

# Über die Einwirkung von Anilin auf Hämine und die Umscheidung derselben nach der Essigsäuremethode.

Von  
**William Küster.**

(Aus dem Laboratorium für organische und pharmazeutische Chemie der Techn. Hochschule Stuttgart.)

(Der Redaktion zugegangen am 16. September 1917.)

In der ersten Mitteilung über Brom-Hämine<sup>1)</sup> hatte ich den Vorschlag gemacht, die nach der Methode von Mörner, d. h. mit Hilfe von Alkoholen hergestellten Hämine als  $\beta$ -Formen von den Häminen und ihren Derivaten zu unterscheiden, die mit Hilfe von Essigsäure gewonnen worden sind, und letztere als  $\alpha$ -Hämine zu bezeichnen, nachdem sich einige Anzeichen dafür ergeben hatten, daß nicht nur die Krystallformen der beiden Häminarten verschieden sind, sondern daß auch chemische Verschiedenheiten vorhanden sein dürften. Daß eine Umwandlung der  $\beta$ -Form in Teichmannsche Krystalle ( $\alpha$ -Form) stattfinden kann, wurde schon vor 12 Jahren<sup>2)</sup> und zwar mit einem Präparat von  $\beta$ -Chlor-Hämin gezeigt, das mit Hilfe von Äthylalkohol hergestellt worden war,<sup>3)</sup> ebenso gelang es damals, ein  $\beta$ -De(hydrochlorid)hämin in die  $\alpha$ -Form überzuführen.<sup>4)</sup> Selbstverständlich gelang auch die Wiederanlagerung der Elemente des Chlorwasserstoffs an das  $\alpha$ -De(hydrochlorid)hämin. Um so auffälliger mußte es erscheinen, daß aus einem Präparat von  $\alpha$ -De(hydrobromid)hämin nur  $\alpha$ -Chlor-Hämin und zwar in mangelhafter Ausbeute, nicht aber  $\alpha$ -

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr., Bd. 91, S. 120 (1914).

<sup>2)</sup> Ebenda, Bd. 40, S. 404 (1904).

<sup>3)</sup> Auf die Höhe des Gehalts an Äthyl war damals kein Gewicht gelegt worden.

<sup>4)</sup> In beiden Fällen war die Überführung nur mit Chinin oder Pyridin und Chloroform, nicht aber mit alkoholischem Ammoniak geglückt.

Brom-Hämin zurückerhalten wurde, und daß aus einem  $\beta$ -De(hydrobromid)hämin weder ein Chlor- noch ein Brom-Hämin regeneriert werden konnte.<sup>1)</sup> Später gelang es dann Herrn Lobmiller, an ein neues Präparat von  $\alpha$ -De(hydrobromid)-hämin Bromwasserstoff anzulagern und ein in Teichmannschen Formen krystallisierendes Hämin zu erhalten. Leider wurde dabei auf die näheren Bedingungen, unter denen es entstanden war, nicht genau genug geachtet, auch ist das Ende Juli 1914 hergestellte Präparat infolge der bei Kriegsausbruch sich einstellenden Unruhe abhanden gekommen. Andererseits steht es fest, daß dieses  $\alpha$ -De(hydrobromid)hämin aus einem  $\alpha$ -Brom-Hämin hergestellt worden war, das aus Ochsenblut gewonnen wurde, während die Herkunft des von Reihling und mir benutzten  $\alpha$ -Brom-Hämins nicht mit Sicherheit angegeben werden kann; wahrscheinlich ist es aus Pferdeblut dargestellt worden. Wie sehr es ferner bei der Überführung von De(hydrohalogen)häminen in Hämin, wie bei der direkten Umscheidung von Häminen, auf die Bedingungen des Versuchs ankommt, lehren einmal schon die 1904 gemachten Beobachtungen, daß aus  $\beta$ -De(hydrochlorid)hämin nicht immer Hämin zurückerhalten werden konnte, und dann neue Versuche mit einem  $\beta$ -Chlor-Hämin, das nach Mörners Methode, also mit Hilfe von Äthylalkohol dargestellt worden war, die zunächst zeigen, daß beim direkten Umscheiden von  $\beta$ -Hämin sowohl Krystalle der  $\alpha$ - wie solche der  $\beta$ -Form ausschließlich auftreten können und daß in anderen Fällen ein Gemenge beider Formen erhalten wird. Jedenfalls war es bei diesem Präparat, das 1,3 % Äthyl enthielt, gelungen, die vollständige Umwandlung der  $\beta$ - in die  $\alpha$ -Form durchzuführen, wofür auch die Analysen sprachen, die den richtigen Gehalt an Chlor resp. Brom anzeigten. Auch war es schon früher Herrn Lobmiller gelungen, dasselbe Häminpräparat und ein anderes, das sogar 1,6 % Äthyl enthielt, mit guten Ausbeuten umzuscheiden. Bei letzterem wurden dann meist Teichmannsche Formen mit wenigen Krystallen der  $\beta$ -Formen gemengt erhalten. Eine Verseifung war eingetreten, aber nur in geringem Maße.

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr., Bd. 91, S. 138 und 148.

Versuche, die Herr Lobmiller alsdann mit einigen  $\beta$ -Brom-Häminen anstellte, bestätigten im wesentlichen das von Reihling und mir erübrigte Resultat, wonach bei deren direkter Umscheidung Stoffe mit richtigem Bromgehalt nicht erhalten werden konnten. Eine Ausnahme machte nur das in der ersten Abhandlung über Brom-Hämine beschriebene Präparat Nr. V aus Pferdeblut, dessen Umscheidung uns ebenfalls nicht gelungen war, während Herr Lobmiller unter Einhaltung scheinbar derselben Bedingungen aus diesem in Würfeln krystallisierenden Hämin prachttvolle Teichmannsche Formen nach der Essigsäuremethode sowohl mit Pyridin- wie Chinin-Chloroform als Lösungsmittel für das Hämin erhielt. Nun war bei diesem Präparat der Alkylgehalt sehr gering, er betrug nur 0,4 % Methyl, während die anderen untersuchten Brom-Hämine stärker alkyliert waren. Methyl- und Äthylbestimmungen, die nach der Erkenntnis, daß letzteres vorhanden ist, ausgeführt wurden, machten es dann nicht unwahrscheinlich, daß die Wiedieranlagerung von Bromwasserstoff um so besser gelingt, je weniger Methyl im Verhältnis zum Äthyl vorhanden ist. Andererseits gab aber auch ein Präparat von  $\beta$ -Äthylhämin mit 1,8 % Äthyl ein unbefriedigendes Resultat bei der Umscheidung nach der Essigsäuremethode, und ein  $\beta$ -Äthylhämin mit 4 % Äthyl, das also als Monoäthylhämin aufzufassen ist, versagte vollständig, auch nachdem es mit Methyläthylketon behandelt worden war, unter dessen Einwirkung sich die würfelförmigen Krystalle in Spindeln verwandeln.<sup>1)</sup>

Es wurde dann noch ein  $\beta$ -Chlor-Hämin, das mit Hilfe von Methylalkohol hergestellt worden war und 1,65 % Methyl enthielt, auf die Möglichkeit der Umscheidung untersucht mit dem Resultat, daß nur ein unreines Hämin erhalten wurde. Danach darf behauptet werden, daß ein Gehalt an Methyl die Umscheidung ungünstiger beeinflußt als ein solcher von Äthyl, und ein Gehalt an Brom ungünstiger wirkt als ein solcher an Chlor. Diese Beeinflussung zeigt sich nun, wie der ana-

<sup>1)</sup> Diese Wirkung des Methyläthylketons wurde bei allen bisher untersuchten, in Würfelform krystallisierenden  $\beta$ -Häminen festgestellt und kann bei der Untersuchung unter dem Mikroskop leicht beobachtet werden.





Der Unterschied zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Häminen dürfte endlich darin bestehen, daß das Gleichgewicht zwischen Carboxyl, basischem Stickstoff und der Halogenferrigruppe, welches durch die Formelbilder IV und V wiedergegeben ist, sich je nach dem Lösungsmittel nach rechts oder links verschiebt, auch dürfte die Art des Halogens hierbei von Einfluß sein. Es ist aber auch nicht ausgeschlossen, daß das zweite Carboxyl und das zweite basische Stickstoffatom des Häminmoleküls eine Rolle spielen, daß also Isomeriefälle vorhanden sein können, wie sie von R. Willstätter beim Chlorophyll angenommen werden, denn bei den methylierten resp. äthylierten Häminen, also bei den  $\beta$ -Formen, kompliziert sich der Chemismus der bei der Umscheidung sich abspielenden Reaktionen in auffälliger Weise, und es ist einleuchtend, daß die Verhältnisse verwickelter werden müssen, wenn beide Carboxyle mitwirken, ihre Verschiedenheit vorausgesetzt, die durch ihre verschiedene Stellung im Molekül, etwa dadurch, daß das eine an einem echten Pyrrolring, das andere an einem basischen Pyrrolenring haftet, bedingt sein kann, und daß endlich eine ganz besondere Verschiedenheit hervortreten wird, je nachdem das eine oder das andere Carboxyl verestert ist. Diese schwer zu übersehende Frage ist noch nicht diskutabel, ich beschränke mich daher auf den skizzierten Gleichgewichtszustand im Häminmolekül. Hier wird unter dem Einfluß des Anilins nur der am Eisen haftende Teil des Halogens im Sinne der Formeln I und II reagieren, wobei ein De(hydrohalogen)hämin entsteht, in welchem das Eisen mit einer Valenz an Sauerstoff gebunden erscheint.<sup>1)</sup> Der andere Teil zeigt die Anordnung

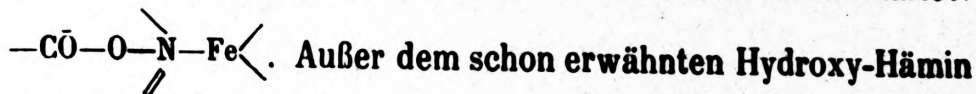
$$\begin{array}{c} \diagup \text{Cl} \\ \text{N}-\text{Fe} \diagdown \\ // \end{array},$$

und wenn es hier unter der Wirkung der organischen Basen<sup>2)</sup> zur Halogenwasserstoffabspaltung kommt in der Weise,

<sup>1)</sup> Diese Auffassung der Struktur der De(hydrochlorid)hämine wurde früher ausschließlich in Betracht gezogen und dürfte beim  $\alpha$ -De(hydrochlorid)hämin die Hauptreaktion vorstellen.

