

244. William Küster: Über die Konstitution des Hämins.

[Aus dem chem. Laboratorium der Tierärztl. Hochschule Stuttgart.]

(Eingegangen am 6. Juni 1912.)

Die Resultate einer Reihe von Versuchen über die Methylierung des Hämins und über den Chemismus der Bildung des Nenckischen Hämatoporphyrins und des Mesoporphyrins haben neue Gesichtspunkte für die Konstitution der genannten Körper gegeben, die ich in aller Kürze mitteilen möchte.

In den bei der Herstellung von »Hämin« nach Mörners Methode mit Hilfe von Methylalkohol erhaltenen Rohprodukten liegt ein Gemisch von wenig Dimethyl-hämin, das mit Benzol extrahiert werden kann, und viel Monomethyl-hämin vor.

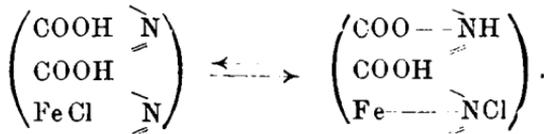
Letzteres krystallisiert aus Methyl-äthyl-äther in häminähnlichen Formen; es ist unlöslich in kalter, allmählich löslich in heißer Sodalösung, sowie in einprozentiger Natronlauge, wobei teilweise Verseifung eintritt. Die Lauge nimmt auch das Chlor heraus; es wird aber niemals vollständig entfernt; doch ist das Monomethyl-hämin insofern widerstandsfähiger als das Hämin, als eine 0.1-prozentige Lauge bei Zimmertemperatur den Körper weder in Lösung überführt, noch das Chlor aus ihm wegzunehmen imstande ist. Durch Anilin wird es aber ebenso vollständig, wie aus dem Hämin, eliminiert. Das so gewonnene Dehydrochlorid-monomethylhämin löst sich in Methylalkohol auf Zusatz weniger Tropfen verdünnter Schwefelsäure auf. Aus dieser Lösung wird durch Zusatz von Salzsäure das Hämin zurückgewonnen. Das Dimethyl-hämin ist leicht löslich in Chloroform und Aceton; es krystallisiert in kleinen Nadeln, wird auch durch heiße Sodalösung nicht angegriffen und erst durch heiße, einprozentige Natronlauge gelöst; hierbei geht die Chlorabspaltung Hand in Hand mit der Verseifung.

Aus der in Benzol zunächst löslichen Modifikation bildet sich beim Abdampfen des Lösungsmittels eine zweite, in Benzol kaum noch lösliche; sie wird durch Aufnahme in Chloroform in die erste zurückverwandelt. Die zweite Modifikation verliert das Chlor noch schwerer als die erste.

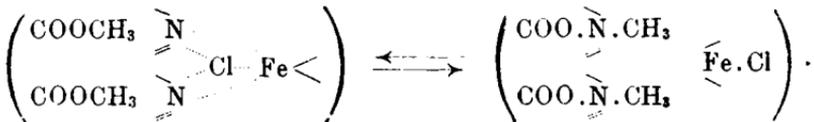
Bei der Methylierung von »Acethämin« oder bei der sogenannten Umscheidung der bereits methylierten Rohprodukte mit Hilfe von Methylalkohol und Salzsäure bildet sich neben Mono- und Dimethyl-hämin ein in Methylalkohol sehr leicht löslicher, bisher nicht im krystallisierten Zustande erhaltener Körper, der nach der Analyse der

möglichst gereinigten Substanz als ein Anlagerungsprodukt von Methylchlorid an Dimethyl-hämin anzusprechen ist.

Ich schließe aus diesen Resultaten, daß neben zwei Carboxylen im Hämin bereits zwei basische, d. h. additionsfähige Stickstoffatome enthalten sind, und daß diese mit den beiden Carboxylen und der Chlorferri-Gruppe in wechselseitigen Beziehungen stehen, so daß nur ein Carboxyl selbständig bleibt und daher leicht verestert wird. Das zweite Carboxyl bildet mit dem einen additionsfähigen Stickstoff eine betainartige Gruppe; in ähnlicher Beziehung steht das zweite Stickstoffatom mit der Chlorferri-Gruppe, so daß sich folgende Zustände ergeben:



Für das Dimethylhämin ergibt sich dann folgender Anfangs-¹⁾ und Endzustand:



Der letztere ist vorhanden in der braunroten Lösung des Dimethylhämins in Chloroform; durch Lösen in Benzol wird es in den Anfangszustand zurückverwandelt. In diesem wird das Chlor erst an Alkalien abgegeben, wenn Verseifung eingetreten ist; hier ist auch das Eisen sehr fest gebunden, da es durch zwei Hauptvalenzen an die beiden nicht basischen Stickstoffatome gekettet ist, und die Beziehung des Chlors zum Stickstoff auch das Eisen in Verbindung mit den beiden additionsfähigen Stickstoffatomen bringt oder eine Verkettung dieser Atome durch Nebenvalenzen bewirkt. Die braunschwarze Benzollösung des Dimethylhämins wird durch Hydrazin schwer reduziert. Die zweite Modifikation enthält das Chlor in ionisierter Form; durch Hydrazin wird das in Chloroform gelöste Dimethylhämin sofort in Hämochromogen verwandelt. Das Eisen ist hier nicht mehr durch Nebenvalenzen gebunden, ebensowenig wie im Hämochromogen, aus

