

AZO SPOJEVI PIROLA I FENILARSINSKIH KISELINA

N. Muić i D. Fleš

Prve azo spojeve iz reda fenilarsinskih kiselina priredili su Ehrlich i Bertheim¹⁾, zatim Barrowcliff, Pyman i Remfry²⁾, a kasnije su Jacobs i Heidelberger³⁾ načinili mnogo azo derivata fenilarsinskih kiselina i aromatskih spojeva. Ehrlich je tvrdio za neke spojeve ove grupe, da nemaju nikakvog terapijskog djelovanja⁴⁾, ali su u novije vrijeme načinjeni azo derivati fenilarsinskih kiselina, koji imaju izrazito tripanocidno djelovanje.⁵⁾

U želji da ispitamo bakteriostazu i kemoterapeutska svojstva azo spojeva pirola i fenilarsinskih kiselina na tripanozome i rekurens, priredili smo nekoliko novih spojeva iz navedene grupe. Priređeni su: 5-oksi-2-metil-3-karbetoksi-pirol-(4 azo 4)-fenilarsinska kiselina - (I) (I), 5-oksi-2-metil-3-karbetoksi-pirol-(4 azo 4)-oksi-(3)-fenilarsinska kiselina-(1) (II) i 5-oksi-2-metil-3-karbetoksi-pirol-(4 azo 4)-amino - (4) - difenilarsinska kiselina-(1,1') III.⁶⁾ Navedeni spojevi načinjeni su tako, da su diazotirane odgovarajuće fenilarsinske kiseline i vezane na 5-oksi-2-metil-3-karbetoksi-pirol.

5-oksi-2-metil-3-karbetoksi-pirol je priređen po metodi H. Fischer i M. Herrmann⁷⁾ iz dietilnog estera acetil-jantarne kiseline i suhog amonijaka, a ester acetil-jantarne kiseline sintetizirali smo po kombiniranoj metodi starijih autora.^{8,9,10)} Kopuliranje diazo spoja u β -položaju pirola uslijedilo je kod diazotirane arsanilne kiseline vrlo lagano u solno kiselom mediju, dok je kod 4-amino-3-nitro-fenilarsinske kiseline i 4,4'-diaminodifenilarsinske kiseline nastupilo vezivanje tek nakon dodatka Na-acetata, a u solno kiselom mediju ispadao je nedefinirani smolasti produkt.

Interesantno je, da kod diazotiranja 4-amino-3-nitro-fenilarsinske kiseline uz dodatak Na-acetata ne nastaje diazotirani

¹⁾ P. Ehrlich i A. Bertheim, Ber., 40, 3292 (1907).

²⁾ M. Barrowcliff, F. L. Pyman i F. G. P. Remfry, J. Chem. Soc., 93, 1893 (1908).

³⁾ W. Jacobs i M. Heidelberger, J. Amer. Chem. Soc., 43, 1632 (1921); 43, 1646 (1921).

⁴⁾ L. Benda, Ber., 41, 2367 (1908).

⁵⁾ E. A. H. Friedheim, Schwed. P. 100 799 (1940); cit. po Chem. Zentr., 1941, 2, 1050.

⁶⁾ Nomenklatura: Beilstein, Handb. Bd. XVI, str. 3.

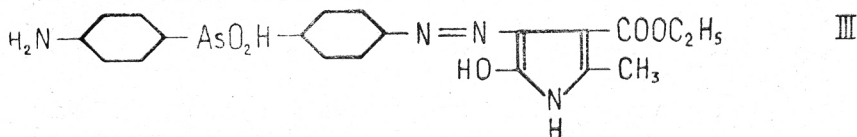
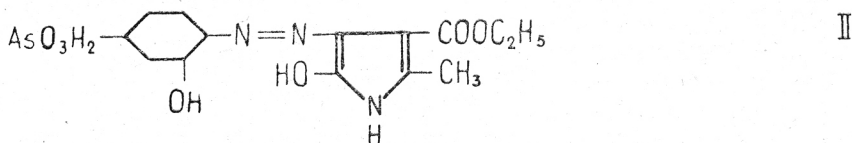
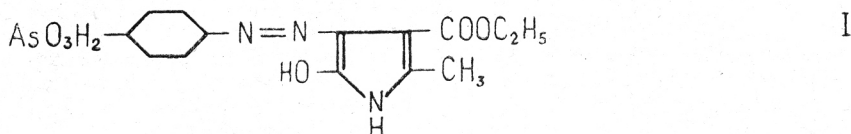
⁷⁾ H. Fischer i M. Herrmann, H. 122, 7 (1922).

⁸⁾ Conrad, Annalen 188, 218 (1877).

⁹⁾ Rach, Annalen 234, 36 (1886).

¹⁰⁾ Fittig i Spenser, Annalen 283, 67 (1894).

3-nitro derivat, nego 3-oksi spoj ,kako je to već utvrdio L. B e n d a.¹¹⁾



Priređeni azo spojevi su mikrokristalinični, na zraku potpuno stabilni, a raspadaju se kod viših temperatura ne dajući oštrog tališta.

EKSPERIMENTALNI DIO

Dietilni ester acetil-jantarne kiseline^{9, 10)}

U natrijev alkoholat, dobiven otapanjem 9,2 g natrija u 150 g apsolutnog alkohola, dodaje se 52 g svježe destiliranog acetocetenog estera, a zatim se u tankom mlazu doda 125 g etilnog estera kloroctene kiseline. Smjesa se pri tome ugrije sama od sebe, te je često potrebno reakcionu smjesu hladiti izvana. Kod dodavanja etilnog estera kloroctene kiseline smjesa se zamuti zbog izlučivanja natrijeva klorida. Nakon što je dodan sav klorocteni ester, smjesa se grije oko 2 sata na vodenoj kupelji do vrenja; poslije zagrijavanja reakciona smjesa ne smije reagirati alkalično. Nakon hlađenja dodaje se 50 ccm vode, a zatim se u lijevku za odjeljivanje odijeli uljasti dio. Iz vodenog dijela eterom ekstrahira se otopljeni ester acetil-jantarne kiseline. Sirovi etilni ester acetil-jantarne kiseline pomiješan sa eterskim ekstraktom osuši se suhim natrijevim sulfatom ili kalijevim karbonatom; eter i alkohol uklone se destilacijom na vodenoj kupelji, a ostatak se frakcionirano destilira u vakuumu. Etilni ester acetil-jantarne kiseline destilira kod 146°C i 19 mm Hg. Dobiveno je 46 g (53,3% teor.) dietilnog estera acetil-jantarne kiseline.

¹¹⁾ L. Benda, Ber., 44, 3578 (1911).

5-oksi-2-metil-3-karbetoksi-pirol¹²⁾

46 g dietilnog estera acetil-jantarne kiseline otopi se u 90 ccm apsolutnog alkohola i ohladi na 0°C. U toku od 5—6 sati uvodi se u smjesu suhi amonijak, a temperatura se za vrijeme reakcije održava na 0°C. Iza toga se smjesa ostavi za vrijeme od 12 sati u ledenici u dobro zatvorenoj boci. Alkohol ukloni se destilacijom na vodenoj kupelji, pri čemu iskristalizira djelomično nastali oksipirol. Da bi se reakcija dovršila i etilni ester amino-acetil-jantarne kiseline, koji nastaje kao međuprodukt, preveo u pirol, doda se 30 ccm ksilola i grije u uljanoj kupelji 45 minuta kod temperature vrenja. Hlađenjem iskristalizira 5-oksi-2-metil-3-karbetoksi-pirol. Prekristalizira se iz vode. Dobiveno je 115 g 5-oksi-2-metil-3-karbetoksi pirola. Bijele iglice, talište 135—136°C, kao u literaturi.

I) 5-oksi-2-metil-3-karbetoksi-pirol-(4 azo 4)-fenilarsinska kiselina-(1)

2,17 g p-amino-fenilarsinske kiseline¹³⁾ otopi se u 0,82 ccm koncentrirane sumporne kiseline i 25 ccm vode i diazotira¹³⁾ sa 10 ccm n-NaNO₂ kod 0—5°C. Filtrirana otopina diazonijske soli dodaje se u 1,69 g 5-oksi-2-metil-3-karbetoksi-pirola, otopljenog u 20 ccm 96% alkohola. Nakon 10—15 minuta počne se taložiti azo boja u obliku žuto smeđeg taloga¹⁴⁾. Talog se filtrira, otopi u NaOH, prečisti sa noritom i taloži solnom kiselinom. Poslije višekratnog prečišćavanja dobivena je azo boja u obliku mikrokristaliničnog tamno žutog praška, slabo topivog u vodi i organskim otapalima, topivog u lužini i piridinu; iz alkaličnih otopina taloži se mineralnim kiselinama. Dobiveno je 1,5 g azo spoja. Talište 180°C (uz raspad).

Analiza:

Tvar za analizu sušena je 3 sata kod 70°C u visokom vakuumu.

C₁₄ H₁₆ O₆ N₃As

104,9 mg tvari; 5,37 ccm n/10 KBrO₃; As (Kircher-Ruppert) 19,17% (teor. 18,87%)

104,1 mg tvari; 7,89 ccm n/10 HCl; N (Kjeldahl) 10,62% (teor. 10,58%)

II) 5-oksi-2-metil-3-karbetoksi-pirol-(4 azo 4)-oksi-(3)-fenilarsinska kiselina-(1)

2,62 g 4-amino-3-nitro-fenilarsinske kiseline¹⁵⁾ otopi se u 10 ccm 2n-Na₂CO₃ i ovoj otopini se doda 10 ccm n-NaNO₂. Otopina se dokapava u 50 ccm 2n-H₂SO₄ kod 18°C uz stalno miješanje. Nakon završenog diazotiranja¹¹⁾ otopini diazonijske soli dodaje

¹²⁾ Org. Synth., Coll. Vol. I, str. 63 (1932).

¹³⁾ A. Bertheim, Ber., 41, 1853 (1908); P. Ehrlich i A. Bertheim, Ber., 40, 3292 (1907).

¹⁴⁾ H. Fischer i I. Müller, H. 132, 92 (1923).