<sup>2)</sup> Eine Verschiebung des Gleichgewichts kann durch die Wirkung der organischen Basen kaum angenommen werden, weil die beiden im Gleichgewicht befindlichen Grenzzustände zu gleicher Zeit angegriffen und beide, wenn auch in verschiedenem Sinne, verändert werden, es müßte denn die

daß das Wasserstoffatom einem Carboxyl entnommen wird, so wird sich doch ein De(hydrohalogen)hämin gebildet haben, in dem auch die dritte Valenz des Eisens am Stickstoff haftet:



läßt sich also bei der Einwirkung von Anilin auf ein Hämin die Bildung zweier De(hydrohalogen)hämine voraussehen, die als O- und N-Derivate unterschieden werden mögen. Sie werden abweichende Eigenschaften aufweisen dadurch, daß die Bindung, welche das Eisen mit seiner dritten Valenz eingeht, beim O-Derivat leichter gespalten wird, wie beim N-Derivat, daß also beim Vorliegen der Stickstoff-Eisen-Bindung die Einlagerung von Säuren und damit die echte Häminbildung schwieriger erfolgt als beim O-De(hydrohalogen)hämin. Für diese Auffassung sprechen nun auch zwei experimentelle Beobachtungen. Die eine ist schon früher<sup>1)</sup> gemacht worden und betrifft die De(hydrochlorid)-Monomethyl-β-Hämine. Sie wurden in Methylalkohol gelöst, der einige Tropfen verdünnter Schwefelsäure enthielt, und die kochende Lösung durch Salzsäure gefällt, wobei ein Hämin ausfiel, das einen dem berechneten nicht ganz entsprechenden Chlorgehalt aufwies und, was besonders auffiel und hervorgehoben wurde, nur einen unbedeutenden Zuwachs im Methylgehalt erfahren hatte, während Hämatin und das nicht methylierte De(hydrochlorid)hämin unter denselben Bedingungen glatt dimethyliert wurden. Ich schließe nunmehr hieraus, daß bei der Einwirkung von Anilin auf die damals untersuchten Monomethyl-β-Chlor-Hämine hauptsächlich N-De(hydrochlorid)hämin entstanden ist, daneben hat sich Hydroxy-Hämin gebildet, wie aus den Analysen hervorgeht. Das letztere wird bei dem eingeschlagenen Verfahren vollständig verestert und daher rührt der Zuwachs an Methyl, das erstere nicht und deshalb kommt es nicht zur Bildung des Dimethyl-β-Hämins. Außerdem kann das erstere kein Chlor am Eisen aufnehmen; die erwähnte durch Salzsäure

Geschwindigkeit der Reaktionen eine höchst ungleiche sein, was wohl aber nicht anzunehmen ist.

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr., Bd. 82, S. 157 (1912).

erhaltene Fällung kann also nur insoweit echtes Hämin enthalten, als Dimethylierung erfolgt ist. Diese Überlegungen werden maßgebend sein für die weitere experimentelle Behandlung der Reaktionsprodukte, deren Trennung in erster Linie angestrebt werden muß.

Die zweite hierher gehörige Beobachtung ist noch nicht veröffentlicht worden, sie betrifft ein Präparat von  $\alpha$ -De(hydrobromid)hämin, d. h. das Einwirkungsprodukt von Anilin auf ein  $\alpha$ -Brom-Hämin.<sup>1)</sup> Wie schon erwähnt, versagte unter Umständen die Möglichkeit der Rückverwandlung in das  $\alpha$ -Brom-Hämin, und es ist nun gelungen, dafür einen ersten experimentellen Beweis zu erhalten, daß im  $\alpha$ -De(hydrobromid)hämin ein Gemisch verschiedener Stoffe vorliegt, von denen der eine Teil wieder ein Hämin liefert, der andere nicht. Der eine Teil löst sich nämlich in Chinin- oder Pyridin-Chloroform auf, wahrscheinlich unter Salzbildung mit dem zweiten Carboxyl des Häminmoleküls, während das erste zur N-De-(hydrobromid)-häminbildung gebraucht worden ist, denn die erhaltene Lösung gibt beim Eintragen in Essigsäure-Chlornatrium kein Hämin. Der zweite Teil löst sich in alkoholischem Ammoniak auf und aus dieser Lösung läßt sich durch die angegebene Methode prachtvoll krystallisiertes Hämin gewinnen. Dieser Teil gibt also Salzbildung erst mit der stärkeren Base, was sich am ehesten dadurch erklären läßt, daß hier ein anderes Carboxyl frei ist wie im ersten Teil. Wurde doch schon bei mehreren Gelegenheiten darauf hingewiesen, daß die beiden Carboxyle des Hämins verschiedene Stärke aufweisen, was nun nicht mehr allein auf die Zweibasigkeit des Hämins, sondern auch auf eine verschiedene Anordnung der Carboxyle im Molekül des Hämins zurückgeführt werden muß. In den beschriebenen  $\beta$ -Monomethylhäminen, die zur Bildung von N-De(hydrochlorid)-häminen neigen, muß demnach das Carboxyl nicht methyliert

---

<sup>1)</sup> Leider steht nicht fest, ob das Hämin aus Ochsen- oder Pferdeblut dargestellt worden war. Bei einem  $\alpha$ -De(hydrochlorid)hämin aus Pferdeblut beobachtete Herr Lobmiller zwar Schwerlöslichkeit in Chinin-Chloroform, doch gab diese Lösung beim Eintragen in Eisessig mit guter Ausbeute  $\alpha$ -Chlor-Hämin zurück.



sein, dessen Stellung im Molekül gerade das Entstehen dieses Stoffes begünstigt, oder es muß das Carboxyl, welches sich bei der Einwirkung von Anilin auf das nicht methylierte Hämin an der Abspaltung von Chlorwasserstoff beteiligt, im monomethylierten Hämin verestert und infolgedessen unfähig sein zu reagieren, so daß das andere Carboxyl herangezogen wird. Es ist aber auch die Art des Halogens von Einfluß, wie wir sahen, und im experimentellen Teil habe ich zu den schon früher veröffentlichten Beispielen weitere anführen können, welche dartun, daß eine glatte Dimethylierung des  $\alpha$ -Brom-Hämins nicht erreicht werden kann, woraus im Sinne meiner Ableitung zu folgern ist, daß auch die Einwirkung von Chinin- oder Pyridin-Chloroform, die hierbei benutzt wird, zur Bildung von N-De(hydrobromid)- $\alpha$ -Hämin führt, das sich nur monomethylieren läßt. Ferner ergibt sich aus der Tatsache, daß ein Teil der bei der Methylierung des  $\alpha$ -Brom-Hämins entstehenden Produkte mehr Brom enthält, als einem Atom auf ein Atom Eisen entspricht, während Dimethylierung eingetreten ist, die Folgerung, daß, sobald beide Carboxyle verestert sind, die Beziehungen der Bromferrigruppe zu den basischen Stickstoffatomen eine Anlagerung von Bromwasserstoff oder von Brommethyl an den Stickstoff nicht verhindern.<sup>1)</sup>

Auch beim  $\beta$ -De(hydrobromid)hämmin gelang dann ferner die Dimethylierung nur bei Verwendung konzentrierter Schwefelsäure.<sup>2)</sup> Letztere dürfte somit die bei der Bildung des N-De(hydrobromid)hämmins eintretende Eisen-Stickstoffbindung zu sprengen imstande sein, während dies verdünnte Schwefelsäure nicht vermag. Im Gegensatz zum  $\alpha$ -De(hydrobromid)hämmin lieferte aber ein De(hydrochlorid)hämmin schon nach dem Lösen in Methylalkohol, der verdünnte Schwefelsäure enthielt, durch Fällen der siedenden Lösung mit 66%iger Bromwasserstoffsäure ein Dimethyl(brom)hämmin,<sup>3)</sup> was den Einfluß der Halogenart klar vor Augen führt. Aus dem  $\alpha$ -Chlor-Hämin bildet sich

<sup>1)</sup> In Übereinstimmung hiermit steht der Befund, daß die Abspaltung von Eisen aus einem dimethylierten Hämin leichter erfolgt als aus Hämin selbst. Diese Zeitschr., Bd. 88, S. 379 (1913).

<sup>2)</sup> Diese Zeitschr., Bd. 91, S. 138/139 (1914).

<sup>3)</sup> Diese Zeitschr., Bd. 86, S. 200 (1913); allerdings löste sich von

eben in der Hauptsache das O-De(hydrochlorid)hämin. Daß daneben auch das N-Derivat entstehen kann und zwar unter der Einwirkung von Pyridin-Chloroform, beweist der in der ersten Arbeit über Brom-Hämine beschriebene Versuch F, bei dem die vollständige Dimethylierung nicht gelang.<sup>1)</sup>

Die Annahme der Existenz eines O- und eines N-De(hydrohalogen)hämins schließt somit eine Erklärung der in der erwähnten Arbeit beschriebenen experimentellen Resultate ein, die zunächst verwirrend wirken mußten, und führt zu dem Ergebnis, daß die Herstellung von  $\alpha$ -Dimethyl(brom)hämin nach den dort beschriebenen Methoden ein günstiges Resultat in bezug auf Ausbeuten und auf die Möglichkeit, den gewünschten Stoff glatt isolieren zu können, nicht geben kann. Es muß vielmehr der zuerst befolgte Umweg über das De(hydrochlorid)hämin oder über das Dimethyl(chlor)hämin eingeschlagen werden, dessen Löslichkeit in Chloroform es gestattet, von der Anwendung der organischen Basen abzusehen.<sup>2)</sup>

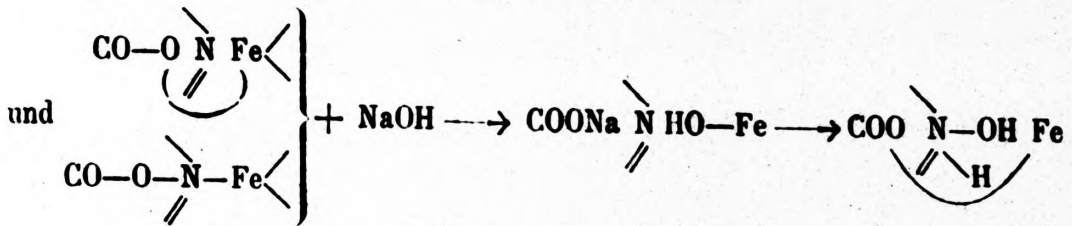
Endlich sei darauf hingewiesen, daß nicht nur das aus Hämin mit Hilfe von Natronlauge gewinnbare Hämatin und die aus den monomethylierten  $\beta$ -Chlor-Häminen erhaltenen «Hämantine», die noch etwas Alkyl enthalten, sondern auch das aus  $\alpha$ -De(hydrochlorid)hämin erhaltene Hämatin nach dem Lösen in Methylalkohol und verdünnter Schwefelsäure durch Erhitzen dieser Lösung zum Sieden und Fällen mit Salzsäure dimethyliert wurden. Und da bei der Bildung von «Hämatin» aus dem  $\alpha$ -De(hydrochlorid)hämin eine Wassereinlagerung eintritt, besteht die Einwirkung von Natronlauge zweifellos nicht nur in der Sprengung der Gruppe  $\text{CO O—Fe}$ , sondern auch in der Sprengung von  $\text{CO O—N—Fe}$  in den Monomethyl-

dem damals verwendeten alten Präparat von «Dehydrochloridhämin» nur etwa die Hälfte beim Behandeln mit Methylalkohol, der etwas Schwefelsäure enthielt, auf.

<sup>1)</sup> Ebenda, Bd. 91, S. 130 (1914).

<sup>2)</sup> Bei der Einwirkung von Anilin auf Dimethyl(chlor)hämin dürfte es zur Bildung von Dimethyl(hydroxy)hämin kommen; bisher sprechen allerdings nur die Analysen für das eine der 1913 erhaltenen Präparate für diese Auffassung. Diese Zeitschr., Bd. 86, S. 202/3.

$\beta$ -Chlor-Häminen, sodaß nachträglich vollständige Veresterung erfolgen kann.<sup>1)</sup> Zugleich muß aber eine weitere Veränderung eintreten, denn, während aus  $\alpha$ -De(hydrochlorid)hämin ein echtes Dimethyl-Chlor-Hämin erhalten wird, liefern die «Hämatine» Produkte, die den berechneten Chlorgehalt nicht ganz enthalten und Chlorwasserstoff leicht abgeben. Unter dem Einfluß der Natronlauge wird also das zuerst entstehende Hydroxy-Hämin weiter verändert, wahrscheinlich in der Weise, daß sich unter Abwanderung des Hydroxyls zum Stickstoff von neuem eine Bindung Carboxyl-Eisen einstellt:



Da nun aber das aus De(hydrochlorid)hämin resp. Hydroxy-Hämin durch Lösen in Natronlauge und Fällen mit einer Säure erhaltene «Hämatin» bei der Veresterung nach der Alkoholmethode wenigstens zum Teil ein echtes Dimethyl(chlor)hämin gibt, das sich also in Methylalkohol-Schwefelsäure nicht auflöst, während das aus Hämin direkt gewonnene «Hämatin» nach der gleichen Methode behandelt nur ein Pseudo-Dimethyl-Hämin liefert, müssen diese beiden «Hämatine», so ähnlich sie ihren äußeren Eigenschaften nach erscheinen, doch voneinander verschieden sein, und es muß der Grund für diese Verschiedenheit in der Wirkung des Anilins gesucht werden, mit dem ja das eine Präparat von Hämin zunächst in Reaktion gebracht worden war. Diese Wirkung besteht in dem Lösen der Beziehungen der Chlorferrigruppe zu den basischen Stickstoffatomen; im Hydroxy-Hämin und O-De(hydrochlorid)hämin ist

<sup>1)</sup> Beim Lösen von De(hydrochlorid)hämin in Natronlauge kann die Sprengung der Gruppe  $\text{C}\ddot{\text{O}}\text{O}-\text{N}-\text{Fe}$  unvollständig bleiben, wie aus dem Bd. 82 dieser Zeitschrift, S. 156/7 angeführten Beispielen hervorgeht, bei denen ein nicht völlig dimethyliertes Produkt erhalten wurde, das ein Gemisch vorstellt, weil es sich zum Teil in Methylalkohol-Schwefelsäure auflöst. Das Ungelöste war zweifellos ein echtes Dimethylhämin.

keines derselben mit dem Eisen verbunden, im N-De(hydrochlorid)hämin nur das eine. Im Hämin stehen dagegen beide mit der Chlorferrigruppe in Beziehung, und so könnte sich vielleicht die Wirkung der Natronlauge auch auf beide basische Stickstoffatome erstrecken, was dann die Rückbildung eines echten Hämins verhindert oder erschwert. Quantitativ im gegebenen Sinne wird dieser Prozeß nun gewiß nicht unter allen Umständen verlaufen, sodaß die Möglichkeit, ein echtes Hämin auch einmal aus diesem Hämatin zu erhalten, wenn auch nur in geringer Menge, jetzt ebensowenig wie früher bestritten werden soll, was nicht nur für die mit Veresterung einhergehende Alkoholmethode, sondern auch für die Umscheidung mit Hilfe von Eisessig-Chlornatrium Gültigkeit hat.

### Experimenteller Teil.

#### I. Über $\alpha$ -Brom- und $\alpha$ -Chlor-Hämin.

(Nach Versuchen von Herrn Lobmiller).

Die Darstellung erfolgte nach dem Verfahren von Schalfjeff-Nencki,<sup>1)</sup> wobei aus 5 Liter Ochsenblut 25 g rohes Acet-brom-hämin erhalten wurden. Das Präparat wurde mit Anilin nach der früher gegebenen Vorschrift behandelt, wodurch ein amorphes Produkt gewonnen wurde, das folgende Zusammensetzung aufwies:

65,49 % C und 5,16 % H.<sup>2)</sup>

0,1388 Substanz : 0,3333 CO<sub>2</sub> und 0,0644 H<sub>2</sub>O

Demnach muß ein Gemisch von Hydroxy- $\alpha$ -hämin C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>FeOH mit De(hydrobromid)häminen C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Fe vorliegen; unter den letzteren muß das O-Produkt vorwalten, da sich das Gemisch in  $\alpha$ -Brom-Hämin zurückverwandeln ließ, wie in der Einleitung bereits erwähnt wurde.

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
C <sub>34</sub> H <sub>33</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> Fe.	64,48 %	5,21 %	8,85 %
	Gef.: 65,49 %	5,16 %	

Das in der 1. Abhandlung über Brom-Hämine<sup>3)</sup> beschrie-

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr., Bd. 91, S. 125 (1914).

<sup>2)</sup> Die Entfernung des Broms war fast vollständig gelungen.

<sup>3)</sup> Ebenda, S. 131.

bene  $\alpha$ -De(hydrobromid)hämin gab bei der Analyse bereits abweichende Werte:

Gef.: 65,92% C 5,3% H 9,31% Fe.

und eine Anlagerung von Bromwasserstoff nach der Essigmethode glückte nicht, während  $\alpha$ -Chlor-Hämin regeneriert werden konnte, aber erst nach der Behandlung des De(hydrobromid)hämins mit alkoholischem Ammoniak und mit Chinin-Chloroform.<sup>1)</sup>

In einer Beziehung verhielten sich die beiden  $\alpha$ -De(hydrobromid)hämine gleich; von dem alten Präparat wurde angegeben, daß es sich in 5%iger Sodalösung bei Zimmertemperatur zunächst kolloid löste, erst nach zweistündigem Stehen wurde die Lösung klar, das neue Präparat verhielt sich ebenso. Dagegen verlief die Umwandlung in ein Dimethyl(Brom)-Hämin nach der Alkoholmethode<sup>2)</sup> wieder verschieden, indem das alte Präparat hierbei ein Produkt ergab, das gegen 5%ige Sodalösung auch beim Erhitzen beständig war und sich aus heißer Essigsäure umkrystallisieren ließ, während das Methylierungsprodukt des neuen De(hydrobromid) $\alpha$ -Hämins sich als ein Pseudo-Hämin erwies, von heißer Sodalösung angegriffen wurde und sich zwar in siedendem Eisessig löste, beim Erkalten aber aus dieser Lösung nicht krystallisierte.

Der Grund für dieses verschiedene Verhalten ist noch nicht ermittelt worden, doch sei erwähnt, daß das neue Präparat von De(hydrobromid)hämin aus Ochsenblut-Hämin, das alte dagegen höchst wahrscheinlich aus Pferdeblut-Hämin hergestellt worden war. Vielleicht spielt aber die Temperatur bei der Einwirkung des Anilins auf das Hämin eine größere Rolle, als bisher angenommen werden konnte. Es ist hierbei immer bei Zimmertemperatur gearbeitet worden, das alte Präparat wurde aber im Oktober, das neue im Juli hergestellt. Ich schließe daher einige Beobachtungen des Herrn Lobmiller hier an, welche ein De(hydrochlorid) $\alpha$ -Hämin aus Pferdeblut und seine

<sup>1)</sup> Vgl. S. 57/58.

<sup>2)</sup> Die Lösung wurde in beiden Fällen mit Hilfe von Methylalkohol und konzentrierter Schwefelsäure bewirkt, vgl. diese Zeitschr., Bd. 91, S. 132 (1914).

Rückverwandlung in ein  $\alpha$ -Chlor-Hämin betreffen, aus denen hervorgeht, daß auch diese Reaktion nicht immer glatt verläuft.

5,2 g  $\alpha$ -Hämin aus Pferdeblut wurden mit frisch destilliertem Anilin angerieben und mit soviel Anilin in eine weithalsige Flasche gespült, daß die Menge des letzteren 110 g betrug. Hierauf wurde zwei Stunden kräftig geschüttelt, dann filtriert und das Filtrat unter Turbinieren in dünnem Strahl in 2 Liter 20%ige Essigsäure eingetragen. Am folgenden Tage wurde dann der erhaltene Niederschlag filtriert, mit verdünnter Essigsäure anilinfrei gewaschen, zwischen Fließpapier, dann im Vakuum und zuletzt bei 50° getrocknet. Das trockene Präparat wurde mit Äther erschöpfend extrahiert und dann noch mit 100 ccm Aceton eine halbe Stunde geschüttelt, worauf das Lösungsmittel abgesaugt wurde. Beim Nachwaschen mit Aceton gingen dann nur noch Spuren von Substanz in Lösung.

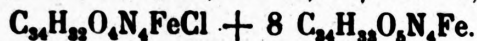
Das Präparat löste sich sowohl in 5%iger, wie in 1%iger Sodalösung bei Zimmertemperatur nach kurzer Zeit klar auf. Leider war es nicht geglückt, das Chlor vollständig zu entfernen. Das analytische Ergebnis spricht in dieser Hinsicht dafür, daß von 9 Molekeln Hämin 8 chlorfrei geworden sind, und zwar handelt es sich um ein Gemisch von Hydroxy-Hämin und De(hydrochlorid)hämin, in welchem letzteres vorwalten dürfte.

0,1451 Substanz : 0,0038 AgCl (Carius)

0,1581 " : 0,3815 CO<sub>2</sub>, 0,0773 H<sub>2</sub>O und 0,0200 F<sub>2</sub>O<sub>3</sub>



Ber.: 65,91% C 5,03% H 9,04% Fe 0,63% Cl



Ber.: 64,25% C 5,18% H 8,81% Fe 0,62% Cl

Gef.: 65,81% 5,43% 8,85% 0,65%

Zur Rückverwandlung in das  $\alpha$ -Chlor-Hämin wurde 1 g des Präparats mit 20 ccm Chloroform und 1 g Chinin geschüttelt, die Lösung filtriert und der Rückstand mit Chloroform vollends gelöst. Das Gesamtfiltrat wurde in 140 ccm Eisessig, der mit Chlornatrium gesättigt war, bei 110° unter Umrühren eingetragen, wobei bald eine Abscheidung eintrat, die nach 12 Stunden abgesaugt, gereinigt und getrocknet wurde. Ihr Gewicht betrug 0,75 g; sie erwies sich nach ihrer Krystallform und ihrem Ver-

halten gegenüber angesäuertem Alkohol, sowie nach ihrem Chlorgehalt als echtes  $\alpha$ -Hämin.

0,1832 Substanz : 0,0398 AgCl = 5,37% Chlor (Carius).

Weniger günstig verlief die Rückverwandlung mit Hilfe von Pyridin und Chloroform, indem die Lösung des Präparats nicht vollständig wurde.

1 g wurde mit 4 ccm Pyridin und 30 ccm Chloroform geschüttelt; da anscheinend nur wenig in Lösung gegangen war, wurden noch 40 ccm alkoholisches Ammoniak hinzugegeben und dann filtriert. Der Rückstand wurde nochmals mit alkoholischem Ammoniak behandelt, ohne daß vollständige Lösung erreicht wurde. Doch wurde nunmehr wieder das Gesamtfiltrat in 140 ccm Eisessig-Chlornatrium bei 110° eingetragen.

Das Gewicht der in Teichmannschen Formen krystallisierenden Abscheidung betrug nach der Reinigung nur 0,25 g.

Deuten schon diese Beobachtungen darauf hin, daß das durch Einwirkung von Anilin auf Hämin erhaltene Produkt nicht einheitlich ist, so wird diese Vermutung durch den folgenden Versuch als richtig erwiesen.

### III. Trennung der Bestandteile eines rohen De(hydrobromid)hämins.

1 g eines aus  $\alpha$ -Brom-Hämin (Pferdeblut?) hergestellten De(hydrobromid)hämins wurde mit einer Lösung von 1 g Chinin in 25 ccm Chloroform geschüttelt, wobei nur unvollständige Lösung erfolgte und woran auch eine Vermehrung des Chloroforms und Erwärmen nichts änderte.

Das Filtrieren des gelösten Teils erfolgte sehr langsam, das Filtrat wurde dann in 130 ccm 96%iger Essigsäure eingetragen, die auf 110 erhitzt und mit 5,5 ccm 25%iger Salzsäure versetzt worden war. Doch erfolgte in 2 Tagen so gut wie kein Absatz und das wenige, was sich abgeschieden hatte, zeigte keine Häminkrystalle.

Nun wurde der in Chinin-Chloroform nicht gelöste Teil mit Hilfe von alkoholischem Ammoniak in Lösung gebracht und die filtrierte Lösung in 100 ccm der vom vorigen Versuch

abdestillierten Essigsäure unter den hier eingehaltenen Bedingungen eingetragen, worauf sich bis zum nächsten Tage prachtvoll ausgebildete Häminkrystalle, rhombische Formen, Spindeln und Drusen derselben, abgeschieden hatten. Die Analyse der isolierten Krystalle bestätigte das Vorliegen eines echten Hämins:

0,1531 Sbst. : 0,0320 AgCl (Carius) = 5,17% Cl.

Eine ähnliche Beobachtung wurde schon früher beschrieben,<sup>1)</sup> und da hier die Lösung des  $\alpha$ -De(hydrobromid)hämins durch alkoholisches Ammoniak nur zum Teil erfolgte und erst auf Zusatz von Chinin-Chloroform vollständig wurde, dürfte das Gemisch durch die genannten Lösungsmittel zu trennen sein, worauf bei weiteren Versuchen Rücksicht genommen werden soll.

### IIIa. Versuche zur Darstellung von Dimethyl-Brom-Hämin.

Ein zweites Präparat von  $\alpha$ -Brom-Hämin, das in einer Ausbeute von 40 g aus 10 Litern Ochsenblut gewonnen worden war, wurde zu Versuchen verwendet, welche die Herstellung von Dimethyl-Brom-Hämin bezweckten. Die hierbei erhaltenen Resultate weichen von den bereits beschriebenen<sup>2)</sup> insofern ab, als die erhaltenen Produkte noch weniger einheitlich waren. Ließen sich die früheren in Dimethyl-Brom-Hämin, das aus heißer Essigsäure umkrystallisiert werden konnte, und in ein in Methylalkohol lösliches Nebenprodukt trennen, das einen höheren Gehalt an Brom aufwies, so waren jetzt Gemische entstanden, die außer den erwähnten Stoffen auch noch unvollständig methyliertes Brom-Hämin enthielten, obwohl meist dieselben Bedingungen bei der Herstellung eingehalten worden waren.

Versuch 1. 2 g des rohen  $\alpha$ -Bromhämins wurden nach gegebener Vorschrift<sup>3)</sup> methyliert; die Ausbeute an in Methylalkohol unlöslichem Produkt betrug 1,65 g, wovon in Benzol ca. 1 g leicht (a), 0,67 g sehr schwer löslich waren (b).

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr., Bd. 91, S. 131 bei d).

<sup>2)</sup> Diese Zeitschr., Bd. 91, S. 126.

<sup>3)</sup> Diese Zeitschr., Bd. 91, S. 127.



a) Krystallform: Würfel. Verhalten gegen 5%ige Sodalösung: beim Erhitzen langsam löslich.

b) Krystallform: Spindeln. Verhalten gegen 5%ige Sodalösung: bei Z.-T. bereits langsam löslich.

a) 0,1685 Substanz : 0,0954 AgJ = 3,61% CH<sub>3</sub> (ber.: 2 CH<sub>3</sub> : 4,14% CH<sub>3</sub>)

b) 0,1642     >     : 0,0459 AgJ = 1,78% CH<sub>3</sub> (     > : 1 CH<sub>3</sub> : 1,97% CH<sub>3</sub>)

Danach bestand das Präparat zu  $\frac{2}{3}$  aus Monomethylhämin.

Versuch 2. 5g des einmal umkrystallisierten  $\alpha$ -Brom-Hämins wurden mit Hilfe von 10 ccm Pyridin und 30 ccm Chloroform gelöst, die Lösung filtriert, das Filter mit 15 ccm Chloroform gewaschen, das Filtrat wird in 250 ccm Methylalkohol-K. eingetragen, der zum Sieden erhitzt und dann mit 25 ccm 66%iger Bromwasserstoffsäure versetzt worden ist. Die Ausbeute betrug 3,7 g, wovon sich aber etwa die Hälfte beim Auswaschen mit Methylalkohol löste. Vom Rest waren 0,45 in Benzol löslich, 1,5 g unlöslich, dieser Teil krystallisierte hier in Würfeln, jener in sehr kleinen Nadeln. Der Methylgehalt betrug 3,59 resp. 2,98%.

0,1588 Substanz : 0,0893 AgJ

0,1492     >     : 0,0698 AgJ.

Bei diesem Versuch war also eine größere Menge Bromwasserstoff verwendet worden wie beim ersten mit dem Resultat, daß der größere Teil des verwendeten Hämins in ein Produkt verwandelt worden ist, das sich in Methylalkohol löste, wonach neben Methylierung über das Dimethylhämin hinaus, also neben Anlagerung von Brommethyl eine solche von Bromwasserstoff erfolgt war, während der kleinere Teil unvollständig dimethyliert worden war.

Zu den folgenden Versuchen wurde ein zweimal mit Hilfe von Eisessig umkrystallisiertes  $\alpha$ -Brom-Hämin verwendet.

Die Analyse ergab: 0,1643 Substanz : 0,3542 CO<sub>2</sub> und 0,0740 H<sub>2</sub>O

0,1813     >     : 0,0464 AgBr

C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>FeBr. Ber.: 58,62% C 4,6% H 11,49% Br

Gef.: 58,8%     5,0%     10,89%

Es dürfte demnach auch in diesem Präparat ein kleiner Bruchteil des Halogens in Form von Chlor vorhanden sein.

Die Methylierung wurde nach der ersten Vorschrift durchgeführt, doch wurde auch hier das aus heißer Essigsäure krystallisierende Dimethyl-Brom-Hämin nicht erhalten.

1. Versuch. 2 g gaben 1,5 g methyliertes, in Methylalkohol unlösliches Produkt<sup>1)</sup> mit 2,81% CH<sub>3</sub> (0,2873 Substanz : 0,1264 AgJ). Es ließ

<sup>1)</sup> Es krystallisierte zunächst in Spindeln, beim Stehen in der Mutterlauge über Nacht verwandelten sich diese in Würfel.

sich durch Benzol trennen in einen löslichen Teil, der durch 5%ige Soda erst beim Erhitzen schwach angegriffen wurde und 3,52%  $\text{CH}_2$  enthielt (0,1556 Substanz : 0,0859 AgJ), und in einem unlöslichen Teil, der schon bei Z.-T. von der Soda schwach angegriffen wurde und sich beim Erhitzen sofort löste. Er enthielt 2,49%  $\text{CH}_2$  (0,1542 Substanz : 0,0603 AgJ).

2. Versuch. 2 g gaben 1,4 g methyliertes Produkt, das diesmal in langen, schiefen dreieitigen Prismen krystallisierte. Bei dem Versuch, in Eisessig zu lösen, hinterblieb ein aus Prismen und vereinzelt Würfeln bestehender Rückstand von 0,5 g, der gegen heiße Sodalösung beständig war.

3. Versuch. Die Lösung von 4,25 g in Pyridin-Chloroform wurde in ein 60° heißes Gemisch von 127 g Methylalkohol und 12,7 ccm 66%ige Bromwasserstoffsäure eingetragen, die Abscheidung nach 20 Stunden scharf abgesaugt und mit Methylalkohol ausgewaschen; sie krystallisierte un deutlich, ihre Menge betrug 3,2 g. Durch heißes Benzol konnte wieder eine Trennung herbeigeführt werden; 1 g mit nur 0,47%  $\text{CH}_2$  (0,1393 Substanz : 0,0103 AgJ) blieben unlöslich zurück. Der gelöste Teil krystallisierte beim Erkalten der Benzollösung, nachdem eine Konzentration durch Abdestillation des Lösungsmittels stattgefunden hatte, in großen sechsseitigen Rhomben heraus. Nach dem Verhalten gegen 5%ige Sodalösung, die beim Erwärmen angriff, lag ein Monomethylbromhäm in vor, was die Analyse bestätigte:

$$0,1446 \text{ Substanz} : 0,0552 \text{ AgJ} = 2,44\% \text{ CH}_2.$$

Aus der Mutterlauge der ersten Abscheidung wurde zunächst das Chloroform mit einem Teil des Methylalkohols abdestilliert, wobei eine Abscheidung eintrat, die durch Filtration abgetrennt wurde (I). Sie wurde dann in Chloroform gelöst; ebenso wurde der in der methylalkoholischen Mutterlauge verbliebene Farbstoff (II) in Chloroformlösung übergeführt, beide Lösungen mit verdünnter Bromwasserstoffsäure pyridinfrei, dann mit Wasser zur Entfernung der Bromionen gewaschen, die Lösungen durch Natriumsulfat getrocknet, der größte Teil des Chloroforms abdestilliert und die konzentrierten Lösungen durch Petroläther gefällt.

Teil I enthielt: 14,74% Br und 5,82%  $\text{CH}_2$ .

0,0873 Substanz (bei 100° Abnahme 5,15%) : 0,0300 AgBr.

0,1360 Substanz (i. V.) : 0,1240 AgJ.

Teil II enthielt: 17,87% Br und 4,58%  $\text{CH}_2$ .

0,1072 Substanz (bei 100° Abnahme 3,73%) : 0,0450 AgBr.

0,1237 Substanz (i. V.) : 0,0889 AgJ.

Bei diesen in Methylalkohol löslichen Stoffen handelt es sich also, wie schon in der ersten Abhandlung über Bromhäm in erwähnt worden ist, um Additionsprodukte von Methylbromid an Dimethyl- oder Monomethyl-Brom-Häm in, aus denen

ein Teil des Broms aber verdrängt, vielleicht durch Hydroxyl ersetzt worden ist.

### IIIb. Gewinnung von Dimethyl-Brom-Hämin aus $\beta$ -Brom-Hämin.

In der ersten Abhandlung über Brom-Hämine war der Schluß gezogen worden, daß das nach der Alkoholmethode aus dem sogenannten De(hydrobromid)- $\beta$ -Hämin erhaltene Dimethyl-Brom-Hämin verschieden sei von den Präparaten, die sich durch Methylierung von  $\alpha$ -Brom-Hämin oder aus De(hydrochlorid)hämin nach der Alkoholmethode früher hatten gewinnen lassen, da sich die letzteren aus heißem Eisessig umkrystallisieren ließen und gegen  $\frac{1}{2}$ -N.-Natronlauge beständig waren, d. h. kein Brom abgaben, was bei dem Präparat aus  $\beta$ -Hämin nicht der Fall war.<sup>1)</sup> Herr Lobmiller stellte nunmehr auch aus dem Präparat V von Brom-Hämin,<sup>2)</sup> das aus Pferdeblut hergestellt worden war, über das De(hydrobromid)-hämin eine Dimethylhämin her und fand, daß sich das letztere aus Eisessig umkrystallisieren ließ und daß es von  $\frac{1}{2}$ -N.-Natronlauge nicht angegriffen wurde. So lag die Vermutung nahe, daß das zuerst erwähnte Präparat neben Methyl etwas Äthyl enthalten hatte und daß hierauf die beobachteten Abweichungen im Verhalten zurückzuführen sind, nachdem sich gezeigt hatte, daß die Äthylester des Hämins mit den Methyl-estern in ihrem Verhalten nicht übereinstimmen. Es wurden daher zwei weitere aus Ochsenblut gewonnene Brom-Hämine und zwar die Präparate IIIB und IVB,<sup>3)</sup> welche erhebliche Mengen Äthyl neben Methyl enthielten,<sup>4)</sup> über die De(hydrobromid)hämine in die Dimethyl-Brom-Hämine überzuführen versucht mit dem Resultat, daß die Alkylierung vollständig wurde und ein kleiner Rest von Äthyl erhalten blieb. Diese Stoffe stellten nun echte Hämine vor und wurden von  $\frac{1}{2}$ -N.-Natronlauge nur wenig angegriffen; sie ließen sich auch aus

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr., Bd. 91, S. 138/9 und 149/50.

<sup>2)</sup> Ebenda, S. 146.

<sup>3)</sup> Ebenda, S. 144.

<sup>4)</sup> Vgl S. 72.

heißem Eiessig umkrystallisieren, doch blieben hierbei die Ausbeuten mangelhaft und nur das Derivat von IVB zeigte die typische Krystallform, zu Büscheln gruppierte Nadeln, während das aus III B erhaltene Dimethyl-Brom-Hämin in Einzelkrystallen auftrat. Diese Formen erinnerten also an die der bereits beschriebenen Dimethyl-Brom-Hämine, aus denen verschiedene De(hydrobromid)dimethylhämine durch die Einwirkung von Anilin hervorgingen.<sup>1)</sup> Leider gestattete die geringe Menge eine diesbezügliche Kontrolle nicht mehr.

Die geäußerte Vermutung, wonach der geringe Äthylgehalt eine Rolle spielt, findet durch diese Beobachtungen zwar eine weitere Stütze, doch kann er nicht allein für das etwas abweichende Verhalten verantwortlich sein, da, wie bereits Seite 55 erwähnt wurde, auch ein aus  $\alpha$ -De(hydrobromid)-hämin nach der Alkoholmethode hergestelltes dimethyliertes Brom-Hämin nicht die gewünschten Eigenschaften aufwies. Zwar war es auch in der Hitze beständig gegen 5%ige Södalösung, von  $\frac{1}{2}$ -N.-Natronlauge wurde es aber schon bei Zimmertemperatur wenigstens zum Teil gelöst und dieser Teil erwies sich als verseift und hatte das Brom abgegeben, ferner löste sich das Präparat schon in kaltem Eisessig etwas auf und dementsprechend schied sich aus der heiß gesättigten Lösung nur wenig und nicht krystallisiert aus. Endlich zeigte sich ein Teil als in angesäuertem Alkohol löslich, wonach also ein Pseudo-Hämin vorlag. Es kann also ein solches auch nach der Alkoholmethode entstehen, und so hängt das Gelingen der Darstellung des echten Dimethyl-Brom-Hämins allem Anschein nach von einer ganzen Reihe von Faktoren ab, die ein eingehendes Studium erfordern.

Ich lasse nunmehr die Beschreibung der bisher vorliegenden Versuche des Herrn Lobmiller, die nach dessen Eintritt ins Heer von mir ergänzt worden sind, folgen.

A. 5 g des Gesamtpräparats Nr. V (diese Zeitschr. Bd. 91, S. 146), das aus Pferdeblut bereitet worden war, wurden in das De(hydrobromid)hämin mit Hilfe von Anilin übergeführt und 4 g

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr., Bd. 86, S. 203 (1913).

des letzteren durch 100 ccm Methylalkohol (Kahlbaum) und 20 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure in Lösung gebracht, worauf diese 15 Minuten am Rückflußkühler gekocht wurde. Das Filtrat wurde dann wieder zum Sieden gebracht und nun mit 12 ccm 66%iger Bromwasserstoffsäure versetzt, wobei sofort eine Abscheidung eintrat. Am folgenden Tag wurde letztere dann abgesaugt,  $\text{SO}_4$ - und Br- frei gewaschen und getrocknet.

Die Ausbeute betrug 4,1 g. Proben des Präparats erwiesen sich als beständig gegen 5%ige Sodalösung auch bei halbstündigem Erhitzen im Wasserbade, gegen 0,5%ige Natronlauge und gegen  $\frac{1}{2}$ -N.-Ammoniak bei Zimmertemperatur. Eine weitere Probe krystallisierte aus der heiß gesättigten Lösung in Benzol z. T. in langen Spindeln, die oft gekreuzt erschienen, z. T. in dreiseitigen Prismen. 0,1 g lösten sich in 10 ccm siedenden Essigs vollständig, beim Erkalten stellte sich dann eine Abscheidung ein, die teils in würfelförmigen Formen, teils in Teichmannschen Formen krystallisierte.

#### Analysen von A.

0,1539	Substanz (i. V.)	: 0,3350 $\text{CO}_2$ und 0,0702 $\text{H}_2\text{O}$
0,1582	» (» »)	: 0,0429 AgBr
0,1845	» (» »)	: 0,1211 AgJ. <sup>1)</sup>

B. Aus dem Präparat VB (Bd. 91, Seite 147) wurde nach der Behandlung mit Methyläthylketon, wobei sich die ursprünglich würfelförmigen Krystalle in Teichmannsche Formen umwandeln, das De(hydrobromid)hämin hergestellt. An diesem wurde nun beobachtet, daß es sich in 5%iger Sodalösung anfangs kolloid und erst in mehreren Stunden klar löste, also ein Verhalten, wie es dem aus  $\alpha$ -Brom-Hämin hervorgehenden De(hydrobromid)hämin im Gegensatz zu dem  $\beta$ -Derivat zukommt. Beide Beobachtungen sprechen also dafür, daß unter der Wirkung des genannten Lösungsmittels eine Umwandlung der  $\beta$ - in die  $\alpha$ -Form sich anbahnt. Die Analyse ergab wieder, daß es sich um ein Gemisch aus De(hydrobromid)- und Hydroxy-Hämin handeln muß.

<sup>1)</sup> Ob hier eine Verdrängung des vorhandenen Äthyls (s. S. 52) bei der Umscheidung erfolgt war, wurde nicht geprüft.

0,1402 Substanz : 0,3369 CO<sub>2</sub>, 0,0649 H<sub>2</sub>O und 0,0178 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 65,54% C  
 5,15% H und 8,88% Fe  
 0,1339 „ : 0,0111 AgJ (Zeisel) = 0,53% CH<sub>3</sub>.

Die Überführung in das Dimethyl-Brom-Hämin wurde wie angegeben ausgeführt; das erhaltene Präparat krystallisierte aus Methyläthylketon und Benzol in kleinen Spindeln, aus heißem Eisessig in sechsseitigen Prismen. Es war beständig gegen heiße Sodalösung, sowie gegen 0,5%ige Natronlauge und 1/2-N.-Ammoniak bei Zimmertemperatur.

#### Analysen von B.

0,1628 Substanz : 0,3539 CO<sub>2</sub>, 0,0773 H<sub>2</sub>O und 0,0188 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
 0,1415 „ : 0,0892 AgJ (Zeisel)  
 0,1665 „ : 0,0448 AgBr (Carius).



Ber.: 59,66% C 5,00% H 7,74% Fe 11,04% Br 4,14% 2 CH<sub>3</sub>.  
 A. Gef.: 59,37% 5,07% 11,53% 4,19%  
 B. 59,29% 5,28% 8,08% 11,45% 4,02%.

C. Das aus dem Brom-Hämin IIIB (die Zeitschrift Bd. 91, S. 144) durch die Einwirkung von Anilin entstandene Produkt gab bei der Analyse Werte, die wiederum erkennen lassen, daß es sich um ein Gemisch von De(hydrobromid)- und Hydroxyhämin handeln muß; eine Abspaltung von Alkyl unter der Wirkung des Anilins war anscheinend nicht eingetreten.<sup>1)</sup>

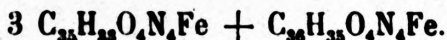
0,1420 Substanz : 0,3415 CO<sub>2</sub>, 0,0668 H<sub>2</sub>O = 0,0177 H<sub>2</sub>O = 65,59% C  
 5,23% H und 8,72% Fe

0,1144 „ : Spuren AgBr (Carius)

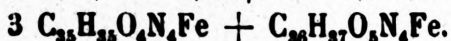
0,1095 „ : 0,0326 AgJ (Zeisel) = 1,86% Ges.-Alkyl, auf CH<sub>3</sub> berechnet.

Die Überführung in das Dimethyl-(Brom-)Hämin wurde mit 2 g nach der gegebenen Vorschrift ausgeführt, die Aus-

<sup>1)</sup> Das Präparat III B enthielt in Wirklichkeit 1,2% CH<sub>3</sub> und 0,9% C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (vgl. S. 72), ob unter der Wirkung des Anilins eine Abspaltung von Äthyl stattgefunden hatte, wurde nicht geprüft. Unter der Annahme, daß eine solche nicht eingetreten ist, müssen die gefundenen Werte auf ein Gemisch aus 3 Teilen Monomethyl- und einem Teil Monoäthylhämin bezogen werden.



Ber.: 66,88% C 5,3% H 8,85% Fe 1,78% CH<sub>3</sub> 1,14% C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



Ber.: 65,03% C 5,46% H 8,61% Fe 1,73% CH<sub>3</sub> 1,11% C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.



von Äthyl neben Methyl, worauf vielleicht zurückgeführt werden kann, daß die Ausbeuten beim Umkrystallisieren sehr mangelhaft waren, indem von 0,5 g nur 0,1 g beim Erkalten sich abschieden. Ob diese noch Äthyl enthielten, konnte nicht mehr entschieden werden.

0,1379 Substanz : 0,0346 AgBr (Carius) = 10,68% Br

0,1342     •     : 0,0841 AgJ (Zeisel) = 4,09% Ges.-Alkyl, auf CH<sub>3</sub> berechnet

0,1915     •     : 0,0963 N(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>J = 3,37% CH<sub>3</sub> und 0,0087 N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>J = 0,61% C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

### IIIc.

Zur Entscheidung der Frage, ob schon durch Schwefelsäure allein eine Dimethylierung erreichbar ist, wurde noch der folgende Versuch ausgeführt:

1,5 g  $\alpha$ -De(hydrobromid)hämin<sup>1)</sup> wurden in 75 ccm Methylalkohol unter Zusatz von 15 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure gelöst, die Lösung 15 Minuten im Sieden erhalten und dann in Wasser eingegossen, wobei ein Niederschlag entstand, der dann SO<sub>4</sub>-frei gewaschen, auf Filterpapier und im Vakuum getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 1,5 g, durch angesäuerten Methylalkohol trat Lösung ein. Nach dem Ausfall der Methoxylbestimmung hätte man auf das Eintreten zweier Methylene schließen können: 0,1285 Substanz gaben 0,0987 AgJ = 4,9% CH<sub>3</sub>, doch löste sich eine Probe in heißer Sodalösung auf, und es konnte festgestellt werden, daß das Produkt Schwefelsäure enthielt (0,2150 Subst. : 0,0184 BaSO<sub>4</sub> = 3,52% SO<sub>4</sub>, wonach neben Dimethyl-Hydroxyhämin ein Methylschwefelsäureester eines monomethylierten Hämins vorliegen könnte. Wurde die mit angesäuertem Methylalkohol erhaltene Lösung bei 40° mit 66%iger Bromwasserstoffsäure versetzt, so trat ein Niederschlag ein, der nach der Reinigung 17,69% Br enthielt (0,2220 Subst. [i. V.] = 0,0907 AgBr. Es waren also fast zwei Molekeln Bromwasserstoff addiert worden.

Bei dem beschriebenen Versuch war also unter Vermittelung der Schwefelsäure nicht vollständige Dimethylierung eingetreten. Ein besseres Resultat in dieser Hinsicht wurde bei Verwendung eines  $\beta$ -Monomethylde(hydrobromid)hämins mit 2,3% CH<sub>3</sub> erhalten.

Die Lösung von 1 g dieses Präparats in 50 ccm Methylalkohol und 10 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure wurde eine halbe Stunde am Rückflußkühler im Sieden erhalten, dann auf Zimmertemperatur gekühlt und nun durch 10 ccm 25%ige Bromwasserstoffsäure gefällt. Der ge-

<sup>1)</sup> Das Hämin wurde aus Ochsenblut hergestellt.



reinigte und getrocknete Ausfall im Gewichte von 0,85 g enthielt 3,7%  $\text{CH}_3$  und 10,59% Brom.

0,1386 Subst. ( $110^\circ$ ) : 0,0800 AgJ. 0,0236 Subst. ( $110^\circ$ ) : 0,0060 AgBr.

Da das Produkt auch von heißer Sodalösung kaum angegriffen wurde, darf es als ein Dimethylderivat angesprochen werden, wonach hier durch Schwefelsäure allein vollständige Methylierung erreicht worden ist. Auch dieser Körper addierte Bromwasserstoff.

0,65 g wurden in 5 ccm Chloroform gelöst, die Lösung filtriert und das Filter mit 5 ccm Chloroform nachgespült; beim Eintragen des Gesamtfiltrats in 20 ccm Äther, der 1 ccm 66%ige Bromwasserstoffsäure enthielt, entstand ein geringer Niederschlag, dessen Gewicht nach Absaugen, Auswaschen mit Äther und Trocknen 0,23 g betrug.

Er enthielt 18,68% Brom.

0,1092 Substanz ( $110^\circ$ ) : 0,0480 AgBr.

#### IV. Über $\beta$ -Chlor-Hämin.

(Nach Versuchen von Herrn Lobmiller.)

Zur Untersuchung gelangten zwei Präparate, die aus Ochsenblut nach der Methode von Mörner, also mit Hilfe von Äthylalkohol bereitet worden waren. I. enthielt 1,33%  $\text{C}_2\text{H}_5$  (0,1445 Sbst.: 0,0156 AgJ) und löste sich in 5%iger Sodalösung bei Z.-T. auf. Es krystallisierte in kleinen Nadelchen, die von Benzol oder Chloroform auch beim Erwärmen nicht gelöst wurden; durch Methyläthylketon erfolgte teilweise Lösung, wobei sich auch das Ungelöste in Trümmer größerer Krystalle anscheinend vom Typus der Teichmannschen verwandelt hatte. Leider war die erhoffte Trennung in ein Monoäthyl und in das nicht alkylierte  $\beta$ -Hämin nicht erfolgt: der, sehr kleine, lösliche Teil enthielt 2,05%  $\text{C}_2\text{H}_5$  (0,1511 Subst.: 0,0251 AgJ), das Ungelöste 0,86%  $\text{C}_2\text{H}_5$  (0,1585 Subst. : 0,0111 AgJ).<sup>1)</sup> — Die Umscheidung des Präparats vor der Behandlung mit Methyläthylketon mit Hilfe von Eisessig ergab in bezug auf die Ausbeute befriedigende, in bezug auf die Form wechselnde Resultate:

z. B. 1 g : 0,7 g, Gemisch von kleinen Nadelchen und Teichmannschen Formen,

2 > : 1,67 > kleine Nadelchen; Gehalt 0,99%  $\text{C}_2\text{H}_5$  (0,1638 Substanz : 0,0131 AgJ),

1 > : 0,7 > nur Teichmannsche Formen.

<sup>1)</sup> Es ist nicht ausgeschlossen, daß schon beim Lösen in dem Keton eine teilweise Verseifung eintritt. Diesbezügliche weitere Versuche sollen ausgeführt werden.

Das letzte Präparat wurde analysiert:

0,1209 Substanz : 0,2795 CO<sub>2</sub>, 0,0557 H<sub>2</sub>O

0,1312     >     : 0,0294 AgCl

0,1581     >     : 0,0120 AgJ

3 C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>FeCl + C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>FeCl.<sup>1)</sup>

Ber.: 63,25 % C 5,01 % H 5,38 % Cl 1,1 % C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Gef.: 63,05 % 5,12 % 5,4 % 0,94 %

Durch die Behandlung mit der heißen Essigsäure war also eine geringe, aber leider nicht vollständige Verseifung eingetreten, daneben in einem Falle anscheinend völlige Verwandlung in die  $\alpha$ -Form, die sich auch durch den richtigen Gehalt von Chlor und die Unlöslichkeit in ungesäuertem Alkohol als ein normales Hämin erwies. Doch gelang es nicht, Klarheit über die Bedingungen zu schaffen, unter denen sich nur die Teichmannschen Formen bilden. Es wurde dann noch der weitere Befund gemacht, daß sich in letzterem<sup>2)</sup> bei einer zweiten Umscheidung mit Hilfe von Eisessig-Bromkalium das Chlor durch Brom ohne Veränderung der Krystallform ersetzen läßt, während der Äthylgehalt wiederum nur ein wenig abnahm. Das erhaltene  $\alpha$ -Brom-Hämin gab folgende Werte:

0,1571 Substanz : 0,0409 AgBr = 11,08 % Br

0,1378     >     : 0,0090 AgJ = 0,84 % C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

Im Oktober 1916 habe ich dann mit Herrn Dr. Reihling noch einige Versuche ausgeführt, um die Bedingungen festzulegen, unter denen die  $\beta$ -Form nur  $\alpha$ -Chlor- resp. Brom-Hämin liefert, wobei sich zeigte, daß die Konzentration der Essigsäure von Bedeutung ist.

Es wurde je 1 g des nunmehr 2 Jahre alten Präparats von  $\beta$ -Chlor-Hämin mit Hilfe von 3 ccm gereinigten Pyridins (Kahlbaum) und 5 ccm Chloroform gelöst, die Lösung filtriert,

<sup>1)</sup> Nach der Äthoxylbestimmung lag ein Gemisch aus 3 Teilen  $\beta$ -Hämin und 1 Teil Monoäthylhämin vor.

<sup>2)</sup> Die direkte Umscheidung des  $\beta$ -Chlor-Hämins mit Hilfe von Eisessig-Bromkalium ergab ein Präparat mit nur 10,29 % Brom.

0,1299 Substanz : 0,0314 AgBr.

Es war also wahrscheinlich nicht alles Chlor durch Brom ersetzt worden.

das Filter mit 3 ccm Chloroform nachgespült und das Gesamfiltrat eingetragen:

a) in 70 ccm kochende, ca. 90%ige Essigsäure, die mit Chlorkalium gesättigt war;

b) in 70 ccm kochenden Eisessigs, der Chlorwasserstoff enthielt;

c) in 70 ccm kochenden Eisessigs, der mit Bromkalium gesättigt war:

d) in 70 ccm kochenden Eisessigs, der 3 ccm Eisessig-Bromwasserstoff (spez. Gew. 1,4) enthielt.

Nach dem Eintragen der Farbstofflösung wurde noch 3 Minuten im Sieden erhalten; nach 6stündigem Stehen wurde das auskrystallisierte Hämin abgesaugt, die Mutterlauge durch Essigsäure verdrängt, das Pyridin durch 1%ige Salz- resp. Bromwasserstoffsäure weggenommen, halogenfrei gewaschen und im Vakuum getrocknet. Erhalten wurden:

bei a) 0,56 g, in kugelförmigen Aggregaten, die sich durch Methyläthylketon zu feinen Nadelchen verteilen, vereinzelte Teichmannsche Krystalle.

0,2162 Substanz (90°) : 0,0520 AgCl und 0,0250 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 5,94% Chlor und 8,1% Eisen.

Trotz des, allerdings ein wenig zu hoch gefundenen (ber. 5,38%) Chlorgehalts, der auf ein «Hämin» deutet, löste sich die Substanz in verdünnter Schwefelsäure und Alkohol auf. Es liegt also ein Pseudo-Hämin vor.

Bei b) 0,265 g, große Teichmannsche Krystalle.

0,1865 Substanz (90°) : 0,0412 AgCl und 0,0215 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 5,45% Chlor und 8,07% Eisen.

Hier handelte es sich um ein richtiges Hämin, das an mit verdünnter Schwefelsäure angesäuerten Alkohol nur Spuren von Farbstoff abgab.

Bei c) 0,76 g, schöne Teichmannsche Krystalle.

0,1467 Substanz (90°) : 0,0395 AgBr und 0,0162 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 11,4% Brom und 7,74% Eisen.

Die Verdrängung des Chlors durch Brom war vollständig geworden, wie die Überführung des erhaltenen Bromsilbers in Chlorsilber bewies, erhalten 0,0306 statt 0,0302 g.

Auch hier handelte es sich um ein richtiges Hämin.

Bei d) 0,45 g, kugelige Aggregate

0,2663 Substanz (90°) : 0,0650 AgBr und 0,0040 AgCl, 0,0303 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
= 10,4% Brom, 0,37% Chlor und 7,97% Eisen.

Die beschriebenen Versuche geben also bereits einige Anhaltspunkte dafür, wie die vollkommene Umwandlung der  $\beta$ - in die  $\alpha$ -Form zu leiten sein wird, und sollen fortgesetzt werden. Leider wurden sie durch die Einberufung von Dr. Reihling unterbrochen.

Durch die Behandlung mit Anilin wurde das mit Hilfe von Essigsäure umgeschiedene Chlor-Hämin mit ca. 1% Äthyl in ein Produkt verwandelt, das, nach der Analyse zu urteilen, zum größten Teil aus einem Hydroxy-Hämin, zum kleinern aus einem De(hydrochlorid)hämin bestehen muß.

0,1520 Substanz : 0,3639 CO<sub>2</sub>, 0,0719 H<sub>2</sub>O und 0,0202 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

0,1385 „ : 0,000 AgCl (Carius)

3 C <sub>34</sub> H <sub>33</sub> O <sub>5</sub> N <sub>4</sub> Fe + C <sub>36</sub> H <sub>37</sub> O <sub>5</sub> N <sub>4</sub> Fe.	Ber.:	64,7%	C	5,32%	H	8,75%	Fe
3 C <sub>34</sub> H <sub>31</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> Fe + C <sub>36</sub> H <sub>35</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> Fe.	„	66,56%		5,15%		9,00%	
	Gef.:	65,29%		5,26%		9,3%	

In 5%iger Sodalösung löste sich eine Probe in 15 Minuten klar auf.

Das Produkt ließ sich auf folgende Weise vollkommen alkylieren:

1 g wurde in 50 ccm Methylalkohol und 10 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure gelöst, die Lösung  $\frac{1}{2}$  Stunde im Sieden erhalten und dann durch 3 ccm 66%ige Bromwasserstoffsäure gefällt. Die gereinigte Abscheidung wog nach dem Trocknen 1,05 g und wurde durch 5%ige Sodalösung auch beim Erhitzen nicht angegriffen.

0,1474 Substanz : 0,0926 AgJ = 4,01% CH<sub>3</sub> (auf den Äthylgehalt wurde nicht geprüft),

0,1677 „ : 0,0459 AgBr = 11,65% Brom.

Die Gewinnung von krystallisiertem Dimethylbromhämin beim Erkalten einer heißgesättigten Lösung (0,1 : 3 ccm) gelang nicht.

Die Untersuchung des zweiten Präparates von  $\beta$ -Chlor-Hämin, das ebenfalls in Nadelchen krystallisierte und in verdünnter Sodalösung schon bei Z.-T. löslich war, ergab auch ähnliche Resultate wie die des ersten, z. B. war auch hier eine Trennung des Gemisches durch Methyläthylketon nicht möglich, trotzdem sich ein kleiner Teil löste.

Das Rohpräparat enthielt 1,67% C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, der in Methyläthylketon nicht lösliche Teil, dem Gewichte nach  $\frac{5}{6}$  des Roh-

produkts, enthielt 1,16%  $C_3H_5$ . Die Krystallform dieses Teils erinnerte nach der Behandlung mit dem genannten Lösungsmittel an die Teichmannschen Krystalle.

Die direkte Umscheidung gelang zunächst sehr gut; es wurde dabei mit 80% Ausbeute ein Gemisch von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Formen erhalten.

Bei dem Versuch, letztere durch eine nochmalige Umscheidung zum Verschwinden zu bringen, wurden aber in der auch der Menge nach geringen Abscheidung nur  $\beta$ -Formen beobachtet.

Durch die Behandlung mit Anilin wurde, nach der Analyse zu urteilen, wiederum ein Gemisch von Hydroxy-Hämin und De(hydrochlorid)hämin erhalten:

0,1398 Substanz	: 0,3346 $CO_2$ ,	0,0637 $H_2O$	und 0,0178 $Fe_2O_3$		
$2 C_{34}H_{33}O_5N_4Fe$	+ $C_{36}H_{37}O_5N_4Fe$ .	Ber.:	64,77% C	5,35% H	8,72% Fe <sup>1)</sup>
$2 C_{34}H_{31}O_4N_4Fe$	+ $C_{36}H_{35}O_4N_4Fe$ .	»	66,63%	5,18% H	8,97%
		Gef.:	65,28%	5,10%	8,91%

Das Präparat löste sich in 1%iger Sodalösung kolloidal, während das Hämin selbst sich klar löste.<sup>2)</sup>

Die Wiederanlagerung von Chlorwasserstoff gelang nach der Essigsäuremethode, 1 g gab 0,65 g, meist in kleinen Nadelchen krystallisierend, vereinzelt fanden sich Teichmannsche Formen.

0,1169 Substanz : 0,0241  $AgCl$  = 5,1% Chlor.

Im Anschluß an die Untersuchung der mit Hilfe von Äthylalkohol hergestellten  $\beta$ -Chlor-Hämine wurde auch noch das in einer früheren Abhandlung<sup>3)</sup> beschriebene mit Hilfe von äthylalkoholhaltigem Methylalkohol gewonnene  $\beta$ -Chlor-Hämin (Präparat III C<sub>3</sub>) der Umscheidung nach der Essigsäuremethode unterzogen. Hierbei wurde die Lösung von 1 g des Hämins in 3 ccm Pyridin und 5 ccm Chloroform filtriert, zum Nachspülen 10 ccm Chloroform benützt und das Gesamfiltrat in

<sup>1)</sup> Das Präparat bestand nach seinem Äthylgehalt etwa zu  $\frac{1}{3}$  aus dem Monoäthylester.

<sup>2)</sup> Das «De(hydrobromid)- $\beta$ -Hämin, welches in dieser Zeitschr., Bd. 91, S. 137 beschrieben wurde, löste sich in 1%iger Sodalösung klar auf.

<sup>3)</sup> Diese Zeitschr., Bd. 82, S. 140 (1912).

70 ccm Eisessig-Chlornatrium bei  $110^{\circ}$  eingetragen, nachdem noch 10 Tropfen 25%ige Salzsäure hinzugegeben worden waren. Die am nächsten Tage gesammelte äußerst geringe Abscheidung zeigte keine deutlichen Krystalle und löste sich in mit verdünnter Schwefelsäure angesäuertem Methylalkohol glatt auf.

Da das Präparat 1,65% Gesamtalkyl, auf Methyl berechnet, enthält, lehrt der Versuch, daß ein Gehalt an Methyl die Verwandlung der  $\beta$ - in die  $\alpha$ -Form stärker hindert wie ein solcher an Äthyl.

## VI. Über $\beta$ -Brom-Hämine.

Im 91. Bande dieser Zeitschrift<sup>1)</sup> haben K. Reihling und ich Versuche beschrieben, aus denen hervorging, daß die mit Hilfe von Methylalkohol, der Äthylalkohol enthielt, hergestellten  $\beta$ -Brom-Hämine bei der Umscheidung mit Eisessig Produkte lieferten, die einen zu geringen Bromgehalt gegenüber normalem Hämin aufwiesen. Es handelte sich um die in Chloroform nicht löslichen Teile (B) der Präparate Nr. I und Nr. II.

Ähnliche Beobachtungen wurden darauf von Herrn Lobmiller bei der Untersuchung der entsprechenden Teile der Präparate Nr. III und Nr. IV gemacht.

Das erstere gab bei der Umscheidung mit Hilfe von Eisessig und Bromkalium meist kuglige Gebilde, vereinzelt zeigten sich sehr lange, keilförmige Krystalle. Der Bromgehalt betrug 7,25% (0,1280 Sbst. : 0,0221 AgBr).

Präparat IV B zeigte nach der Umscheidung zunächst kuglige Gebilde, bis zum nächsten Tage waren diese aber in Krystalle übergegangen, die an schmale Teichmannsche Formen erinnerten, also unter dem Einfluß der Essigsäure.

Der Bromgehalt betrug 8,06% (0,1272 Sbst. : 0,0241 AgBr).

Alkylbestimmungen nach der Methode von Willstätter, die ich Herrn Dipl. Ing. O. Kusch verdanke, ergaben nun, daß

Präp. II B	enthielt:	0,9 % $\text{CH}_3$	u.	0,66% $\text{C}_2\text{H}_5$	statt wie angegeben	1,3 % $\text{CH}_3$		
» III B	»	: 1,2 % $\text{CH}_3$	»	0,9 % $\text{C}_2\text{H}_5$	»	»	1,8 % $\text{CH}_3$	
» IV B	»	: 0,82% $\text{CH}_3$	»	1,02% $\text{C}_2\text{H}_5$	»	»	»	1,66% $\text{CH}_3$

<sup>1)</sup> S. 135 und 141/2.

0,3800 Substanz	:	0,0480 (CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> NJ	und	0,0186 (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NJ
0,3524	"	: 0,0550 (CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> NJ	"	0,0240 (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NJ
0,3158	"	: 0,0350 (CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> NJ	"	0,0240 (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NJ).

welche Resultate zu dem Schluß berechtigen, daß um so mehr Brom bei der Umscheidung wieder in die Molekel aufgenommen wird, je weniger Methyl vorhanden ist, denn

das umgeschiedene Präparat II B	enthielt	8,5 resp. 9,6% Brom
III B	"	7,25% Brom
IV B	"	8,06% "

Alle diese umgeschiedenen Präparate stellten aber Pseudo-Hämine vor, da sie sich in Alkohol, der wenige Tropfen verdünnte Schwefelsäure enthielt, bei Z.-T. sofort lösten.

Ein ganz anderes Resultat erzielte nun Herr Lobmiller bei der Umscheidung des aus Pferdeblut gewonnenen Präparats V B und zwar dem Teile desselben, der sich auch in Methyläthylketon nicht gelöst hatte, hier wurde ein nicht nur normal zusammengesetztes, sondern auch ein richtiges Hämin erhalten, das sich in schwefelsäurehaltigem Alkohol nur spurenweis löste und zwar bei mehreren Versuchen.<sup>1)</sup> 1 g lieferte z. B. 0,8 g in Form der Teichmannschen Krystalle.

Analyse: 0,1345 Substanz : 0,2871 CO<sub>2</sub> und 0,0596 H<sub>2</sub>O

0,1354 " : 0,0355 AgBr

0,2380 " : 0,0363 AgBr

C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>FeBr. Ber.: 58,62% C 4,6% H 11,49% Br.

Gef.: 58,22% 4,92% 11,19 und 11,16% Br.

Da Präparat V B in Würfelform krystallisierte, war also die Umwandlung der  $\beta$ - in die  $\alpha$ -Form vollständig geglückt, welches Resultat mit dem geringen Methylgehalt von V B (0,4% CH<sub>3</sub>) in Zusammenhang stehen muß.

Es ergibt sich also, daß  $\beta$ -Chlor-Hämin mit bis zu 1,6% Äthyl in ein normales  $\alpha$ -Chlor-Hämin verwandelt werden kann,  $\beta$ -Chlor-Hämin mit 1,6% Methyl, sowie die  $\beta$ -Brom-Hämine mit ähnlichem Methylgehalt dagegen Pseudo-Hämine geben,

<sup>1)</sup> Welche Gründe das Mißlingen der Umscheidungsversuche von Dr. Reihling bei diesem Präparate herbeigeführt haben (vgl. diese Zeitschr., Bd. 91, S. 148) konnte nicht mehr festgestellt werden, möglicherweise hat aber die Behandlung des Präparats mit Methyläthylketon einen günstigen Einfluß ausgeübt.

während ein  $\beta$ -Brom-Hämin mit nur 0,4% Methyl ein richtiges  $\alpha$ -Hämin gibt.

Die folgenden Versuche zeigen, daß äthylierte  $\beta$ -Brom-Hämine mit höherem Gehalt an Äthyl Pseudo-Hämine geben, und es darf also behauptet werden, daß Brom ungünstiger als Chlor, ein Methylgehalt ungünstiger als ein Äthylgehalt für das Gelingen der Überführung der  $\beta$ - in die  $\alpha$ -Form ist.

## VII. Über $\beta$ -Brom-Hämine, die mit Hilfe von Äthylalkohol hergestellt worden sind.

5 Liter Ochsenblut lieferten 16,7 g eines in Würfeln krystallisierenden, in 5%iger Sodalösung bei Z.-T. löslichen Hämins, das i. D. 2,0% Äthyl enthielt, wonach also ein Gemisch von  $\beta$ -Brom-Hämin mit Monoäthyl- $\beta$ -Brom-Hämin zu gleichen Teilen vorliegen mußte.

0,1371 Substanz : 0,0201 AgJ = 1,8 %  $C_2H_5$

0,1337        "        : 0,0245 AgJ = 2,25 %  $C_2H_5$ .

Das Präparat löste sich, nach seiner Darstellung untersucht, in Methyläthylketon vollständig auf, aus dieser Lösung krystallisierte es in Spindelform. Nach langer Aufbewahrung konnte nur noch teilweise Lösung erzielt werden. Bei der Umscheidung mit Hilfe von Eisessig-Bromkalium wurden in mangelhafter Ausbeute meist kugelförmige Gebilde erhalten, denen vereinzelte Teichmannsche Krystalle beigemischt waren. Die Untersuchung ergab, daß die Bedingungen bei der Umscheidung von großer Bedeutung für die Zusammensetzung der erhaltenen Abscheidung sind, in keinem Falle lag aber ein reguläres Hämin vor.

1. Versuch. 1 g «Hämin» wurden in 2 ccm Pyridin und 5 ccm Chloroform gelöst, die Lösung filtriert, das Filter mit 3 ccm Chloroform nachgespült. Das Filtrat wird in 70 ccm Eisessig-Bromkalium bei 110° eingetragen. Das Gewicht der Abscheidung nach der Reinigung beträgt 0,7 g, sie krystallisiert z. T. in Teichmannschen Formen. Da sich aber nur ein Bromgehalt von 9,82% ergibt, Chlor nicht nachgewiesen werden kann und die Substanz sich auch in angesäuertem Alkohol löst, liegt ein Pseudo-Hämin vor. Ferner ist zu erwähnen, daß bei dieser Umscheidung teilweise Verseifung eingetreten ist, da die Abscheidung nur noch 1,02%  $C_2H_5$  enthält.

0,2261 Subst. (100°) : 0,0520 AgBr = 0,0400 AgCl (ber. 0,0397) = 9,82% Br

0,0275  $Fe_2O_3$  = 8,5% Fe.

0,1390        "        (100°) : 0,0115 AgJ = 1,02%  $C_2H_5$ .



Das Pseudo-Hämin ließ nun leicht in ein Monoäthyl- $\beta$ -Brom-Hämin umwandeln, dadurch daß die schwefelsaure alkoholische Lösung desselben siedend durch 66 %ige Bromwasserstoffsäure gefällt wurde, was nahezu quantitativ erfolgte. Nach 12stündigem Stehen wurde die Abscheidung dann abgesaugt und, nachdem die Mutterlauge durch Alkohol verdrängt worden war,  $\text{SO}_4$ - und Br-frei gewaschen. In ihr liegt ein in großen Würfeln krystallisierendes echtes Hämin vor, das also in angesäuertem Alkohol nur spurenweis löslich ist und, da es sich erst in heißer 5 %iger Sodalösung auflöst, monoalkyliert worden ist.

0,0535 Substanz (100°) : 0,0135 AgBr und 0,0060  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ,

$\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}_4\text{FeBr}$ . Ber.: 11,04 % Br 7,73 % Fe

Gef.: 10,74 % 7,85 %

Die Rückverwandlung eines Gemisches von Pseudo-Hämin und De(hydrobromid)hämin in ein echtes  $\beta$ -Brom-Hämin unter gleichzeitiger Monoäthylierung erfolgte auch bei einem weiteren Versuch.

Beim 2. Versuch wurde zum Lösen von 1 g Hämin etwas mehr Pyridin (3 ccm) und Chloroform (22 ccm im ganzen) genommen, um den Farbstoff vollständig aus dem Filter zu spülen, das Eintragen erfolgte in 70 ccm Eisessig, der 5 ccm Eisessig-Bromwasserstoff enthielt. Die Abscheidung betrug nur 0,4 g und zeigte keine deutlichen Krystalle; nach dem Verhalten gegen angesäuerten Äthylalkohol lag ein Gemisch von Pseudohämin und De(hydrobromid) vor, da anscheinend vollständige Lösung erfolgte, entsprechend wurde der Bromgehalt nur = 6,67 % gefunden.

0,185 Substanz (90°) = 0,0290 AgBr.

Bei einem dritten Versuch ergaben sich ähnliche Resultate; hier wurde die 0,3 g betragende, in kugligen Aggregaten krystallisierende Abscheidung mit angesäuertem Alkohol gewaschen, bis sich nur noch Spuren lösten, wobei etwa  $\frac{2}{3}$  der Menge in Lösung gingen. Der Rest zeigte jetzt den berechneten Bromgehalt, so daß anzunehmen ist, daß die Abscheidung neben Pseudohämin und De(hydrobromid)hämin auch  $\beta$ -Brom-Hämin enthielt.

0,111 g Substanz (100°) : 0,0277 AgBr = 10,61 % Br.

Bei dem Versuch, das S. 37 beschriebene Monoäthyl- $\beta$ -Brom-Hämin nach der Essigsäuremethode in die  $\alpha$ -Form überzuführen, wurde bei Verwendung von 1 g nur eine ganz minimale Abscheidung erhalten. Ein reichlicher Niederschlag ergab sich erst nach der Verdünnung mit 25 %iger Bromwasserstoffsäure, dieser löste sich aber glatt in angesäuertem Alkohol auf, und da er auch in 5 %iger Sodalösung bei Zimmertemperatur löslich war, ist anzunehmen, daß hier sogar Vorseifung eingetreten war.

### Zusammenfassung.

Aus den in einigen früheren und in den drei vorstehenden Abhandlungen mitgeteilten Beobachtungen und analytischen

Ergebnissen wurde der Schluß gezogen, daß bei der Einwirkung von Anilin auf Hämine außer einem «Hydroxy-Hämin» genannten Körper zwei De(hydrohalogen)hämine entstehen, die nach der Bindungsart des Eisens in ihnen als O- und als N-De(hydrohalogen)hämin unterschieden werden.

Unter Zugrundelegung dieser Annahme und der weiteren, daß die Einwirkung von anderen organischen Basen, die bei der Umscheidung der Hämine benützt werden, ähnlich verläuft wie die des Anilins, ergibt sich dann eine befriedigende Erklärung für mancherlei verwirrend wirkende Beobachtungen, die bei der Umscheidung der Hämine nach der Essigsäuremethode sowohl wie für die mit Veresterung verbundene Umscheidung nach der Alkoholmethode gemacht worden waren. Eine weitere Stütze findet die Annahme durch die bisher bei der Einwirkung von Diazomethan gemachten Erfahrungen, wonach äthylierte Hämine, die mit Erfolg nach der Essigsäuremethode umgeschieden werden können, auch der Methylierung durch Diazomethan zugänglich sind.

Das Versagen der Umscheidung bei anderen, namentlich bei methylierten Brom-Häminen, wird auf die Bildung eines Pseudo-Hämins zurückgeführt, bei dem im Gegensatz zum echten Hämin Salzbildung an einem der basischen Stickstoffatome als möglich angenommen wird.

Die Möglichkeit des Entstehens der aufgeführten Hämin-derivate gründet sich auf meine früher entwickelten Anschauungen von den engen Beziehungen, welche zwischen den sauren Gruppen des Hämins und seinen basischen Stellen bestehen oder durch die Halogeneisengruppe vermittelt werden, sodaß der basische Charakter für gewöhnlich latent ist.

Weitere Versuche werden erweisen, ob die entwickelten Vorstellungen geeignet sind, einen tieferen Einblick in die Konfiguration des Häminmoleküls und in die verwickelten Reaktionen zu schaffen, die sich bei der Überführung des Hämins in Ester und andere Derivate abspielen.

Stuttgart, am 14. Sept. 1917.