¹⁾ Wie also im Triamino-triphenylmethanchlorid das Chlor weder zum Kohlenstoff gehört — im Sinne der Formulierung von Rosenstiehl —, noch zum Stickstoff — im Sinne der chinoiden Formulierung, sondern sowohl zum Kohlenstoff wie zum Stickstoff im Sinne der Formulierung von H. Kauffmann, so steht auch das Chlor des Hämins sowohl zum Eisen, wie zum Stickstoff in Beziehungen.

dem es viel leichter zu entfernen ist, als aus dem Hämin. Der Unterschied in der Farbe und im Spektrum zwischen Hämatin und Hämochromogen beruht also darauf, daß im letzteren das Eisen nur noch mit Hauptvalenzen gebunden ist; die Nebenvalezen sind nicht in Anspruch genommen, und daher kann das Hämochromogen ungesättigte Körper, z. B. Kohlenoxyd, am Eisen addieren.

Wird das Eisen herausgenommen, so werden die bis dahin durch Vermittlung des Eisens im Konnex stehenden sauren und basischen Gruppen selbständig; das Hämatoporphyrin vermag aus Bicarbonat Kohlensäure auszutreiben im Gegensatz zum Hämatin, es ist auch eine zweisäurige Base. In Bezug auf die sauren und basischen Gruppen des Hämins wird also bei der Einwirkung von Eisessig-Bromwasserstoff, die zum Hämatoporphyrin führt, eine Änderung nicht hervorgerufen. In dem anderen Teil der Molekel besteht dieser Übergang zunächst in der Addition zweier Molekeln Bromwasserstoff, dann in einem Ersatz des Broms durch Hydroxyl. Dies ergibt sich als Tatsache aus folgenden Beobachtungen:

1. Hämatoporphyrin nimmt in alkalischer Lösung durch Methylsulfat zwei Methylgruppen auf und liefert einen in Alkalien löslichen Äther.

2. Hämatoporphyrin verliert bereits durch Aceton ein Molekül Wasser; dieses Anhydroprodukt ist ein intramolekularer Äther, der noch in Säuren und Alkalien löslich ist, durch Methylsulfat aber nicht methyliert wird.

3. Hämatoporphyrin wird beim kurzen Erwärmen seiner ein Prozent Salzsäure enthaltenden methylalkoholischen Lösung verestert, der entstandene Dimethylester ist in Alkalien unlöslich.

4. Das bei der Einwirkung von Bromwasserstoff-Eisessig auf Hämin entstehende, nicht isolierte Zwischenprodukt wird durch Methylalkohol in ein vierfach methyliertes Hämatoporphyrin übergeführt.

5. Die Addition von Bromwasserstoff geht an zwei Vinylgruppen im Hämin vor sich, die in diesem mit einander in Konnex stehen, denn das bei der Einwirkung von Eisessig-Jodwasserstoff sich bildende Mesoporphyrin liefert im Gegensatz zum Hämatin und Hämatoporphyrin bei der Oxydation neben Hämatinsäure das Methyläthylmaleinimid.

Meine Annahme, daß im Hämatin Komplexe vorhanden sein müßten, die das Entstehen von mehr als zwei Molekeln Hämatinsäure gestatten, beruhte auf der Voraussetzung, daß die bei der Oxydation erhaltene Bernsteinsäure aus zerstörter Hämatinsäure stamme. Sie mußte in dem Augenblicke fallen, der die Erkenntnis brachte, daß

sich Bernsteinsäure selbständig aus dem Hämatin bilden kann, wie das jetzt durch den Nachweis zweier Vinylgruppen geschehen ist.

Experimenteller Teil.

I. Über methylierte Hämine.

(Mitbearbeitet von Hrn. A. Greiner.)

15 l Blut werden nach der von Mörner gegebenen Vorschrift¹⁾ aber unter Ersatz des Äthylalkohols durch Methylalkohol auf »Hämin« verarbeitet. Die Ausbeute beträgt bis zu 70 g, die Beimengung von Eiweiß ist ganz unbedeutend. Dem schwefelsäure- und salzsäurefrei gewaschenen, getrockneten und mit Petroläther von etwas Cholesterin befreiten Rohprodukt wurden nunmehr durch eine Extraktion mit siedendem Benzol und, als dieses Lösungsmittel nichts mehr fortnahm, durch Extraktion mit Chloroform bei Zimmertemperatur Anteile entzogen, die noch ein Gemisch von Dimethyl- mit Monomethylhämin vorstellten. Nachdem das Benzol nämlich abdestilliert worden war, hinterblieb ein Rückstand, der sich nur noch teilweise in kaltem Benzol auflöste. Die aus dieser Lösung durch Petroläther gefällte Substanz erwies sich als Dimethyl-hämin schon durch die qualitative Probe, d. h. durch ihre Unlöslichkeit auch in heißer Sodalösung²⁾. Die Bestimmung der Methylzahl nach Zeisel bestätigte dies Resultat.

