

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

Josef Velebný

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Metody řízení regioselektivity *ortho*-palladací aromatických substrátů
Bakalářská práce

2023

Josef Velebný

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

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Josef Velebný**
Osobní číslo: **C20136**
Studijní program: **B0531A130025 Chemie**
Téma práce: **Metody řízení regioselectivity ortho-palladací aromatických substrátů**
Téma práce anglicky: **Methods for controlling the regioselectivity of aromatic substrates ortho-palladation**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši týkající se metod ovlivňování regioselectivity palladiem katalyzovaných C-H aktivačních reakcí.
2. Připravte substrát nesoucí na aromatickém jádře dvě řídicí skupiny ve vzájemné poloze 1,3- a proveďte možnost přípravy palladacyklů.
3. Všechny cílové látky a meziprodukty charakterizujte dostupnými metodami.
4. Jednotlivé metody porovnejte, výsledky vyhodnoťte.
5. Výsledky zpracujte formou závěrečné práce v souladu se Směrnicí UPCE č. 7/2019 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací" v platném znění.

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

Seznam doporučené literatury:
veškerá dostupná odborná literatura

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Jan Bartáček, Ph.D.**
Ústav organické chemie a technologie
Konzultant bakalářské práce: **doc. Ing. Jiří Váňa, 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 Metody řízení regioselektivity *ortho*-palladací aromatických substrátů jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

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

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

V Pardubicích dne 26. 6. 2023

Josef Velebný

PODĚKOVÁNÍ

Chtěl bych moc poděkovat Ing. Janu Bartáčkovi, Ph.D. za jeho vstřícnost, laskavost a cenné rady. Díky patří i všem ostatním z našeho patra, kteří byli vždy příjemní a neváhali pomoci. Hlavně pak senátorce Janě Hruškové. Dále moc děkuji svojí rodině, bez které bych měl své bakalářské studium výrazně náročnější. Děkuji svým přátelům, za to že při mně vždy stáli a vždy podali pomocnou ruku nebo pomocné pivo. Poslední a snad největší díky patří mojí přítelkyni za její lásku a její důvěru ve mě.

ANOTACE

Tato práce se zaměřuje na možnosti ovlivňování regioselektivity cyklopalladačních reakcí a studuje přístupy k řízení těchto reakcí na substrátech obsahujících různé funkční skupiny. Hlavním cílem bylo připravit a charakterizovat nový substrát obsahující dvě řídicí skupiny ve vzájemném uspořádání 1,3- pro cyklopalladační reakce. Vybraným a připraveným substrátem byl *N*-(3-((dimethylamino)methyl)fenyl)acetamid, který nabízí tři teoretické pozice pro vznik palladacyklů. Dalším cílem bylo otestovat možnost palladace připraveného substrátu. Cyklopalladační reakce byla studována pomocí ¹H NMR spektroskopie a bylo zjištěno, že reakce je řízena *N,N*-dimethylamino skupinou. Nicméně produkt nebyl dosud izolován v čisté formě a struktura látek vzniklých při palladační reakci s přidavkem TFA zůstává neobjasněna. Tato práce představuje základ pro další studium cyklopalladačních reakcí *N*-(3-((dimethylamino)methyl)fenyl)acetamidu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Palladace, regioselektivita, amin, acidita

TITLE

Methods of controlling regioselectivity by ortho-palladation of aromatic substrates

ANNOTATION

This work deals with the influencing of regioselectivity of cyclopalladation reactions and it studies alternative ways of controlling these reactions on substrates with various directing groups. The main goal is to synthesize new substrate for cyclopalladation containing 2 directing groups in 1,3- arrangement. The chosen substrate is *N*-(3-((dimethylamino)methyl)phenyl)acetamide which offers three theoretical positions for formation of palladacycles. Cyclopalladation reaction is studied with ¹H NMR spectroscopy and it was found that the reaction is controlled by *N,N*-dimethylamino group. However product has not yet been isolated as a pure substance and the exact structure of compounds made with the addition of TFA remains unclear. This work provides a foundation for the next research of cyclopalladation reactions of *N*-(3-((dimethylamino)methyl)phenyl)acetamide.

KEYWORDS

Palladation, regioselectivity, amine, acidity

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK	10
ÚVOD	11
1 TEORETICKÁ ČÁST	12
1.1 Palladiem katalyzované C–H funkcionalizace	12
1.1.1 CMD – Concerted metalation-deprotonation (Spřažená metalace-deprotonace) 12	
1.1.2 (F-M reakce) – Fujiwarova-Moritaniho reakce	14
1.2 Možnosti ovlivnění regioselektivity	16
1.2.1 Selektivita pomocí efektu řídicí skupiny na substrátu	17
1.2.2 Selektivita pomocí elektronově aktivovaného substrátu	18
1.2.3 Selektivita řízená katalyzátorem	19
1.3 Řízení na substrátech s více dirigujícími skupinami	20
2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	22
2.1 Příprava dimethyl[(3-nitrofenyl)methyl]aminu	23
2.2 Příprava 3-[(dimethylamino)methyl]anilinu	24
2.3 Příprava <i>N</i> -{3-[dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu	25
2.4 Příprava komplexu <i>N</i> -{3-[dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu s Pd(OAc) ₂	26
2.5 Příprava komplexu <i>N</i> -{3-[dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu s Pd(OAc) ₂ za přítomnosti TFA	26
3 VÝSLEDKY A DISKUZE	27
3.1 Syntéza substrátu pro cyklopalladační reakci	27
3.2 Prověření možnosti palladace připraveného substrátu	30
ZÁVĚR	32
POUŽITÁ LITERATURA	33
SEZNAM PŘÍLOH	35
Příloha A: ¹ H a ¹³ C NMR spektrum dimethyl[(3-nitrofenyl)methyl]aminu	36
Příloha B: GC chromatogram/EI-MS spektrum 3- [(dimethylamino)methyl]anilinu	37
Příloha C: ¹ H a ¹³ C NMR spektrum a GC chromatogram/EI-MS spektrum <i>N</i> -{3- [dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu	38

SEZNAM ZKRATEK

DCM – Dichlormethan

S_EAr – elektrofilní aromatická substituce

CMD – spřažená metalace a deprotonace

Cy – cyklohexyl

F-M reakce – Fujiwarova-Moritaniho reakce

TS – tranzitní stav

Mes – mesityl

TFA – trifluoroctová kyselina

TCA – trichloroctová kyselina

Ti(O*i*Pr)₄ – isopropoxid titaničitý

NBS – *N*-bromsukcinimid

HFIP – hexafluoroisopropyl alkohol

PTSA – *para*-toluensulfonová kyselina

ÚVOD

Při tvorbě nových molekul představuje regioselektivita důležité kritérium a při navrhování nebo optimalizaci syntézní cesty je na ni nutno brát zřetel. Běžné reakce mohou jako vedlejší produkty tvořit směsi látek, které se následně musí pracně oddělovat. Regioselektivita tudíž hraje zásadní roli právě proto, že umožňuje selektivní vznik vazby na místě pro nás výhodném. Příkladem může být palladace na aromatickém kruhu (Schéma 1), která je řízena pomocí řídicích skupin obsahujících volný elektronový pár a následná funkcionizace halogenem. Za podmínek běžné elektrofilní aromatické substituce (bez palladace) [1], bude vznikat směs halogenovaných produktů, ale při využití efektů řídicích skupin [2] je možno připravit selektivněji jediný derivát. V případě, že se na aromatickém skeletu molekuly vyskytují takové skupiny dvě, můžeme využít efektu acidity prostředí na řídicí skupiny a tím ovlivnit regioselektivitu procesu. Právě této problematice se věnuje tato práce.

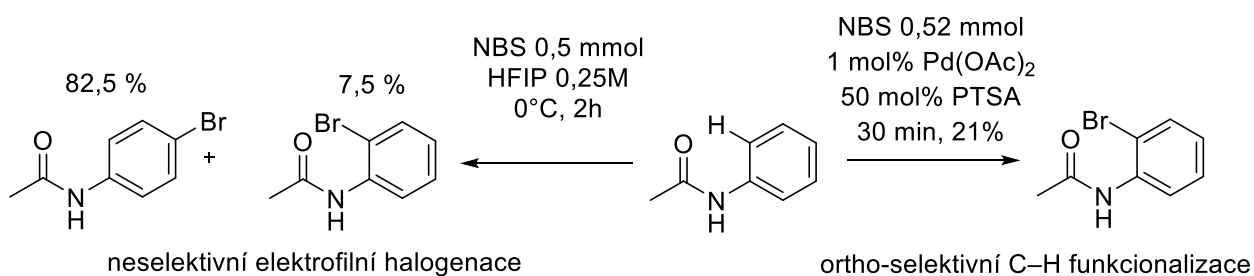


Schéma 1 Kontrast využití klasické S_{EAr} a ortho selektivní C–H funkcionizace [1,2]

1 TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Palladiem katalyzované C–H funkcionalizace

V posledních několika desetiletích se v organické syntéze stále častěji využívá palladiem katalyzovaných reakcí. Při funkcionalizaci molekuly se potýkáme s řadou problémů jako například s kompatibilitou funkčních skupin nebo s atomovou efektivitou, a proto jsou reakce, při kterých se funkcionalizuje přímo vazba C–H, velice důležité. Otevírají se tak dveře pro celou řadu aplikací jako například tvorbě C–C, C–O, C–X, C–N a C–S vazeb. Už před více než 50 lety začaly pokusy na tomto poli chemie a jedním z nich byla Fujiwarova-Moritaniho reakce, kdy se podařilo připravit deriváty stilbenu, reakcí substituovaných benzenů se styreny za katalýzy palladnatými komplexy (viz. 1.2.1). Tyto reakce položily mechanistický základ později objeveným reakcím, které jsou dnes známy jako například Heckův, Suzukiho nebo Negishiho kapling.

V kontextu palladiem katalyzovaných C–H funkcionalizací se jedná o proces, při kterém dochází k aktivaci vazeb C–H v organických sloučeninách nejčastěji pomocí karboxylátu palladnatého jako katalyzátoru a následnému připojení nové funkční skupiny ke nukleofilnímu uhlíkovému atomu. Tím dochází k zavedení funkčních skupin do molekuly.

Obecně lze při funkcionalizaci katalyzované palladiem uvažovat dva typové mechanismy (Schéma 2) elektrofilní aromatickou substituci (S_{EAr}) a spřaženou metalaci a deprotonaci (CMD) [3].

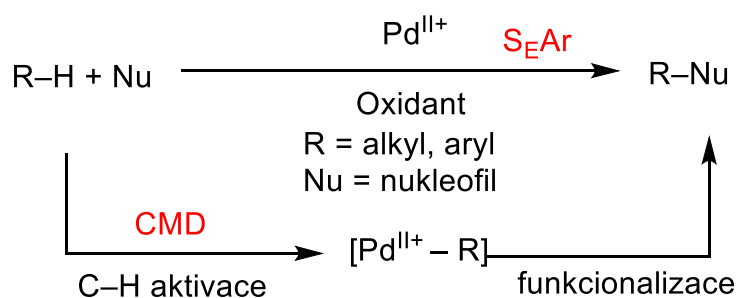


Schéma 2 Palladiem katalyzovaná funkcionalizace C–H vazeb [4]

1.1.1 Concerted metalation-deprotonation (Spřažená metalace-deprotonace)

U reakcí vycházejících z klasického křížového kaplingu je značnou nevýhodou nutnost předem funkcionalizované molekuly. Obvyklými požadavky může být přítomnost pseudohalogenové, halogenové, trialkystannylové, trialkylsilylové nebo např. boronové funkční skupiny, a to zejména na sp^2 či sp uhlíku. Tato nevýhoda u přímých arylací

a oxidativních křížových kaplingů odpadá. Gorelsky navrhl ve své práci dvě možné reakční cesty, kterými může ke štěpení C–H vazby pomocí karboxylátů kovů docházet [5].

