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.[1]

(*Pharmazeutische Fakultät, Universität Kyoto*[*1])

In der vorangehenden Mitteilung[1] 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 ausgennomen, wurden nach der Methode von Amundsen, *et al.*[2] durch Reduktion der entsprechenden Nitrile mit Lithiumaluminiumhydrid gewonnen.

Auch die hier erhaltenen 2-Pyrrolylmethylenimine gaben gefärbte Niederschläge mit Kobalt (II), Nickel (II), Kupfur (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 (Tablle II). 1.25 bis 1.50 γ 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 Kupferchelat 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)[3] 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-Pyrrolmethylenimino) äthanol (IX) und 2-(2-Pyrrolylmethylenimino)thiazol (XI) waren etwas labil und zersetzten sich bei langem Erhitzen der alkoholischen Lösung.

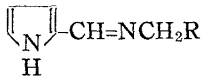
Die Ultraviolett-Absorptionskurven der Kupferchelate haben praktisch identische Absorptionsmaxima bei 348 bis 350 mμ in Äthylacetat (Fig. 1). Jedes Kupferchelat der

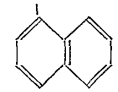
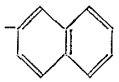
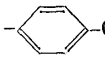
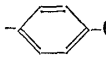
*1 Yoshidakonoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto (田中 久, 山内 脩).

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)).

NII-Electronic Library Service

TABELLE I. Synthesen von Pyrrolyideniminen



Verbindung (Nummer)	R	Ausgangsmaterial Menge (g.) 2-Pyrrol-aldehyd	Amin	Reaktionszeit (Min.)	Schmp. (°C)	Ausbeute (%)	Aussehen	Formel	Analyse (%)	C	H	N
2-Benzyliminomethylpyrrol (I)	*a*	1.5	1.7	5	104.5～105.5	97	weisse Nadeln	$C_{12}H_{12}N_2$	Ber.:	78.23	6.57	15.21
									Ger.:	78.45	6.75	15.45
2-(*p*-Methylbenzyl-iminomethyl)pyrrol (II)	*b*	3.0	3.8	5	119～120	97	weisse Nadeln	$C_{13}H_{14}N_2$	Ber.:	78.75	7.12	14.13
									Ger.:	78.75	7.30	14.41
2-(1-Naphthyliminomethyl)-pyrrol (III)	 *c*	2.5	4.1	10	128.5～129.5	82	weisse Nadeln	$C_{16}H_{14}N_2$	Ber.:	82.02	6.02	11.96
									Ger.:	81.76	6.19	12.09
2-(2-Naphthyliminomethyl)-pyrrol (IV)	 *d*	2.0	*a)*	20	107～108	*a)*	weisses Pulver	$C_{16}H_{14}N_2$	Ber.:	82.02	6.02	11.96
									Ger.:	81.72	6.11	11.68
2-(*p*-Methoxybezyl-iminomethyl)pyrrol (V)	*a*	4.0	5.3	5	126.5～127.5	93	weisses Pulver	$C_{13}H_{14}ON_2$	Ber.:	72.87	6.59	13.08
									Ger.:	73.14	6.75	12.95
2-(*p*-Äthoxybenzyl-iminomethyl)pyrrol (VI)	 *b*	2.5	3.7	10	132.5～133.5	96	weisse Blättchen	$C_{14}H_{16}ON_2$	Ber.:	73.65	7.06	12.27
									Ger.:	73.84	7.22	12.21
2-(*p*-Chlorbenzyl-iminomethyl)pyrrol (VII)	 *a*	2.5	3.7	10	102～103	95	weisse Nadeln	$C_{12}H_{11}N_2Cl$	Ber.:	65.90	5.03	12.81
									Ger.:	65.64	5.18	12.63
2-(*p*-Brombenzyl-iminomethyl)pyrrol (VIII)	*b*	1.2	2.4	10	106～107	95	hellgelbe Nadeln	$C_{12}H_{11}N_2Br$	Ber.:	55.62	4.28	9.27
									Ger.:	55.32	4.52	9.33

Die Reaktionen wurden in H_2O (*a*), hydr. EtOH (*b*), EtOH (*c*) und Et_2O (*d*) durchgeführt.

a) 2-Aminomethylnaphthalin war unrein, und die Ausbeute war nicht zu rechnen.

