

ARSENSKI DERIVATI 4-AZO-5-OKSI-2-METIL-3-KARBETOKSIPIROLA

D. Fleš i N. Muić

U vezi s našim radom na području kemoterapije pirolskih derivata¹⁾, priredili smo već ranije nekoliko azo spojeva pirola i fenilarsinskih kiselina²⁾, a sada iznosimo sintezu arsenobenzola, koji su dobiveni redukcijom ovih kiselina i sintezu 5-oksi-2-metil-3-karbetoksipirola-(4 azo 3)-oksi-(4)-fenilarsinske kiseline.

Arsenobenzolski derivati priređuju se najčešće redukcijom fenilarsinskih kiselina. Od raznih sredstava za redukciju mnogo se upotrebljava u preparativne svrhe hipofosforasta kiselina, koja ima prednost, da daje osobito čiste arsenobenzolske preparate. Upotrebom hipofosforaste kiseline za sintezu arsenobenzola izbjegavaju se nepoželjne sporedne reakcije, pa ovako dobiveni preparati ne sadrže raznih fenilsulfonskih i sulfinskih kiselina, koje su jedan od uzroka toksičnih pojava arsenobenzolskih preparata upotrebljivanih u terapijske svrhe (Christiansen³⁾). Hipofosforasta kiselina djeluje osim toga tako specifično na nitro i azo fenilarsinske kiseline, da selektivno reducira arsinske kiseline u arsenobenzole, a da pri tome nitro i azo grupe ostanu netaknute. (P. Karrer⁴⁾).

Na sintezi slične grupe spojeva radio je G. W. Raiziss⁵⁾, a u novije vrijeme radi na sintezi arsenobenzol-azo-naftalinsulfonskih kiselina E. A. H. Friedheim⁶⁾, koji je utvrdio, da mnogi od ovih spojeva pokazuju izraziti kemoterapeutske efekt kod oboljenja tripanosomama.

Da bi ispitali, kakav uticaj ima pirolova jezgra na inače kemoterapeutske aktivne organske spojeve arsena, priredili smo nekoliko novih spojeva iz grupe arsenobenzolskih derivata pirola i jednu azo-pirol-fenilarsinsku kiselinu:

I. 5-oksi-2-metil-3-karbetoksipirol-(4 azo 3)-oksi-(4)-fenilarsinska kiselina-(1)

¹⁾ N. Muić, P. Tomašić i D. Fleš, Acta Med. Jugoslav., 3, 228 (1949).

²⁾ N. Muić i D. Fleš, Arhiv za kemiju, 20, 92 (1948).

³⁾ W. G. Christiansen, J. Amer. Chem. Soc., 42, 11 (1920).

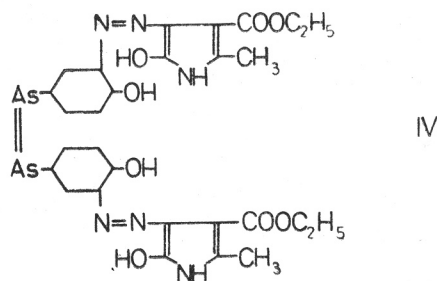
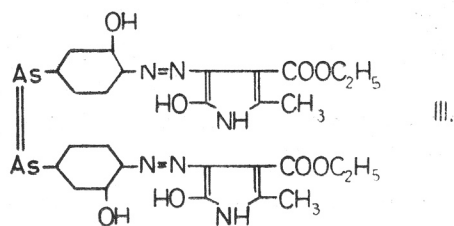
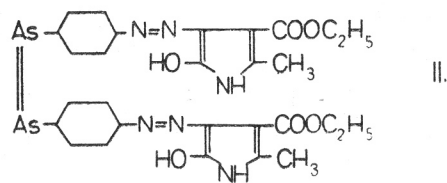
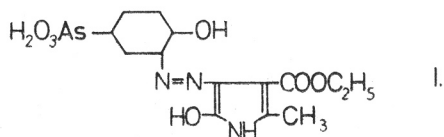
⁴⁾ P. Karrer, Ber., 47, 2281 (1914); A. Bertheim, Chem. Ztg., 38, 756 (1914). D. R. P. 271,271.

⁵⁾ G. W. Raiziss i J. L. Gavron, Org. Arsenical Compounds, str. 153 (1923).

⁶⁾ E. A. H. Friedheim, U. S. Pat. 2,235,478; ref. u Chem. Abstr., 35, 4161 (1941); U. S. Pat. 2,244,293; ref. u Chem. Abstr., 35, 5648 (1941); Brit. Pat. 538,450; ref. u Chem. Abstr., 36, 3677 (1942); D. R. P. 722,339; ref. u Chem. Abstr., 37, 5080 (1943).

- II. 1,1'-arsenobenzol-4,4'-bis (4-azo-5-oksi-2-metil-3-karbetoksirol)
 III. 3,3'-dioksiarsenobenzol-4,4'-bis (4-azo-5-oksi-2-metil-3-karbetoksirol)
 IV. 4,4'-dioksiarsenobenzol-3,3'-bis (4-azo-5-oksi-2-metil-3-karbetoksirol).

Tvar I priređena je diazotacijom 3-amino-4-oksifenilarsinske kiseline i vezivanjem sa 5-oksi-2-metil-3-karbetoksirolom, a tvari II, III i IV priređene su redukcijom odgovarajućih fenilarsinskih kiselina sa hipofosforastom kiselinom uz HJ kao katalizator. Redukcija vršena je u kiselom mediju, tako da su fenilarsinske kiseline bile djelomično suspendirane, što je znatno otežavalo tok reakcije, pa je redukcija vršena u vodenoj kupelji kod 100°C, dok kod nižih temperatura nije dolazilo do redukcije. Zbog relativno visoke temperature za vrijeme reakcije, uveden je dušik, kako ne bi došlo do oksidacije nastalog arsenobenzola.



Priređeni arsenobenzolski spojevi mikrokristalinične su obojene tvari, nestabilne na zraku, a grijanjem se raspadaju kod viših temperatura ne dajući određenog tališta, kao i većina drugih arsenobenzolskih derivata.

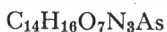
EKSPERIMENTALNI DIO

I. 5-oksi-2-metil-3-karbetoksipírol-(4 azo 3)-oksi-(4)-fenilarsinska kiselina-(1)

4,66 g 3-amino-4-oksi-fenilarsinske kiseline⁷⁾ otopi se u 5,8 ccm koncentrirane solne kiseline i 70 ccm vode i diazotira se sa 20 ccm nNaNO₂ kod 0°—5°C. Nakon završenog diazotiranja otopini diazonijske soli dodaje se 20 g Na acetata. Filtrirana otopina diazo spoja ulije se u 3,4 g 5-oksi-2-metil-3-karbetoksipírola otopljenog u 40 ccm 96% alkohola. Nakon 15—20 minuta počinje se taložiti azo boja kao žuti pahuljasti talog. Talog se filtrira, ispere vodom, otopi u NaOH, očisti aktivnim ugljenom i taloži solnom kiselinom. Nakon nekoliko čišćenja dobije se 4 g tamno žutog mikrokristaliničkog produkta. Tvar se teško topi u organskim otapalima, nešto lakše u vrućoj vodi, a teško u hladnoj, tako da se može prekrystalizirati iz vode. Pirolski derivat fenilarsinske kiseline otopi se u lužini, a sa kiselinama se taloži. Kod 190°C tvar potamnji i raspada se, ali se ne tali do 230°C.

