

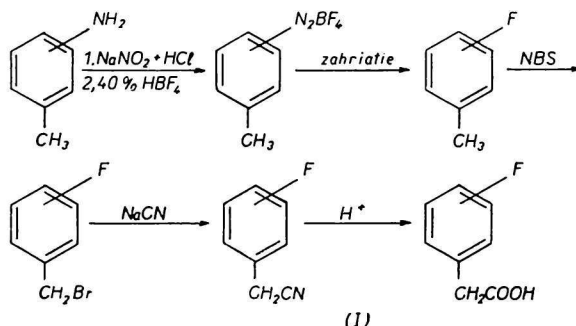
O FTALIDOCH A INDANDIÓNOCH-(1,3) (VII) 2-(FLUÓRFENYL)-INDANDIÓNY-(1,3)

PAVEL HRNČIAR

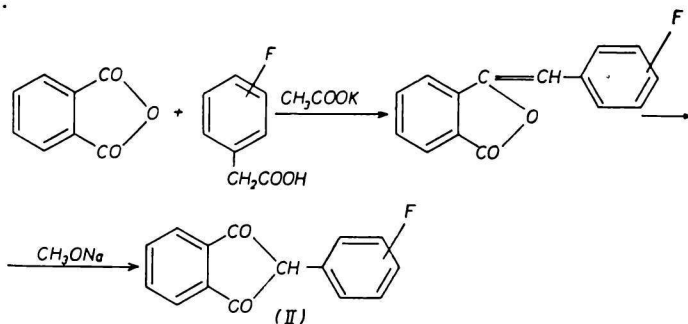
Katedra organickej chémie a biochémie Prírodovedeckej fakulty Univerzity
Komenského v Bratislave

Okolnosť, že 2-*p*-chlórfenylindandión-(1,3), resp. *p*-brómfenylindandión-(1,3) svojím hypoprotrombinemickým efektom prevyšujú účinnosť 2-fenylindandiónu-(1,3) [1, 2, 3, 4], dala nám podnet k príprave 2-fluórfenylderivátov indandiónu-(1,3), ktoré v literatúre doteraz neboli opísané.

Fluórfenylindandióny sme pripravili cez príslušné ftalidy [5]. Fluórfenyl-octové kyseliny potrebné na syntézu sme pripravili podľa [6], kde je opísaná príprava kyseliny *p*-fluórfenyl-octovej. Túto metódu sme aplikovali na prípravu kyseliny *o*-fluórfenyl-octovej a kyseliny *m*-fluórfenyl-octovej. Postup prípravy fluórfenyl-octových kyselín znázorňuje schéma I.

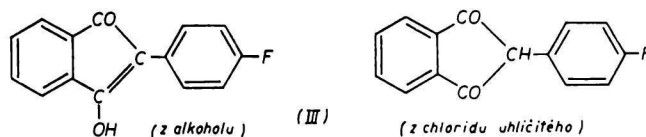


Kondenzáciou fluórfenyl-octových kyselín s anhydridom ftalovým sme získali príslušné ftalidy a ich prešmykom 2-(fluórfenyl)-indandióny-(1,3) (pozri schému II).



Pri 2-(*p*-fluórfenyl)-indandióne-(1,3) sme získali ketoformu i enloformu. Na príklad kryštalizáciou *p*-fluórfenylindandiónu z etylalkoholu sa získali červené.

ihličky (enolforma), prekryštalovaním z chloridu uhličitého žlté doštičky (ketoforma) (schéma III).



Ako ukazujú výsledky skúmania hypoprotrombinemického efektu, uskutočneného na Farmakologickom ústave Lekárskej fakulty UK, fluórované deriváty v porovnaní s 2-fenylinđandiónom-(1,3) sú približne trojnásobne účinnejšie. Presnejšie a podrobnejšie výsledky budú uverejnené neskoršie spolu s ďalšími preparátmi. Prehľad o pripravených ftalidoch a indandiónoch podáva tab. 1.

Tabuľka 1

Sumárny vzorec pripravovaných látok $C_{15}H_9O_2F$ ($M = 240,222$)

Názov látky	(Kofler) b. t. °C	Vý- ťaž- ky %	C		H		F	
			vypoči- tané	ziste- né	vypoči- tané	ziste- né	vypoči- tané	ziste- né
<i>o</i> -fluórbenzal- ftalid	154—155	70	75,01	74,91	3,78	4,34	7,85	8,22
<i>m</i> -fluórbenzal- ftalid	127—128	75	75,01	74,95	3,78	3,93	7,85	8,46
<i>p</i> -fluórbenzal- ftalid	142—143	72	75,01	75,76	3,78	4,15	7,85	8,27
2-(<i>o</i> -fluórfen- nyl)-indan- dión-(1,3)	149—151	93	75,01	74,88	3,78	3,98	7,85	8,36
2 (<i>m</i> -fluórfen- nyl)-indan- dión-(1,3)	159—160	96	75,01	75,27	3,78	4,16	7,85	8,71
2-(<i>p</i> -fluórfen- nyl)-indan- dión-(1,3)	121—122	96	75,01	75,03	3,78	4,04	7,85	8,79

Experimentálna časť

Príprava o-, m-, p-fluórtoluénu

Fluórtoluény sme pripravovali Schiemannovou reakciou, ktorú sme vykonali podľa [7].