TABELLE II. Tüpfelreaktionen in Neutraler Lösung

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

NII-Electronic Library Service

Tabelle III. Kupferchelate

	Ligand umkristallisiert aus	Zers. Pkt. (°C)	Aussehen	Formel		Analyse (%) C	H	N	Cu
(I)	AcOEt	126～127	kristallinisches Pulver	$C_{24}H_{22}N_4Cu$	Ber.:	67.04	5.16	13.03	14.78
					Gef.:	66.59	5.36	12.89	14.73
(II)	AcOEt-EtOH	166～166.5	dunkelblaue Schuppen	$C_{26}H_{26}N_4Cu$	Ber.:	68.17	5.72	12.23	13.87
					Gef.:	67.99	5.90	12.52	13.98
(III)	AcOEt-$CHCl_3$	177～178	gelbbraune Nadeln	$C_{32}H_{26}N_4Cu$	Ber.:	72.50	4.94	10.57	11.99
					Gef.:	72.27	4.94	10.44	12.13
(IV)	AcOEt-EtOH	136.5～137.5	schwarze Säulen	$C_{32}H_{26}N_4Cu$	Ber.:	72.50	4.94	10.57	11.99
					Gef.:	72.22	5.21	10.32	11.97
	AcOEt-EtOH	157～158	schwarze Säulen	$C_{32}H_{26}N_4Cu$	Ber.:	72.50	4.94	10.57	11.99
					Gef.:	72.54	5.10	10.79	12.00
(V)	AcOEt	139.5～140	schwarze Nadeln	$C_{26}H_{26}O_2N_4Cu$	Ber.:	63.72	5.35	11.43	12.97
					Gef.:	63.83	5.54	11.48	12.97
(VI)	AcOEt-EtOH	141～142	dunkelbraune Nadeln	$C_{28}H_{30}O_2N_4Cu$	Ber.:	64.91	5.84	10.81	12.26
					Gef.:	65.09	5.93	11.08	12.55
(VII)	AcOEt	134～135	schwarze Schuppen	$C_{24}H_{20}N_4Cl_2Cu$	Ber.:	57.78	4.04	11.23	12.74
					Gef.:	57.72	4.33	10.98	a)
(VIII)	AcOEt	160.5～161	schwarze Nadeln	$C_{24}H_{20}N_4Br_2Cu$	Ber.:	49.71	3.48	9.66	10.96
					Gef.;	49.43	3.71	9.78	a)

a) In diesen Fällen waren waren die Mikroanalysen unmöglich.

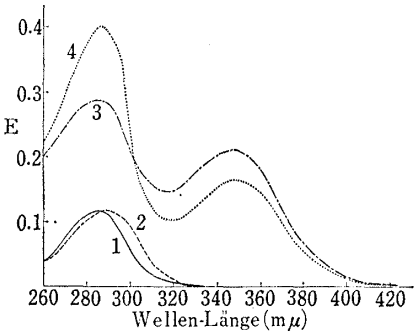


Fig. 1. UV-Absorptionsspektren (in AcOEt)
(1) ——— N-2-Pyrrolylidenbenzylamin
(2) ····· N-2-Pyrrolyliden-1-aminomethylnaphthalin
(3) —·—·— Bis(N-2-pyrrolylidenbenzylamin)-kupfer (II)
(4) ····· Bis(N-2-pyrrolyliden-1-aminomethylnaphthalin)kupfer (II)
(Konzentration : $10^{-5}M$ (Ligand); $2\times10^{-5}M$ (Kupferchelat)