Analiza:

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



102,1 mg tvari; 5,00 ccm n/10 KBrO₃; As (Kircher-Ruppert) 18,34% (teor. 18,14%)

102,0 mg tvari; 7,33 ccm n/10 HCl; N (Kjeldahl) 10,06% (teor. 10,17%)

II. 1,1'-arsenobenzol-4,4'-bis (4-azo-5-oksi-2-metil-3-karbetoksipírol)

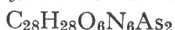
1,32 g 5-oksi-2-metil-3-karbetoksipírol-(4 azo 4)-fenilarsinske kiseline²⁾ suspendira se u 30 ccm vode i otopi u ekvivalentnoj količini lužine. Ovoj otopini doda se 7 ccm hipofosforaste kiseline (spec. tež. 1,15) i nekoliko kapi 10% KJ, te se grije 2 sata u vodenoj kupelji u atmosferi dušika. Talog, koji je u početku žut, postaje naskoro crven. Nakon dovršene redukcije talog se filtrira, ispere vodom, a zatim se grije sa 15% sodom. Tekućina se

⁷⁾ W. A. Jacobs, M. Heidelbergger i I. P. Rolf, J. Amer. Chem. Soc., 40, 1590 (1918); P. Ehrlich i A. Bertheim, Ber., 45, 757 (1911); D. R. P. 224.953.

dekantira, a talog se pere 10% lužinom, zatim 1% lužinom i na kraju se dobro ispere vodom. Nakon sušenja u vakuumu dobije se 0,9 g crvenog mikrokristaliničnog praška, netopivog u vodi i organskim otapalima. Vrlo slabo topiv u lužini. Kod 220°C tvar potamni, ali se ne tali do 270°C.

Analiza:

Tvar za analizu sušena je 5 sati kod 40°C u visokom vakuumu.



95,3 mg tvari; 5,43 ccm n/10 KBrO₃; As(Kircher-Ruppert) 21,34% (teor. 21,57%)

101,8 mg tvori; 8,65 ccm n/10 HCl; N (Kjeldahl) 11,90% (teor. 12,10%)

III. 3,3'-dioksiarsenobenzol-4,4'-bis (4-azo-5-oksi-2-metil-3-karbetoksipirol)

1,38 g 5-oksi-2-metil-3-karbetoksipirol-(4 azo 4)-oksi-(3)-fenilarsinske kiseline²⁾ otopi se u 30 ccm vode uz dodatak ekvivalentne količine lužine, te se reducira sa 7 ccm hipofosforaste kiseline (spec. tež. 1,15) i nekoliko kapi 10% KJ. Reakciona smjesa se grije 4 sata u vodenoj kupelji u atmosferi dušika. Nakon ohlađenja talog se filtrira, digerira nekoliko puta zasićenom otopinom amonijevog karbonata, pri čemu se otopi nereducirana pirol-azo-fenilarsinska kiselina, a zaostaje tamno crveni netopivi talog arsenobenzola. Talog se filtrira, ispere vodom i suši u vakuumu. Dobije se 0,6 g tamno crvenog mikrokristaliničnog praška, netopivog u vodi i organskim otapalima, slabo topivog u lužini. Grijanjem tvar potamniji kod 208°C, ali se ne tali ni do 300°C. Iz otopine amonijevog karbonata, sa kojim je vršeno ispiranje, može se dobiti cca 0,5 g nereducirane pirol-azo-fenilarsinske kiseline.

Analiza:

Tvar za analizu sušena je 5 sati kod 40°C u visokom vakuumu.



103,7 mg tvari; 5,73 ccm n/10 KBrO₃; As(Kircher-Ruppert) 20,69% (teor. 20,63%)

102,8 mg tvari; 8,38 ccm n/10 HCl; N (Kjeldahl) 11,41% (teor. 11,57%)

IV. 4,4'-dioksiarsenobenzol-3,3'-bis (4-azo-5-oksi-2-metil-3-karbetoksipirol)

1,38 g 5-oksi-2-metil-3-karbetoksipirol-(4 azo 3)-oksi-(4)-fenilarsinske kiseline²⁾ suspendira se u 30 ccm vode i otopi u ekvivalentnoj količini lužine, te se reducira sa 7 ccm hipofosforaste kiseline (spec. tež. 1,15) i nekoliko kapi 10% KJ. Redukcija se vrši grijanjem u vodenoj kupelji. Tvar se vrlo teško re-

ducira i tek nakon 5—6 sati kuhanja kod 100°C izluči se tamno crveni talog arsenobenzola. Talog se filtrira, nekoliko puta digerira zasićenom otopinom amonijevog karbonata, dobro ispere vodom i suši u vakuumu. Dobije se 0,3 g arsenobenzolskog derivata, a iz otopine amonijevog karbonata dobije se zakiseljavanjem sa solnom kiselinom 0,8 g nereducirane pirol-azo-fenilarsinske kiseline. Dobiveni arsenobenzolski derivat tamno je crvene boje, teško topiv u vodi i organskim otapalima, nešto lakše u lužini. Iz lužnate otopine može se istaložiti dodatkom solne kiseline. Grijanjem tvar potamni kod 210°C, ali se ne tali do 270°C.

Analiza:

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



107,4 mg tvari; 5,90 ccm n/10 KBrO₃; As (Kircher-Ruppert) 20,57% (teor. 20,63%)

85,7 mg tvari; 7,00 ccm n/10 HCl; N (Kjeldahl) 11,44% (teor. 11,57%)

NAUČNO ISTRAŽ. LABORATORIJ »PLIVE«
TVORNICE LIJEKOVA
ZAGREB

Primitljeno 30. rujna 1949.

ABSTRACT

Arsenical compounds of 4-azo-5-oxy-2-methyl-3-carbethoxypyrrole

by

D. Fleš and N. Mučić

A description of syntheses of an azo-pyrrole benzenearsonic acid is presented, obtained by the diazotization of 3-amino-4-oxy-benzenearsonic acid coupled with 5-oxy-2-methyl-3-carbethoxypyrrole, and of arsenobenzene synthesized by the reduction of azo-pyrrole-benzenearsonic acids by means of hypophosphorous acid and HI as a catalyst. According to P. Karrer (Ber., 47, 2281 (1914), azo dyes containing a benzenearsonic acid group can be reduced by hypophosphorous acid without affecting the azo group.

According to the chemotherapeutical investigations of E. A. H. Friedheim in the series of arsenobenzene-azo-naphtolsulphonic acids these compounds have an excellent chemotherapeutical index in the treatment of experimental trypanosomiasis. We assumed by analogy that the arsenical-azo-pyrrole compounds should also be interesting as chemotherapeutical agents. We prepared therefore the following new compounds:

I. *5-oxy-2-methyl-3-carbethoxypyrrole-(4-azo-3-oxy-(4)-benzenearsonic acid*, dark yellow microcryst. powder, crystallizes from hot water and decomposes at about 190°C without melting.

II. *1,1'-arsenobenzene-4,4'-bis (4-azo-5-oxy-2-methyl-3-carbethoxypyrrole)*, red microcryst. powder, insoluble in water and organic solvents, soluble with difficulty in sodium hydroxide. It darkens about 220°C and decomposes without melting up to 270°C.

III. *3,3-dioxyarsenobenzene-4,4-bis (4-azo-5-oxy-2-methyl-3-carbethoxy-pyrrole)*, dark-red microcryst. powder, insoluble in water and organic solvents, darkens at 208°C without melting.

IV. *4,4'-dioxyarsenobenzene-3,3'-bis (4-azo-5-oxy-2-methyl-3-carbethoxy-pyrrole)*, red microcryst. powder, soluble with difficulty in water and organic solvents, soluble in sodium hydroxide, decomposes at about 210°C, but does not melt up to 280°C.

RESEARCH LABORATORY OF »PLIVA«
PRODUCTION OF MEDICAMENTS
ZAGREB (CROATIA)

[Received, September 30, 1949]