**25**)

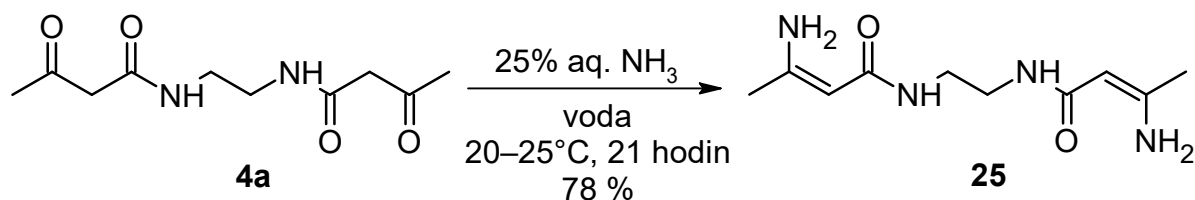


Schéma 26 – Příprava látky **25**

5,02 g (22 mmol) *N,N'*-(ethan-1,2-diyl)bis(3-oxobutanamidu) (**4a**) bylo předloženo do varné baňky a rozpuštěno v 80 ml vody. Poté bylo za chladu přidáno 8,5 ml 25% vodného amoniaku a vzniklá směs byla míchána 19 hodin při teplotě 20–25 °C. Vyloučené krystaly (2,24 g) byly zfiltrvány a filtrát byl vakuově oddestilován. Filtrát obsahoval 2,17 g výchozí látky, která byla s nadbytkem NH₃ (40 ml) míchána po dobu 21 hodin. Po analogickém zpracování bylo získáno 1,65 g látky **25**. Celkově bylo získáno 3,89 g (78 %) čistě bílé krystalické látky **25** s teplotou tání 182–186 °C.

NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,75 (s, 6H); 3,06–3,07 (m, 4H); 4,30 (s, 2H); 7,05 (br s, 6H) ppm.

¹³C NMR (125,8 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 21,7; 38,5; 85,7; 155,7; 170,1 ppm.

EA: Elementární analýza pro C₁₀H₁₈N₄O₂ [226,28 g·mol⁻¹]: Vypočteno: C, 53,08; H, 8,02; N, 24,76. Nalezeno: C, 52,88; H, 8,02; N, 24,95. Pro elementární analýzu krystalizováno z ethanolu.

HRMS: [M + H]⁺ pro C₁₀H₁₈N₄O₂: Vypočteno: 227,15025. Nalezeno: 227,15060.

HRMS: [M + Na]⁺ pro C₁₀H₁₈N₄O₂: Vypočteno: 249,13220. Nalezeno: 249,13257.

HRMS: [M + K]⁺ pro C₁₀H₁₈N₄O₂: Vypočteno: 265,10613. Nalezeno: 265,10656.

2.5.2 *N,N'*-(ethan-1,2-diyl)bis(3-(methylamino)but-2-enamid) (**26**)

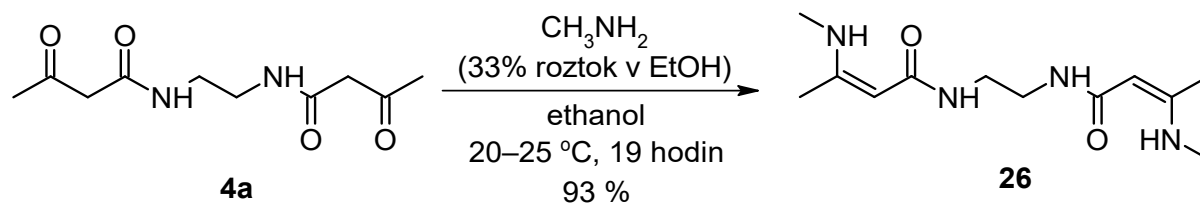


Schéma 27 – Příprava látky **26**

5,02 g (22 mmol) *N,N'*-(ethan-1,2-diyl)bis(3-oxobutanamidu) (**4a**) bylo předloženo do varné baňky a smícháno s 8 ml ethanolu. Poté bylo za chladu přidáno 8,2 ml 33hm% ethanolického methylaminu a vše bylo mícháno po dobu 19 hodin při teplotě 20–25 °C. Ethanol byl vakuově oddestilováno a surový produkt dále sušen za vakua. Bylo získáno 5,2 g (93 %) látky **26** ve formě bílých krystalů s teplotou tání 118–120 °C. Poté byl produkt dvakrát přečištěn krystalizací z toluenu a nový bod tání byl 120–122 °C.

NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,83 (s, 6H); 2,81 (d, 3J = 5 Hz, 6H); 3,05 (s, 4H); 4,33 (s, 2H); 7,01 (br s, 2H); 8,78–8,79 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125,8 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 18,9; 28,9; 38,5; 85,1; 157,8; 170,3 ppm.

EA: Elementární analýza pro C₁₂H₂₂N₄O₂ [254,33 g·mol⁻¹]: Vypočteno: C, 56,67; H, 8,72; N, 22,03. Nalezeno: C, 56,30; H, 8,68; N, 21,95. Pro elementární analýzu krystalizováno z ethyl-acetátu.

HRMS: [M + H]⁺ pro C₁₂H₂₂N₄O₂: Vypočteno: 255,18155. Nalezeno: 255,18185.

HRMS: [M + Na]⁺ pro C₁₂H₂₂N₄O₂: Vypočteno: 277,16350. Nalezeno: 277,16387.

HRMS: [M + K]⁺ pro C₁₂H₂₂N₄O₂: Vypočteno: 293,13743. Nalezeno: 293,13786.

2.5.3 *N,N'*-(ethan-1,2-diyl)bis(3-(fenylamino)but-2-enamid) (**27**)

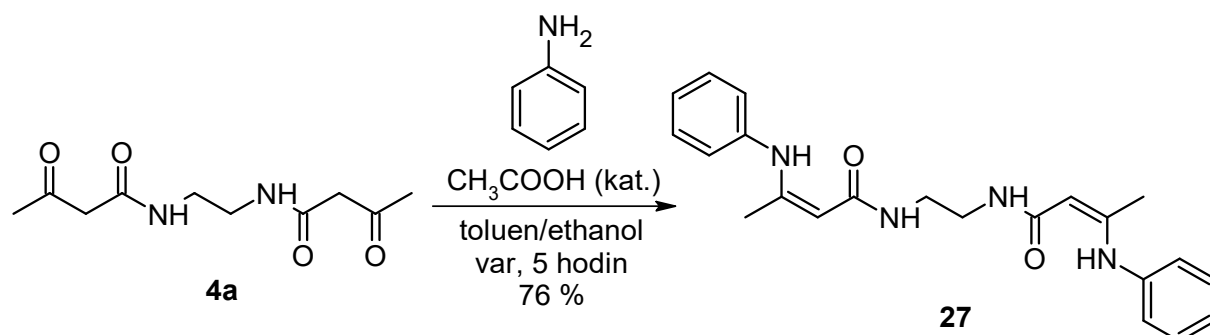


Schéma 28 – Příprava látky **27**

Do 250 ml tříhrdlé baňky opatřené azeotropickým nástavcem a teploměrem bylo předloženo 5 g (21,9 mmol) *N,N'*-(ethan-1,2-diyl)bis(3-oxobutanamidu) (**4a**). Poté bylo do baňky přidáno 15 ml toluenu a roztok byl zahříván k varu. Následně bylo do baňky přidáno 40 ml ethanolu, 0,2 ml kyseliny octové a 3,9 ml (43,8 mmol) anilinu. Var pokračoval a oddestilované rozpouštědlo bylo postupně nahrazováno toluenem za vzniku heterogenní směsi. Žlutě zbarvený roztok byl ještě 5 hodin zahříván a poté asi 13 hodin za stálého míchání chladnul. Vyloučené krystaly byly zfiltrány. Bylo získáno 6,28 g (76 %) látky **27** ve formě bílých krystalů s teplotou tání 142–148 °C.

NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,03 (s, 6H); 3,18–3,19 (m, 4H); 4,68 (s, 2H); 7,07–7,12 (m, 6H); 7,33–7,36 (m, 4H); 7,56 (br t, 2H); 11,27 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125,8 MHz, DMSO- d_6): δ = 20,2; 38,4; 90,5; 122,2; 123,1; 129,3; 140,2; 153,2; 170,0 ppm.

EA: Elementární analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ [378,47 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]: Vypočteno: C, 69,82; H, 6,92; N, 14,80. Nalezeno: C, 70,29; H, 6,97; N, 14,73. Pro elementární analýzu krystalizováno z ethyl-acetát.

HRMS: $[\text{M} + \text{H}]^+$ pro $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$: Vypočteno: 379,21285. Nalezeno: 379,21344.

HRMS: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ pro $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$: Vypočteno: 401,19480. Nalezeno: 401,19543.

HRMS: $[\text{M} + \text{K}]^+$ pro $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$: Vypočteno: 417,16873. Nalezeno: 417,16946.

2.5.4 *N,N'*-(1,4-fenylen)bis(3-oxobutanamid) (**10a**)

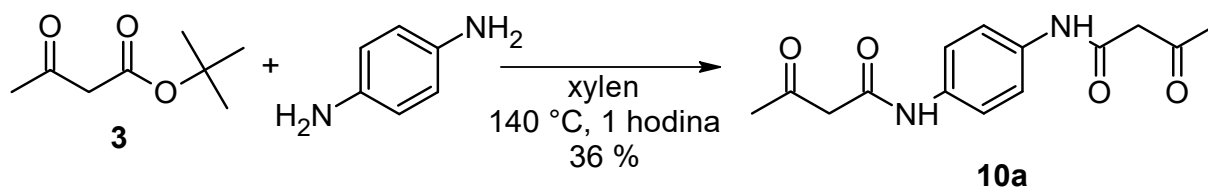


Schéma 29 – Příprava látky **10a**

Do litrové varné baňky bylo předloženo 450 ml xylenu a 10,85 g (68,5 mmol) *tert*-butyl-acetoacetátu (**3**). Po zahřátí na 140 °C bylo do baňky během 20 minut přidáno 3,26 g (30,1 mmol) 1,4-fenylendiaminu a směs byla zahřívána po dobu 1 hodiny při teplotě 140 °C. Xylen byl oddestilován a žluté krystaly byly rozpuštěny ve 150 ml ethyl-acetátu. Poté bylo přikapáno 50 ml hexanu a došlo k zakalení roztoku. Směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 12 hodin. Výtěžek látky **10a** byl 6,22 g (36 %). Teplota tání se pohybovala v rozmezí 175,8–177,0 °C (lit: 176–178 °C).^[38]

NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2,25 (s, 6H); 3,58 (s, 4H); 7,56 (s, 4H); 10,08 (s, 2H) ppm.

¹³C NMR (125,8 MHz, DMSO-*d*₆): 30,3; 52,3; 119,7; 134,6; 164,8; 203,0 ppm.

EA: Elementární analýza pro C₁₄H₁₆N₂O₄ [276,29 g·mol⁻¹] nebyla stanovena z důvodu nedostatečného vyčištění produktu.

HRMS: [M + H]⁺ pro C₁₄H₁₆N₂O₄: Vypočteno: 277,11828. Nalezeno: 277,11863.

HRMS: [M + Na]⁺ pro C₁₄H₁₆N₂O₄: Vypočteno: 299,10023. Nalezeno: 299,10059.

HRMS: [M + K]⁺ pro C₁₄H₁₆N₂O₄: Vypočteno: 315,07417. Nalezeno: 315,07451.

