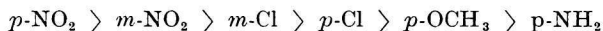


**O FTALIDOCH A INDANDIÓNOCH-(1,3) (X)
KONDENZÁCIE ANHYDRIDU FTALOVÉHO S KYSELINAMI
ARYLOCTOVÝMI V PODMIENKACH PERKINOVEJ REAKCIE**

PAVEL HRNČIAR

Katedra organickej chémie a biochémie Prírodovedeckej fakulty Univerzity
Komenského v Bratislave

Pri reakciách aromatických zlúčenín sa stretávame s dôležitou súvislosťou: rovnaké substituenty na aromatickom kruhu rovnako pôsobia na rozličné reakcie. Napríklad konštanty acidity aromatických kyselín klesajú bez výnimky v tomto poradí substituentov:



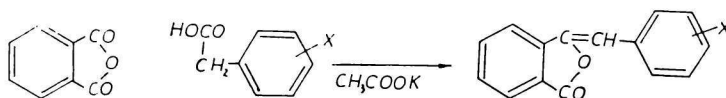
Uvedené poradie je rovnako platné, či ide o kyseliny benzoové, kyseliny fenyloctové, fenoly alebo o anilíniový ión. Rovnaká postupnosť platí aj pre hydrolýzu esterov kyseliny benzoovej. Podobnú postupnosť, zostavenú na základe reakčnej rýchlosti Cannizzarovej reakcie substituovaných benzaldehydov, uvádza i H. Weisberger [1]. Toto poradie možno pozorovať napríklad aj pri Perkinovej reakcii so substituovaným benzaldehydom a acetaldehydom [2].

V tejto práci sme si vzali za úlohu popri príprave nových ftalidov vyšetriť — aspoň kvalitatívne — či podobná súvislosť neexistuje, a ak jestvuje, do akej miery sa uplatňuje medzi disociačnou konštantou kyselín aryloctových a ich kondenzačnou schopnosťou s anhydridom ftalovým v podmienkach Perkinovej kondenzácie. Za tým účelom sme prešetrovali len kondenzačné schopnosti monosubstituovaných kyselín aryloctových. Prv než začneme hodnotiť vplyv substituenta na priebeh kondenzácie, všimnime si, ako ovplyvňuje disociačnú konštantu kyselín aryloctových.

Pri rozbere vplyvu substituentov zavedených na aromatický kruh kyselín aryloctových nájdeme doklady o tom, že mezoméry, indukčný i priamy efekt podľa svojho charakteru ovplyvňujú konštanty kyslosti. Na hodnotách pre *m*-substituované a *p*-substituované kyseliny sa prejavujú predovšetkým známe všeobecné vplyvy polaritv: elektropozitívne skupiny (s *+I* efektom) vždy zoslabujú a elektronegatívne substituenty (s *-I* a *-M* efektom) zosilňujú konštantu kyslosti. Kým pri substituovaných kyselinách paraínkarbónových rozdiel kyslosti medzi nesubstituovanou a substituovanou kyselinou sa vo všeobecnosti pripisuje indukčnému efektu, pri substituovaných aromatických kyselinách prichádza do úvahy aj mezoméry efekt. Snáď len pri *m*-substituovaných aromatických kyselinách možno tento efekt v prvom priblížení zanedbať. Avšak pri *p*-substituovaných kyselinách a najmä pri

takých, ktoré majú voľný elektrónový pár a pôsobia ako $+M$ substituenty, nesmieme na spomínaný efekt zabúdať. Bližšie o tom pozri v [3].

Pri štúdiu schopností kondenzácie substituovaných kyselín aryloctových sme vzali do úvahy zákonitosti platné pre kyslosť kyselín a na základe experimentálne zistených skutočností sme porovnávali, do akej miery sa uvedené efekty uplatňujú aj pri kondenzácii substituovaných kyselín fenylactových s anhydridom kyseliny ftalovej v podmienkach Perkinovej kondenzácie (schéma 1):



Pre sledovanie súvislosti medzi kondenzačnou schopnosťou substituovaných kyselín fenylactových a ich disociačnou konštantou vzali sme do úvahy len *m*-substituované a *p*-substituované kyseliny, pretože pri kondenzácii *o*-substituovaných kyselín sa uplatňujú efekty, ktoré pôsobia na krátku vzdialenosť (efekt stérický, priamy). Tieto efekty sú inej povahy, a preto sa nedajú vystihnúť tými istými zákonitosťami ako efekty, ktoré sa uplatňujú pri *m*-substituovaných a *p*-substituovaných kyselinách.

