

(ОЗНАКОМИТЕЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ)

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО  
СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ РСФСР

БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени 40-ЛЕТИЯ ОКТЯБРЯ

На правах рукописи

И.Б. Абдрахманов

СИНТЕЗ 2,5-ДИКЕТОПИПЕРАЗИНОВ

(Специальность 02.072 "Органическая химия")

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

У ф а - 1971

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО  
СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ РСФСР

БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени 40-ЛЕТИЯ ОКТЯБРЯ

На правах рукописи

И.Б. Абдрахманов

СИНТЕЗ 2,5-ДИКЕТОПИПЕРАЗИНОВ

(Специальность 02.072 "Органическая химия")

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

У ф а - 1971

Работа выполнена в Башкирском государственном университете имени 40-летия Октября.

Научный руководитель - доктор химических наук,  
профессор И.В. Светлин.

Официальные оппоненты:

1. Доктор химических наук,  
профессор Е.Т. Денисов (Москва)
2. Кандидат химических наук,  
доцент С.М. Петров (Уфа)

Ведущее учреждение - Уфимский филиал Всесоюзного научно-исследовательского института химических средств защиты растений.

Автореферат разослан " 9 " апреля 1971 г.

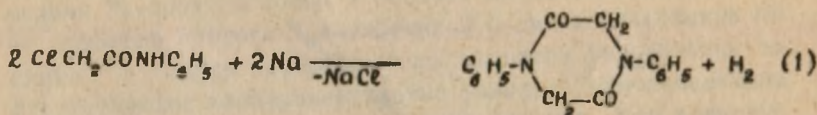
Защита диссертации состоится " " мая 1971 г.  
на заседании Ученого совета химического и географического факультетов Башкирского государственного университета, г. Уфа, 74, улица Фрунзе, 32.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке университета.

Ученый секретарь совета,  
В.Г.Я. доцент

(Махсатов Ф.А.)

Данное исследование посвящено изучению реакции само-ацилирования 2-хлорацетамидов, в результате которой образуются 1,4-диарил-2,5-дикетопиперазины



Эта циклизация представляет определенный интерес в синтетическом аспекте, так как 2,5-дикетопиперазины находятся в тесной связи с такими жизненно важными классами соединений как аминокислоты и дипептиды. Исследования в этой области приобретают в последующие годы все большее значение в связи с использованием достижений этого раздела биорганической химии при решении проблем медицины и сельского хозяйства. Известно, что циклизация 2-хлорацетамидов в 2,5-дикетопиперазины протекает в присутствии основных реагентов ( $\text{OH}^-$ ,  $\text{NH}_2^-$ ), но выход целевого продукта, ввиду побочных процессов, незначителен ( $\approx 30\%$ ).

Более предпочтительно проведение циклизации 2-хлорацетамидов в присутствии металлического натрия, что гарантирует превращение 2-хлорацетамидов только в 2,5-дикетопиперазины. Однако по этому методу предлагается проведение реакции в неполярных растворителях (бензол, толуол), что обуславливает невысокую скорость взаимодействия. В связи с этим представлялось необходимым, сохраняя в основе метода способность 2-хлорацетамидов к реакции циклизации, разработать новые более гладкие способы превращения этих соединений в 1,4-диарил-2,5-дикетопиперазины. Одним из средств достижения постав-

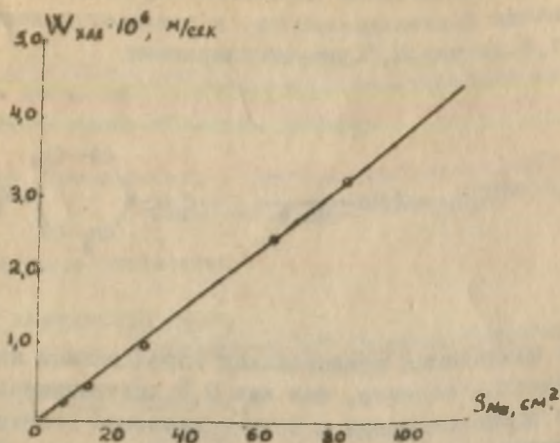


Рис. 1. График зависимости скорости реакции (1) от поверхности натрия.

