

## DERIVATI PIROL-AZO-FENILARSINSKIH KISELINA

N. Muić i D. Fleš

Ranije smo objavili sintezu azo spojeva 5-oksi-2-metil-3-karbo-  
etoksi-pirola i fenilarsinskih kiselina, te priređivanje arseno-  
benzenskih derivata ovih kiselina.<sup>1)</sup> Ove spojeve sintetizirali  
smo u vezi sa našim radovima na kemoterapiji pirolskih spojeva  
i pirol-arsenskih spojeva. U ovom radu opisali smo sinteze:

- I. 2,4-dimetil-3-karboetoksi-pirol-(5 azo 4)-fenilarsinska kiselina-(1)
- II. 2,4-dimetil-3-karboetoksi-pirol-(5 azo 3)-oksi-(4)-fenilarsinska kiselina-(1)
- III. difenilarsinska kiselina-4,4'-bis [ $\langle$ azo 5 $\rangle$ -dimetil-(2,4)-karboetoksi-(3)-pirol]\*)
- IV. 2,4-dimetil-5-karboetoksi-pirol-(3 azo 4)-fenilarsinska kiselina-(1).

Navedene spojeve sintetizirali smo diazotacijom 4-amino-fenilarsinske kiseline, 3-amino-4-oksi-fenilarsinske kiseline i 4,4'-diamino-difenilarsinske kiseline i vezivanjem njihovih diazonijskih soli na 2,4-dimetil-3-karboetoksi-pirol ili 2,4-dimetil-5-karboetoksi-pirol u mineralno kiselom ili octeno kiselom mediju. Sinteza 2,4-dimetil-3-karboetoksi-pirola načinjena je tako, da je 2,4-dimetil-3,5-dikarboetoksi-pirol, priređen prema Knorr-u<sup>2)</sup>, djelomično osapunjen u 10% alkoholnoj KOH i tako preveden u 2,4-dimetil-3-karboetoksi-pirol-5-karbonsku kiselinu<sup>3)</sup>. Ova kiselina je suho destilirana i dekarboksilirana u 2,4-dimetil-3-karboetoksi-pirol. Slično je dobiven i 2,4-dimetil-5-karboetoksi-pirol djelomičnom saponifikacijom 2,4-dimetil-3,5-dikarboetoksi-pirola sa koncentriranom sumpornom kiselinom prema H. Fischer-u i B. Walach-u<sup>4)</sup>, a dobivena 2,4-dimetil-5-karboetoksi-pirol-3-karbonska kiselina grijanjem kod normalnog tlaka prevedena je dekarboksilacijom u 2,4-dimetil-5-karboetoksi-pirol.

Pokušali smo diazotirati 4-amino-3-nitro-fenilarsinsku kiselinu i vezati je u  $\alpha$ -položaj 2,4-dimetil-3-karboetoksi-pirola, no ni uz znatne mjere opreza nije dolazilo do vezivanja reakcionih komponenata. Isto tako nije došlo do reakcije između diazonijske soli 3-amino-4-oksi-fenilarsinske kiseline i 2,4-dimetil-5-

<sup>1)</sup> N. Muić i D. Fleš, Arhiv kem. 20, 92 (1948); D. Fleš i N. Muić, Arhiv kem. 21, 169 (1949).

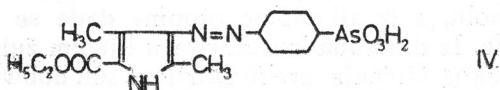
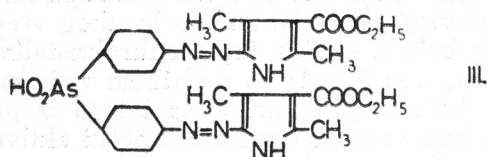
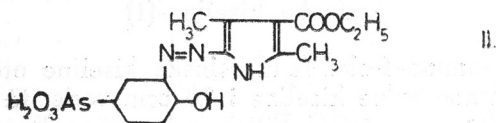
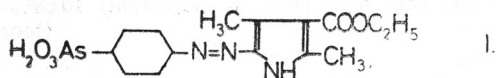
<sup>2)</sup> L. Knorr, Ann., 236, 318 (1886).

<sup>3)</sup> W. Küster, H., 121, 135 (1922).

<sup>4)</sup> H. Fischer i B. Walach, Ber., 58, 2820 (1925).

<sup>\*)</sup> Nomenklatura: Beilstein Handb. Bd. XVI. str. 4.

karbetoksipirola. U oba slučaja nastajali su smolasti produkti, koji se nisu dali očistiti, a iz reakcione smjese mogli smo izolirati nepromjenjenu pirolsku komponentu.



