

O ftalidoch a indandiónoch-1,3 (XVI) Príprava 4-arylmetylécinchomerónidov a 2-aryl-5-azaindandiónov-1,3

P. HRNČIAR

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

Venované prof. inž. Mikulášovi Furdíkovi k 60. narodeninám

Kondenzáciou anhydridu kyseliny cinchomerónovej s kyselinami aryl-
octovými sme pripravili 4-arylmetylécinchomerónidy. Výťažky cinchome-
ronidov sme porovnávali s výťažkami ftalidov. Adíciou metylalkoholu
a etylalkoholu na cinchomerónidy sme získali ich pseudoestery. Prešmykom
cinchomerónidov, ako aj ich pseudoesterov metoxidom sodným v prostredí
metylalkoholu vznikli 2-aryl-5-azaindandióny-1,3. Hydrolýzou cincho-
merónidov sme pripravili 4-aracetylderiváty kyseliny nikotínovej. Pôsobením
diazometánu na kyselinu 4-fenacetylnikotínovú vzniká pravdepodobne
N-metylbetaín tejto kyseliny. *N*-Metylbetaíny 2-aryl-5-azaindandiónov-1,3
sme pripravili pôsobením dimetylsulfátu na 2-aryl-5-azaindandióny-1,3.

V doterajších našich prácach, týkajúcich sa Gabrielovej modifikácie Perkinovej syntézy, používali sme ako karbonylovú zložku anhydrid kyseliny ftalovej [1—4]. Arylmetylénftalidy vzniknuté kondenzáciou slúžili ako medziprodukty pre prípravu 2-arylindandiónov-1,3. Je známe, že 2-arylindandióny-1,3 a niektoré ich deriváty sa vyznačujú cennými fyziologickými a farmakologickými, najmä však antikoagulačnými vlastnosťami [1—3]. Za účelom hľadania vzťahu štruktúry indandiónov-1,3 k ich hypoprotrómbinemickej účinnosti sa v tejto práci zaoberáme prípravou dusíkatých analógov 2-arylindandiónov-1,3, ktoré majú dusík v aromatickom kruhu indandiónu, t. j. 2-aryl-5-azaindandiónmi-1,3. Kým chémia 2-arylindandiónov-1,3 je pomerne dobre rozpracovaná, 2-aryl-5-azaindandiónom-1,3 sa doteraz venovala malá pozornosť.

Našli sme len dve práce, v ktorých sa opisuje príprava a vlastnosti 2-aryl-5-azaindandiónov-1,3. B. Fels [5] pripravil r. 1904 2-fenyl-5-azaindandión-1,3 prešmykom benzalcinchomerónidu metoxidom sodným v prostredí metylalkoholu. Benzalcinchomerónid získal kondenzáciou anhydridu kyseliny cinchomerónovej s kyselinou fenylacetovou za katalytického pôsobenia octanu sodného pri teplote 250 °C. Pritom mal však veľmi nízke výťažky (11 %). Druhá práca, ktorá sa zapodieva prípravou 2-fenyl-5-azaindandiónu-1,3 a jeho niektorými derivátmi, vyšla r. 1964 [6]. Autori tejto práce pripravili 2-fenyl-5-azaindandión-1,3 takisto z benzalcinchomerónidu podobným spôsobom ako B. Fels, avšak benzalcinchomerónid získali kondenzáciou anhydridu kyseliny cincho-

merónovej s kyselinou fenyloctovou v prostredí anhydridu kyseliny octovej za katalytického pôsobenia trietylamínu. Úvodom treba ešte poznamenať, že pred touto prácou vyšla o 2-fenyl-5-azaindandióne-1,3 naša práca [7], v ktorej sa zaoberáme spektrálnym štúdiom tejto látky v ultrafialovej a viditeľnej oblasti a na základe toho potom stanovením indikátorovej konštanty.

Pri príprave cinchomerónidov, ako aj 2-aryl-5-azaindandiónov-1,3 vychádzame z poznatkov, ktoré sme získali pri príprave ftalidov a indandiónov.

Experimentálna časť

Príprava arylmetylencinchomerónidov (I)

Postup A

Do 100 ml banky, opatrenej dvakrát vítanou zátkou, v ktorej je teplomer siahajúci až po dno banky a ohnutá trubica pre odvod vody, dáme 3,7 g (0,025 mólu) anhydridu kyseliny cinchomerónovej, 0,025 mólu príslušnej kyseliny aryloctovej a 0,15 g čerstvo pretaveného octanu draselného. Zmes dôkladne premiešame a zahrejeme na teplotu uvedenú v tab. 1. Po uplynutí reakčnej doby (2 hodiny) reakčnú zmes vylejeme do 100–120 ml 96 % etylalkoholu. Po vychladnutí sa v priebehu 30 minút vylúčia surové cinchomerónidy (naftaleinchomerónidy sa vyzrážajú ihneď). X-benzalcinchomerónidy prekryštalizujeme z 80 % etylalkoholu, naftaleinchomerónidy zo zmesi 96 % etylalkoholu a chloroformu (2 : 1). Výťažky, body topenia a analytické údaje pripravených cinchomerónidov uvádzame v tab. 1 a 2.

Postup B

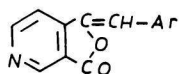
Do 250 ml trojhrdej banky, opatrenej spätným chladičom, oddeľovacím lievikom a mechanickou miešačkou, dáme 5,1 g (0,03 mólu) kyseliny cinchomerónovej a 25 ml anhydridu kyseliny octovej. Zmes zahrejeme do varu a po 25 minútach ochladíme

Tabuľka 1

Porovnanie reakčnej teploty a výťažkov pri cinchomerónidoch a ftalidoch

X	Optimálna reakčná teplota °C		Výťažky v %			Reakčná doba min.
	X-cinchomerónid	X-ftalid	X-cinchomerónid		X-ftalid	
			Metóda 1	Metóda 2	Metóda 1	
benzal	200—205	235—240	41,2	28,6	74,1	120
α -naftal	205—210	240—245	38,0	31,4	72,3	120
β -naftal	200—205	235—240	39,2	26,3	74,8	120
<i>o</i> -fluórbenzal	165—170	210—215	41,8	30,2	72,3	120
<i>m</i> -fluórbenzal	165—170	210—215	36,0	28,0	73,6	120
<i>p</i> -fluórbenzal	195—200	230—235	35,4	25,3	68,5	120
<i>o</i> -chlórbenzal	170—175	215—220	32,1	24,1	72,3	120
<i>m</i> -chlórbenzal	170—175	215—220	35,0	28,4	67,0	120
<i>p</i> -chlórbenzal	190—195	225—230	35,1	31,2	61,3	120
<i>o</i> -brómbenzal	175—180	210—215	28,9	21,4	62,5	120
<i>m</i> -brómbenzal	175—180	210—215	29,4	22,6	68,8	120
<i>p</i> -brómbenzal	180—185	215—220	31,6	24,0	63,8	120

Tabuľka 2



Ar	Sumárny vzorec	M	B. t. °C (Kofler)	Analýza					
				% C		% H		% N	
				vypo- čítané	ziste- né	vypo- čítané	ziste- né	vypo- čítané	ziste- né
fenyl	C ₁₄ H ₉ O ₂ N	223	184—185*	75,34	75,42	4,05	3,91	6,27	6,33
<i>o</i> -fluórfenyl	C ₁₄ H ₈ O ₂ NF	241	204—205	69,65	69,71	3,31	3,41	5,80	6,01
<i>m</i> -fluórfenyl	C ₁₄ H ₈ O ₂ NF	241	220—222	69,65	69,53	3,31	3,49	5,80	5,86
<i>p</i> -fluórfenyl	C ₁₄ H ₈ O ₂ NF	241	241—243	69,65	69,58	3,31	3,62	5,80	5,73
<i>o</i> -chlórfenyl	C ₁₄ H ₈ O ₂ NCl	258	216—218	65,21	65,01	3,10	2,96	5,43	5,36
<i>m</i> -chlórfenyl	C ₁₄ H ₈ O ₂ NCl	258	218—219	65,21	65,41	3,10	3,28	5,43	5,12
<i>p</i> -chlórfenyl	C ₁₄ H ₈ O ₂ NCl	258	208—210	65,21	65,28	3,10	3,26	5,43	5,76
<i>o</i> -brómfenyl	C ₁₄ H ₈ O ₂ NBr	302	210—212	55,62	55,78	2,65	2,39	4,63	4,36
<i>m</i> -brómfenyl	C ₁₄ H ₈ O ₂ NBr	302	200—201	55,62	55,41	2,65	2,48	4,63	4,91
<i>p</i> -brómfenyl	C ₁₄ H ₈ O ₂ NBr	302	194—196	55,62	55,82	2,65	2,71	4,63	4,68
α -naftyl	C ₁₈ H ₁₁ O ₂ N	273	216—218	79,10	78,95	4,03	3,79	5,12	4,81
β -naftyl	C ₁₈ H ₁₁ O ₂ N	273	210—212	79,10	79,31	4,03	3,85	5,12	4,89

* Literatúra [5] udáva b. t. 178—180 °C, literatúra [6] b. t. 180—181 °C.

na 80 °C. Pridáme 0,025 mólu príslušnej kyseliny aryloctovej a za miešania počas 20 minút pridáme 7 ml (0,05 mólu) absolútneho trietylaminu. Reakčnú zmes necháme reagovať pri teplote 80—85 °C, po pridaní trietylaminu ešte 30 minút. Potom ju necháme 48 hodín stáť pri teplote miestnosti. Za tento čas sa z roztoku vylúčia kryštáliky príslušného cinchomerónidu, ktoré prekryštalizujeme tak, ako sme uviedli pri postupe A. Výťažky sú v tab. 1.

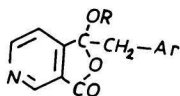
Príprava 4-alkoxy-4-arylmetylcinchomerónidov (II) (pseudoesterov arylmetylélcinchomerónidov)

Do 0,005 mólu arylmetylélcinchomerónidu v 60 ml absolútneho metylalkoholu (etylalkoholu) pridáme 1 ml koncentrovanej kyseliny sírovej a reakčnú zmes 5 hodín zahrievame na sieťke za mierneho refluxu. Potom oddestilujeme polovičné množstvo alkoholu a ochladíme. V priebehu niekoľko hodín sa vytráča nezreagovaný cinchomerónid. Do filtrátu pridáme malé množstvo kyslého uhličitanu sodného (do pH 4). Z roztoku sa počas 2 až 3 hodín vylúči surový pseudoester, ktorý prekryštalizujeme z 50 % metylalkoholu (etylalkoholu). Zoznam pripravených pseudoesterov, ako aj ich výťažky, body topenia a analytické údaje uvádzame v tab. 3.

Príprava kyseliny 4-aracetylnikotinovej (III) (Ar = fenyl, α -naftyl, β -naftyl)

0,005 mólu príslušného cinchomerónidu dáme do 30 ml 10 % hydroxidu sodného a 10 minút zahrievame za refluxu. Po vychladnutí prefiltrujeme a okyslíme 5 ml kyseliny

Tabuľka 3



R	Ar	Sumárny vzorec	M	B. t. °C (Kofler)	Analýza						
					% C		% H		% N		Vý- ta- žok %
					vypočítané	zistené	vypočítané	zistené	vypočítané	zistené	
CH ₃	fenyl	C ₁₅ H ₁₃ O ₃ N	255	68,5—69	70,52	70,29	5,10	5,14	5,48	5,36	43,1
C ₂ H ₅	fenyl	C ₁₆ H ₁₅ O ₃ N	269	62—63	73,19	73,49	5,58	5,43	5,24	5,43	46,3
CH ₃	α-naftyl	C ₁₉ H ₁₅ O ₃ N	305	101—102	74,75	74,45	4,91	5,23	4,59	4,61	44,6
C ₂ H ₅	α-naftyl	C ₂₀ H ₁₇ O ₃ N	319	87,5—89	76,98	77,14	5,35	5,49	4,38	4,46	45,7

octovej. Za niekoľko hodín sa vylúčia kryštálky príslušnej kyseliny. Prekryštalizovaním zo 70 % etylalkoholu získame čistú kyselinu.

Kyselina 4-fenacetylnikotínová tvorí bezfarebné platničky o b. t. 189—191 °C (Kofler). Literatúra [5] udáva b. t. 187—188 °C, literatúra [6] b. t. 188—189 °C.

Analýza

Pre C₁₁H₁₁O₃N (M = 241,23)

vypočítané: 5,81 % N;

zistené: 5,72 % N.

Kyselina 4-(α-naftylacetyl)nikotínová tvorí slabožlté hranolčeky o b. t. 190—192 °C (rozklad) (Kofler).

Analýza

Pre C₁₈H₁₃O₃N (M = 291,25)

vypočítané: 4,80 % N;

zistené: 4,63 % N.

Kyselina 4-(β-naftylacetyl)nikotínová tvorí hranolčeky o b. t. 181—183 °C (Kofler).

Analýza

Pre C₁₈H₁₃O₃N (M = 291,25)

vypočítané: 4,80 % N;

zistené: 4,93 % N.

N-Metylbetaín kyseliny 4-fenacetylnikotínovej (V)

Do 0,1 g kyseliny 4-fenacetylnikotínovej v 10 ml absolútneho éteru pridáme ekvivalentné množstvo diazometánu v éterickom roztoku. Za krátky čas vznikne červená olejovitá látka, ktorá časom stuhne. Prekryštalizovaním z 50 % metanolu získame tmavočervené kryštáliky o b. t. 230–240 °C (Kofler) (rozklad).

Analýza

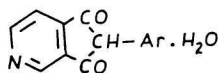
Pre $C_{15}H_{13}O_3N$ ($M = 255,23$)

vypočítané: 70,60 % C, 5,10 % H, 5,47 % N;
zistené: 70,43 % C, 4,93 % H, 5,63 % N.

Príprava 2-aryl-5-azaindandiónov-1,3 (VI)

Do 100 ml banky, opatrenej spätným chladičom, dáme 50 ml metylalkoholu a 0,3 g sodíka. Po vytvorení metoxidu pridáme 0,01 mólu príslušného arylmetyléncinchomeronidu. Potom reakčnú zmes jednu hodinu zahrievame za refluxu na vodnom kúpeli. Po uplynutí reakčnej doby roztok prefiltrujeme a okyslíme 20 ml 5 % kyseliny octovej. V priebehu 24 hodín sa z roztoku vyzráža príslušný 2-aryl-5-azaindandión-1,3. Surový produkt prekryštalizujeme z vody. Výťažky 2-aryl-5-azaindandiónov-1,3 sa pohybujú v rozmedzí 92–93 %. Body topenia a analytické údaje uvádzame v tab. 4.

Tabuľka 4



Ar	Sumárny vzorec	M	B. t. °C (Kofler)	Analýza							
				% C		% H		% N			
				vypočítané	zistené	vypočítané	zistené	vypočítané	zistené	vypočítané pre bezvodnú látku	zistené**
fenyl	$C_{14}H_{11}O_3N$	241	273—279*	69,75	69,68	4,56	4,51	5,80	5,65	6,27	6,12
o-fluórfenyl	$C_{14}H_{10}O_3NF$	259	281—289	65,16	65,23	3,98	3,76	5,42	5,51	5,80	5,63
m-fluórfenyl	$C_{14}H_{10}O_3NF$	259	285—291	65,16	64,98	3,98	4,15	5,42	5,36	5,80	5,73
p-fluórfenyl	$C_{14}H_{10}O_3NF$	259	267—273	65,16	65,18	3,98	4,18	5,42	5,48	5,80	6,13
o-chlórfenyl	$C_{14}H_{10}O_3NCl$	276	279—285	61,05	60,94	3,65	3,42	5,07	4,92	5,43	5,45
m-chlórfenyl	$C_{14}H_{10}O_3NCl$	276	289—295	61,05	60,87	3,65	3,73	5,07	4,98	5,43	5,63
p-chlórfenyl	$C_{14}H_{10}O_3NCl$	276	293—297	61,05	60,89	3,65	3,48	5,07	5,18	5,43	5,28
o-brómfenyl	$C_{14}H_{10}O_3NBr$	320	282—292	52,58	52,43	3,12	3,41	4,38	4,25	4,63	4,54
m-brómfenyl	$C_{14}H_{10}O_3NBr$	320	295—303	52,58	52,73	3,12	2,96	4,38	4,44	4,63	4,72
p-brómfenyl	$C_{14}H_{10}O_3NBr$	320	278—291	52,58	52,68	3,12	2,84	4,38	4,19	4,63	4,89
α -naftyl	$C_{18}H_{13}O_3N$	291	276—283	74,20	74,15	3,77	3,85	4,80	4,98	5,12	5,31
β -naftyl	$C_{18}H_{13}O_3N$	291	272—280	74,20	74,30	3,77	3,93	4,80	4,73	5,12	5,24

* Literatúra [5] udáva b. t. 260–270 °C.

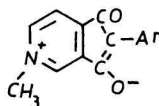
** Zistené po päťhodinovom sušení pri teplote 130 °C. Bod topenia azaindandiónov sa však ani po strate vody nemenil.

N-Metylbetaín 2-aryl-5-azaindandiónov-1,3 (VII)

Do 0,005 mólu 2-aryl-5-azaindandiónu-1,3 pridáme roztok 2,5 g NaOH v 15 ml 30 % metanolu a 7,5 g dimetylsulfátu. Reakčnú zmes 30 minút zahrievame na vodnom kúpeli pri teplote 50—55 °C. Po vychladnutí sa vylúčia fialovočervené kryštáliky, ktoré prekrystalizujeme z vody. Výťažky a body topenia sú v tab. 5.

Látky pre analýzu sa sušili 3 hodiny pri teplote 110 °C.

Tabuľka 5



Ar	Sumárny vzorec	M	B. t. °C (Kofler)	Výťažok %	Analýza	
					% N	
					vypočítané	zistené
fenyl	C ₁₅ H ₁₁ O ₂ N	237	283—295	61,2	5,92	5,78
<i>m</i> -chlórfenyl	C ₁₅ H ₁₀ O ₂ NCl	272	291—306	63,1	5,20	5,16
<i>p</i> -chlórfenyl	C ₁₅ H ₁₀ O ₂ NCl	272	284—296	59,6	5,20	5,34
<i>m</i> -brómfenyl	C ₁₅ H ₁₀ O ₂ NBr	316	293—304	57,8	4,43	4,53
<i>p</i> -brómfenyl	C ₁₅ H ₁₀ O ₂ NBr	316	280—293	59,6	4,43	4,61
α -naftyl	C ₁₉ H ₁₃ O ₂ N	287	293—306	57,3	4,87	5,06
β -naftyl	C ₁₉ H ₁₃ O ₂ N	287	281—296	60,8	4,87	4,93

Výsledky a diskusia

Východiskovú kyselinu cinchomerónovú sme pripravili dvoma spôsobmi. Prvý spôsob je klasický a je založený na oxidácii chinínu alebo chinínhydrochloridu kyselinou dusičnou. Za základ tejto prípravy nám slúžili práce [8, 9]. Druhý spôsob spočíva v oxidácii izochinolínu kyselinou dusičnou za prítomnosti dusičnanu ortuťnatého a síranu meďnatého ako katalyzátorov [10]. V oboch prípadoch sme dosiahli približne rovnaké výťažky a získaná kyselina bola dobrej čistoty, takže pre prípravu anhydridu sme ju už nemuseli čistiť. Anhydridizáciu kyseliny cinchomerónovej sme uskutočnili bežným spôsobom [11] (schéma 1).

4-Arylmetylcinchomerony (*I*) ako medziprodukty pre prípravu 2-aryl-5-azaindandiónov-1,3 sme získali dvoma spôsobmi. Prvý spôsob, ktorým sme uskutočnili prípravu cinchomerónidov, je zhodný so spôsobom, ktorý sme použili na prípravu arylmetylnftalidov v prácach [1—4]. Je založený na kondenzácii anhydridu kyseliny cinchomerónovej s kyselinami aryloctovými za prítomnosti octanu draselného ako katalyzátora. Týmto spôsobom, ako sme

v úvode uviedli, pripravil benzalcinchomerónid B. Fels [5], avšak vo veľmi nízkych výťažkoch (11 %). Vychádzajúc zo skúseností, ktoré sme získali pri príprave ftalidov, obzvlášť nitrobenzalfthalidov [13] touto metódou, uskutočnili sme kondenzácie pri teplotách nižších, než uvádza Fels (250 °C). Ako ukazujú výsledky, ktoré sme získali pri hľadaní optimálnych podmienok pre prípravu cinchomerónidov, rozklad anhydridu kyseliny cinchomerónovej nastáva rýchlejšie, ako s teplotou stúpa reakčná rýchlosť reakcie [14]. V tab. 1 uvádzame optimálnu reakčnú teplotu pre kondenzáciu anhydridu kyseliny cinchomerónovej s jednotlivými kyselinami aryloctovými. Pre porovnanie sa tu uvádza aj optimálna reakčná teplota pre prípravu arylmetylénftalidov, ako sme ju zistili v práci [4], ako aj výťažky cinchomerónidov a ftalidov. V zmysle platných zákonitostí je optimálna reakčná teplota pri kondenzáciách príslušných kyselín aryloctových s anhydridom kyseliny cinchomerónovej nižšia v porovnaní s anhydridom kyseliny ftalovej. (V prípade anhydridu kyseliny cinchomerónovej je vplyvom dusíka pyridínového kruhu na karbonylovom uhlíku v polohe 4 väčšie elektrónové zriedenie než na karbonylových uhlíkoch anhydridu ftalového, čo je výhodné pre prvý stupeň Perkinovej syntézy.) Avšak výťažky cinchomerónidov pri kondenzácii dosahujú len percentuálnu polovicu výťažkov ftalidov. Tieto výťažky so stúpajúcou teplotou rapídne klesajú. Príčina nízkych výťažkov, ako sme už uviedli, spočíva v nestálosti anhydridu kyseliny cinchomerónovej. Takisto treba poznamenať, že výťažky cinchomerónidov značne závisia od čistoty použitých chemikálií, obzvlášť anhydridu kyseliny cinchomerónovej.

