

# PRÍPRAVA NIEKTORÝCH CYKlickÝCH FTALIDOV A ICH PREŠMYK NA DERIVÁTY INDANDIÓNU-(1,3) (I) NAFTALFTALID A NIEKTORÉ JEHO DERIVÁTY

P. HRNČIAR, E. KRASNEC, M. FURDÍK

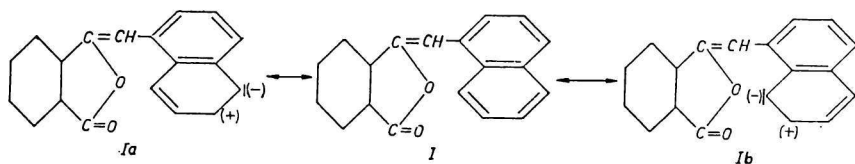
Ústav organickej chémie Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

V poslednom desaťročí sa ukázalo, že niektoré deriváty indandiónu-(1,3) majú antikoagulačné vlastnosti, ktoré sa pri 2-fenylindandióne-(1,3) prejavujú [1] v schopnosti vytlačať prirodzený vitamín K z jeho funkcie v mechanizme procesu zrážania krvi. Špeciálne medicínsky sa pre tieto vlastnosti používa difenylacetylindandión-(1,3) [2]. Podobne pre svoje antikoagulačné vlastnosti sa niektoré deriváty indandiónov používajú na ničenie hlodavcov. Tak Hüter [3] navrhol na ničenie hlodavcov 2-pivalylindandión-(1,3). Na podobný účel navrhol Klosa [4] zmes dikumarolu a 2-fenylindandiónu-(1,3).

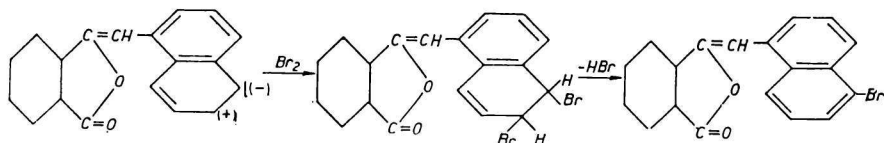
Tieto antikoagulačné vlastnosti derivátov indandiónov nám dali podnet k štúdiu chémie a prípravy niektorých nových, dosiaľ neopísaných derivátov indandiónov, ako aj k štúdiu ich biologickej účinnosti. Niektoré deriváty indandiónov možno pripraviť prešmyknutím z ftalidov (pozri ďalej).

Jednou z možných príprav ftalidov je kondenzácia anhydridu ftalového s kyselinami, resp. s anhydridmi karbónových kyselín za prítomnosti octanu sodného alebo octanu draselného (Perkinova syntéza) [5, 6, 7, 8], pričom anhydrid ftalový vystupuje ako karbonylová zložka reagujúcich komponentov.

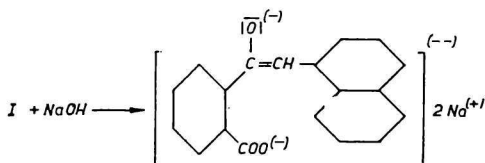
Kondenzáciou anhydridu ftalového s kyselinou  $\alpha$ -naftyloctovou sme na tomto princípe pripravili naftalftalid (I). Pri pôsobení brómu sa naftalftalid chová ináč ako známy benzalftalid a jeho substituované deriváty. Tieto pri pôsobení brómu dávajú adičnú reakciu na dvojitej väzbe medzi uhlíkmi spájajúcimi obidve benzénové jadrá [9]. Pri naftalftalide prebieha za použitia ekvivalentného množstva brómu konkurenčná substitučná reakcia na naftalénovom jadre a dostávame substituovaný  $\Delta$ -(5'-brómnaftal)ftalid (II). Brómu pripisujeme polohu na piatom uhlíku naftalénového jadra, pretože ftalidový zvyšok pôsobí na jadro dezaktivačne (ako substituent orientujúci do *meta*-polohy). Odčerpávaním elektrónov z jadra, na ktoré je uvedený ftalidový zvyšok viazaný, nadobúda toto benzenoidný charakter a susedné, neobsadené jadro zasa charakter diénový [10]:



Pri substitúcii sa uplatňuje krajná štruktúra (Ia). Štruktúra (Ib) sa pravdepodobne zo sterických príčin neuplatňuje. Priebeh substitučnej reakcie možno potom naznačiť v týchto dvoch fázach:



Odštiepením bromovodíka nastáva vplyvom brómu rovnomerné rozmiestenie elektrónov na naftalénovom jadre. Ak použijeme dvojnásobný mólekvalent brómu, popri uvedenej substitúcii nastáva aj adičná reakcia, podobne ako pri benzalftalide, a dostaneme tribrómnafthalftalid (III). Hoci sme preskúmali rôzne reakčné podmienky, nepodarilo sa nám reakciu usmerniť tak, aby pri naftalftalide nastala len adičná reakcia brómu. Bližšie sa o štruktúre brómderivátov naftalftalidu a o priebehu týchto reakcií z hľadiska teoretického zmienime v niektorej z ďalších našich prác. Alkalicými lúhmi sa pri naftalftalide otvára anhydridový kruh (podobne ako pri ostatných alkyldénftalidoch, resp. benzylidénftalidoch) a po neutralizácii dostávame príslušnú ketokyselinu (IV). V alkalicom prostredí majú ftalidy červené zafarbenie od vzniknutej enolformy:



Pôsobením  $\text{CH}_3\text{ONa}$  alebo  $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$  na alkyldénftalidy, resp. benzylidénftalidy sa tieto prešmykujú na deriváty indandiónu-(1,3) [11]. Touto reakciou sme z naftalftalidu pripravili 2-( $\alpha$ -naftyl)indandión-(1,3) (V) a z  $\alpha$ -(5'-brómnaftal)ftalidu 2-[5'-brómnaftyl-(1')]indandión-(1,3) (VI). Mechanizmus prešmyku ftalidov na derivát indandiónu bol ozrejmeneý prácou Eskolu a spol. [12]. (Pozri reakčnú schému na str. 14.)

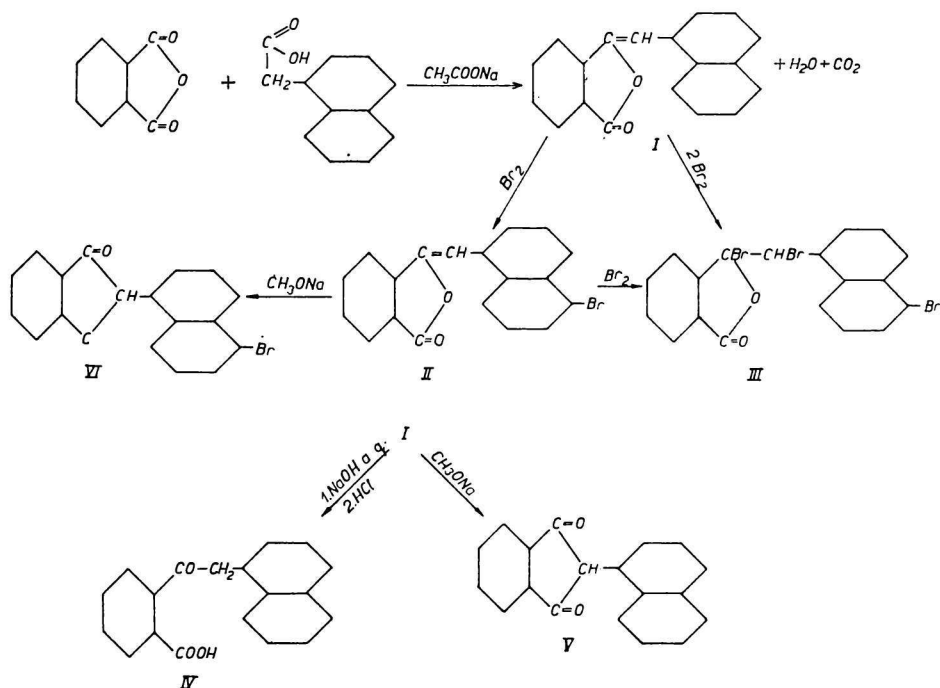
Vzhľadom na to, že podrobnejšia zpráva o výskume biologickej účinnosti derivátov indandiónu, ktoré sme pripravili, bude uverejnená inde, pripomínáme len toľko, že pri 2-( $\alpha$ -naftyl)indandióne-(1,3) sa zistila priaznivá antikoagulačná účinnosť.