Výťažky: o-fluórtoluénu 62 %, b. v. = 114 °C,
 m-fluórtoluénu 60 %, b. v. = 116 °C,
 p-fluórtoluénu 64 %, b. v. = 115,5 °C (všetko v zhode s literatúrou [9]).

Príprava o-, m-, p-fluórbenzylbromidu

K 33 g (0,3 mólu) príslušného fluórtoluénu v 50 ml CCl_4 pridáme 46 g (0,27 mólu) N-brómsukcínimidu a 0,2 g benzoylperoxydu. Zmes 3 hodiny refluxujeme pod spätným chladičom. Za tento čas vystúpi sukcinimid do hornej časti reakčnej zmesi. Po vychladnutí sukcinimid oddelíme filtráciou. Za atmosferického tlaku oddestilujeme chlorid uhličitý a nezreagovaný fluórtoluén. Príslušné fluórbenzylbromidy sme zachytili takto:

o-Fluórbenzylbromid pri 91—92 °C/20 mm Hg. Výťažok je 40 g, t. j. 74 %.

Pre $\text{C}_7\text{H}_6\text{FBr}$ ($M = 189,01$)

vypočítané	C = 44,45 %	H = 3,18 %
zistené	C = 44,36 %	H = 3,31 %
$n_D^{20} = 1,5468$		

m-Fluórbenzylbromid pri 91—92 °C/20 mm Hg. Výťažok je 42 g, t. j. 75 %.

Pre $\text{C}_7\text{H}_6\text{FBr}$ ($M = 189,01$)

vypočítané	C = 44,45 %	H = 3,18 %
zistené	C = 44,51 %	H = 3,40 %
$n_D^{20} = 1,5476$		

p-Fluórbenzylbromid pri 92—94 °C/20 mm Hg v zhode s literatúrou [6]. Výťažok je 43 g t. j. 76 %.

Príprava o-, m-, p-fluórbenzylkyanidu

Do roztoku 15 g (0,3 mólu) kyanidu sodného rozpusteného v 35 ml vody pridáme po častiach 40 g (0,22 mólu) fluórbenzylbromidu rozpusteného v 90 ml 96 % etylalkoholu. Zmes refluxujeme 3 až 3½ hodiny. Po vychladnutí vylúčenú soľ oddelíme, alkohol za atmosferického tlaku oddestilujeme a príslušný fluórbenzylkyanid od vylúcenej soli a vody oddelíme extrakciou dietyléterom. Po oddestilovaní éteru sme príslušné fluórbenzylkyanidy zachytili takto:

o-Fluórbenzylkyanid pri 114—117 °C/20 mm Hg. Výťažok je 22 g, t. j. 74 %.

Pre $\text{C}_8\text{H}_6\text{NF}$ ($M = 135,112$)

vypočítané	C = 71,06 %	H = 4,45 %	N = 10,13 %
zistené	C = 71,31 %	H = 4,28 %	N = 10,42 %
$n_D^{20} = 1,4986$			

m-Fluórbenzylkyanid pri 115—118 °C/20 mm Hg. Výťažok je 20 g, t. j. 70 %.

Pre C_8H_8NF ($M = 135,112$)

vypočítané	C = 71,06 %	H = 4,45 %	N = 10,13 %
zistené	C = 71,22 %	H = 4,31 %	N = 10,36 %
$n_D^{20} = 1,4987$			

p-Fluórbenzylkyanid pri 118—121 °C/20 mm Hg. Literatúra [6] udáva b. v. 120—129 °C/25 mm Hg. Výťažok je 20 g, t. j. 70 %.

Kyselina o-, m-, p-fluórfenyloctová

Do trojhrdlej banky opatrenej spätným chladičom a miešadlom dáme 27 g (0,2 mólu) príslušného fluórbenzylkyanidu, 30 ml 96 % kyseliny sírovej a 18 ml vody. Reakčnú zmes zahrejeme na sietke až do začatia reakcie, čo sa prejaví veľmi prudkým varom. Potom hydrolyzujeme za varu reakčnej zmesi 40—60 minút. Reakčnú zmes vylejeme do 200 ml vody, vyzrážanú surovú masu odsajeme a rozpustíme v kyslom uhličitanom sodnom. Vyzrážaním kyselinou soľnou sa vylúči príslušná kyselina chlórphenyloctová.

Kyselina *p*-fluórfenyloctová prekryštalovaním z vody tvorí šupinky o b. t. 86 °C v zhode s literatúrou [8]. Výťažok je 18—20 g, t. j. 65—68 %. Kyselina *m*-fluórfenyloctová tvorí šupinky zo zmesi benzén—petroléter o b. t. 45 °C (Kofler). Výťažok je 18 g, t. j. 65 %.

Pre $C_8H_7O_2F$ ($M = 154,135$)

vypočítané	C = 62,24 %	H = 4,57 %	F = 12,34 %
zistené	C = 62,41 %	H = 4,58 %	F = 12,63 %

Kyselina *o*-fluórfenyloctová kryštaluje z vody v podobe šupiniek o b. t. 64 °C (Kofler).

Pre $C_8H_7O_2F$ ($M = 154,135$)

vypočítané	C = 62,24 %	H = 4,57 %	F = 12,34 %
zistené	C = 62,57 %	H = 4,60 %	F = 13,22 %

o-, m-, p-Fluórbenzalftalid

Do 100 ml banky dáme 7,5 g (0,05 mólu) anhydridu ftalového, 7,5 g (0,05 mólu) príslušnej kyseliny fluórfenyloctovej a 0,3 g čerstvo pretaveného octanu draselného. Reakčnú zmes zahrejeme na 220 °C a pri tejto teplote necháme reakciu prebiehať 1 až 1½ hodiny. Potom reakčnú zmes vlejeme do 100 ml etylalkoholu. Surový produkt prekryštalujeme z etylalkoholu. Výťažok je 8—9 g, t. j. 70—75 % teórie.

2-(o-, m-, p)-Fluórfenylylindandión-(1,3)

K 4,8 g (0,02 mólu) príslušného fluórbenzalftalidu v 150 ml metylalkoholu pridáme 0,6 g sodíka a reakčnú zmes 1 hodinu zahrievame na vodnom kúpeli. Po vychladnutí roztok zneutralizujeme 20 % kyselinou soľnou. Vylúčenú zrazeninu odsajeme a *p*-, *m*-fluórfenylylindandión-(1,3) prekryštalujeme z etylalkoholu a 2-,*p*-fluórfenylylindandión-(1,3) z chloridu uhličitého.

Ďakujem prof. inž. Mikulášovi Furdíkovi za usmerňovanie pri práci.

Analýzy boli vykonané v analytickom oddelení Výskumného ústavu pre farmáciu a biochémii v Prahe, ako aj na Výskumnom ústave agrochemickej technológie v Bratislave. Za analýzy vyslovuje autor príslušným pracovníkom vďaka.

Súhrn

V práci sa opisuje príprava 2-(*o*-, *m*-, *p*-)fluórfenylindandiónu-(1,3) z príslušných ftalidov, ako aj príprava *o*-, *m*-, *p*-fluórfenyloctových kyselín.

О ФТАЛИДАХ И ИНДАНДИОНАХ-(1,3) (VII)
2-(ФТОРФЕНИЛ)-ИНДАНДИОНЫ-(1,3)

ПАВЕЛ ГРНЧИАР

Кафедра органической химии и биохимии Естественного факультета Университета имени Коменского

Выводы

В работе описывается приготовление 2-(*o*-, *m*-, *p*-)фторфенилиндандиона-(1,3) из соответствующих фталидов а также и *o*-, *m*-, *p*-фторфенилуксусных кислот.

Поступило в редакцию 28. 9. 1959 г.

ÜBER PHTALIDE UND INDANDIONE-(1,3) (VII)
2-(FLUORPHENYL)-INDANDIONE-(1,3)

PAVEL HRNČIAR

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

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die Herstellung von 2-(*o*-, *m*-, *p*-)Fluorphenylindandion-(1,3) aus den entsprechenden Phtaliden, ebenso auch die Herstellung der *o*-, *m*-, *p*-Fluorphenyllessigsäuren beschrieben.

In die Redaktion eingelangt den 28. 9. 1959

LITERATÚRA

1. Litwan F., Stoll W., Brit. patent 748 251 (1957). — 2. Friedman L., Schapiro S. L., Geiger K., USA patent 2 847 474 (12. 8. 1958); C. A. 53, 4245 (1959). — 3. Krey H. G., Pharmazie 13, 619 (1958). — 4. Dam H., Sondergoord E., Acta Physiol. Scand. 31, 376 (1954). — 5. Furdík M., Hrnčiar P., Chem. zvesti 12, 464 (1958). — 6. Berger R. S., Jacobson A. F., Kondritzer A. A., J. org. Chem. 22, 451 (1957). — 7. Hudlický M., *Chemie organických sloučenin fluoru*, Praha 1958, 95. — 8. Dippy J. F. J., Williams R. F., J. Chem. Soc. 1934, 1466. — 9. Schiemann G., Ber. 62, 1798 (1929).

Do redakcie došlo 28. 9. 1959

Adresa autora:

Prom. chemik Pavel Hrnčiar, Bratislava, Šmeralova 2, Katedra organickej chémie a biochémie Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského.