

# CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN

Vol. 10 No. 6

June 1962

UDC 547.742

## 69. Hisashi Tanaka und Osamu Yamauchi : Über die Synthese und Chelatkomplexe von 2-Pyrrolylmethyleniminen. II.<sup>1)</sup>

(Pharmazeutische Fakultät, Universität Kyoto\*<sup>1)</sup>)

In der vorangehenden Mitteilung<sup>1)</sup> haben die Autoren die Synthesen sowie die Kupferchelate der Imine aus 2-Pyrrolaldehyd und aromatischen Aminen beschrieben. Die erhaltenen Imine erwiesen sich als Chelatkomplexbildner, indem sie mit Kobalt, Nickel, Kupfer, Gold und einigen anderen Metallen reagierten.

Die Autoren haben nun 2-Pyrrolylmethylenimine aus Benzylamin und seinen Derivaten (abgekürzt Imine B) dargestellt und ihre Reaktionen mit Metallen mit den schon berichteten 2-Pyrrolylmethyleniminen (abgekürzt Imine A) verglichen.

Benzylamin und seine Derivate zeigen stark basische Reaktion, so dass sie mit 2-Pyrrolaldehyd in 5 bis 10 Minuten völlig reagierten und Ausbeuten meistens quantitativ waren. Die gebrauchten Amine, Benzylamin ausgenommen, wurden nach der Methode von Amundsen, *et al.*<sup>2)</sup> durch Reduktion der entsprechenden Nitrile mit Lithiumaluminiumhydrid gewonnen.

Auch die hier erhaltenen 2-Pyrrolylmethylenimine gaben gefärbte Niederschläge mit Kobalt (II), Nickel (II), Kupfer (II), Platin (IV) und Gold (III) in neutraler Lösung und mit Kobalt (II), Nickel (II) und Kupfer (II) in alkalischer Lösung. Alle diese Imine färbten sich Kobalt, Kupfer und Platin (Tabelle II). 1.25 bis 1.50  $\gamma$  Kupfer in 0.05 ccm Wasser färbten sich mit den Iminen merkbar gelb, obwohl die Färbung etwas schwächer als die bei den Iminen A war.

Die Kupferchelate sind alle dunkelblaue bzw. schwarze Kristalle, die leicht löslich in Äthylacetat und Chloroform und schwer löslich in Äthanol sind. Wie beim Kupferchelate von 2-(1-Naphthyliminomethyl)pyrrol haben die Autoren zwei Formen von Bis[2-(2-naphthylmethyliminomethyl)pyrrol]kupfer (II) erhalten. Eine Mischprobe der beiden Formen schmolz bei 157°.

Aus Aminoäthanol, 2-Aminomethylpyrrol, 2-Aminothiazol und Trimethylaminoacetylhydrazid Hydrochlorid (Girard'sches Reagens T)<sup>3)</sup> haben die Autoren die entsprechenden 2-Pyrrolylmethylenimine dargestellt, die sich mit Eisen (III), Kobalt (II), Kupfer (II) und Gold (III) färbten. Bei den Versuchen wurden ihre Kupferkomplexe nicht in reinen Form erhalten. 2-(2-Pyrrolylmethylenimino)äthanol (IX) und 2-(2-Pyrrolylmethylenimino)thiazol (XI) waren etwas labil und zersetzten sich bei langem Erhitzen der alkoholischen Lösung.

Die Ultraviolett-Absorptionskurven der Kupferchelate haben praktisch identische Absorptionsmaxima bei 348 bis 350 m $\mu$  in Äthylacetat (Fig. 1). Jedes Kupferchelate der

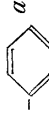
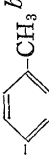
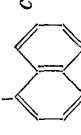
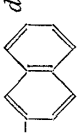
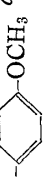

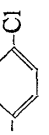
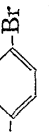
\*<sup>1)</sup> Yoshidakonoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto (田中 久, 山内 脩).

