

Untersuchungen über Stilbene. V¹⁾

4-Amino-stilben-sulfonsäure-(4') und 4-Amino-stilben-arsonsäure-(4')

Von GÜNTHER DREFAHL, EBERHARD GERLACH und WALTER DEGEN

Inhaltsübersicht

Die Umsetzung von diazotierter Sulfanilsäure bzw. ihres Amids und der Diazoniumverbindung der Arsanilsäure mit p-Acetaminozimtsäure wurde zur Darstellung der p-Amino-stilben-sulfonsäure sowie der p-Amino-stilben-arsonsäure ausgearbeitet und die Arsonsäure durch Reduktion in das 4,4'-Diamino-arseno-stilben überführt.

Die am Beispiel der Darstellung von 4-Acetamino-stilben-aldehyd-(4') und der analogen Carbonsäure¹⁾ erwiesene Kuppelungsfähigkeit der p-Acetamino-zimtsäure mit entsprechenden Diazoniumverbindungen im Sinne der von MEERWEIN²⁾ angegebenen Reaktionsfolge wurde auf die besonderen Löslichkeitsverhältnisse der Reaktionsprodukte abgestimmt.

Die Darstellung der 4-Acetamino-stilben-sulfonsäure-(4') erfolgte durch Umsetzung von p-Acetamino-zimtsäure mit Diazobenzolsulfonsäure in einem Lösungsmittelgemisch von Aceton-Pyridin-Eisessig-Wasser bei p_H 6,5. Die Isolierung des gebildeten Stilbenderivats erfolgte durch Ausfällen als Kupfer-Ammoniak-Komplex. Die hieraus über das Natriumsalz durch saure Verseifung der Acetylgruppe erhaltene freie 4-Amino-stilben-sulfonsäure-(4') erwies sich als äußerst schwer löslich, konnte jedoch in stark saurer Lösung diazotiert und mit geeigneten Partnern zu tieffarbigem Azoverbindungen gekuppelt werden. Da die für die Darstellung des 4-Amino-stilben-sulfonsäure-(4')-amids notwendige Überführung der Sulfonsäure in das Sulfochlorid auf keinem Wege möglich war, sondern lediglich uneinheitliche Chloradditions- und Chlorsubstitutions-Verbindungen, sowie polymere Produkte erhalten werden konnten, wurde Sulfanilamid diazotiert und direkt mit der p-Acetamino-zimtsäure umgesetzt.

¹⁾ IV. Mittel.: G. DREFAHL, H. SEEBOTH, W. DEGEN s. vorsteh. Mitteilung.

²⁾ H. MEERWEIN, E. BÜCHNER, K. v. EMSTER, J. prakt. Chem. **152**, 237 (1939).

Das durch saure Verseifung erhältliche 4-Amino-stilben-sulfonsäure-(4')-amid zeigte keine bakteriostatische Wirksamkeit.

Durch Arbeiten von P. KARRER³⁾ sowie in neuerer Zeit von W. FREUND⁴⁾ wurden bereits auf verschiedenen Wegen Stilben-arsonsäurederivate hergestellt, ohne daß jedoch die dem Grundkörper der Arsen-Chemotherapeutika entsprechende 4-Amino-stilben-arsonsäure-(4') beschrieben wurde. Die Darstellung der Substanz erfolgte durch Umsetzen von p-Acetamino-zimtsäure mit diazotierter p-Amino-phenyl-arsonsäure über die Acetaminoverbindung in einem Lösungsmittelgemisch Pyridin-Eisessig-Wasser, aus dem sich die Verbindung gegen Ende der Reaktion direkt abschied. Zur Reinigung wird der kupferhaltige Niederschlag in Natronlauge aufgenommen und vorsichtig mit Säure ausgefällt. Die durch Entacetylierung mit Salzsäure über das Hydrochlorid darstellbare freie 4-Amino-stilben-arsonsäure-(4') ist äußerst schwer löslich. Von den untersuchten Salzen zeigt das Monoäthanolamin-salz die günstigsten Löslichkeitsverhältnisse.

Zur Überführung der Verbindung in das 4,4'-Diamino-arsenostilben bewährte sich das bereits von P. EHRLICH und A. BERTHEIM⁵⁾ verwandte Natriumdithionit in verdünnter Natronlauge unter Zusatz von Magnesiumchlorid. Der so erhaltene gelbe, schwefelhaltige Niederschlag konnte nur über das Dihydrochlorid gereinigt werden. Das 4,4'-Diamino-arsenostilben-dihydrochlorid ist leicht oxydabel und bildet hierbei die 4-Amino-stilben-arsonsäure-(4') zurück. Versuche einer selektiven Oxydation zur Stufe des entsprechenden Arsinoxids blieben ergebnislos.

Über die pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungen sowie ihre histochemischen Nachweisreaktionen wird an anderer Stelle berichtet werden.