První z nich je právě CMD a druhou klasická aromatická elektrofilní substituce. Schéma 3 popisuje obě možné cesty.

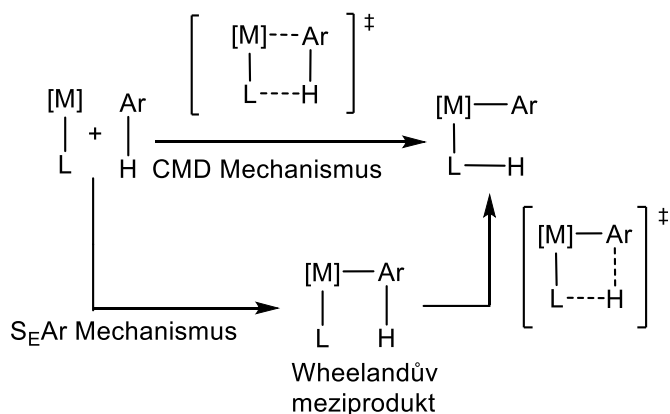
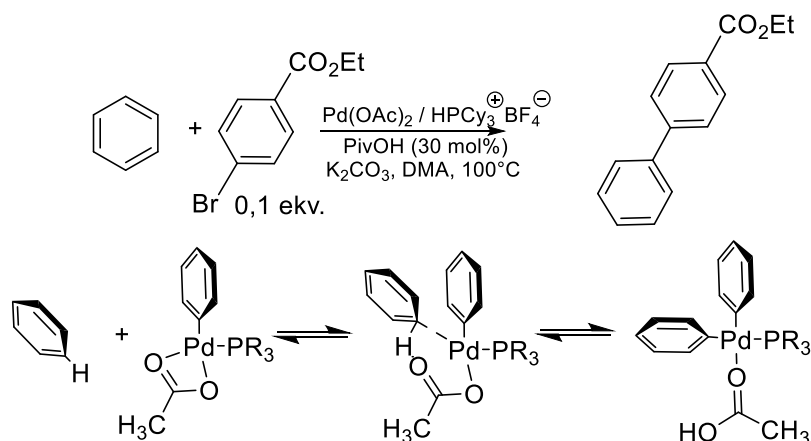


Schéma 3 CMD a S_EAr reakční cesty

CMD mechanismus se vyskytuje u komplexů přechodných kovů, jako například karboxylátů Pd^{II+} . Klíčovým krokem mechanismu je současný vznik vazby mezi kovem a uhlíkem a částečná protonace karboxylátu (Schéma 3).

Příkladem může být reakce zkoumaná Fagnouem a Gorelskym (Schéma 4). Kde byly sledovány vlivy, které vedly k uplatnění CMD mechanismu oproti mechanismu elektrofilní aromatické substituce u různých substrátů. Následující schéma popisuje studovanou reakci a předpokládaný reakční mechanismus reakce karboxylátů Pd^{II+} a benzenu [6].



1.1.2 (F-M reakce) – Fujiwarova-Moritaniho reakce

Jde o první příklad C–H aktivace pomocí přechodných prvků vůbec. Poprvé byla popsána roku 1967 [7]. Reakce se využívá při zavádění alkenů na aromatické jádro. Reakce se však neukázala jako vysoce efektivní a brzy po svém objevu byla zastíněna Heckovou reakcí, která sice vyžaduje výchozí látku nesoucí (pseudo)halogen, avšak je univerzálněji použitelná. Oproti Heckově arylaci je Fujiwarova-Moritaniho reakce efektivnější z hlediska počtu reakčních kroků i atomové efektivity (Schéma 5).

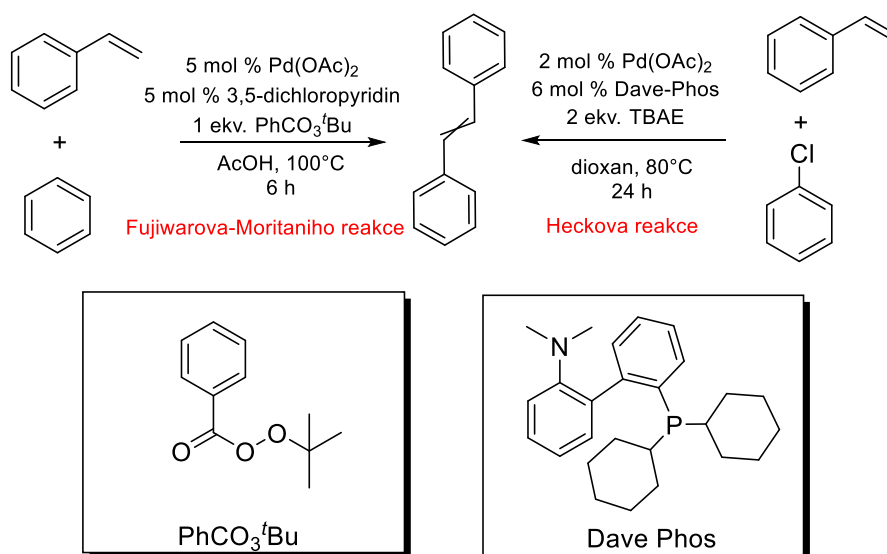


Schéma 5 Porovnání reakčních podmínek Heckovy reakce a Fujiwarovy-Moritaniho reakce [8,9]

Schéma 6 popisuje příklad využití Fujiwarovy-Moritaniho reakce.

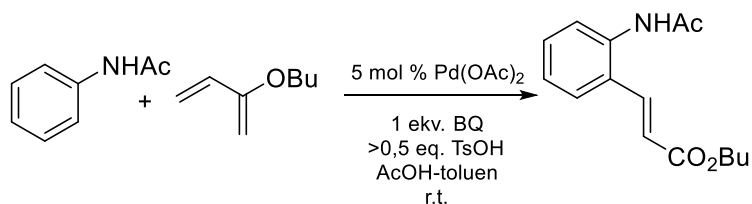


Schéma 6 První příklad F-M reakce acetanilidů s butyl akrylátem, katalyzovaný Pd(OAc)₂ [10]

Předpokládá se, že F-M reakce probíhá pomocí redoxního cyklu (Schéma 7), který započíná reakcí mezi Pd(OAc)₂ a vhodným substrátem s dirigující skupinou **1** za vzniku palladacyklu **2**. Dirigující skupina musí mít volný elektronový pár a nesmí být protonována.

Palladacyklus **2** může koordinovat alken a tato koordinace může vést ke karpalladační reakci (migrační inserce). Palladium vázané na sp³ uhlík je nestabilní a podléhá rychlé β-hydridové eliminaci, což vytváří C–C spojený produkt **3** a hydrid palladia **4**. Následně se předpokládá, že komplex podlehe reduktivní eliminaci, čímž vznikne kyselina octová a

elementární Pd^0 . To se následně reoxiduje pomocí benzochinonu **5** za kyselých podmínek a regeneruje tak aktivní katalytické species Pd^{II} [11–13].

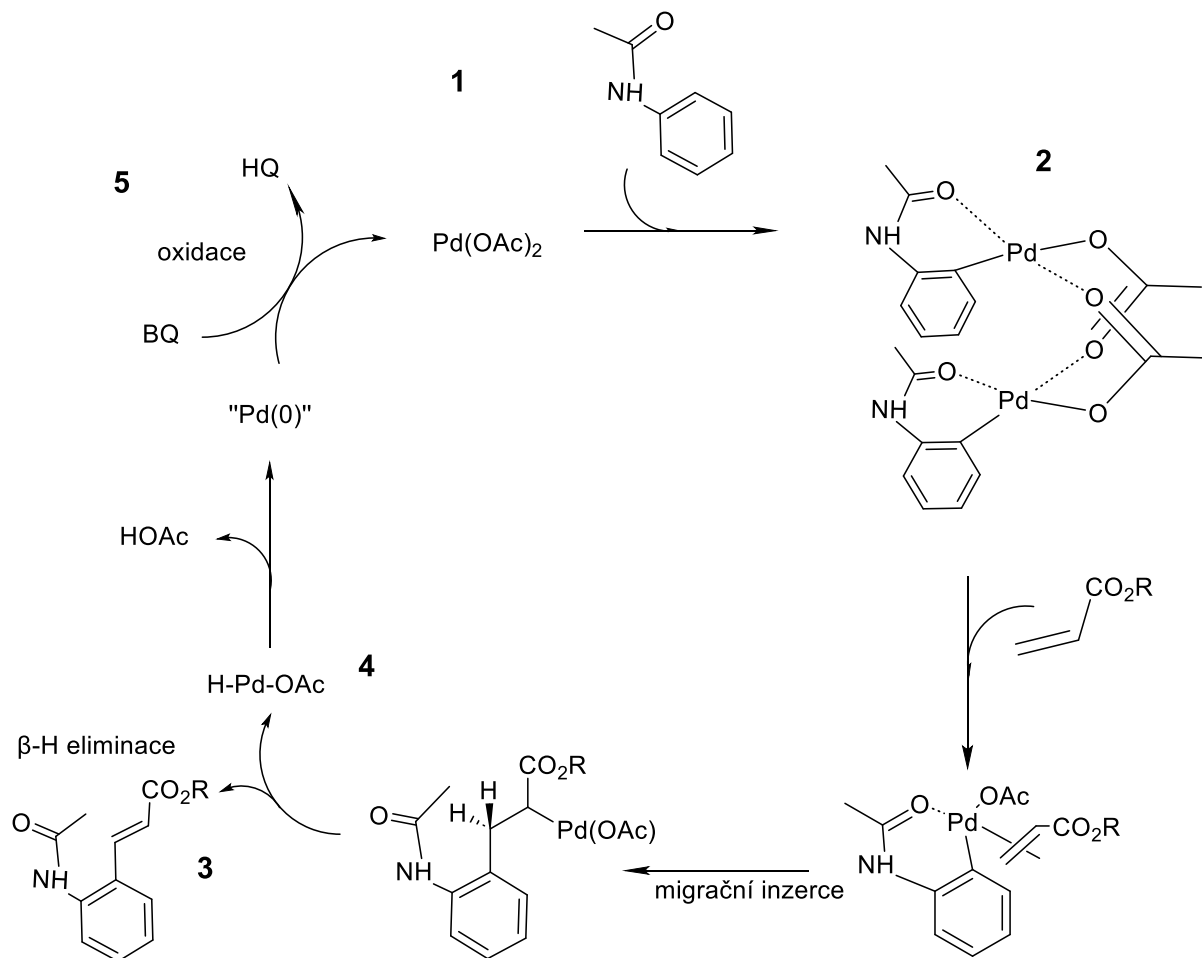


Schéma 7 Redoxní cyklus předpokládaný pro F-M reakci [11]

1.2 Možnosti ovlivnění regioselektivity

Problémem funkcionalizace složitějších organických molekul může být selektivita takového procesu. Pokud obsahuje molekula více center, které budou ochotně podstupovat funkcionalizaci, může dojít ke vzniku většího množství produktů. Gorelsky zjistil, že důležitá zde bude kyselost C–H vazby, nukleofilicita substrátu a zároveň možnost vytočení C–H vazby do vhodného úhlu pro přenos protonu v **TS-1** [14]. Tyto tři parametry se pro různé substráty kombinují a může dojít ke třem případům (Schéma 8).

