

O ftalidoch a indandiónoch-1,3 (XXI)
Príprava 7-nitro-3-benzalftalidu a 4-nitro-3-benzalftalidu
Perkinovou kondenzáciou, ich redukcia a premena
na 4-acetamino-2-fenylindan-1,3-dión

P. HRNČIAR, D. JONIAK

*Katedra organickej chémie a biochémie Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského,
 Bratislava*

Kondenzáciou anhydridu kyseliny 3-nitroftalovej s kyselinou fenylactovej získali sa 7-nitro-3-benzalftalid a 4-nitro-3-benzalftalid. Zistilo sa, že percentuálny pomer vzniku týchto izomérov je závislý od teploty kondenzácie. Ďalej sa stanovila štruktúra týchto izomérov a uskutočnila sa ich redukcia na aminoderiváty, ako aj prešmyk na 4-amino-2-fenylindan-1,3-dión.

Keď sa použije pri uskutočňovaní Gabrielovej modifikácie Perkinovej syntézy ako karbonylová zložka monosubstituovaný anhydrid kyseliny ftalovej, môžu vzniknúť dva polohové izoméry. V literatúre je niekoľko prác, kde je opísaná takáto kondenzácia; pozri napr. [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Vzniku polohových izomérov sa však nevenovala temer žiadna pozornosť, pretože pri kondenzácii vzniknuté benzalftalidy prevažne slúžia len ako medzi produkty pre prípravu substituovaných 2-fenylindan-1,3-diónov. Obidva polohové izoméry prešmykom dávajú totiž ten istý derivát indan-1,3-diónu.

Za účelom prípravy 7-amino-3-benzalftalidu, resp. 4-amino-3-benzalftalidu, ktoré majú slúžiť ako základné látky pre ďalšie naše štúdium, uskutočnili sme kondenzáciu anhydridu kyseliny 3-nitroftalovej s kyselinou fenylactovou pri rôznych teplotách. Túto kondenzáciu uskutočnili Zelmen a Vanag [7] a získali len jeden polohový izomér.

Experimentálna časť

7-Nitro-3-benzalftalid (Ia) a 4-nitro-3-benzalftalid (Ib)

Do 250 ml banky opatrenej teplomerom a trubicou pre odvod vodnej pary a CO₂ dáme 19,25 g (0,1 mólu) 3-nitroftalanhydridu, 7,25 g (0,05 mólu) kyseliny fenylactovej, 1 g čerstvo pretaveného octanu draselného a reakčnú zmes zahrievame na dusitanovom kúpeli na teplotu uvedenú v tab. 1. Po dvoch hodinách reakčnú zmes vylejeme do 100 ml etanolu. Po vychladnutí sa vylúči surový produkt, ktorý prekryštalizujeme z kyseliny octovej. Na základe rozdielnej rozpustnosti izomérov vykryštalizuje najskôr 7-nitro-3-benzalftalid a potom zahustením roztoku 4-nitro-3-benzalftalid. Presnejšie rozdelenie sme dosiahli chromatografiou na silikagéli, keď ako elučné činidlo sme použili octan etylatý alebo zmes kyseliny octovej a etanolu (2 : 1). Výťažky sú uvedené v tab. 1, analytické údaje a body topenia v tab. 2.

Tabuľka 1

Závislosť výťažkov 7-nitro-3-benzalftalidu a 4-nitro-3-benzalftalidu od teploty

Kondenzačná teplota (°C)	Celkový výťažok ftalidov (%)	Výťažok <i>Ia</i> %	Výťažok <i>Ib</i> %	Reakčná doba (h)
225—230	28,5	26,8	1,7	2
210—215	32,6	24,1	8,5	2
190—195	34,1	18,0	16,1	2
170—175	37,0	14,4	21,6	2
150—155	21,6	6,3	15,3	2

Kyselina 2-nitro-6-fenacetylbenzoová (IIa)

Do 100 ml banky opatrenej spätným chladičom dáme 1,34 g (0,005 mólu) 7-nitro-3-benzalftalidu a 50 ml 10 % vodného roztoku hydroxidu sodného. Reakčnú zmes zahrievame za refluxu 15 minút. Vznikne tmavohnedý roztok, ktorý po ochladení prefiltrujeme a okyslíme 10 % kyselinou chlorovodíkovou. V priebehu niekoľkých hodín sa vylúči hnedožltá zrazenina, ktorú prekryštalizujeme zo zmesi benzén—benzín v pomere 4 : 1. Získame kryštáliky o b. t. 131—133 °C (Kofler) (rozkl.). Výťažok 0,8 g, čo je 56 %.