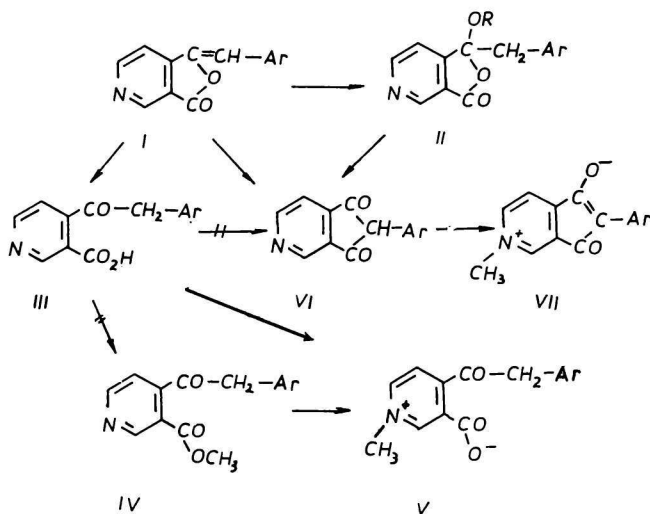


Schéma 1.

Za základ druhého spôsobu prípravy nám slúžila práca [12], podľa ktorej kondenzáciou anhydridu kyseliny ftalovej s kyselinou fenyloctovou v prostredí acetanhydridu a za katalytického účinku trietylamínu vzniká 2-fenylindandión-1,3. Z našich skúseností [15], ako aj z prác [16, 17] je známe, že za vhodné volených podmienok sa pri tejto reakcii popri indandiónoch tvoria aj ftalidy, ktoré ak sa ako karbonylová zložka pri reakcii použijú nitroftalanhydridy, sú hlavným produktom reakcie [16]. Podobne ako za použitia nitroftalanhydridov aj pri použití anhydridu kyseliny cinchomerónovej vznikajú cinchomeronidy a nie 2-aryl-5-azaindandióny-1,3. Ani pri tejto metóde výťažky neprestupujú hranicu, ktorú sme získali pri postupe *A*.

Hydrolýzou 4-arylmetylécinchomerónidov 10 % hydroxidom sodným vznikajú po okyslení kyselinou octovou 4-aracetylderiváty kyseliny nikotínovej (*III*). Ak sa pri hydrolýze použije vodno-alkoholické prostredie, tvoria sa 2-aryl-5-azaindandióny-1,3. Hydrolýzou arylmetylénftalidov vo vodno-alkoholickom prostredí vznikajú len *o*-aracetylderiváty kyseliny benzoovej. Po hydrolýze cinchomerónidov treba okyslenie urobiť kyselinou octovou, pretože pri okyslení kyselinou solnou nielenže vznikajú hydrochloridy, ale za odštiepenia molekuly vody nastáva aj spätná tvorba cinchomerónidov.

Z kyseliny 4-fenacetylnikotínovej sme sa snažili pripraviť jej metylester (*IV*), a to jednak esterifikáciou metylalkoholom, jednak pomocou dizometánu. Ani v prvom, ani v druhom prípade nevedla cesta k metylesteru. V prvom prípade sme získali 4-benzalcinchomerónid a 4-metoxy-4-benzylcinchomerónid. B. Fels [5], ktorý túto reakciu takisto robil, dostal len benzalcinchomerónid. Pseudoester, ako sa zdá, neizoloval preto, lebo tento v porovnaní s benzalcinchomerónidom je v metylalkohole veľmi rozpustný. V druhom prípade pri pôsobení diazometánu na kyselinu 4-fenacetylnikotínovú sme namiesto jej metylesteru (*IV*) získali pravdepodobne *N*-metylbetaín (*V*) tejto kyseliny.

Adíciou metylalkoholu, resp. etylalkoholu na benzalcinchomerónid a α -naftalcinchomerónid sme získali príslušné pseudoestery (*II*), ktoré majú slúžiť pri štúdiu mechanizmu prešmyku 4-arylmetylécinchomerónidov na 2-aryl-5-azaindandióny-1,3 [19].

