

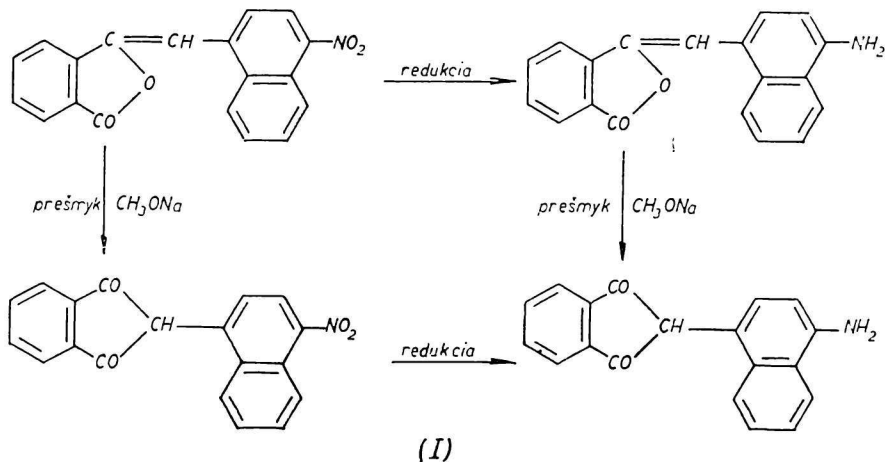
O FTALIDOCH A INDANDIÓNOCH-(1,3) (V)
SYNTÉZA NOVÝCH AMINODERIVÁTOV 2-FENYLINDANDIÓNU-(1,3),
RESP. 2-(α -NAFTYL)-INDANDIÓNU-(1,3)

M. FURDÍK, P. HRNČIAR, E. POLÁKOVÁ

Katedra organickej chémie a biochémie Prírodovedeckej fakulty
 Univerzity Komenského v Bratislave

Pokračujúc v štúdiu vzťahu štruktúry derivátov indandiónu-(1,3) k ich biologickej antikoagulačnej (hypoprotrombinemickej) účinnosti, predsavzali sme si prípravu derivátov 2-fenylindandiónu-(1,3) a 2-(α -naftyl)-indandiónu-(1,3), substituovaných aminoskupinou na benzénovom jadre 2-fenylskupiny, resp. na naftalénovom jadre 2-naftylskupiny. Z literatúry je známa príprava niektorých derivátov s aminoskupinou na benzénovom jadre 2-fenylskupiny, pričom však aminoskupina je súčasne zviazaná s uhlíkom v polohe 2 na indandiónovom systéme. Na rozdiel od tohto cieľom našej práce bolo zaviesť aminoskupinu do polohy 4' na benzénovom, resp. naftalénovom jadre, t. j. vylúčiť vyššie spomínanú priamu väzbu aminoskupiny s uhlíkom v polohe 2.

Keďže kondenzáciu kyseliny *p*-aminofenylacetovej s anhydridom kyseliny ftalovej v podmienkach Perkinovej syntézy, ako sme experimentálne zistili, nebolo možné uskutočniť (zníženie reaktivity metylénskupiny pri kyseline *p*-aminofenylacetovej v dôsledku zvýšenia elektrónovej hustoty, vyvolaného mezomérnym efektom aminoskupiny), pokúsili sme sa pri syntéze vytýčených aminoindandiónov vychádzať zo 4'-nitrobenzalfthalidu, resp. 4'-nitro- α -naftalftalidu, tieto alebo zredukovať na príslušné aminoftalidy a prešmyknúť na aminoindandióny, alebo najprv vykonať prešmyk príslušných nitroftalidov na nitroindandióny a len potom vykonať redukciu nitroskupiny na aminoskupinu podľa schémy (I):



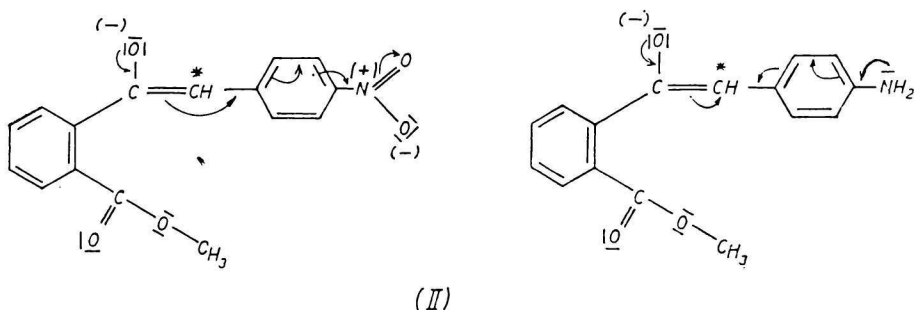
Pri príprave východiskového 4'-nitrobenzalftalidu sme postupovali podľa Gabriela [1] a pri príprave východiskového 4'-nitro- α -naftalftalidu podľa predchádzajúcej práce [2].

Pre redukciu nitroskupiny ftalidu bolo potrebné zvoliť také podmienky, aby v jej priebehu nemohlo nastať porušenie ftalidového laktónového kruhu. Skúšali sme redukciu železom podľa Béchampa, pričom ako katalyzátor sme použili chlorid sodný. Táto redukcia pri 4'-nitrobenzalftalide, pokiaľ bola vykonaná len vo vodnom prostredí, dávala nižšie výťažky (okolo 50 %). Avšak aplikáciou zmesi voda—etylalkohol (3 : 1) stúpili výťažky na ca 65 % teórie. Ešte lepšie sa nám osvedčila redukcia síranom železnatým v prostredí voda—etylalkohol. Tu sme však, ako je to obvyklé, nepracovali v alkalickom prostredí (vzhľadom na citlivosť ftalidov na toto prostredie), ale na viazanie kyseliny vzniknutej hydrolyzou síranu železnateho sme použili uhličitan vápenatý. Touto modifikáciou postupu stúpili výťažky aminoftalidov až na 75—79 %. Okrem uvedenej výhody priaznivejšia je aj izolácia produktu po redukcii síranom železnatým, pretože odpadá komplikácia s ťažko filtrovateľnými kalmi kysličníkov železa, ako sme to skúsili pri Béchampovej metóde, a extrakcia produktu z reakčnej zmesi acetónom je pre vyššiu rozpustnosť získanej aminolátky v acetóne výhodnejšia než extrakcia benzénom, ktorý bolo potrebné vzhľadom na znečistenejší produkt použiť pri extrakcii po redukcii železom. Redukcia 4'-nitro- α -naftalftalidu podľa nami modifikovanej Béchampovej metódy dávala veľmi nedostatočné výsledky a jedine redukcia síranom železnatým, ako ju uvádzame, viedla k cieľu. Obidva aminoftalidy, t. j. 4'-amino-benzalftalid a 4'-amino- α -naftalftalid vykazujú v roztoku (benzén, acetón) silnú zelenú fluorescenciu, pričom pri poslednom sa tento zjav silnejšie prejavuje. Roztoky N-acylderivátov aminoftalidov vykazujú značne slabšiu zelenú fluorescenciu.

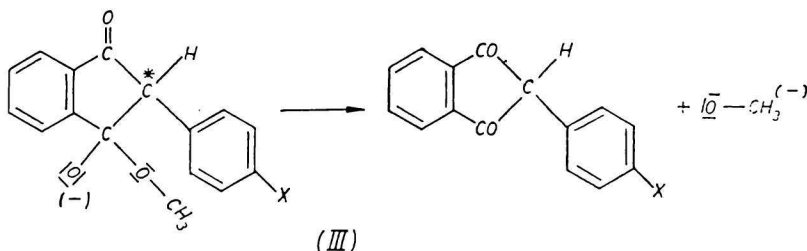
Podľa reakčnej schémy (I) získané aminoftalidy prešmykovali sme pôsobením metylalkoholátu sodného v prostredí metylalkoholu na príslušné aminoindandióny. Po prebehnutí prešmyku sme alkoholát sodný prítomný v reakčnom prostredí eliminovali postupným pridávaním vypočítaného množstva ľadovej kyseliny octovej zriedenej pred pridaním asi na 25 % kyselinu octovú. Podobným spôsobom sme prešmykovali aj N-acetylderiváty aminoftalidov na N-acetylderiváty príslušných aminoindandiónov.

Zhodnotenie experimentálnych výsledkov vyššie uvedeného prešmyku ftalidov na indandióny umožnilo nám ozrejmiť si vplyv substituenta aromatického jadra aryлідénovej časti ftalidu na rýchlosť prešmyku. Zistili sme, že zámenou nitroskupiny za aminoskupinu v polohe 4' značne vzrastá rýchlosť prešmyku, v dôsledku čoho doba potrebná na prešmyk klesne z 2 hodín asi na $\frac{1}{2}$ hodinu v prípade aminoftalidu. Príčina takéhoto chovania väzí v odčerpávaní elektrónov z α -uhlíka vplyvom —M efektu a —I efektu nitroskupiny

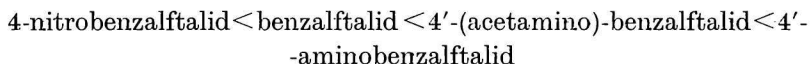
v polohe 4' pri 4'-nitroarylidénftalidoch, zatiaľ čo pri 4'-aminoarylidénftalidoch naopak v dôsledku +M efektu aminoskupiny v polohe 4' nastáva zosilnenie elektrónovej hustoty na α -uhlíku, čo práve napomáha rýchlejšie prebehnutie prešmyku podľa známeho reakčného mechanizmu [3]. Dezaktivačný vplyv nitroskupiny a aktivačný vplyv aminoskupiny, prejavujúce sa zoslabením, resp. zosilnením hustoty elektrónov na α -uhlíku, znázorňuje schéma (II):



Od aktivácie, t. j. od miery negatívácie α -uhlíka závisí teda rýchlosť prebehnutia ďalšieho stupňa v reakčnom mechanizme, čiže rýchlosť uzavretia kruhu a vznik derivátu indandiónu-(1,3) podľa schémy (III):



Acetylovaním aminoskupiny zoslabil sa pochopiteľne (parciálnym odčerpaním π -elektrónov acetyl skupinou z dusíka) jej aktivačný vplyv na α -uhlík, takže doba potrebná na prešmyk stúpla z 30 minút na 1 hodinu. Na základe doby potrebnej na prešmyk ftalidov na príslušný indandión možno v závislosti od substituenta zostaviť tento rad podľa stúpajúcej rýchlosti prešmyku:

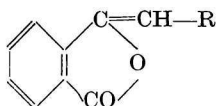


Pretože alkoholátový prešmyk 4'-aminobenzalftalidu a 4'-amino- α -naftalftalidu a ich N-acetylderivátov na príslušné indandióny prebieha takmer kvantitatívne, uľahčená je izolácia produktu. Je zaujímavé, že získané aminoindan-

dióny (keto-forma) majú tmavší farebný odtieň než im odpovedajúce ftalidy. Z polárnych rozpúšťadiel kryštalujú v červeno sfarbenej enol-forme, z nepolárneho rozpúšťadla v žltó sfarbenej keto-forme. Aminoindandióny a ich N-acetylderiváty na rozdiel od odpovedajúcich aminoftalidov sa topia za rozkladu.

Pri druhom spôsobe prípravy podľa reakčnej schémy (I), ktorej posledným stupňom bola redukcia 2-(4'-nitrofenyl)-indandiónu-(1,3) a 2-(4'-nitro- α -nafyl)-indandiónu-(1,3) na príslušné aminoindandióny, aplikovali sme pre redukciu Béchampovu metódu z toho dôvodu, že pri redukcii síranom železnatým za prítomnosti uhličitanu vápenatého vznikala vápenatá soľ indandiónu. Porovnávajúc obidve cesty reakčnej schémy (I), treba dať prednosť prvej

Tabuľka 1



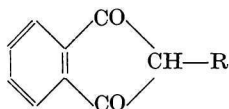
R	Vzorec	M	B. t. °C (Kofler)	Analýza	
				N % teoret.	N % zistené
	C ₁₅ H ₁₁ NO ₂	237,25	228—229	5,90	5,84
	C ₁₉ H ₁₃ NO ₂	287,31	222—223	4,86	5,37
	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃	279,28	285,5—286,5	5,01	5,27
	C ₂₁ H ₁₅ NO ₃	329,34	282—282,5	4,24	4,53

z nich, pri ktorej sa môže dobre uplatniť modifikovaný spôsob redukcie síranom železnatým. Získa sa takto vo vyššom výťažku pomerne čistý aminoftalid, z ktorého potom prešmykom je ľahko prístupný príslušný aminoindandión o náležitej čistote.

Acetylovanie aminoskupiny aminoftalidov sme uskutočnili pôsobením zmesi ladovej kyseliny octovej a acetanhydridu v pomere 6 : 1 za refluxovania. N-acetylaminoindandióny sme pripravili výlučne prešmykom príslušných N-acetylaminoftalidov v prostredí metylalkoholátu sodného.

V tab. 1 sú zachytené aminoderiváty pripravené na báze ftalidov a v tab. 2 aminoderiváty na báze indandiónov-(1,3) s príslušnými analytickými a fyzikálnymi údajmi.

Tabuľka 2



R	Vzorec	M	B. t. °C (Kofler)	A n a l ý z a	
				N % teoret.	N % zistené
	$C_{15}H_{11}NO_2$	237,25	198 rozkl.	5,90	5,92
	$C_{19}H_{13}NO_2$	287,31	230 rozkl.	4,86	5,07
	$C_{17}H_{13}NO_3$	279,28	232 rozkl.	5,01	5,42
	$C_{21}H_{15}NO_3$	329,34	225 rozkl.	4,24	4,32

Experimentálna časť

4'-Aminobenzalftalid

a) Redukcia železom

Do trojhrdlej banky opatrenej miešadlom a spätným chladičom dáme 30 g (0,11 mólu) 4'-nitrobenzalftalidu (pripraví sa podľa [1]). Pripravíme roztok zo 17 g (0,29 mólu) chloridu sodného a 350 ml vody, ktorý prilejeme k 4'-nitrobenzalftalidu v banke. Zmes za intenzívneho miešania zahrievame na vodnom kúpeli. Po miernom zahriatí postupne pridáme v priebehu asi $\frac{1}{2}$ hodiny 37 g (0,65 mólu) železných tyčinkových granuliek, aktivovaných krátkym povarením zriedenou kyselinou solnou (1 : 1). Reakčnú zmes udržujeme vo vare 9 hodín. Nato ju ihneď za horúca sfiltrujeme na Büchnerovom lieviku. Zrazeninu na filtri dôkladne premyjeme horúcou vodou, aby sa odstránil hlavný podiel anorganických látok rozpustných vo vode. Po vysušení zrazeninu extrahujeme v Soxhletovom prístroji benzénom. Extrahujeme tak dlho, kým sa benzén farbí na žltá (so silnou zelenou fluorescenciou) od rozpusteného 4'-aminobenzalftalidu. Keďže 4'-nitrobenzalftalid, ktorý je menej rozpustný než jeho aminoanalog, môže trochu znečisťovať poslednú extrakčnú dávku v Soxhletovom prístroji, jednotlivé extrakty nespájame, ale ich osobitne zahusťujeme pre kryštalizáciu. Zahustené extrakčné dávky povaríme s aktívnym uhlím, prefiltrujeme a necháme stáť. Vylúčia sa žlté kryštáliky 4'-aminobenzalftalidu, ktoré po prekryštalovaní z benzénu majú b. t. 228—229 °C (Kofler). 4'-Aminobenzalftalid sa za chladu dobre rozpúšťa v acetóne. Výťažok je 16 g, t. j. 56 % teórie.

Pri modifikácii tohto postupu sa namiesto vody použila zmes vody a etylalkoholu v pomere 3 : 1. Po skončení reakcie sa reakčná zmes nechá vychladnúť. Inak uskutočnenie reakcie ostáva rovnaké ako v predchádzajúcom pracovnom postupe. Výťažok po tejto úprave stúpol na 64 % teórie.

b) Redukcia síranom železnatým

Do trojhrdlej banky opatrenej miešadlom a spätným chladičom dáme 10 g (0,037 mólu) 4'-nitrobenzalftalidu. Pridáme 490 ml etylalkoholu a za intenzívneho miešania 110 g $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (0,39 mólu) a 72 g (0,72 mólu) jemne práškového CaCO_3 . Reakčnú zmes za refluxovania zahrievame na vodnom kúpeli. Po asi 5 minútovom varení pripustíme 500 ml vody. Za intenzívneho miešania a refluxovania reakčnú zmes zahrievame 9 hodín. Nato prestaneme zahrievať, reakčnú zmes necháme vychladnúť, odsajeme ju na Büchnerovom lieviku a usušíme ju. Takmer čiernu reakčnú masu extrahujeme acetónom v Soxhletovom prístroji alebo za varu v banke so spätným chladičom. V druhom prípade vrúci roztok rýchle odsajeme a extrahovanie opakujeme dovtedy, kým acetónový roztok javí zelenú fluorescenciu od rozpusteného 4'-aminobenzalftalidu. Získané extrakčné podiely zahusťujeme oddestilovaním acetónu a vyzrážaný surový 4'-aminobenzalftalid prekryštalujeme z benzénu (približná rozpustnosť 5 g/l liter benzénu). B. t. = 228 °C až 229 °C (Kofler). Výťažok je 7 g, t. j. 79 % teórie.

4'-Amino- α -naftalftalid

a) Redukcia železom

Postupuje sa podľa spôsobu a) prípravy 4'-aminobenzalftalidu s tým rozdielom, že reakčná doba je až 2 dni. Východiskový 4'-nitro- α -naftalftalid sa pripraví podľa [2]. Výťažok je veľmi nízky, iba kvalitatívny (niekoľko percent teórie).

b) Redukcia síranom železnatým

Postupuje sa podľa spôsobu b) prípravy 4'-aminobenzalftalidu s tým rozdielom, že reakčná doba je dlhšia, a to 18 hodín. Tak isto aj pri izolácii produktu sa postupuje podľa uvedeného spôsobu. Surový produkt získaný z acetónového extraktu prekryštaluje sa z benzénu. Po viacnásobnom prekryštalovaní z benzénu 4'-amino- α -naftalftalid má b. t. 222—223 °C (Kofler). Za studena je rozpustný v acetóne, za varu v benzéne, toluéne a v xyléne. Výťažok je 74 % teórie.

2-(4'-Aminofenyl)-indandión-(1,3)

a) Redukcia železom

Do trojhrdlej banky opatrnej miešadlom a spätným chladičom dáme 10 g (0,037 mólu) 2-(4'-nitrofenyl)-indandiónu-(1,3), 6 g (0,1 mólu) chloridu sodného a 30 ml etylalkoholu. Zmes za intenzívneho miešania zahrejeme do varu, pridáme 90 ml vody a postupne pridáme 7,5 g (0,13 mólu) železných odmastených pilín, aktivovaných krátkym povarením zriedenou kyselinou soľnou (1 : 1). Potom zmes ustavične miešame a refluxujeme po dobu 9 hodín. Nato ju ochladíme, odsajeme na Büchnerovom lieviku a vysušíme. Surový 2-(4'-aminofenyl)-indandión-(1,3) získame z vysušenej reakčnej masy extrakciou benzénom buď na Soxhletovom prístroji, alebo opakovanou extrakciou po dávkach v banke pod spätným chladičom. Zo spojených benzénových extraktov oddestilujeme benzén a surový produkt prekryštaluje sa z toluénu. Kryštálky získané z toluéna sú žltej farby (keto-forma), kým z etylalkoholu majú červenú farbu (enol-forma). Topia sa rovnako za rozkladu pri 198 °C (Kofler). Celkový výťažok je 57 % teórie.

b) Alkoholátový prešmyk 4'-aminobenzalftalidu

V banke so spätným chladičom zahrievame za refluxovania 5,4 g (0,02 mólu) 4'-aminobenzalftalidu rozpusteného v 50 ml bezvodého metylalkoholu. Na začiatku refluxovania pridáme k zmesi 1,4 g (0,06 mólu) kovového sodíka. Reakčná zmes sa postupne zafarbuje intenzívne červeno. Viacerými pokusmi sme zistili, že stačí reakčná doba 30 minút. Reakčný roztok za horúca prefiltrujeme, ochladíme a okyslíme 15 ml 25 % kyseliny octovej. Vyzrážané červené kryštálky (enol-forma) 2-(4'-aminofenyl)-indandiónu-(1,3) odsajeme a kryštaluje sa z toluénu. Získame žlté ihličky (keto-forma), ktoré sa topia za rozkladu pri 198 °C (Kofler). Výťažok je 92 % teórie.

2-(4'-Amino- α -naftyl)-indandión-(1,3)

a) Redukcia železom

Postup bol podobný ako pri príprave 2-(4'-aminofenyl)-indandiónu-(1,3) podľa spôsobu a). Rozdiel spočíva len v predĺžení reakčnej doby na 12 hodín. Izolácia produktu je tak isto rovnaká ako pri uvedenom postupe. 2-(4'-Amino- α -naftyl)-indandión-(1,3) je ťažko rozpustný vo všetkých organických rozpúšťadlách, okrem acetónu. Kryštalovaním z toluénu sa vyzráža vo forme žltých kryštálikov. Topí sa za rozkladu pri 230 °C (Kofler). Výťažok je 44 % teórie.

b) Alkoholátový prešmyk 4'-amino- α -naftalftalidu

Postup bol rovnaký ako pri prešmyku 4'-aminobenzalftalidu na 2-(4'-aminofenyl)-indandión-(1,3). Kryštálky získané kryštalizáciou z toluénu sa podobne ako pri postupe a) topia za rozkladu pri 230 °C (Kofler). Výťažok je 90 % teórie.

4'-Acetaminobenzalftalid

5,4 g (0,02 mólu) 4'-aminobenzalftalidu rozpustíme v 50 ml (0,49 mólu) anhydridu kyseliny octovej a 300 ml (5 mólu) ľadovej kyseliny octovej v banke so spätným chladičom. Reakčnú zmes zahrievame priamym plameňom na azbestovej sieťke. Po trojhodinovom varení necháme roztok vychladnúť, pričom sa postupne vylučuje surový produkt, ktorý po odfiltrovaní prekrýštalujeme z ľadovej kyseliny octovej. Získame žlté mikrokryštáliky o b. t. 285,5—286,5 °C (Kofler). Výťažok je 75—80 % teórie.

4'-Acetamino- α -naftalftalid

Postup je rovnaký ako pri príprave 4'-acetaminobenzalftalidu. Surový produkt po prekrýštalovaní z ľadovej kyseliny octovej dáva mikrokryštáliky o b. t. 282—282,5 °C (Kofler). Výťažok je 78 % teórie.

2-(4'-Acetaminofenyl)-indandión-(1,3)

5,4 g (0,019 mólu) 4'-acetaminobenzalftalidu a 1,4 g (0,06 mólu) kovového sodíka v 100 ml bezvodého metanolu necháme zreagovať podľa spôsobu b) prípravy 2-(4'-aminofenyl)-indandiónu-(1,3) alkoholátovým prešmykom zo 4'-aminobenzalftalidu. Reakčná doba je tu však dlhšia (1 hod.). 2-(4'-Acetaminofenyl)-indandión-(1,3) je ťažko rozpustný v etylalkohole, benzéne a v xyléne. Vykryštalovaný z etylalkoholu tvorí červené kryštáliky, ktoré sa topia za rozkladu okolo 232 °C (Kofler). Výťažok je 90 % teórie.

2-(4'-Acetamino- α -naftyl)-indandión-(1,3)

5 g (0,019 mólu) 4'-acetamino- α -naftalftalidu a 1,4 g (0,06 mólu) kovového sodíka v 100 ml bezvodého metanolu necháme zreagovať podľa vyššie uvedeného postupu prípravy 2-(4'-acetaminofenyl)-indandiónu-(1,3). Reakčná doba pri naftylanalógu je však oniečo dlhšia (1 ½ hod.). Prekrýštalovaním surového produktu zo xylénu získame žltohnedé mikrokryštáliky (keto-forma), ktoré sa topia za rozkladu pri 225 °C (Kofler). Výťažok je 88 % teórie.

Analytické údaje syntetizovaných zlúčenín uvádzame v tab. 1 a 2.

Ďakujeme J. Krskovi z analytického oddelenia Výskumného ústavu agrochemickej technológie za starostlivé vykonanie analýz.

Súhrn

Práca sa zapodieva syntézou nových neopísaných aminoderivátov a acetaminoderivátov benzalftalidu a α -naftalftalidu, ako aj 2-fenylindandiónu-(1,3) a 2-(α -naftyl)-indandiónu-(1,3). Aminoskopina, resp. acetaminoskopina sa nachádza na benzénovom alebo naftalénovom jadre v polohe 4'.

Študovala sa aj rýchlosť prešmyku derivátov benzalftalidu v závislosti od substituentov benzénového jadra benzalskupiny. V súhlase s teóriou bola potvrdená značne vyššia rýchlosť prešmyku pri 4'-aminobenzalftalide v porovnaní so 4'-nitrobenzalftalidom.

О ФТАЛИДАХ И ИНДАНДИОНАХ-(1,3) (IV)
 СИНТЕЗ НОВЫХ АМИНОДЕРИВАТОВ 2-ФЕНИЛ- ИЛИ 2-(α -НАФТИЛ)-
 -ИНДАНДИОНА-(1,3)

М. ФУРДИК, П. ГРНЧИАР, Э. ПОЛАКОВА

Кафедра органической химии и биохимии Естественного факультета Университета имени Коменского в Братиславе

Выводы

В работе обсуждается синтез новых неописанных аминодериватов и уксусных аминодериватов бензалфталида и α -нафталфталида а также и 2-фенилиндандиона-(1,3) и 2-(α -нафтил)-индандиона-(1,3). Амино или же уксусная группа находится на бензольном или же на нафталиновом ядре в положении 4'.

Была также исследована скорость перегруппировки производных бензалфталида в зависимости от субституентов бензольного ядра бензал-группы и согласно с теорией была подтверждена значительно высшая скорость перегруппировки при 4'-аминобензалфталида в сравнении с 4'-нитробензалфталидом.

Поступило в редакцию 1. 7. 1958 г.

ÜBER PHTALIDE UND INDANDIONE-(1,3) (IV)
 SYNTHESSE NEUER AMINODERIVATE DES 2-PHENYL- BZW.
 2-(α -NAPHTYL)-INDANDIONS-(1,3)

M. FURDÍK, P. HRNČIAR, E. POLÁKOVÁ

Lehrstuhl für organische Chemie und Biochemie der Naturwissenschaftlichen Fakultät an der Komenský-Universität in Bratislava

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelt die Synthese neuer bisher nicht beschriebener Aminoderivate des Benzalpthalids und des α -Naphtalpthalids, ebenso auch des 2-Phenyl-indandions-(1,3) und des 2-(α -Naphtyl)-indandions-(1,3). Die Amino- bzw. Acetaminogruppe befindet sich am Benzol- oder Naphtalinkern in der Stellung 4'.

Es wurde auch die Geschwindigkeit der Umlagerung der Derivate des Benzalpthalids in Abhängigkeit von den Substituenten des Benzolkerns der Benzalgruppe studiert und — in Übereinstimmung mit der Theorie — die bedeutend höhere Geschwindigkeit der Umlagerung beim 4'-Aminobenzalpthalid im Vergleich zum 4'-Nitrobenzalpthalid bestätigt.

In die Redaktion eingelangt den 1. 7. 1958

LITERATÚRA

1. Gabriel, Ber. 18, 2445 (1885). — 2. Furdík M., Hrnčiar P., Chem. zvesti 12, 464 (1958). — 3. Eskola, Lahikainen, Korhonen, Suomen Kemistilehti 20 B, 21 (1947); Chem. Abstr. 41, 7212 (1947).

Došlo do redakcie 1. 7. 1958