1. Substráty kde o reaktivitě rozhoduje možnost distorze C–H vazby
2. Substráty kde o reaktivitě rozhoduje interakční energie mezi aromatickým jádrem a kovem
3. Kombinace obou případů, kdy rozhoduje jak možnost distorze C–H vazby tak i výhodnost interakce Pd–Ar

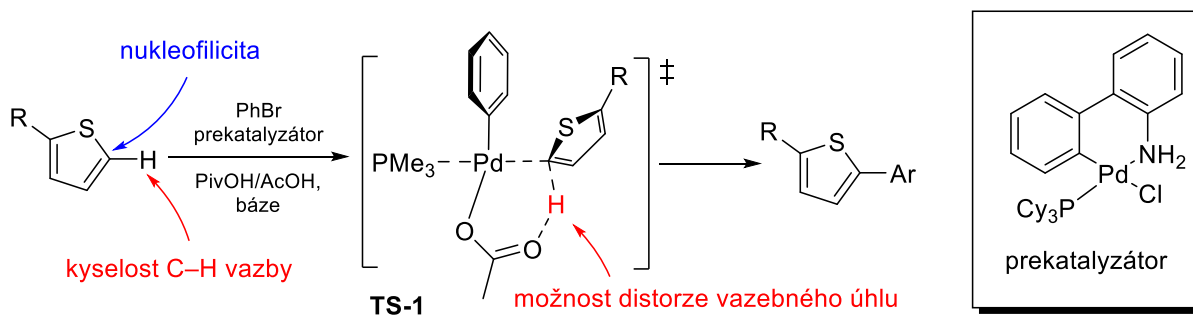


Schéma 8 Zobrazení vlivu nukleofilicity, kyselosti C–H vazby a strukturálního ohybu struktury Pd^{II+} katalyzátoru [14]

Neufeldtová a Sanfordová. ve své práci popisují využití třech různých postupů pro dosažení regioselektivity (Schéma 9). Prvním z těchto postupů je využití řídicích skupin navázaných na substrát (Cesta 1). Druhá metoda využívá heterocyklických substrátů obsahujících vysoce aktivované C–H vazby (Cesta 2). Poslední využívá specifických katalyzátoru ke kontrole reakce (Cesta 3). [15]

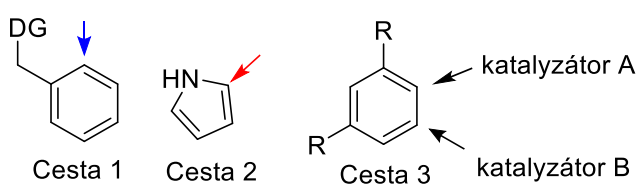


Schéma 9 Zobrazení postupů pro dosažení regioselektivity [15]

1.2.1 Selektivita pomocí efektu řídicí skupiny na substrátu

Schéma 10 popisuje C–H aktivaci a funkcionalizaci vlivem řídicích skupin. Tyto skupiny umožňují svou koordinací na atom kovu selektivní vznik M–C vazby mezi palladiem a uhlíkem. Příkladem takovýchto skupin může být skupina acetylová, acetamidová dimethylaminomethylová nebo pyrimidinyllová. Obecnou podmínkou je přítomnost volného elektronového páru. Existují ale i skupiny, které sice volné elektronové páry mají, ale koordinaci znemožňují. Příkladem takové skupiny může být nitro skupina. [16,17]

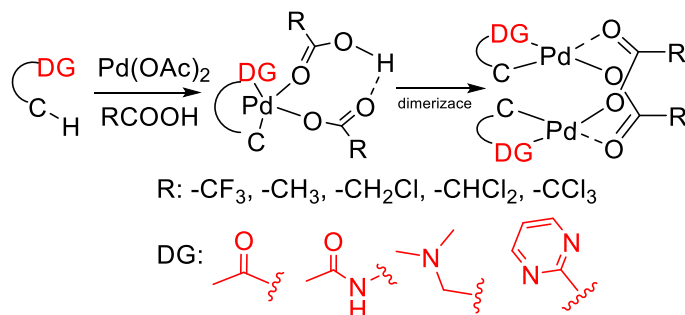


Schéma 10 C–H aktivace pod vlivem řídicí skupiny [17]

Neufeldtová a Sanfordová pozorovaly arylaci aromatických substrátů s řídicími skupinami na sp^2 uhlíku (Schéma 11). Jako oxidovadlo a zdroj elektrofilu využily $[\text{Ph}_2\text{I}]\text{BF}_4$, nebo $[\text{Mes-I-Ar}]\text{BF}_4$ (pro případy arylace jinou skupinou než fenyl) a jako katalyzátor $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Pokusy ukázaly, že arylace bude probíhat v *ortho* poloze vůči řídicí skupině, a to kvůli mechanismu reakce, protože pouze palladacyklus obsahující Pd – C_{ortho} vazbu je geometricky možný. [15]

V případě existence dvou identických *ortho* reakčních míst probíhá funkcionalizace na méně stericky stíněné místo.

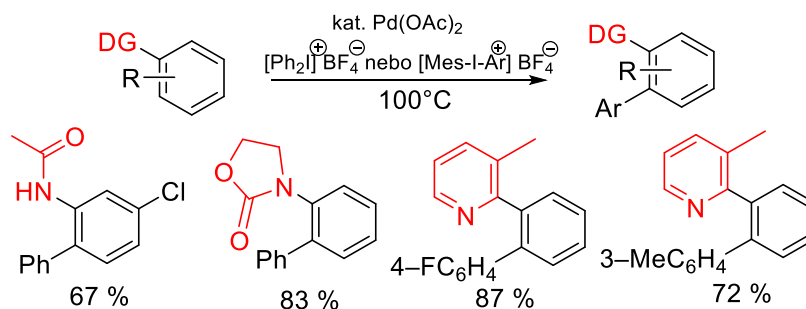


Schéma 11 Produkty DG řízené C–H arylace s výtěžky

1.2.2 Selektivita pomocí elektronově aktivovaného substrátu

Další strategií pro dosažení selektivity v palladiem katalyzovaných C–H funkcionalizacích je využití substrátů s elektronově bohatým nebo stericky dostupným místem, které je zvláště ochotno reagovat. Vhodnými substráty jsou deriváty indolu a pyrrolu. Funkcionalizace C-2 na indolu je zobrazena na následujícím schématu. Předpokládá se, že tato selektivita se odvíjí od preference substrátu tvořit Pd- σ -heteroaryl komplex na C-2 (Schéma 12).

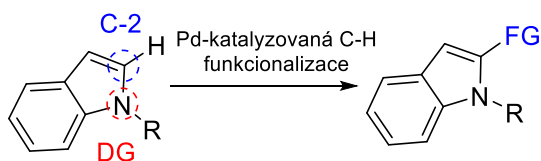


Schéma 12 C-H funkcionalizace C-2 na derivátu indolu [15]

Ze získaných dat vyplývá, že substráty s neobsazenou polohou C-2 a zároveň vysoce elektronově bohaté poskytují produkty ve vyšším výtěžku než substráty s C-2 centrem obsazeným jinou skupinou. V případě obsazení C-2 polohy, probíhá substituce do polohy C-3, ale ve výrazně nižším výtěžku (Schéma 13). [15]

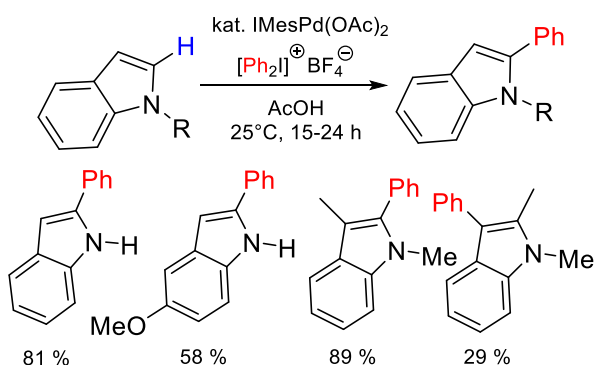


Schéma 13 Pd-katalyzované C-2 arylace indolu s $[Ar_2I]BF_4$ [15]

1.2.3 Selektivita řízená katalyzátorem

Další možností je řídit regioselektivitu pomocí katalyzátoru. Tento postup je cílený na takové substráty, které postrádají funkční skupiny schopné koordinace palladia a nejsou ani aktivovány přítomností elektronově bohatých skupin. Cílem této strategie je tvorba izomerních produktů jednoduchou změnou ligandů, přidávaných k palladiu (Schéma 14).

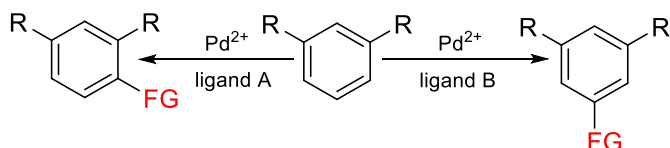


Schéma 14 Obecné schéma řízení selektivity ligandy na palladiu [15]

Neufeldtová a Sanfordová využily Pd-katalyzované C–H arylace naftalenu s diaryliodoniovými solemi jako příklad tohoto druhu řízení selektivity. Zjistily, že kombinace PdCl₂ s bidentátními *N,N*-ligandy poskytuje katalyzátory, které jsou schopny velice selektivně řídit reakci (Schéma 15). V konkrétním diskutovaném případě se jedná o možnost arylace naftalenu, kdy byl sledován poměr vznikajících produktů. V případě využití chlorovaného bidentátního *N,N* ligandu se dosáhlo vysoce regioselektivní arylace do polohy α . [15]

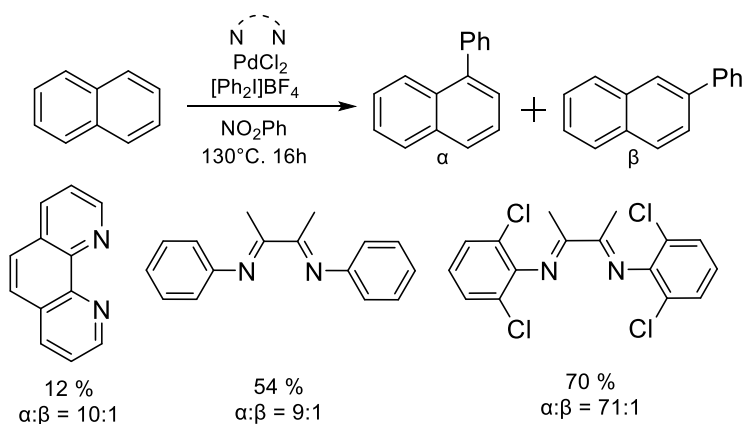


Schéma 15 Selektivita řízená katalyzátorem v naftalenové arylaci [15]

1.3 Řízení na substrátech s více dirigujícími skupinami

V případě existence většího množství dirigujících skupin může být obtížné určit, na které centrum by substituce probíhala.

Tento fenomén byl diskutován v práci Váni a kol., kde bylo zjištěno, že přidáním různých karboxylových kyselin k substrátu dochází k projevení dvou různých jevů ovlivňujících selektivitu. Prvním z nich je protonace substrátu a druhým je vytvoření více aktivního katalyzátoru. Z výzkumu vyplynulo že nejlepším aditivem je taková karboxylová kyselina, které má pK_a blízké konjugované kyselině substrátu. Při využití takto navrženého aditiva, nedochází ke kvantitativní protonaci řídicí skupiny a ta je tak schopná plnit svou roli. Zároveň však dochází k významné aktivaci palladia a tím urychlení průběhu reakce.