0.1348 g Sbst.: 0.0863 g AgJ.

Ber. CII_3 4.1. Gef. CH_3 4.4.

Der in kaltem Benzol nicht lösliche Teil enthielt nur 3.17 % CH_3 (0.2082 g Sbst.: 0.1035 g AgJ); er ließ sich durch Chloroform in eine leicht und in eine schwer lösliche Fraktion trennen. Erstere enthielt 3.8 % CH_3 (0.1520 g Sbst.: 0.0906 g AgJ), letztere 2.45 % CH_3 (0.155 g Sbst.: 0.0597 g AgJ). Diese Fraktion bestand also aus einem Gemisch von Dimethylhämin und Monomethylhämin. Gleiches gilt von der durch Chloroform aus dem Rohprodukt herausgelösten Fraktion, die 3.1 % CH_3 enthielt (0.1753 g Sbst.: 0.0876 g AgJ); auch hier waren benzollösliche Teile vorhanden, die sich als fast reines Dimethylhämin erwiesen, da sie durch heiße Sodalösung erst nach halbstündiger Einwirkung angegriffen wurden und 3.8 % CH_3 enthielten (0.1610 g Sbst.: 0.0955 g Ag). Der Grund dafür, daß Chloroform noch Dimethylhämin entzieht, trotzdem durch Benzol anscheinend der ganze Gehalt an diesem Körper entfernt worden ist, liegt darin, daß das Dimethyl-

¹⁾ H. 29, 187 [1900].

²⁾ Auch 0.2-prozentige Natronlauge ist ohne jede Wirkung, insbesondere wird kein Chlor herausgenommen; erst heiße 1-prozentige Natronlauge löst, wobei Verseifung und Abspaltung von Chlor eintritt.

häm in unter der Einwirkung von Benzol in eine in diesem Lösungsmittel schließlich fast unlösliche Modifikation allmählich übergeht.

Der weitaus größte Teil der Rohprodukte bestand in jedem bisher untersuchten Fall aus Monomethyl-häm in, das sich zum kleinen Teil in heißem Methylalkohol löste, nach Abdestillation des Lösungsmittels aber wiederum kaum noch löslich in Methylalkohol war. Dieser Teil löste sich leicht in Methyläthylketon und krystallisierte daraus in großen, braunen Rhomben, die den Häminkrystallen durchaus gleichen, ist aber im Gegensatz zum Hämin in 0.5-prozentiger Sodalösung nur ganz allmählich löslich, schneller in 0.2-prozentiger Natronlauge oder in heißer Soda. Die Verseifung erfolgt durch die erstere vollständig, durch letztere teilweise, die Chlorabspaltung wird nie eine quantitative.

0.1886 g Sbst.: 0.4362 g CO₂, 0.0886 g H₂O, 0.0229 g Fe₂O₃. — 0.2387 g Sbst.: 0.0500 g AgCl. — 0.1810 g Sbst.: 0.0516 g AgJ.

C₂₅H₃₄O₄N₄FeCl. Ber. C 63.11, H 5.11, Fe 8.41, Cl 5.33, CH₃ 2.25.
Gef. » 63.08, » 5.22, » 8.5, » 5.18, » 1.8.

Der in Methylalkohol nicht gelöste Teil des Rohprodukts wurde in der früher¹⁾ beschriebenen Weise in das Dehydrochlorid-Präparat überführt, wobei 5 g nur 0.1 g Eiweiß hinterließen. Das mit Äther extrahierte Dehydrochlorid-monomethylhäm in stellt ein fast schwarzes Pulver vor; es löst sich wie das entsprechende Hämin in kalter Sodalösung nur ganz allmählich, beim schwachen Erwärmen sofort.

0.1754 g Sbst.: 0.427 g CO₂, 0.0812 g H₂O, 0.021 g Fe₂O₃. — 0.2038 g Sbst.: 0.0021 g AgCl. — 0.1817 g Sbst.: 0.0561 g AgJ.

C₃₅H₃₃O₄N₄Fe. Ber. C 66.77, H 5.25, Fe 8.9, CH₃ 2.38, Cl 0.0.
Gef. » 66.38, » 5.15, » 8.4, » 1.97, » 0.25.

2 g des Produkts lösten sich in 75 ccm Methylalkohol auf Zusatz von 10 Tropfen verdünnter Schwefelsäure restlos auf, die filtrierte Lösung wurde siedend durch Salzsäure gefällt. Das ausgewaschene und getrocknete Hämin wog 1.9 g, sah braunviolett aus und war nur undeutlich krystallisiert.