1) I. Mitt. : Dieses Bulletin, 9, 588 (1961).

2) L. H. Amundsen, *et al.* : J. Am. Chem. Soc., 73, 242 (1951).

3) R. N. Chakravarti, M. N. Mitra : J. Proc. Inst. Chemists (India), 29, 158 (1957) (C. A., 53, 1129 (1959)).

TABELLE I. Synthesen von Pyrrolydenimininen

Verbindung (Nummer)	R	Ausgangsmaterial		Reaktionszeit (Min.)	Schmp. (°C)	Ausbeute (%)	Formel	Aussehen	Analyse (%)		
		Menge (g.) 2-Pyrrol- aldehyd	Amin						C	H	N
2-Benzyliminomethylpyrrol (I)		1.5	1.7	5	104.5~105.5	97	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	weisse Nadeln	Ber.: 78.23 Ger.: 78.45	6.57 6.75	15.21 15.45
2-( <i>p</i> -Methylbenzyl- iminomethyl)pyrrol (II)		3.0	3.8	5	119~120	97	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	weisse Nadeln	Ber.: 78.75 Ger.: 78.75	7.12 7.30	14.13 14.41
2-(1-Naphthyliminomethyl)- pyrrol (III)		2.5	4.1	10	128.5~129.5	82	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	weisse Nadeln	Ber.: 82.02 Ger.: 81.76	6.02 6.19	11.96 12.09
2-(2-Naphthyliminomethyl)- pyrrol (IV)		2.0	<i>c</i> )	20	107~108	<i>c</i> )	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	weisses Pulver	Ber.: 82.02 Ger.: 81.72	6.02 6.11	11.96 11.68
2-( <i>p</i> -Methoxybenzyl- iminomethyl)pyrrol (V)		4.0	5.3	5	126.5~127.5	93	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>2</sub>	weisses Pulver	Ber.: 72.87 Ger.: 73.14	6.59 6.75	13.08 12.95
2-( <i>p</i> -Äthoxybenzyl- iminomethyl)pyrrol (VI)		2.5	3.7	10	132.5~133.5	96	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>2</sub>	weisse Blättchen	Ber.: 73.65 Ger.: 73.84	7.06 7.22	12.27 12.21
2-( <i>p</i> -Chlorbenzyl- iminomethyl)pyrrol (VII)		2.5	3.7	10	102~103	95	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> Cl	weisse Nadeln	Ber.: 65.90 Ger.: 65.64	5.03 5.18	12.81 12.63
2-( <i>p</i> -Brombenzyl- iminomethyl)pyrrol (VIII)		1.2	2.4	10	106~107	95	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> Br	hellgelbe Nadeln	Ber.: 55.62 Ger.: 55.32	4.28 4.52	9.27 9.33

Die Reaktionen wurden in H<sub>2</sub>O (*a*), hydr. EtOH (*b*), EtOH (*c*) und Et<sub>2</sub>O (*d*) durchgeführt.  
*a*) 2-Aminomethylnaphthalin war unrein, und die Ausbeute war nicht zu rechnen.

TABELLE II. Tüpfelreaktionen in Neutraler Lösung

Nummer	Reaktion	Reaktion	Nummer
(I)	Cu <sup>2+</sup> , Co <sup>2+</sup> (braun)	Cu <sup>2+</sup> , Co <sup>2+</sup> , Au <sup>3+</sup> (braun); Pt <sup>4+</sup> (gelb)	(V)
(II)	Cu <sup>2+</sup> , Co <sup>2+</sup> , Au <sup>3+</sup> (braun); Pt <sup>4+</sup> (gelb)	Cu <sup>2+</sup> , Co <sup>2+</sup> , Au <sup>3+</sup> (braun); Pt <sup>4+</sup> (gelb)	(VI)
(III)	Cu <sup>2+</sup> , Co <sup>2+</sup> (braun); Pt <sup>4+</sup> (gelb); Au <sup>3+</sup> (orange)	Cu <sup>2+</sup> , Co <sup>2+</sup> (braun); Pt <sup>4+</sup> (gelb)	(VII)
(IV)	Cu <sup>2+</sup> (braun); Co <sup>2+</sup> (gelbbraun); Pd <sup>2+</sup> , Pt <sup>4+</sup> , Au <sup>3+</sup> (gelb)	Cu <sup>2+</sup> , Co <sup>2+</sup> , Ni <sup>2+</sup> (braun); Pt <sup>4+</sup> (gelb)	(VIII)

TABELLE III. Kupferchelate

Ligand umkristallisiert aus	Zers. Pkt. (°C)	Aussehen	Formel	Analyse (%)			
				C	H	N	Cu
(I) AcOEt	126~127	kristallinisches Pulver	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> Cu	Ber.: 67.04 Gef.: 66.59	5.16 5.36	13.03 12.89	14.78 14.73
(II) AcOEt-EtOH	166~166.5	dunkelblaue Schuppen	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> Cu	Ber.: 68.17 Gef.: 67.99	5.72 5.90	12.23 12.52	13.87 13.98
(III) AcOEt-CHCl <sub>3</sub>	177~178	gelbbraune Nadeln	C <sub>32</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> Cu	Ber.: 72.50 Gef.: 72.27	4.94 4.94	10.57 10.44	11.99 12.13
(IV) AcOEt-EtOH	136.5~137.5	schwarze Säulen	C <sub>32</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> Cu	Ber.: 72.50 Gef.: 72.22	4.94 5.21	10.57 10.32	11.99 11.97
AcOEt-EtOH	157~158	schwarze Säulen	C <sub>32</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> Cu	Ber.: 72.50 Gef.: 72.54	4.94 5.10	10.57 10.79	11.99 12.00
(V) AcOEt	139.5~140	schwarze Nadeln	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub> Cu	Ber.: 63.72 Gef.: 63.83	5.35 5.54	11.43 11.48	12.97 12.97
(VI) AcOEt-EtOH	141~142	dunkelbraune Nadeln	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub> Cu	Ber.: 64.91 Gef.: 65.09	5.84 5.93	10.81 11.08	12.26 12.55
(VII) AcOEt	134~135	schwarze Schuppen	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> Cu	Ber.: 57.78 Gef.: 57.72	4.04 4.33	11.23 10.98	12.74 a)
(VIII) AcOEt	160.5~161	schwarze Nadeln	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> Br <sub>2</sub> Cu	Ber.: 49.71 Gef.: 49.43	3.48 3.71	9.66 9.78	10.96 a)

a) In diesen Fällen waren die Mikroanalysen unmöglich.

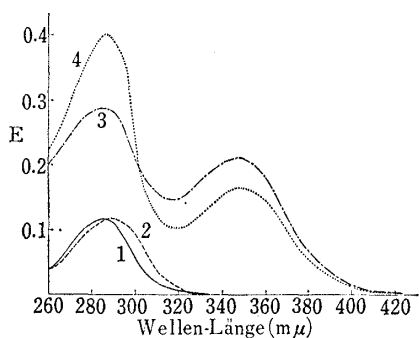


Fig. 1. UV-Absorptionsspektren (in AcOEt)

- (1) ——— N-2-Pyrrolylidenbenzylamin
  - (2) - - - - N-2-Pyrrolyliden-1-aminomethyl-naphthalin
  - (3) - · - · - Bis(N-2-pyrrolylidenbenzylamin)-kupfer (II)
  - (4) ······ Bis(N-2-pyrrolyliden-1-aminomethyl-naphthalin)kupfer (II)
- (Konzentration: 10<sup>-5</sup>M (Ligand); 2 × 10<sup>-5</sup>M (Kupferchelate))