*Analýza*Pre $C_{15}H_{11}O_5N$ ($M = 285,2$)

vypočítané:	63,16 % C,	3,89 % H,	4,91 % N;
zistené:	63,31 % C,	3,96 % H,	4,72 % N.

Kyselina 3-nitro-2-fenacetylbenzoová (IIb)

Kyselinu (*IIb*) sme pripravili z 4-nitro-3-benzalftalidu postupom ako pri (*IIa*). Získali sme žlté kryštáliky o b. t. 191—193 °C (Kofler) (rozkl.). Výťažok je 74,8 %.

*Analýza*Pre $C_{15}H_{11}O_5N$ ($M = 285,2$)

vypočítané:	63,16 % C,	3,89 % H,	4,91 % N;
zistené:	63,35 % C,	3,73 % H,	4,85 % N.

Kyselina 2-(2-fenyletyl)-6-nitrobenzoová (IIIa)

Do 50 ml banky dáme 2,67 g (0,01 mólu) 7-nitro-3-benzalftalidu, 0,6 g červeného fosforu a 10 ml 56 % kyseliny jodovodíkovej. Reakčnú zmes zahrievame za refluxu 2 hodiny. Po ochladení sa vylúči žltá zrazenina, ktorú rozpustíme v 60 ml 20 % kyseliny octovej. V priebehu 10 hodín sa vyzrážajú žlté kryštáliky ešte znečistenej kyseliny. Prekryštalizovaním zo zriedenej kyseliny octovej (1 : 3) získame žlté ihličky o b. t. 141—142 °C (Kofler). Výťažok 1,4 g, čo je 51,8 %.

Tabuľka 2
Analytické údaje pripravených ftalidov a indandiónov

Látka	Sumárny vzorec	<i>M</i>	B. t. °C (Kofler)	% C		% H		% N	
				Vypočítané	Zistené	Vypočítané	Zistené	Vypočítané	Zistené
<i>Ia</i>	$C_{15}H_9O_4N$	267,2	153—154*	67,37	67,51	3,37	3,51	5,24	5,36
<i>Ib</i>	$C_{15}H_9O_4N$	267,2	206—208	67,37	67,43	3,37	3,46	5,24	5,26
<i>VIa</i>	$C_{16}H_{11}O_2N$	237,2	148—150	75,93	75,86	3,79	3,61	5,90	5,91
<i>VIb</i>	$C_{16}H_{11}O_2N$	237,2	168—170 rozkl.	75,93	76,13	3,79	3,91	5,90	5,78
<i>VIa</i> . HCl	$C_{15}H_{12}O_2NCl$	273,7	214—217 rozkl.	65,82	65,71	3,81	3,92	5,11	5,18
<i>VIb</i> . HCl	$C_{15}H_{12}O_2NCl$	273,7	236—239	65,82	66,05	3,81	3,69	5,11	5,26
<i>VIIa</i>	$C_{17}H_{13}O_3N$	279,2	196—198	73,10	72,93	4,69	4,81	5,01	5,03
<i>VIIb</i>	$C_{17}H_{13}O_3N$	279,2	206—207	73,10	72,87	4,69	4,62	5,01	4,93
<i>IX</i>	$C_{15}H_{11}O_2N$	237,2	207—209**	75,93	75,67	3,79	3,65	5,90	5,73
<i>X</i>	$C_{17}H_{33}O_3N$	279,2	123—125	73,10	72,81	4,69	4,39	5,01	4,96

* V zhode s literatúrou [7].

** Literatúra [10] pre (*IX*) udáva b. t. 209—210 °C, pre (*X*) 124—126 °C.

*Analýza*Pre $C_{15}H_{13}O_4N$ ($M = 271,2$)

vypočítané:	66,42 % C,	4,83 % H,	5,16 % N;
zistené:	66,31 % C,	4,71 % H,	5,20 % N.

Kyselina 2-(2-fenyletyl)-3-nitrobenzoová (IIIb)

Kyselinu (IIIb) sme pripravili z 4-nitro-3-benzalftalidu postupom ako pri (IIIa); b. t. má 111—113 °C (rozkl.) (Kofler). Výťažok je 43 % teor.

*Analýza*Pre $C_{15}H_{13}O_4N$ ($M = 271,2$)

vypočítané:	66,42 % C,	4,83 % H,	5,16 % N;
zistené:	66,59 % C,	4,97 % H,	5,29 % N.