Na tento výzkum navázala T. Korábková ve své diplomové práci, kde studovala substráty nesoucí více potenciálních řídicích skupin (dimethylamino a acetamido) a vliv acidity prostředí na průběh C–H aktivační reakce. Zjistila, že C–H aktivace ve slabě kyselém prostředí (AcOH) je řízena silnější dirigující skupinou a vazba C–Pd se tvoří v sousedství této skupiny. V případě, že k substrátu byla přidána silná kyselina (TFA), došlo k protonaci dimethylamino skupiny a roli dirigující skupiny převzala druhá přítomná acetamidová skupina. C–Pd vazba se pak tvořila v sousedství acetamidové skupiny (Schéma 16). [17,18]

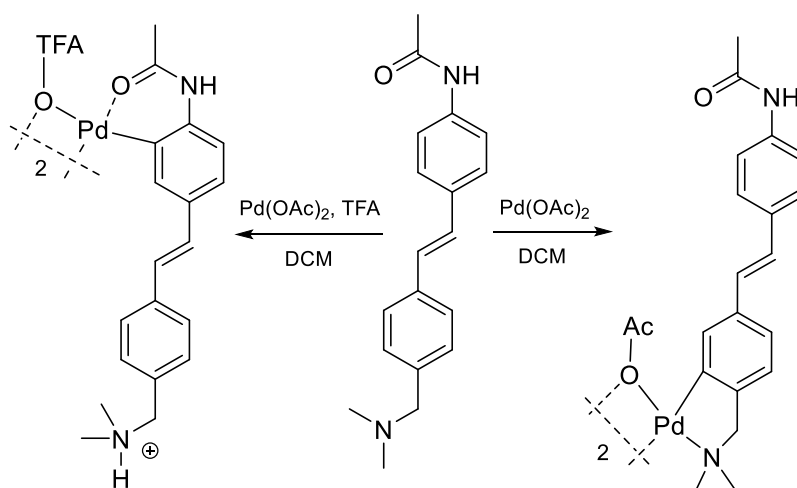


Schéma 16 vliv přítomnosti TFA na řízení selektivity na substrátu s dvěma funkčními skupinami [18]

Toto lze pozorovat na příkladu bromace 3-bromacetanilidu (Schéma 17) (Tabulka 1). Při bromaci za přítomnosti kyseliny o pK_a podobném substrátu probíhá substituce do polohy *ortho* vůči acetamidové skupině a uplatňuje se tak reakční mechanismus CMD. Při reakci substrátu s kyselinou octovou a NBS nebyl zaznamenán žádný produkt v *ortho* poloze. Reakce tedy probíhala klasickou S_EAr . V případě, že se místo kyseliny octové využila kyselina methoxyoctová byl už zaznamenán produkt v *ortho* poloze. Při reakci s kyselinou s pK_a ještě bližším konjugované bázi od acetanilidu, jako například TFA nebo TCA, už bylo dosaženo vzniku *ortho* substituovaného derivátu ve vyšších výtěžcích.

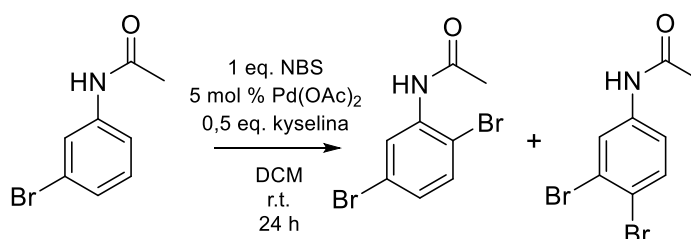


Schéma 17 Bromace 3-bromacetanilidu a zobrazení vlivu různých kyselin [17]

aditivum	výtěžek (%) <i>ortho</i>	výtěžek (%) <i>para</i>	pK_a
TFA	33	28	-0,26
trichloroctová	30	32	0,77
methoxyoctová	2	34	3,53
octová	0	15	4,76
Acetanilid [19]			0,5

Tabulka 1 Zobrazení vlivu kyselin na tvorbu *ortho* derivátu

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Chemikálie byly pořízeny od společností Sigma-Aldrich, Acros Organics, TCI, Alfa Aesar, Fluorochem nebo Penta a používány bez dalšího čištění. Flash chromatografie byla prováděna na přístroji Reveleris® X2 na kolonách naplněných silikagelem. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem SiO₂ s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 366 nm). Body tání byly stanoveny v otevřených kapilárách na přístroji Buchi B-540.

Spektra v infračervené oblasti byla měřena na přístroji FT-IR Nicolet iS50, technikou zeslabené úplné reflektance (ATR) na jednodrazovém diamantovém krystalu, ve střední infračervené oblasti, v rozsahu vlnočtů 4000 – 400 cm⁻¹ se spektrálním rozlišením 4 cm⁻¹.

NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na přístroji Bruker AVANCE III 400 pracujícím při 400,13 MHz (¹H) a 100,62 MHz (¹³C) nebo Bruker Ascend™ při 500,13 MHz (¹H) a 125,12 MHz (¹³C). ¹H NMR spektra byla pro roztoky látek v CDCl₃ kalibrována na tetramethylsilan (δ 0,00 ppm). ¹³C NMR spektra byla kalibrována na středový signál multipletu rozpouštědla (δ 77,16 ppm v CDCl₃). ¹³C NMR spektra byla měřena technikou APT nebo s protonovým dekaplingem.

GC-MS bylo měřeno na přístroji Agilent Technologies – 6890N Gas Chromatograph, kolona HP-5MS, délka 30 m, vnitřní průměr 0,25 mm (GC) a Agilent Network MS detector (Ionizační energie 70 eV, 33-550 Da) (MS).

2.1 Příprava dimethyl[(3-nitrofenyl)methyl]aminu

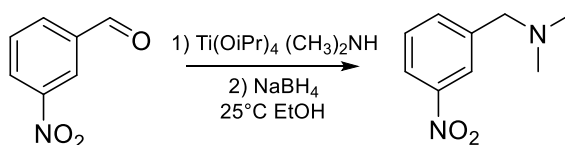


Schéma 18 Reduktivní aminace

Adaptací předpisu [20] bylo do 100 ml baňky byl injekční stříkačkou předložen roztok dimethylaminu v ethanolu (9,5 ml; 0,25 mol; 33 % v/v) a k němu byl pomalu přikapán isopropoxid titaničitý (7,9 ml; 0,25 mol). Následně byl do reakční směsi přidán 3- nitrobenzaldehydu (2 g; 0,0132 mol). Reakční směs byla ponechána míchat při laboratorní teplotě. Po 24 h byl do reakční směsi přidán tetrahydridoboritan sodný (0,55 g; 14,5 mmol) a směs byla ponechána míchat. Po 3 hodinách byla do reakční směsi přidána voda a reakční směs byla zfiltrována na Büchnerově nálevce. Filtrát byl převeden do děličky a extrahován DCM (2 × 50 ml). Organické fáze byly spojeny, vysušeny síranem sodným a odpařeny. Produkt byl získán ve formě tmavě hnědého oleje (1,42 g; 8 mmol; 60 % výtěžek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.17 – 8.13 (m, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.22 (s, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm: 148.3, 141.4, 135.0, 129.2, 123.7, 122.2, 63.4, 45.4.

2.2 Příprava 3-[(dimethylamino)methyl]anilinu

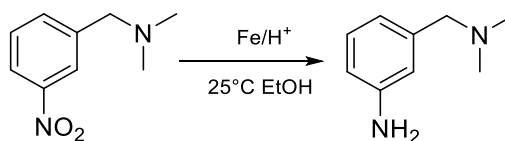


Schéma 19 Redukce nitro skupiny

Úpravou předpisu [21] byla vyprodukována tato syntéza. Do 100 ml baňky byl předložen 3-[(dimethylamino)methyl]anilinu (1 g; 5,5 mmol), železný prach (0,9 g; 16,6 mmol) a roztok HCl v ethanolu (4,2 ml; 8,3 mmol; 2M roztok). Reakční směs byla ponechána zahřívát k varu po dobu 4 hodin. Následně byl přidán železný prach (0,18g; 16,65 mmol) a roztok HCl v ethanolu (1,4 ml; 16,65 mmol) a byla míchána a udržována ve varu po dalších 24 hodin. Poté byl přidán železný prach (1,2 g; 6,6 mmol) a roztok HCl ve vodě (1 ml; 0,03 mol; 25 % v/v) a reakční směs byla ponechána zahřívát dalších 72 hodin. Po vychladnutí na pokojovou teplotu byla reakční směs zfiltrována přes křemelinu a promyta ethanolem a vodou. Filtrát byl odpařen a pH bylo upraveno pomocí K₂CO₃ na hodnotu pH ~ 10. Vzniklý zelený roztok byl dvakrát extrahován pomocí DCM (2 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny pomocí Na₂SO₄ a odpařeny. Produktem byl černý olej (0,5 g; 3,3 mmol; 60 % výtěžek).

GC-EI-MS m/z: Vypočteno: [M]⁺ 150,1, Nalezeno: [M]⁺ 150,1

2.3 Příprava *N*-{3-[dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu

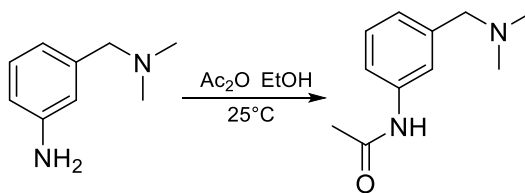


Schéma 20 *N*-acylace

Úpravou předpisu [22] byla provedena následující syntéza. Do 100 ml baňky byl předložen 3-[(dimethylamino)methyl]anilin (0,5 g; 3,3 mmol) a acetanhydrid (0,33 g; 3,3 mmol). Směs výchozích látek byla rozpuštěna v ethanolu. Za laboratorní teploty a stálého míchání byla reakční směs ponechána reagovat 24 hodin. Následně byl produkt převeden do děličky a extrahován pomocí DCM (2 × 50 ml). Produktem byl hnědý olej (0,5 g; 2,6 mmol; 80 % výtěžek). Látka byla přečištěna pomocí FLASH chromatografie.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 1H), 7.07 – 7.02 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.17 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm: 168.52, 139.51, 138.12, 129.09, 125.16, 120.51, 118.98, 64.14, 45.36, 24.74.

GC-EI-MS m/z: Vypočteno: [M]⁺ 192,1, Nalezeno: [M]⁺ 192,2

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 3270; 3203; 3147; 3080; 2976; 2941; 2856; 2821; 2774; 1666; 1612; 1593; 1551; 1487; 1438; 1369; 1317; 1281; 1254; 1174; 1146; 1097; 1017; 889; 843; 779; 697; 604; 536.

2.4 Příprava komplexu *N*-{3-[dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu s Pd(OAc)₂

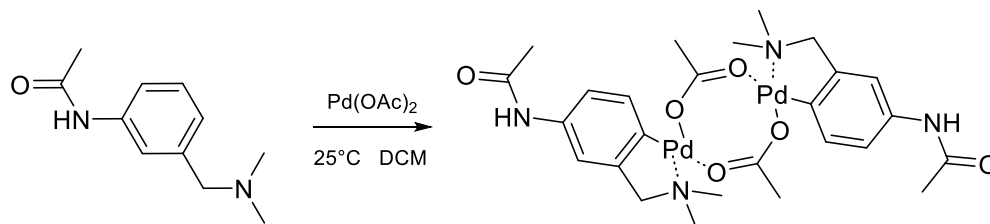


Schéma 21 Příprava komplexu v ortho poloze vůči dimethylamino skupině

Na analytických vahách byl do NMR kyvety navážen *N*-{3-[dimethylamino)methyl]fenyl}acetamid (10 mg; 5,2 μmol) a Pd(OAc)₂ (12 mg; 5,2 μmol). K výchozím látkám byl přidán CD₂Cl₂ (0,5 ml) a byla snímána NMR spektra.