Растворитель-толуол,  $T=50^\circ$ ,  $[C_6H_5CONHC_2H_5]_0 = 0,076 \text{ моль/л}$

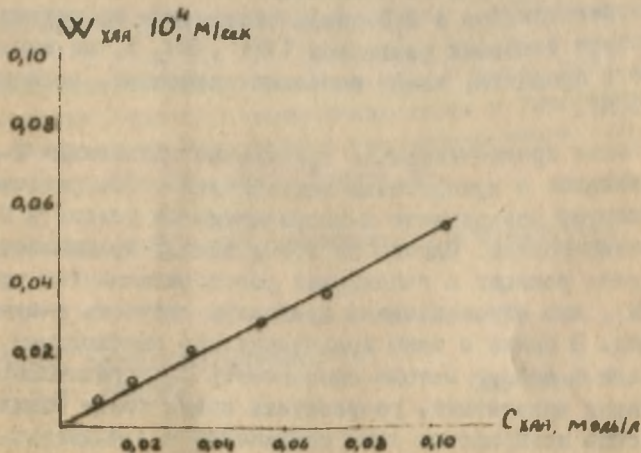

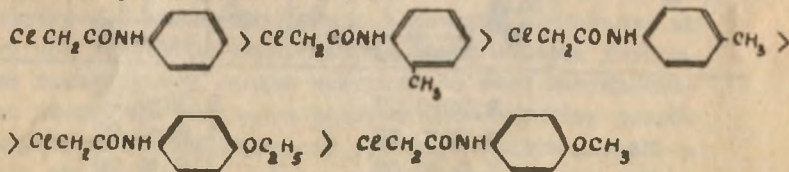


Рис. 2. График зависимости скорости реакции (1) от начальной концентрации 2-хлорацетамида.

Растворитель-толуол,  $[S_{\text{нат}}]_0 = \text{const}$ ,  $T=50^\circ$

ленной задачи выбрано предварительное выяснение механизма циклизации, что дало бы возможность руководствуясь полученными теоретическими представлениями приступить к решению основной проблемы. Для этой цели методами ИК-спектроскопии и газовой хроматографии изучена кинетика синтеза 1,4-дифенил-2,5-дикетопиперазина по схеме (1). Ввиду гетерогенности процесса разработаны соответствующие экспериментальные условия, обеспечивающие протекание реакции в кинетической области, что возможно обусловило сравнительно высокое для гетерогенных реакций значение "кажущейся" энергии активации (14,7 ккал/моль). Расчет констант скорости реакции проводили по гетерогенному варианту уравнения первого порядка, предварительно показана ее применимость в данном случае (рис. 1,2). Синтез контролировали по двум компонентам (водород и 2-хлорацетамид). Кроме того сразу после прекращения процесса весовым методом определяли количество образовавшегося 2,5-дикетопиперазина. Синтез 1,4-диарил-2,5-дикетопиперазина по схеме (1) сопровождается выделением водорода. Следовательно, скорость реакции может определяться кислотными свойствами 2-хлорацетамидов.

Для подтверждения этого важного допущения изучено влияние заместителей (R) в  $сесч_2сопн$   на реакцию (1). Показано, что активность замещенных 2-хлорацетамидов относительно металлического натрия (табл. 1) располагается в ряд:



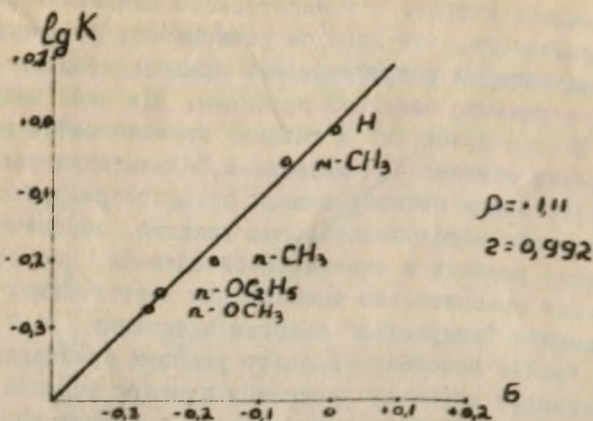


Рис. 3. График зависимости  $\lg \frac{K}{K_0}$  от  $b$  констант для реакции (1).