1-(m-Nitrofenyl)-2-fenyletán (IVa)

Do 100 ml banky dáme 1,35 g (0,005 mólu) 2-(2-fenyletyl)-6-nitrobenzoovej kyseliny a 50 ml dekalínu a zahrievame za refluxu 1 hodinu. Potom vákuove oddestilujeme do sucha dekalín a surový produkt prekryštalizujeme z benzénu. Získame žlté kryštálíky (IVa) o b. t. 101—103 °C (Kofler). Výťažok 1,05 g, čo je 90 % teórie.

*Analýza*Pre $C_{14}H_{13}O_2N$ ($M = 227,2$)

vypočítané:	73,98 % C,	5,75 % H,	6,16 % N;
zistené:	74,16 % C,	5,63 % H,	5,98 % N.

1-(o-Nitrofenyl)-2-fenyletán (IVb)

Látku (IVb) sme pripravili z 1-(o-nitrofenyl)-2-fenyletánu postupom ako pri (IVa). Výťažok je 86 %, b. t. 89—91 °C (Kofler).

*Analýza*Pre $C_{14}H_{13}O_2N$ ($M = 227,2$)

vypočítané:	73,98 % C,	5,75 % H,	6,16 % N;
zistené:	73,71 % C,	5,91 % H,	5,94 % N.

Kyselina m-nitrobenzoová (Va)

Do 500 ml banky opatrene spätným chladičom dáme 0,45 g (0,002 mólu) 1-(m-nitrofenyl)-2-fenyletánu a 35 ml 5 % roztoku manganistanu draselného a reakčnú zmes za refluxu zahrievame 30 minút. Potom pridáme 10 ml 96 % etanolu na odstránenie prebytočného manganistanu. Vynášaný kyslíčnik manganičitý oddelíme a roztok zahustíme, potom okyslíme kyselinou solnou. Vylúči sa látka, ktorú rozpustíme v éteri. Éter oddestilujeme a zvyšok po oddestilovaní éteru oddelíme chromatograficky na silikagéli.

Ako elučné činidlo použijeme zmes metanolu a vody (8 : 1). Zachytili sme žltohnedý pás, z ktorého po prekryštalizovaní sme získali kyselinu *m*-nitrobenzoovú o b. t. 139–141 °C (Kofler). Literatúra [9] udáva 140–141 °C. Zmesný b. t. 138–141 °C (Kofler).

Kyselina o-nitrobenzoová (Vb)

Kyselinu (*Vb*) sme pripravili z 1-(*o*-nitrofenyl)-2-fenyletánu postupom ako pri (*Va*). B. t. získanej kyseliny *o*-nitrobenzoovej je 146–147 °C (Kofler), zmesný b. t. 145 až 147 °C. Literatúra [9] udáva b. t. 147,5 °C.

7-Amino-3-benzalftalid (VIa)

Do 250 ml trojhrdlej banky opatrenej mechanickým miešadlom a spätným chladičom dáme 15 g chloridu cínateho ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) a 100 ml koncentrovanej kyseliny soľnej. Po rozpustení chloridu cínateho pridáme 5,5 g (0,02 mólu) 7-nitro-3-benzalftalidu a redukcii uskutočňujeme pri 80 °C 2 hodiny. Po vychladnutí sa z reakčnej zmesi vylúči hydrochlorid 7-amino-3-benzalftalidu, ktorý odsajeme a premyjeme vodou. Voľný amín získame uvoľneným amoniakom. Prekryštalizovaním surového produktu z metanolu získame slabozlté kryštáliky 7-amino-3-benzalftalidu. Výťažok 4,1 g, čo je 87,7 % teórie. B. t., ako i analytické údaje sú uvedené v tab. 2.

4-Amino-3-benzalftalid (VIb)

Východisková látka 4-nitro-3-benzalftalid.

Postup ako pri (*VIa*). Výťažok 4,0 g, čo je 85,5 % teórie. B. t. a analytické údaje sú uvedené v tab. 2.

7-Acetamino-3-benzalftalid (VIIa)

V 100 ml banke zahrievame za refluxu 0,50 g (0,002 mólu) 7-amino-3-benzalftalidu v 10 ml acetanhydridu a 30 ml kyseliny octovej 3 hodiny. Po vychladnutí reakčnej zmesi sa vylúči surový 7-acetamino-3-benzalftalid, ktorý prekryštalizujeme z ľadovej kyseliny octovej. Výťažok 0,46 g, čo je 82 % teórie. B. t., ako i analytické údaje uvádzame v tab. 2.