2.5 Příprava komplexu *N*-{3-[dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu s Pd(OAc)₂ za přítomnosti TFA

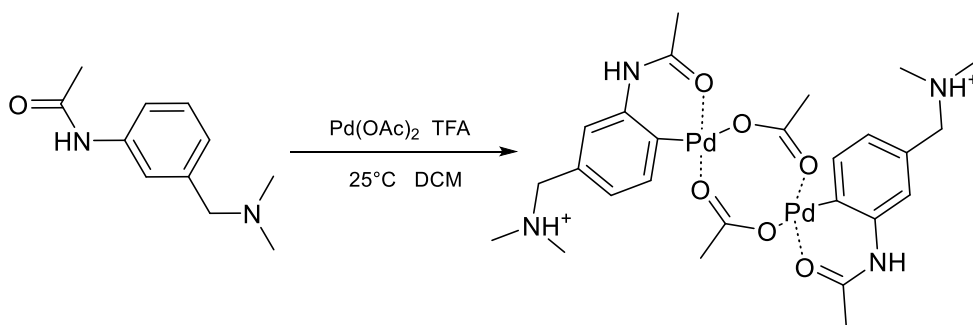


Schéma 22 Příprava komplexu v ortho poloze vůči amidické skupině

Na analytických vahách byl do NMR kyvety navážen Pd(OAc)₂ (35 mg; 15,6 μmol) a k němu přidáno 50 μl TFA. Po promíchání této směsi byl do NMR kyvety přidán *N*-{3-[dimethylamino)methyl]fenyl}acetamid (10 mg; 5,2 μmol) a směs byla rozpuštěna CD₂Cl₂ (0,5 ml). Obsah kyvety byl měřen pomocí NMR spektroskopie 24 h.

3 VÝSLEDKY A DISKUZE

Bylo navázáno na výsledky diplomové práce T. Korábkové. Její práce se zaměřovala na přípravu substrátů s dvěma funkčními skupinami ve vzájemné poloze 1,4-, které mohou sloužit jako řídicí skupiny pro cyklopalladační reakce. V práci byla také představena možnost selektivní *ortho*-palladační reakce do sousedství těchto řídicích skupin, kterou lze ovlivnit aciditou prostředí. Tato práce je zaměřena na přípravu substrátu nesoucího dvě řídicí skupiny ve vzájemném uspořádání 1,3-. Jako vhodný substrát byl zvolen *N* - (3 - ((dimethylamino)methyl)fenyl)acetamid. Ten z hlediska možnosti cyklopalladace nabízí teoreticky tři pozice, kde může docházet ke vzniku palladacyklů (Schéma 23).

Místo **a** je v sousedství dimethylamino skupiny, kterou lze považovat za silnou řídicí skupinu, pozice **b** pak v sousedství o něco slabší acetamidové skupiny. Pozice označená **c** poskytuje spíše hypotetickou možnost vzniku produktu, kde by se uplatnily efekty obou řídicích skupin – tato pozice je však pro danou reakci stericky stíněna a možnost vedení palladace do této pozice není očekávána.

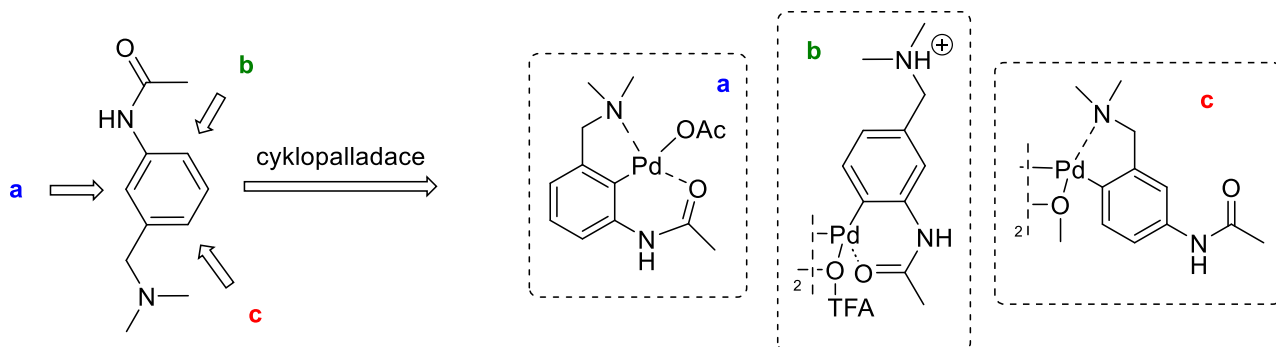


Schéma 23 Možnosti cyklopalladace

3.1 Syntéza substrátu pro cyklopalladační reakci

Pro úspěšné provedení palladační reakce bylo nejprve nutné vyvinout a optimalizovat syntézu substrátu. Byla využita tříkroková reakční cesta, která začala s 3-nitrobenzaldehydem, dostupným výchozím materiálem. V prvním kroku byla provedena reduktivní aminace tohoto aldehydu s dimethylaminem a s $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ jako Lewisovou kyselinu. Poté byla redukována vzniklá iminiová sůl pomocí NaBH_4 (Schéma 24). Bohužel, při této redukci vznikal nežádoucí vedlejší produkt - 3-nitrobenzylalkohol, který mohl vznikat redukcí nezreagovaného 3- nitrobenzaldehydu právě s NaBH_4 .

Pro odstranění tohoto vedlejšího produktu jsme se rozhodli použít acidobazické extrakce. Tímto postupem jsme dokázali kvantitativně oddělit dimethyl[(3-

nitrofenyl)methyl]amin) do vodné fáze, využívajíc kyselé a zásadité povahy dimethylamino skupiny. Naopak, 3-nitrobenzylalkohol zůstal v organické fázi a mohl být oddělen od zbytku reakční směsi.

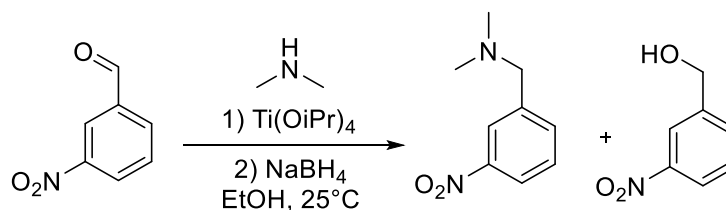


Schéma 24 Reduktivní aminace a vedlejší produkt

Druhým syntetickým krokem byla redukce nitroskupiny na amino- (Schéma 25). Ta byla prověřena za různých podmínek. Typicky je možné aromatickou nitroskupinu snadno redukovat pomocí vodíku na palladiu. Za těchto podmínek však docházelo ke konkurenční deaminaci produktu, ať již za provedení reakce ve vysokotlakém (autokláv) tak nízkotlakém provedení (balónek naplněný H₂).

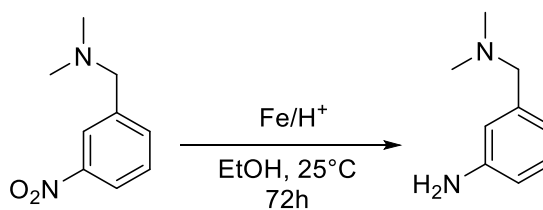


Schéma 25 Redukce nitro skupiny

Jako výhodná se ukázala klasická Bechampova redukce železem v kyselém prostředí. Za těchto podmínek bylo možné izolovat 3-((dimethylamino)methyl)anilin v 60 % výtěžku. Vzhledem k charakteru látky, byla ověřena její čistota pomocí GC-MS a do finálního kroku použita bez dalšího čištění a reakce s acetanhydridem poskytla po následné chromatografické separaci produkt ve výtěžku 80 % (Schéma 26). Celkový výtěžek celé tříkrokové syntézy činil 29 %.

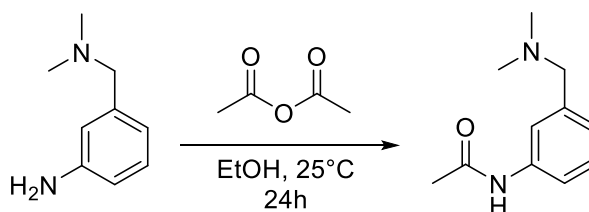
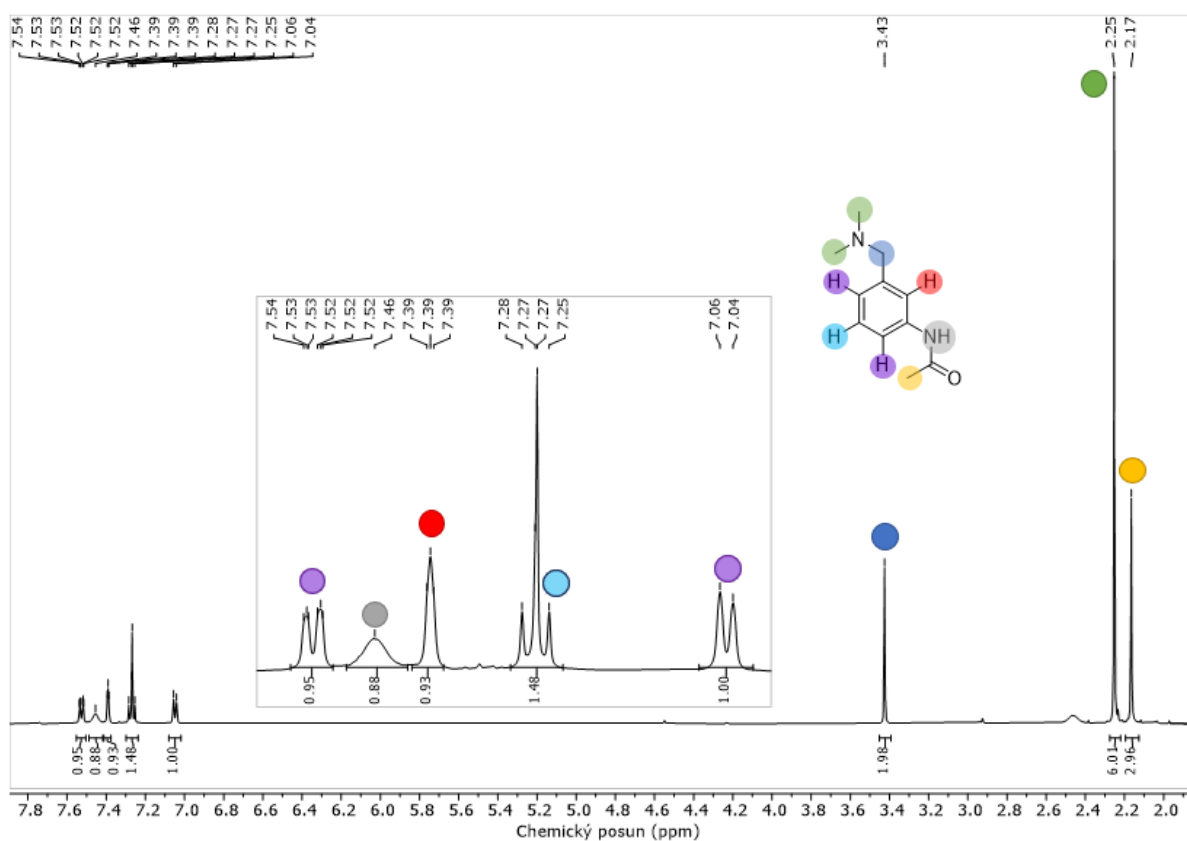


Schéma 26 N-acylace

Připravený *N*-(3-((dimethylamino)methyl)fenyl)acetamid byl spektrálně charakterizován prostřednictvím ¹H a ¹³C APT NMR spekter.