2.5.5 *N,N'*-(1,4-fenylen)bis(3-aminobut-2-enamid) (**28**)

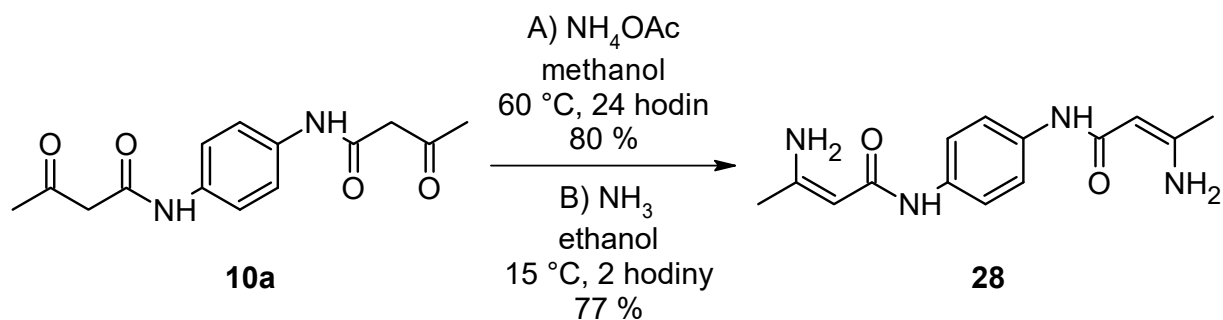


Schéma 30 – Příprava látky **28**

Postup A): Do 50 ml baňky bylo předloženo 5 g (18,09 mmol) bis(oxoamidu) **10a**, 5,6 g (72,65 mmol) octanu amonného a 100 ml methanolu. Reakční směs byla zahřívána 24 hodin při 65 °C. Poté bylo přidáno 12 ml 2M vodného NH_3 . Rozpouštědla byla oddestilována a krystaly promyty 15 ml směsí $\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O}$ (1:1). Bylo získáno 3,97 g (80 %) látky **28**.

Posup B): 3 g (10,86 mmol) výchozí látky **10a** byly smíchány s 20 ml ethanolu za vzniku heterogenní směsi. Za chladu (cca 15 °C) byl probubláván amoniak po dobu 2 hodin. Poté byla reakční směs míchána přes noc za laboratorní teploty bez probublávání. Vyloučená pevná látka byla zfiltrována a bylo získáno 2,29 g (77 %) látky **28** s teplotou tání 216,8–219,4 °C.

NMR: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1,84$ (s, 6H); 4,54 (s, 2H); 6,55 (br s, 2H); 7,46 (s, 4H); 8,15 (br s, 2H); 9,05 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125,8 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 21,9$; 85,8; 118,9; 134,8; 157,6; 168,4 ppm.

EA: Elementární analýza pro $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ [$274,32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$] nebyla stanovena z důvodu nedostatečného vyčištění produktu.

HRMS: $[\text{M} + \text{H}]^+$ pro $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$: Vypočteno: 275,15025. Nalezeno: 275,15059.

HRMS: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ pro $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$: Vypočteno: 297,13220. Nalezeno: 297,13248.

HRMS: $[\text{M} + \text{K}]^+$ pro $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$: Vypočteno: 313,10613. Nalezeno: 313,10633.

2.5.6 *N,N'*-(1,4-fenylen)bis(3-(methylamino)but-2-enamid) (**29**)

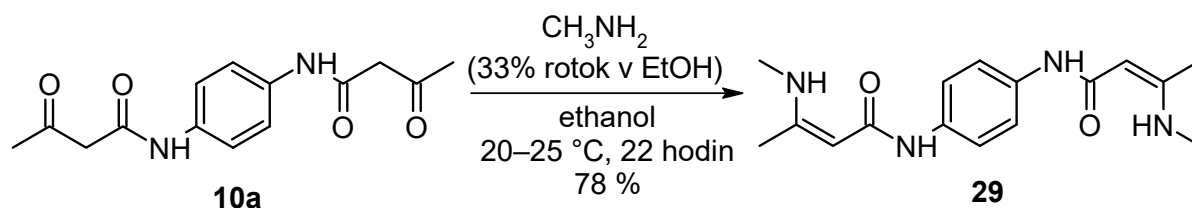


Schéma 31 – Příprava látky **29**

5 g (18,09 mmol) bis(oxoamidu) **10a** bylo smícháno s 50 ml ethanolu. Poté bylo za chladu do směsi přidáno 8 ml 33hm% ethanolickeho methylaminu. Heterogenní směs byla míchána 22 hodin, poté zfiltrována a promyta horkým ethanolem. Bylo získáno 4,27g (78 %) béžových krystalů látky **29** s teplotou tání 223–226 °C.

NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,91 (s, 6H); 2,87 (d, 3J = 4,8 Hz, 6H); 4,55 (s, 2H); 7,42 (s, 4H); 8,95 (q, 3J = 4,8 Hz, 2H); 8,98 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125,8 MHz, DMSO- d_6): δ = 19,0; 29,0; 85,2; 118,6; 134,7; 159,5; 168,4 ppm.

EA: Elementární analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ [302,37 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$] nebyla stanovena z důvodu nedostatečného vyčištění produktu.

HRMS: $[\text{M} + \text{H}]^+$ pro $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$: Vypočteno: 303,18155. Nalezeno: 303,18210.

HRMS: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ pro $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$: Vypočteno: 325,16350. Nalezeno: 325,16434.

HRMS: $[\text{M} + \text{K}]^+$ pro $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$: Vypočteno: 341,13743. Nalezeno: 341,13814.

2.5.7 *N,N'*-(1,4-fenylen)bis(3-(fenylamino)but-2-enamid) (**30**)

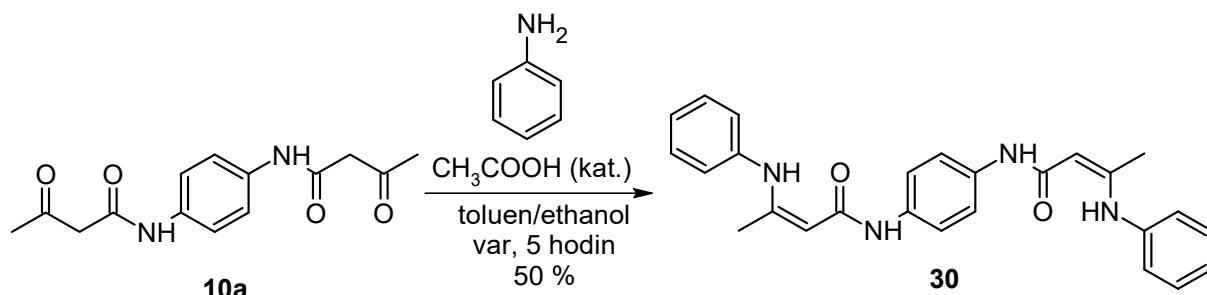


Schéma 32 – Příprava látky **30**

Do tříhrdlé baňky opatřené azeotropickým nástavcem a teploměrem byl předložen 1 g (3,62 mmol) látky **10a**. Poté bylo do baňky přidáno 47 ml toluenu a roztok byl zahříván. Následně bylo do baňky přidáno 51 ml ethanolu, 0,05 ml kyseliny octové a poté 1 ml (7,24 mmol) anilinu. Roztok byl zahříván a oddestilované rozpouštědlo bylo postupně nahrazováno toluenem za vzniku heterogenní směsi. Žlutě zbarvený roztok byl ještě 5 hodin zahříván a poté asi 13 hodin za stálého míchání chladnul. Vyloučené krystaly byly zfiltrvány a bylo získáno 0,74 g (**50 %**) surové látky **30** s teplotou tání 161–165 °C.

NMR: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2,09$ (s, 6H); 4,89 (s, 2H); 7,13–7,16 (m, 2H); 7,17–7,19 (m, 4H); 7,37–7,40 (m, 4H); 7,54 (s, 4H); 9,48 (s, 2H); 11,27 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125,8 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 20,2$; 90,3; 119,1; 122,6; 123,5; 129,2; 134,6; 139,7; 154,9; 168,1 ppm.

EA: Elementární analýza $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ [426,51 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$] nebyla stanovena z důvodu nedostatečného vyčištění produktu.

HRMS: $[\text{M} + \text{H}]^+$ pro $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$: Vypočteno: 427,21285. Nalezeno: 427,21406.

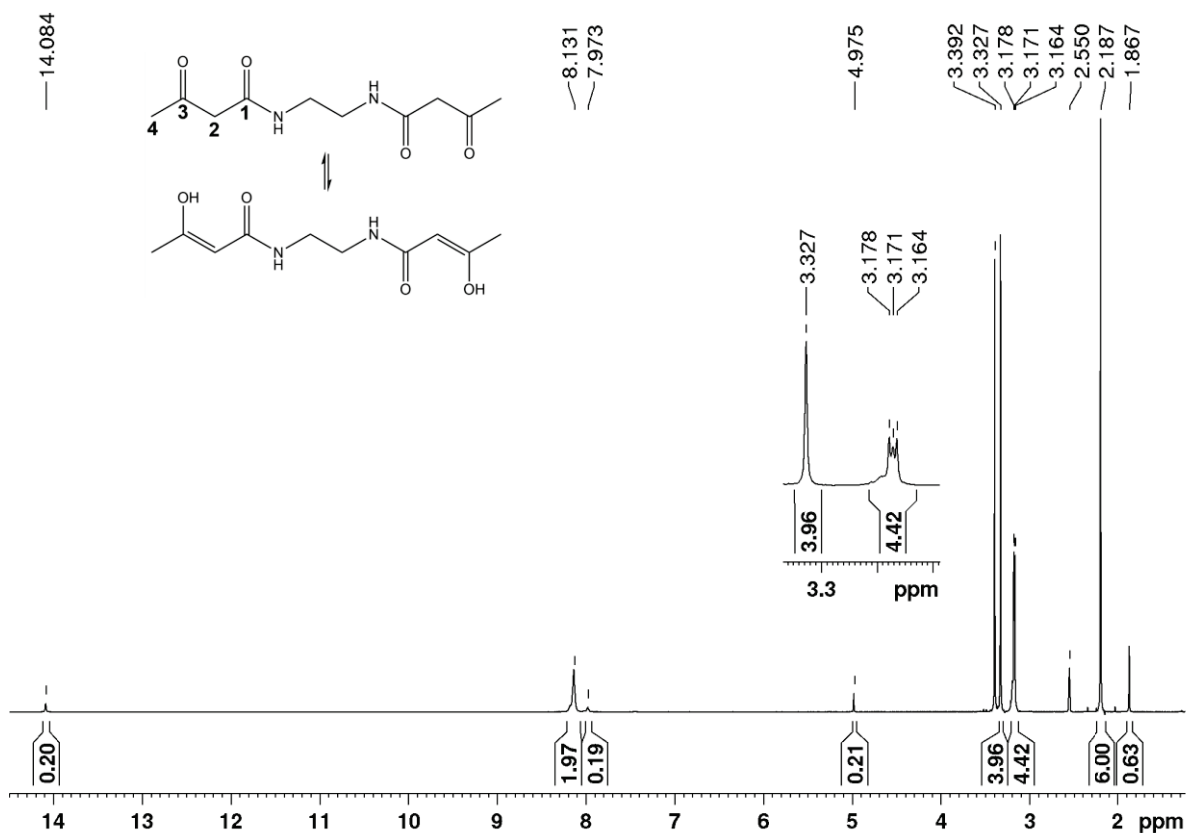
HRMS: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ pro $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$: Vypočteno: 449,19480. Nalezeno: 449,19614.

HRMS: $[\text{M} + \text{K}]^+$ pro $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$: Vypočteno: 465,16873. Nalezeno: 465,17006.