0.1379 g Sbst.: 0.0245 g AgCl = 4.4 % Cl. — 0.0830 g Sbst.: 0.0311 g AgJ = 2.3 % CH₃.

Die Methylierung von Acethäm in wurde nach der von Nencki²⁾ gegebenen Vorschrift ausgeführt; bei Verwendung größerer Mengen, z. B. 10 g, zeigte es sich, daß die Methylierung nicht vollständig wurde, mit 5 g wurden gute Resultate erhalten. Die nähere Untersuchung erwies aber, daß diesem Dimethylhäm in allerdings sehr geringe Mengen einer in organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslichen Substanz anhafteten, die höher methyliert sein und mehr Chlor

¹⁾ H. 40, 408 [1904].

²⁾ H. 30, 400 [1900].

enthalten mußte als ein »Hämin«. Die in Benzol am leichtesten löslichen Teile eines nach Nencki hergestellten Dimethylhämins, durch niedrig siedenden Petroläther gefällt, wiesen z. B. einen Gehalt von 5.2 % CH_3 auf (0.0732 g Sbst.: 0.0596 % AgJ).

In den Mutterlaugen steckte etwas mehr von dieser Substanz; nach dem Verdampfen des Chloroforms wurde sie durch Salzsäure gefällt, mit Salzsäure pyridinfrei¹⁾, dann mit Wasser chlorfrei gewaschen.

0.2354 g Sbst.: 0.1868 g AgJ = 5.06 % CH_3 . — 0.1811 g Sbst.: 0.0492 g AgCl = 6.7% Cl.

Die Aufarbeitung der Mutterlaugen, welche bei der Umscheidung zweier mit Hilfe der Methylalkohol-Methode erhaltenen Rohprodukte übrig geblieben waren, ergab etwas größere Mengen der Substanz. Es hing das damit zusammen, daß hier das in Pyridin-Chloroform gelöste Rohprodukt in siedenden Methylalkohol eingetragen wurde, dem erst kurz vorher die 40-prozentige Salzsäure zugesetzt worden war, wodurch die Ausbeuten an Dimethylhämin etwas schlechter waren, als sonst beobachtet worden war. Während nun die soeben erwähnten Präparate beim Erhitzen nur sinterten, schmolzen die jetzt erhaltenen, allerdings unscharf, bei 154—160°; unter dem Mikroskop betrachtet, erwiesen sie sich nicht als deutlich kristallisiert.

I. 0.3265 g Sbst.: 0.7002 g CO_2 , 0.1576 g H_2O . — 0.2650 g Sbst.: 0.1057 g AgCl. — 0.1475 g Sbst.: 0.1259 g AgJ.

II. 0.1355 g Sbst.: 0.2893 g CO_2 , 0.0655 g H_2O . — 0.2105 g Sbst.: 0.0869 g AgCl, 0.0230 g Fe_2O_3 . — 0.1469 g Sbst.: 0.1370 g AgJ.

Der Ausfall der Analysen spricht dafür, daß in dieser Substanz ein Additionsprodukt von Chlormethyl an ein Dimethylhämin vorliegt, das allerdings noch nicht in reiner Form erhalten werden konnte.

$\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{FeCl}_2$.

Ber. C 60.82, H 5.34, Fe 7.67, Cl 9.73, CH_3 6.18.

Gef. » 58.9, 58.23, » 5.36, 5.37, » 7.65, » 9.8, 10.21, » 5.45, 5.95.

Das nach Nenckis Vorschrift hergestellte Dimethylhämin erwies sich als löslich in einem großen Überschuß von Benzol (1 : 250). Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels ist es nur noch zum kleinen Teil in Benzol löslich, sehr leicht immer noch in Chloroform. Auch ist eine Veränderung, welche die empirische Zusammensetzung betrifft, nicht vor sich gegangen.

0.1630 g Sbst.: 0.3784 g CO_2 , 0.778 g H_2O , 0.0199 g Fe_2O_3 . — 0.1743 g Sbst.: 0.0412 g AgCl. — 0.2055 g Sbst.: 0.0130 g AgJ.

$\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}_4\text{FeCl}$. Ber. C 63.57, H 5.34, Fe 8.22, Cl 5.22, $(\text{CH}_3)_2$ 4.42.

Gef. » 63.31, » 5.30, » 8.55, » 5.8, » 4.03.

¹⁾ Ich verwendete Pyridin an Stelle des von Nencki vorgeschlagenen Chinins.

Dagegen gibt diese zweite Modifikation des Dimethyl-hämins das Chlor nur sehr schwer an Alkalien ab.