Prešmyk 4-arylmetylécinchomerónidov na 2-aryl-5-azaindandióny-1,3 sme uskutočnili podobným spôsobom ako prešmyk benzalftalidov na 2-arylindandióny-1,3, t. j. metoxidom sodným v prostredí metylalkoholu. Prešmyk prebieha bez ťažkostí s dobrými výťažkami (92 %). Jeho mechanizmom sa budeme zaoberať v ďalšej práci. Avšak už podľa doterajších výsledkov [18] možno povedať, že v podstate pôjde o ten istý mechanizmus ako pri prešmyku benzalftalidov na 2-arylindandióny-1,3, t. j. cez ester kyseliny 4-fenacetylnikotínovej [19]. Podobne ako pseudoestery ftalidov prešmykom metoxidom sodným poskytujú indandióny-1,3, takisto pseudoestery cinchomerónidov dávajú 5-azaindandióny-1,3 (*VI*). Prešmyk prebieha približne rovnakou rýchlosťou ako pri samotných

arylmetyléncinchomeronidoch [18]. Kyselina 4-fenacetylnikotínová metoxi-
dom sodným v prostredí metylakoholu tento prešmyk neposkytuje.

Zo štrukturálneho hľadiska sú 2-aryl-5-azaindandióny-1,3 blízke ftalónom. Kým 2-arylindandióny-1,3 sa môžu vyskytovať v *keto*-forme a *enol*-forme (schéma 2), 2-aryl-5-azaindandióny-1,3 podobne ako ftalóny majú možnosť popri *keto-enol*-tautomérii vytvárať aj betaínovú štruktúru (schéma 3).

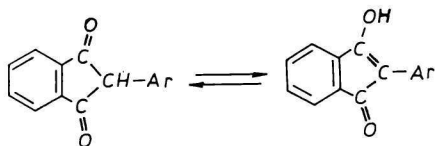


Schéma 2.

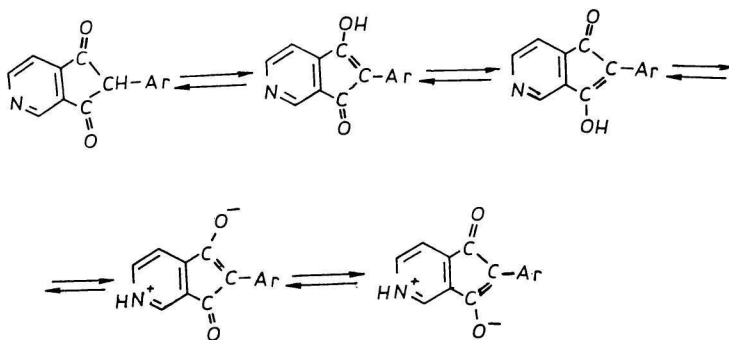


Schéma 3.

2-Aryl-5-azaindandióny-1,3 kryštalizujú s molekulou vody. Až po trojhodi-
novom sušení pri teplote 120 °C strácajú kryštálovú vodu. Vysoké, rozťahnuté
body topenia 2-aryl-5-azaindandiónov-1,3 svedčia o betaínovej štruktúre
týchto látok. Štúdiom premien 2-fenyl-5-azaindandiónu-1,3 vplyvom pH sme
sa zaoberali v práci [7], v ktorej uvádzame aj spektrálne merania v ultrafialovej
a viditeľnej oblasti 2-fenyl-5-azaindandiónu-1,3.

Pôsobením dimetylsulfátu v alkalickej prostredí na 2-aryl-5-azaindandió-
ny-1,3 sme získali *N*-metylbetaíny 2-aryl-5-azaindandiónov-1,3 (VII). Tieto
možno pripraviť aj pôsobením diazometánu na 2-aryl-5-azaindandióny-1,3 [20].

Ďakujem J. Grňákovej a D. Štefkovej z Laboratória chémie PFUK za vykonanie
analýz.

