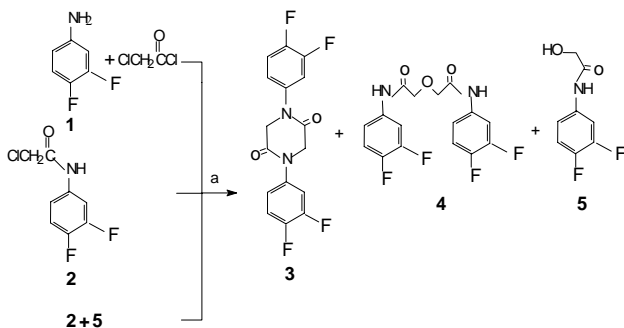


## РЕАКЦИЯ 3,4-ДИФТОРАНИЛИНА С ХЛОРАЦЕТИЛХЛОРИДОМ

Взаимодействие 3,4-дифторанилина с хлорацетилхлоридом протекает с образованием продуктов последующего превращения N-хлорацетил-3,4-дифторанилина и приводит к N,N-дифторфенилдикетопиперазину, амиду гликолевой кислоты и простому эфиру последнего.

Анилиды на основе 3,4-дифторанилина (1), получаемые через его производное N-хлорацетиланилид (2), обладают высоким местноанестезирующим действием (1). Ранее нами было установлено, что взаимодействие алкениланилинов с хлорацетилхлоридом протекает с образованием единственного продукта реакции – ожидаемого N-хлорацетилного производного с высоким выходом (2, 3). Наличие двух электрооакцепторных групп в ароматическом ядре значительно влияет на направление реакции и при хлорацетилировании 3,4-дифторанилина в толуоле при 110°C в присутствии сухого K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> образуются новые продукты N,N'-бис(3,4-дифторфенил)-2,2'-дикетопиперазин (3), N,N-бис(3,4-дифторфенил)-диамидоксадиуксусной кислоты (4) и 3,4-дифторфениламид-ββ-гидроксиуксусной кислоты (5) с выходами 49%, 9% и 25%, соответственно.



Реагенты и условия: а. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, толуол, 110°C.

Нагревание в толуоле N-хлорацетил-3,4-дифторанилина (2) с K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> также приводит к продуктам (3-5). Конденсация амида (5) с анилидом (2) дает аналогичные результаты. Легкость их образования, вероятно, связана со специфическим влиянием электроотрицательных атомов фтора, что приводит к высокой подвижности амидного протона и атома хлора в молекуле анилида (2). Образование продуктов реакции аналогичного строения при использовании других ароматических аминов, не содержащих атомы фтора в бензольном кольце, не наблюдалось.

Состав и структура соединений установлена данными элементного анализа и однозначно подтверждена спектрами ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C. Так, спектр ЯМР <sup>1</sup>H дикетопиперазина 3 в ароматической области представлен тремя сигналами протонов Н-2, Н-5 и Н-6. В алифатической части спектра ЯМР <sup>1</sup>H прослеживается только один синглетный сигнал протонов СН<sub>2</sub> групп пиперазинового кольца при δδ=4,50 м.д. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C пиперазина 3 проявились 8 сигналов углеродных атомов. Сигнал метиленовых углеродов пиперазинового кольца прослеживается в области δδ=52,5 м.д. в виде триплета.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H эфира 4 в алифатической области представлен только синглетный сигнал метиленовых протонов. Однопротонный синглетный сигнал NH-группы проявился при δδ 10,25 м.д. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C вещества 4 триплетный сигнал метиленовых углеродных атомов, связанных через кислородный мостик, смещен в более слабое поле (δδ=71,0 м.д.).

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H амида гликолевой кислоты 5 сигнал метиленовых протонов проявился в виде дублета при δδ=4,90 м.д. с КССВ 5,70 Гц. Кроме того, в области δδ=5,78 м.д. прослеживается однопротонный триплетный сигнал гидроксильного протона. В слабом поле наблюдается однопротонный сигнал NH-группы при 9,90 м.д. Значения сигналов ароматических протонов соответствуют расчетным. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединения 5, представленном восьмью сигналами, сигнал метиленового углерода смещается в более слабое поле (δδ=68,0 м.д.) (4).

### Экспериментальная часть

ИК-спектры записаны на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C сняты на приборе «Bruker AM 300» с рабочей частотой 300 и 75 МГц. Внутренний стандарт-ТМС, растворитель-CDCl<sub>3</sub> или DMSO-d<sub>6</sub>. Химические сдвиги сигналов приведены в шкале δ, в миллионных долях (м. д.). Элементный анализ выполнен на приборе

C-N-N Analyzer M-185B. ГЖХ-анализ и контроль за чистотой продуктов осуществляли на хроматографе «Chrom 5» (газ-носитель гелий, пламенноионизационный детектор, L=1,2 м, хроматон N-AW DMCS, колонка 1200×3 мм, неподвижная фаза – силиконовая жидкость SE-30 (5%), рабочая температура 50-300°C). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле LS 40/100 мкм и Silperl (ЧССР), (элюент – гексан). Для качественного анализа ТСХ использовали пластинки Silufol UV 254 и UV 254/366 (ЧССР) с обнаружением веществ УФ-облучением ( $\lambda$  254 нм) и йодом. Растворители и реагенты произведены в России.