### 1) 2,4-dimetil-3-karbetoksipirol-(5 azo 4)-fenilarsinska kiselina-(1)

4,34 g p-amino-fenilarsinske kiseline otopi se u 1,63 ccm koncentrirane sumporne kiseline i 50 ccm vode i diazotira sa 20 ccm n NaNO<sub>2</sub> kod 0—5°C. Filtrirana otopina diazo spoja ulije se u 3,34 g 2,4-dimetil-3-karbetoksipirola otopljenog u 200 ccm apsolutnog alkohola. Za kratko vrijeme počinje se taložiti azo boja u obliku narančasto žutog taloga. Talog se filtrira, pere vodom, otopi u NaOH, i očisti aktivnim ugljenom. Dodatkom razrijeđene solne kiseline ispada boja kao narančasto žuti, mikrokrystalinični talog. Dobije se 4,3 g produkta, slabo topivog u vodi, nešto lakše u alkoholu, netopivog u benzolu i eteru, topivog u dioksanu, iz kojega kristalizira u lijepim igličastim kristalima. Azo boja se topi u lužini, a taloži se razređenim kiselinama. Tvar je stabilna na zraku i svijetlu, a raspada se grijanjem kod 210°C, a da se ne tali.

**Analiza:**

Tvar za analizu sušena je 5h kod 50°C u visokom vakuumu.  
 $C_{15}H_{18}O_5N_3As$   
100,2 mg tvari; 5,07 ccm n/10  $KBrO_3$ ; As (Kircher-Ruppert) 18,95%  
(teor. 18,95%)  
100,0 mg tvari; 7,62 ccm n/10 HCl; N (Kjeldahl) 10,68%  
(teor. 10,63%)

**II.) 2,4-dimetil-3-karbetoksipirol-(5 azo 3)-oksi-(4)-fenilarsinska kiselina-(1)**

4,66 g 3--amino-4-oksi-fenilarsinske kiseline otopi se u 5,8 ccm koncentrirane solne kiseline i 70 ccm vode, te diazotira sa 20 ccm n  $NaNO_2$  kod 0—5°C. Filtrirana otopina diazonijskog klorida ulije se u 3,34 g 2,4-dimetil-3-karbetoksipirola otopljenog u 200 ccm apsolutnog alkohola. Nakon kratkog vremena počinje se taložiti azo boja u obliku žutog mikrokristaliničnog taloga. Talog se filtrira, a iz filtrata se dodatkom vode može istaložiti još nešto azo boje, koja se primiješa talogu iz prve filtracije. Dobivena azo boja otopi se u n NaOH, očisti aktivnim ugljenom i taloži sa n/10 HCl, uz jako miješanje. Talog se filtrira, opere vodom i suši. Dobiveni azo spoj je žut, slabo topiv u vodi, nešto lakše u alkoholu, a iz alkoholne otopine daje se precipitirati dodatkom vode. Iz dioksana kristalizira u lijepim žutim iglicama. Nakon dvostrukog čišćenja preko natrijeve soli dobiveno je 7,2 g azo spoja. Tvar je stabilna na zraku i svjetlosti, a grijanjem se raspada kod 160°C, a da se ne tali.

**Analiza:**

Tvar za analizu sušena je 5h kod 50°C u visokom vakuumu.  
 $C_{15}H_{18}O_6N_3As$   
103,7 mg tvari; 5,01 ccm n/10  $KBrO_3$ ; As (Kircher-Ruppert) 18,10%  
(teor. 18,22%)  
101,2 mg tvari; 7,33 ccm n/10 HCl; N (Kjeldahl) 10,14%  
(teor. 10,22%)

**III) Difenilarsinska kiselina-4,4'-bis [ $\angle$ azo 5  $\rangle$ -dimetil-(2,4)-karbetoksi-(3)-pirol]**

1,46 g 4,4'-diamino-difenilarsinske kiseline otopi se u 30 ccm vode i 3,7 ccm koncentrirane solne kiseline i diazotira uz hlađenje sa 10 ccm n  $NaNO_2$ . Nakon dovršenog diazotiranja otopina diazonijskog klorida dokapava se polagano u otopinu, koja sadrži 1,67 g 2,4-dimetil-3-karbetoksipirola u 70 ccm alkohola, kojemu je dodato 5 g Na-acetata otopljenog u malo vode. Za vrijeme dokapavanja otopina se hladi tako, da temperatura ne predje preko 5°C. Izlučio se žuti talog, koji se filtrira, opere

hladnom vodom i suši u vakuumu eksikatoru. Azo boja se čisti otapanjem u dioksanu i taloženjem sa eterom. Talog se filtrira i suši u vakuumu. Dobiveno je cca 1 g azo boje u obliku tamno narančastog mikrokristaliničnog praška, teško topivog u vodi, topivog u alkoholu, dioksanu, kloroformu, a netopivog u eteru. Tali se kod 151°C uz raspadanje.

Analiza:

Tvar za analizu sušena je 5h kod 50°C u visokom vakuumu.