ФТАЛИДЫ И ИНДАНДИОНЫ-1,3 (XVI)
ПОЛУЧЕНИЕ 4-АРИЛМЕТИЛЕНЦИНХОМЕРОНИДОВ
И 2-АРИЛ-5-АЗАИНДАНДИОНОВ-1,3

П. Грнчиар

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

В работе описано получение 4-арилметиленинхимеронидов (I) синтезом Перкина видоизмененным Габриелом и конденсацией ангидрида цинхомероновой кислоты с арилуксусными кислотами в среде ацетангидрида за каталитического действия триэтиламина. Выходы цинхомеронидов сравнены с выходами фталидов. Присоединением метилового или этилового спирта на 4-бензальцинхомеронид и 4-(α -нафтал)цинхомеронид получились их псевдоэфиры (II). Перегруппировкой (I) и (II) метилатом натрия в среде метилового спирта приготовились 2-арил-5-азайндандионы-1,3 (VI). Гидролизом (I) 10 % NaOH образуются 4-арацетилникотиновые кислоты (III) этерификацией 4-фенацетилникотиновой кислоты абсолютным метиловым спиртом образуется бензальцинхомеронид и 4-метокси-4-бензилцинхомеронид. Действием диазометана на 4-фенацетилникотиновую кислоту образуется *N*-метилбетайн этой кислоты. Действием диметилсульфата на (VI) образуются *N*-метилбетайны 2-арил-5-азайндандионов-1,3.

Preložil M. Fedoroňko

PHTALIDES AND INDAN-1,3-DIONES (XVI)
PREPARATION OF 4-ARYLMETHYLENECINCHOMERONIDES
AND 2-ARYL-5-AZAIN DAN-1,3-DIONES

P. Hrnčiar

Department of Organic Chemistry and Biochemistry, Faculty of Natural Sciences,
Komenský University, Bratislava

4-Arylmethylenecinchomeronides were prepared by condensation of cinchomeric acid anhydride with arylacetic acids. The yields of cinchomeronides and phthalides were compared. Pseudoesters were obtained by addition of methanol and ethanol, respectively, to the cinchomeronides. On treatment with sodium methanolate in methylalcohol rearrangement occurs, 2-aryl-5-azaindan-1,3-diones being formed. 4-Arylacetyl derivatives of nicotinic acid were prepared by hydrolysis of the cinchomeronides. 4-Phenylacetylnicotinic acid with diazomethane affords *N*-methylbetaine. *N*-Methyl-2-aryl-5-azaindan-1,3-dione betaines were prepared from 2-aryl-5-azaindan-1,3-diones with dimethylsulphate.

Preložil Z. Votický

LITERATÚRA

1. Furdík M., Hrnčiar P., *Chem. zvesti* **12**, 464 (1958).
2. Furdík M., Hrnčiar P., *Chem. zvesti* **14**, 44 (1960).
3. Hrnčiar P., *Chem. zvesti* **14**, 119 (1960).
4. Hrnčiar P., *Chem. zvesti* **16**, 96 (1962).
5. Fels B., *Ber.* **37**, 2137 (1904).
6. Nejland L. E., Vanag G. J., *Izv. Akad. nauk Latv. SSR, chim. serija* **1964** (2), 203.
7. Hrnčiar P., Zacharová D., *Acta Facult. rer. natur. Univ. Comenianae (Chimia)*, Tom. VIII, Fasc. X, 587 (1964).
8. Weidel H., Schmidt M., *Ber.* **12**, 1146 (1879).
9. Weidel H., *Ber.* **12**, 410 (1879).
10. U. S. pat. 2 513 099 (1950); *Chem. Abstr.* **44**, 9486 (1960).
11. Strache H., *Monatsh.* **11**, 133 (1890).
12. Godfrey J. C., Barness R. A., *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 3902 (1958).
13. Hrnčiar P., *Acta Facult. rer. natur. Univ. Comenianae (Chimia)*, Tom. VI, Fasc. XI, 601 (1961).
14. Hrnčiar P., *Habilitačná práca*. Prírodovedecká fakulta UK, Bratislava 1963.
15. Hrnčiar P., *Acta Facult. rer. natur. Univ. Comenianae* (v tlači).
16. Oškaja V., Vanag G., *Izv. Akad. nauk Latv. SSR, chim. serija* **1961** (6), 57.
17. Oškaja V., Vanag G., *Izv. Akad. nauk Latv. SSR, chim. serija* **1961** (1), 69.
18. Hrnčiar P., Doteraz nepublikované.
19. Crammer L. K., Fischer A., Vaughen J., *J. Chem. Soc.* **1962**, 2141.
20. Nejland L., Vanag G., *Izv. Akad. nauk Latv. SSR, chim. serija* **1963** (1), 74.

Do redakcie došlo 22. 10. 1964

Adresa autora:

Doc. Pavol Hrnčiar, CSc., Katedra organickej chémie a biochémie PFUK, Bratislava, Šmeralova 2.