**N-хлорацетил-3,4-дифторанилин (2)** синтезировали в трехгорлой колбе, снабженной механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, в которую помещали 30 г  $K_2CO_3$ , ариламин из 12,9 г (0,1 моль) соединения **1**, в 50 мл  $CH_2Cl_2$ . Через капельную воронку при перемешивании прикапывали 22,6 г (0,2 моль) свежеперегнанного хлорацетилхлорида. По окончании реакции осадок отфильтровывали, смесь обрабатывали водой (100 мл), органический слой промывали 10%-ным раствором  $NaHCO_3$  до прекращения выделения  $CO_2$  и вновь водой (2×100 мл). Осадок высушивали над прокаленным  $MgSO_4$ . Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток очищали методом перекристаллизации из бензола или хлористого метилена. Получали 18,5 г соединения **2**. Выход 90%.

ИК-спектр ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3274 (NH).

Найдено (%): C 45,64; H 2,01; N 5,87; F 17,34;

Cl 16,52,  $C_8H_6F_2ClNO$ .

Вычислено (%): C 46,72; H 2,92; N 6,81; F 18,49;

Cl 17,27.

Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta\delta$ , м.д.):

4,18 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7,20-7,65 (м, 3H, ArH),

9,95 (с, 1H, NH).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta\delta$ , м.д., J, Гц):

165,29 (C-1), 43,60 (C-2),

13559 (д, C-1',  $J_{C-1', F-3'}=8,55$ ),

108,91 (д, C-2',  $J_{C-2', F-3'}=21,68$ ),

148,34 (дд, C-3',  $J_{C-3', F-3'}=243,53$ ,  $J_{C-3', F-4'}=13,05$ ),

146,02 (дд, C-4',  $J_{C-4', F-4'}=241,95$ ,  $J_{C-4', F-3'}=12,9$ ),

117,45 (д, C-5',  $J_{C-5', F-4'}=17,85$ ),

116,02 (д, C-6',  $J_{C-6', F-4'}=4,58$ ).

**Получение соединений 3-5.** К раствору 25 г (0,19 моль) 3,4-дифторанилина **1** в 250 мл толуола в трехгорлой колбе, снабженной механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, добавляли 50 г  $K_2CO_3$  и при перемешивании в течение 1 ч прибавляли 44 г (0,39 моль) хлорацетилхлорида. Затем реакционную массу нагревали при 110°C в течение 8 ч. Не охлаждая, отфильтровывали осадок и промывали его горячим толуолом (15мл). Смесь обрабатывали водой (50 мл), органический слой промывали 5%-ным  $NaHCO_3$  до прекращения выделения  $CO_2$ , водой (150 мл) и высушивали над прокаленным  $MgSO_4$ . Толуол упаривали при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из кипящего этилацетата. Получали кристаллический продукт **3**, выход – 16,5 г (49%). Затем из фильтрата этилацетат упаривали досуха. Остаток растворяли в горячем хлористом метилена. Выпавшие после охлаждения кристаллы соединения **5** отфильтровывали, выход – 9,1 г (25%). Из фильтрата упаривали хлористый метилена. Остаток растворяли в горячем диэтиловом эфире. После охлаждения получали кристаллы соединения **4**, выход – 3,2 г (9%).

**N, N'-бис(3,4-дифторфенил)-2,2'-дикетопиперазин (3).** Выход 49%. Т. пл. 205-207°C.

Найдено (%): C 56,61; H 2,72; N 7,90; F 22,19.

$C_{16}H_{10}F_4N_2O_2$ .

Вычислено (%): C 56,80; H 2,96; N 8,28; F 22,48.

Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta\delta$ , м.д., J, Гц):

4,50 (с, 4H,  $CH_2$ ), 7,58 (ддд, 1H,  $J_{H-2, F-3}=$

9,8,  $J_{H-2, F-4}=9,3$ ,  $J_{H-2, H-6}=2,35$ , H-2), 7,50 (к,  $J_{H-5, F-3}=$

9,0,  $J_{H-5, F-4}=9,0$ ,  $J_{H-5, H-6}=9,0$ , H-5), 7,30 (дд, 1H, H-6).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta\delta$ , м.д., J, Гц):

52,5 (т, C-2, C-5), 164,0 (с, C-3, C-6), 136,6 (с, C-1),

115,0 (д, C-2,  $J_{C-2, F-3}=19,5$ ), 149,0 (дд, C-3,  $J_{C-3, F-3}=$

246,  $J_{C-3, F-4}=14$ ), 148,0 (дд, C-4,  $J_{C-4, F-4}=$

246,  $J_{C-4, F-3}=12$ ), 117,3 (д, C-5,  $J_{C-5, F-4}=17,5$ ),

122,3 (д, C-6).