0.434 g Sbst. wurden 2 Stunden mit 80 g 1-prozentiger Natronlauge im Wasserbade erwärmt (Temperatur 60–80°), wonach noch 0.25 g ungelöst geblieben waren. Im Filtrat fanden sich 0.0146 g AgCl = 0.0036 g Chlor; es hatte also nicht einmal die gelöste Substanz (0.184 g), die 0.0096 g Chlor enthalten mußte, alles Chlor abgegeben. Die ungelöste Substanz gab aber nach dem Schütteln mit Silberoxyd an verdünntes Ammoniak, das keinen Farbstoff löste, sehr deutliche Mengen von Chlor ab.

Eine wesentliche Ergänzung zu diesem Versuch liefert das Verhalten des Dimethylhämins in Lösungen, die mit verschiedenen Lösungsmitteln hergestellt sind. Eine mit Hilfe von Chloroform bereitete Lösung gibt, wie ich bereits in meiner ersten Mitteilung¹⁾ erwähnte, beim Schütteln mit Wasser an dieses reichlich Chlorionen ab, ähnlich verhält sich Pyridin, während eine Lösung von Dimethylhämmin in Benzol beim Schütteln mit Wasser an dieses nur Spuren von Chlorionen abgibt²⁾.

Über den Chemismus der Hämatoporphyrin- und Mesoporphyrin-Bildung aus Hämin.

(Mitbearbeitet von Hrn. P. Deihle.)

Die Darstellung des Hämatoporphyrins erfolgte nach den Vorschriften von Neucki-Zaleski³⁾; das nach der Abtrennung des Nebenprodukts erhaltene Präparat wurde durch Lösen in einfach saurem Natriumphosphat und Fällen mit Phosphorsäure gereinigt.

0.1654 g Sbst.: 0.4159 g CO₂, 0.0915 g H₂O.

C₃₄H₃₅O₆N₄. Ber. C 68.23, H 6.35.

C₃₄H₃₆O₆N₄. » » 68.46, » 6.04.

Gef. » 68.63, » 6.15⁴⁾.

Um die Frage zu entscheiden, ob unser Hämatoporphyrin ein einheitlicher Körper sei, wurde es mit Hilfe von Aceton in mehrere Fraktionen zerlegt. Wir verfahren dabei z. B. in der Weise, daß der aus 20 g Hämin erhaltene, gereinigte Hämatoporphyrin-Schlamm mit 1 l Aceton 1 Stunde geschüttelt, die Lösung filtriert und der Rückstand nochmals mit Aceton bis zur fast vollkommenen Lösung behandelt wurde.

¹⁾ B. 43, 2960 [1910].

²⁾ Eine quantitative Verfolgung dieser Reaktionen ist beabsichtigt.

³⁾ H. 30, 423 [1900].

⁴⁾ Unsere Analysen stimmen alle besser auf die Formel C₃₄H₃₆O₆N₄, die zwei Wasserstoffatome weniger enthält, als die gewöhnlich bevorzugte.

Die zuerst in Lösung übergegangenen Anteile des Farbstoffs wurden dann dadurch noch einmal fraktioniert, daß ein Teil des Acetons im Exsiccator weggesaugt wurde, wobei ein Ausfall entstand, der durch Absaugen getrennt wurde (Präp. Nr. I). Das Filtrat wurde dann durch Wasser gefällt (Präp. Nr. II). Die erst beim zweiten Schütteln in Aceton übergegangenen Anteile fielen aus dieser Lösung auf Zusatz von Wasser in Gestalt eines voluminösen, hellrot gefärbten Niederschlags heraus (Präp. Nr. III), während Nr. I schwarzblau gefärbt und körnig erschien, wie Hämatin, und auch Präparat II als hämatinähnliche, kompakte Masse gefällt wurde. Die Präparate sind zur Analyse erst im Vakuum, dann bei 120° getrocknet worden.

I. 0.1478 g Sbst.: 0.3802 g CO₂, 0.0780 g H₂O. Spuren Asche.

II 0.1363 Sbst.: 0.3517 g CO₂, 0.0715 g H₂O. — 0.088 g Sbst.: 8 ccm N (23°, 740.5 mm).

IIa. 0.1690 g Sbst.: 0.4350 g CO₂, 0.092 g H₂O. Keine Asche¹⁾.

III. 0.1075 g Sbst.: 0.2760 g CO₂, 0.0618 g H₂O, 0.0012 g Asche (Fe₂O₃).

Präparat II wurde nochmals mit Aceton behandelt und der leicht lösliche Hauptanteil durch Wasser gefällt (IIb).

0.1236 g Sbst.: 0.3192 g CO₂, 0.0676 g H₂O. Keine Asche. — 0.1184 g Sbst.: 10.6 ccm N (26°, 743 mm).

Präparat IV entspricht dem eingangs erwähnten direkt, d. h. ohne Um-lösen aus Aceton analysierten Präparat, nachdem es mit Aceton behandelt worden war.

Präparat V ging aus IV hervor durch Auflösen in saurem Natriumcarbonat und Fällen mit Essigsäure.