Obrázek 1 ^1H NMR spektrum

V ^1H NMR spektru látky *N*-(3-((dimethylamino)methyl)fenyl)acetamid jsou patrné signály acetyl skupiny s chemickým posunem 2,17 ppm, dvou chemicky ekvivalentních methyl skupin (2,25 ppm), singlet odpovídající benzylovým CH_2 vodíkům (3,43 ppm). V aromatické části spektra pak jsou pozorovatelné multiplety odpovídající nesymetrické *meta*-disubstituci (signál s chemickým posunem 7,27 ppm je reziduální signál rozpouštědla).

3.2 Prověření možnosti palladace připraveného substrátu

Možná palladace byla sledována pomocí ^1H NMR spektroskopie v dichlormethanu. V reakční směsi bylo smícháno ekvimolární množství substrátu a octanu palladnatého (schéma 27).

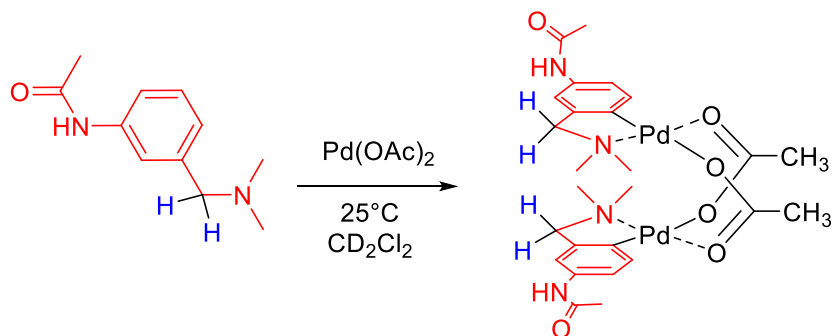
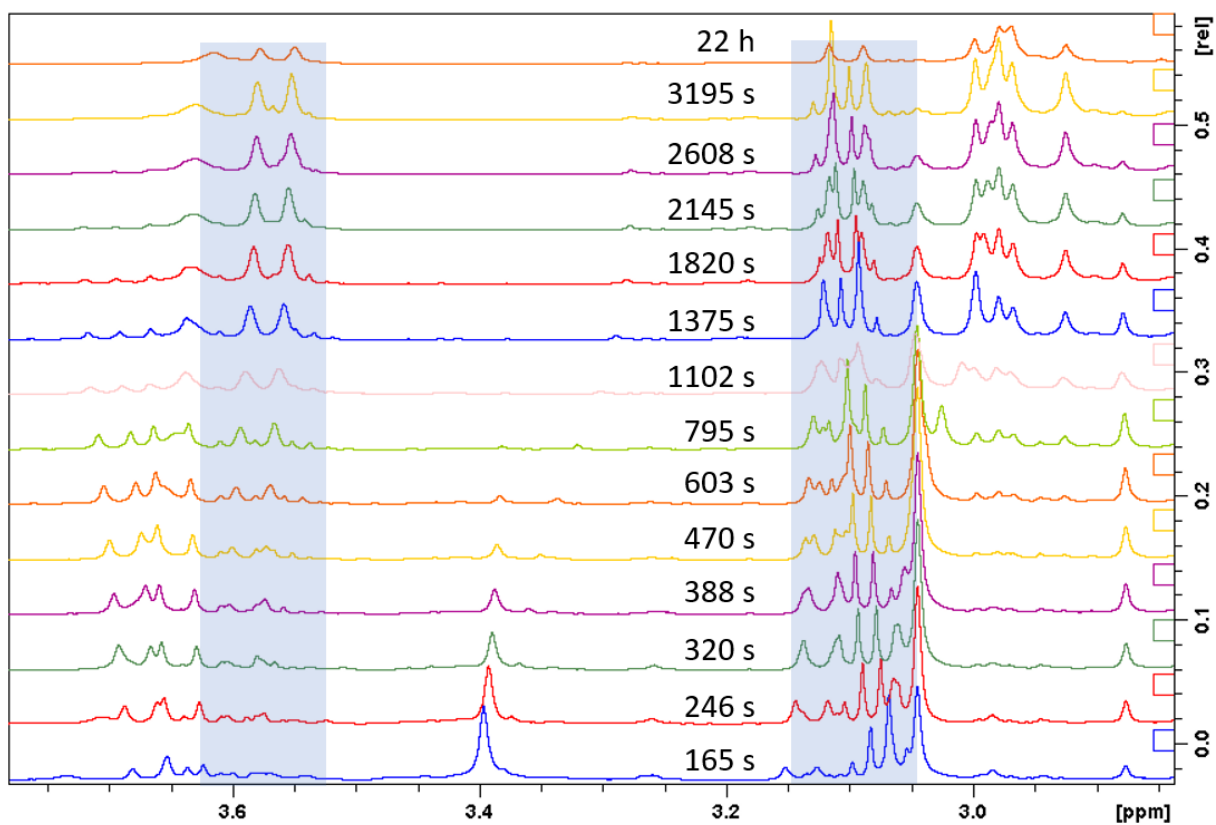


Schéma 27 příprava palladacyklu v NMR kyvetě

Kinetická data naznačují, že okamžitě po smísení látek dochází k rychlé tvorbě různých prekomplexů, jejichž strukturu nelze přesně určit. S časem začínají vznikat signály možného produktu (obrázek 2). Přítomnost tří aromatických vodíků a jednoho vodíku N–H v aromatické oblasti svědčí o účinné cyklopalladaci. Zvláště důležitá je přítomnost AB kvartetu (dvou zdánlivých dubletů) při 3,56 a 3,10 ppm, které patří benzylickým vodíkům. Tvar těchto signálů naznačuje, že každý z benzylických vodíků má odlišné chemické okolí, což je často pozorováno u dinukleárních acetátových palladacyklických komplexů, které zaujímají konformaci známou jako "uzavřená kniha". V tomto případě se jeden z benzylických vodíků nachází uvnitř vytvořené dutiny, zatímco druhý je na povrchu. Obě polohy mají odlišné chemické okolí a jsou tedy chemicky neekvivalentní. Zatím se nepodařilo izolovat čistou formu této látky, a proto je obtížné určit, ve které poloze reakce probíhá. Nicméně z analogie a ze zmiňovaného tvaru signálů lze očekávat, že reakce je ovlivněna *N,N*-dimethylaminoskupinou.



Obrázek 2 časová řada ^1H NMR spekter cyklopalladace

Analogická reakce probíhající v prostředí s přídavkem TFA vede ke směsi látek, jejichž strukturu se zatím nepodařilo identifikovat.

ZÁVĚR

V rámci této práce byla vypracována literární rešerše zaměřená na možnosti ovlivňování regioselektivity cyklopalladačních reakcí. Byly studovány existující přístupy k řízení cyklopalladačních reakcí na substrátech obsahujících různé funkční skupiny.

Hlavním cílem práce bylo připravit a charakterizovat nový substrát pro cyklopalladační reakce obsahující dvě řídicí skupiny ve vzájemném uspořádání 1,3-. Vybraným substrátem pro syntézu byl *N*-(3-((dimethylamino)methyl)fenyl)acetamid. Tento substrát nabízí teoreticky tři pozice pro vznik palladacyklů a zároveň představuje novou látku, která dosud nebyla v literatuře charakterizována.

Syntéza substrátu byla provedena pomocí tříkrokové reakční cesty, která zahrnovala reduktivní aminaci 3-nitrobenzaldehydu s dimethylaminem a následnou redukcí vzniklé iminiové soli. Odstranění vedlejšího produktu, 3-nitrobenzylalkoholu, bylo dosaženo acidobazickými extrakcemi. Druhým syntetickým krokem byla redukce nitroskupiny na aminoskupinu, kde se jako výhodná ukázala Béchampova redukce železem v kyselém prostředí. Připravený *N*-(3-((dimethylamino)methyl)fenyl)acetamid byl spektrálně charakterizován prostřednictvím ^1H a ^{13}C APT NMR spekter.

Dalším cílem práce bylo prověřit možnost palladace připraveného substrátu. Kinetická data naznačují rychlou tvorbu prekomplexů, jejichž strukturu nelze určit. Postupem času byly pozorovány signály potenciálního produktu. Přítomnost konkrétních signálů, zejména AB kvartetu methylenové skupiny, naznačuje možnou cyklopalladaci a indikuje, že reakce je řízena *N,N*-dimethylaminoskupinou. Nicméně produkt dosud nebyl v čisté formě izolován a stejně tak struktura látek vzniklých při palladační reakci s přídavkem TFA zatím zůstává neobjasněna. Tato práce tak položila základy k možnému dalšímu studiu cyklopalladačních reakcí *N*-(3-((dimethylamino)methyl)fenyl)acetamidu.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] R.-J. Tang, T. Milcent, B. Crousse, Regioselective Halogenation of Arenes and Heterocycles in Hexafluoroisopropanol, *J. Org. Chem.* 83 (2018) 930–938. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02920>.
- [2] A.J. Reay, L.A. Hammarback, J.T.W. Bray, T. Sheridan, D. Turnbull, A.C. Whitwood, I.J.S. Fairlamb, Mild and Regioselective Pd(OAc)₂-Catalyzed C–H Arylation of Tryptophans by [ArN₂]X, Promoted by Tosic Acid, *ACS Catal.* 7 (2017) 5174–5179. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b03121>.
- [3] T.W. Lyons, M.S. Sanford, Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C–H Functionalization Reactions, *Chem. Rev.* 110 (2010) 1147–1169. <https://doi.org/10.1021/cr900184e>.
- [4] X. Chen, K.M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, Palladium(II)-catalyzed C-H activation/C-C cross-coupling reactions: versatility and practicality, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* 48 (2009) 5094–5115. <https://doi.org/10.1002/anie.200806273>.
- [5] S.I. Gorelsky, Origins of regioselectivity of the palladium-catalyzed (aromatic)CH bond metalation–deprotonation, *Coord. Chem. Rev.* 257 (2013) 153–164. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.06.016>.
- [6] S.I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, Analysis of the Concerted Metalation-Deprotonation Mechanism in Palladium-Catalyzed Direct Arylation Across a Broad Range of Aromatic Substrates, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 10848–10849. <https://doi.org/10.1021/ja802533u>.
- [7] I. Moritanl, Y. Fujiwara, Aromatic substitution of styrene-palladium chloride complex, *Tetrahedron Lett.* 8 (1967) 1119–1122. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)90648-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)90648-8).
- [8] A. Kubota, M.H. Emmert, M.S. Sanford, Pyridine Ligands as Promoters in PdII/0-Catalyzed C–H Olefination Reactions, *Org. Lett.* 14 (2012) 1760–1763. <https://doi.org/10.1021/ol300281p>.
- [9] H.-J. Xu, Y.-Q. Zhao, X.-F. Zhou, Palladium-Catalyzed Heck Reaction of Aryl Chlorides under Mild Conditions Promoted by Organic Ionic Bases, *J. Org. Chem.* 76 (2011) 8036–8041. <https://doi.org/10.1021/jo201196a>.
- [10] M.D.K. Boele, G.P.F. van Strijdonck, A.H.M. de Vries, P.C.J. Kamer, J.G. de Vries, P.W.N.M. van Leeuwen, Selective Pd-catalyzed oxidative coupling of anilides with olefins through C-H bond activation at room temperature, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 1586–1587. <https://doi.org/10.1021/ja0176907>.
- [11] C.J. Mulligan, J.S. Parker, K.K. (Mimi) Hii, Revisiting the mechanism of the Fujiwara–Moritani reaction, *React. Chem. Eng.* 5 (2020) 1104–1111. <https://doi.org/10.1039/D0RE00133C>.
- [12] H. Horino, N. Inoue, Ortho vinylation of anilines via cyclopalladation: a new route to nitrogen heterocycles, *Tetrahedron Lett.* 20 (1979) 2403–2406. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)86304-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)86304-8).
- [13] R.F. Heck, Palladium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides, in: *Org. React.*, John Wiley & Sons, Ltd, 2005: pp. 345–390. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or027.02>.
- [14] S.I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, Analysis of the Palladium-Catalyzed (Aromatic)C–H Bond Metalation–Deprotonation Mechanism Spanning the Entire Spectrum of Arenes, *J. Org. Chem.* 77 (2012) 658–668. <https://doi.org/10.1021/jo202342q>.
- [15] S.R. Neufeldt, M.S. Sanford, Controlling Site Selectivity in Palladium-Catalyzed C–H Bond Functionalization, *ACS Publ.* (2012). <https://doi.org/10.1021/ar300014f>.
- [16] A. Tomberg, M.É. Muratore, M.J. Johansson, I. Terstiege, C. Sköld, P.-O. Norrby, Relative Strength of Common Directing Groups in Palladium-Catalyzed Aromatic C–H Activation, *IScience.* 20 (2019) 373–391. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.09.035>.