V našich pokusoch sme hľadali optimálne teplotné podmienky pre rôzne substituované kyseliny fenylactové, pričom sme zistili, že substituenty ovplyvňujú priebeh kondenzácie kvalitatívne rovnakým spôsobom ako disociačnú konštantu kyselín, t. j. čím vyššia je disociačná konštantka kyselín, tým ľahšie prebieha kondenzácia, čiže prebieha pri nižšej teplote.

Pri práci sme postupovali takto: Experimentálne sme zistili optimálne teplotné podmienky pre priebeh kondenzácie týchto kyselín: fenylactová, *p*-fluórphenylactová, *m*-chlórphenylactová, *p*-brómphenylactová, *m*-nitrophenylactová, *p*-nitrophenylactová, *p*-metoxyphenylactová a *p*-metylphenylactová.

Optimálne teplotné hodnoty sme zisťovali tak, že sme reakcie uskutočňovali pri rôznych teplotách za tú istú reakčnú dobu. Výsledky uvádzame v tab. 1. Teplotu sme udržiavali v rozmedzí 2—3 °C kontaktným regulačným teplomerom. Pri porovnávaní s disociačnými konštantami sme namiesto skutočných disociačných konštant vzali pomer disociačnej konštanty *K* substituovanej kyseliny fenylactovej k disociačnej konštantke *K*₀ nesubstituovanej kyseliny fenylactovej. Experimentálne zistené optimálne hodnoty teploty sme v závislosti od *K*/*K*₀ naniesli na semilogaritmický papier, kde zistené hodnoty sa nachádzajú blízko priamky

$$y(t') = a \cdot t' + b \quad (1)$$

Pretože hodnoty ležia na priamke na semilogaritmickom papieri, vzťah medzi premennými *K*/*K*₀, *t* bude mať tvar

$$K/K_0 = A \cdot t^B \quad (2)$$

Tabuľka 1

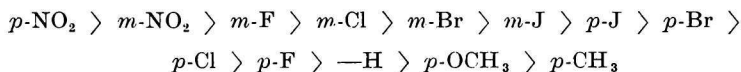
Výťažky ftalidov v % pri kondenzácii $X-C_6H_4-CH_2-COOH$ s anhydridom ftalovým pri rôznych teplotách

$t = ^\circ C$ X =	170	175	180	185	190	195	200	210	215	220	225	230	235	240	245	250	260
$p-NO_2$	39-41	46-48	44-46	41-42	36-37					71-73	68-71						
$m-NO_2$				38-40	50-53	65-68	72-74	60-63	70-71	64-66	68-69	64-66					
$p-Cl$											63-65	65-68	64-66				
$p-Br$												68-69	71-73	70-71			
$p-F$												68-69	71-73	38-40	45-48		
H																30-35	
$p-CH_3O$																45-48	
$p-CH_3$																30-35	40-42

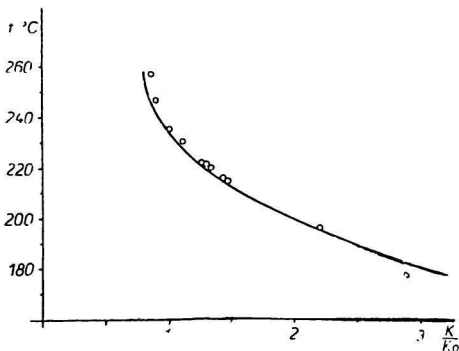
Tabuľka 2

$t = ^\circ C$	K/K_0	$\log t$	h	$\log t \cdot \log h$	$(\log t)^2$
180	2,89	2,25527	0,46090	1,03945	5,08624
200	2,21	2,30103	0,34439	0,79245	5,29474
220	1,48	2,34242	0,17026	0,39882	5,48693
225	1,33	2,35218	0,12385	0,29132	5,53275
230	1,16	2,36173	0,06446	0,15224	5,57777
235	1,00	2,37107	0,00000	0	5,62197
245	0,89	2,38917	-0,05061	-0,12092	5,70813
260	0,87	2,41497	-0,06048	-0,14606	5,83203
		18,78784	1,05277	2,40730	44,14061