3 Výsledky a diskuze

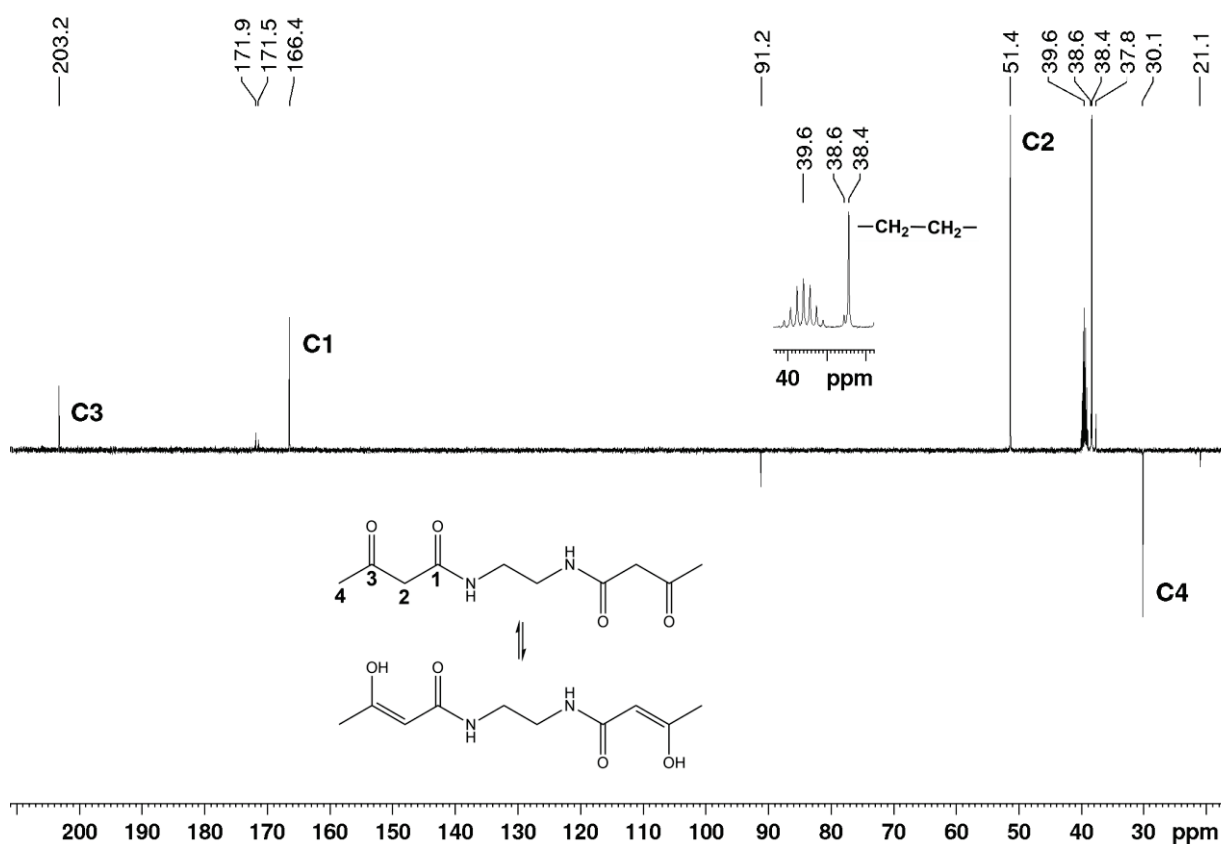
Cílem praktické části práce bylo syntetizovat šest bis(enaminoamidů), které byly získány reakcí dvou bis(oxoamidů) s aminy. V prvních třech syntézách se vycházelo z komerčně dostupného *N,N'*-(ethan-1,2-diyl)bis(3-oxobutanamidu) (**4a**), který byl k dispozici v laboratoři. V následujících třech syntézách byl jako výchozí bis(oxoamid) použit *N,N'*-(1,4-fenylen)bis(3-oxobutanamid) (**10a**), který byl připraven v laboratoři. Látky **4a** a **10a** byly postupně podrobeny reakcím s amoniakem, methylaminem a anilinem. Všechny zmíněné reakce bis(oxoamidů) s aminy probíhají nukleofilně adičně-eliminacním mechanismem (viz Schéma 1 v kapitole Úvod).

V ^1H NMR spektru výchozí látky **4a** (viz Obrázek 16) je přítomný singlet (δ 2,19) s integrální intenzitou 6, což odpovídá dvěma krajním methylskupinám v molekule. Dále lze pozorovat multiplet s integrální intenzitou 4 pro ethylenový můstek. Další singlet s chemickým posunem 3,33 ppm a integrální intenzitou 4 odpovídá vodíkům methylenové skupiny. Rozšířený singlet s chemickým posunem 8,13 ppm a integrální intenzitou 2 náleží vodíkům na amidickém dusíku. Ve spektru lze pozorovat také signály pro minoritní tautomer.



Obrázek 16 – 400 MHz ^1H NMR spektrum látky **4a** v $\text{DMSO}-d_6$

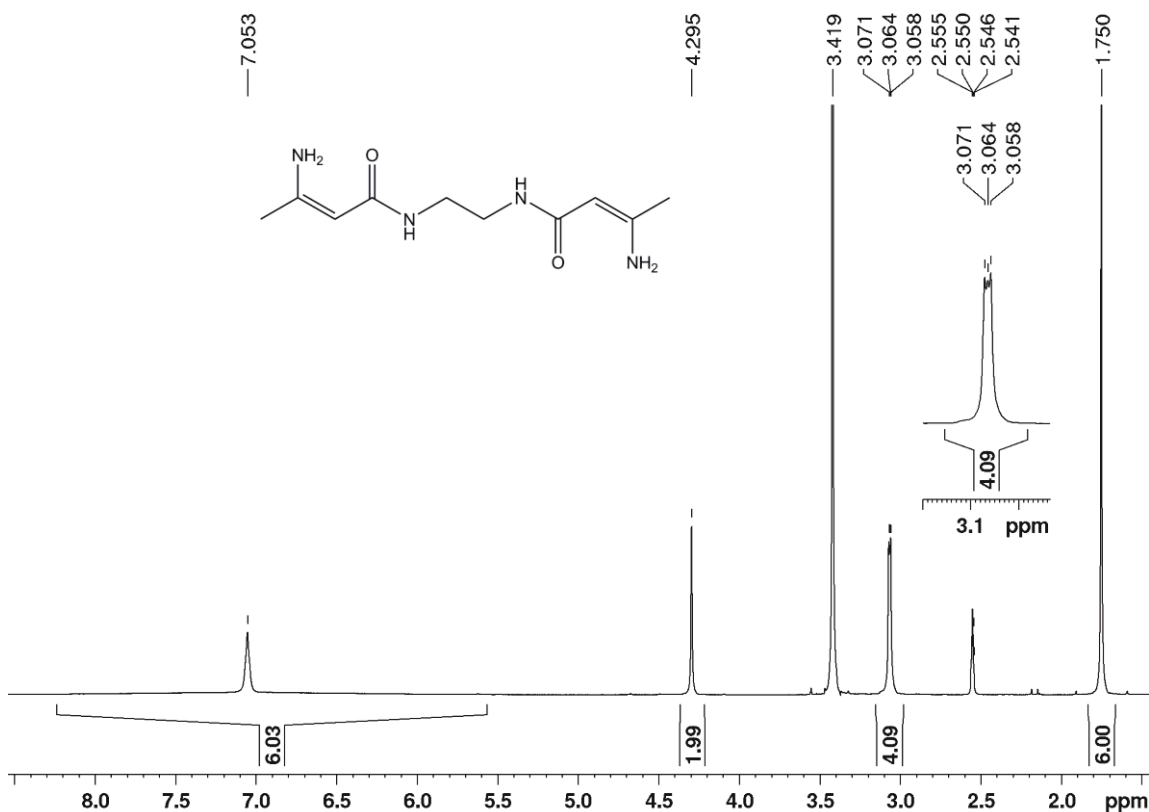
Rovněž ^{13}C NMR spektrum pro látku **4a** (viz Obrázek 17) obsahuje charakteristické signály. V tomto případě je velmi důležitý chemický signál náležící karboxylové skupině, který má chemický posun 203,2 ppm. Právě na tento uhlík (C3) se při reakci napojuje dusíkatá látka, proto bude v molekule produktu signál chybět. Dále lze pozorovat signál s chemickým posunem 166,4 ppm, který je charakteristický pro amidický uhlík (C1).^[60] Uhlíkům alifatického můstku náleží signál s chemickým posunem 38,4 ppm. Hodnota chemického posunu pro uhlík C2 je 51,4 ppm a pro uhlík C4 30,1 ppm.



Obrázek 17 – 125 MHz ^{13}C NMR spektrum látky **4a** v $\text{DMSO}-d_6$

Bis(enamid) **25** byl připraven reakcí bis(oxoamidu) **4a** s vodným roztokem amoniaku ve výtěžku 78 %.

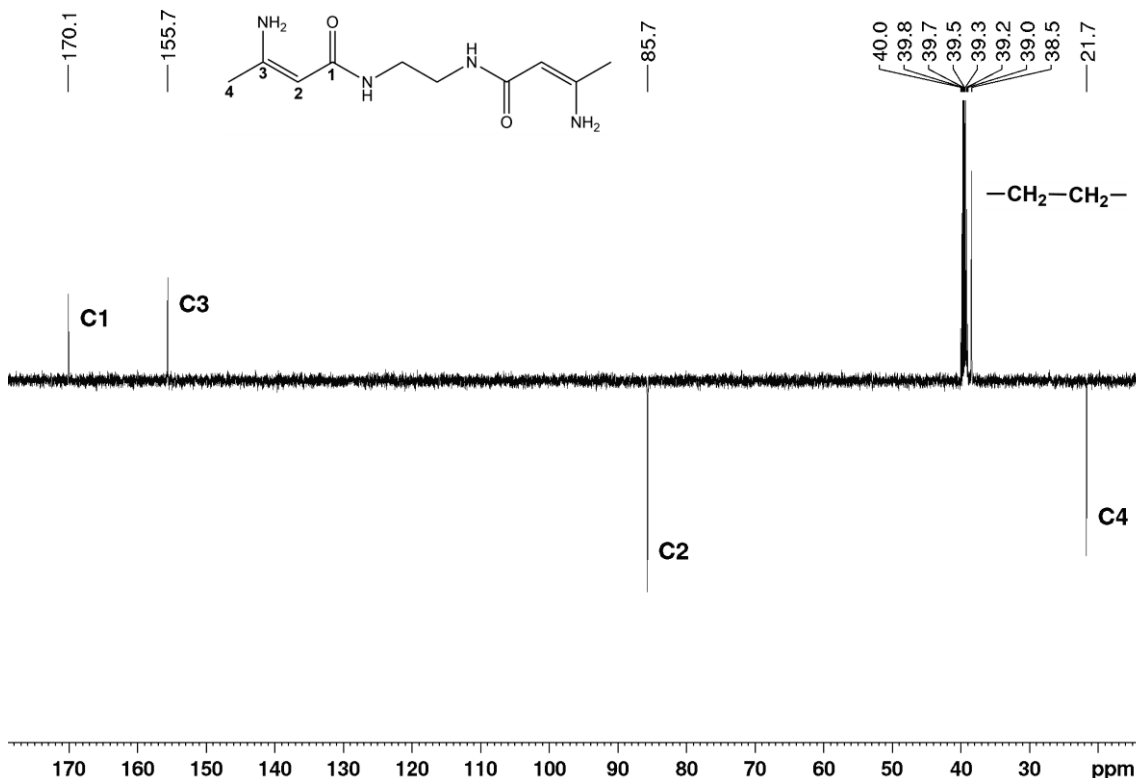
^1H NMR spektrum látky **25** (viz Obrázek 18) na rozdíl od látky **4a** neobsahuje signál s integrální hodnotou 4, který je charakteristický pro vodíky na uhlíku C2 mezi karbonylovými skupinami. Lze pozorovat signál pro vodíky na krajních methylskupinách (C4) s chemickým posunem 1,75 ppm a integrální intezitou 6. Multiplet s integrální intenzitou 4 odpovídá ethylenovému můstku. Spektrum nově obsahuje signál s chemickým posunem 4,30 ppm a integrální intezitou 2, který je charakteristický pro methinový vodík.



Obrázek 18 – 400 MHz ^1H NMR spektrum látky **25** v $\text{DMSO-}d_6$

To, že došlo k reakci na karbonylovém uhlíku, je patrné i z ^{13}C NMR spektra (viz Obrázek 19), protože zde chybí signál s hodnotou chemického posunu 203,2 ppm, který je typický pro karbonylovou skupinu. Dále lze pozorovat signál s chemickým posunem 170,1 ppm, který náleží uhlíku amidické skupiny (C1). Chemický posun signálu s hodnotu 155,7 ppm je typický pro uhlík C3 nesoucí aminoskupinu.^[61] Signál s chemickým posunem

85,7 ppm náleží uhlíku C2. Etylenový můstek indikuje signál s chemickým posunem 38,5 ppm a krajním uhlíkem C4 náleží signál s δ 21,7.



Obrázek 19 – 125 MHz ^{13}C NMR spektrum látky **25** v $\text{DMSO-}d_6$

Bis(enamid) **26** byl připraven reakcí bis(oxoamidu) **4a** s roztokem ethanolického methylaminu a výtěžek reakce byl 93 %.