$T=50^\circ$ . Растворитель-толуол,  $[C_6H_5CONHC_2H_5]_0 = 0,076 \text{ моль/л.}$

Таблица 1

Влияние заместителей ( $R$ ) в  $C_6H_5CONH\textcircled{R}$  на кинетику синтеза 1,4-диарил-2,5-дикетопиперазинов.

$T=50^\circ$ . Растворитель-толуол  $[C_6H_5CONHC_2H_5]_0 = 0,076 \text{ моль/л.}$

$R$	Константы скорости реакции, рассчитанные по объему выделившегося водорода $\cdot 10^5 \left[ \frac{1}{\text{сек} \cdot \text{см}^2} \right]$	Константы скорости реакции, рассчитанные по изменению концентрации амида $\cdot 10^5 \left[ \frac{1}{\text{сек} \cdot \text{см}^2} \right]$
H	$2,32 \pm 0,05$	$2,30 \pm 0,30$
m-CH <sub>3</sub>	$1,90 \pm 0,05$	$1,90 \pm 0,20$
n-CH <sub>3</sub>	$1,5 \pm 0,03$	$1,4 \pm 0,20$
n-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$1,3 \pm 0,03$	$1,3 \pm 0,05$
n-OCH <sub>3</sub>	$1,1 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,08$

Скорость реакции падает с уменьшением кислотности 2-хлорацетамидов. При этом прослеживается четкая корреляция констант скорости реакции с  $\sigma$ -константами Гаммета (рис.3). Из значения реакционной константы реакции ( $\rho = +1,11$ ) вытекают представления о нуклеофильной природе лимитирующей стадии реакции, которая, по всей вероятности, сводится к отрыву электрона молекулами амида с поверхности металла. Придерживаясь этой схемы можно объяснить наблюдаемые эффекты заместителей. Заместители, увеличивающие электронную плотность на атоме азота, понижают его электрофильность, что уменьшает сродство 2-хлорацетамидов к электрону. Для большей убедительности выдвинутого предположения о лимитирующей стадии синтеза 1,4-диарил-, 2,5-дикетопиперазинов приведены дополнительные доказательства, вытекающие из следующих экспериментов:

А. Синтез 1,4-дифенил-2,5-дикетопиперазина из хлорацетанилида и натрий-нафталинового комплекса.

Натрий-нафталиновый комплекс (ННК) является анион-радикалом, который реагирует через стадию передачи электрона к субстрату.

Причем в ННК электрон находится в сольватированном состоянии, что обеспечивает его присоединение к субстрату в гомогенной фазе. Реакции с участием анион-радикалов, как правило, характеризуются большими скоростями. Показано, что взаимодействие хлорацетанилида с ННК протекает бурно и завершается образованием 1,4-дифенил-2,5-дикетопиперазина в течение нескольких минут при комнатной температуре. Таким образом ускорение лимитирующей стадии процесса за счет использования вместо натрия анион-радикала ННК вызывает резкое возрастание общей скорости реакции. Следовательно, этот эффект хорошо согласуется с высказанными представлениями о природе лимитирующей стадии исследуемой реакции.



ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА  
ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ СТАТЬЯХ:

1. "Успехи органического синтеза в химизации сельского хозяйства". Уфа, 1970, стр. 40.
2. "Успехи органического синтеза в химизации сельского хозяйства". Уфа, 1970, стр. 45.
3. "Успехи органического синтеза в химизации сельского хозяйства". Уфа, 1970, стр. 128.
4. "Успехи органического синтеза в химизации сельского хозяйства". Уфа, 1970, стр. 131.
5. Химия и химическая технология. Матер. межвузовской конференции. Уфа, 1969, стр. 68.
6. Химия и химическая технология. Материалы межвузовской конференции. Уфа, 1969, стр. 69.
7. Химия и химическая технология. Матер. межвузовской конференции. Уфа, 1969, стр. 70.
8. Химия и химическая технология. Материалы межвузовской конференции. Уфа, 1969, стр. 71.

Основное содержание диссертации доложено на Всесоюзной межвузовской конференции "Связь строения и свойств в ряду азотсодержащих гетероциклических соединений", (Свердловск, 1967г.) и на межвузовской конференции по химии и химической технологии, посвященной 100-летию со дня рождения В.И. Ленина. (Уфа, 1969).