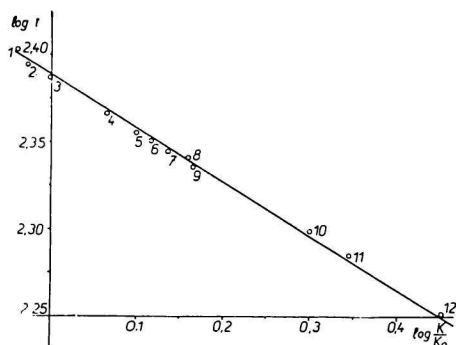
z práce [4] a sú zachytené v tab. 3, v ktorej sú i všetky kyseliny, s ktorými sme uskutočňovali kondenzácie. Pokiaľ ide o stanovenie optimálnej reakčnej teploty, treba poznamenať, že v mnohých prípadoch zmena teploty o 10 °C smerom nahor nemala podstatný vplyv na zmenšenie výťažkov. V tabuľkách i na grafoch sú zachytené teploty približne najnižšie, pri ktorých beží reakcia optimálne. Zvýšenie teploty o 15—20 °C, niekde i menej má za následok zníženie výťažkov, najmä pri kyselinách, ktoré majú $K/K_0 > 1$. Pri kyselinách, kde K/K_0 je menšie než 1, zvýšenie teploty nemá v podstate vplyv na zníženie výťažkov, pretože tieto kyseliny už tak ľahko nedekarboxylujú. Kým pri kyselinách s $K/K_0 > 1$ je nebezpečenstvo ľahkej dekarboxylácie, v dôsledku čoho sa nedosahujú dobré výťažky príslušných ftalidov kyseliny *p*-nitrofenyloctovej a *o*-nitrofenyloctovej, pri kyselinách s $K/K_0 < 1$ znižovaním tejto hodnoty rapídne klesá i kondenzačná schopnosť a je veľmi pravdepodobné, že kondenzácia s kyselinami dimetylfenyloctovými nebude prebiehať, zatiaľ čo s kyselinami dimetoxifyenyloctovými pôjde pravdepodobne tak dobre ako s kyselinou fenyloctovou (tieto kyseliny majú totiž približne rovnaké disociačné konštanty). Na základe dosiahnutých výsledkov možno povedať, že celková súhra efektov, ktorá určuje silu tej-ktorej kyseliny fenyloctovej, ovplyvňuje podobným spôsobom aspoň kvalitatívne i kondenzačnú schopnosť týchto kyselín (ide o *m*-substituované a *p*-substituované kyseliny). Podľa toho, ako substituenty ovplyvňujú priebeh reakcie, možno ich zostaviť do tohto poradia:



Pritom treba poznamenať, že rozdiely v kondenzačnej schopnosti medzi susednými halogénmi sú také malé, že sa dajú len veľmi ťažko postrehnúť. Avšak pri precíznom uskutočnení reakcie možno ich zachytiť s výnimkou rozdielov medzi kondenzačnou schopnosťou kyseliny *m*-chlór-fenyloctovej, *m*-bróm-fenyloctovej a medzi kondenzačnou schopnosťou kyseliny *p*-bróm-fenyloctovej, *p*-chlór-fenyloctovej, kde sú minimálne. Zato však rozdiely medzi kondenzačnou schopnosťou kyseliny *p*-metoxifyenyloctovej a *p*-metylfenyloctovej sú veľké, hoci sa veľmi nelíšia v disociačnej konstante. Závislosti K/K_0 a t sú uvedené na grafe 1 a závislosti $\log t$ a $\log K/K_0$ na grafe 2.



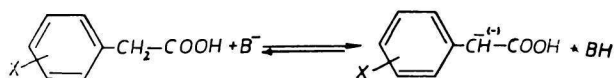
Graf 1. Závislosť medzi kondenzačnou teplotou kyselín X-fenyloctových a K/K_0 . Vyšetřované kyseliny v poradí zhora: X = *p*-nitro-, *m*-nitro-, *m*-chlór-, *m*-bróm-, *m*-jód-, *p*-jód-, *p*-bróm-, *p*-chlór-, *p*-fluór-, H—, *p*-CH₃O—, *p*-CH₃—.