## Experimentálna časť

### Príprava naftalftalidu (I)

Do 250 ml trojhrdej banky opatrenej ohnutou trubicou (pre odvod vody uvoľňujúcej sa pri reakcii), miešačkou a teplomerom sa dá 30 g (0,16 mólu) kyseliny  $\alpha$ -naftylolctovej,

22 g (0,148 mólu) anhydridu ftalového a 0,7 g čerstvo pretaveného octanu draselného. Reakčnú zmes zahrievame na dusitanovom kúpeli pri 245—255 °C a pri tejto teplote ju necháme reagovať dve a pol hodiny za stáleho miešania. Reakcia začne prebiehať už pri teplote 220 °C, čo poznáme uvoľňovaním vody z reakčnej zmesi. Po dveapohodinovom zahrievaní sa dusitanový kúpeľ odstaví a ešte horúca reakčná masa sa vyleje do 500 ml alkoholu. Po vychladnutí vzniknutý surový naftalftalid odsajeme a prekryštalujeme z 350 ml toluénu; výťažok je 28—30 g, t. j. 73—76 % teórie.



$\alpha$ -naftalftalid tvorí citrónovožlté ihličky, rozpustné za studena v chloroforme, menej v chloride uhličitom a dioxáne, za tepla v benzéne, benzíne, v toluéne, menej v alkohole. V roztoku slabo zeleno fluoreskuje. Bod topenia je 181—181,5 °C (nekorigované).

#### Analýza

$\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_2$  (molekulová váha 272,28)

teoreticky C = 83,79 %    H = 4,44 %,   
 nájdené C = 84,03 %    H = 4,41 %.

#### Poznámka

Spočiatku sme pri reakcii nepoužívali miešanie. Reakcia trvala štyri a pol hodiny. Zavedením miešania sme reakčnú dobu skrátili o dve hodiny. Podobne sa zavedením miešania skráti reakčná doba i pri benzalftalide, a to z tri a pol hodiny na dve hodiny, bez toho, že by sa zmenšili výťažky.

Ďalej sme skúmali vplyv použitia octanu sodného a octanu draselného na výťažky. Pri použití ekvivalentného množstva týchto katalyzátorov sa nejavili podstatné zmeny vo výťažkoch.

*Príprava  $\Delta$ -(5'-brómnaftal)ftaliddibromidu (II)*

10 g (0,037 mólu) jemne rozotretého naftalftalidu rozpustíme v 250 ml chloroformu. Do tohto roztoku pridáme v priebehu 10 minút z oddeľovacieho lievika 12 g brómu rozpusteného v 70 ml chloroformu. Postupom času sa roztok odfarbí a za pol hodiny sa z neho vylúči biela vločkovitá látka. Reakčnú zmes necháme stáť 2—3 hodiny. Vyrážanú vločkovitú bielu látku odsajeme a premyjeme alkoholom. Výťažok je 16,5 g, t. j. 91,5 % teórie. Tribromderivát je rozpustný za tepla v chloroforme, menej v chloride uhličitom. Bod topenia je 180 °C (nekorigované).

*Analýza*

$C_{19}H_{11}O_2Br_3$  (molekulová váha 511,026)

teoreticky C = 44,66 %	H = 2,22 %	Br = 46,99 %
nájdené C = 44,40 %	H = 2,40 %	Br = 46,85 %

 *$\alpha$ -(5'-brómnaftal)ftalid (III)*

10 g (0,037 mólu) naftalftalidu jemne rozotretého sa rozpustí v 200 ml chloroformu. Roztok ochladíme na 0 °C a pridávame doň z oddeľovacieho lievika mólékivalent brómu (5,95 g) rozpusteného v 50 ml chloroformu. Bróm pridávame za ustavičného trepania. Pridávanie trvá 10 minút. Reakčnú zmes necháme stáť 2 hodiny. V priebehu dvoch hodín sa vylúči žltý  $\alpha$ -(5'-brómnaftal)ftalid. Tento odsajeme, premyjeme alkoholom a prekryšťalujeme z chloroformu (200 ml). Výťažok je 11 g, t. j. 90 % teórie.  $\alpha$ -(5'-brómnaftal)ftalid tvorí drobné žlté ihličky, rozpustné za tepla v chloride uhličitom, v chloroforme, dioxáne a cyklohexanóne. Bod topenia je 226 °C (nekorigované).

*Analýza*

$C_{19}H_{11}O_2Br$  (molekulová váha 351,195)

teoreticky C = 64,98 %	H = 3,16 %	Br = 22,69 %
nájdené C = 64,90 %	H = 3,27 %	Br = 22,38 %

*Hydrolyza  $\alpha$ -naftalftalidu (IV)*

Do jednolitrovej banky sa dá 10 g (0,037 mólu) naftalftalidu, 200 ml 96 % etylalkoholu, 200 ml vody a 4 g NaOH. Túto reakčnú zmes 1½—2 hodiny zahrievame pod spätným chladičom na vodnom kúpeli. Roztok sa po roztrhnutí anhydridového kruhu zafarbí na červeno. Po dvojhodinovom zahrievaní reakčnú zmes odstavíme, prefiltrujeme a po vychladnutí zneutralizujeme kyselinou soľnou zriedenou 1 : 1. V priebehu niekoľkých hodín sa vylúči bledožltá látka, ktorú odsajeme, prekryšťalujeme z 350 ml benzénu. Po dvanásthodinovom stáťí sa z roztoku vyzrážajú biele ihličkovité drobné kryštáliky o b. t. 194 °C (nekorigované). Výťažok je 6,3 g, t. j. 60 % teórie.

Vzniknutý produkt je za studena rozpustný v cyklohexanole, v cyklohexanóne, alkohole, dioxáne, za tepla v benzéne a toluéne.

*Analýza*

$C_{19}H_{14}O_3$  (290,302 molekulová váha)

teoreticky C = 78,63 %	H = 4,87 %
nájdené C = 78,51 %	H = 5,02 %

2-( $\alpha$ -naftyl)indandión-(1,3) (V)

K 10 g (0,037 mólu) naftalftalidu rozpusteného v 350 ml bezvodého metylalkoholu pridávame po kúskoch spätným chladičom 1,2 g sodíka. Za pridávania roztok postupne sčervenie. Po pridaní celého množstva sodíka reakčnú zmes 2 hodiny zahrievame na vodnom kúpeli. Po dvoch hodinách roztok odstavíme, prefiltrujeme a po vychladnutí zneutralizujeme zriedenou kyselinou octovou (1 : 1). Za jednu hodinu sa vylúči vločkovitá zlatožltá kryštalická látka, ktorú odsajeme a prekryštalujeme z 1300 ml 96 % etylalkoholu. Výťažok je 9—9,2 g, t. j. 90—92 % teórie.

2-( $\alpha$ -naftyl)indandión-(1,3) tvorí zlatožlté šupinky, rozpustné za chladu v dioxáne a cyklohexanóne, za tepla v alkohole. Bod topenia je 205 °C (nekorigované).

*Analýza*

$C_{19}H_{12}O_2$  (molekulová váha 272,286)

teoreticky C = 83,79 %    H = 4,44 %,

nájdené    C = 83,67 %    H = 4,48 %.

## 2-[5'-Brómnaftyl-(1')]indandión-(1,3) (VI)

Do 500 ml banky opatrenej spätným chladičom dáme 5 g  $\alpha$ -(5'-brómnaftal)ftalidu, pridáme 250 ml bezvodého metylalkoholu a cez chladič po kúskoch pridávame 0,5 g sodíka. Reakčnú zmes zahrievame na vodnom kúpeli jeden a pol hodiny. Po uplynutí reakčnej doby roztok odstavíme, prefiltrujeme a zneutralizujeme zriedenou kyselinou octovou (1 : 1). Vylúči sa žltá kryštalická látka. Po niekoľkohodinovom státi vyzrážané kryštáliky odsajeme a prekryštalujeme z 500 ml 96 % alkoholu. Výťažok je 4,5 g, t. j. 90 % teórie.

2-[5'-Brómnaftyl-(1')]indandión-(1,3) tvorí zlatožlté drobné šupinky, rozpustné za tepla v alkohole a benzéne, za chladu v dioxáne a cyklohexanóne. Bod topenia je 209 °C (nekorigované).

*Analýza*

$C_{19}H_{11}O_2Br$  (molekulová váha 351,194)

teoreticky Br = 22,69 %,

nájdené    Br = 22,53 %.

Ďakujeme J. Krskovi a A. Hankovej z analytického oddelenia (vedúci inž. V. Batora) Vyskumného ústavu agrochemickej technológie v Bratislave za starostlivé vykonanie analýz.

