

# Über Brom-Hämine.

## I. Mitteilung.

Von

**William Küster und Karl Reihling.**

(Aus dem 3. chemischen Laboratorium der Techn. Hochschule Stuttgart.)

(Der Redaktion zugegangen am 16. April 1914.)

In der letzten Mitteilung<sup>1)</sup> über methylierte Hämine hat der eine von uns mit A. Greiner ein Dimethyl(brom)hämin beschrieben, das auf dem Umwege über das De(hydrochlorid)acethämin gewonnen worden war; es wurde benutzt, um ein Anlagerungsprodukt mit Brom herzustellen. Ein zweites, und zwar schön krystallisierendes Präparat von Dimethyl(brom)hämin wurde aus dem Dimethylde(hydrochlorid)hämin erhalten, also ebenfalls auf umständlichem Wege.

Es war daher von Wichtigkeit, ein Verfahren auszuarbeiten, welches das für die beabsichtigte Untersuchung des Dimethyl(brom)hämindibromids nötige Material leicht zugänglich machte. Nun geben bereits J. Merunowicz und J. Zaleski<sup>2)</sup> an, daß sich das Chlor des Acethämins durch Brom ersetzen lasse, wenn man beim Umkrystallisieren der nach Schalfejeffs Verfahren gewonnenen Teichmannschen Krystalle Bromide zum Eisessig fügt, wie denn auch nach unseren Beobachtungen in der Lösung des Dimethyl(chlor)hämins eine weitgehende Verdrängung des Chlors durch elementares Brom erfolgen kann. Diese Angaben haben wir bestätigen können und zudem gefunden, daß man auch direkt aus Blut die das gewöhnliche Hämin an Größe weit übertreffenden und sich daher leicht absetzenden Krystalle des Acet(brom)hämins nach Schalfejeffs Verfahren herstellen

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 86, S. 185 (1913).

<sup>2)</sup> Bulletin de l'Académie des sciences de Cracovie. Juli 1907, S. 641.

kann. Dieses Acet(brom)hämin läßt sich nach derselben Methode umkrystallisieren, wird in den für die Teichmannschen Krystalle typischen Formen erhalten und liefert dann mit Hilfe 66%iger Bromwasserstoffsäure und Methylalkohol ein Dimethyl(brom)acethämin, das beim Schütteln mit 1%iger Natronlauge bei Zimmertemperatur kein Brom abgibt, aus heißer Essigsäure in großen, oft sternförmig vereinten Spindeln krystallisiert und nach letzterem Befund identisch ist mit dem einen der beiden Dimethyl(brom)hämine, die wir aus Dimethylde(hydrochlorid)hämin durch Anlagerung von Bromwasserstoff erhielten; doch waren die Ausbeuten bisher nicht befriedigend. Dies rührt daher, daß erstens bei längerer Berührung mit Methylalkohol ein Dimethyl(brom)hämin entsteht, das in heißem Methylalkohol löslich und in Essigsäure schon bei Zimmertemperatur reichlich löslich ist. Es krystallisiert daher aus der heißen Säure nur unvollständig aus und zwar in sehr kleinen, kugligen Aggregaten. Auf diese Umwandlung komme ich zurück. Ein zweiter Grund für die mangelhafte Ausbeute liegt in dem Entstehen eines auch in kaltem Methylalkohol löslichen Körpers, dessen Analyse einen höheren Bromgehalt ergab, als sich für ein Dimethyl(brom)hämin berechnet. Die Zusammensetzung dieser Substanz entspricht aber nicht der eines Anlagerungsproduktes von Brommethyl an Dimethyl(brom)hämin, wie zunächst in Analogie zu dem Befund beim (Chlor)-Hämin<sup>1)</sup> erwartet wurde, vielmehr kommen auf 36 Atome Kohlenstoff nur 1,5 Atome Brom und zwei Methylgruppen. In guter Ausbeute wurde ein Dimethyl(brom)hämin aus dem De(hydrobromid)acethämin dadurch gewonnen, daß in der durch Methylalkohol und Schwefelsäure hergestellten und zum Sieden erhitzten Lösung, wobei die Methylierung erfolgen dürfte, die Anlagerung von Bromwasserstoff ausgeführt wurde.<sup>2)</sup> Das Präparat erwies sich aber nicht völlig einheitlich krystallisiert und gab an 1%ige Natronlauge bei Zimmertemperatur Brom-

<sup>1)</sup> Chem. Ber., Bd. 45, S. 1941 (1912).

<sup>2)</sup> Diese Methode soll im folgenden als «Alkohol»-Methode bezeichnet werden, im Gegensatz zu der Essigmethode, bei der das mit Hilfe von Pyridin und Chloroform gelöste De(hydrochlorid oder -bromid)hämin in Eisessig eingetragen wird.

ionen ab.<sup>1)</sup> Dagegen wurde aus dem Dimethyl(chlor)acethämin Dimethyl(brom)acethämin in guter Ausbeute gewonnen, während es nicht gelang, (Chlor)Acethämin in Dimethyl(brom)acethämin überzuführen. Zwar wurde das Chlor vollständig verdrängt, aber die Methylierung wurde nicht vollständig, und das erhaltene Produkt krystallisierte in prächtigen Würfeln. Das Resultat deckte sich also mit dem einen Befund, der beim (Brom)-Acethämin selbst gemacht worden war. Endlich konnte auch (Brom)-Acethämin bei der Veresterung mit Salzsäure und Methylalkohol nicht vollständig methyliert werden, obgleich hier das Brom durch Chlor restlos ersetzt worden war.

Nach diesen Beobachtungen war es von Interesse, auch nach dem Verfahren von Mörner (Brom)-Hämin herzustellen und dessen Methylierung zu versuchen, um so mehr als ja diese Methode weit angenehmer und billiger ist als die Eisessigmethode von Schalfejeff, und wir ja bei der Methylierung von dem nach Mörners Verfahren unter Ersatz des Äthylalkohols durch Methylalkohol hergestellten Rohhämin ein Dimethyl(chlor)hämin recht glatt in reiner Form gewinnen konnten, das mit dem durch Methylierung von Acethämin hergestellten anscheinend identisch war. Wir bekamen nun zunächst mit recht befriedigenden Ausbeuten schön krystallisierende Rohprodukte durch Fällung des mit Hilfe von Methylalkohol und Schwefelsäure bereiteten und zum Sieden erhitzten Extraktes aus nach Mörners Angaben koaguliertem Blut mit 25%iger Bromwasserstoffsäure. Stets wurden aber lediglich in großen Würfeln krystallisierende Gebilde erhalten, also dieselbe Form, in der auch das Brom(Hämin) auftrat, das ich einstens aus krystallisiertem Oxyhämoglobin mit Hilfe von Äthylalkohol und Bromwasserstoffsäure hergestellt hatte.<sup>2)</sup> Bisher wurden nun vier solcher Rohprodukte jedesmal aus 17—20 l Rinderblut und ein Rohprodukt

<sup>1)</sup> Es handelt sich nur um eine qualitative Probe; allem Anschein nach war nur sehr wenig Brom abgespalten worden.

<sup>2)</sup> Chem. Ber., Bd. 27, S. 577 (1894). Es heißt hier, daß die Krystalle meist die Form eines «Rhombus» haben. In der Tat dürfte es sich auch bei den «Würfeln» um nicht reguläre Krystalle handeln, deren Kanten aber beinahe rechte Winkel bilden.

aus 20 l Pferdeblut untersucht, wobei sich zeigte, daß es sich um Gemische von wechselnder Zusammensetzung handelte. Es wurden also Resultate erübrigt, die denen im wesentlichen entsprechen, welche die Untersuchung des durch das gleiche Verfahren gewonnenen (Chlor)-Hämins ergeben hatte.<sup>1)</sup>

Die Trennung des Gemisches erfolgte durch eine Behandlung mit Chloroform, in welchem Lösungsmittel stets ein Teil (A) des Rohprodukts löslich war, während ein anderer Teil (B) unlöslich zurückblieb.

Das Mengenverhältnis von A : B wechselte stark: es wurden je 50% beim vierten, 36 : 64% beim fünften Rohprodukt erhalten, bei deren Gewinnung auf eine weit gehende Methylierung hingearbeitet worden war, während beim zweiten und dritten Rohprodukt, bei deren Herstellung nach Zusatz der Bromwasserstoffsäure sofort gekühlt worden war, A : B = 16,4 : 83,6 resp. 33 : 67 gefunden wurde. Nun ließ sich Teil A zunächst dadurch trennen, daß nach Abdestillation des Chloroforms der verbleibende Rückstand von neuem bei Zimmertemperatur mit Chloroform digeriert wurde, wobei ein Teil (Aa) in Lösung ging, während ein anderer (Ab) als schwer löslich zurückblieb, und es zeigte sich, daß beim vierten und fünften Versuch gerade die Menge von Ab wesentlich erhöht war. Diese Fraktion erwies sich aber ausnahmslos als ein monomethyliertes (Brom)-hämin. Das Erhitzen der Extrakte nach Zusatz der Bromwasserstoffsäure hatte also zur Vermehrung der Fraktion Aa nicht beigetragen. Diese wurde zunächst für das gesuchte Dimethyl(brom)hämin gehalten, es zeigte sich aber bei näherer Untersuchung, daß in keinem der Rohprodukte reines Dimethyl(brom)hämin enthalten war. Bei den Rohprodukten II und III wurden durch Behandlung mit Benzol und Methylalkohol Anteile erhalten, die vielleicht als dimethyliertes Hämin angesprochen werden können. Es fragt sich aber, ob nicht auch die Rohprodukte II und III, wie IV und V, eine lose Verbindung von Dimethyl- und Monomethyl(brom)hämin enthalten, da Benzol, von welchem Lösungsmittel letzteres nicht aufgenommen wird, jedenfalls nur eine unvollkommene Trennung bewirkte,

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 82, S. 113 (1912).

während ein chemischer Eingriff, die Einwirkung verdünnter Alkalien, die Trennung herbeiführte, insofern als ein Teil des Präparats angegriffen, d. h. seines Broms beraubt wurde, während der nunmehr noch in Benzol lösliche Teil sich als Dimethyl(brom)hämin oder wenigstens als dimethyliert erwies. Zu derselben losen Verbindung von Di- und Monomethyl(brom)hämin gelangt man nun auch durch weitere Methylierung der Gesamtrohprodukte oder der Fraktion B der Rohprodukte. Bei keinem der erhaltenen Präparate wurden bei der Bestimmung des Methylgehaltes Werte gefunden, die auf ein dimethyliertes Produkt hinwiesen, keines war ganz beständig gegen heiße Sodalösung, die Trennung durch Benzol gelang nicht oder unvollkommen, erst die Behandlung mit Alkalien führte zum Ziel. Neben diesem Produkt war ein in Methylalkohol löslicher Körper mit höherem Gehalt an Brom entstanden. Ein Resultat also, wie es bei der Methylierung von Acet(brom)hämin auch erhalten wird, nur daß hier Dimethyl(brom)acet-hämin als Hauptprodukt entsteht.

Das nach dem Verfahren von Mörner hergestellte (Brom)-Hämin läßt sich also mit Hilfe von Bromwasserstoff und Methylalkohol nicht vollkommen dimethylieren. An diesem Verlauf der Reaktion ist aber nicht die Bromwasserstoffsäure schuld, denn die Dimethylierung gelang ebenso wenig, als sie durch konzentrierte Salzsäure ersetzt worden war, wobei wiederum restlos das Brom durch Chlor verdrängt wurde. Es entstand bei diesem Versuch ein methyliertes (Chlor)-Hämin mit 3,5%  $\text{CH}_3$  (statt 4,3), das gegen 5%ige Sodalösung beim Erhitzen nur 15 Minuten beständig war. Aus heißer 96%iger Essigsäure krystallisierte es in sehr kleinen Nadeln. Diese Versuche ergeben nun auch bereits für die beim (Brom)-Acet-hämin gemachten Erfahrungen eine Erklärung: die vollkommene Dimethylierung ist dann möglich, wenn keine Verwandlung durch den Methylalkohol in die Form erfolgt, wie sie durch das Mörnersche Verfahren direkt erhalten wird, und diese Umwandlung wird erschwert oder vielleicht sogar unmöglich, wenn das Hämin bereits dimethyliert ist.

Der Grund dafür, daß vollständige Dimethylierung nicht

erreichbar ist, muß zunächst in der Anwesenheit des Broms gesucht werden. Das folgt aus den Methylierungsversuchen nach Entfernung des Broms. De(hydrobromid)hämin nach Mörner ließ sich nach der Alkoholmethode dimethylieren, aber nur, wenn die Lösung mit Hilfe von wasserfreiem Methylalkohol und mit konzentrierter Schwefelsäure hergestellt und vor dem Eintragen der Bromwasserstoffsäure erhitzt worden war, wenn also die Methylierung bereits durch die Schwefelsäure bewirkt worden war.<sup>1)</sup> Das erhaltene Dimethyl(brom)hämin erwies sich aber durch die Leichtlöslichkeit in kalter Essigsäure als verschieden vom Dimethyl(brom)acethämin,<sup>2)</sup> ferner dadurch, daß 1%ige Natronlauge bei Zimmertemperatur Brom herausnimmt.<sup>3)</sup>

Es dürfte weiterhin also nicht das Brom an sich, sondern seine Stellung im Molekül in Frage kommen, denn Acet(brom)-hämin läßt sich ja dimethylieren und andererseits bleibt es auch nach Ersatz des Broms durch Chlor bei unvollständiger Methylierung, wenn Mörner-Hämin von vornherein vorliegt oder wenn die Umwandlung in die Würfelform durch den Methylalkohol erfolgt.

Diese Befunde machen wahrscheinlich, daß in den nach verschiedenen Verfahren, d. h. mit Hilfe verschiedener Lösungsmittel hergestellten Brom-Häminen nicht nur verschieden krystallisierende, sondern chemisch verschiedene Körper vorliegen. Es ist aus diesem Grunde und der besseren Übersicht wegen daher wohl nicht unangebracht, wenn wir vorschlagen, den von Mörner<sup>4)</sup> bereits gewählten Namen  $\beta$ -Hämin für das nach seinem Verfahren dargestellte Hämin wieder einzuführen, während das nach Schalfenjeffs Methode gewonnene, früher

<sup>1)</sup> Demgemäß können die Rohprodukte dimethyliertes Bromhämin enthalten, da sich die Dimethylierung bereits unter der Einwirkung der Schwefelsäure vollzogen haben kann, bevor mit Bromwasserstoff gefällt wurde.

<sup>2)</sup> Ob das in dieser Abhandlung als Dimethyl(brom)acethämin beschriebene Präparat als ein direkter Abkömmling des Acethämins angesprochen werden kann, bleibt fraglich.

<sup>3)</sup> Anscheinend in großer Menge.

<sup>4)</sup> Nord. medic. Archiv 1897. Festband 1—26; Diese Zeitschrift, Bd. 41, S. 542 (1904).

bereits als «Acethämin» unterschiedene Hämin zweckmäßig als « $\alpha$ -Hämin» zu bezeichnen wäre.

Nun ist gerade der eine von uns vor 10 Jahren<sup>1)</sup> für die Identität der nach verschiedenen Methoden hergestellten Hämine eingetreten. Damals handelte es sich aber um die Frage, ob die prozentische Zusammensetzung derselben von der Darstellungsart abhinge, und es konnte gezeigt werden, daß dies nicht der Fall ist, daß vielmehr das  $\beta$ -(Chlor)-Hämin auf dem Wege über das De(hydrochlorid)hämin in das  $\alpha$ -Hämin übergehen kann. Allerdings gelang der Versuch nicht unter allen Umständen. Wenn nunmehr von neuem zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hämin unterschieden wird, so handelt es sich jetzt um die Frage, ob eine Isomerie, bedingt durch die Stellung des Halogens, vorliegt, die sich bei den (Brom)-Häminen durch die verschiedene Krystallform deutlicher erkennbar macht als bei den (Chlor)-Häminen.<sup>2)</sup> Es wird daher unsere Aufgabe sein, die letzteren und ihre Methylierungsprodukte daraufhin zu untersuchen, ob sich auch bei ihnen ähnliche Differenzen in der Krystallform werden beobachten lassen, wie bei den (Brom)-Häminen, und die bereits vorliegenden Beobachtungen über chemische Unterschiede zu ergänzen.<sup>3)</sup> Es wird ferner nötig sein, die Bedingungen genau festzulegen, unter denen die eine in die andere Form übergeht. Bei den Brom-Häminen sind diesbezügliche Versuche bereits ausgeführt worden, ohne indessen ein völlig befriedigendes Resultat zu geben, was darauf zurückzuführen ist, daß öfters ein Übergang der Würfelform in sehr

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 40, S. 391 (1904).

<sup>2)</sup> Zaleski und Merunowicz (Bulletin de l'Académie des sciences de Cracovie. Juli 1907, S. 633) machten bereits auf die Verschiedenheit ihres Acetonhämins von den Teichmannschen Krystallen aufmerksam, nach der Essigmethode wurde es glatt in die letzteren übergeführt. Eine Umwandlung des  $\beta$ -Hämins in die  $\alpha$ -Form gelang ihnen nicht. Nach unseren Beobachtungen, die neuerdings Herr Lobmiller bestätigen konnte, ist dies auch direkt möglich, nicht nur über das De(hydrochlorid)- $\beta$ -hämin.

<sup>3)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 82, S. 113 (1912) wurden Monomethyl(chlor)hämine beschrieben, die sich chemisch durch ihr Verhalten gegen Alkalien unterscheiden, auch wurde darauf hingewiesen, daß sich das Dimethyl(chlor)hämin je nach dem Lösungsmittel verschieden verhält.

kleine Spindeln beobachtet wurde, die mit den Teichmannschen Krystallen auch chemisch nicht identisch sein dürften.

In erster Linie kommt es selbstverständlich auf das Lösungsmittel an, und wir sahen bereits, daß die  $\alpha$ -Form durch Methylalkohol in die  $\beta$ -Form übergehen kann. Ganz entsprechend führt Eisessig zur Umkehrung des Vorgangs.  $\alpha$ -(Brom)-Hämin läßt sich mit Hilfe von Eisessig, wie erwähnt, glatt umkrystallisieren oder vielleicht besser «umscheiden», da ja zum Lösen des Hämins ein chemischer Eingriff notwendig ist, d. h. die Einwirkung von alkoholischem Ammoniak, Chinin oder Pyridin zusammen mit Chloroform.

$\beta$ -(Brom)-Hämin läßt sich nach der Eisessigmethode nicht umscheiden, ohne daß eine mehr oder weniger weitgehende Verdrängung des Broms stattfindet. Und zwar wurden die niedrigsten Werte für Brom dann gefunden, wenn die Würfel-form der Krystalle erhalten blieb, die höchsten, wenn eine Umwandlung in die Nadelform festgestellt werden konnte (Präparat VB).

Eine Umscheidung ohne Änderung der Krystallform und ohne Verlust von Brom gelang dagegen mehrmals, wenn das in Chinin-Chloroform gelöste  $\beta$ -Hämin in eine Mischung aus Äther-Methylalkohol und etwas Bromwasserstoffsäure bei Zimmertemperatur eingetragen wurde. (Präp. V).

Für chemische Verschiedenheit des  $\alpha$ - und des  $\beta$ -(Brom)-Hämins spricht außer der Umwandlung in die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Dimethylhämine auch das verschiedene Verhalten der aus beiden Formen hergestellten De(hydrobromid)hämine. Die  $\alpha$ -Form wird von einer verdünnten Sodalösung nur kolloid gelöst, erst nach längerer Einwirkung tritt klare Lösung ein, während dies bei der  $\beta$ -Form sofort geschieht. Letztere löst sich auch in Chinin und Chloroform in wenigen Minuten zu einer klar filtrierenden Lösung, bei der  $\alpha$ -Form wird die Lösung erst auf Zusatz von alkoholischem Ammoniak erreicht.

Die kolloide Lösung der  $\alpha$ -Form in Chinin-Chloroform ergab nach der Essigmethode weder Chlor- noch Brom-Hämin, die mit Zusatz von alkoholischem Ammoniak bereitete Lösung lieferte  $\alpha$ -Chlor-Hämin, dagegen kein Brom-Hämin.  $\beta$ -De(hydro-

bromid)hämin gab nach der Essigmethode weder mit Chlor- noch mit Bromwasserstoff ein Hämin. Danach dürfte die Bindung, die sich bei der Herausnahme von Bromwasserstoff einstellt, bei der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form verschieden sein und auch verschieden von der Bindung, welche bei der Herausnahme von Chlorwasserstoff eintritt. Daß im letzteren Fall der Wasserstoff des einen oder des anderen Carboxyls nicht beteiligt zu sein braucht, ergab sich bereits aus den Befunden, wonach Anilin auch aus Dimethyl(chlor)hämin Chlorwasserstoff herausnimmt.

Nun scheint es fast, als ob beim  $\alpha$ -De(hydrobromid)hämin das stärkere, bei der  $\beta$ -Form das schwächere Carboxyl in Reaktion getreten wäre, und jedenfalls ist letztere Bindung so fest, daß selbst Eisessig-Chlorwasserstoff sie nicht zu sprengen vermag. Beim De(hydrochlorid)- $\alpha$ -hämin ist dagegen die Rückverwandlung in das Hämin stets gelungen, wenn frisch dargestellte Präparate zur Verwendung gelangten, erst bei lange gelagerten versagt sie; die  $\beta$ -Form ließ sich, wie erwähnt, nur bedingt in  $\alpha$ -Chlor-Hämin überführen. Die Anlagerung von Bromwasserstoff nach der Essigmethode glückte bisher in keinem Falle, diese Säure dürfte also zu schwach sein, um die bei der Herausnahme des Halogenwasserstoffs eingetretene Bindung, die ja einerseits vom Eisen ausgeht, zu sprengen. Wo sie endet, ist noch nicht mit Sicherheit bekannt, vielleicht verschafft die Untersuchung des Mesohämins und seiner Ester einen Einblick, denn ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß die Vinyl- des Hämins eine Rolle spielen. Wir gedenken daher, diese Untersuchung auszuführen, falls sie nicht etwa schon von anderer Seite in Angriff genommen ist.

Als ein Ergebnis der beschriebenen Versuche möchten wir hervorheben, daß zum mindesten das eine Carboxyl des Hämins zum Halogen in einer Beziehung stehen muß, wie daraus hervorgeht, daß sich das  $\beta$ -Brom-Hämin nicht vollkommen dimethylieren läßt. Auch darauf sei hingewiesen, daß man vom Hämatin oder vom De(hydrochlorid)- oder De(hydrobromid)hämin ausgehend, viel eher zu einem echten Hämin wieder gelangen kann, wenn die Dimethylierung bereits vollzogen ist oder sich zu gleicher Zeit vollzieht. So konnten R. Willstätter und

M. Fischer<sup>1)</sup> aus einem Dimethylhämatin Dimethylhämin leicht herstellen, während der Übergang von Hämatin selbst in Hämin nicht glückt oder jedenfalls nur unter ganz bestimmten, bisher nicht genau beschriebenen Bedingungen gelingt.<sup>2)</sup> So gelingt es leicht, aus De(hydrochlorid)hämin nach der Alkoholmethode ein Dimethylhämin zu erhalten, wenn als Lösungsmittel Methylalkohol neben Schwefelsäure verwendet wird, wobei also Veresterung eintritt, es gelingt aber nicht, ein reines Hämin zu erhalten, sobald Äthylalkohol benutzt wird, der viel schwieriger als das niedere Homologe zur Esterbildung befähigt ist.<sup>3)</sup> Und es gelingt auch nicht, ein reines Hämin aus Monomethyl-de-(hydrochlorid)hämin zu erhalten, was damit im Zusammenhang stehen dürfte, daß bei den betreffenden Präparaten eine weitere Methylierung nicht erreicht werden konnte.<sup>4)</sup>

Diesen experimentell festgelegten Tatsachen muß im Bilde des Hämins entsprochen werden, wie dies in der von W. Küster<sup>5)</sup> aufgestellten Formel geschehen ist, während weder R. Willstätter<sup>6)</sup> noch neuerdings H. Fischer,<sup>7)</sup> der im übrigen eine Kombination der Formulierung von Willstätter mit der von Küster gegebenen für diskutabel hält, diesen Verhältnissen Rechnung tragen. —

Bei der Untersuchung der Fraktionen B der  $\beta$ -Hämине — also der von vornherein in Chloroform unlöslichen Teile — ergab sich ein bemerkenswerter Unterschied zwischen den Rohprodukten, insofern als sich die Fraktionen III und IV B in 5%iger Sodalösung als nicht löslich erwiesen, I, II und V B dagegen löslich waren. Bemerkenswerterweise war aber nur V B nicht methyliert. Es war aber, wie erwähnt, gerade bei der Herstellung von Rohprodukt V auf das Entstehen methylierten Hämins hingearbeitet worden, bei III dagegen nicht, so daß auch hier die Ursache für die Verschiedenheit

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 87, S. 491 (1913).

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 82, S. 123 (1912).

<sup>3)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 66, S. 217 (1910).

<sup>4)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 82, S. 157 (1912).

<sup>5)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 82, S. 469 (1912).

<sup>6)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 87, S. 434 (1913).

<sup>7)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 89 (1914).

der erhaltenen Hämine in dem verwendeten Blut gesucht werden muß,<sup>1)</sup> wozu noch wiederholt bemerkt sei, daß Rohprodukt III aus Rinder-, V aus Pferdeblut hergestellt worden war und daß namentlich Fraktion V B prachtvoll krystallisierte.

Die aus  $\beta$ -Monomethyl(brom)hämin bestehende Fraktion A b wurde bei sämtlichen Rohprodukten von 5%iger Sodalösung nicht aufgenommen. Durch Umscheidung bei Zimmertemperatur ging aus ihr bei Präparat I bis IV ein in Chloroform leicht lösliches Produkt hervor, ohne daß weitere Methylierung erfolgte, nur bei V A b erfolgte solche, aber wiederum unvollkommen, d. h. bis zu dem Gemisch von Mono- und Dimethyl(brom)hämin.

Wir sind damit beschäftigt, diese Beobachtungen durch neue Versuchsreihen aufzuklären und werden auch weitere Untersuchungen über die Dimethyl(brom)hämine anstellen, da bisher ein glatter Weg zu ihrer Darstellung nicht ermittelt werden konnte. Es sei auch darauf noch einmal hingewiesen, daß die vorliegende Untersuchung Unterschiede im Verhalten des (Brom)-Hämins gegenüber dem des (Chlor)-Hämins ergeben hat, die mit der Natur des Halogens in Zusammenhang gebracht werden können. Da nun solche Unterschiede im (Jod)-Hämin zweifellos noch schärfer hervortreten werden, beabsichtigen wir auch, das letztere genauer zu studieren.

### Experimenteller Teil.

I. A. Die Darstellung von Acet(brom)hämin aus Blut erfolgte nach dem Verfahren von Schälfejeff-Nencki, indem 1 l Blut in 4 l Eisessig, dem 15 ccm 25%iger, mit Bromammonium gesättigter Bromwasserstoffsäure zugesetzt worden waren, bei 90° langsam eingetragen wurde. Die Ausbeute betrug: a) 3,9 g, b) 5,3 g rohes Hämin.

Das Umkrystallisieren erfolgte durch Auflösen des rohen Hämins in Pyridinchloroform (1 g : 3 + 5 ccm), Filtrieren der Lösung, Nachspülen des Filters mit Chloroform (2,5 ccm) und Eintragen des Gesamtfiltrats in Eisessig, dem wiederum Bromwasserstoffsäure zugesetzt worden war, bei 110° (auf 1 g Hämin: 140 ccm + 3,75 ccm). Die Ausbeute betrug: a) 2,4 g, b) 4,3 g.

0,1437 g Subst. (100°); 0,3068 g CO<sub>2</sub>, 0,0612 g H<sub>2</sub>O, 0,0160 g Asche (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).

0,1702 > > (100°); 0,3672 > > 0,0745 > > 0,0194 > > >

0,2105 > > (120°); 0,0535 > AgBr (Carius) = 0,0402 g AgCl

(berechnet 0,0408 g AgCl).

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 82, S. 114 (1912).

$C_{34}H_{32}O_4N_4FeBr$ .	Ber.:	58,62%	C,	4,6%	H,	8,05%	Fe,	11,49%	Br.
	Gef.:	58,22		4,73		7,8			
		58,84		4,87		7,98		10,88.	

### B. Bei der Darstellung von Acet(brom)hämin aus Acet(chlor)hämin

durch Umkrystallisation des letzteren nach dem soeben angegebenen Verfahren wurden aus zwei Portionen à 7 g — 11,9 g erhalten.

0,1251 g Subst. (110°): 0,2688 g CO<sub>2</sub>, 0,0545 g H<sub>2</sub>O, 0,0152 g Asche (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).  
0,1966 g Subst. (120°): 0,0557 g Ges.-Hlg.-Silber (Carius) = 0,0507 g AgBr  
+ 0,0050 g AgCl, da 0,0437 g AgCl nach dem Erwärmen im Chlorstrom erhalten wurden.

Gef.: 58,61% C, 4,84% H, 8,5% Fe, 10,97% Br + 0,63% Cl.

Das Acet(brom)hämin krystallisiert in denselben Formen wie die Teichmannschen Krystalle, nur mit dem Unterschied, daß die einzelnen Krystalle viel größer sind als die des Acet(chlor)hämins. So blieb denn auch ein beträchtlicher Teil von ihnen auf dem Koliertuch liegen, durch das die 90° warme Mischung von Eisessig und Blut abgegossen wurde. Von 5%iger Sodalösung wird Acetbromhämin bei Zimmertemperatur sofort gelöst; das gleiche gilt für  $\frac{1}{2}$ -n-Natronlauge und  $\frac{1}{2}$ -n-Ammoniak, wobei das Brom so gut wie vollständig herausgenommen wird.

0,5135 g Substanz wurden mit 200 ccm  $\frac{1}{2}$ -n-NaOH eine Stunde geschüttelt, die Lösung über Nacht stehen gelassen und dann filtriert, wobei kein Rückstand blieb.

Das Filtrat wurde durch stark verdünnte Salpetersäure gefällt und im Filtrat des ausgeschiedenen Hämatins das Halogen bestimmt. Diese Behandlung wurde mit dem Hämatin wiederholt, wobei noch Spuren von Halogen abgespalten wurden. Erhalten wurden 0,128 g AgBr = 0,0545 g Brom oder bei Annahme von 11% Br = 96,5% der vorhandenen Menge.

0,5170 g Substanz, mit  $\frac{1}{2}$ -n-Ammoniak in gleicher Weise behandelt, gaben 0,1353 g AgBr = 0,0577 g Brom, während theoretisch 0,0592 g vorhanden waren (nach der Carius-Bestimmung nur 0,0569 g).

Demnach läßt sich das Brom vollständiger als das Chlor aus dem «Hämin» entfernen.

### C. Die Veresterung von Acetbromhämin

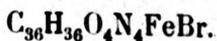
konnte bisher nur mit 66%iger Bromwasserstoffsäure erreicht werden und lieferte meist unbefriedigende Ausbeuten an Dimethylester, weil ein in Methylalkohol lösliches Nebenprodukt oft in größerer Menge entstand.

Es wurden z. B. 3,5 g Acetbromhämin mit Hilfe von 7 ccm Pyridin und 21 ccm Chloroform gelöst, diese Lösung in 175 ccm Methylalkohol (Kahlbaum), der zum Sieden erhitzt und dann mit 15 ccm 66%iger Bromwasserstoffsäure versetzt worden war, unter Rühren mit einem Glasstabe eingetragen und das Erhitzen auf dem Wasserbade fortgesetzt, bis sich der Glasstab zu beschlagen begann. Nach 12stündigem Stehen wurde die aus spindelförmigen Krystallen bestehende Abscheidung abgesaugt, mit Methylalkohol von der Mutterlauge befreit, darauf mit 1%iger Bromwasserstoffsäure pyridinfrei und mit Wasser Br'-frei gewaschen. Die Ausbeute betrug hier 2,8 g im Vakuum getrocknetes Produkt.

Bei einem zweiten Versuch mit 5 g Acet(brom)hämin wurden dagegen nur 1,75 g erhalten, hier waren 25 ccm 66%iger Bromwasserstoffsäure verwendet worden, während das Mengenverhältnis der übrigen Reagentien das gleiche war, wie im ersten Versuch.

Proben der beiden Präparate erwiesen sich gegen 5%ige Natriumcarbonatlösung im siedenden Wasserbade während  $\frac{1}{4}$  Stunde beständig und gaben beim Schütteln mit 1%iger Natronlauge bei Zimmertemperatur weder Farbstoff noch Bromionen ab, beim Erhitzen mit Natronlauge wurden sie gelöst. Weitere Proben zeigten die Unlöslichkeit beider Präparate in Methylalkohol, während Chloroform und Benzol, sowie Aceton lösten; beim Verdunsten der Lösungsmittel hinterblieben sehr kleine, spindelförmige Krystalle. In kalter 96%iger Essigsäure waren beide Präparate fast unlöslich, beim Erhitzen mit etwa der dreißigfachen Menge Eisessig trat völlige Lösung ein und beim Erkalten erfolgte die Krystallisation in großen, sternförmig vereinten Spindeln, neben denen einige Krystalle in den Teichmannschen Formen auftraten. Die erhaltenen Produkte erwiesen sich somit im wesentlichen als identisch mit dem einen Dimethyl(brom)hämin, das wir aus De(hydrochlorid)dimethylhämin durch Anlagerung von Bromwasserstoff in methylalkoholisch-schwefelsaurer Lösung dargestellt hatten, was auch schon die Analyse der nicht umkrystallisierten Präparate bestätigte:

- I. 0,1600 g Subst. (115°): 0,3458 g CO<sub>2</sub>, 0,0733 g H<sub>2</sub>O, 0,0170 g Asche (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).  
 0,2509 » » (115°): 0,0660 » AgBr (Carius).  
 0,1432 » » (115°): 0,0882 » AgJ (Zeisel).  
 II. 0,1592 » » (110°): 0,3448 » CO<sub>2</sub>, 0,0777 g H<sub>2</sub>O, 0,0172 g Asche (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).  
 0,2095 » » (110°): 0,0560 » AgBr (Carius).  
 0,1213 » » (110°): 0,0652 » AgJ (Zeisel).



Ber.: 59,66% C, 5,0% H, 7,73% Fe, 11,04% Br, 4,14% 2CH<sub>3</sub>.

I. Gef.: 59,00      5,1      7,5      11,22      3,92

II. » 59,07      5,43      7,57      11,37      3,43

Beide Präparate dürften nach den Analysen zu urteilen noch Spuren des Nebenproduktes enthalten haben, das wie erwähnt bei der Methylierung des Acetbromhämins entsteht und mehr Brom im Molekül enthält

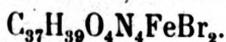
als das Dimethyl(acet)hämin. Dieser Körper bleibt der Hauptmenge nach in den vom Dimethylacethämin abgesaugten Mutterlaugen, da er auch in Methylalkohol löslich ist und sich in Chloroform spielend löst. Er wurde aus den Mutterlaugen dadurch isoliert, daß zunächst der Methylalkohol gewaschen wurde, wobei auch das Pyridin als bromwasserstoffsäures Salz entfernt wurde, dann wurde die Chloroformlösung durch Natriumsulfat getrocknet, der größte Teil des Chloroforms abdestilliert und der Rest der Lösung mit Petroläther versetzt. Hierbei blieb ein großer Teil gelöst, ein anderer Teil fiel zunächst harzig aus, konnte aber durch Aufnehmen in wenig heißem Methylalkohol insofern der Analyse zugänglich gemacht werden, als er sich beim Erkalten in krystallinischer Form — deutlich abgegrenzte rundliche Gebilde — abschied. Er erwies sich als unlöslich in kalten Alkalien, war auch bei  $\frac{1}{2}$  stündigem Kochen mit 1% iger Natriumcarbonatlösung beständig.

0,1926 g Substanz im Vakuum getrocknet verloren bei  $115^{\circ}$  0,0083 g  
= 4,3%, ohne zu sintern.

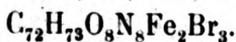
0,1843 g Subst. ( $115^{\circ}$ ): 0,3786 g  $\text{CO}_2$ , 0,0812 g  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,0183 g Asche ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ).  
0,2252 g Subst. ( $115^{\circ}$ ): 0,0792 g AgBr (Carius) = 0,0605 g AgCl durch Erwärmen im Chlorstrom (ber. 0,06045 g AgCl), also war kein Chlor vorhanden.

0,1393 g Substanz: 0,0921 g AgJ (Zeisel).

Die erhaltenen Werte zeigen, daß ein dem bei der Methylierung von Chlorhämin mittels Methylalkohol und Salzsäure entstehenden Körper analoges Produkt hier nicht vorliegt, da dieses eine Zusammensetzung zeigen müßte, die durch die Formel  $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{N}_4\text{FeBr}_2$  wiederzugeben wäre. Besser stimmen die Werte mit der Formel  $\text{C}_{72}\text{H}_{73}\text{O}_8\text{N}_8\text{Fe}_2\text{Br}_3$  überein, wonach der Körper als ein Additionsprodukt eines Monomethyl(brom)-hämins mit einem Dimethyl(brom)häminmethylbromid aufzufassen wäre, in welchem ersterer die Rolle der Säure, letzterer die Rolle der Basis spielt.



Ber.: 54,21% C, 4,77% H, 6,83% Fe, 19,53% Br, 5,13%  $3 \text{CH}_3$



Ber.: 56,52% C, 4,78% H, 7,33% Fe, 15,7% Br, 3,92%  $4 \text{CH}_3$

Gef.: 56,03      4,9      6,95      14,96      4,2

Eine genauere Untersuchung dieses Körpers ist beabsichtigt.

Die durch Petroläther nicht gefällten Anteile, welche durch Abdestillation der Lösungsmittel isoliert wurden, enthalten höher methylierte Derivate des Dimethyl(brom)hämins. Die Methoxylbestimmung ergab 6,85%  $\text{CH}_3$ .

0,1736 g Substanz (im Vakuum) = 0,1860 g AgJ.

#### D. Umwandlung der $\alpha$ -Form in die $\beta$ -Form.

Zu den Methylierungsversuchen, die mit Acet(brom)hämin ausgeführt worden, ist noch zu bemerken, daß beim längeren Erhitzen der aus

der Chloroformpyridinlösung des Farbstoffs und dem mit Bromwasserstoffsäure versetzten Methylalkohol bestehenden Mischung eine Umwandlung des Farbstoffs eintritt. Der in kaltem Methylalkohol unlösliche Teil des Reaktionsproduktes krystallisiert dann aus heißer 96%iger Essigsäure nur unvollständig und nicht mehr in der charakteristischen Nadelform aus, sondern in würfelförmigen Aggregaten, die beim Erhitzen mit 5%iger Sodalösung etwas weniger beständig waren als Dimethyl(brom)acethämin.

0,1515 g Substanz (120°): 0,0873 g AgJ = 3,67% CH<sub>3</sub>.

Eine ähnliche Umwandlung ohne Methylierung wurde beobachtet, als die Chloroformpyridinlösung in siedenden Methylalkohol eingetragen wurde, der mit 25%iger Bromwasserstoffsäure versetzt worden war. Die Menge der letzteren reichte hier nicht aus, um den Farbstoff zu fällen, so daß er 24 Stunden in Lösung geblieben war, bis er durch einen Überschuß der Säure zur Abscheidung gebracht wurde. Es wurde hierbei ein in deutlich abgegrenzten kugligen Gebilden krystallisierendes, nicht methyliertes (Brom)hämin erhalten, das in 5%iger Soda bei Zimmertemperatur sofort löslich war.

0,1328 g Substanz (120°): 0,2842 g CO<sub>2</sub>, 0,581 g H<sub>2</sub>O, 0,0157 g Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
= 58,37% C, 4,87% H, 8,27% Fe.

### E. Umwandlung von Dimethyl(chlor)acethämin in Dimethyl(brom)acethämin.

Ebenso wie im Chlor(acet)hämin das Chlor sehr leicht durch Brom ersetzt werden kann, geht auch der Dimethylester des ersteren in das entsprechende Bromderivat über, wenn die Lösung desselben in Chloroform in siedenden Methylalkohol eingetragen wird, der mit 66%iger Bromwasserstoffsäure versetzt worden ist.

Auf 1 g des Esters wurden 30 ccm Chloroform, 50 ccm Methylalkohol und 3 ccm der Säure verwendet, die Abscheidung trat sofort ein. Sie wurde nach 12 Stunden abgesaugt, mit Methylalkohol gewaschen und vom Pyridin, wie von der Säure befreit. Die Ausbeute betrug 0,7 g. Das Präparat ließ sich aus heißer, 96%iger Essigsäure mit geringem Verlust umkrystallisieren, wobei die charakteristischen sternförmig gruppierten Spindeln erhalten wurden.

0,1617 g Substanz (110°): 0,3538 g CO<sub>2</sub> und 0,0805 g H<sub>2</sub>O.

0,2093 g Substanz (110°): 0,0538 g AgBr (Carius). Nach dem Erwärmen im Chlorstrom 0,0403 g AgCl, statt 0,0410 g, also Chlor nicht vorhanden.

0,1718 g Substanz (110°): 0,1065 g AgJ (Zeisel).

C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>FeBr. Ber.: 59,66% C, 5,0% H, 11,04% Br, 4,14% CH<sub>3</sub>  
Gef.: 59,68            5,54            10,94            3,96

Der Ersatz von Chlor durch Brom vollzieht sich also ohne Übergang in eine andere Form, sobald die Veresterung bereits vollzogen ist. Die Veresterung gelang aber nicht vollständig bei gleichzeitiger Verdrängung des Chlors durch Brom:

#### F. Einwirkung von Methylalkohol und Bromwasserstoffsäure auf (Chlor)acethämin.

Zur Verwendung kamen 1,7 g frisch umkrystallisiertes Hämin gelöst in 3,4 ccm Pyridin und 15 ccm Chloroform. Die Lösung wurde in 85 ccm Methylalkohol + 8,5 ccm 66%iger Bromwasserstoffsäure eingetragen. Erhalten wurden zunächst 1,2, die aber z. T. noch in Methylalkohol löslich waren. Der nicht lösliche Teil krystallisierte in prächtigen Würfeln. Eine Probe wurde durch 5%ige Sodalösung beim Erhitzen im Wasserbade bald angegriffen.

0,1383 Substanz (110°): 0,0716 g AgJ = 3,3% CH<sub>3</sub>.

#### G. Die Einwirkung von Methylalkohol und Salzsäure auf (Brom)-Acethämin

führte zwar zum vollständigen Ersatz des Broms durch Chlor nicht aber zur vollständigen Veresterung.

Die Lösung von 2 g des Hämins in 2 ccm Pyridin und 18 ccm Chloroform (6 ccm wurden zum Nachspülen verwendet) wurde in 100 ccm Methylalkohol eingetragen, der siedend mit 10 ccm 39%iger Salzsäure versetzt worden war. Der voluminöse Niederschlag ließ sich nur sehr schwer auswaschen. Die Ausbeute betrug 1,75 g. Das Präparat bildete Konglomerate, aus denen hier und da ein nadelförmiger Krystall heraustrat. Proben lösten sich nicht in 1%iger, sowie in 5%iger Sodalösung bei Zimmertemperatur, beim Erhitzen trat langsam Lösung ein. Die Analyse ergab, daß das Brom vollständig durch Chlor ersetzt worden war, dagegen war die Methylierung unvollständig geblieben.

0,2053 g Substanz (120°): 0,0470 g AgCl (Carius), beim Erwärmen im Chlorstrom trat keine Gewichtsabnahme ein, = 5,66% Chlor.

0,1433 g Substanz (120°): 0,0783 g AgJ (Zeisel) = 3,5% CH<sub>3</sub>.

Eine zweite Umscheidung brachte keine Änderung; es wurden hier undeutliche Krystalle erhalten, die sich beim Behandeln mit verdünnter kalter Salzsäure in sehr kleine Nadeln verwandelten. Gegen 5%ige Sodalösung erwies sich eine Probe beim Erhitzen nur  $\frac{1}{4}$  Stunde beständig.

0,1690 g Substanz (im Vakuum) = 0,0925 g AgJ (Zeisel)  
= 3,5% CH<sub>3</sub> ssatt 4,3% CH<sub>3</sub>.

Nun wurde das Präparat aus heißer 96%iger Essigsäure umkrystallisiert, was in bezug auf die Ausbeute gut gelang, doch bestand die beim Erkalten sich einstellende Abscheidung nur aus sehr kleinen, einzelnen Nadeln.

0,0608 g Substanz (110°): 0,0308 g AgJ (Zeisel) = 3,2% CH<sub>3</sub>.

## H. Über De(hydrobromid)acethämin aus (Brom)-Acethämin.

a) Die Darstellung mit Hilfe von Anilin erfolgte nach dem früher beschriebenen Verfahren; aus 4 g wurden 3,3 mit Äther extrahiertes und im Vakuum getrocknetes Produkt erhalten.

0,1790 g Substanz (110°): 0,4327 g CO<sub>2</sub>, 0,0853 g H<sub>2</sub>O, 0,0238 g Asche (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

0,1820 g Substanz (110°): unwägbare Spuren von AgBr (Carius)

C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Fe. Ber.: 66,34% C, 5,04% H, 9,1% Fe  
Gef.: 65,92            5,3            9,31

b) 0,3 g wurden mit 15 ccm 5%iger Sodalösung und 85 ccm Wasser 1 Stunde geschüttelt, wonach eine braungraue, opake Flüssigkeit erhalten wurde, die erst nach zweistündigem Stehen bei Z.-T. klar wurde.

Dasselbe Resultat wurde bei einem zweiten Versuch erhalten. Nach dem Filtrieren wurde durch verdünnte Schwefelsäure gefällt und der SO<sub>4</sub>-freie, gewaschene Niederschlag im Vakuum getrocknet.

0,1438 g Substanz (110°): 0,3422 g CO<sub>2</sub>, 0,0701 g H<sub>2</sub>O, 0,0187 g Asche (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

0,1403 g Substanz (110°): 0,3363 g CO<sub>2</sub>, 0,0700 g H<sub>2</sub>O, 0,0171 g Asche

C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>Fe. Ber.: 64,46% C, 5,21% H, 8,85% Fe  
Gef.: 64,9            5,42            9,1  
          65,38            5,55            8,54

Demnach ist die Wassereinlagerung bei diesem Präparat nicht vollständig geworden.<sup>1)</sup>

c) Ebenso wenig wie in Soda löst sich das De(hydrobromid)acethämin in Chinin-Chloroform sofort auf, 1 g hatte sich in 1 g Chinin und 25 ccm Chloroform erst nach Stunden gelöst. Eine Anlagerung von Bromwasserstoff nach der Essigmethode glückte nicht,<sup>2)</sup> dagegen gelang nach Zusatz von alkoholischem Ammoniak die Anlagerung von Chlorwasserstoff.

d) 0,5 g wurden mit 5 ccm 4%igem alkoholischen Ammoniak und 10 ccm absolutem Alkohol geschüttelt und, als vollständige Lösung nicht eintrat, eine Lösung von 0,5 g Chinin in 15 ccm Chloroform zugegeben, worauf sich sofort filtrieren ließ. Das Filtrat blieb über Nacht stehen und wurde dann in 75 ccm Eisessig, der Kochsalz gelöst enthielt, bei 110° eingetragen, nachdem ein paar Tropfen 25%ige Salzsäure zugegeben worden waren. Die am anderen Tage vorgefundene Abscheidung krystallisierte in den typischen Formen des α-Hämins, das Gewicht derselben

<sup>1)</sup> Vgl. diese Zeitschrift, Bd. 82, S. 125, 156 (1912).

<sup>2)</sup> Aus 1 g wurde eine Abscheidung im Betrage von 0,27 g erhalten, die etwa 1% Brom enthielt: 0,2191 g Substanz (110°): 0,0041 g AgBr.

betrug nach der Reinigung und dem Trocknen etwa 0,3 g. Das Präparat löste sich in Methylalkohol-Schwefelsäure nicht auf.

0,1537 g Substanz (100°): 0,0343 g AgCl (Carius) = 5,51% Chlor.

e) Unter denselben Bedingungen, nur unter Ersatz des Kochsalzes und der Salzsäure durch Bromkalium und 66%ige Bromwasserstoffsäure, entstand kein (Brom)-Hämin, vielmehr wurde aus 0,67 g De(hydrobromid)- $\alpha$ -hämin eine undeutlich krystallisierende Abscheidung im Betrage von 0,25 g erhalten, die in Methylalkohol-Schwefelsäure glatt löslich war.

Danach dürfte die Bromwasserstoffsäure in Verbindung mit Eisessig zu schwach sein, um die durch Herausnahme von Bromwasserstoff aus dem  $\alpha$ -(Brom)-Hämin entstandene Bindung zu sprengen.

### f) Die Darstellung eines Dimethyl(brom)hämins

gelang auf folgendem Wege. 1,5 g De(hydrobromid)- $\alpha$ -hämin wurden mit Hilfe von 75 ccm Methylalkohol (Kahlbaum) und 15 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure gelöst, die Lösung  $\frac{1}{4}$  Stunde im Sieden erhalten und dann durch Zusatz von 4,5 ccm 66%iger Bromwasserstoffsäure gefällt. Nach 24stündigem Stehen wurde abgesaugt, die Mutterlauge durch Methylalkohol verdrängt,  $\text{SO}_4$ - und Br-frei gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 1,55 g. Das Präparat bildete ein schwarzes Pulver, das aus Chloroform in sehr kleinen Spindeln krystallisierte, aus einer Lösung in heißer 96%iger Essigsäure schieden sich sowohl sternförmig gruppierte, wie einzelne Spindeln und Prismen in der Form der Teichmannschen Krystalle, als auch weniger gut ausgebildete, krystallinische Massen ab. Das mikroskopische Bild machte also den Eindruck eines Gemisches, was auch dadurch bestätigt wurde, daß das Präparat an 1%ige Natronlauge Bromionen abgab, während 5%ige Soda allerdings auch beim Erhitzen nicht löste.

Durch die Behandlung mit Methylalkohol dürfte demnach ein Teil des Hämins in die  $\beta$ -Form verwandelt worden sein.

Die Zusammensetzung entsprach der eines Dimethyl(brom)hämins. es wurden gefunden:

59,75% C, 5,4% H, 10,88% Br, 3,85%  $\text{CH}_3$ .

0,1542 g Substanz (110°): 0,3378 g  $\text{CO}_2$  und 0,0747 g  $\text{H}_2\text{O}$

0,2152 „ „ (110°): 0,0550 „ AgBr (Carius)

0,1812 „ „ (115°): 0,1093 „ AgJ (Zeisel).

## II. Teil.

Die Verarbeitung von Blut auf (Brom)-Hämin nach dem Verfahren von Mörner erfolgte unter Verwendung von 90%igem Methylalkohol; die  $1\frac{1}{2}$  l Blut entsprechenden methylalkoholisch-schwefelsauren Auszüge wurden zum Sieden erhitzt und mit 40 ccm 25%iger, mit Bromammonium gesättigter Bromwasser-

stoffsäure versetzt, worauf entweder sofort abgekühlt oder noch  $\frac{1}{4}$  Stunde<sup>1)</sup> im Sieden erhalten wurde. Nach zweitägigem Stehen wurde filtriert,  $\text{SO}_4$ - und Br-frei gewaschen und das auf Fließpapier und im Vakuum getrocknete Rohprodukt, das unter dem Mikroskop betrachtet ausnahmslos sich in großen vollständig ausgebildeten Würfeln krystallisierend präsentierte, mit Petroläther vom anhaftenden Cholesterin befreit. Über die Ausbeuten und die erste Aufarbeitung der Rohprodukte durch Chloroform möge die folgende Tabelle orientieren:

Präparat Nr.	Blutmenge Liter	Ausbeute		Nach Zusatz der Brom- wasser- stoffsäure	In Chloroform löslich		Der in Chloro- form nicht lösliche Teil löst sich in 5% Soda	
		ge- samt in g	pro Liter in g		leicht %	schwer %	kalt	heiß
1	19 Ochsenblut	60,5	3,2	sofort abgekühlt	?	5,3	sofort	—
2	17 »	58,0	3,4	desgl.	14	2,4	»	—
3	20 »	67	3,35	»	29	4	nicht löslich	löslich
4	19 »	70	3,7	$\frac{1}{4}$ Stunde erhitzt	32,5	17,5	sehr langsam	»
5	20 Pferdeblut <sup>2)</sup>	75,5	3,77	desgl.	20,5	15,5	sofort	—

### Rohprodukt I.

Das Rohprodukt Nr. I wurde zunächst mit Benzol extrahiert, wobei aber nur wenig Substanz in Lösung ging, die sich in 5%iger Sodaauslösung beim Erhitzen löste und demnach nicht als dimethyliertes (Brom)-Hämin angesprochen wurde. Auch durch Chloroform wurde verhältnismäßig wenig herausgelöst und der nach Abdestillation des Lösungsmittels hinterbleibende Rückstand gab beim Digerieren mit kaltem Chloroform nur wenig Substanz an das Lösungsmittel ab,<sup>3)</sup> löste sich aber leicht und vollständig in Methyläthylketon und krystallisierte beim Verdunsten dieses Lösungsmittels in kugligen Aggregaten aus (I. Ab). Von 1%iger

<sup>1)</sup> Während der letzten 5 Minuten müssen die Flammen unter den Wasserbädern gelöscht werden, um starkes Aufschäumen zu vermeiden.

<sup>2)</sup> Von einem notgeschlachteten kräftigen Tier; die Bromwasserstoffsäure war bei diesem Versuch mit Bromkalium gesättigt worden.

<sup>3)</sup> Erhalten wurden 0,6 g, die aber kein Dimethyl(brom)hämin vorstellten.

$$0,1914 \text{ g Substanz (110}^\circ\text{)}: 0,0716 \text{ g AgJ} = 2,4\% \text{ CH}_3$$

Sodalösung wurde eine Probe bei Zimmertemperatur nicht gelöst, wohl aber beim Erwärmen. Das ganze Verhalten sprach für ein monomethyliertes (Brom)-Hämin, was die Analyse bestätigte.

0,1565 g Substanz (120°): 0,3385 g CO<sub>2</sub> und 0,0707 g H<sub>2</sub>O

0,1753 » » (120°): 0,0440 » AgBr (Carius)

0,1432 » » (120°): 9,0436 » AgJ (Zeisel)

C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>FeBr. Ber.: 59,15% C, 4,79% H, 11,27% Br, 1,97% 1 CH<sub>3</sub>  
 Gef.: 58,98      5,01      10,68      1,94

Das Präparat gab zwar, wie erwähnt, an 1%ige Sodalösung keinen Farbstoff ab, wohl aber wurde bei dieser Behandlung Brom herausgenommen. Zur Umscheidung wurden 0,6 g in 0,3 g Chinin und 5 ccm Chloroform gelöst, die Lösung filtriert und mit im ganzen 10 ccm Chloroform nachgespült. Das Filtrat wurde in eine Mischung aus 25 ccm Methylalkohol, 25 ccm Äther und 2,5 ccm 66%iger Bromwasserstoffsäure eingetragen, wobei sogleich eine Abscheidung eintrat, die dann nach drei Stunden abgesaugt und mit Methylalkohol ausgewaschen wurde. Erhalten wurden 0,4 g in rundlichen, scharf abgegrenzten Gebilden krystallisierend. Das Präparat war nunmehr leicht löslich in Chloroform, von 1%iger Sodalösung wurde es erst beim Erwärmen gelöst, es trat aber schon bei Zimmertemperatur vollständige Abspaltung des Broms ein, wobei nur Spuren von Farbstoff gelöst wurden.

0,3062 g Substanz wurden mit 100 ccm 1%iger Sodalösung eine Stunde geschüttelt, worauf filtriert und nachgewaschen wurde. Aus dem Filtrat wurden nach Ansäuern mit Salpetersäure 0,0723 g AgBr durch Silbernitrat gefällt = 0,0308 g Br, während 0,0337 g Br in dem Hämin bei 11% Brom vorhanden waren. Durch eine zweite Behandlung mit Soda wurden noch 0,0049 g Br abgespalten (0,0116 g AgBr).

Der sodaunlösliche Farbstoff krystallisierte in Pseudomorphosen nach dem verwendeten Hämin, ging aber durch Lösen in Chloroform in die  $\alpha$ -Form über, denn beim langsamen Verdunsten des Lösungsmittels krystallisierte das Präparat in den Formen der Teichmannschen Krystalle.

I. B. Der in Chloroform nicht lösliche Teil des Rohprodukts Nr. I krystallisierte in prächtig ausgebildeten Würfeln und löste sich sofort in kalter 5%iger Sodalösung.<sup>1)</sup>

Die Analyse ergab indessen, daß das Präparat nicht rein war, bei den Umscheidungen ergab sich dann auch eine Beimischung von etwas Eiweiß.

0,1438 g Substanz (120°): 0,3042 g CO<sub>2</sub> = 57,69% C statt 58,62%

0,0643 » H<sub>2</sub>O = 4,96% H » 4,6%

0,0172 » Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 8,3% Fe » 8,05%

0,2405 g Substanz (i. V.): 0,0558 » AgBr = 9,9% Br » 11,49%

<sup>1)</sup> Eine Methylbestimmung wurde hier nicht ausgeführt, das Präparat dürfte indessen etwas methyliertes Hämin enthalten haben, wie aus der Analyse des nach der Essigsäuremethode erhaltenen Produktes hervorgeht.

Zunächst wurde nun eine Reinigung durch Umkrystallisation mit Hilfe von Eisessig versucht, zu welchem Zweck 2 g des Präparates, wie beim rohen Acet(brom)hämin angegeben, in Pyridin-Chloroform gelöst und diese Lösung in 120 ccm heiße Essigsäure,<sup>1)</sup> die mit Bromwasserstoffsäure versetzt war, eingetragen wurde. Die Ausbeute war mangelhaft (1 g), die Krystallform der Abscheidung erinnerte jetzt mehr an die Teichmannschen Krystalle, die Analyse ergab weitgehende Verdrängung des Broms, wahrscheinlich durch Essigsäure.

0,1328 g Subst. (100°): 0,3118 g CO<sub>2</sub>, 0,0612 g H<sub>2</sub>O, 0,0167 g Asche (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)  
 0,1388 „ „ (i. V.): 0,3254 „ „ 0,0642 „ „ 0,0165 „ „ „ „  
 0,1975 „ „ (100°): 0,0187 „ AgBr (Carius)  
 0,1515 „ „ (110°): 0,0194 „ AgJ = 0,8% CH<sub>3</sub>.

C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> FeBr.	Ber.:	58,62%	C,	4,6%	H,	8,05%	Fe,	11,49%	Br
C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> FeOCOCH <sub>3</sub> .		64,00		5,2		8,29		0,0	
	Gef.:	64,03		5,12		8,8		4,02	
		63,93		5,13		8,3		—	

Umkrystallisationen nach einer anderen Methode wurden bei diesem Präparat nicht vorgenommen, dagegen wurde die Methylierung genauer untersucht.

### Gewinnung eines Monomethyl(brom)- $\beta$ -hämins.

a) 6,2 g wurden in 7,5 ccm Pyridin und 40 ccm Chloroform gelöst und das Filter mit 20 ccm Chloroform nachgespült, wobei sich zeigte, daß nur wenig Eiweiß zurückgeblieben war. Die Lösung wurde in 250 ccm Methylalkohol eingetragen, der zum Sieden erhitzt und mit 25 ccm 48%iger Bromwasserstoffsäure versetzt worden war. Das Reaktionsprodukt schied sich sehr bald ab, wurde am nächsten Tage abgesaugt und wie üblich ausgewaschen. Die Ausbeute betrug 5 g, wovon beim Schütteln mit Benzol 0,4 g gelöst wurden. Das Präparat krystallisierte in prächtig ausgebildeten Würfeln, kam auch aus Chloroform in dieser Krystallform heraus, es war unlöslich in kalter 1%iger Sodalösung, löste sich aber beim Erhitzen. Danach mußte ein Monomethyl(brom)hämin vorliegen, was die Analyse bestätigte.

0,1615 g Substanz (110°): 0,3506 g CO<sub>2</sub>, 0,0737 g H<sub>2</sub>O und 0,0184 g Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
 0,1707 „ „ (110°): 0,3699 „ „ 0,0772 „ „ „ „  
 0,2400 „ „ (110°): 0,0621 „ AgBr (Carius)  
 0,1854 „ „ (110°): 0,0592 „ AgJ (Zeisel)  
 0,1622 „ „ (110°): 0,0534 „ „ „ „

<sup>1)</sup> Es wurde hier weniger Essigsäure als üblich verwendet, weil sich bei einem Vorversuch gezeigt hatte, daß dann eine Abscheidung überhaupt nicht eintrat.



Ber.:	59,15%	C,	4,8%	H,	7,89%	Fe,	11,27%	Br,	1,97%	CH <sub>3</sub>
Gef.:	59,21		5,07		7,97		11,01		2,04	
	59,09		5,02		—		—		2,1	

### Versuche zur Gewinnung eines Dimethyl(brom)- $\beta$ -hämins.

b) Die 48%ige Bromwasserstoffsäure wurde hier durch 66%ige ersetzt und das Erhitzen auf dem Wasserbade nach Eintragen der Farbstofflösung fortgesetzt, bis das Chloroform größtenteils verdampft war.

Das abgeschiedene Produkt krystallisierte jetzt nur noch undeutlich und enthielt 20% benzollösliche Anteile, doch zeigten auch diese ein Verhalten gegen Soda — beim Erwärmen erfolgte Lösung —, das nicht für das Vorliegen dimethylierten Hämins sprach.

Der in Benzol unlösliche Teil verhielt sich gegen Soda in gleicher Weise, er löste sich spielend in Chloroform, krystallisierte aber beim Verdunsten des Lösungsmittels nicht.

Die Analyse ergab zu hohe Werte für Kohlen- und Wasserstoff, da die Methoxylbestimmung für ein Monomethylderivat sprach und am Stickstoff eine Methylierung nicht eingetreten war.

0,1633 g Subst. (105°): 0,3565 g CO<sub>2</sub>, 0,0770 g H<sub>2</sub>O, 0,0194 g Asche (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)  
= 59,53% C, 5,23% H, 8,31% Fe.

0,1702 g Subst. (105°): 0,0397 g AgJ = 1,48% CH<sub>3</sub>.

Da der Verdacht vorlag, das Präparat könne Benzol zurückgehalten haben, wurde es mit Äther extrahiert und bei 115° getrocknet.

0,1740 g Substanz: 0,3814 g CO<sub>2</sub> u. 0,084 g H<sub>2</sub>O = 59,78% C u. 5,36% H  
0,2128 > > : 0,0590 > AgBr (Carius) = 11,8% Br

0,1530 > > : 0,3366 > CO<sub>2</sub> u. 0,0717 g H<sub>2</sub>O = 60,0% C u. 5,21% H

0,2775 > > : 0,091 > AgJ = 2,1% CH<sub>3</sub>; nach Herzig-Meyer keine  
Abspaltung bis 290°.

c) Die Anordnung des Versuches war die gleiche wie bei b), aus 5 g  $\beta$ -(Brom)-Hämin wurden 4,8 g methyliertes Hämin erhalten. Es zeigte sich, daß ein Teil des Präparats in kaltem Methylalkohol beim Schütteln löslich war. Die unlöslichen Teile krystallisierten in prächtigen Würfeln. Eine Probe löste sich beim Erhitzen mit 5%iger Sodalösung sehr bald.

0,1987 g Substanz (110°): 0,0505 g AgBr = 10,82% Br (Carius).

0,1857 > > (110°): 0,0777 > > = 2,67% CH<sub>3</sub> (Zeisel).

Ein dimethyliertes Produkt lag also wiederum nicht vor.

d) Hier wurde die Lösung des Hämins in Pyridin-Chloroform in Methylalkohol eingetragen, der siedend mit Salzsäure (spez. Gew. 1,19) versetzt worden war, und dann noch solange erwärmt, bis sich eine Abscheidung von Krystallen an dem zum Rühren benutzten Glasstabe bemerkbar machte. Das erhaltene Präparat (3,8 g aus 5 g) krystalli-

sierte in kleinen würfelförmigen Krystallen, die namentlich in Chloroform und heißem Eisessig leicht löslich waren. Von 1%iger, wie von 5%iger Sodalösung wurde eine Probe bei Zimmertemperatur nicht, beim Erhitzen sofort aufgenommen.

Die Analyse ergab vollständige Verdrängung des Broms durch Chlor, aber unvollständige Methylierung.

0,1725 g Subst. (110°): 0,3982 g CO<sub>2</sub> u. 0,0825 g H<sub>2</sub>O = 62,97% C u. 5,32% H.

0,2147 „ „ (110°): 0,0452 „ AgCl (Carius), durch Erwärmen im Chlorstrom unverändert = 5,2% Chlor.

0,1665 g Subst. (110°): 0,0779 g AgJ (Zeisel) = 2,9% CH<sub>3</sub>.

### De(hydrobromid)-β-hämin.

Die Abspaltung der Elemente des Bromwasserstoffs aus dem in Chloroform unlöslichen Teil des Rohprodukts I wurde in der üblichen Weise durch Anilin bewirkt. 6 g des Präparats hinterließen hierbei 0,25 g Eiweiß = 4,17%; erhalten wurden 5,1 g De(hydrobromid)-β-hämin, nachdem mit Äther und Aceton extrahiert worden war, welche Lösungsmittel neben wenig Dianilinochinonanil auch geringe Mengen des Farbstoffs wegnahmen. Das Präparat zeigte keine deutliche Krystallform, in heißer 96%iger Essigsäure löste sich eine Probe leicht, ein Ausfall beim Erkalten trat nicht ein. Die Analyse ergab, daß es gelungen war, das Brom vollständig zu entfernen.

0,1589 g Subst. (120°): 0,3843 g CO<sub>2</sub>, 0,0760 g H<sub>2</sub>O u. 0,0200 g Asche (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).

0,1700 „ „ (110°): nicht wägbare Spuren von AgBr (Carius).

C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Fe. Ber.: 66,34% C, 5,04% H, 9,15% Fe

Gef.: 65,96            5,31            8,81            1)

1. 0,5 g wurden mit 25 ccm 5%iger Sodalösung und 75 ccm Wasser übergossen, wobei sofort Lösung eintrat, die Lösung wurde noch 1 Stunde geschüttelt und dann nach 2 Stunden filtriert, wobei kein Rückstand hinterblieb, durch verdünnte Schwefelsäure gefällt, der Niederschlag abgesaugt, SO<sub>4</sub>-frei gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Körper hatte Hämatinhabitus, seine Zusammensetzung lag aber zwischen der eines Hämatins und der eines Dehydrohämatins.

0,1791 g Subst. (110°) = 0,4272 g CO<sub>2</sub>, 0,0875 g H<sub>2</sub>O u. 0,0229 g Asche (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).

C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Fe. Ber.: 66,34% C, 5,04% H, 9,15% Fe

C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>Fe. „ : 64,46            5,21%            8,85%

Gef.: 65,05            5,43%            8,95%

Berücksichtigt man indessen den, wenn auch geringen Methylgehalt des Präparates, so darf gefolgert werden, daß hier die Sprengung der durch die Herausnahme von Bromwasserstoff erfolgten Bindung durch Einlagerung von Wasser erfolgt ist, was sich auch durch das Verhalten

1) Vgl. die Anmerkung auf Seite 134, wonach die Werte für C und H etwas zu hoch sein dürften.

gegen Sodalösung ergibt.  $\alpha$ - und  $\beta$ -De(hydrobromid)hämin dürften somit verschiedene Körper vorstellen. Vielleicht ist in der  $\beta$ -Form schon an und für sich das stärkere der beiden Carboxyle frei, in der  $\alpha$ -Form das schwächere; letztere löste sich ja auch äußerst schwer in Chinin-Chloroform auf, während

2. 1 g der  $\beta$ -Form durch 1 g Chinin und 8 ccm Chloroform gelöst wurden. Aus dieser Lösung aber ein (Brom)-Hämin nach der Essigmethode zu erhalten, war ebenso wenig möglich wie bei der  $\alpha$ -Form. Bei diesem Versuch hatte sich ein Absatz von 0,6 g ergeben, der nur undeutlich krystallisierte und sich zudem in Methylalkohol-Schwefelsäure auflöste, also das Verhalten des De(hydrobromid)hämins zeigte. In der Tat war die Bromaufnahme minimal:

0,1513 g Subst. (110°): 0,3628 g CO<sub>2</sub> u. 0,0790 g H<sub>2</sub>O = 65,39% C u. 5,8% H  
 0,1868 „ „ (110°): 0,0060 „ AgBr = 1,36% Br (Carius).

Es gelingt also nicht, mit Hilfe von Eisessig-Bromwasserstoff die durch die Herausnahme von Bromwasserstoff hergestellte Bindung wieder zu sprengen. Das gleiche Resultat ergab sich, als eine Lösung des Präparats in alkoholischem Ammoniak benützt wurde.

### Darstellung von Dimethyl(brom)- $\beta$ -hämin.

3. Dagegen gelingt die Rückverwandlung des  $\beta$ -De(hydrobromid)hämins in ein Hämin bei gleichzeitiger Veresterung in methylalkoholisch-schwefelsaurer Lösung, und zwar wurde ein Dimethylderivat nur bei Verwendung konzentrierter Säuren erhalten.

1 g wurde mit 50 ccm Methylalkohol (Kahlbaum) und 10 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure in Lösung gebracht und die filtrierte Lösung  $\frac{1}{2}$  Stunde am Rückflußkühler im schwachen Sieden erhalten, worauf durch 3 ccm 66%ige Bromwasserstoffsäure gefällt und noch 5 Minuten erwärmt wurde. Das nach 12stündigem Stehen abgesaugte und 3 mal mit Methylalkohol nachgewaschene Reaktionsprodukt wurde dann SO<sub>4</sub>- und Br-frei gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute belief sich auf fast 1 g. Die Analyse ergab das Vorliegen eines Dimethyl(brom)hämins:

0,1470 g Substanz (110°): 0,3216 g CO<sub>2</sub> und 0,0723 g H<sub>2</sub>O.

0,2146 „ „ (110°): 1,0535 „ AgBr (Carius)

0,1500 „ „ (110°): 0,0990 „ AgJ (Zeisel)

C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>FeBr. Ber.: 59,66% C, 5,00% H, 11,04% Br, 4,14% 2 CH<sub>3</sub>  
 Gef.: 59,67            5,47            10,61            4,21

Das Präparat ist aber verschieden vom Acet- oder  $\alpha$ -Dimethyl(brom)hämin, muß also als  $\beta$ -Form angesprochen werden, denn es löst sich zwar wie jenes in heißer 96%iger Essigsäure, krystallisiert aber nur unvollständig beim Erkalten aus und zwar in fast kugelförmigen, deutlich von einander abgegrenzten Gebilden, auch gelang es nicht, anders ge-

formte Krystalle dadurch zu erhalten, daß aus einer Lösung in möglichst wenig Chloroform nach Zusatz von Essigsäure das Chloroform langsam verdunstet wurde.

Ferner löste sich eine Probe des Präparats in 5%iger Sodalösung beim Erhitzen ganz allmählich auf, eine andere gab an 1%ige Natronlauge bei Zimmertemperatur Bromionen ab.

4. Ein monomethyliertes Hämin wurde auf folgende Weise gewonnen:

1 g De(hydrobromid)- $\beta$ -Hämin wurde mit Hilfe von 50 ccm 90%igen Methylalkohols und einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure in Lösung gebracht, die filtrierte Lösung zum Sieden erhitzt und mit 3 ccm 66%iger Bromwasserstoffsäure gefällt. Die Ausbeute betrug 1 g. Eine Probe löste sich in kalter 5%iger Sodalösung nicht, ging aber beim Erwärmen sofort in Lösung. Eine deutliche Krystallform wurde hier nicht beobachtet, doch löste sich das Präparat glatt in Methyläthylketon.

0,1742 g Substanz (110°): 0,0487 g AgJ = 1,8% CH<sub>3</sub> (Zeisel).

### Rohprodukt II.

Das Rohprodukt Nr. II (50,5 g) wurde solange mit Chloroform geschüttelt, bis das Lösungsmittel beim Abdestillieren nur noch sehr geringe Mengen Substanz hinterließ; im ganzen waren 9,2 g in Lösung gegangen, von denen beim Wiederaufnehmen mit Chloroform bei Zimmertemperatur 1,2 g zurückblieben (Fraktion Ab). Aus der jetzt erhaltenen Lösung wurde der Farbstoff durch Petroläther gefällt, nachdem das Chloroform zum größten Teil abdestilliert worden war; erhalten wurden 7 g. Von dieser Menge lösten sich etwa  $\frac{2}{3}$  beim Schütteln mit Benzol, welche Anteile wiederum durch Petroläther gefällt wurden, nachdem die benzolische Lösung durch Abdestillation des Lösungsmittels konzentriert worden war. So dargestellt wurde das Präparat in hellbraunvioletten Stücken erhalten, die beim Zerreiben ein am Pistill haftendes Pulver gaben. In kleinen kugligen scharf abgegrenzten Aggregaten wurde es erhalten, wenn die Lösung in Chloroform oder Benzol in Methylalkohol eingetragen wurde, dem ein wenig konzentrierte Bromwasserstoffsäure zugesetzt worden war. Von heißer 5%iger Sodalösung wurde es erst ganz allmählich aufgenommen.

Die Analyse ergab Werte, die, von der Methylzahl abgesehen, für das Vorliegen von Dimethyl(brom)hämin sprechen:

0,1633 g Subst. (120°):	0,3570 g CO <sub>2</sub> ,	0,082 g H <sub>2</sub> O u.	0,0185 g Asche (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )
0,1115 „ „ (110°):	0,2437 „ „	0,0568 g H <sub>2</sub> O und	0,0135 g Asche,
	0,0127 „	FeO <sub>3</sub> (umgefällt),	
0,2362 „ „ (120°):	0,0635 „	Gesamt-Halogensilber (Carius),	daraus
	0,0502 „	AgCl statt 0,0485 g.	
0,0848 „ „ (110°):	6,0 ccm N bei 15°	und 747 mm B.	
0,1597 „ „ (105°):	0,0830 g AgJ	(Zeisel)	



Ber.: 59,66% C, 5,0% H, 7,73% N, 7,73% Fe, 11,04% Br, 4,14% 2 CH<sub>3</sub>  
 Gef.: 59,62      5,58      8,1      7,93      —      3,32  
          59,61      5,66      —      7,98      10,2% Br + 0,7% Cl.

Durch Methylalkohol wurde eine Trennung der Bestandteile von II. Aa angebahnt: der bei einer ersten Behandlung unlösliche Teil enthielt 3,64% CH<sub>3</sub> und war gegen 5%ige Sodalösung in der Hitze beständig, der lösliche Teil wurde allmählich angegriffen und enthielt nur 3,32% CH<sub>3</sub>.

0,1050 g Substanz (100°): 0,0600 g AgJ.

0,1766 > > (100°): 0,0923 > >

Durch Schütteln von 1 g der Fraktion Aa mit 100 ccm 1%iger Natronlauge wurden nur Spuren der Substanz gelöst, dagegen war Brom in reichlicher Menge abgespalten worden. Der ausgewaschene und bei 90° getrocknete Farbstoff löste sich z. T. in Benzol auf. Die löslichen Anteile (0,25 g) wurden nicht krystallisiert erhalten, sie waren fast beständig gegen 5%ige Sodalösung beim Erhitzen und enthielten 4,01% CH<sub>3</sub> neben ca. 10% Br.

0,0908 g Substanz (110°): 0,0586 g AgJ

0,1432 > > (110°): 0,0330 > AgBr

Die in Benzol nicht löslichen Teile enthielten nur 2,54% CH<sub>3</sub>.

0,1825 g Substanz (110°): 0,0726 g AgJ.

Die Fraktion II Ab löste sich in Aceton, Essigester und Essigsäure, nicht in Benzol, in 5%iger Soda war sie bei Zimmertemperatur unlöslich, in 1%iger sehr langsam, beim Erhitzen rasch löslich, deutlich krystallisiert wurde sie nicht erhalten. Die Analyse ergab das Vorliegen eines monomethylierten Brom-Hämins.

0,1464 g Substanz (120°): 0,3167 g CO<sub>2</sub> und 0,0675 g H<sub>2</sub>O.

0,2100 > > (110°): 0,0595 > AgBr = 0,0454 g AgCl (ber. 0,0454 g)  
 (Carius)

0,2398 > > (110°): 0,0717 g AgJ (Zeisel).

$\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_4\text{FeBr.}$  Ber.: 59,15% C, 4,8% H, 11,27% Br, 1,97% CH<sub>3</sub>

Gef.: 59,00      4,6      12,05      1,91

0,65 g wurden mit Hilfe von 0,3 g Chinin und 5 ccm Chloroform gelöst, zum Nachspülen dienten 5 ccm. Das Filtrat wurde in eine Mischung von 20 ccm Äther, 20 ccm Methylalkohol und 1 ccm 66%ige Bromwasserstoffsäure rasch eingegossen, worauf sehr bald die Abscheidung von Krystallen der  $\beta$ -Form (kuglige Aggregate) erfolgte. Die Ausbeute betrug 0,5 g. Das Präparat war jetzt in Chloroform sehr leicht löslich, in 5- wie in 1%iger Sodalösung bei Zimmertemperatur dagegen unlöslich, beim Erwärmen löste es sich rasch. Es lag also ein Monomethyl(brom)häm in vor, was die Analyse bestätigte, das aber nach seinen Eigenschaften verschieden von dem Monomethyl(brom)häm in war, aus dem es dargestellt wurde.

0,2063 g Substanz (120°): 0,0511 g AgBr (Carius) = 10,54% Br.  
 0,1755 „ „ (120°): 0,0596 „ AgJ (Zeisel) = 2,16% CH<sub>3</sub>.

II. B. Der in Chloroform nicht lösliche Teil des Rohprodukts Nr. II löste sich sofort in 5%iger Sodalösung auf, erwies sich aber trotzdem als methyliert.

1. Es wurde daher eine Trennung durch Aceton versucht, doch zeigte sich kein Unterschied im Methylgehalt der gelösten und der ungelösten Anteile.

Die ersteren krystallisierten aus Methyläthylketon in Spindelform und enthielten

1,25% CH<sub>3</sub> (0,1370 g Substanz [110°]: 0,0268 g AgJ).

die letzteren enthielten

1,33% CH<sub>3</sub> (0,1301 g Substanz [110°]: 0,0272 g AgJ).

Bei der Umscheidung bei Zimmertemperatur wurde ein nicht deutlich krystallisierter Ausfall erhalten, der nunmehr in Chloroform löslich war und sich trotz eines Methylgehalts von 1,67% in 5%iger Sodalösung bei Zimmertemperatur sofort löste.

0,1314 g Substanz (105°): 0,0345 g AgJ.

2. Bei einem anderen Versuch in dieser Richtung krystallisierte die Abscheidung in prächtigen Würfeln.

1 g von II B wurde mit Hilfe von 0,7 g Chinin und 9 ccm Chloroform gelöst und das Filtrat in eine Mischung aus 30 ccm Äther, 30 ccm Methylalkohol und 1½ ccm 66%iger Bromwasserstoffsäure unter Rühren rasch eingegossen, wobei fast sofort die Abscheidung erfolgte. Die Ausbeute betrug 0,75 g eines Monomethylderivates, das von 5%iger Sodalösung bei Zimmertemperatur ganz allmählich, rascher von 1%iger aufgenommen wurde.

0,1735 g Subst. (110°): 0,3758 g CO<sub>2</sub>, 0,0807 g H<sub>2</sub>O, 0,0208 g Asche (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)  
 0,2013 „ „ (110°): 0,0523 „ AgBr = 0,0407 g AgCl (statt 0,0400)  
 0,2193 „ „ (110°): 0,0525 „ AgJ (Zeisel).



Ber.: 59,15% C, 4,8% H, 7,89% Fe, 11,27% Br, 1,97% 1 CH<sub>3</sub>.

Gef.: 59,07      5,2      8,4      11,05      1,53

Da das Präparat auch in Chloroform kaum löslich war, muß es als verschieden von dem vorigen angesprochen werden, das aus den in Aceton nicht gelösten Teilen von II B dargestellt worden war. In Aceton und Methyläthylketon löste es sich leicht, zeigte also gegen organische Lösungsmittel die gleichen Eigenschaften wie II Ab vor der Umscheidung und auch wie I Ab.

3. Bei der Umscheidung nach der Essigsäuremethode wurde bei einem ersten Versuch, bei dem zur Lösung des Farbstoffs Pyridin-Chloroform verwendet worden war, erst nach 24 Stunden eine geringe Abscheidung beobachtet, die in Nadeln krystallisierte.

Die Brombestimmung ergab 8,51% Br (0,1645 g Substanz [100°]: 0,0329 g AgBr), es war also auch hier wieder eine teilweise Verdrängung des Broms erfolgt, allerdings nicht in so weitgehenden Maße wie bei dem Rohprodukt I B.

Noch bessere Resultate in dieser Beziehung wurden erhalten, als zur Lösung statt Pyridin Chinin verwendet wurde, auch waren die Ausbeuten besser und das Präparat krystallisierte in prachtvollen zu Büscheln vereinten Nadeln, doch enthielt es nur 9,6% Br.

0,1410 g Sub. (80°): 0,0317 g AgBr = 0,0240 g AgCl (ber. 0,0242 g).

### Rohprodukt III.

Die Aufarbeitung des Rohproduktes Nr. III und die Untersuchung der erhaltenen Fraktionen ergab insofern bemerkenswerte Unterschiede gegenüber den beiden beschriebenen Rohprodukten I und II, als zunächst durch erschöpfende Behandlung mit Chloroform der dritte Teil des Präparats in Lösung übergeführt wurde und weitaus die größte Menge dieses Teils sich wieder spielend in Chloroform löste, als nach Abdestillieren des Chloroforms der Rückstand von neuem mit Chloroform digeriert wurde, von 20 g gingen hier 17,2 g in Lösung (A a), während nur 2,5 g als schwer löslich zurückblieben (A b).

Das Präparat A a, isoliert durch Fällen mit Petroläther, löste sich aber beim Erhitzen mit 5%iger Sodalösung teilweise auf und es zeigte sich, daß es in kaltem Methylalkohol teilweise löslich war. Nach Entfernung dieser Beimengung blieb nun eine Substanz zurück, die in ihren Eigenschaften mit dem  $\beta$ -Dimethyl(brom)hämin identisch war, das aus  $\beta$ -De(hydrobromid)hämin gewonnen werden konnte. Z. B. krystallisierte eine Probe nach der kalten Umscheidung — die Lösung in Chloroform wurde in ein Gemisch von Methylalkohol-Äther-Bromwasserstoffsäure eingetragen — in der charakteristischen  $\beta$ -Form. Die Analyse bestätigte das Resultat aus den qualitativen Reaktionen.

0,1423 g Subst. (110°): 0,3108 g CO<sub>2</sub>, 0,0660 g H<sub>2</sub>O u. 0,0150 g Asche (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).

0,1576 „ „ (100°): 0,0921 „ AgJ (Zeisel).

0,1624 „ „ (110°): 0,0436 „ AgBr (Carius).



Ber.: 59,66% C, 5,00% H, 7,73% Fe, 11,04% Br, 4,14% 2 CH<sub>3</sub>

Gef.: 59,57      5,16      7,38      11,4      3,73

Der in Methylalkohol lösliche Teil von III A a zeigte folgende Zusammensetzung: 59,0% C, 5,25% H, 7,7% Fe, 11,89% Br, 3,21% CH<sub>3</sub>.

0,1303 g Subst. (110°): 0,2821 g CO<sub>2</sub>, 0,0615 g H<sub>2</sub>O u. 0,0163 g Asche (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).

0,1522 „ „ (110°): 0,0425 „ AgBr (Carius).

0,1905 „ „ (110°): 0,0958 „ AgJ (Zeisel).

Es hat nach diesem Befund den Anschein, als ob in der Fraktion A a des III. Rohprodukts  $\beta$ -Dimethyl(brom)hämin enthalten war, doch wurde weder durch Essigsäure, noch durch Benzol eine Trennung des

Gemisches erreicht; z. B. schieden sich aus heißer 96%iger Essigsäure, in der das Präparat völlig löslich war, von 6 g im ganzen 3 g beim Erkalten aus.<sup>1)</sup>

Die Abscheidung hatte folgende Zusammensetzung:

59,37% C, 5,22% H, 8,0% Fe, 10,88% Br, 3,13% CH<sub>3</sub>.  
 0,1509 g Subst. (110°): 0,3285 g CO<sub>2</sub>, 0,0710 g H<sub>2</sub>O, 0,0172 g Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.  
 0,1869 > > (110°): 0,0470 > AgBr = 0,0357 g AgCl (statt 0,0359 g).  
 0,1580 > > (110°): 0,0777 > AgJ.

Die in der Mutterlauge verbliebene Substanz wurde durch Abdestillation des größten Teils der Essigsäure, Zusatz von Chloroform und Wegwaschen des Restes der Essigsäure in Chloroform übergeführt und aus der getrockneten Lösung durch Petroläther gefällt. Sie wies 3,2% CH<sub>3</sub> auf. (0,1350 g Substanz [100°]: 0,0675 g AgJ).

Nun wurde der Rest des beim Erkalten der Essigsäure abgetrennten Präparats mit Benzol geschüttelt. Der hierin lösliche Teil krystallisierte aus Chloroform in sehr kleinen Nadeln und erwies sich in Methylalkohol so gut wie unlöslich. Bei der Analyse ergab sich folgende Zusammensetzung:

59,74% C, 5,39% H, 7,57% Fe, 10,97% Br, 3,42 und 3,49% CH<sub>3</sub>.  
 0,1675 g Subst. (100°): 0,3723 g CO<sub>2</sub>, 0,0812 g H<sub>2</sub>O, 0,0181 g Asche (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).  
 0,2250 > > (100°): 0,0580 > AgBr.  
 0,1429 > > (100°): 0,0768 > AgJ.  
 0,1371 > > (100°) [nach Behandlung mit Methylalkohol]: 0,0753 g AgJ.

Die in Benzol nicht gelösten Teile enthielten 2,98% CH<sub>3</sub>.

0,1715 g Substanz (105°): 0,0800 g AgJ.

Eine Trennung war hier also nicht geglückt, dagegen wurde Dimethyl-(brom)-β-hämin aus der Fraktion III A a auf folgendem Wege gewonnen:

1 g wurde mit 100 ccm 1%iger Natronlauge eine Stunde geschüttelt, worauf der ungelöste Teil abfiltriert, ausgewaschen, getrocknet und mit Benzol behandelt wurde, wobei sich das meiste löste. Nach Abdestillation des Benzols löste sich der Rückstand vollständig in diesem Lösungsmittel und krystallisierte beim Verdunsten in sehr kleinen, aber scharf ausgebildeten Nadeln. Auch aus Chloroform wurden dieselben Formen erhalten, die vielleicht besser als der Form des Querschnitts durch eine Linse gleichend bezeichnet werden können. Beim Erkalten einer heiß gesättigten Lösung in 96%iger Essigsäure trat eine Abscheidung ein, die in gleichen Formen krystallisierte.

Die Analyse ergab 10,5% Br und 3,96% CH<sub>3</sub>.

0,1273 g Substanz (110°): 0,0303 g AgBr.

0,1105 > > (110°): 0,0686 > AgJ.

<sup>1)</sup> Das Umkrystallisieren wurde in Portionen à 2 g vorgenommen, die erste Abscheidung war gering, die Mutterlauge von ihr diente zum Lösen der zweiten Portion, mithin war dann die Menge des Ansfalls beim Erkalten sehr viel größer, die Mutterlauge wurde dann nochmals benützt.

Die Entscheidung darüber, ob hier durch das Alkali und die verwendeten Lösungsmittel eine Verwandlung in die  $\alpha$ -Form eingetreten ist oder ob es sich um eine andere Krystallgestalt der  $\beta$ -Form handelt, steht noch aus. Jedenfalls sind die Nadeln des  $\alpha$ -Dimethyl(brom)hämins viel größer und sie treten meist gekreuzt auf.

III A b krystallisierte aus Methyläthylketon wie aus Essigester in spitzen, schmalen Nadeln und erwies sich als ein monomethyliertes Hämin, da es in 1%iger Sodalösung bei Zimmertemperatur nur in Spuren, beim Erwärmen sofort gelöst wurde.

Die Analyse ergab:

59,35% C, 5,12% H, 8,3% Fe, 9,18% Br, 1,41% Cl, 1,5% CH<sub>3</sub>.  
 0,1682 g Subst. (105°): 0,3660 g CO<sub>2</sub>, 0,0775 g H<sub>2</sub>O, 0,0200 g Asche (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).  
 0,1364 „ „ (105°): 0,0323 „ AgJ (Zeisel).  
 0,2545 „ „ (105°): 0,0694 „ Ges.-Hlg.-Silber = 0,0564 g AgCl, woraus sich berechnet 0,0549 g AgBr + 0,0145 g AgCl.

III B. Der durch Chloroform nicht gelöste Teil des Rohprodukts Nr. III löste sich im Gegensatz zu den analogen Teilen der Rohprodukte Nr. I und II nicht in 5%iger Sodalösung, in 1%iger war er allmählich löslich. Die Methoxylbestimmung ergab einen Gehalt von 1,81% CH<sub>3</sub>.

0,1528 g Substanz (110°): 0,0433 g AgJ,

es lag also ein Monomethyl(brom)hämin vor, berechnet 1,97% CH<sub>3</sub>.

Da aber Beimengungen wahrscheinlich vorhanden waren, wurde zur Umscheidung geschritten.

1 g wurde mit Hilfe von 6 ccm Chloroform und 2 ccm Pyridin gelöst und die Lösung filtriert, was sehr langsam vonstatten ging, zum Nachspülen wurden 3 + 3 ccm Chloroform verbraucht. 4 Stunden nach dem Beginn der Operation wurde das Filtrat in eine Mischung aus 30 ccm Äther, 25 ccm Methylalkohol und 2 ccm 66%ige Bromwasserstoffsäure eingetragen, wobei fast sofort eine Abscheidung eintrat. Sie betrug nach der Reinigung 0,8 g und krystallisierte aus Methyläthylketon in prächtigen Nadeln. Auch war hier eine Änderung der Eigenschaften gegenüber dem Ausgangsmaterial zu konstatieren: das Präparat löste sich spielend in Chloroform und wurde von 1%iger Sodalösung bei Zimmertemperatur nicht mehr angegriffen. Trotzdem lag nur ein monomethyliertes Bromhämin vor:

0,1726 g Substanz (110°): 0,0525 g AgJ = 1,94% CH<sub>3</sub>.

### Rohprodukt IV.

5 g des Gesamtprodukts wurden zur vollständigen Methylierung in Pyridin-Chloroform gelöst (7,5 + 35 ccm, zum Nachspülen 20 ccm CHCl<sub>3</sub>) und die Lösung in 350 ccm Methylalkohol eingetragen, der siedend mit 25 ccm 66%iger Bromwasserstoffsäure versetzt worden war. Die mit Methylalkohol ausgewaschene und getrocknete Abscheidung, 3,9 g, kry-

stallisierte in würfelförmigen Aggregaten und wurde von 5%iger Soda-lösung allmählich angegriffen.

In Benzol war ein sehr kleiner Teil löslich, der sich als dimethyliert erwies, er dürfte im Rohprodukt wahrscheinlich bereits enthalten gewesen sein.

0,1123 g Substanz (110°): 0,0641 g AgJ. = 3,8% CH<sub>3</sub>.

Der in Benzol nicht lösliche Teil wurde in Chloroform gelöst, das gleiche Volumen 96%iger Essigsäure zugefügt und die zum Sieden erhitzte Lösung filtriert. Beim Erkalten stellte sich eine in spitzen dreiseitigen Pyramiden krystallisierende Abscheidung ein, die abgesaugt wurde. Das Präparat war nicht beständig gegen 5%ige Sodalösung beim Erhitzen und enthielt nur 2,7% CH<sub>3</sub>.

0,1492 g Substanz (110°): 0,0633 g AgJ.

Die Fraktion IV A a krystallisierte aus Chloroform in Würfel-form oder in kugligen Aggregaten, sie war beim Erhitzen gegen 5%ige Sodalösung nicht beständig und ließ sich durch Benzol teilen. Doch enthielten auch die hierin löslichen Anteile noch kein ganz reines Dimethylprodukt, wenn auch die Methylzahl hier etwas höher war (3,3%) als bei den in Benzol nicht löslichen Teilen (2,98%):

0,1625 g Substanz (110°): 0,0845 g AgJ

und 0,2215 „ „ (110°): 0,1038 „ „

Wurde die Lösung des Präparats in Chloroform mit dem gleichen Volumen Eisessig gemischt und nun das Chloroform durch langsames Verdunsten entfernt, so ergab sich eine Abscheidung, die sich beim Auswaschen dunkler färbte und jetzt erst in sehr kleinen Nadeln krystallisierend erschien.

0,1563 g Substanz (110°): 0,3415 g CO<sub>2</sub>, 0,0750 g H<sub>2</sub>O, 0,0183 g Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
= 59,53% C, 4,8% H, 8,2% Fe.

0,1577 g Substanz (110°): 0,0847 g AgJ = 3,43% CH<sub>3</sub>.

IV, Fraktion A b, in 1% Soda bei Zimmertemperatur unlöslich, beim Erhitzen löslich, krystallisierte aus Aceton nur undeutlich und zeigte bei Zusammensetzung eines Monomethyl(brom)hämins:

59,75% C, 5,3% H, 8,15% N, 8,5% Fe, 10,4% Br, 2,25% CH<sub>3</sub>.

0,1249 g Substanz (100°): 0,2736 g CO<sub>2</sub>, 0,0596 g H<sub>2</sub>O, 0,0153 g Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

0,2459 „ „ (110°): 0,0605 „ AgBr (Carius).

0,1801 „ „ (110°): 13,0 ccm N bei 18° und 744 mm B.

0,1730 „ „ (110°): 0,0570 g AgJ (Zeisel).

Nach der Umscheidung bei Zimmertemperatur, wobei die mit Hilfe von Chinin und Chloroform bewirkte Lösung in ein Gemisch aus Äther, Methylalkohol und Bromwasserstoffsäure eingetragen wurde, krystallisierte der erhaltene Ausfall bei einem ersten Versuch nach der Behandlung mit verdünnter Bromwasserstoffsäure zum Teil in Würfeln, zum Teil in langgestreckten dreiseitigen Prismen und in Spindeln, bei einem zweiten Versuch nur in Würfeln.

Auch hier löste sich jetzt das Präparat spielend in Chloroform, eine weitergehende Methylierung war nicht eingetreten.

0.1329 g Substanz (120°): 0,0420 g AgJ = 2,04% CH<sub>3</sub>.

### Rohprodukt V.

5 g des Gesamtprodukts wurden zur vollständigen Methylierung in Pyridin-Chloroform (10 + 40 ccm) gelöst und die Lösung in 250 ccm Methylalkohol eingetragen, der siedend mit 25 ccm 66%iger Bromwasserstoffsäure versetzt worden war. Die gereinigte Abscheidung wog nach Trocknen im Vakuum 3,25 g und krystallisierte in großen Würfeln (Teil X). Aus den Filtraten wurden durch Waschen der Methylalkohol, das Pyridin und die Säure entfernt, worauf die Chloroformlösung getrocknet und durch Petroläther gefällt wurde. Das Gewicht des hierbei erhaltenen hellbraunen amorphen Pulvers betrug 1,45 g (Teil Y).

Eine Probe von X wurde von warmer Sodalösung ziemlich rasch aufgenommen, der Gehalt an Methyl betrug 3,01% (0,1835 g Substanz [100°]: 0,0866 g AgJ).

Da demnach ein Gemisch von di- und monomethyliertem Hämin vorliegen konnte, wurde der Rest des Präparats mit Benzol geschüttelt, doch ging nur wenig Substanz in Lösung, die sich gegen Soda nicht anders verhielt als die Probe von X. Dagegen bot sich jetzt unter dem Mikroskop ein anderes Bild: auch die von Benzol nicht gelösten Teile enthielten neben den würfelförmigen Krystallen gerade und gebogene Nadeln (keine Teichmannschen Formen).

Nunmehr wurde mit einer 1%igen Sodalösung bei 70° digeriert, um eine Trennung zu erreichen, falls, wie vermutet wurde, eine chemische Verbindung von di- und monomethyliertem Hämin vorläge. In der Tat löste sich ein Teil auf und erwies sich als verseift, während der ungelöste Teil nunmehr 3,3% CH<sub>3</sub> enthielt (0,1573 g Substanz [110°]: 0,0822 g AgJ).

Doch hatte auch dieser Teil durch die Behandlung mit Soda Brom abgegeben — er enthielt nur noch 6,8% Brom —, während der gelöste Teil kein Brom mehr enthielt.

0,2329 g Substanz (110°): 0,0375 g Gesamt-Hlg-Silber = 0,0288 g AgCl  
(ber.: 0,0286 g AgCl) = 6,86% Br.

0,1610 „ „ (110°): Spuren von Bromsilber.

Der unlösliche Teil wurde nunmehr nochmals mit 5%iger Sodalösung geschüttelt, um zu erreichen, daß der nach der Methylbestimmung noch anhaftende Rest von monomethyliertem Hämin bromfrei wird und um dann das vielleicht intakt gebliebene Dimethyl(brom)hämin durch Benzol abzutrennen. In der Tat nahm dieses Lösungsmittel jetzt Substanz heraus, die in Nadeln krystallisierte, von 5%iger Sodalösung auch beim Erhitzen nicht angegriffen wurde und 4,1% CH<sub>3</sub> enthielt.

0,1580 g Substanz (110°): 0,1015 g AgJ.

Der Teil Y (1,45 g) enthielt 3,34%  $\text{CH}_3$ , 16,69 (resp. 16%) Brom und erwies sich beständig gegen heiße Sodalösung, aus heißem Methylalkohol krystallisierte eine Probe in undeutlichen Formen. Somit liegt hier ein Körper vor, der dem bei der Methylierung von Acet(brom)hämin gewonnenen sehr ähnlich ist (vgl. Seite 128).

0,1253 g Substanz (110°): 0,0656 g AgJ.

0,1923 > > (110°): 0,0754 > AgBr.

0,2021 > > (i. V.): 0,0759 > >

Bei der Behandlung mit 1%iger Natronlauge bei Zimmertemperatur wurde die Hälfte des Broms eliminiert.

0,1709 g Substanz gaben 0,0330 g AgBr = 0,014 g Br, während 0,0272 g Brom vorhanden waren.

Fraktion V. Aa erwies sich nicht als reines  $\beta$ -Dimethyl(brom)-hämin: es löste sich in heißer Sodalösung und enthielt neben 10,84% Br nur 2,9%  $\text{CH}_3$ .

0,1123 g Substanz (110°): 0,0507 g AgJ.

0,2045 > Substanz (i. V.): 0,0521 > AgBr = 0,0404 g (ber. 0,0399 g).

Eine Trennung durch Benzol, in welchem Lösungsmittel ein kleiner Teil des Präparats löslich war, gelang nicht, da auch der letztere kein reines Dimethylprodukt vorstellte. Er enthielt 3,37%  $\text{CH}_3$ .

0,1070 g Substanz (110°): 0,0565 g AgJ.

Der in Benzol unlösliche Teil wurde nunmehr in Chloroform gelöst und die Lösung in heißen Methylalkohol eingetragen, der etwas Bromwasserstoffsäure enthielt. Der hierbei entstehende Niederschlag krystallisierte in  $\beta$ -Formen, vollständige Methylierung war nicht eingetreten:

0,1673 g Substanz (110°): 0,0912 g AgJ = 3,48%  $\text{CH}_3$ .

V. Ab war nach seinem Verhalten gegen Alkalien (in 5%iger Soda bei Zimmertemperatur nicht löslich, beim Erwärmen sofort löslich) ein monomethyliertes Hämin. Durch Umscheidung bei Zimmertemperatur mit Hilfe von Chinin-Chloroform, Methylalkohol-Bromwasserstoffsäure wurden wohlausgebildete Würfel erhalten, die nunmehr leicht in Chloroform löslich waren und sich erst bei längerem Erhitzen in 5%iger Soda lösten. In der Tat war weitere Methylierung erfolgt, aber wieder nur bis zu 3,17%  $\text{CH}_3$ .

0,2987 g Substanz (110°): 0,1485 g AgJ.

In Benzol löste sich nur ein ganz geringer Teil des Präparats.

Fraktion V B krystallisierte in gut ausgebildeten Würfeln, die z. T. abgestumpfte Ecken aufwiesen, und löste sich in 5%iger Sodalösung bei Zimmertemperatur sofort auf, er enthielt nur ca. 0,4%  $\text{CH}_3$ :  
0,2410 g Substanz [110°]: 0,0150 g AgJ.

1. Die Umscheidung mit Hilfe von Eisessig führte bei Verwendung von Chinin zu einem in sehr schön ausgebildeten Würfeln krystallisieren-

den Produkt in einer Ausbeute von 75%. Ein einheitlicher Körper lag aber nicht vor, da das Brom weitgehend, aber nicht vollständig verdrängt war. Die Analyse ergab: 59,42% C, 5,24% H, 8,3% Fe und 4,97% Br. eine Wiederholung liefert fast dieselben Zahlen.

0,1993 g Substanz (110°): 0,4342 g CO<sub>2</sub>, 0,094 g H<sub>2</sub>O u. 0,0237 g Asche (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)  
 0,2525 „ „ (110°): 0,0295 g AgBr (Carius)

2. Bei Verwendung von Pyridin und Chloroform zum Lösen des Präparats und Eintragen der Lösung in siedende 96%ige Essigsäure wurden dagegen prachtvolle Nadeln erhalten, die meist haufenförmig gruppiert waren und z. T. knieförmig gebogen erschienen.

Die Analyse ergab 8,78% Brom und 0,7% Chlor.

0,2255 g Substanz (100°): 0,0528 g Ges.-Hlg.-Silber = 0,0418 g AgCl, statt 0,0303 g, woraus sich berechnet: 0,0465 g AgBr + 0,0063 g AgCl.

3. Wurde die Chinin-Chloroformlösung des Präparats in ein Gemisch aus Äther-Methylalkohol und ein paar Tropfen Bromwasserstoffsäure eingetragen, so ergab sich eine Abscheidung, die in prachtvoll ausgebildeten Würfeln krystallisierte.

Die bei Zimmertemperatur vorgenommene Umscheidung mit Hilfe von Pyridin lieferte eine weniger deutlich krystallisierte Abscheidung der  $\beta$ -Form, ein im Filtrat der letzteren bei dreitägigem Stehen abgesetzter Niederschlag krystallisierte in sehr kleinen Nadeln. Eine Methylierung war nicht eingetreten, da sich beide Abscheidungen in 5%iger Soda bei Zimmertemperatur lösten.

0,1893 g Substanz (110°): 0,4083 g CO<sub>2</sub>, 0,0855 g H<sub>2</sub>O, 0,0230 g Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
 = 58,82% C, 5,02% H, 8,5% F.

0,1376 g Substanz (110°): 0,0325 g AgBr = 10,83% Br (Carius).

4. Ein mit 5 g V B vorgenommener Versuch, vollständige Methylierung zu erreichen (Anordnung wie beim Gesamtprodukt V), führte zu 3,7 g einer nur undeutlich krystallisierenden Abscheidung, die in Methylalkohol nicht löslich war; aus den Filtraten wurden nach Wegwaschen des Methylalkohols und des Pyridinsalzes und Trocknen der Chloroformlösung 0,8 g Substanz durch Fällen mit Petroläther erhalten. Eine Probe der 3,7 g löste sich in 5%iger Sodalösung beim Erhitzen auf, die Methylbestimmung gab 2,9% CH<sub>3</sub>: 0,1824 g Substanz (i. V.): 0,0800 g AgJ.

##### 5. Das De(hydrobromid)- $\beta$ -hämin aus V B

zeigte folgende Zusammensetzung: 65,08% C, 5,28% H und 9,05% Fe.  
 0,1300 g Subst. (110°): 0,3102 g CO<sub>2</sub>, 0,0617 g H<sub>2</sub>O u. 0,0168 g Asche (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)  
 0,1273 „ „ (110°): unwägbare Spuren von AgBr (Carius).

Das Präparat löste sich glatt in Sodalösung auf, ebenso in Chinin-Chloroform, nach der Essigsäuremethode glückte es bei je einem Versuch nicht, Chlor- oder Bromwasserstoff wieder anzulagern.

## Zusammenfassung.

1. (Brom)-Acethämin läßt sich nach dem Verfahren Schalfejeffs auch direkt aus Blut herstellen und nach der Essigmethode glatt umscheiden.

2. Aus (Brom)-Acethämin, De(hydrobromid)acethämin und aus Dimethyl(chlor)hämin läßt sich ein Dimethyl(brom)acethämin darstellen. Es ist indessen fraglich, ob das dimethylierte Produkt als ein direktes Derivat des nicht methylierten Hämins angesehen werden darf.

3. Bei der Methylierung von (Chlor)-Acethämin mit Hilfe von Methylalkohol und Bromwasserstoff wird das Chlor durch Brom vollständig verdrängt, eine Dimethylierung wurde nicht erreicht, was mit einer Umformung der Krystallgestalt in Zusammenhang stehen dürfte. Das erhaltene Präparat krystallisierte in Würfelform.

4. Nach dem Verfahren von Mörner wurde aus Ochsenblut meistens ein Gemisch von Dimethyl(brom)hämin und Monomethyl(brom)hämin erhalten, das in Würfelform krystallisiert. Aus Pferdeblut wurde auch nicht methyliertes Hämin gewonnen, das ebenfalls in Würfelform krystallisierte.

5. Das Mörnersche Brom(hämin) oder Monomethyl(brom)hämin läßt sich nach der Essigmethode nicht umscheiden, ohne Brom zu verlieren; wenn das Brom dem Molekül erhalten bleibt, ist zu gleicher Zeit Umwandlung in eine andere Krystallform erfolgt.

6. Die nach Mörners Verfahren gewonnenen Rohprodukte oder das Mörnersche (Brom)-Hämin lassen sich nicht vollständig dimethylieren. Es bildet sich vielmehr eine lose Verbindung oder ein Gemisch von Di- und Monomethyl(brom)hämin, ebenfalls in Würfelform krystallisierend. Ein Ersatz des Bromwasserstoffs durch Salzsäure führt zwar zur Verdrängung des Broms durch Chlor, aber nicht zur vollständigen Methylierung. Ein gleicher Verlauf der Reaktion wurde bei der Methylierung von (Brom)-Acethämin durch Methylalkohol und Salzsäure beobachtet.

7. Das aus Mörners (Brom)-Hämin hergestellte De(hydrobromid)hämin läßt sich nach der Alkoholmethode dimethylieren.

Das erhaltene Produkt ist verschieden vom Dimethyl(brom)-acethämin. Dieses wird von 1%iger Natronlauge nicht angegriffen, jenes verliert Brom, enthält also das Brom in ionisierbarer Form.

8. De(hydrobromid)acethämin ( $\alpha$ -Hämin) löst sich in 5%iger Soda zunächst nur kolloidal und ließ sich nach der Essigmethode zwar in (Chlor)-Acethämin, nicht aber in (Brom)-Acethämin überführen.

9. De(hydrobromid)hämin nach Mörner ( $\beta$ -Hämin) löst sich sofort in 5%iger Sodalösung; es lagerte nach der Essigmethode weder Chlor- noch Bromwasserstoff an.

10.  $\alpha$ -De(hydrobromid)hämin dürfte bei der Einwirkung von Alkalien schwieriger Wasser einlagern als die  $\beta$ -Form.

11.  $\beta$ -(Brom)-Hämin aus Pferdeblut läßt sich bei Zimmertemperatur umschieden, wobei die Krystallform (Würfel) erhalten bleiben, aber auch wechseln kann.

12. Es gibt ein in 5%iger Sodalösung lösliches und ein nicht lösliches Monomethyl(brom)hämin aus Ochsenblut. Die Umscheidung des letzteren, das in Chloroform schwer löslich ist, führt zu einem in Chloroform leicht löslichen Produkte, ohne daß weitere Methylierung eintritt.

13. Die bei der Analyse der vorliegenden Präparate ermittelten Werte stehen sämtlich mit den aus der Formel  $C_{34}H_{32}O_4N_4FeBr$  berechneten in Einklang, sowohl was die  $\alpha$ -, als auch was die  $\beta$ -Form betrifft.

Bei der Herstellung und Analyse der Präparate leisteten uns die Herren Lobmiller und Pröger wertvolle Hilfe, wofür wir ihnen auch an dieser Stelle herzlichst danken.

Für die Beschaffung und Untersuchung des Materials wurden Mittel verwendet, die mir von der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte aus der «Adelheid-Bleichröder»-Stiftung gewährt worden waren. Es sei mir gestattet, auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank zum Ausdruck zu bringen.

Stuttgart, den 13. April 1914. W. Küster.