

N-Phenacetyl- β -[1-oxy-cyclohexyl-(1)]-äthylamin (XI): Eine Lösung von 0.1g der vorstehenden Base X in 5 ccm 80-proz. Alkohol wird mit 0.1 g Natriumhydroxyd 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen und Digerieren mit Wasser wird der Rückstand aus Benzol umkristallisiert; Schmp. 110°, Ausb. 70% d. Theorie. Der gleiche Stoff wird erhalten, wenn man die Base mehrere Wochen an feuchter Luft stehen läßt.

$C_{16}H_{23}O_2N$ (261.3) Ber. C 73.53 H 8.87 N 5.36 Gef. C 73.69 H 8.86 N 5.23

N-Phenacetyl- β -cyclohexenyl-äthylamin (V): 0.5 g der Base X werden im Ölbad 2 Stdn. auf 160° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird i. Vak. destilliert (Sdp., 160°). Man erhält ein farbloses Öl, welches in der Vorlage sofort kristallin erstarrt; Schmp. 62°, Ausb. 0.50 g (95% d. Th.). Zur Analyse wird durch Lösen in Äther und starkes Abkühlen umkristallisiert; Schmp. 62°.

$C_{16}H_{21}ON$ (243.3) Ber. C 78.97 H 8.70 N 5.76 Gef. C 78.83 H 8.54 N 5.55

79. Wolfgang Langenbeck und Hans-Joachim Haase: Die Parahämatine von Naphthyl-imidazolen

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Rostock]

(Eingegangen am 12. März 1951)

Während 4,5-Diphenyl-imidazol mit Hämin kein faßbares Parahämatin bildet, lassen sich aus 4(5)-[Naphthyl-(1)]-imidazol und 4(5)-[Naphthyl-(2)]-imidazol leicht kristallisierte und beständige Parahämatine erhalten. Die Darstellung des bisher unbekanntenen 4(5)-[Naphthyl-(1)]-imidazols wird beschrieben.

Die Imidazol-parahämatine haben aus mehreren Gründen ein besonderes Interesse. Imidazole sind unter den organischen Basen bisher die einzigen, bei denen eine hohe Affinität zu den Häminen festgestellt werden konnte¹). Bei anderen Heterocyclen, z. B. Pyridin²), ist die Affinität viel geringer. Ferner sind die Imidazol-parahämatine gegenüber Hämin und anderen Parahämatinen durch eine deutlich erhöhte katalytische Wirksamkeit ausgezeichnet³). Substitution im Imidazolkern hat einen starken Einfluß auf die Aktivität der Imidazol-parahämatine. Da der Imidazolkern, gebunden im Histidin, in allen Proteinen vorkommt, war es zu erwarten, daß im Hämoglobin, Methämoglobin und Cytochrom c die Bindung des Hämins an das Protein durch Vermittlung des Histidins erfolgt. Neuere Untersuchungen haben das auch bestätigt⁴).

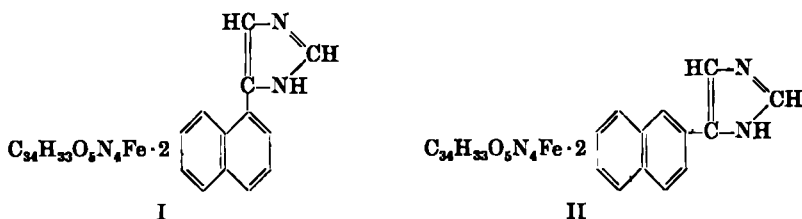
1) W. Langenbeck, *Naturwiss.* **20**, 124 [1932]; *B.* **65**, 842 [1932].

2) H. Fischer, A. Treibs u. K. Zeile, *Ztschr. physiol. Chem.* **198**, 138 [1930].

3) W. Langenbeck, *Naturwiss.* **20**, 124 [1932]; *B.* **65**, 1750 [1932].