¹⁵⁾ A. Bertheim, Ber. 44, 3093 (1911).

se 28 g krist. Na-acetata i ostavi kod 18°C sve dotle, dok jedna kap ove otopine ne pokazuje više sposobnost vezivanja sa Na-soli 2-naftol-3,6-disulfonske kiseline. Filtrirana otopina diazo spoja ulije se u 1,69 g 5-oksi-2-metil-3-karbetoksi-pirola otopljenog u 20 ccm 96% alkohola. Iz tamno crvene otopine doskora se počinje taložiti azo boja kao sitni, crveni amorfn talog. Talog se filtrira, ispere vodom od Na-acetata, otopi u NaOH, očisti aktivnim ugljenom i taloži solnom kiselinom. Nakon trostrukog reprecipitiranja dobije se 0,9 g narančastog mikrokristaliničnog praška, slabo topivog u vodi i organskim otapalima, topivog u lužini. Kod 208°—210°C raspada se bez taljenja.

Analiza:

Tvar za analizu sušena je 3 sata kod 70°C u visokom vakuumu.

$C_{14}H_{16}O_7N_3As$

105,6 mg tvari; 5,17 ccm n/10 KBrO₃; As (Kircher-Ruppert) 18,33%
(teor. 18,13%)

103,9 mg tvari; 7,40 ccm n/10 HCl; N (Kjeldahl) 9,97% (teor. 10,17%)

III) 5-oksi-2-metil-3-karbetoksi-pirol-(4 azo 4')-amino-(4) difenilarsinska kiselina-(1,1')

2,92 g 4,4'-diamino-difenilarsinske kiseline⁴⁾ otopi se u 7,3 ccm koncentrirane HCl i 60 ccm vode i diazotira sa 10 ccm n-NaNO₂ kod 0—5°C⁴⁾. Filtrirana otopina diazonijskog klorida zasićena sa krist. Na-acetatom, dodaje se u 1,69 g 5-oksi-2-metil-3-karbetoksi-pirola otopljenog u 20 ccm 96% alkohola. Nakon kratkog vremena izlučuje se narančast talog. Talog se filtrira, otopi u lužini, očisti aktivnim ugljenom i precipitira solnom kiselinom. Nakon višekratnog reprecipitiranja dobiveno je 2,7 g azo boje u obliku žutog mikrokristaliničnog praška, teško topivog u vodi i organskim otapalima, topivog u lužini i mineralnim kiselinama. Iz vodene otopine hidroklorida taloži se sa NaOH, a u suvišku lužine topi se crvenom bojom. Kod 250°C tvar potamni, ali se ne tali ni kod 280°C.

Analiza:

Tvar za analizu sušena je 3 sata kod 70°C u visokom vakuumu.

$C_{20}H_{21}O_5N_4As$

99,8 mg tvari; 4,24 ccm, n/10 KBrO₃; As (Kirschen-Ruppert) 15,91%
(teor. 15,86%)

114,5 mg tvari; 9,62 ccm n/10 HCl; N (Kjeldahl) 11,77% (teor. 11,86%)

PLIVA
TVORNICA LIJEKOVA
ISTRAŽIVALAČKI LABORATORIJ
ZAGREB

Primljeno 31. ožujka 1949.

ABSTRACT

Azo compounds of pyrroles and phenylarsonic acids

by

N. Muć and D. Fleš

This communication presents a description of the syntheses of azo derivatives obtained by diazotization of 4-amino-phenylarsonic acid, 4,4'-diamino-diphenylarsonic acid, 3-nitro-4-amino-phenylarsonic acid and their coupling to 5-oxy-2-methyl-3-carbethoxypyrrole. Three new compounds have been prepared. The diazotization and coupling of p-arsanilic acid and pyrrole was carried out in mineral acid solution, but the coupling of diazotized diamino-diphenylarsonic acid and 3-nitro-4-amino-phenylarsonic acid was effected only on addition of sodium acetate to the diazo solution. According to early investigations by L. Benda, (Ber., **44**, 3578), the nitro-group of 3-nitro-4-amino-phenylarsonic acid was replaced during diazotization by the hydroxy-group.

I) *5-oxy-2-methyl-3-carbethoxy-pyrrole-(4 azo 4)-phenylarsonic acid-(1)*, microcryst. dark yellow powder; mp. 180°C (decomp.).

II) *5-oxy-2-methyl-3-carbethoxy-pyrrole-(4 azo 4)-oxy-(3)-phenylarsonic acid-(1)*, microcryst. orange powder, which decomposed at about 208—210°C without melting.

III) *5-oxy-2-methyl-3-carbethoxy-pyrrole-(4 azo 4')-amino-(4)-diphenylarsonic acid-(1,1')*, yellow microcryst. powder. It decomposes somewhat on heating, darkens, but does not melt even at 280°C.

The syntheses of arsenical azo dyes have been carried out in order to investigate their chemotherapeutic properties in the treatment of experimental trypanosomiasis and relapsing fever.

PLIVA

MANUFACTURE OF MEDICINALS
RESEARCH LABORATORY
ZAGREB (CROATIA)

[Received, March 31, 1949]