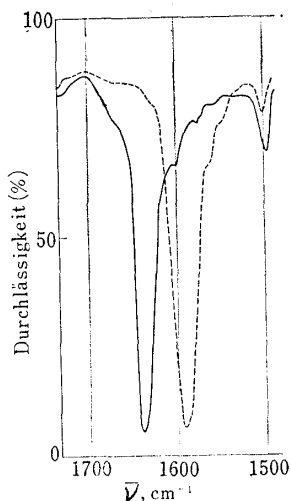


Fig. 2. IR-Spektren von N-2-Pyrrolylidenbenzylamin und seinem Kupferchelate (in ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)

- N-2-Pyrrolylidenbenzylamin
- - - - Bis(N-2-pyrrolylidenbenzylamin)-kupfer (II)

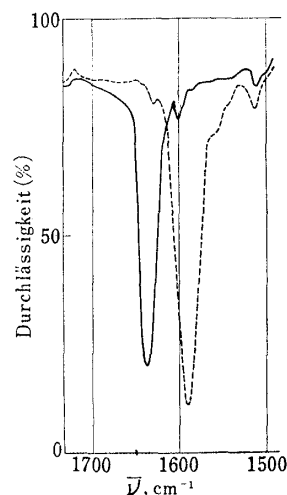


Fig. 3. IR-Spektren von N-2-Pyrrolyliden-2-aminomethylnaphthalin und seinem Kupferchelate (in ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)

- N-2-Pyrrolyliden-2-aminomethylnaphthalin
- - - - Bis(N-2-pyrrolyliden-2-aminomethylnaphthalin)kupfer (II)

Imine A dagegen ist durch sein eigenes Maximum bei 350 bis 380  $m\mu$  charakterisiert. Wahrscheinlich beruht diese Erscheinung sowie die kurzweilige Verschiebung der Absorptionsmaxima auf der Unterbrechung des Resonanzsystems  $-C=N-C=C-$  durch die  $CH_2$ -Gruppe der Imine B.

Die Autoren haben sodann die Infrarot-Spektren der Imine B und ihrer Kupferchelate gemessen, um wieder einige qualitative Kenntnisse über die Teilnahme der  $C=N$ -Gruppe an der Chelatkomplexbildung zu gewinnen. Alle diese Liganden haben sehr starke Bande der freien  $C=N$ -Gruppe bei  $1640\text{ cm}^{-1}$  ( $ClCH_2CH_2Cl$ ) und eine mittelstarke Bande des Benzolkerns bei  $1610\text{ cm}^{-1}$ . In den Spektren der Kupferchelate liegt die verschobene  $C=N$ -Bande mit gleicher Intensität bei  $1590\text{ cm}^{-1}$  (Fig. 2 und 3). Da auch der Benzolkern starke Banden bei ca.  $1600\text{ cm}^{-1}$  hat, haben die Autoren die Infrarot-Spektren von  $N,N$ -Bis(2-pyrrolylmethylen)äthylendiamin<sup>4)</sup> und seinem Kupferchelate<sup>4)</sup> mit den Spektren der Imine A, Imine B und ihren Kupferchelaten verglichen, um die Einflüsse vom Benzolkern auszuschließen. Die Autoren fanden bei  $N,N'$ -Bis(2-pyrrolylmethylen)äthylendiamin die intensive  $C=N$ -Bande bei  $1640\text{ cm}^{-1}$  und beim Kupferchelate bei  $1588\text{ cm}^{-1}$ . In der ersten Mitteilung haben wir über die entsprechende Verschiebung der  $C=N$ -Bande der Imine A berichtet, wobei aber die Verschiebung wegen der Banden des Benzolkerns undeutlich hervortrat. Wahrscheinlich weisen die gegenwärtigen Resultate darauf hin, daß die Verschiebung auch so groß wie dieselbe bei den Iminen B ist. Man kann auf alle Fälle sagen, daß die Imino-Gruppe sich an der chelatkomplexbildung beteiligt.