4-Acetamino-3-benzalftalid (VIIb)

Postup ako pri (*VIIa*). Výťažok 80 % teórie. B. t. a analytické údaje uvádzame v tab. 2.

4-Nitro-2-fenylindan-1,3-dión (VIII)

4-Nitro-2-fenylindan-1,3-dión sme pripravili podľa [12]. Výťažok 44 %. B. t. 131–132 °C (Kofler) (v zhode s literatúrou [12]).

4-Amino-2-fenylindan-1,3-dión (IX)

a) Príprava prešmykom 7-amino-3-benzalftalidu

Do 100 ml banky opatrenej spätným chladičom dáme 50 ml absolútneho metanolu a 0,7 g sodíka. Potom pridáme 2,4 g (0,01 mólu) 7-amino-3-benzalftalidu. Reakčnú zmes

zahrievame na vodnom kúpeli za refluxu 1 hodinu. Po vychladnutí roztok prefiltrujeme a okyslíme 20 % kyselinou octovou. V priebehu krátkej doby sa vylúčia červené kryštálíky, ktoré prekryštalizujeme z metanolu. Výťažok 2,2 g, čo je 91,8 % teórie. B. t., ako aj analytické údaje sú uvedené v tab. 2.

b) Príprava prešmykom 4-amino-3-benzalftalidu

Postup ako pri príprave zo 7-amino-3-benzalftalidu. Výťažok je 95 % teórie.

c) Príprava redukeiou 4-nitro-2-fenylindan-1,3-diónu

Do 200 ml trojhrdlej banky opatrenej spätným chladičom a mechanickým miešadlom dáme 15 g chloridu cínateho ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) a 100 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Po rozpustení chloridu cínateho pridáme 5,45 g (0,02 mólu) 4-nitro-2-fenylindan-1,3-diónu. Reakčnú zmes necháme reagovať pri 80 °C 2 hodiny. Po vychladnutí pridáme 100 ml vody, vylúči sa hydrochlorid 4-amino-2-fenylindan-1,3-diónu. Voľný amín získame uvoľnením 15 % hydroxidom amónnym. Prekryštalizovaním z metanolu získame žltohnedé ihličky. Výťažok 4,1 g, čo je 85,5 % teórie. B. t., ako i analytické údaje uvádzame v tab. 2.

4-Acetamino-2-fenylindan-1,3-dión (X)

a) Príprava prešmykom 7-acetamino-3-benzalftalidu

Do 100 ml banky opatrenej spätným chladičom dáme 50 ml absolútneho metanolu a 0,3 g sodíka. Po vytvorení metoxidu pridáme 1,4 g (0,005 mólu) 7-acetamino-3-benzalftalidu. Reakčnú zmes zahrievame na vodnom kúpeli za refluxu 1 hodinu. Po vychladnutí roztok prefiltrujeme a okyslíme 30% kyselinou octovou. Vylúčené kryštálíky 4-acetamino-2-fenylindan-1,3-diónu prekryštalizujeme z ľadovej kyseliny octovej. Výťažok 87 % teórie. B. t. a analytické údaje uvádzame v tab. 2.

b) Príprava prešmykom 4-acetamino-3-benzalftalidu

Postup je ten istý ako pri príprave zo 7-acetamino-3-benzalftalidu. Výťažok 89 % te-

Výsledky a diskusia

Pri Gabrielovej modifikácii Perkinovej syntézy, keď ako karbonylovú zložku sme použili 3-nitroftalanhydrid, kondenzáciou s fenylactovou kyselinou sme rozdielne od Zelmena a Vanaga [7] získali 7-nitro-3-benzalftalid (*Ia*) a 4-nitro-3-benzalftalid (*Ib*). Sledovaním výťažkov ftalidov pri rôznych kondenzačných teplotách sme zistili, že pri vyššej teplote vzniká prevažne polohový izomér (*Ia*), ktorý menovaní autori tiež získali. Znižovaním reakčnej teploty pribúda izoméru (*Ib*). (Pozri tab. 1.) Izoméry sme oddelili chromatograficky na silikagéli, keď ako elučné činidlo sme použili octan etylatý alebo tiež zmes kyseliny octovej a etanolu (2 : 1). Izoméry sa však dajú oddeľiť tiež dobre frakčnou kryštalizáciou z kyseliny octovej.