IV. 0.1662 g Sbst.: 0.4282 g CO₂, 0.0942 g H₂O. — 0.1598 g Sbst.: 0.4074 g CO₂, 0.0858 g H₂O.

V. 0.1555 g Sbst.: 0.3990 g CO₂, 0.0850 g H₂O.

C₃₄H₃₆O₃N₄. Ber. C 70.34, H 6.2, N 9.65.

C₃₄H₃₄O₃N₄. » » 70.59, » 5.9, » 9.69.

I. Gef. C 70.15, H 5.87.	III. Gef. C 70.48, H 6.44.
II. » » 70.37, » 5.83, N 9.97.	IV. » » 70.4, » 6.3.
IIa. » » 70.2, » 6.05.	» » 69.7, » 5.95.
IIb. » » 70.43, » 6.08, » 9.7.	V. » » 69.98, » 6.07.

Diese Analysen lassen wohl keinen Zweifel, daß ein Wasseraustritt unter dem Einfluß des Acetons erfolgt ist, wobei übrigens weder die sauren noch die basischen Eigenschaften des Hämatoporphyrins alteriert wurden²⁾. Die mit Dimethylsulfat unternommenen Methylierungsversuche lassen auch keinen Zweifel, daß es zwei alkoholische Hydroxyle sind, die hier unter Wasseraustritt reagiert haben.

¹⁾ Das Präparat stammte von einer anderen Darstellung.

²⁾ Schon durch verdünnte Schwefelsäure wird Hämatoporphyrin in einen in Säuren und Alkalien unlöslichen, sehr resistenten Körper übergeführt.

2 g Hämatorporphyrin wurden in 100 ccm 1.5-proz. Kalilauge (8 Mol. KOH) gelöst, die Lösung von 1 g Dimethylsulfat in 5 ccm Methylalkohol (etwas mehr als 2 Mol.) hinzugegeben und auf dem Wasserbade eine halbe Stunde erhitzt. Der beim Eingießen dieser Lösung in mit Essigsäure angesäuertes Wasser entstandene Niederschlag wurde der gleichen Behandlung noch einmal unterzogen, die alkalische Lösung zum Schluß mit 3 g Dimethylsulfat versetzt, nochmals im Wasserbade erhitzt, bis die Lösung schwach sauer wurde, und das Reaktionsprodukt durch Eingießen in 1 l Wasser vollends gefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, der getrocknete Körper in Benzol aufgenommen, wobei viel Unlösliches zurückblieb, der Lösung in Benzol durch Natriumcarbonat entzogen und schließlich durch Essigsäure gefällt. Die Ausbeute betrug nur 0.15 g, sie wurde zu einer Methoxylbestimmung verwendet.

0.1326 g Sbst.: 0.0913 g AgJ.

$C_{36}H_{42}O_6N_4$. Ber. 2 CH₃ 4.8. Gef. 2 CH₃ 4.4.

Das mit Aceton behandelte Hämatorporphyrin gab bei einer ähnlichen Behandlung mit Methylsulfat in alkalischer Lösung ein Produkt, das nur 0.3% CH₃ enthielt. (0.2493 Sbst.: 0.0131 AgJ.) Dasselbe Hämatorporphyrin ließ sich durch Methylalkohol und Salzsäure glatt verestern.

1 g wurde in 50 g Methylalkohol, der 1% Chlorwasserstoff enthielt, gelöst, die Lösung 10 Minuten lang am Rückflußkühler im Sieden erhalten und dann in Wasser eingegossen. Der Niederschlag wurde abgesaugt, chlorfrei gewaschen und getrocknet. Der erhaltene Ester stellt ein ziegelrotes Pulver vor, das in Carbonaten unlöslich ist, beim Erwärmen mit Natronlauge tritt Lösung, also Verseifung, ein.

0.3094 g Sbst.: 0.1966 g AgJ.

$C_{36}H_{40}O_5N_4$. Ber. 2 CH₃ 4.9. Gef. 2 CH₃ 4.1.

Um eine weitere Stütze für meine Ansicht zu erbringen, daß der Chemismus der Umwandlung von Hämin in Hämatorporphyrin unter der Einwirkung von Eisessig-Bromwasserstoff abgesehen von der Elimination des Eisens¹⁾ primär in einer Anlagerung von Brom-

¹⁾ In meiner letzten Mitteilung über das Hämatorporphyrin (H. 66, 184 [1910]) betonte ich, daß die günstige Wirkung des Bromwasserstoffs gegenüber der der Salzsäure in Bezug auf die Bildung des Hämatorporphyrins darauf zurückgeführt werden müsse, daß hier die Möglichkeit einer Oxydation vermieden wird, während das durch Salzsäure abgespaltene Ferrichlorid in der Tat oxydiert. Einen Beweis für die Richtigkeit dieser Ansicht erbringt das Verhalten der Leukoverbindungen der Rosindole E. Fischers (B. 20, 815 [1887], A. 242, 372), welche Farbstoffklasse ich zum Vergleich heranzog, da ich schon im Jahre 1907 ein Bild von der Konstitution des Hämins mit meinem Schüler Lacour entworfen hatte, dem diese Farbstoffe als Vorlage gedient hatten. Löst man z. B. eine Messerspitze

wasserstoff bestehe, aus welchem Additionsprodukt alsdann durch die Einwirkung des Wassers Brom abgespalten und durch Hydroxyl ersetzt wird¹⁾, beauftragte ich Hrn. Deihle bei der Herstellung des Hämatoporphyrins das Wasser durch Methylalkohol zu ersetzen.