^1H NMR spektrum látky **26** (viz Příloha 1) opět neobsahuje signál typický pro vodíky na uhlících mezi karbonylovými skupinami, což indikuje, že reakce proběhla. Spektrum nově obsahuje dublet (štěpení vodíky N–H skupiny) s integrální intenzitou 6, který náleží vodíkům methylskupiny na dusíku. Dále lze nalézt signál s chemickým posunem 4,33 ppm a integrální intenzitou 2, který náleží methinovému vodíku.

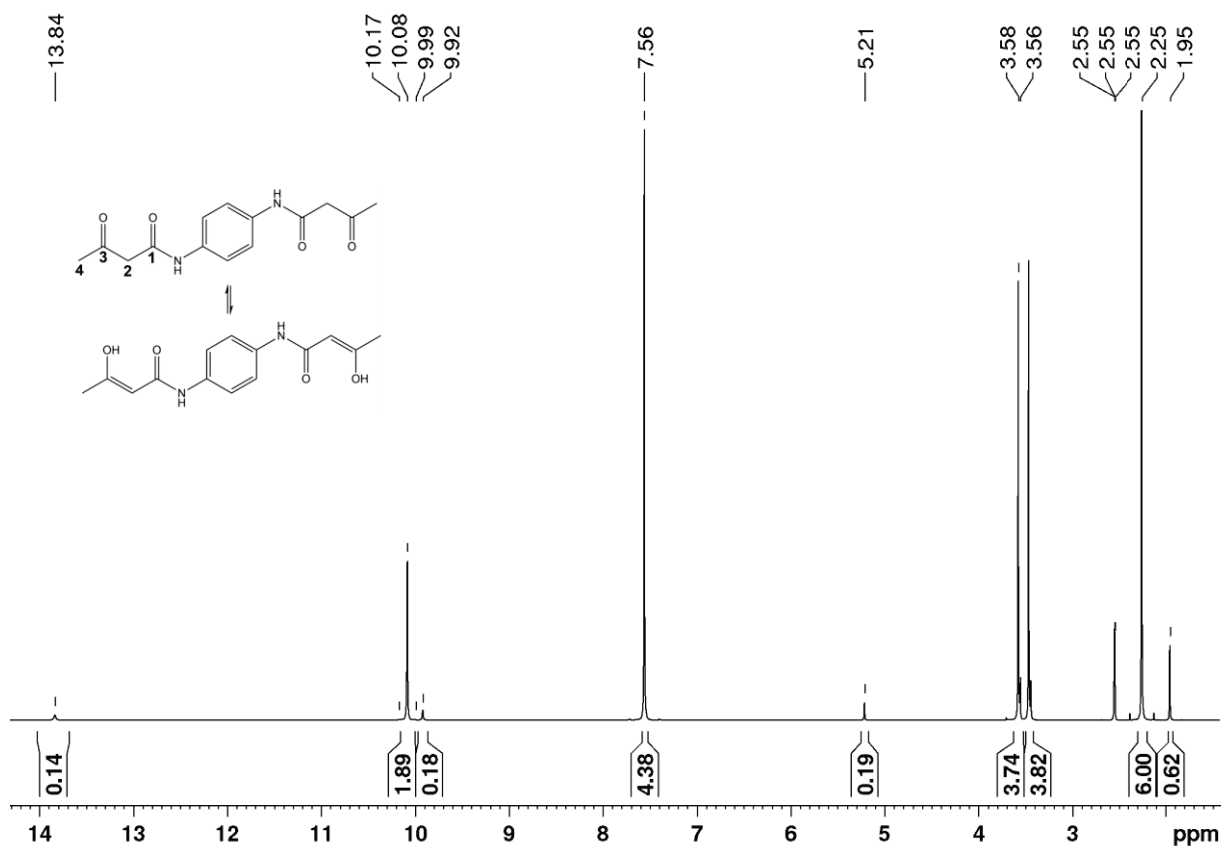
Rovněž ^{13}C NMR spektrum látky **26** (viz Příloha 2) je podobné jako u látky **25** s tím rozdílem, že nově přítomný signál s chemický posunem 28,9 ppm potvrzuje přítomnost methylskupiny na dusíku.

Bis(enamid) **27** byl připraven reakcí bis(oxoamidu) **4a** s anilinem za katalýzy kyselinou octovou. Jako rozpouštědlo byl použit toluen a ethanol. Výtěžek reakce byl 76 %.

^1H NMR spektrum látky **27** (viz Příloha 3) opět obsahuje typické signály jako v přechozích případech. Dále lze pozorovat signály charakteristické pro monosubstituované benzenové jádro a singlet s chemickým posunem 4,68 ppm a integrální intenzitou 2, který potvrzuje vznik dvojné vazby, protože náleží methinovému vodíku.

V ^{13}C NMR spektru látky **27** (viz Příloha 4) opět chybí signál karbonylové skupiny s chemickým posunem 203,2 ppm. Mimo jiné lze pozorovat signál pro uhlíky C1–C4 stejně jako u látky **25** (viz Obrázek 19). Nově se vyskytuje signály pro aromatické jádro.

Bis(oxoamid) **10a** byl připraven reakcí esteru *tert*-butyl-acetoacetátu (**3**) s 1,4-fenylendiaminem. Výtěžek reakce činil 36 %.

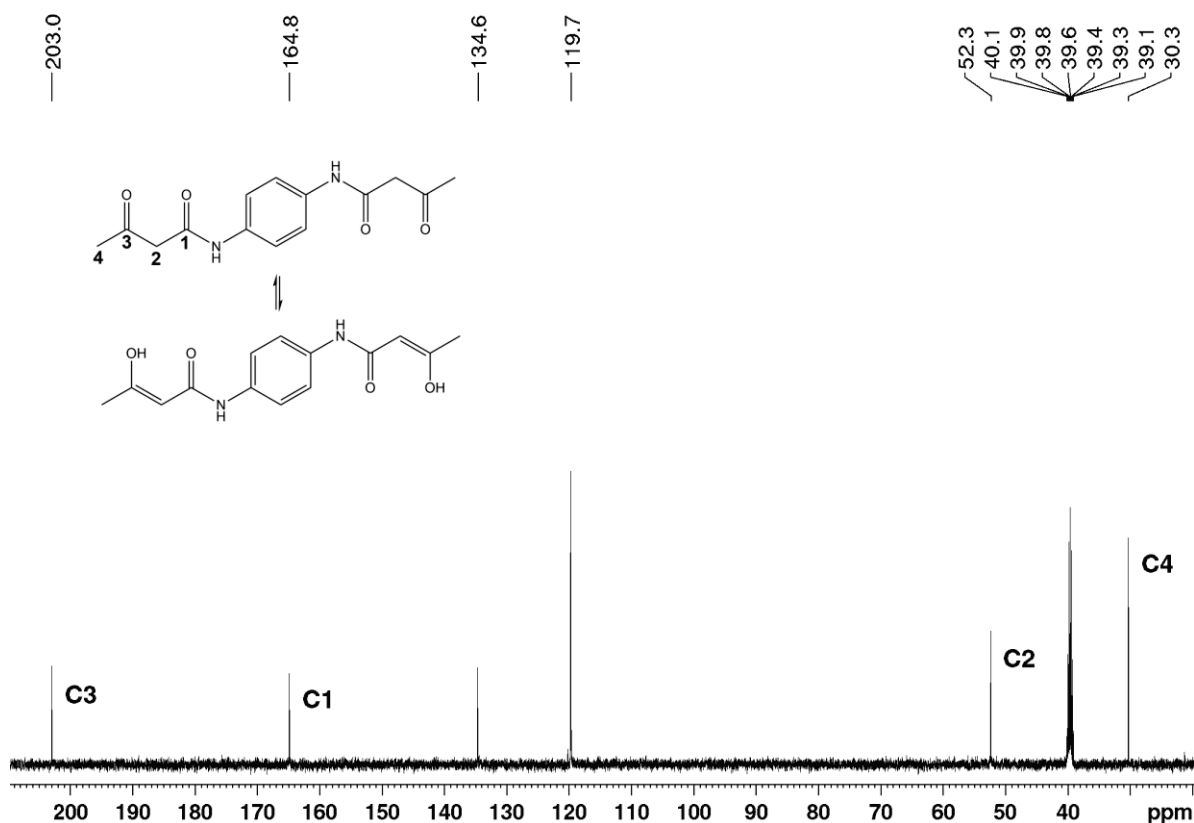


Obrázek 20 – 500 MHz ^1H NMR spektrum látky **10a** v $\text{DMSO}-d_6$

^1H NMR spektrum látky **10a** (viz Obrázek 20) obsahuje signál pro vodíky na krajních methylskupinách (C4) s chemickým posunem 2,25 ppm a integrální intenzitou 6. Signál s chemickým posunem 3,58 ppm a integrální intenzitou 4 odpovídá vodíkům na uhlících C2. Aromatickému můstku mezi amidickými dusíky odpovídá singlet s chemickým posunem

7,56 ppm a integrální intenzitou 4. Signál s chemickým posunem 10,17 ppm a integrální intenzitou 2 náleží amidickým vodíkům. Ve spektru lze pozorovat také signály pro minoritní tautomer.

^{13}C NMR spektrum látky **10a** (viz Obrázek 21) obsahuje signál s chemickým posunem 203,0 ppm pro uhlík C3. Právě tento uhlík bude v dalších reakcích atakován aminoskupinou, tudíž v uhlíkových spektrech pro látky **28–30** tento signál bude chybět. Signál pro amidický uhlík C1 má hodnotu chemického posunu 164,8 ppm. Chemický posun pro uhlík C2 je 52,3 ppm a pro krajní uhlík methylskupiny C4 je to 30,3 ppm.

