

### 370. William Küster und Karl Haas: Beiträge zur Kenntniss des Hämamins.

(Vorläufige Mittheilung über Derivate der Methyl-propyl-maleinsäure und über das Hämopyrrol.)

[Aus dem chemischen Institut der Thierärztlichen Hochschule zu Stuttgart und dem physiologisch-chemischen Institut zu Tübingen.]

(Eingegangen am 16. Juni 1904.)

In der letzten Mittheilung, welche der Eine von uns in diesen Berichten machte<sup>1)</sup>, war ein Versuch geschildert worden, welcher die Oxydation des von Nencki-Zaleski hergestellten Hämopyrrols,  $C_8H_{13}N^2$ , betraf. Die Vermuthung, dass die erwähnte Operation zu einem Imid,  $C_8H_{11}O_2N$ , und durch die Verseifung des Letzteren zu einem Anhydrid,  $C_8H_{10}O_3$ , führen würde, konnte durch einige Beobachtungen, z. B. das Auftreten des eigenthümlichen Geruches, welcher dem erwarteten Imid eigen sein musste, dann durch die Eigenschaften und eine Analyse sehr geringer Mengen eines Baryumsalzes, welches sich bei der Verseifung des Rohproductes der Oxydation bildete, einigermaassen gestützt werden.

Der Beweis für die Richtigkeit der angegebenen, sowie der ferner zum Ausdruck gebrachten Vermuthung, dass sich jenes Imid und das aus ihm entstehende Anhydrid als Derivate der noch unbekanntem Methyl-propyl-maleinsäure erweisen würden, konnte nur durch Verarbeitung grösserer Mengen von Hämopyrrol, sowie durch den Vergleich mit dem synthetisch hergestellten Imid, resp. dem Anhydrid der Methyl-propyl-maleinsäure erbracht werden. Wir haben daher die kostspielige Arbeit der Herstellung des Hämopyrrols und die Oxydation desselben einerseits, die Synthese andererseits in Angriff genommen.

I. A. Die synthetische Darstellung des Anhydrids der Methyl-propyl-maleinsäure wurde in Anlehnung an ein von Michael und Tissot<sup>3)</sup> zur Herstellung des Pyrocinchonsäureanhydrids ausgearbeitetes Verfahren durchgeführt, indem an Propyl-acetessigester<sup>4)</sup> unter guter Kühlung Blausäure angelagert, das Condensationsproduct verseift und aus der gebildeten Methyl-propyl-äpfelsäure durch Destillation Wasser abgespalten wurde. Die Ausbeute an Rohmaterial betrug i. D. 26 pCt. der theoretisch berechneten; aus je 19.5 g des Esters wurden 4.5 g des rohen Anhydrids ge-

<sup>1)</sup> Diese Berichte 35, 2948 [1902].      <sup>2)</sup> Diese Berichte 34, 997 [1901].

<sup>3)</sup> Journ. für prakt. Chem. [2], 46, 300, 312.

<sup>4)</sup> Von Kahlbaum bezogen.

wonnen, aus dem nun durch fractionirte Destillation (Ausbeute ca. 60 pCt. des Rohmaterials) oder besser über das Baryumsalz (Ausbeute 75 pCt.) das bei 235—236° (uncorr.) siedende, reine Anhydrid gewonnen werden konnte.

Es stellte eine leicht bewegliche, schwach gelblich gefärbte, lichtbrechende Flüssigkeit vom spec. Gewicht 1.098 bei 15° vor, deren (corr.) Siedepunkt bei 241—242° liegt. In kaltem Wasser ist das Anhydrid kaum löslich, in heissem ein wenig mit schwach saurer Reaction, leicht löslich ist es in Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol und Essigester.

0.2525 g Subst.: 0.5733 g CO<sub>2</sub>, 0.1495 g H<sub>2</sub>O. — 0.3607 g Subst.: 0.8214 g CO<sub>2</sub>, 0.2120 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 62.3, H 6.5.

Gef. » 61.9, 62.1, » 6.6, 6.5.