Wir verfahren wie folgt: Nachdem sich die Einwirkung von Bromwasserstoff-Eisessig auf sechs Portionen zu je 5 g Hämin vollzogen hatte, wurde aus der vereinten Lösung der Eisessig unter vermindertem Druck abdestilliert. Der verbleibende Sirup wurde dann unter Erwärmen auf dem Wasserbade in 300 ccm Methylalkohol gelöst, die filtrierte Lösung mit 100 ccm 20-prozentiger methylalkoholischer Kalilauge versetzt, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat in zwei Liter Wasser gegossen, wobei das Reaktionsprodukt ausfiel. Es wurde abgesaugt, zwischen Fließpapier getrocknet und noch feucht in 800 ccm siedendem Methylalkohol gelöst. Aus den heiß filtrierten Lösungen hatten sich über Nacht 3 g schwarzrot gefärbte Krystalle abgesetzt, die nach dem Auswaschen mit 50-prozentigem Methylalkohol

des Kondensationsproduktes aus einem Molekül *o*-Oxybenzaldehyd mit zwei Molekülen α -Methylindol, also des *o*-Oxyphenyl-di- α -methylindyl-methans nach der Bezeichnung von Freund und Lebach (B. 38, 2640 [1905]), in Eisessig und bringt zu der schwach gelblich gefärbten Lösung ein paar Tropfen einer Auflösung von Ferrichlorid in Eisessig, so tritt nach kurzem Erhitzen eine Rotfärbung auf, und die Lösung tingiert prächtig blaurot; ein paar Tropfen einer Auflösung von Ferribromid in Eisessig bewirken diese Färbung nicht, die Lösung tingiert gelb. — Herr Professor Freund war so liebenswürdig, mir das benutzte Präparat zur Verfügung zu stellen; ich möchte ihm auch an dieser Stelle herzlichsten Dank für sein Entgegenkommen aussprechen.

¹⁾ Diese Annahme ist zuerst in einer Dissertation von Eppinger, die unter Leitung von Piloty entstand, veröffentlicht worden. Piloty selbst hat später (A. 377, 354 [1910]) diese Annahme fallen gelassen und die Aufnahme von Wasser bei der Bildung des Hämatoporphyrins durch Sprengung zweier Lactambindungen erklärt, die er im Hämin vorhanden glaubt. Diese Formulierung des Hämins und Hämatoporphyrins trägt aber neben vielen Bedenklichkeiten einen Widerspruch in sich selbst. Auf Seite 366 bedingen nämlich nach Veresterung der Carboxyle des Hämatoporphyrins die zwei noch vorhandenen Hydroxyle eine Löslichkeit in Alkalien nicht. Das sind aber dieselben Hydroxyle, denen das Hämin Pilotys seine sauren Eigenschaften verdankt. Auf Seite 367 heißt es nämlich, daß beim Latentwerden der Carboxyle die Hydroxyle die Löslichkeit der Stoffe in Alkalien bewirken. Wenn Piloty ferner die Möglichkeit einer Anlagerung von Bromwasserstoff bestreitet, weil auch andere konzentrierte Säuren, wie Salz- oder Schwefelsäure Hämin in Hämatoporphyrin verwandeln, bei denen eine Additionsreaktion als ausgeschlossen gelten darf, so kann ich diese Ansicht nicht teilen, da beide Säuren sehr wohl an Doppelbindungen sich anlagern können.

gesammelt wurden. Der Schmelzpunkt des in Alkalien unlöslichen, hellroten Pulvers lag bei 128°.

0.1786 g Sbst.: 0.2355 AgJ = 8.4% CH₃¹⁾.

Es waren also vier Methylene eingetreten, für die sich 9.2% CH₃ berechnen. Dies Verhalten spricht aber deutlich dafür, daß im Hämin bereits zwei Carboxyle vorgebildet sind, und daß die beiden Hydroxyle des Hämatoporphyrins erst sekundär entstehen. Dann ist es erklärlich, daß zwar das bromhaltige Zwischenprodukt durch Einwirkung von Methylalkohol einen Äther-Ester des Hämatoporphyrins mit vier Methylen gibt, das fertige Hämatoporphyrin aber bei der Veresterung durch Salzsäure und Methylalkohol nur zwei Methylene leicht aufnimmt²⁾.