4) C. D. Coryell u. L. Pauling, *Journ. biol. Chem.* **182**, 769 [1940]; H. Theorell u. Å. Åkesson, *Science* **90**, 67 [1939]; *Biochem. Ztschr.* **301**, 201 [1939]; *Journ. Amer. chem. Soc.* **63**, 1804, 1818 [1941]; H. Theorell, *Erg. Enzymforsch.* **9**, 231 [1943]; *Ark. Kem. Mineral. Geol.* **16 A**, Nr. 14 [1943]; merkwürdigerweise finden in diesen späteren Arbeiten unsere oben genannten Untersuchungen über Imidazol-parahämatine aus dem Jahre 1932 keine Berücksichtigung. Sie scheinen also weitgehend unbekannt geblieben zu sein. Die von uns zuerst festgestellte hohe Affinität zwischen Imidazol und Hämin ist aber für diese Fragen gerade entscheidend. Auf die Bedeutung unserer Ergebnisse für die Konstitution des Methämoglobins hat der eine von uns (L.) *Naturwiss.* **20**, 124 [1932] u. *B.* **65**, 843 [1932] schon hingewiesen; vergl. a. W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **60**, 297, 299 [1948].

Wir haben uns nun die Aufgabe gestellt, die Beständigkeit und katalytische Wirkung von Imidazol-parahämätinen in Abhängigkeit von der Konstitution der zugesetzten Imidazol-Derivate systematisch zu prüfen. Die vorliegende Arbeit ist ein Anfang in dieser Richtung. Sämtliche Imidazole wurden nach der schönen Methode von Weidenhagen⁵⁾ dargestellt. Es wurde gefunden, daß 4.5-Diphenyl-imidazol keine merkliche Affinität zum Hämin besitzt. Ob hierfür eine sterische Hinderung verantwortlich zu machen ist, bleibt noch zu untersuchen. Dagegen lassen sich 4(5)-[Naphthyl-(1)]-imidazol-parahämatin (I) und 4(5)-[Naphthyl-(2)]-imidazol-parahämatin (II) leicht gewinnen. Sie sind wohlkristallisiert, völlig beständig und enthalten 2 Moll. Base auf 1 Mol. Hämin. 4(5)-[Naphthyl-(2)]-imidazol und seine Sulfonsäure sind von Weidenhagen und Mitarbb.⁶⁾ bereits beschrieben worden. Das 4(5)-[Naphthyl-(1)]-imidazol war dagegen bisher unbekannt.



Der Naphthalinkern gibt die Möglichkeit, aktivierende Gruppen in die Imidazole einzuführen, insbesondere auch Sulfogruppen, um die Verbindungen wasserlöslich und für katalytische Messungen geeignet zu machen. Mit solchen Versuchen sind wir beschäftigt.

Beschreibung der Versuche

4.5-Diphenyl-imidazol wurde nach Weidenhagen u. Mitarb.⁷⁾ dargestellt. Die Farbe einer alkal. Häminlösung wurde durch Zusatz einer Lösung von Diphenylimidazol nicht verändert. Ein stabiles Parahämatin ließ sich nicht isolieren.

1- u. 2-Acetyl-naphthalin wurden nach G. Lock⁸⁾ dargestellt und über die Pikrate getrennt.

4(5)-[Naphthyl-(1)]-imidazol stellten wir nach Weidenhagen u. Mitarb.⁹⁾, ω -Brom-1-acetyl-naphthalin nach Radcliffe und Mitarbb.¹⁰⁾ dar; Pikrat aus Alkohol, Schmp. 79° (unkorr.).

1-Naphthoylecarbinol-acetat: 5 g ω -Brom-1-acetyl-naphthalin wurden mit 35 ccm Methanol und 2.2 g Kaliumacetat 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Danach goß man die Lösung auf Eis und ätherte die Mischung aus. Nach dem Abdampfen des Äthers blieben 4.3 g rohes 1-Naphthoylecarbinol-acetat als dunkelbraunes Öl zurück. Das unreine Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

4(5)-[Naphthyl-(1)]-imidazol: 4.3 g rohes 1-Naphthoylecarbinol-acetat wurden in 60 ccm Methanol gelöst, mit einer Lösung von 8 g Kupferacetat und 4 ccm 35-proz.

⁵⁾ R. Weidenhagen, B. 68, 1953, 2205 [1935], 69, 2263 [1936]; R. Weidenhagen, R. Herrmann u. H. Wegner, B. 70, 570 [1937]; R. Weidenhagen u. H. Wegner, B. 70, 2309 [1937], 71, 2124 [1938]; R. Weidenhagen u. H. Rienäcker, B. 72, 57 [1939]. ⁶⁾ B. 70, 579, 582 [1937]. ⁷⁾ B. 70, 575 [1937].

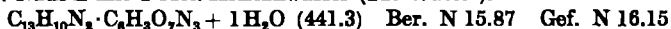
⁸⁾ Monatsh. Chem. 74, 77 [1941]. ⁹⁾ B. 70, 579 [1937].

¹⁰⁾ C. B. Radcliffe, J. R. Sherwood u. W. F. Short, Journ. chem. Soc. London 1931, 2296.

Formaldehyd in 80 ccm verd. Ammoniak-Lösung versetzt u. 20 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Die Kupferverbindung des gesuchten Imidazols fiel dabei als ockerfarbener, stark mit Harzen verunreinigter Niederschlag aus. Er wurde abgesaugt, mit viel Wasser ausgewaschen und mehrmals abwechselnd mit Alkohol und Äther aufgeschlemmt und abgesaugt; Ausb. 1.7 g trockene Kupferverbindung. Sie wurde in 50 ccm 65-proz. Alkohol suspendiert und in der Siedehitze 45 Min. mit einem kräftigen Strom von Schwefelwasserstoff behandelt. Den Niederschlag von Kupfersulfid filtrierte man heiß ab und erhielt nach Zusatz von Wasser und Abkühlen 0.84 g des noch etwas bräunlich gefärbten 4(5)-[Naphthyl-(1)]-imidazols (21.5% d. Th. ber. auf ω -Brom-1-acetyl-naphthalin). Die Reinigung erfolgte durch Lösen in Äther, Filtrieren, Ausziehen mit wäßr. Salzsäure und Fällen der wäßr. Lösung mit Ammoniak. Nach zweimaligem Wiederholen dieses Reinigungsanges wurde ein rein weißes Produkt vom Schmp. 167° erhalten.



Pikrat: Nadeln mit 1 Mol. Kristallwasser (aus Wasser).

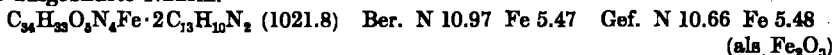


Wird das Kristallwasser bei 78° i. Vak. ausgetrieben (6 Stdn.), so ist der Zersetzungspunkt des wasserfreien Pikrats 173°.



4(5)-[Naphthyl-(1)]-imidazol-parahämatin: Um mit Sicherheit einheitliche Parahämatine zu erhalten, wurde Chlorhäm in vor dem Versetzen mit dem Imidazol durch Lösen in 5-proz. Kalilauge und Ausfällen mit Essigsäure in Oxyhäm in verwandelt. Der amorphe Niederschlag wurde abgesaugt und mit verd. Essigsäure gut ausgewaschen.

Noch feuchtes Oxyhäm in aus 0.2 g Chlorhäm in wurde mit wenig Methanol verrieben, mit einer Lösung von 0.2 g 4(5)-[Naphthyl-(1)]-imidazol in Chloroform versetzt und die entstandene Lösung filtriert; dann wurde i. Vak. auf ein kleines Volumen eingengt. Nach Zugabe von 40 ccm Methanol und abermaligem Einengen schied sich ein rotvioletter kristalliner Niederschlag ab. Er wurde i. Vak. bei 78° getrocknet. Unter dem Mikroskop gut ausgebildete Nadeln.



4(5)-[Naphthyl-(2)]-imidazol-parahämatin wurde analog dargestellt wie die Naphthyl-(1)-Verbindung. Violetter Niederschlag; unter dem Mikroskop Kristalldrusen.



80. Hans Brockmann und Rudolf Randebroek: Synthese und Absorptionsspektren einiger *meso*-Naphthodianthren-Derivate

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen]

(Eingegangen am 19. März 1951)

Die Darstellung von 2.2', 3.3' und 4.4'-Dimethyl-*meso*-naphthodianthren wird beschrieben. Durch reduzierende Acetylierung von Naphthodianthren und seinen 2.2' und 3.3'-Dimethyl-Derivaten wurden kristallisierte, blaue 10.10'-Diacetoxy-Verbindungen des Naphthodianthrens bzw. seiner Methyl-Derivate erhalten. Die im Vergleich zum *meso*-Naphthodianthren kurzwelligere Absorption des 2.2'-Dimethyl-naphthodianthrens ist durch die sterische Behinderung der 2.2'-Methyl-Gruppen bedingt.

Aus 2.2'-Dimethyl-*meso*-naphthodianthren (I) wurde durch Vakuum-Zinkstaubdestillation sowie durch Zinkstaubschmelze nach Clar neben *meso*-Anthrodianthren (III) in sehr geringer Ausbeute eine blaue Verbindung erhalten,