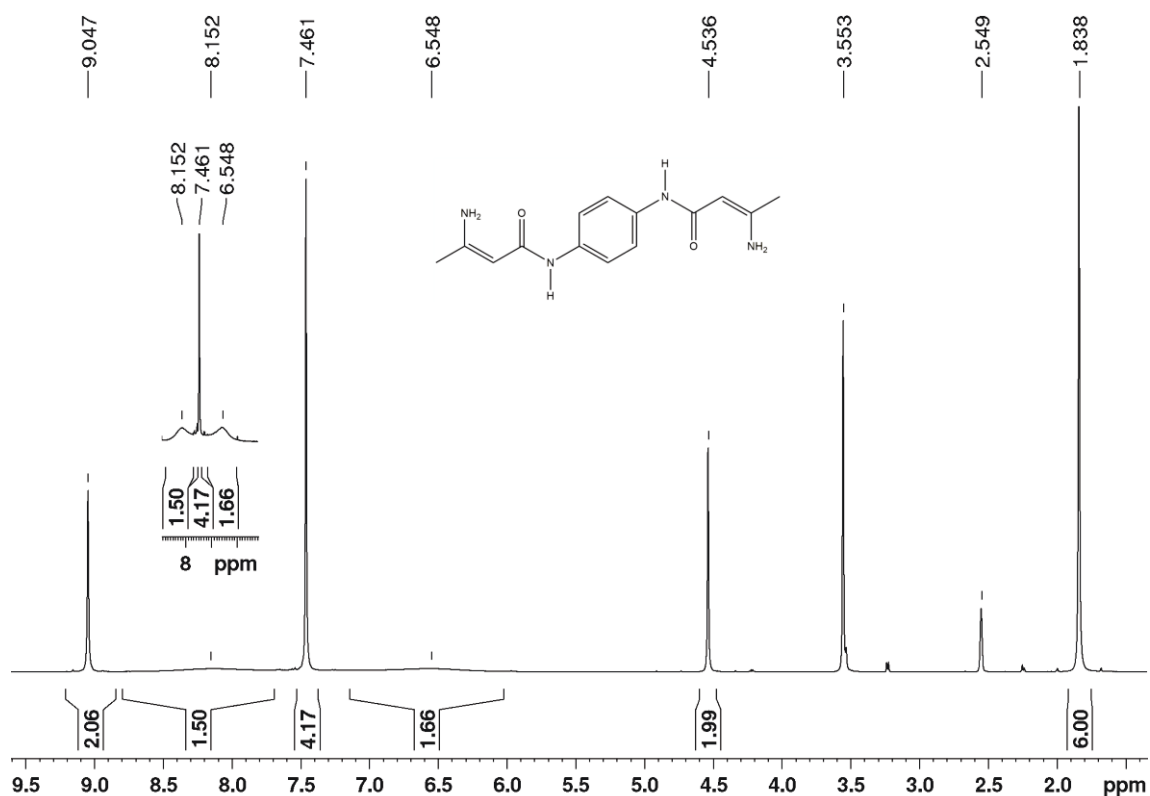


Obrázek 21 – 125 MHz ^{13}C NMR spektrum látky **10a** v $\text{DMSO-}d_6$

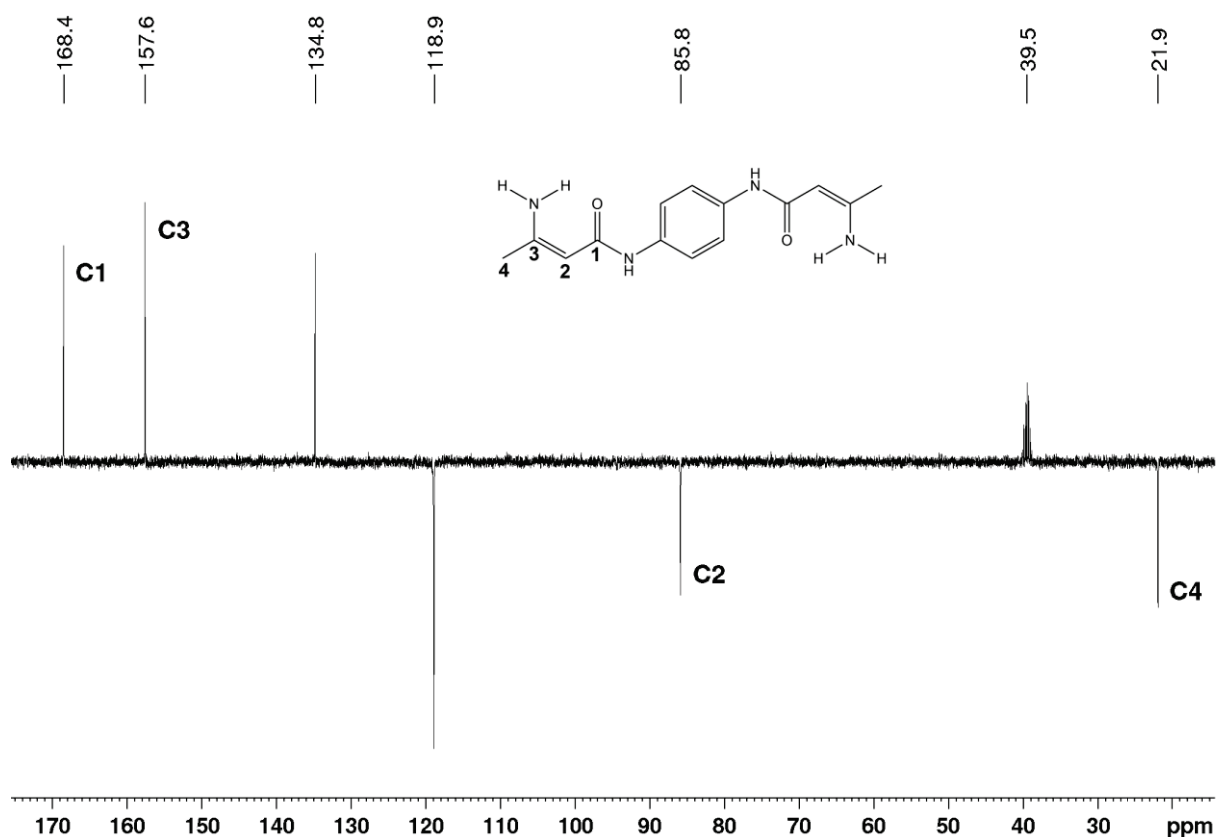
Bis(enamid) **28** byl připraven dvěma metodami. První spočívala v reakci bis(oxoamidu) **10a** s octanem amonným za použití methanolu jako rozpouštědla. Výtěžek této reakce byl 80 %. Ve druhé metodě byl jako rozpouštědlo použit ethanol a výchozí látka **10a** byla probublávaná amoniakem. V tomto případě byla látka **28** připravena s výtěžkem 77 %.

^1H NMR spektrum látky **28** (viz Obrázek 22) opět obsahuje singlet (δ 1,84) s integrální intenzitou 6 pro vodíky na uhlících C4. Vznik požadovaného produktu indikuje přítomnost signálu pro methinový vodík s chemickým posunem 4,54 ppm a integrální intenzitou 2. Vodíkům aminoskupiny náleží signály s chemickými posuny 6,55 ppm a 8,15 ppm s celkovou integrální intenzitou 4. Fenylenovému můstku náleží signál s chemickým posunem 7,46 ppm a integrální intenzitou 4. Singál (δ 9,05) s integrální intenzitou 2 náleží amidickým vodíkům.

V ^{13}C NMR spektru látky **28** (viz Obrázek 23) v porovnání s uhlíkovým spektrem látky **10a** chybí signál pro uhlík C3, protože na tento uhlík se navázala aminoskupina. Spektrum obsahuje signál s chemickým posunem 168,4 ppm, který náleží amidickému uhlíku C1. Nově lze pozorovat signál s chemickým posunem 157,6 ppm náležící uhlíku, který se zúčastnil reakce. Uhlíku C2 odpovídá signál s chemickým posunem 85,8 ppm a krajnímu uhlíku C4 patří signál s chemickým posunem 21,9 ppm.



Obrázek 22 – 400 MHz ^1H NMR spektrum látky **28** v $\text{DMSO-}d_6$



Obrázek 23 – 100 MHz ^{13}C NMR spektrum látky **28** v $\text{DMSO-}d_6$

Bis(enamid) **29** byl připraven reakcí bis(oxoamidu) **10a** s roztokem ethanolického methylaminu. Použitým rozpouštědlem byl ethanol a výtěžek reakce činil 78 %.

^1H NMR spektrum látky **29** (viz Příloha 5) obsahuje nově dublet s integrální intenzitou 6, který odpovídá vodíkům methylskupiny vázané na dusík. Opět chybí signál pro vodíky na uhlících mezi karbonylovými skupinami, a místo toho spektrum obsahuje signál s chemickým posunem 4,55 ppm a integrální intenzitou 2, který odpovídá methinovým vodíkům. Na rozdíl od látky **10a** se ve spektru objevuje kvartet s integrální intenzitou 2 (štěpení vodíky $-\text{CH}_3$ skupiny), který náleží vodíkům aminoskupiny.

^{13}C NMR spektrum látky **29** (viz Příloha 6) obsahuje signály s chemickým posuny 168,4 ppm (amidický uhlík), 159,5 ppm (uhlíky C3), 134,7 ppm (kvarterní uhlík aromatického jádra), 118,6 ppm ($-\text{CH}=\text{}$ aromatického jádra), 85,2 ppm (methinový uhlík), 29,0 ppm ($-\text{NHCH}_3$) a 19,0 ppm (uhlíky C4).

Bis(enamid) **30** byl připraven reakcí bis(oxoamidu) **10a** s anilinem za katalýzy kyselinou octovou. Jako rozpouštědlo byl použit toluen a ethanol. Výtěžek reakce byl 50 %.

¹H NMR spektrum látky **30** (viz Příloha 7) obsahuje stejně jako všechny ostatní sloučeniny singlet (δ 2,09) s integrální intenzitou 6 pro vodíky na krajních methylskupinách. Dále lze identifikovat signál charakteristický pro methinový vodík s chemickým posunem 4,89 ppm a integrální intenzitou 2. Tento údaj dokazuje, že v připravované látce vznikla dvojná vazba. Lze pozorovat multiplet, jehož charakter je typický pro monosubstituované benzenové jádro.

¹³C NMR spektrum látky **30** (viz Příloha 8) rovněž dokazuje, že došlo k reakci, protože spektrum v porovnání s výchozí látkou **10a** obsahuje navíc signály pro fenylskupinu a signál typický pro methinové uhlíky (δ 90,3).

4 Závěr

Reakcí *N,N'*-(ethan-1,2-diyl)bis(3-oxobutanamidu) (**4a**) s amoniakem, methylaminem a anilinem byly připraveny bis(enaminoamidy) **25–27** ve výtěžcích 76–93 %. *N,N'*-(1,4-fenylen)bis(3-oxobutanamid) (**10a**) byl v laboratoři získán v 36% výtěžku a reakcemi s amoniakem, methylaminem a anilinem poskytl bis(enaminoamidy) **28–30** s výtěžky 50–80 %.

Připravené látky **25–30** a **10a** byly charakterizovány ¹H a ¹³C NMR spektry, dále pak bodem tání a HRMS. Látky **25–27** byly rovněž charakterizovány elementární analýzou. Elementární analýza pro látky **10a** a **28–30** stanovena nebyla z důvodu nedostatečného vyčištění produktu.

5 Použitá literatura

- [1] GREENHILL, J., V. Enaminones. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, 6 (3), 277–278. DOI: 10.1039/CS9770600277.
- [2] HANUSEK, Jiří. Dusíkaté Nukleofily. In: *Organická chemie, vlastnosti a reaktivita organických sloučenin*. Pardubice: Univerzita Pardubice, 2014, s. 64–65. ISBN 9788073957629.
- [3] BOESE, A., B. Diketene a New Industrial Chemical. *Ind. Eng. Chem.* **1940**, 32 (1), 16–22. doi.org/10.1021/ie50361a004.
- [4] MILLER, Raimund, ABAECHERLI, Claudio, SAID, Adel, JACKSON, Barry. Ketenes. In: LAY, Claudia, ed. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* [online]. Wiley-VCH, 2000, cit. 3.4.2021. ISBN 9783527306732. DOI: 10.1002/14356007.a15_063.
- [5] KNÍŽEK, Jiří; LEJDAR, Erhard; VETEŠNÍK, Pavel. Mechanism of Acetoacetylation of Substituted Anilines. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1985**, 50 (2), 365–374.
- [6] HURD, Charles, D., ROE, Arthur, S. Ketene and Its Dimer. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61 (12), 3355–3359. doi.org/10.1021/ja01267a036.
- [7] BADER, Alfred, R., GUTOWSKY, H. S., WILLIAMS, G. A., YANKWICH, P., E. The Proton Magnetic Resonance Spectrum and Structure of Diketene. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78 (11), 2385–2387. doi.org/10.1021/ja01592a011.
- [8] ROBERTS, John, D., ARMSTRONG, Rose, TRIMBLE, R., F., BURG, Marion. The Use of Carbon-14 in the Determination of the Structures of Aldoketene Dimers. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71 (3), 843–847. doi.org/10.1021/ja01171a023.
- [9] HURD, Charles, D., DULL, Malcolm, F. Ketenes from Acylphthalimides and Other Substituted Amides. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54 (6), 2432–2440. doi.org/10.1021/ja01345a035.
- [10] JAROWICKI, Krzysztof, KWIATKOWSKI, Stefan. Catalytic Dimerization of Ketene a Simple and Convenient Method for the Preparation of Diketene and Esters of Acetoacetic Acid. *Monatsh. Chem.* **1985**, 116 (1), 141–143. doi.org/10.1007/BF00798288.
- [11] SEGETIS INC. Ketal Ester Derivates. WO2010036884 (A1). 1.4.2010
- [12] BERMÚDEZ-SALGUERO, Carolina, GRACIA-FADRIQUE, Jesús, CALVO, Encina, AMIGO, Alfredo. Densities, Refractive Indices, Speeds of Sound, and Surface Tensions for Dilute Aqueous Solutions of 2-Methyl-1-Propanol, Cyclopentanone, Cyclohexanone, Cyclohexanol, and Ethyl Acetoacetate at 298.15 K. *J. Chem. Eng. Data* **2011**, 56 (10), 3823–3829. doi.org/10.1021/je200468r.
- [13] VASHISHTHA, Manu, MISHRA, Manish, SHAH, Dinesh, O. Organobase Catalysis Using 1-(2-Pyrimidyl)Piperazine in Micellar Medium: An Approach for Better Performance and Reusability of Organobase. *Green Chem.* **2016**, 18 (5), 1339–1354. doi.org/10.1039/c5gc01966d.
- [14] CHANGSHU BOLUN FINE CHEMICAL CO LTD. Preparation Technology of Novel Naphthol AS-IRG (2,5-Dimethoxy-4-Chloroacetoacetanilide). CN105418422 (A). 23.3.2016.