### Experimentelles

**Allgemeine Methode für Synthesen von 2-Pyrrolylmethylenimininen**—Äquimolare Mengen von 2-Pyrrolaldehyd und einem Amin wurden in  $H_2O$  (od. in hydr. EtOH) gemischt. Es fiel sofort eine ölige Substanz aus, die beim Kühlen mit kaltem  $H_2O$  erstarrte. Die kristallinische Masse wurde abgesaugt und mit  $H_2O$  gewaschen. Umkristallisieren aus EtOH gab reines Pyrrolylidenimin.

**2-(2-Pyrrolylmethylenimino)äthanol (IX)**—1.5 g 2-Pyrrolaldehyd und 1.0 g Aminoäthanol wurden in EtOH gelöst, ca. 30 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt, und EtOH wurde abgedampft. Der rote Rückstand, der beim Reiben kristallisierte, wurde mit wenig EtOH gewaschen. Längeres Erhitzen ergibt ein rotbraunes Produkt, das man schwer reinigen kann. Ausbeute, 1.7 g. Umkristallisieren aus EtOH gab weiße Blättchen vom Schmp.  $103.5\sim 104.5^\circ$ .  $C_7H_{10}ON_2$ —Ber.: C, 60.85; H, 7.30; N, 20.28. Gef.: C, 60.93; H, 7.56; N, 20.39.

**2-(2-Pyrrolylmethyleniminomethyl)pyrrol (X)**—1.3 g 2-Pyrrolaldehyd und 1.3 g 2-Aminomethylpyrrol wurden in  $H_2O$  gelöst und kurz auf dem Wasserbad erhitzt. Es fielen bald weiße Kristalle aus, die nach dem Erkalten abgesaugt, mit kaltem  $H_2O$  gewaschen und aus ca. 80 ccm  $H_2O$  umkristallisiert wurden. Ausbeute, 2.2 g. Weiße Blättchen vom Schmp.  $155\sim 157^\circ$ .  $C_{10}H_{11}N_3$ —Ber.: C, 69.34; H, 6.40; N, 24.26. Gef.: C, 69.53; H, 6.41; N, 24.48.

**2-(2-Pyrrolylmethylenimino)thiazol (XI)**—3.2 g 2-Pyrrolaldehyd und 3.3 g 2-Aminothiazol wurden in EtOH gelöst und 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdampfen von EtOH wurde ein brauner Rückstand erhalten. Ausbeute, 1.5 g. Umkristallisieren aus  $CHCl_3$  gab hellbraune Prismen vom Zp.  $163.0\sim 163.5^\circ$ .  $C_8H_7N_3S$ —Ber.: C, 54.27; H, 3.98; N, 23.71. Gef.: C, 54.25; H, 4.24; N, 23.75.

**2-Pyrrolaldehyd Trimethylaminoacetylhydrazon Hydrochlorid (XII)**—2.0 g 2-Pyrrolaldehyd und 3.5 g Girard'sches Reagens T wurden in einer Lösung von 35 ccm dehyd. EtOH und 1 ccm AcOH gelöst und 2 Std. unter Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzt. Das nach dem Abdampfen von EtOH erhaltene braune Öl wurde durch Reiben kristallisiert. Ausbeute, 5.0 g. Umkristallisieren aus dehyd. EtOH gab violette Prismen vom Zp.  $226^\circ$ .  $C_{10}H_{17}ON_4Cl$ —Ber.: C, 49.08; H, 7.00; N, 22.89. Gef.: C, 48.87; H, 7.18; N, 23.03.

**Allgemeine Methode für die Herstellungen von Kupferchelaten. Bis[2-(*p*-methoxybenzylaminomethyl)pyrrol]kupfer (II)**—0.43 g (V) in 6 ccm AcOEt und 0.20 g  $(AcO)_2Cu \cdot H_2O$  in 10 ccm  $H_2O$  wurden im Tropftrichter durchgeschüttelt. Die organische Schicht wurde von der wässrigen abgetrennt und nach Reiben mit einem Spatel bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die schwarzen Kristalle wurden aus AcOEt umkristallisiert.