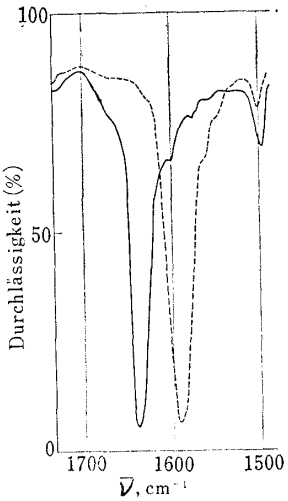


Fig. 2. IR-Spektren von N-2-Pyrrolylidenbenzylamin und seinem Kupferchelat (in $ClCH_2CH_2Cl$)
—— N-2-Pyrrolylidenbenzylamin
····· Bis(N-2-pyrrolylidenbenzylamin)-kupfer (II)

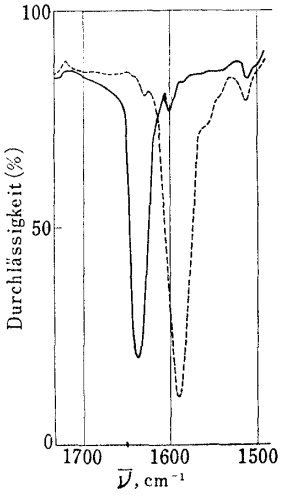


Fig. 3. IR-Spektren von N-2-Pyrrolyliden-2-aminomethylnaphthalin und seinem Kupferchelat (in $ClCH_2CH_2Cl$)
—— N-2-Pyrrolyliden-2-aminomethylnaphthalin
----- Bis(N-2-pyrrolyliden-2-aminomethylnaphthalin)kupfer (II)

NII-Electronic Library Service

Imine A dagegen ist durch sein eigenes Maximum bei 350 bis 380 mμ charakterisiert. Wahrscheinlich beruht diese Erscheinung sowie die kurzwellige 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 cm^{-1} ($ClCH_2CH_2Cl$) und eine mittelstarke Bande des Benzolkerns bei 1610 cm^{-1}. In den Spektren der Kupferchelate liegt die verschobene C=N-Bande mit gleicher Intensität bei 1590 cm^{-1} (Fig. 2 und 3). Da auch der Benzolkern starke Banden bei ca. 1600 cm^{-1} hat, haben die Autoren die Infrarot-Spektren von N,N-Bis(2-pyrrolylmethylen)äthylendiamin[4] und seinem Kupferchelat[4] 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 cm^{-1} und beim Kupferchelat bei 1588 cm^{-1}. In der ersten Mitteilung haben wir üben 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-Pyrrolylmethyleniminen——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. Längers Erhitzen ergibt ein rotbraunes Produkt, das man schwer reinigen kann. Ausbeute, 1.7 g. Umkristallisieren aus EtOH gab weisse Blättchen vom Schmp. 103.5~104.5°. $C_7H_{10}ON_2$—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. 155~157°. $C_{10}H_{11}N_3$—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 vomZp. 163.0~163.5°. $C_8H_7N_3S$—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 erhizt. 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°. $C_{10}H_{17}ON_4Cl$—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 wässerigen 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).

NII-Electronic Library Service

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 mμ in Äthylacetat. Ein Kupferchelat enthält Kupfer und Ligand im Verhältnis von 1 zu 2.

Imine B haben die C=N-Bande bei 1640 cm^{-1}, die sich bei Chelatkomplexbildung um ca. 50 cm^{-1} 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^{-1} 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.*1 Synthesis of 6-Methyl-B-norsteroids.

(*Takamine Laboratory, Sankyo Co., Ltd.**2)

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,[1],*1 new synthetic process was reported for B-norcholest-4-en-3-one, B-norpregn-4-ene-3,20-dione, and 17β-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[2] that ozone oxtdation of cholesterol acetate (Ia), 3β-hydroxypregn-5-en-20-one acetate (Ib), and 3β-hydroxyandrost-5-en-17-one acetate (If) at a low temperature and alumina chromatography of their products (IIa, b, f) afforded the corresponding B-nor-steroid derivatives (IIIa, 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.

---

*1 Part VI: This Bulletin, **9**, 20 (1961).

*2 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).

NII-Electronic Library Service