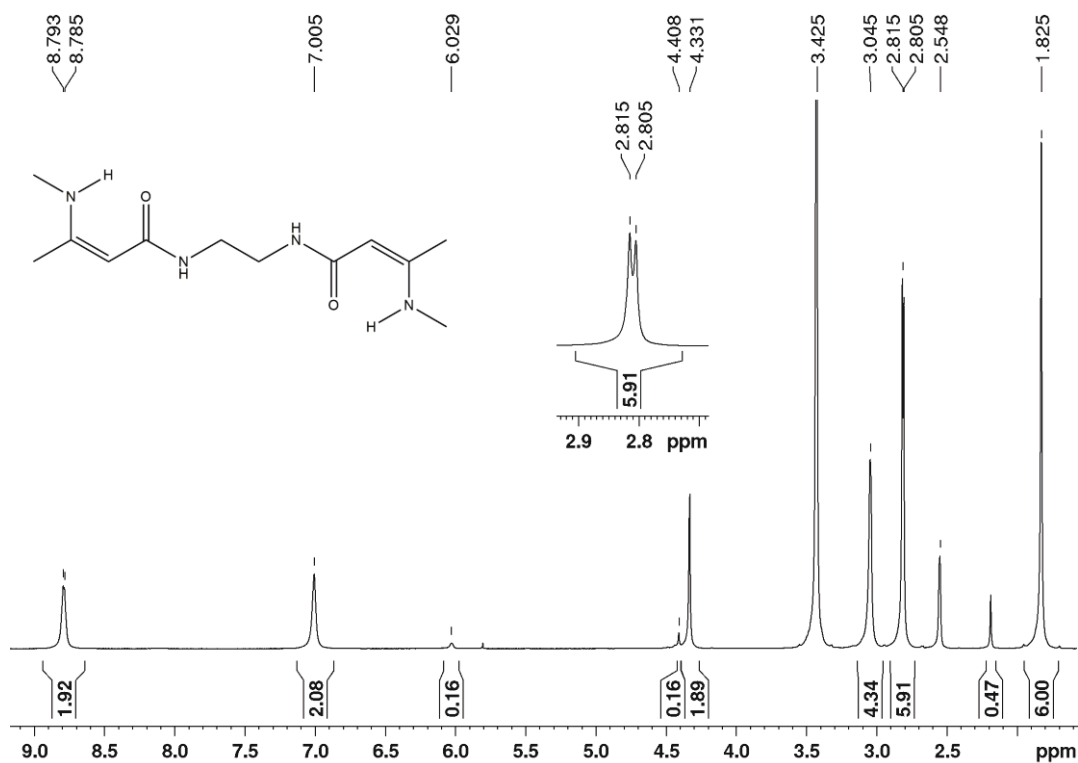
- [15] STANDARD OIL DEV CO. Preparation of Esters. US2228452 (A). 14.1.1941
- [16] KOBAYASHI, Shu. Scandium Triflate in Organic Synthesis. *European J. Org. Chem.* **1999**, 1999 (1), 15–27. doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(199901)1999:1<15::AID-EJOC15>3.0.CO;2-B.
- [17] DRAHMA RAO, G., B., KAUSHIK, M., P. Efficient Trans-Acetoacylation Mediated by Ytterbium(III) Triflate as a Catalyst under Solvent-Free Condition. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52 (39), 5104–5106. doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.07.108.
- [18] DRAHMA RAO, G., B., ACHARYA, B., N., KAUSHIK, M., P. An Efficient Synthesis of β -Ketoesters via Transesterification and Its Application in Biginelli Reaction under Solvent-Free, Catalyst-Free Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54 (48), 6644–6647. doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.09.130.
- [19] BANDGAR, B., P., PANDIT, S., S., UPPALLA, L., S. Selective Transesterification of Methyl and Ethyl β -Ketoesters. *Org. Prep. Proced. Int.* **2003**, 35 (2), 219–222. doi.org/10.1080/00304940309355835.
- [20] CHAUDHARI, Dipali, A., FERNANDES, Rodney, A. Hypervalent Iodine as a Terminal Oxidant in Wacker-Type Oxidation of Terminal Olefins to Methyl Ketones. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (5), 2113–2121. doi.org/10.1021/acs.joc.6b00137.
- [21] FERNANDES, Rodney, A., CHAUDHARI, Dipali, A. Iron(III) Sulfate as Terminal Oxidant in the Synthesis of Methyl Ketones via Wacker Oxidation. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (12), 5787–5793. doi.org/10.1021/jo500921j.
- [22] MEYER, Walter, L., BRANNON, Michael, J., BURGOS, Celmina, da G., GOODWIN, Thomas, E., HOWARD, Ralph, W. Annulation of α -Formyl α,β -Unsaturated Ketones by a Michael Addition-Cyclization Sequence. A Versatile Synthesis of Alicyclic Six-Membered Rings. *J. Org. Chem.* **1985**, 50 (4), 438–447. doi.org/10.1021/jo00204a003.
- [23] FISHER, Norman, McELVAIN, S., M. The Acetoacetic Ester Condensation. VII. The Condensation of Various Alkyl Acetates. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56 (8), 1766–1769. doi.org/10.1021/ja01323a034.
- [24] GAO, Min, ZHAO, Yukun, ZHONG, Chen, LIU, Shengshu, LIU, Pengkang, YIN, Qi, HU, Lin. General [4 + 1] Cyclization Approach to Access 2,2-Disubstituted Tetrahydrofurans Enabled by Electrophilic Bifunctional Peroxides. *Org. Lett.* **2019**, 21 (14), 5679–5684. doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02012.
- [25] KORTE, Friedhelm, WÜSTEN, Florian. Über Den Enolgehalt von Acetessigsäureestern Mit Verschiedenen Esteralkyl-Komponenten. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 647 (1), 18–22. doi.org/10.1002/jlac.19616470104.
- [26] NANTONG ACETIC ACID CHEMICAL CO LTD. Synthesis Method of Tert-Butyl Acetoacetate. CN107827749 (A). 23.3.2018.
- [27] DAS, Rima, CHAKRABORTY, Debashis. AgOTf-Catalyzed Transesterification of β -Keto Esters. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, 26 (3), 140–144. doi.org/10.1002/aoc.2826.
- [28] KRISHNAIAH, G., SANDEEP, B., KONDHARE, D., RAJANNA, K., C., NARENDAR REDDY, J., RAJESHWAR RAO, Y., ZHUBAIDHA, P., K. Manganese(II) Salts as Efficient Catalysts for Chemo Selective Transesterification of

- β -Keto Esters under Non-Conventional Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (7), 703–706. doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.12.030.
- [29] CHOWDHURY, Firoz, Alam, NISHINO, Hiroshi. A Facile Synthesis of N,N'-Oligomethylenebis(4,5-Dihydrofuran-3- Carboxamide)s Using Manganese(III)-Based Radical Cyclization of N,N'-Oligomethylenebis(3-Oxobutanamide)s with 1,1-Diarylethenes. *J. Heterocyclic. Chem.* **2005**, *42* (7), 1337–1344. doi.org/10.1002/jhet.5570420713.
- [30] CARBIDE & CARBON CHEM CORP. Acetoacetyl Amides and Process for Their Preparation. US2152132 (A). 28.3.1939.
- [31] IWAKURA, Yoshio, NAGAKUBO, Kuniharu, MATSUGA, Yoshiaki, LIU, Fei-chiin. Synthesis of N, N'-Diacetoacetylpolymethylenediamines and their Chemical Properties. *J. Soc. Chem. Ind.* **1955**, *58*, 67–69.
- [32] HOFMANN, Corris, M., SAFIR, S., R. Synthesis and Structure of 7-Methyl- and 7-Phenyl-1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-Diazepin-5-Ones. *J. Org. Chem.* **1962**, *27* (10), 3565–3568. doi.org/10.1021/jo01057a040.
- [33] TEIXEIRA, Marta, DE WACHTER, Liesbet, RONSYN, Elke, GOOSSENS, An. Contact Allergy to Para-Phenylenediamine in a Permanent Eyelash Dye. *Contact Dermatitis* **2006**, *55* (2), 92–94. doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.00883.x.
- [34] SMILEY, Robert, A. Phenylene- and Toluenediamines. In: LAY, Claudia, ed. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* [online]. Wiley-CH, 2000, cit. 3.4.2021. ISBN 9783527306732. DOI: 10.1002/14356007.a19_405. a citace tam uvedené
- [35] GHADERMAZI, Mohammad, MORADI, Setareh, MOZAFARI, Roya. Rice Husk-SiO₂ Supported Bimetallic Fe–Ni Nanoparticles: As a New Powerful Magnetic Nanocomposite for the Aqueous Reduction of Nitro Compounds to Amines. *RSC Adv.* **2020**, *10* (55), 33389–33400. doi.org/10.1039/D0RA05381C.
- [36] LIAO, Bei-Sih, LIU, Shiuh-Tzung. Diamination of Phenylene Dihalides Catalyzed by a Dicopper Complex. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (15), 6653–6656. doi.org/10.1021/jo301244p.
- [37] XIE, Xiuqiang, WU, Zhenjun, ZHANG, Nan. Robust and Easily Retrievable Pd/Ti₃C₂Tx@graphene Hydrogels for Efficient Catalytic Hydrogenation of Nitroaromatic Compounds. *Chinese Chem. Lett.* **2020**, *31* (4), 1014–1017. doi.org/10.1016/j.cclet.2019.10.012.
- [38] CARBIDE & CARBON CHEM CORP. Preparation of Acetoacetyl Aromatic Acid Amides. US2152787 (A). 4.4.1939.
- [39] UNIV GENT, ECOLE SUPÉRIEURE DE PHYSIQUE ET DE CHIMIE INDUSTRIELLES LA VILLE DE LA VILLE DE PARIS, CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENT - CNRS. Compositions Comprising a Polymeric Network. US2017327625 (A1). 16.11.2017.
- [40] CALCO CHEMICAL CO INC. Method of Preparation of Acylacetic Arylides. US2145617 (A). 31.1.1939.
- [41] ALLIED CHEM & DYE CORP. Process for Preparation of N-Substituted Amides of Beta-Keto-Carboxylic acids. US2416738 (A). 4.3.1947.

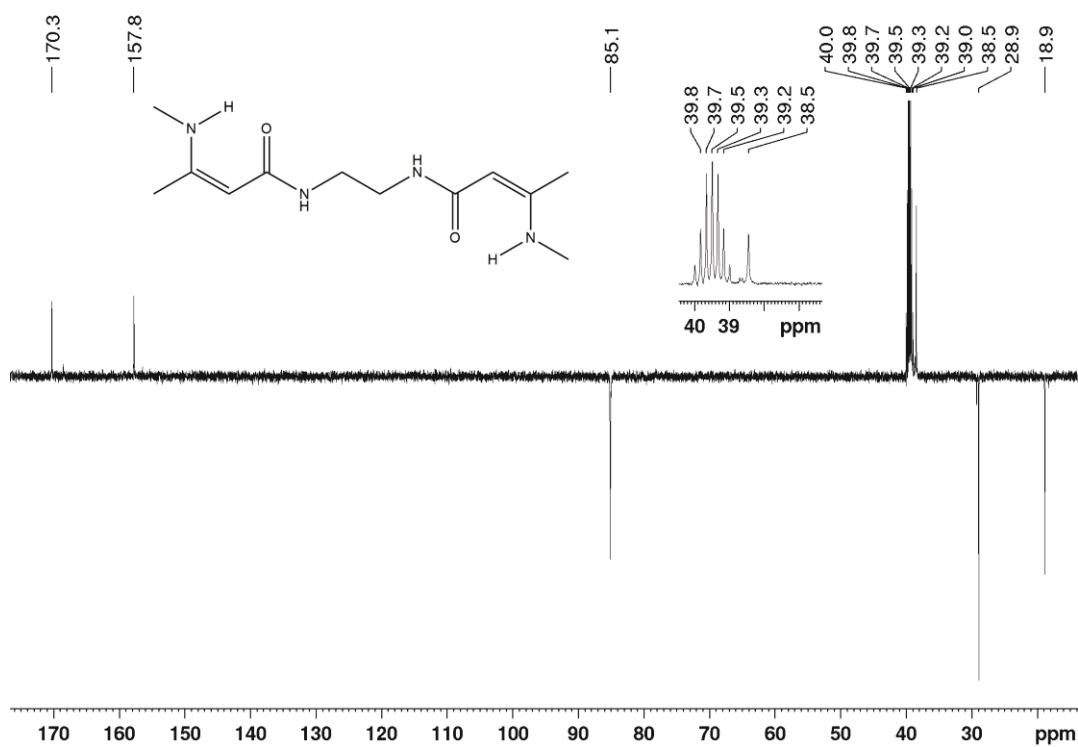
- [42] HOPPER, I., V., MACGRCOR, J., H., WILSON, F., J. The Hydrolysis of Certain Arylamides Used as Dye Intermediates. *J. Soc. Dye. Colour.* **1939**, 55 (9), 449–453. doi.org/10.1111/j.1478-4408.1939.tb02075.x.
- [43] NAKABACHI, Eiji, OKAWA, Katsuaki, FUJITSUNA, Masaya. Research on Organic Pigments (1st Report) Synthesis of Acetoacetic Acid Anilide and Its Derivatives. *J. Soc. Chem. Ind. Japan* **1952**, 55 (2), 75–78. doi.org/10.1246/nikkashi1898.55.75.
- [44] BIGINELLI, Pietro. *Gazz Chim Ital* **1891**, 21, 337–340.
- [45] MUKHOPADHYAY, Chhanda, DATTA, Arup. ChemInform Abstract: A Non-Catalyst Method for the Synthesis of Bis-4-Aryl-3,4-Dihydropyrimidones (Thiones) under Solvent-Free Conditions. *ChemInform* **2010**, 41 (19). doi.org/10.1002/chin.201019148.
- [46] GÜLTEN, Şirin, ARSLAN, Ezgi. Acid Catalyzed One-Pot Three-Component Biginelli-Type Synthesis of Some New Symmetrical Bis 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones/Thiones. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55 (12), 2936–2945. doi.org/10.1002/jhet.3367.
- [47] KAPPE, Oliver, C., FABIAN, Walter, M., F., SEMONES, Marcus, A. Conformational Analysis of 4-Aryl-Dihydropyrimidine Calcium Channel Modulators. A Comparison of Ab Initio, Semiempirical and X-Ray Crystallographic Studies. *Tetrahedron* **1997**, 53 (8), 2803–2816. doi.org/10.1016/S0040-4020(97)00022-7.
- [48] ATWAL, Karnail, S., ROVNYAK, George, C., KIMBALL, David, S., FLOYD, David, M., MORELAND, Suzanne, SWANSON, Brian, N., GOUGOUTAS, Jack, Z., SCHWARTZ, Joseph, SMILLIE, Kaye, M., MALLEY, Mary, F. Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers. II. 3-Substituted-4-Aryl-1,4-Dihydro-6-Methyl-5-Pyrimidinecarboxylic Acid Esters as Potent Mimics of Dihydropyridines. *J. Med. Chem.* **1990**, 33 (9), 2629–2635. doi.org/10.1021/jm00171a044.
- [49] KAOUKABI, Hanane, KABRI, Youssef, CURTI, Christophe, Taourirte, Moha, RODRIGUEZ-UBIS, Juan, C., SNOECK, Robert, ANDREI, Graciela, VANELLE, Patrice, LAZREK, Hassan, B. Dihydropyrimidinone/1,2,3-Triazole Hybrid Molecules: Synthesis and Anti-Varicella-Zoster Virus (VZV) Evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 155, 772–781. doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.028.
- [50] SROUR, Aladdin, M., ISMAIL, Abd El-Hamid, A., EL-KOSY, Salah, M., ZEID, Ibrahim, F. Antiviral and Antischistosomal Evaluation of Newly Synthesized Thioglycosides and Their Acyclic Analogues. *Z. Naturforsch. C.* **2009**, 64 (7–8), 483–489. doi.org/10.1515/znc-2009-7-803.
- [51] SALEM, Mounir, A., I., MARZOUK, Magda, I., SALEM, Marwa, S., ALSHIBANI, Ghazala, A. One-Pot Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidin-2(1H)-Thione Derivatives and Their Biological Activity. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, 53 (2), 545–557. doi.org/10.1002/jhet.2358.
- [52] CIBA GEIGY AG. New Disazo Pigments and a Process for Their Manufacture and Use. GB1416855 (A). 10.12.1975.
- [53] FINGER, H., SPITZ, C. Über Chinolinderivate Des 1,5-Naphtylendiamins: Ein Fall von Hydrolyse in Eisessiglösung. *J. für Prakt. Chemie* **1909**, 79 (1), 445–449. doi.org/10.1002/prac.19090790126.

- [54] GRIESHEIM ELEKTRON CHEM FAB. Verfahren zur Darstellung von wasserunloeslichen Azofarbstoffen. Zitscher, A. DE395917 (C). 24.5.1924.
- [55] DURAND & HUGUENIN AG. Acetoacetylamino Compounds and a Process of Making Same. US2776983 (A). 8.1.1957.
- [56] CIBA GEIGY AG. New Disazo Pigments and Processes for Their Manufacture. GB1412924 (A). 5.11.1975.
- [57] JEONG, Min Ju, PARK, Jun Ha, LEE, Changjin, CHANG, Ji Young. Discotic Liquid Crystalline Hydrazone Compounds: Synthesis and Mesomorphic Properties. *Org. Lett.* **2006**, 8 (11), 2221–2224. doi.org/10.1021/ol060479l.
- [58] CANON KK. Novel Compound Having Azo Skeleton and Pigment Dispersant, Pigment Composition, Pigment Dispersion, and Toner Containing the Compound. US2015024321 (A1). 18.10.2016.
- [59] CARBIDE & CARBON CHEM CORP. Beta-Amino Acid Amides and Method of Making Same. US2323391 (A). 6.7.1943.
- [60] PRETSCH, Ernö, CLERC, Thomas, SEIBL, Joseph, SIMON, Wilhelm. *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*. Berlin: Springer-Verlag, 1983. ISBN 9783540124061.
- [61] MURUGESAN, Dinakaran, MITAL, Alka, KAISER, Marcel, SHACKLEFORD, David, M., MORIZZI, Julia, KATNENI, Kasiram, CAMPBELL, Michael, HUDSON, Alan, CHARMAN, Suzan, A., YEATES, Clive, GILBERT, Ian, H. Discovery and Structure–Activity Relationships of Pyrrolone Antimalarials. *J. Med. Chem.* **2013**, 56 (7), 2975. doi.org/10.1021/jm400009c.

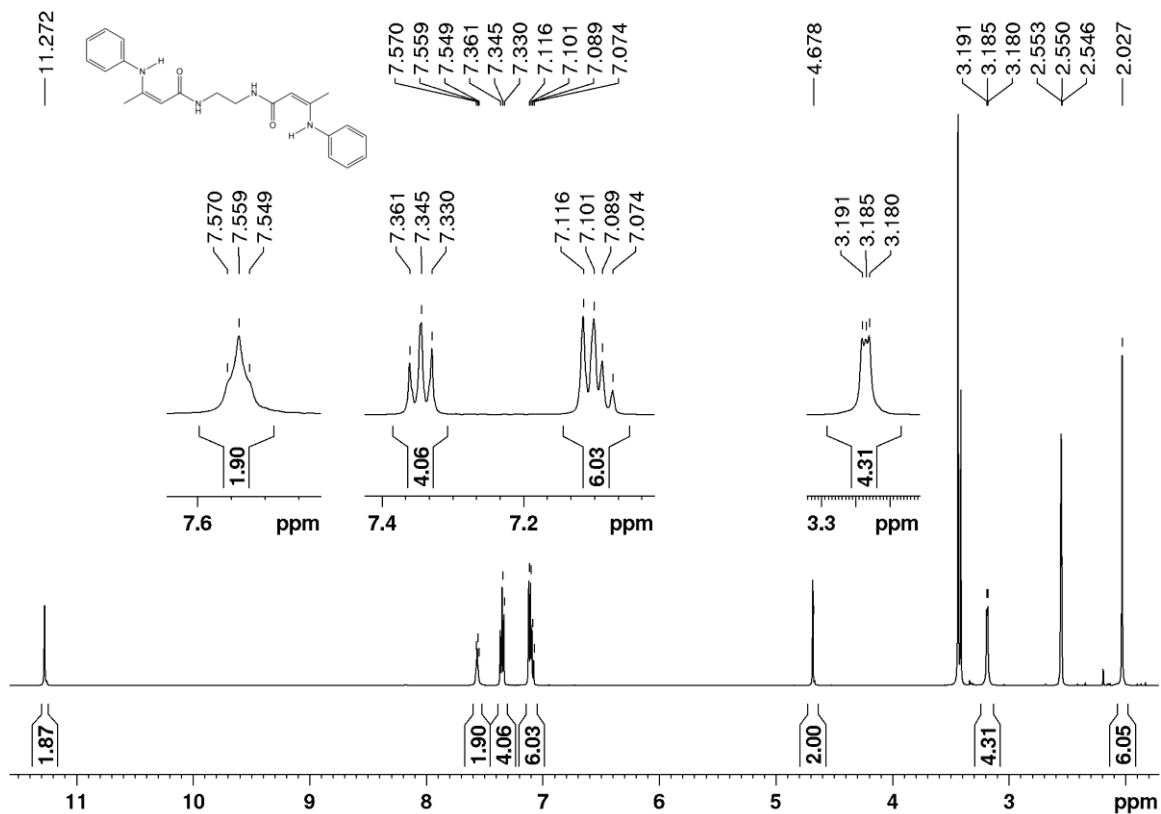
6 Přílohy



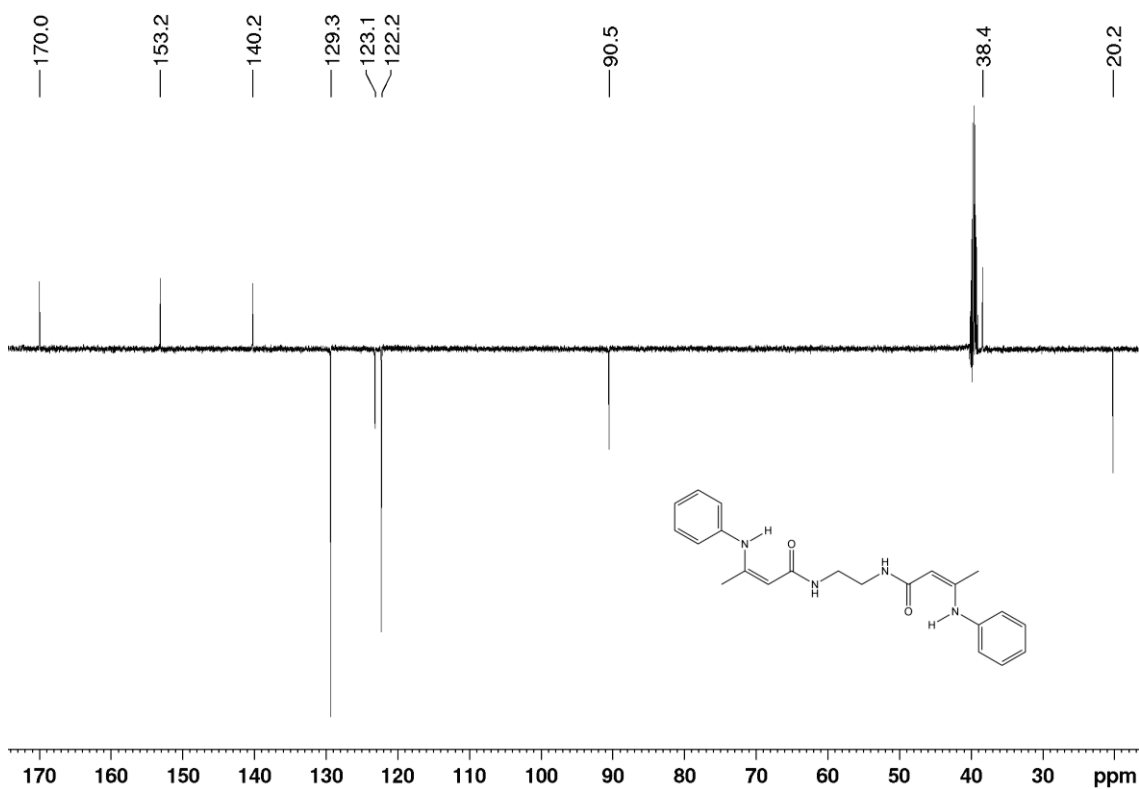
Příloha 1 – 500 MHz ^1H NMR spektrum látky **26** v $\text{DMSO-}d_6$