Beschreibung der Versuche

4-Amino-stilben-sulfonsäure-(4')

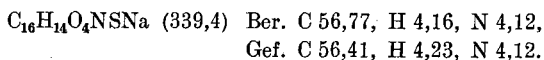
4-Acetamino-stilben-sulfonsäure-(4'): 40 g p-Acetamino-zimtsäure werden in einem Gemisch von 200 cm³ Pyridin und 250 cm³ Aceton gelöst, 75 cm³ Eisessig hinzugefügt und durch Zugabe von etwa 200 g Eis auf +2° abgekühlt. Diese Lösung versetzt man mit einer Suspension von Diazobenzolsulfonsäure aus 44 g Sulfanilsäure, 10 g Natriumhydroxyd, 500 cm³ Wasser, 16,8 g Natriumnitrit in 50 cm³ Wasser und 48 cm³ konz. Salzsäure. Nach Zugabe von 30 g Kupfer(II)-chlorid · 2 H₂O in 100 cm³ Wasser setzt die Reaktion bei 8–10° unter Entwicklung von Kohlendioxyd und Stickstoff ein. Danach hält man die Temperatur 3 Stunden zwischen 10 und 13°, erwärmt anschließend

³⁾ P. KARRER, Ber. dtsh. chem. Ges. **48**, 305 (1915).

⁴⁾ W. FREUND, J. chem. Soc. (London) **1951**, 1943; **1952**, 3072; **1953**, 3707.

⁵⁾ P. EHRLICH, A. BERTHEIM, Ber. dtsh. chem. Ges. **44**, 1260 (1911).

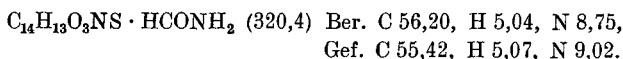
auf 25° und läßt über Nacht stehen. Durch Einengen und Zusatz von Ammoniak wird die blaue Kupferverbindung abgeschieden, die beim Kochen mit 10proz. Natriumcarbonat-Lösung zersetzt wird. Aus dem Filtrat fällt das Natriumsalz in weißen Nadeln an.



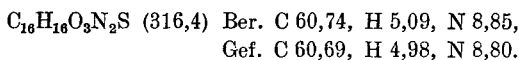
Die freie 4-Acetamino-stilben-sulfonsäure-(4') erhält man, wenn man eine konz. wäbr. Lösung des Natriumsulfonats in der Kälte mit Salzsäure zersetzt. Schmp. 360° (Zers.).

4-Amino-stilben-sulfonsäure-(4'): 1 g des Natriumsulfonats der Acetylverbindung wird in 200 cm³ 80proz. Isopropanol gelöst, 100 cm³ konz. Salzsäure hinzugefügt und 2 Stunden gekocht. Nach dieser Zeit fällt ein Teil der Aminosulfonsäure in Form glänzender, blaßgelber Blättchen aus. Aus der Mutterlauge kann eine zweite Fraktion isoliert werden; Ausbeute 85%.

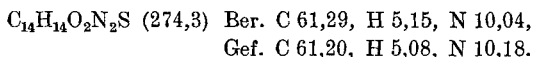
Die Säure löst sich äußerst schwer in organischen Lösungsmitteln. Aus Formamid fällt sie als gelbes, sandiges Pulver an, welches ein Mol. Formamid so fest bindet, daß es auch bei 210° nicht entfernt werden kann.



4-Acetamino-stilben-sulfonsäure-(4')-amid: 10,25 g 4-Acetamino-zimtsäure löst man in einem Gemisch von 125 cm³ Pyridin, 100 cm³ Aceton und 50 cm³ Eisessig, kühlt auf +5° ab und versetzt mit einer Lösung von diazotiertem Sulfanilsäureamid, die aus 8,6 g Sulfanilamid, 3,5 g Natriumnitrit, 100 cm³ Wasser und 12,5 cm³ konz. Salzsäure hergestellt wird. Nach Zufügen einer Lösung von 7,5 g CuCl₂ + 2 H₂O in 25 cm³ Wasser rührt man 3 Stunden bei 6–10° und filtriert die ausgefallenen rotbraunen Flocken am nächsten Tage ab. Die Substanz wird dreimal aus je 1,5 l Äthanol umkristallisiert und schmilzt dann bei 306–307°. 2–2,5 g der eingesetzten Acetamino-zimtsäure können zurückgewonnen werden; Ausbeute 20%.



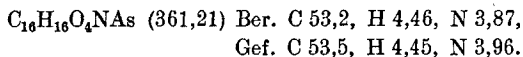
4-Amino-stilben-sulfonsäure-(4')-amid: 0,65 g der vorstehend beschriebenen Acetylverbindung werden mit 70 cm³ konz. Salzsäure und 180 cm³ Äthanol 1½ Stunde gekocht. Die klare Lösung wird auf ein Drittel ihres Volumens eingeeengt und das beim Erkalten in weißen Blättchen ausfallende Hydrochlorid isoliert. Zur Darstellung des freien Aminosulfonsäureamids löst man dieses in 15 cm³ heißem Pyridin, versetzt mit überschüssigem Ammoniak und kristallisiert das beim Abkühlen in gelben Nadeln ausfallende Amin aus wenig Pyridin um; Schmp. 287°.



4-Amino-stilben-arsonsäure-(4')

4-Acetamino-stilben-arsonsäure-(4'): 21,7 g Arsansäure werden unter Zugabe von 4,2 g Natriumhydroxyd in 150 cm³ Wasser gelöst und mit einer Lösung von 7,3 g Natriumnitrit in 20 cm³ Wasser versetzt. Diese Lösung läßt man unter Eiskühlung und Rühren innerhalb von 2 Stunden in ein Gemisch von 40 cm³ konz. Salzsäure und 150 cm³ Wasser tropfen, wobei die Temperatur nicht über +7° steigen darf.

Nach $\frac{1}{2}$ stündigem Rühren bei $+7^\circ$ wird die klare Diazoniumsalzlösung in einen mit Rührer und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben, in dem sich 20,8 g 4-Acetaminostilbensäure in 150 cm³ Pyridin und 150 cm³ Eisessig gelöst befinden, überführt. Das Reaktionsgemisch wird tropfenweise nach Maßgabe der Stickstoffentwicklung mit einer Lösung von 20 g Kupfer-(II)-chlorid in 100 cm³ Wasser versetzt. Nach beendeter Zugabe läßt man noch 2 Stunden weiter rühren und über Nacht stehen. Dabei scheiden sich 9–11 g einer grüngelben, amorphen Substanz aus, die in 50 cm³ 2 n Natronlauge und 150 cm³ Wasser kalt gelöst werden. Das ausgeschiedene Kupferhydroxyd wird abfiltriert und die 4-Acetaminostilben-arsonsäure-(4') mit verdünnter Salzsäure in gelben Flocken ausgefällt, die sich aus Eisessig umkristallisieren lassen. Ausbeute 25%.

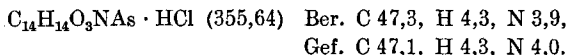


Aus der Mutterlauge der MEERWEIN-Reaktion lassen sich nach dem Einengen durch Versetzen mit Wasser 3–4 g 4-Acetaminostilbensäure zurückgewinnen.

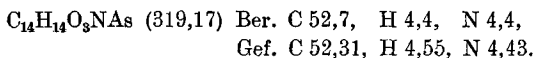
Ammoniumsalz: 1 g 4-Acetaminostilben-arsonsäure-(4') wird in 25 cm³ 10proz. Ammoniak unter gelindem Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen scheidet sich das Salz in Form farbloser Nadeln quantitativ aus.



4-Aminostilben-arsonsäure-(4')-hydrochlorid: 5 g 4-Acetaminostilben-arsonsäure-(4') werden 2 Stunden mit 250 cm³ konz. Salzsäure und 750 cm³ Wasser unter Rückfluß erhitzt. Nach kurzem Aufkochen mit Kohle kristallisiert das Hydrochlorid der 4-Aminostilben-arsonsäure-(4') in Form farbloser Nadeln aus. Ausbeute 80%.



4-Aminostilben-Arsonsäure-(4'): 1 g 4-Aminostilben-arsonsäure-(4')-hydrochlorid wird in 100 cm³ 10proz. Ammoniak heiß gelöst und mit verd. Essigsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Dabei fällt die 4-Aminostilben-arsonsäure-(4') als gelblicher Niederschlag aus, der aus größeren Mengen Eisessig umkristallisiert wird. Ausbeute 90%.



Mono-äthanolaminsalz: 1 g 4-Aminostilben-arsonsäure-(4') wird in 50 cm³ abs. Alkohol unter Zusatz von 5 cm³ Mono-äthanolamin durch geringes Erwärmen in Lösung gebracht. Beim Abkühlen scheidet sich das Salz in Nadeln ab. Durch Versetzen mit Äther läßt sich aus der Mutterlauge eine weitere saubere Fraktion gewinnen. Ausbeute 80%.



4,4'-Diamino-arseno-stilben: 1 g 4-Aminostilben-arsonsäure-(4')-hydrochlorid wird in 50 cm³ Wasser unter Zugabe von 5 cm³ 2 n Natronlauge in Lösung gebracht. Nach Versetzen mit 3 g Magnesiumchlorid wird vom ausgefallenen Magnesiumhydroxyd abfiltriert und das Filtrat bei 60–70° unter Rühren im Laufe einer Stunde mit 5 g Natriumdithionit portionsweise versetzt. Dabei scheidet sich die Arsenostilbenverbindung als intensiv gelber, fein kristalliner Niederschlag ab. Das schwefelhaltige Produkt ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich. Eine Reinigung ist nur über das entsprechende Dihydrochlorid möglich.

4,4'-Diamino-arseno-stilben-dihydrochlorid: 0,5 g des rohen Reduktionsproduktes werden in 100 cm³ Wasser unter Zugabe von 10 cm³ konz. Salzsäure bis zur Lösung am Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich das Dihydrochlorid des 4,4'-Diamino-arseno-stilbens in weißen Nadeln aus.

$C_{28}H_{24}N_2As_2 \cdot 2 HCl$ (611,24) Ber. N 4,6, Gef. N 4,71.

Jena, Institut für organische Chemie und Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 23. Mai 1956.