4) P. Pfeiffer, *et al.*: J. prakt. Chem., **149**, 217 (1937).

Hier sei besonders Herrn Prof. Toyozo Uno für seine Unterstützung dieser Arbeit gedankt. Die Autoren danken auch dem Mikroanalytischen Laboratorium der Universität Kyoto für die Mikroanalysen und Herrn K. Machida und Frau I. Hamanaka für die Messungen der Infrarot-Spektren.

### Zusammenfassung

Es wurden 2-Benzyliminomethyl-, 2-*p*-Methylbenzyliminomethyl-, 2-(1-Naphthyliminomethyl)-, 2-(2-Naphthyliminomethyl)-, 2-(*p*-Methoxybenzyliminomethyl)amin, 2-(*p*-Äthoxybenzyliminomethyl)-, 2-(*p*-Chlorbenzyliminomethyl)- und 2-(*p*-Brombenzyliminomethyl)pyrrol (abgekürzt Imine B) dargestellt. Ihre Reaktionen mit verschiedenen Metallen wurden mit den Reaktionen der in der ersten Mitteilung berichteten 2-Pyrrolylmethylenimine (abgekürzt Imine A) verglichen.

Die Kupferchelate sind dunkelblaue bzw. schwarze Kristalle, die in Chloroform und Äthylacetat leicht löslich und in Äthanol schwer löslich sind. Sie haben praktisch identische Absorptionsmaxima bei ca. 350 m $\mu$  in Äthylacetat. Ein Kupferchelat enthält Kupfer und Ligand im Verhältnis von 1 zu 2.

Imine B haben die C=N-Bande bei 1640 cm<sup>-1</sup>, die sich bei Chelatkomplexbildung um ca. 50 cm<sup>-1</sup> nach kleineren Frequenzen verschob. Es wurden auch N,N'-Bis(2-pyrrolyliden)äthylendiamin und sein Kupferchelat hergestellt, und auch hier haben die Autoren eine Verschiebung von 50 cm<sup>-1</sup> wahrgenommen. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Imino-Gruppe sich an der Chelatkomplexbildung beteiligt.

(Eingegangen am 24. Februar, 1961)

UDC 547.92.07

### 70. Rinji Takasaki : Steroid Series. VII.\*<sup>1</sup> Synthesis of 6-Methyl-B-norsteroids.

(Takamine Laboratory, Sankyo Co., Ltd.\*<sup>2</sup>)

It is well known that the introduction of a methyl group in the 6-position of steroidal hormones results in strengthening of their hormonal action. In the previous papers of this series,<sup>1),\*<sup>1</sup></sup> new synthetic process was reported for B-norcholest-4-en-3-one, B-norpregn-4-ene-3,20-dione, and 17 $\beta$ -hydroxy-B-norandrost-4-en-3-one. Physiological action of these compounds are still being examined but it seemed of interest to prepare their 6-methyl derivatives and examine their physiological action at the same time.

It was reported in the previous papers<sup>2)</sup> that ozone oxidation of cholesterol acetate (Ia), 3 $\beta$ -hydroxypregn-5-en-20-one acetate (Ib), and 3 $\beta$ -hydroxyandrost-5-en-17-one acetate (If) at a low temperature and alumina chromatography of their products (II a, b, f) afforded the corresponding B-nor-steroid derivatives (III a, b, f), accompanied with aldol condensation. In the present series of work, 6-methyl-B-nor-steroidal hormone analogs were synthesized by the use of (III) thus obtained.

\*<sup>1</sup> Part VI : This Bulletin, 9, 20 (1961).

\*<sup>2</sup> Nishi-shinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo (高崎林治).

1) K. Tanabe, R. Hayashi, R. Takasaki : This Bulletin, 9, 13 (1961).

2) *Idem* : *Ibid.*, 9, 1, 7 (1961).