- [17] J. Váňa, J. Bartáček, J. Hanusek, J. Roithová, M. Sedlák, C–H Functionalizations by Palladium Carboxylates: The Acid Effect, *J. Org. Chem.* 84 (2019) 12746–12754. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00462>.
- [18] T. Korábková, Řízení regioselektivity C-H funkcionalizačních reakcí pomocí acidity prostředí, Acidity of the reaction medium as a factor controlling the regioselectivity of C-H functionalization reactions. (2021). <https://dk.upce.cz/handle/10195/78554> (accessed May 15, 2023).
- [19] Acetanilide | 103-84-4, ChemicalBook. (n.d.). https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB9444812.htm (accessed June 25, 2023).
- [20] M.M. Mahamudul Hassan, B. Mondal, S. Singh, C. Haldar, J. Chaturvedi, R. Bisht, R.B. Sunoj, B. Chattopadhyay, Ir-Catalyzed Ligand-Free Directed C–H Borylation of Arenes and Pharmaceuticals: Detailed Mechanistic Understanding, *J. Org. Chem.* 87 (2022) 4360–4375. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00046>.
- [21] Thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxamides as New Reversible Inhibitors of Histone Lysine Demethylase KDM1A/LSD1. Part 1: High-Throughput Screening and Preliminary Exploration | *Journal of Medicinal Chemistry*, (n.d.). <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.6b01018> (accessed June 21, 2023).
- [22] J. Reilly, P.J. Drumm, 197. The mechanism of diazotisation, *J. Chem. Soc. Resumed.* (1935) 871–873. <https://doi.org/10.1039/JR9350000871>.

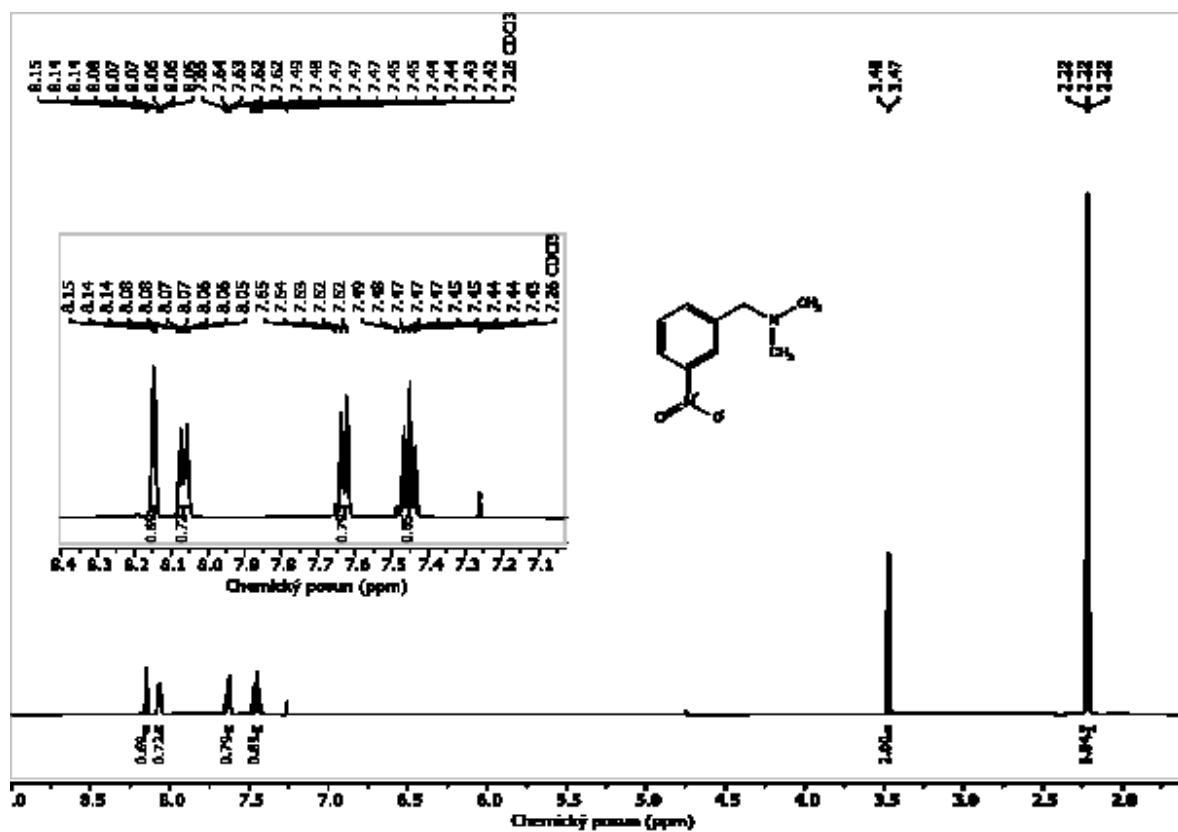
SEZNAM PŘÍLOH

Příloha A: ^1H a ^{13}C NMR spektrum dimethyl[(3-nitrofenyl)methyl]aminu

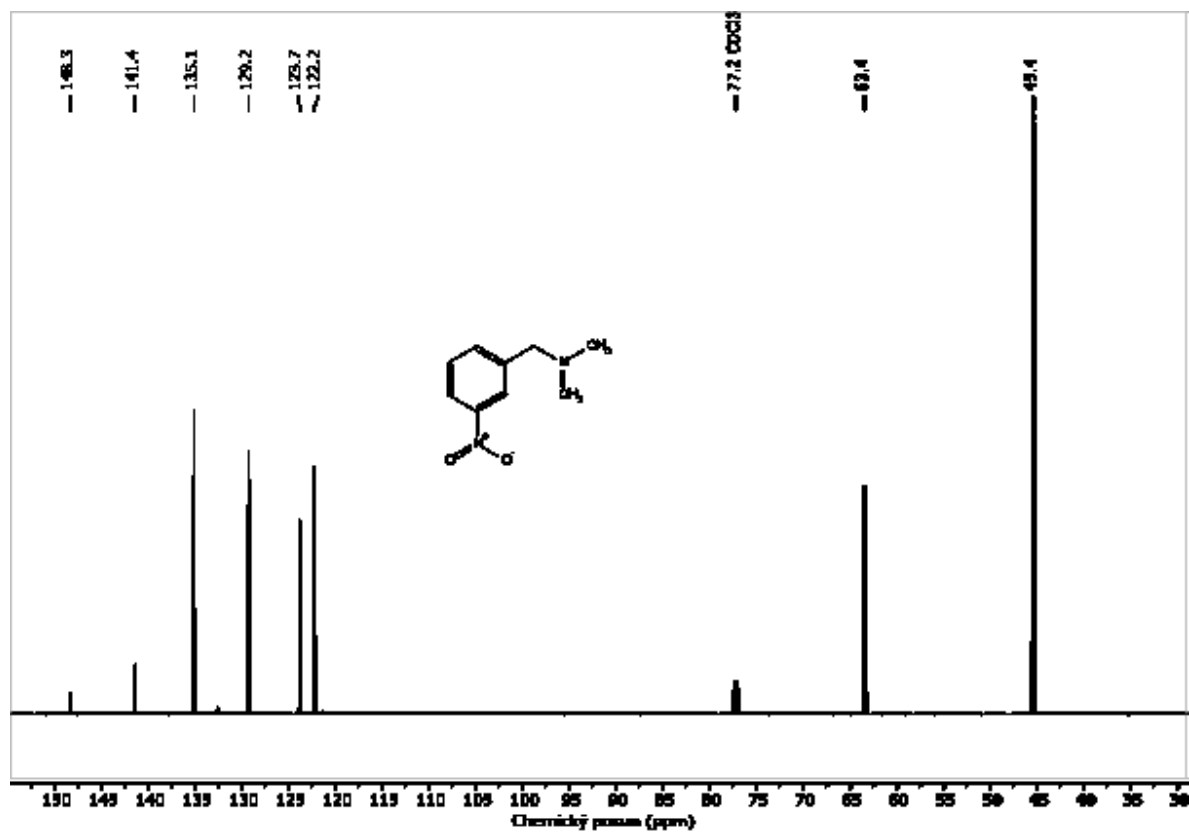
Příloha B: GC chromatogram/EI-MS spektrum 3-[(dimethylamino)methyl]anilinu

Příloha C: ^1H a ^{13}C NMR spektrum *N*-{3-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu

Příloha A: ^1H a ^{13}C NMR spektrum dimethyl[(3-nitrofenyl)methyl]aminu



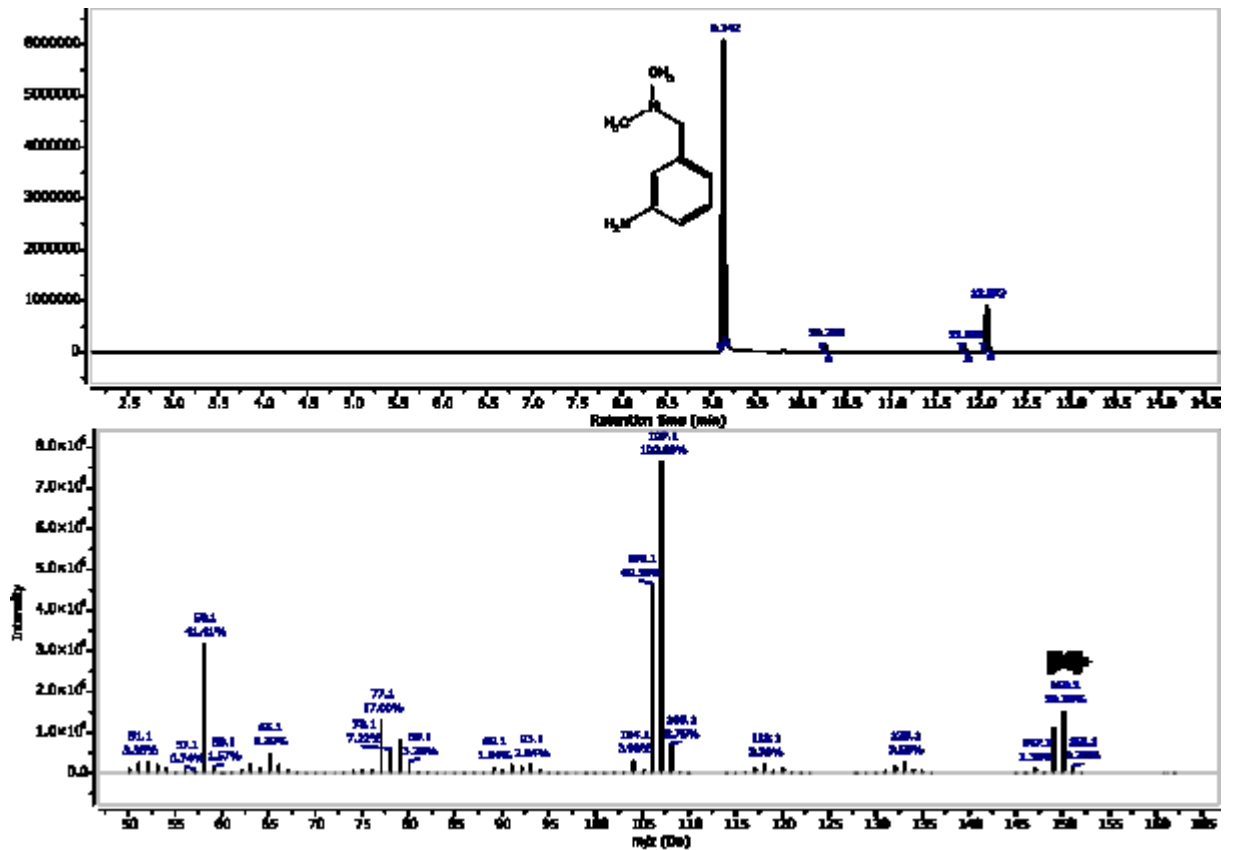
Obrázek 3 ^1H NMR spektrum dimethyl[(3-nitrofenyl)methyl]aminu