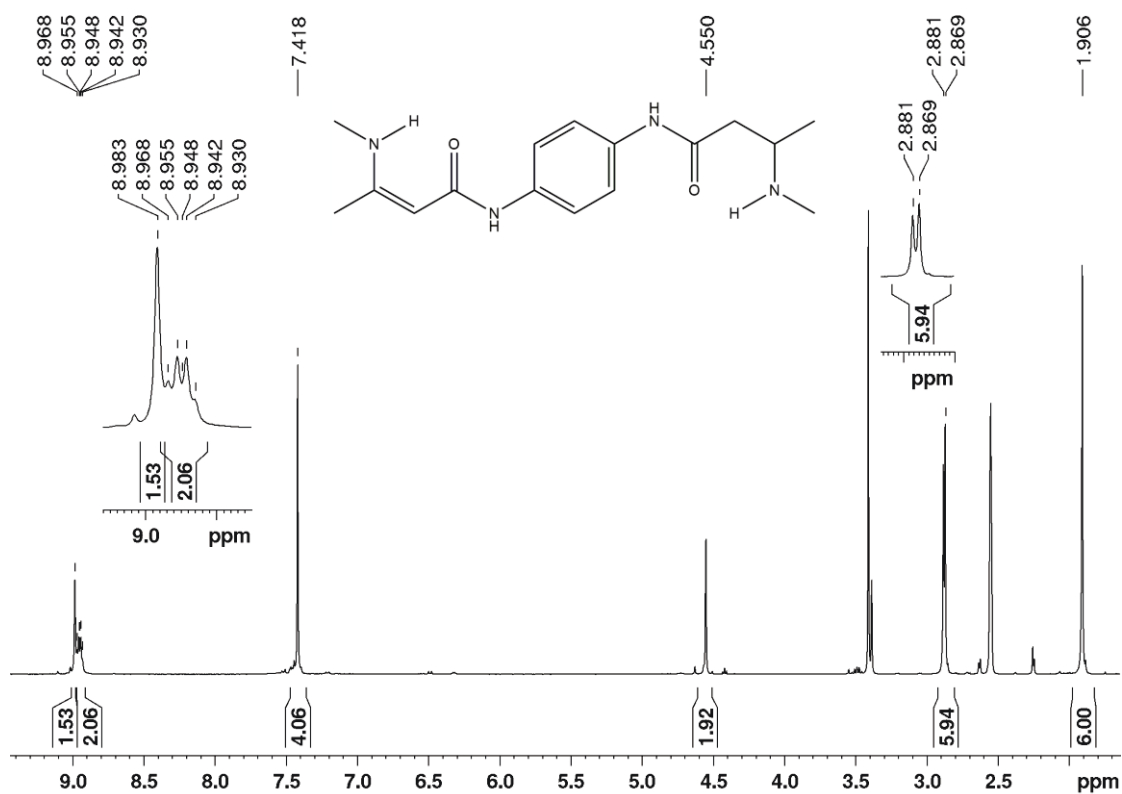
Příloha 2 – 125 MHz ^{13}C NMR spektrum látky **26** v $\text{DMSO-}d_6$



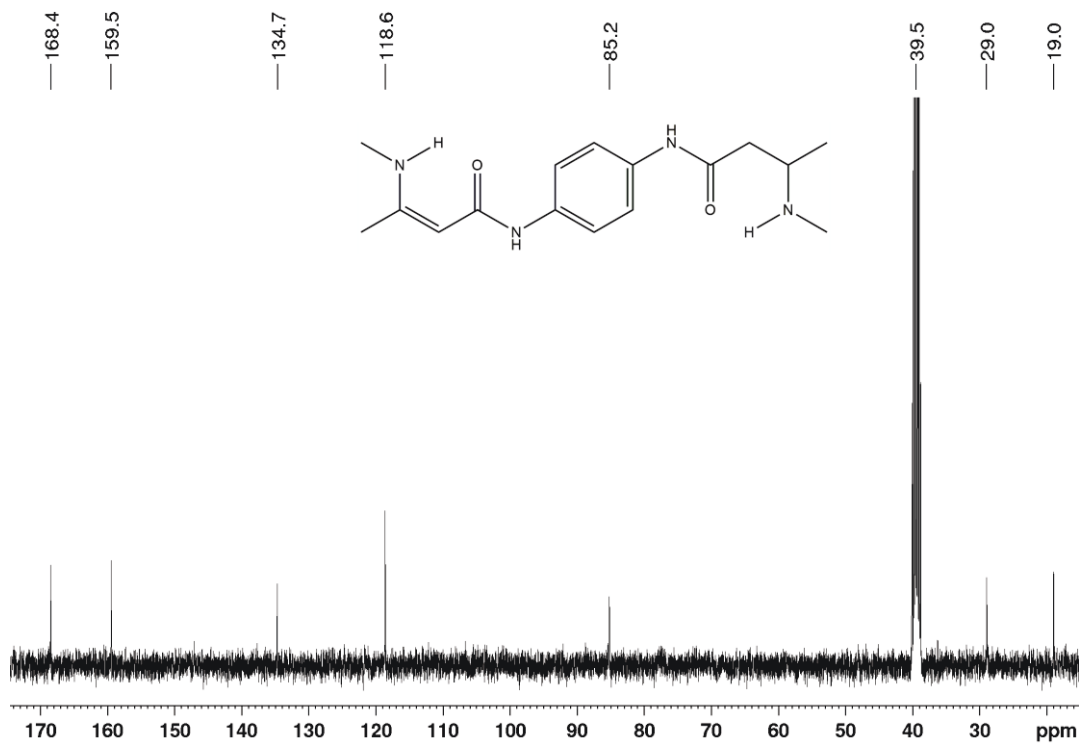
Příloha 3 – 500 MHz ^1H NMR spektrum látky 27 v $\text{DMSO-}d_6$



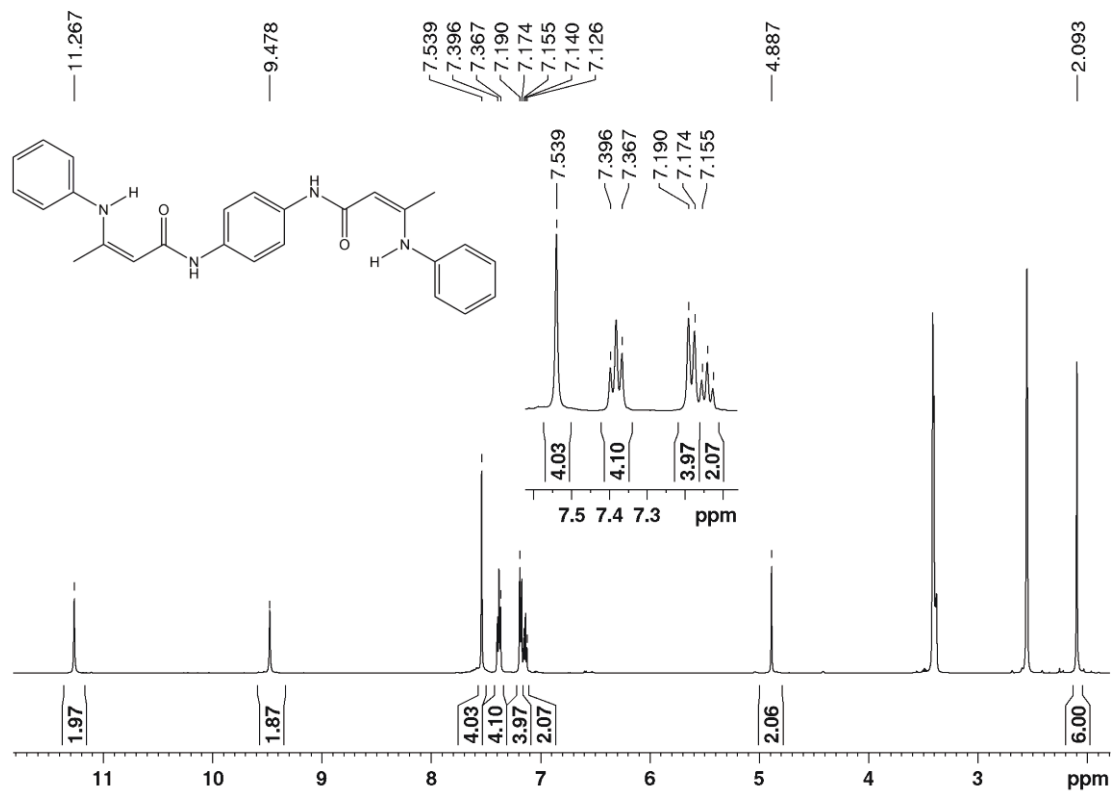
Příloha 4 – 100 MHz ^{13}C NMR spektrum látky 27 v $\text{DMSO-}d_6$



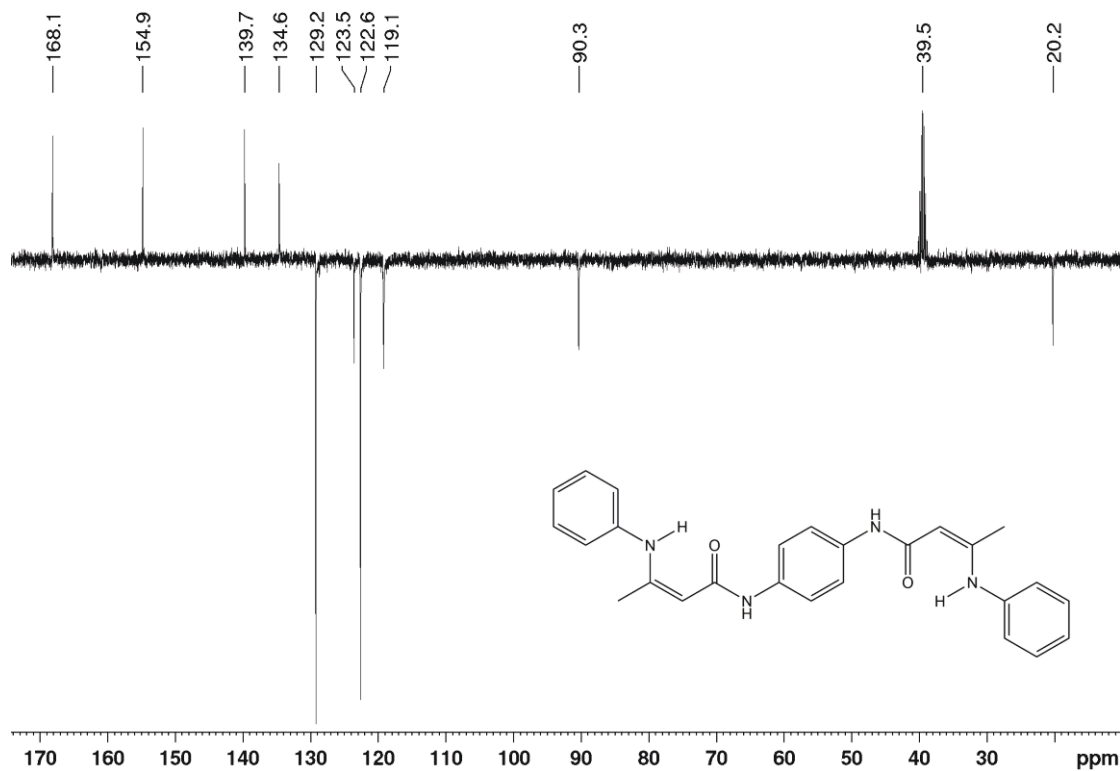
Příloha 5 – 400 MHz ^1H NMR spektrum látky 29 v $\text{DMSO-}d_6$



Příloha 6 – 100 MHz ^{13}C NMR spektrum látky 29 v $\text{DMSO-}d_6$



Příloha 7 – 500 MHz $^1\text{H NMR}$ spektrum látky 30 v $\text{DMSO-}d_6$



Příloha 8 – 100 MHz $^{13}\text{C NMR}$ spektrum látky 30 v $\text{DMSO-}d_6$