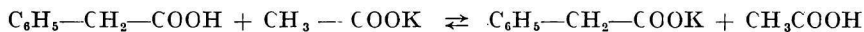
Graf 2. Závislosť medzi $\log t$ a $\log K/K_0$ (h) pri kondenzácii kyselín X-fenyloctových. X = 1. *p*-CH₃—, 2. *p*-CH₃O—, 3. H—, 4. *p*-F—, 5. *p*-Cl—, 6. *p*-Br—, 7. *p*-J—, 8. *m*-J—, 9. *m*-Cl—, 10. *o*-J—, 11. *m*-NO₂—, 12. *p*-NO₂—.

Na grafe 1, ako aj v tab. 3 možno pozorovať, že kyseliny s disociačnou konštantou väčšou, než akú má kyselina fenylactová, kondenzujú sa lepšie a ich kondenzačná schopnosť stúpa dosť pravidelne so stúpajúcou disociačnou konštantou. Pri vysokých hodnotách disociačnej konštanty príslušnej kyseliny fenylactovej (kyselina *p*-nitrofenylactová) je však už nebezpečenstvo dekarboxylácie kyselín, ktorá prebieha kondenzačnú teplotu. Touto problematikou sa zaoberáme v práci [13]. Pri disociačnej konštante, menšej než akú má kyselina fenylactová, kondenzačná schopnosť rapídne klesá so znižovaním disociačnej konštanty. O kondenzačnej schopnosti *o*-substituovaných kyselín fenylactových možno povedať, že ich kondenzácie prebiehajú približne pri rovnakej teplote (pozri tab. 3) s výnimkou kyseliny *o*-fluórphenylactovej, kde kondenzácia prebieha lepšie, t. j. stérický efekt, ktorý brzdí kondenzačnú schopnosť, je vyrovnávaný +*M* efektom, klesajúcim od fluóru k jódu (disociačné konštanty kyselín od *o*-fluórphenylactovej cez *o*-chlórphenylactovú, *o*-brómphenylactovú k *o*-jódfenylactovej kyseline stúpajú).

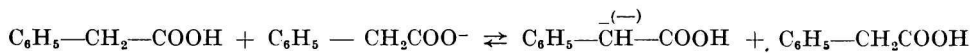
Ak si položíme otázku, na ktorý stupeň reakčného mechanizmu Perkinovej kondenzácie na základe uvedeného prevažne vplyva substituent na benzénovom jadre kyseliny, musíme dať odpoveď, že je to prvý stupeň. K vytvoreniu prvého stupňa, t. j. k vytvoreniu karbaniónu najpravdepodobnejšie dochádza z nedisociovej kyseliny (schéma 2):



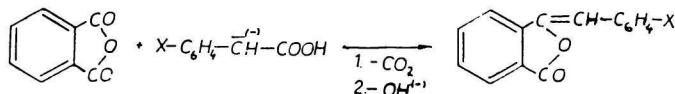
pretože odštiepenie α -vodíka z aniónu kyseliny, teda disociácia kyselín arylactových do druhého stupňa je nepravdepodobná, keďže karboxylátový anión svojím indukčným a mezomérnym účinkom pôsobí proti odštiepeniu α -vodíka. Tretí prípad, o ktorom by sme azda mohli uvažovať, je takisto nepravdepodobný, t. j. že by sa najprv z kyseliny vytvoril anhydrid a z neho potom karbanión. O tom sme sa presvedčili konkrétne zahrievaním kyseliny fenylactovej s octanom draselným. Jedinú premenu, ktorú sme tu pozorovali, bolo zachytenie malého množstva kyseliny octovej, t. j. došlo k rovnováhe (schéma 3):



Popri tejto rovnováhe dochádza pri reakcii k ďalšej rovnováhe (schéma 4):



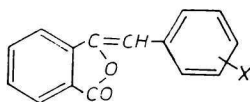
Z hľadiska energetického je tvorba karboxylátového iónu pravdepodobnejšia, avšak rovnováha sa reakciou karbaniónu s anhydridom ftalovým posúva na pravú stranu (schéma 5):



Substituent na aromatickom kruhu podľa svojho charakteru vplyva na priebeh reakcie, a to pôsobením na stav energie tak, že svojím indukčným a mezomérnym účinkom mení rozdiel obsahu medzi východiskovým a v našom prípade prechodným stavom, t. j. podporuje alebo sťažuje odštiepenie α -vodíka v porovnaní s nesubstituovanou kyselinou fenylactovou.

Záverom treba poznamenať, že kondenzácie s niektorými uvedenými kyselinami už predtým robili aj iní autori. Napríklad uskutočnila sa kondenzácia s kyselinou fenylactovou [5], s kyselinami metylfenylactovými [6—8], s kyselinou *o*-metoxyfenylactovou a *p*-metoxyfenylactovou [9], s kyselinou *p*-jódfenylactovou [10] a s kyselinou *p*-nitrofenylactovou [11]. Takisto vyšlo krátke oznámenie o príprave chlórbenzalfalidov a bróm-benzalfalidov, avšak bez opisu prípravy [12]. Ostatné deriváty neboli doteraz v literatúre opísané. Prehľad o pripravených ftalidoch a ich analytické údaje podáva tab. 4.

Tabuľka 4



X =	M	B. t. °C (Kofler)	X teoreticky	X zistené	C		H	
					teoreticky	zistené	teoreticky	zistené
H		99–100						
<i>o</i> -F	240	154–55	7,85	8,22				
<i>m</i> -F	240	127–28	7,85	8,46				
<i>p</i> -F	240	142–43	7,85	8,27				
<i>o</i> -Cl	257	166–168	13,81	13,92				
<i>m</i> -Cl	257	155–156	13,81	13,76				
<i>p</i> -Cl	257	152–153	13,81	13,63				
<i>o</i> -Br	301	156–157	26,55	26,18				
<i>m</i> -Br	301	155–156	26,55	26,28				
<i>p</i> -Br	301	161–162	26,55	26,33				
<i>o</i> -J	348	154–155	36,40	36,61				
<i>m</i> -J	348	161–162	36,40	36,53				
<i>p</i> -J	348	173–175	36,40	36,16				
<i>o</i> -NO ₂	267	199–201	5,25 (N)	5,38 (N)				
<i>m</i> -NO ₂	267	249–250	5,25 (N)	5,41 (N)				
<i>p</i> -NO ₂	267	222–223	5,25 (N)					
<i>o</i> -CH ₃	236	136–138			81,30	81,47	5,08	5,13
<i>m</i> -CH ₃	236	152–153			81,30	81,29	5,28	5,16
<i>p</i> -CH ₃	236	154–155			81,3	81,52	5,08	5,31
<i>o</i> -OCH ₃	252	155–156			76,2	76,32	4,8	4,71
<i>p</i> -OCH ₃	252	147–149			76,2	76,15	4,8	4,89

Dosiahnuté výsledky umožňujú predpovedať, s ktorými substituovanými kyselinami fenylactovými možno robiť kondenzácie týchto kyselín s anhydridom ftalovým (prípadne aj s inými anhydridmi podobných vlastností za podmienok uvedených v experimentálnej časti).

Experimentálna časť

Príprava o-, m-, p-X-benzalftalidu



Do 100 ml banky opatrenej dvakrát vŕtanou zátkou, v ktorej je teplomer siahajúci až po dno banky a ohnutá trubica pre odvod vody, dá sa 0,05 mólu anhydridu ftalového, 0,051 mólu príslušnej kyseliny X-fenyloctovej a 0,3 g čerstvo pretaveného octanu draselného. Reakčná zmes sa zahreje na teplotu uvedenú v tab. 3. Pri tejto teplote sa nechá reakcia prebiehať po dobu, ktorá je uvedená v tab. 3. Potom sa reakčná zmes vleje do 100 ml etylalkoholu (s výnimkou ak $X = \text{NO}_2$).

Surový produkt sa prekryštaluje z etylalkoholu. Nitrobenzalftalidy sa kryštalujú z kyseliny octovej. Výťažky príslušných ftalidov sa uvádzajú v tab. 3 a analytické údaje v tab. 4.

Ďakujem prof. inž. M. Furdíkovi za pripomienky a za záujem o túto prácu.

Ďakujem J. Krskovi z Výskumného ústavu agrochemickej technológie organických látok v Bratislave za starostlivé vykonanie analýz.

Súhrn

Sledoval sa vplyv substituentov monosubstituovaných kyselín fenyloctových na kondenzačnú schopnosť týchto kyselín s anhydridom ftalovým v podmienkach Perkinovej kondenzácie. Pri pokusoch sa zistilo, že kondenzačná schopnosť závisí od substituenta, pričom kondenzácie sú kvalitatívne podobne ovplyvňované ako disociačné konštanty kyselín, t. j. so stúpajúcou kyslosťou kyselín stúpa kondenzačná schopnosť. Na základe experimentálnych zistení sa odvodil vzťah medzi kondenzačnou teplotou a K/K_0 , resp. $\log t$ a $\log K/K_0$:

$$\log t = \frac{b - \log K/K_0}{a},$$

kde K je disociačná konštanta substituovanej kyseliny fenyloctovej, K_0 disociačná konštanta kyseliny fenyloctovej, a a b sú konštanty zistené experimentálne.

О ФТАЛИДАХ И ИНДАНДИОНАХ-(1,3) (X)

КОНДЕНСАЦИЯ ФТАЛЕВОГО АНГИДРИДА С ПРИМЕНЕНИЕМ АРИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ ПЕРКИНА

ПАВЕЛ ГРНЧИАР

Кафедра органической химии и биохимии Естественного факультета
Университета им. Коменского в Bratislave

Изучалось влияние заместителей у монозамещенных фенилуксусных кислот на конденсационную способность этих кислот с фталевым ангидридом в условиях конденсации Перкина. При произведении этих экспериментов определилось, что конденсационная способность зависит от заместителя, причем влияние на конденсации и константы

диссоциации кислот качественно подобные т. е. с повышающейся кислотностью кислот тоже растет конденсационная способность. На основании экспериментальных данных отвлелось отношение между температурой конденсации и K/K_0 , или же $\log t$ и $\log K/K_0$: $\log t = \frac{b - \log K/K_0}{a}$, где K = константа диссоциации замещенной фенилуксусной кислоты, K_0 = константа диссоциации фенилуксусной кислоты, a и b = постоянные определенные экспериментально.

Поступило в редакцию 6. 6. 1961 г.

ÜBER PHTHALIDE UND INDANDIONE-(1,3) (X) KONDENSATION DES PHTHALSÄUREANHYDRIDS MIT ARYLESSIGSÄUREN UNTER BEDINGUNGEN DER PERKINSCHEN REAKTION

PAVEL HRNČIAR

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

Der Autor untersuchte den Einfluss der Substituenten bei monosubstituierten Phenylelessigsäuren auf die Kondensationsfähigkeit dieser Säuren mit Phthalsäureanhydrid unter Bedingungen der Perkinschen Kondensation. Bei der Durchführung dieser Versuche wurde festgestellt, dass die Kondensationsfähigkeit abhängig ist vom Substituenten, wobei die Kondensationen qualitativ ähnlich beeinflusst werden wie die Dissoziationskonstanten der Säuren, d. i. mit steigender Acidität der Säuren steigt die Kondensationsfähigkeit an. Auf der Grundlage der experimentellen Feststellungen wurde die Beziehung zwischen der Kondensationstemperatur und K/K_0 abgeleitet, resp. $\log t$ und $\log K/K_0$:

$$\log t = \frac{b - \log K/K_0}{a},$$

worin K = die Dissoziationskonstante der substituierten Phenylelessigsäure, K_0 = die Dissoziationskonstante der Phenylelessigsäure, a und b = experimentell festgestellte Konstanten.

In die Redaktion eingelangt den 6. 6. 1961

LITERATÚRA

1. Weisberger H., Hase R., J. Am. Chem. Soc. 1934, 53. — 2. Johnson I. R. *Organic Reactions I*, London 1942, 218. — 3. Ingold C. K., *Otázky struktury a mechanismu v organické chemii*, Praha 1957, 664—676. — 4. Dippy I. F. I., Chem. Rev. 25, 151 (1939). — 5. *Organic Syntheses*, Coll. vol. II, New York 1947, 61. — 6. Bethmann F., Ber. 32, 1104 (1899). — 7. Heilmann E., Ber. 23, 3159 (1890). — 8. Krey H. G., Pharmazie 13, 619 (1958). — 9. Horeau A., Jacques J., Bull. soc. chim. France 1948, 53. — 10. Koelsch F., J. Am. Chem. Soc. 58, 1329 (1936).
11. Leupold E., Ber. 54, 2837 (1901). — 12. Eckstein M., Kocwa A., Lubimowski B., Dissertationes Pharm. 9, 325 (1957). — 13. Hrnčiar P., Acta Facult. rer. natur. Univ. Comenianaе (Chim.) (v tlači).

Do redakcie došlo 6. 6. 1961

Adresa autora:

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