**N, N'-бис(3,4-дифторфенил)диамидоксадикусной кислоты (4).** Выход 9%. Т. пл. 120°C.

Найдено (%): C 53,78; H 3,25; N 7,69; F 21,18.

$C_8H_{12}F_4N_2O_3$ .

Вычислено (%): C 53,93; H 3,37; N 7,87; F 21,35.

Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta\delta$ , м.д., J, Гц):

4,27 (с, 4H,  $CH_2$ ,  $CH_2$ ), 7,8 (ддд, 1H,  $J_{H-2, F-3}=$

13,2,  $J_{H-2, F-4}=7,6$ ,  $J_{H-2, H-6}=2,4$ , H-2 H-2, H-2'),

7,34 (к, 2H,  $J_{H-5, F-4}=9,1$ ,  $J_{H-5, F-3}=9,1$ ,  $J_{H-5, H-6}=9,1$ , H-5, H-5'), 7,33 (м, 2H, H-6, H-6'), 10,25 (с, 2H, NH).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta\delta$ , м.д., J, Гц):

71,0 (т, C-2'', C-2'''), 168,3 (с, C-1'', C-1'''), 136,3 (с, C-1, C-1'), 109,0 (д, C-2, C-2',  $J_{C-2, F-3}=21,6$ ), 141,0 (дд, C-3, C-3',  $J_{C-3, F-3}=237$ ,  $J_{C-3, F-4}=12,8$ ), 146,0 (дд, C-4, C-4',  $J_{C-4, F-4}=242$ ,  $J_{C-4, F-3}=31$ ), 117,5 (д, C-5, C-5',  $J_{C-5, F-4}=17,6$ ), 116,3 (д, C-6, C-6').

**N-(гидроксиацетил)-3,4-дифторанилин (5).**

Выход 25%. Т. пл. 135°C.

Найдено (%): C 51,16; H 3,52; N 7,16; F 20,05.

$C_8H_7F_2NO_2$ .

Вычислено (%): C 51,34; H 3,74; N 7,49; F 20,32.

Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta\delta$ , м.д., J, Гц):

4,90 (д, 2H,  $J=5,70$ ,  $CH_2$ ), 5,78 (т, 1H,  $J=5,70$ , OH), 7,86 (ддд, 1H,  $J_{H-2, F-3}=13,3$ ,  $J_{H-2, F-4}=7,4$ ,  $J_{H-2, F-6}=1,9$ , H-2), 7,31 (к, 1H,  $J_{H-5, F-4}=9,5$ ,  $J_{H-5, F-3}=9,5$ ,  $J_{H-5, F-6}=9,5$ , H-5), 7,50 (дд, 1H, H-6), 9,90 (с, 1H, NH).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta\delta$ , м.д., J, Гц):

68,0 (т, C-2'), 171,50 (с, C-1'), 135,80 (с, C-1), 108,8 (дд, C-2,  $J=21,3$ ), 149,0 (дд, C-3,  $J_{C-3, F-3}=241$ ,  $J_{C-3, F-4}=28$ ), 145,5 (дд, C-4,  $J_{C-4, F-4}=230$ ,  $J_{C-4, F-3}=30$ ), 117,2 (дд, C-5,  $J_{C-5, F-4}=17,7$ ), 116,0 (д, C-6).

**Список использованной литературы:**

1. Р.Р. Гагауллин, Т.В. Кажанова, В.А. Давыдова, А.Ф. Исмагилова, Ф.С. Зарудий, А.А. Фатыхов, Л.В. Спирихин, И.Б. Абдрахманов / Химико-фармацевтический журн., 1999, № 5, с. 29-32.
2. Р.Р. Гагауллин, Т.В. Кажанова, В.А. Давыдова, А.Ф. Исмагилова, Ф.С. Зарудий, И.Б. Абдрахманов // Химико-фармацевтический журн., 1999, № 4, с.17-19.
3. Р.Р. Гагауллин, Т.В. Кажанова, А.Р. Кудашев, В.А. Давыдова, А.Ф. Исмагилова, Ф.С. Зарудий, И.Б. Абдрахманов // Химико-фармацевтический журн., 2000, № 2, с.18-21.
4. Б.И. Ионин, Б.А. Ершов, А.И. Кольцов. ЯМР-спектроскопия в органической химии // Химия. – Ленинград. – 1983. – С. 142.