$C_{30}H_{33}O_6N_6As$   
76,5 mg tvari; 2,40 ccm n/10  $KBrO_3$ ; As (Kircher-Ruppert) 11,75%  
(teor. 11,55%)  
105,6 mg tvari; 9,67 ccm n/10  $HCl$ ; N (Kjeldahl) 12,82%  
(teor. 12,96%)

#### IV. 2,4-dimetil-5-karbetoksi-pirol-(3 azo 4)-fenilarsinska kiselina-(1)

2,17 g p-amino-fenilarsinske kiseline otopi se u 0,81 ccm koncentrirane sumporne kiseline i 25 ccm vode te diazotira sa 10 ccm n  $NaNO_2$  uz hladjenje. Otopina diazo spoja ulije se u filtriranu otopinu od 1,67 g 2,4-dimetil-5-karbetoksi-pirola otopljenog u 200 ccm apsolutnog alkohola. U bistru otopinu dodaje se 15 g Na-acetata otopljenog u što manje vode. Nakon dužeg vremena (cca 1 sat) počinje se taložiti azo boja. Dodatkom veće količine vode (cca 4 litre) ispada azo spoj u obliku žuto narančastog taloga. Talog je filtriran, otopljen u lužini, i istaložen solnom kiselinom. Nakon dvostrukog čišćenja preko natrijeve soli i taloženjem sa razređenom solnom kiselinom, talog se filtrira, dobro pere vodom i suši. Dobivena pirol-azo-fenilarsinska kiselina netopiva je u vodi i eteru, topiva u lužinama, alkoholu i dioksanu; iz alkaličnih otopina taloži se s razrijeđenim mineralnim kiselinama. Tvar je stabilna na zraku i svijetlu, grijanjem potamni već kod 100°C, a kod 185°C tali se uz raspadanje. Dobiveno je 1,2 g azo boje.

Analiza:

Tvar za analizu sušena je 5 sati kod 60°C u visokom vakuumu.

$C_{15}H_{18}O_5N_3As$   
109,5 mg tvari; 5,55 ccm n/10  $KBrO_3$ ; As (Kircher-Ruppert) 18,98%  
(teor. 18,95%)  
107,2 mg tvari; 8,18 ccm n/10  $HCl$ ; N (Kjeldahl) 10,68%  
(teor. 10,63%)

»PLIVA«  
TVORNICA LIJEKOVA  
ISTRAŽIVALAČKI LABORATORIJ  
ZAGREB

Primljeno 4. veljače 1950.

## ABSTRACT

### Derivatives of Pyrrole-azo-phenylarsonic Acids

by

N. Muić and D. Fleš

Four new azo compounds of pyrroles and phenylarsonic acids have been obtained by diazotization of 4-amino-phenylarsonic acid, 4,4'-diamino-diphenylarsonic acid, 3-amino-4-oxy-phenylarsonic acid and their coupling with 2,4-dimethyl-3-carbethoxypyrrole or 2,4-dimethyl-5-carbethoxypyrrole. The diazotization of phenylarsonic acids was carried out at 0—5°C in sulfuric or hydrochloric acid solution, but the coupling of diazonium salts of phenylarsonic acids and pyrrole derivatives was in some cases carried out only after the addition of sodium acetate to the reaction mixture. The syntheses of arsenical azo derivatives described in this paper have been made for the purpose of investigating, their chemotherapeutic properties.

I) *2,4-dimethyl-3-carbethoxypyrrole-(5 azo 4)-phenylarsonic acid-(1)*. (Nomenclature: Beilstein Handb. XVI, p. 4.) Orange yellow crystalline powder, soluble in water with difficulty, soluble in alcohol, crystallizes from dioxan in yellow needles; melting point 210°C (decomp.)

II) *2,4-dimethyl-3-carbethoxypyrrole-(5 azo 3)-oxy-(4)-phenylarsonic acid-(1)*. Yellow crystalline powder, soluble in water, with difficulty crystallizes from dioxan in yellow needles. It decomposes without melting at about 160°C with preliminary darkening and softening.

III) *Diphenylarsonic acid-4,4'-bis [<azo 5>-dimethyl-(2,4)-carbethoxy-(3)-pyrrole]*. Orange microcrystalline aggregates, sparingly soluble in water, soluble in alcohol and dioxan. Insoluble in ether. Melting point 151°C (decomp.)

IV) *2,4-dimethyl-5-carbethoxypyrrole-(3 azo 4)-phenylarsonic acid-(1)*. Orange yellow microcrystalline powder, soluble in sodium hydroxyde, absolute alcohol and dioxan; insoluble in diluted mineral acids and ether. It darkens at about 100°C; melting point 185°C (decomp.).

»PLIVA«

MANUFACTURE OF MEDICAMENTS  
ZAGREB (CROATIA)

[Received, February 4, 1950]