Molekulargewichtsbestimmung nach der Siedemethode, Lösungsmittel Aether.  
c = 21.1.

Aether	Subst.	d	Gef.	ber. Mol.-Gew.
16.88	0.1262	0.102	158.2	154
16.88	0.2525	0.198	159.4	—
16.88	0.5006	0.390	160.4	—

Das Anhydrid löst sich leicht in Alkalien; wird die mit Ammoniak neutralisirte Lösung des Anhydrids mit der Auflösung eines Erdalkalisalzes versetzt, so entsteht in der Kälte keine Veränderung, beim Erhitzen treten aber schön krystallisirte Niederschläge auf; das Baryumsalz bildet z. B. perlmutterglänzende Blättchen.

0.1925 g Subst., bei 70° getr.: 0.1379 g BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>BaO<sub>4</sub> + H<sub>2</sub>O. Ber. Ba 42.21. Gef. Ba 42.16.

I. B. Zur Ueberführung in das Imid wurde das Anhydrid, und zwar je 1 g mit 10 ccm frisch bereiteten alkoholischen Ammoniaks, 3 Stunden lang auf 130° im Rohr erhitzt. Aus dem intensiv gelb gefärbten Reactionsproduct wurde das überschüssige Ammoniak, sowie der Alkohol im Vacuum unter Schwefelsäure entfernt, worauf bei einem Versuch, welcher bei strenger Kälte ausgeführt wurde, innerhalb 14 Tage Krystallisation eintrat<sup>1)</sup>. Die weitere Reinigung erfolgte hier durch Aufnahme in concentrirter Salzsäure, Ausschütteln der salzsauren Lösung mit Aether, der ätherischen mit verdünnter Sodalösung, Trocknen und Verdampfen der ätherischen Lösung. Hierbei resultirte eine immer noch gelbe Krystallmasse, welche in schwach ammoniakalischer, heisser Lösung durch Thierkohle entfärbt werden konnte;

<sup>1)</sup> Bei einem anderen Versuch war auch nach Monaten keine Krystallisation eingetreten; sie erfolgte erst, nachdem das Präparat im Vacuum destillirt worden war.

nach Verjagen des Ammoniaks hinterblieb schliesslich — die Aufnahme in ammoniakalischem Wasser war acht Mal wiederholt worden — das reine Imid in Form langer, weisser, seidenartig glänzender Krystallbüschel.

Es schmilzt bei 56—57° und ist unzersetzt sublimierbar; es löst sich leicht in Aether, Alkohol, Chloroform, Benzol und Essigester, ist schwer in kaltem, leichter in heissem und in ammoniakhaltigem Wasser löslich.

Der Geruch erinnert an Jodoform.

0.1117 g Sbst.: 0.2567 g CO<sub>2</sub>, 0.0755 g H<sub>2</sub>O. — 0.1222 g Sbst.: 10.1 ccm N (16°, 729 mm).

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 62.7, H 7.2, N 9.2.

Gef. » 62.7, » 7.5, » 9.2.