**Súhrn**

V práci je opísaný spôsob prípravy  $\alpha$ -naftalftalidu a jeho prešmyk na 2-( $\alpha$ -naftyl)indandión-(1,3). Pri bromácii naftalftalidu sa zistilo, že ak sa použije mólekivalent brómu, najprv nastáva substitučná bromácia na naftalénovom jadre a vzniká  $\alpha$ -(5'-brómnaftal)ftalid; až pri použití ďalšieho mólekivalentu brómu nastáva adičná bromácia na dvojitej väzbe. Prešmykom  $\alpha$ -(5'-brómnaftal)ftalidu bol pripravený 2-[5'-brómnaftyl-(1')]indandión-(1,3).

## ПРИГОТОВЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ФТАЛИДОВ И ИХ ПЕРЕМЕЩЕНИЕ В ДЕРИВАТЫ ИНДАНДИОНА-(1,3) (I)

П. ХРНЧИАР, Л. КРАСНЕЦ, М. ФУРДИК

Институт органической химии Естественного факультета университета  
имени Коменского в Братиславе

### Выводы

В работе описан способ приготовления нафталфталида и его перемещение в 2-нафтилиндандион-(1,3). При бромировании нафталфталида было найдено, что при употреблении мольэквивалента брома вначале наступает заместительное бромирование в нафталеновом ядре и получается 5-бромнафталфталид; при употреблении дальнейшего мольэквивалента брома наступает дальнейшее бромирование в двойной связи. Перемещением 5-бромнафталфталида был приготовлен 2-[5-бромнафтил]индандион-(1,3).

Поступило в редакцию 20. IX. 1955

## HERSTELLUNG EINIGER ZYKLISCHER PHTALIDE UND IHRE UMLAGERUNG IN DERIVATE DES INDANDIONS-(1,3) (I)

P. HRNČIAR, L. KRASNEC, M. FURDÍK

Institut für organische Chemie der Naturwissenschaftlichen Fakultät an der Komenský-  
Universität in Bratislava

### Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird ein Verfahren zur Herstellung von  $\alpha$ -Naphthalphtalid und dessen Umlagerung in 2-( $\alpha$ -Naphtyl)indandion-(1,3) beschrieben. Bei der Bromierung von Naphthalphtalid wurde festgestellt, dass zunächst eine substituierende Bromierung am Naphthalinkern eintritt, sofern man ein Moläquivalent Brom verwendet, und dass sich dabei  $\alpha$ -(5'-Bromnaphthal)phtalid bildet; erst bei Verwendung eines weiteren Moläquivalents Brom tritt eine additive Bromierung an der Doppelbindung ein. Durch Umlagerung von  $\alpha$ -(5'-Bromnaphthal)phtalid wurde 2-[5'-Bromnaphtyl-(1')]indandion-(1,3) hergestellt.

In die Redaktion eingelangt den 20. IX. 1955

### LITERATÚRA

1. Klosa, *Entwicklung und Chemie der Heilmittel I*, Berlin 1952, 356.
2. Field, Goldfarb, Ware, Griffith, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 81, 678 (1952); [Chem. Zbl. 124, 8910 (1953)].
3. Hüter, Crabtree, Anz. Schädlk. 24, 26 (1951).
4. Laue, Delitzsch, Nachrichtenblatt für den Deutschen Pflanzenschutzdienst 8, 148—151 (1954).
5. Gabriel, Ber. 18, 1251, 2445, 3470 (1885); Natelson, Gottfried, J. am. chem. Soc. 58,

1432 (1936). 6. Gabriel, Ber. 19, 838 (1886); Bromberg, Ber. 29, 1434 (1896); Gottlieb, Ber. 32, 958 (1899); 38, 206 (1905); Ōgoni, J. pharm. Soc. Japan 61, 46 (1941); [Chem. Abstr. 35, 4764 (1941)]. 7. Elderfield, *Geterocyklíčeskije sojedinenija II*, Moskva 1954, 84 (preklad z angl.). 8. Gabriel, Ber. 11, 1018 (1878). 9. Gabriel, Ber. 17b, 2527 (1884). 10. Marko, *Organická chémia*, Bratislava 1955, 485. 11. Nathanson, Ber. 26, 2576 (1893). 12. Eskola, Lahikainen, Korhonen, Suomen Kemistilehti 20B, 21 (1947); [Chem. Abstr. 41, 7212 (1947)].

Došlo do redakcie 20. IX. 1955