Obrázek 4 ^{13}C NMR spektrum dimethyl[(3-nitrofenyl)methyl]aminu

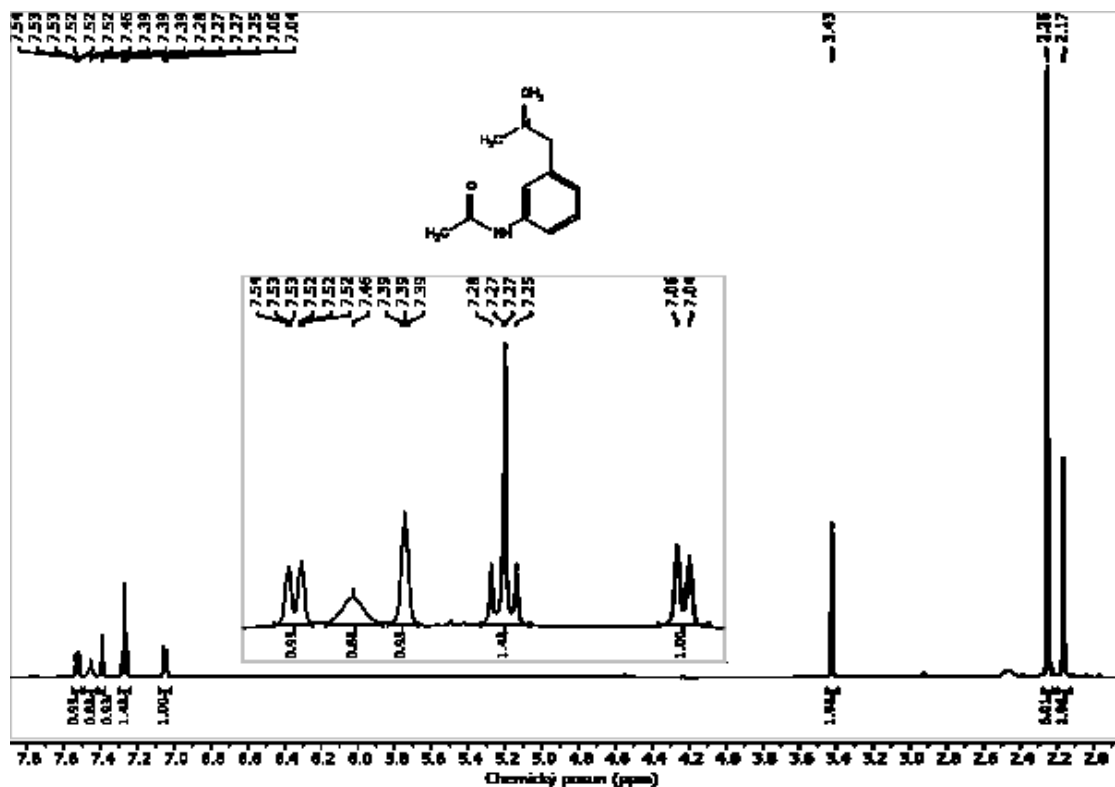
Příloha B: GC chromatogram/EI-MS spektrum

3- [(dimethylamino)methyl]anilinu

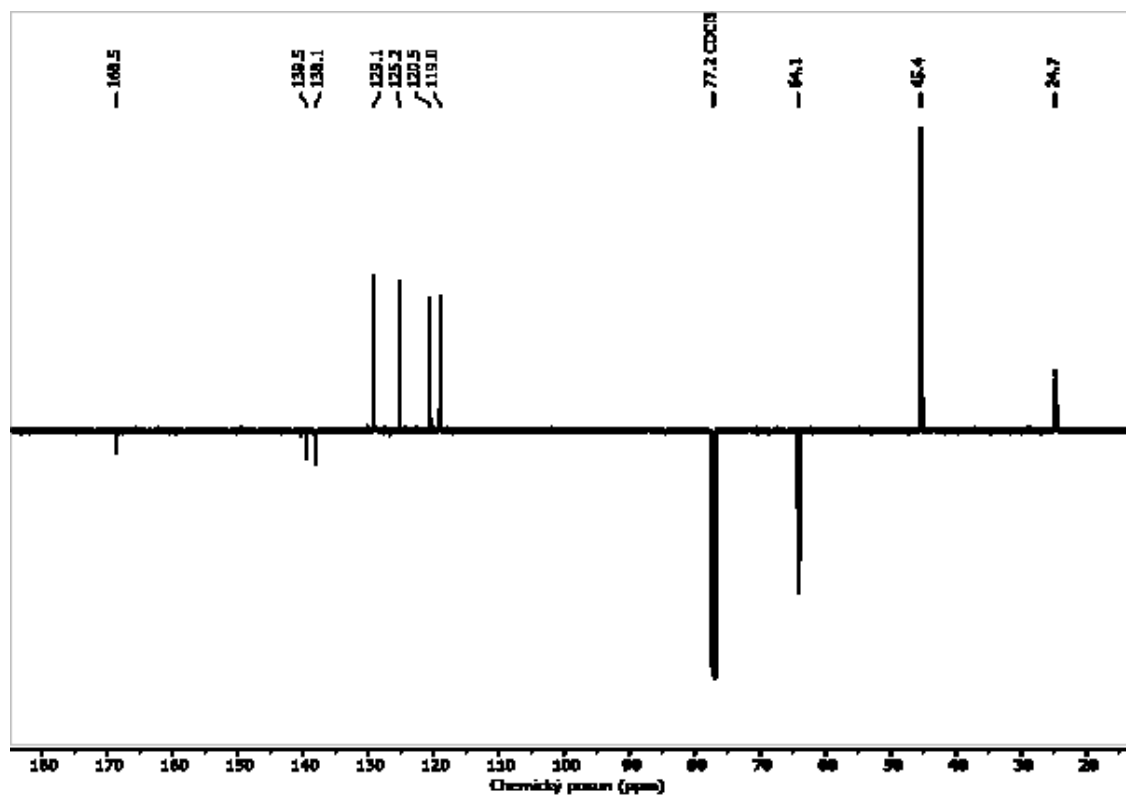


Obrázek 5 GC chromatogram/EI-MS spektrum 3-[(dimethylamino)methyl]anilinu

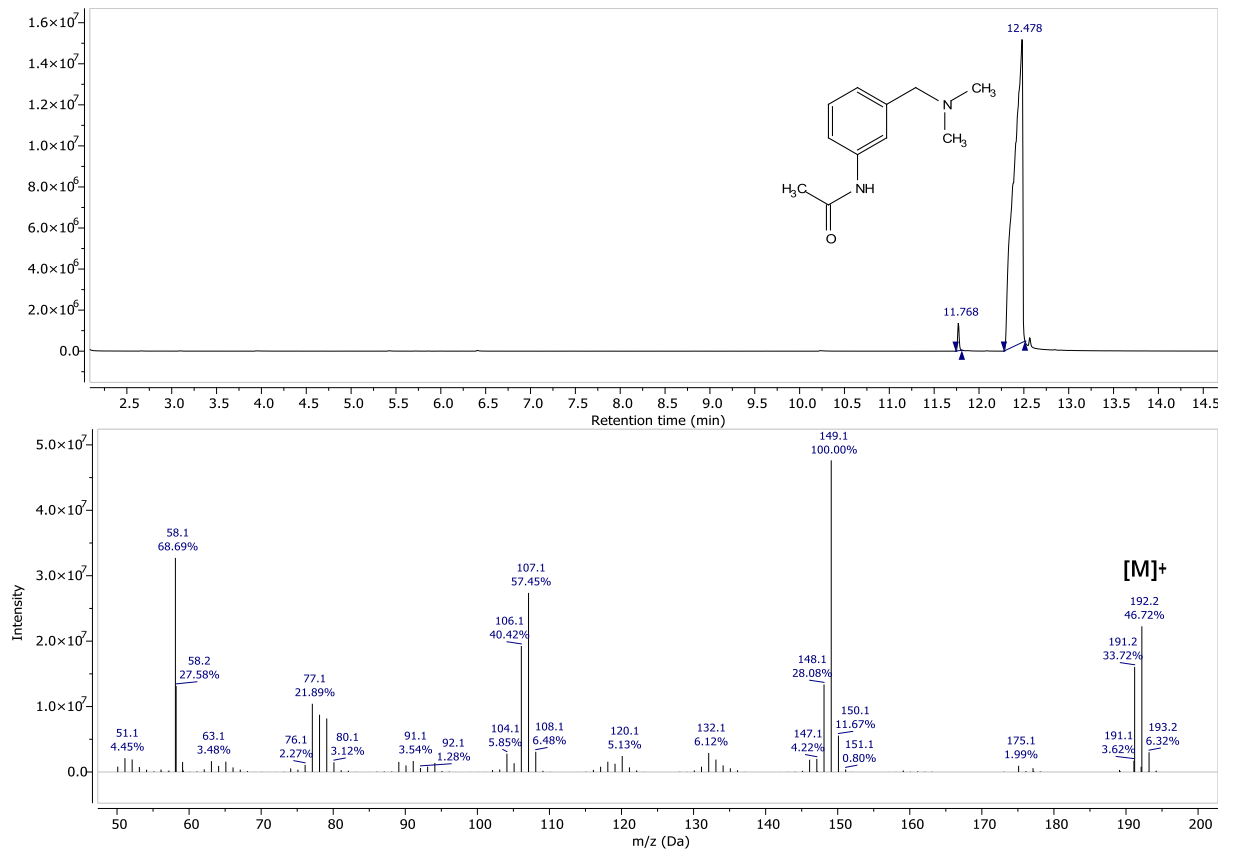
Příloha C: ^1H a ^{13}C NMR spektrum a GC chromatogram/EI-MS spektrum
N-{3-[dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu



Obrázek 6 ^1H NMR spektrum *N*-{3-[dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu



Obrázek 7 ^{13}C NMR spektrum *N*-{3-[dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu



Obrázek 8 GC chromatogram/EI-MS spektrum N-{3-[dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu