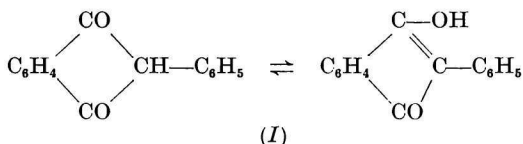


O FTALIDOCH A INDANDIÓNOCH-(1,3) (XII)
SUBSTITÚCIE 2-(HALOGÉN FENYL)-INDANDIÓNOV-(1,3) CHLÓROM,
BRÓMOM A RODÁNVOU SKUPINOU V POLOHE 2

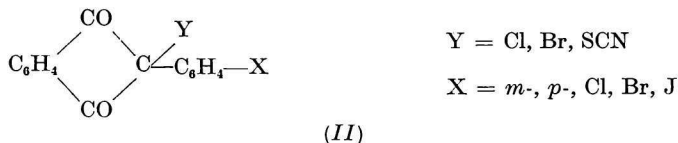
PAVEL HRNČIAR

Katedra organickej chémie a biochémie Prírodovedeckej fakulty
 Univerzity Komenského v Bratislave

Pri sledovaní vzťahu chemickej štruktúry indandiónov k ich antikoagulačnej účinnosti D. Molho [1] tvrdil, že len tie deriváty fenylandandiónu-(1,3) sú hypoprotrombinemicky účinné, kde je možnosť keto-enolovej tautómie (schéma 1):



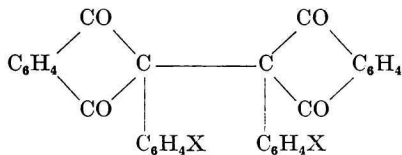
Najnovšie práce G. J. Vanaga a spolupracovníkov [2, 3] ukázali, že hypoprotrombinemický efekt si zachovávajú aj také deriváty, kde možnosť keto-enolovej tautómie nie je. Uvedení autori zistili, že 2-fenylandandióny-(1,3) substituované v polohe 2 brómom, chlórrom alebo rodánovou skupinou sú hypoprotrombinemicky účinné. 2-Rodán-2-fenylandandión-(1,3) svojím hypoprotrombinemickým efektom prevyšuje 2-fenylandandión-(1,3). Ako ukázali naše predchádzajúce pokusy [4], v súhlase s inými autormi 2-(*p*-halogénfenylandandión)-(1,3) svojím hypoprotrombinemickým efektom sú omnoho účinnejšie než samotný 2-fenylandandión-(1,3). Za účelom farmakologického preskúšania pripravili sme 2-chlórderiváty, 2-brómderiváty a 2-rodánové deriváty 2-(*m*-halogénfenylandandión)-(1,3) a 2-(*p*-halogénfenylandandión)-(1,3) (schéma 2):



Pri príprave 2-chlór-2-(halogénfenylandandión) sme chloráciu vykonali sulfurylchloridom podobným spôsobom, aký sme použili pri príprave 2-chlór-2-naftylindandiónov-(1,3) [5]. Tento spôsob sa nám aj v tomto prípade osvedčil lepšie než chlorácia chloridom fosforečným, ktorou bol pripravený 2-chlór-2-fenylandandión-(1,3).

2-Bróm-2-(halogénfenylandandión)-(1,3) sme pripravili bromáciou príslušných halogénfenylandandiónov elementárnym brómom, a to jednak v chloroforme, jednak v prostredí kyseliny octovej.

2-Rodán-2-(halogénfeny)-indandióny-(1,3) sme pripravili buď z 2-chlór-2-(halogénfeny)-indandiónov-(1,3) alebo z 2-bróm-2-(halogénfeny)-indandiónov-(1,3) podľa Vanaga, a to pôsobením rodanidu draselného v prostredí 99 %-ného etylalkoholu pri teplote 25—30 °C. V prípade jódfenyindandiónov sme reakciu vykonali pre lepšiu rozpustnosť v dioxáne. Pri hľadani optimálnych podmienok pre reakciu sme zistili, že ak sa reakcia uskutoční za refluxovania, namiesto rodánových derivátov vznikajú bisderiváty pri dlhšom zahrievaní až v kvantitatívnom výťažku (schéma 3):



(III)

Podobný bisderivát vzniká za spomínaných podmienok aj pri nesubstituovanom 2-fenyindandióne-(1,3), pravda, oniečo ťažšie. Vznikom bisderivátov sme sa zaoberali z teoretického aspektu v prácach [5, 6].

Prehľad o pripravených derivátoch podáva tab. 1 a 2.

Ako sa zistilo pri farmakologickom výskume uvedených zlúčenín, 2-chlórderiváty, 2-brómderiváty, 2-rodánové deriváty 2-(*p*-halogénfeny)-indandiónu-(1,3) si zachovávajú antikoagulačnú účinnosť. Podrobnejšie sa o tom zmienime v inej našej práci.

Experimentálna časť

2-Chlór-2-(halogénfeny)-indandión-(1,3)

V banke opatrenej spätným chladičom zahrievame za refluxu 0,02 mólu príslušného 2-(halogénfeny)-indandiónu-(1,3) v 150 ml chloroformu. Do roztoku pridáme 0,03 mólu sulfurylchloridu v 25 ml chloroformu a reakčnú zmes necháme 10 minút reagovať. Po vychladnutí a polhodinovom státi prilejeme 70 ml 90 % etylalkoholu. Oddestilujeme 2/3 rozpúšťadiel. Vylúčený surový produkt prekryštalujeme zo zmesi chloroform—etylalkohol (1 : 5). Analytické údaje sú uvedené v tab. 1.

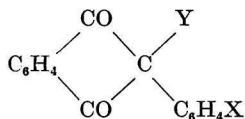
2-Bróm-2-(halogénfeny)-indandión-(1,3)

K 0,02 mólu 2-(halogénfeny)-indandiónu-(1,3) v 70 ml chloroformu pridáme 0,025 mólu brómu za teploty miestnosti. Reakčnú zmes necháme stáť 1 hodinu, načo vykonáme izoláciu postupom uvedeným pre chlórderiváty.

2-Rodán-2-(halogénfeny)-indandión-(1,3)

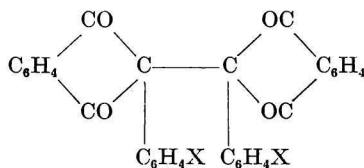
K 0,01 mólu 2-bróm-2-(halogénfeny)-indandiónu-(1,3), resp. 2-chlór-2-(halogénfeny)-indandiónu-(1,3) v 50 ml 99 % etylalkoholu, resp. dioxánu pridáme 0,02 mólu rodanidu draselného v 10 ml etylalkoholu. Reakčnú zmes necháme 30—40 minút reagovať pri

Tabuľka 1



X	Y	M	% X		% Y		B. t. °C (Kofler)	Výťažok v %
			teoretic- ky	zistené	teoretic- ky	zistené		
<i>m</i> -Cl	Cl	291	12,20	11,09	12,2	11,9	118—120	76
<i>p</i> -Cl	Cl	291	12,20	12,3	12,2	12,3	93—95	78
<i>m</i> -Cl	Br	335	10,60	10,75	23,85	23,68	95—96	72
<i>p</i> -Cl	Br	335	10,60	10,83	23,95	23,95	94—95	74
<i>m</i> -Cl	SCN	313	11,05	10,81	4,45 (N)	4,26 (N)	129—131	82
<i>p</i> -Cl	SCN	313	11,05	11,91	4,45 (N)	4,78 (N)	128—129	81
<i>m</i> -Br	Cl	335	23,85	23,61	10,60	10,51	116—118	74
<i>p</i> -Br	Cl	335	23,85	23,95	10,60	10,91	112—113	70
<i>m</i> -Br	Br	380	21,05	21,20	21,05	21,20	110—112	68
<i>p</i> -Br	Br	380	21,05	21,50	21,05	21,50	116—117	70
<i>m</i> -Br	SCN	358	22,35	22,00	3,90 (N)	4,14 (N)	126—128	80
<i>p</i> -Br	SCN	358	22,35	22,65	3,90 (N)	4,32 (N)	130—132	82
<i>m</i> -J	Cl	383	33,16	33,56	9,00	8,75	110—112	75
<i>p</i> -J	Cl	383	33,16	32,91	9,00	9,15	114—115	74
<i>m</i> -J	Br	427	29,75	29,51	18,72	18,63	114—116	72
<i>p</i> -J	Br	427	29,75	29,81	18,72	19,10	120—122	74
<i>m</i> -J	SCN	405	31,35	31,48	3,45 (N)	3,12 (N)	138—141	82
<i>p</i> -J	SCN	405	31,35	31,12	3,45 (N)	3,67 (N)	134—136	81

Tabuľka 2

 $C_{30}H_{16}O_4X_2$

X	M	% X		B. t. °C (Kofler)	Výťažok v %
		teoreticky	zistené		
<i>m</i> -Cl	501	14,13	14,63	230—232	75—78
<i>p</i> -Cl	501	14,13	14,38	226—228	74—76
<i>m</i> -Br	600	26,70	26,61	227—229	73—74
<i>p</i> -Br	600	26,70	26,84	227—228	72—74
<i>m</i> -J	694	36,60	36,82	224—226	64—68
<i>p</i> -J	694	36,60	36,38	225—227	63—65

teplote 25—30 °C za občasného pretrepania. Vylúčenú zrazeninu odsajeme a premyjeme vodou. Surový produkt prekryštalujeme z etylalkoholu. Výťažky a bod topenia, ako aj analytické údaje uvádzame v tab. 1.

Ďakujem prof. inž. M. Furdíkovi za pripomienky a záujem o prácu. Ďakujem J. Krskovi z Výskumného ústavu agrochemickej technológie v Bratislave a J. Grňákovej z Laboratória chémie PFUK v Bratislave za vykonanie analýz.

Súhrn

Za účelom farmakologického preskúšania pripravili sme 2-chlór-, 2-bróm-, 2-rodán-, 2-(halogénfenyl)-indandióny-(1,3). Pri výmene halogénu v polohe 2 za rodánovú skupinu sa zistilo, že za zvýšenej teploty vznikajú namiesto rodánových derivátov príslušné deriváty bisindandiónu-(1,3).

О ФТАЛИДАХ И ИНДАНДИОНАХ-(1,3) (XII) ЗАМЕЩЕНИЕ 2-(ГАЛОГЕНФЕНИЛ)-ИНДАНДИОНОВ-(1,3) ХЛОРОМ, БРОМОМ И РОДАНОГРУППОЙ В ПОЛОЖЕНИИ 2

ПАВЕЛ ГРНЧИАР

Кафедра органической химии Естественного факультета
Университета Коменского в Bratislave

Для фармакологической проверки нами были приготовлены 2-хлор-, 2-бром-, 2-родан-, 2-(галогенфенил)-индандионы-(1,3). Было установлено, что замещение галогена роданогруппой в положении 2 при повышенной температуре приводит к образованию вместо роданопроизводных соответствующих производных бисиндандиона-(1,3).

Поступило в редакцию 1. 3. 1962 г.

ÜBER PHTHALIDE UND INDANDIONE-(1,3) (XII) SUBSTITUTIONEN VON 2-(HALOGENPHENYL)-INDANDIONEN-(1,3) DURCH CHLOR, BROM UND DIE RHODANO-GRUPPE IN STELLUNG 2

PAVEL HRNČIAR

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

Zum Zwecke einer pharmakologischen Überprüfung stellte der Autor die 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Rhodan-, 2-(Halogenphenyl)-indandione-(1,3) her. Beim Austausch des Halogens in der Stellung 2 gegen eine Rhodangruppe wurde festgestellt, dass bei einer erhöhten Temperatur anstelle von Rhodanoderivaten die entsprechenden Derivate des Bis-indandions-(1,3) entstehen.

In die Redaktion eingelangt den 1. 3. 1962

LITERATÚRA

1. Molho D., *Trombose und Embolie*, Basel 1955, 193. — 2. Koptelova M., *Cykli-českije sojedinenija Akademii nauk Latvijskej SSR*, 1961, 337. — 3. Vanag G. J., Gudriniace E. J., Aren A. K., Aren B. E., *Dokl. Akad. nauk SSSR* 130, 315 (1960). — 4. Hrnčiar P., Kovalčík V., *Chem. zvesti* 16, 200 (1962). — 5. Furdík M., Hrnčiar P., *Chem. zvesti* 12, 464 (1958). — 6. Furdík M., Hrnčiar P., *Chem. zvesti* 14, 44 (1960).

Do redakcie došlo 1. 3. 1962

Adresa autora:

Prom. chemik Pavel Hrnčiar, C. Sc., Bratislava, Šmeralova 2, Katedra organickej chémie a biochémie PFUK.