II. Die Darstellung des Hämopyrrols geschah im wesentlichen nach der Vorschrift von Nencki-Zaleski; nach vollendeter Reduction folgte Zusatz von Alkali bis zur schwach sauren Reaction, dann wurde so lange — etwa eine Stunde — mit Wasserdampf destillirt, bis auf Zusatz von Sublimatlösung zu einer Probe des Destillats eine weisse Trübung nicht mehr erfolgte. Es hatte sich dann das anfangs ölig abgesetzte Hämopyrrol in der grossen, mit übergegangenen Wassermenge zu einer klaren Flüssigkeit gelöst. In diese wurde nun unter Kühlung 1—1.5 g Chromtrioxyd<sup>1)</sup> eingetragen; die Einwirkung ging in der Kälte sehr langsam von statten, oft war noch nach dreitägigem Stehen Chromsäure nachweisbar. Doch wurde, sobald der Geruch des Hämopyrrols vollständig verschwunden war, die nun gelbbraune Flüssigkeit mit Soda schwach alkalisch gemacht, dann erschöpfend mit Aether ausgeschüttelt. Der Rückstand des Aethers, i. D. 0.4 g aus 5 g Hämin, stellte eine fast schwarze, jodoformähnlich riechende Masse dar. Im Ganzen sammelten wir hiervon 5 g, doch erwies sich beim Wiederaufnehmen in Aether nur noch ein Theil als löslich, und es musste das Lösen in Aether zwanzig Mal wiederholt werden, bis der erhaltene Rückstand restlos in Lösung ging. Es verblieben uns nunmehr noch 2 g eines immer noch gefärbten Syrups, der das gesuchte Imid dem Geruch nach enthalten musste; in der That begann nach Monaten eine Krystallisation, und nun konnte durch Aufnahme in Salzsäure und Ausschütteln mit Aether eine weitere Reinigung erzielt werden, wonach braune, büschelförmige Krystallnadeln isolirt wurden. Diese wurden schliesslich in heissem Wasser gelöst und die Lösung durch Thierkohle entfärbt; eine Ausschüttelung mit Aether lieferte jetzt eine geringe Menge farbloser Nadeln, welchen der charakteristische Geruch eigen war. Der Schmelzpunkt derselben

<sup>1)</sup> Vergl. diese Berichte 35, 2953 [1902].

wurde bei 63—64° gefunden, also um etwa 7° höher als der des synthetisch hergestellten Methyl-propyl-maleinsäureimids. Leider reichte die erhaltene Menge an reinem Product zur Analyse nicht aus, und als versucht wurde, den übrigen Theil, welcher noch braun gefärbt war, durch das Mittel zu entfärben, welches bei der Reinigung des synthetisirten Imids die besten Dienste geleistet hatte, nämlich durch Aufnahme in wenig heissem, ammoniakalischem Wasser und Schütteln mit Thierkohle, schieden sich nach dem Verdampfen des Ammoniaks die jodoformähnlich riechenden Nadeln nicht mehr ab. Es war also eine Zersetzung eingetreten — welcher Art bleibt noch dahingestellt —, während das synthetisch hergestellte Imid bei der gleichen Behandlung intact geblieben war.

Somit hat unsere Untersuchung das erstrebte positive Resultat bisher nicht erbracht; allem Anschein nach ist das Imid der Methyl-propyl-maleinsäure nicht identisch mit dem Imid, welches aus dem Hämopyrrol erhalten werden konnte. Da nun Letzteres seinen Eigenschaften zufolge zur Klasse der bisubstituirten Maleinsäureimide gehört und, auf Grund allerdings nur einer Analyse eines bei seiner Verseifung entstehenden Baryumsalzes, im Molekül acht Kohlenstoffatome enthält, ist an die Möglichkeit zu denken, dass es mit dem Methyl-isopropyl-maleinsäureimid oder mit dem Xeronsäureimid identisch wäre.

Jenes ist von uns hergestellt und analysirt worden.

$C_8H_{11}O_2N$ . Ber. C 62.7, H 7.02, N 9.2.

Gef. » 62.65, » 7.3, » 9.24.

Es stellt eine strahlige Krystallmasse dar, welche in ihren Eigenschaften, auch im Geruch, dem Methyl-propyl-maleinsäureimid ausserordentlich ähnlich ist. Der Schmelzpunkt des Präparats wurde bei 44—45° gefunden, es dürfte also mit dem Imid aus dem Hämopyrrol nicht identisch sein. Mit der Herstellung des Xeronsäureimids sind wir zur Zeit beschäftigt, auch beabsichtigen wir, noch einmal die Oxydation des Hämopyrrols zu versuchen, wenn auch die Schwierigkeit, aus den Oxydationsproducten des Hämopyrrols das reine Imid zu isoliren, nicht gering ist. Auch halten wir es für nicht ausgeschlossen, dass das Hämopyrrol, welches bisher nicht im reinen Zustand isolirt werden konnte, sich als aus einem Gemenge von Isomeren bestehend erweisen wird.

Stuttgart und Tübingen, im Juni 1904.