Pretože štruktúra získaných ftalidov doteraz nebola stanovená (Vanag

a Zelmen len predpokladajú štruktúru (*Ia*) pri získanom ftalide), uskutočnili sme dôkaz štruktúry oboch izomérov. Nakoľko hydrolyzou vzniknuté kyseliny zahriatím prechádzajú späť na ftalidy (schéma 1), ukázalo sa nám výhodné otvoriť laktónový kruh za súčasnej redukcie. Redukciu sme uskutočnili 56 % kyselinou jodovodíkovou. Získali sme kyselinu 2-(2-fenyletyl)-6-nitrobenzoovú (*IIIa*), resp. 2-(2-fenyletyl)-3-nitrobenzoovú (*IIIb*), ktoré dekarboxyláciou poskytlí 1-(*m*-nitrofenyl)-2-fenyletán (*IVa*), resp. 1-(*o*-nitrofenyl)-2-fenyletán (*IVb*). Tieto látky oxidáciou manganistanom draselným poskytlí kyselinu *m*-nitrobenzoovú (*Va*), resp. *o*-nitrobenzoovú (*Vb*). (Schéma 1.) Na základe týchto reakcií môžeme získaným ftalidom jednoznačne pripísať uvedené štruktúry.

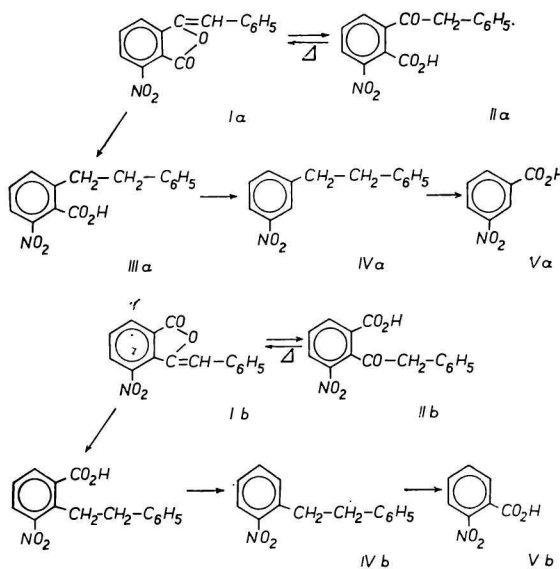


Schéma 1.

Redukciu nitroskupiny pri ftalidoch i indandiónoch sme uskutočnili chloridom cínatým v prostredí kyseliny chlorovodíkovej. Táto redukcia sa nám lepšie osvedčila ako redukcia síranom železnatým, resp. redukcia železom, ktorú sme použili pri príprave 2-(*p*-aminofenyl)indan-1,3-diónu [11]. Získali sme lepšie výťažky a aj izolácia získaných aminoftalidov, resp. aminoindandiónu je ľahšia. Redukciou vzniknutý 7-amino-3-benzalftalid (*VIa*), resp. 4-amino-3-benzalftalid (*VIb*) v roztokoch vykazujú silnú žltozelenú fluorescenciu. Obidva uvedené aminoftalidy prešmykom metoxidom sodným v prostredí metanolu poskytujú jeden indandión, 4-amino-2-fenylindan-1,3-dión (*IX*). Tento sme tiež pripravili redukciou 4-nitro-2-fenylindan-1,3-diónu (*VIII*).

Pri príprave 4-acetamino-2-fenylindan-1,3-diónu (*X*) je výhodné vychádzať z 7-acetamino-3-benzalftalidu (*VIIa*), resp. 4-acetamino-3-benzalftalidu (*VIIb*) (schéma 2), pretože pri acetylácii 4-amino-2-fenylindan-1,3-diónu popri acylácii aminoskupiny prebehne tiež acylácia enolformy uvedeného indandiónu.

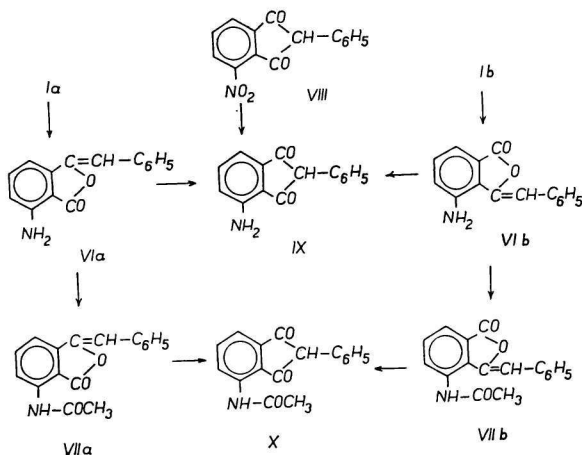


Schéma 2.