Sprechen nun schon alle Versuche bei der Veresterung des Hämatoporphyrins und die Möglichkeit, einen in Carbonaten löslichen Äther desselben zu erhalten, für die Additionsfähigkeit zweier Gruppen des Hämins, so lieferte die Oxydation des Mesoporphyrins den Beweis dafür, daß wir es mit Vinylgruppen zu tun haben³⁾. Das Mesoporphyrin entsteht aus dem Hämin unter der Einwirkung von Jodwasserstoff und Eisessig; da, wo bei der Hämatoporphyrin-Bildung sich Bromwasserstoff anlagert, tritt hier Wasserstoff ein, und das Resultat dieser Addition sind zwei Äthylgruppen, so daß nunmehr die Bildung von Methyläthylmaleinimid bei der Oxydation gewährleistet ist, das in der Tat in guter Ausbeute neben Hämatinsäure entsteht.

8 g Acethämin wurden nach der Vorschrift Zaleskis⁴⁾ in Portionen zu je 2 g in Mesoporphyrin übergeführt; das erhaltene Rohprodukt wurde durch Aufnahme in saurem Natriumcarbonat vom unveränderten Hämin befreit und der durch Essigsäure gefällte Farbstoff durch Lösen in verdünnter Schwefelsäure von einem hierin unlöslichen Nebenprodukt, dessen Menge (3.6 g) bedeutend war, befreit. Die schwefelsaure Lösung, aus der, wie ein Parallelversuch bewies, durch Aufleiten von Chlorwasserstoff das schwer lösliche salzsaure Salz des Mesoporphyrins in Krystallen erhalten werden kann, wurde mit Chromsäure (7.2 gr CrO₃) in einer etwa zwölf Atomen Sauerstoff entsprechenden Menge bei niedriger Temperatur versetzt und das hierbei sich abscheidende Chromat des Mesoporphyrins durch Eintragen von konzentrierter Schwefelsäure in Lösung übergeführt. Beim

¹⁾ Das Produkt enthielt noch 1.3% Brom und Spuren von Eisen.

²⁾ Durch andauerndes Kochen von Hämatoporphyrin mit Methylalkohol und Salzsäure hat Nencki allerdings auch einen Ester mit 4 Methylen erhalten. H. 30, 428 [1900].

³⁾ Vergl. meine Ausführungen in H. 55, 541 [1908].

⁴⁾ Bullet. de l'Académie des Sciences de Cracovie 1907, 640.

Stehen über Nacht hatte sich die Oxydation vollzogen. Die Lösung wurde erschöpfend ausgeäthert und der ätherischen Lösung die sauren Anteile durch Soda entzogen; sie hinterließ alsdann nach dem Trocknen und nach Abdestillation des Äthers 0.6 g reines Methyl-äthylmaleinimid. Schmp. 67°.

0.119 g Sbst.: 10.4 ccm N (18.5°, 741 mm).

$C_7H_9O_2N$. Ber. N 10.07. Gef. N 9.81.

Die Sodalösung gab nach dem Ansäuern an Äther 1 g reine Hämatinsäure, $C_8H_9O_4N$, ab. Die Spaltungsprodukte waren also in einer Ausbeute von ca. 30% der berechneten Menge und fast genau im Verhältnis ihrer Molekulargewichte erhalten worden.

Wir haben nunmehr begonnen, die Methylierung des Hämins mit Hilfe von Methylsulfat zu bewirken, und werden die Untersuchung der methylierten Hämine und Hämatoporphyrine fortsetzen.

Stuttgart, im Juni 1912.

245. C. Kelber und A. Schwarz:

Über kolloidales Palladium. Partielle und totale Hydrogenisation von Phenyl-acetylen, Tolan und Diphenyl-diacetylen.

[Mitteilung aus dem Pharm. Institut und Laboratorium für angewandte Chemie der Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 13. Juni 1912.)

Über die katalytische Hydrogenisation ungesättigter Körper mit C:C-Bindung ist schon mehrfach berichtet worden. Speziell über den einfachsten dieser Körper, das Acetylen, hat bereits im Jahre 1874 M. P. de Wilde¹⁾ gearbeitet und gefunden, daß dieser Kohlenwasserstoff unter allen Bedingungen bei Gegenwart von Platinschwarz durch gasförmigen Wasserstoff mit Umgehung der mittleren Reduktionsstufe, des Äthylens, zu dem vollständig gesättigten Endprodukte, dem Äthan, reduziert wird.

Sabatier²⁾ und Senderens haben die katalytische Reduktion des Acetylens ausgeführt, indem sie bei hohen Temperaturen das mit Wasserstoff vermischte Gas über fein verteiltes Nickel, Kobalt, Kupfer oder Eisen leiteten. Sie erhielten dabei neben sehr wenig Äthylen in der Hauptsache ein Gemenge von Methan und anderen Kohlenwasserstoffen.

¹⁾ B. 7, 353 [1874].

²⁾ C. 1899, I, 1270; 1900, II, 167, 168.