O štruktúre 3-amino-2-fenylindan-1,3-diónu a jeho ďalších derivátoch zmienime sa v ďalšej našej práci [13].

Ďakujeme J. Grňákovej a D. Štefkovej z Laboratória chémie Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského za vykonanie analýz.

О ФТАЛИДАХ И ИНДАНДИОНАХ-1,3 (XXI)
ПОЛУЧЕНИЕ 7-НИТРО-3-БЕНЗАЛФТАЛИДА
И 4-НИТРО-3-БЕНЗАЛФТАЛИДА КОНДЕНСАЦИЕЙ ПЕРКИНА,
ИХ ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ПРЕВРАЩЕНИЕ
НА 4-АЦЕТАМИНО-2-ФЕНИЛИНДАН-1,3-ДИОН

П. Грнчиар, Д. Йониак

Кафедра органической химии и биохимии Естественного факультета
Университета им. Коменского, Братислава

Конденсацией ангидрида 3-нитрофталево́й кислоты с фенилуксусной кислотой получились 7-нитро-3-бензалфталид и 4-нитро-3-бензалфталид. Определилось, что процентное отношение образования этих изомеров зависит от температуры конденсации. В дальнейшем определилась структура этих изомеров и осуществилось их восстановление в аминопроизводные, а также их превращение в 4-амино-2-фенилиндан-1,3-дион.

Preložil M. Fedoroňko

ÜBER PHTHALIDE UND INDANDIONE-1,3 (XXI)
HERSTELLUNG VON 7-NITRO-3-BENZALPHTHALID
UND 4-NITRO-3-BENZALPHTHALID NACH DER PERKINSCHEN SYNTHESE,
DEREN REDUKTION UND UMWANDLUNG ZUM
4-ACETAMINO-2-PHENYLINDAN-1,3-DION

P. Hrnčiar, D. Joniak

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

Durch Kondensation des Anhydrids der 3-Nitrophthalsäure mit Phenylelessigsäure erhielt man 7-Nitro-3-benzalphthalid und 4-Nitro-3-benzalphthalid. Es wurde festgestellt, daß das prozentuelle Verhältnis der Entstehung dieser beiden Isomeren von der Kondensationstemperatur abhängig ist. Weiter wurde die Struktur dieser Isomeren ermittelt und deren Reduktion zu den Aminoderivaten ausgeführt, ebenso auch die Umlagerung zu 4-Amino-2-phenylindan-1,3-dion.

Preložil K. Ullrich

LITERATÚRA

1. Blank O., *Ber.* **29**, 2376 (1896).
2. Onnertzt P., *Ber.* **34**, 3735 (1901).
3. Klosa J., *Die Pharmazie* **9**, 682 (1954).
4. Banchetti A., *Il Farmaco* **10**, 742 (1955).
5. Koelsch C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **58**, 1328 (1936).
6. Horton R. L., Murdock C. K., *J. Org. Chem.* **25**, 938 (1960).
7. Zelmen V. N., Vanag G. Ja., *Dokl. Akad. nauk SSSR* **109**, 535 (1956).
8. Daler D., Velichkov L., *Nauchni Tr. Viss. Med. Inst.* **41**, 1 (1962); *Chem. Abstr.* **61**, 9441 (1964).
9. *Dictionary of Organic Compounds*, Vol. 3, ruský preklad, Moskva 1949, 99.
10. Zelmen V. N., Vanag G. Ja., *Izv. Akad. nauk Latv. SSR, chim. serija* **1960**, 103; *Chem. Abstr.* **55**, 17593 (1961).
11. Furdík M., Hrnčiar P., Poláková E., *Chem. zvesti* **12**, 642 (1958).
12. Oškaja V. P., Vanag G. Ja., *Izv. Akad. nauk Latv. SSR, Chim. serija* **1961**, 57; *Chem. Abstr.* **56**, 5896 (1962).
13. Hrnčiar P., Joniak D., Solčániová E., *Chem. zvesti* **20**, 345 (1966).

Do redakcie došlo 10. 6. 1965

Adresa autorov:

Doc. Pavol Hrnčiar, CSc., prom. chem. Dušan Joniak, Katedra organickej chémie PFUK, Bratislava, Šmeralova 2.