

73. William Küster: Über die Bindung des Eisens in der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs und die Konstitution des Hämins.

[Mitteilung aus dem Laboratorium für organische und pharmazeutische Chemie der Techn. Hochschule Stuttgart.]

(Eingegangen am 19. Februar 1920.)

Meine in diesen »Berichten« und der »Zeitschrift für physiologische Chemie«¹⁾ veröffentlichten Anschauungen über die Konstitution des Hämins und die Bindung des Eisens durch den organischen Teil seines Moleküls haben sich bisher der Anerkennung seitens der Fachgenossen nicht erfreuen können, namentlich hat R. Willstätter²⁾ in einem Vortrag vor der Deutschen Chemischen Gesellschaft wesentlich andere Ansichten entwickelt. Indem er hierbei mein für das Hämin gegebenes Bild, obwohl er wichtige Teile desselben für das seine verwenden konnte, zusammen mit der von Piloty entwickelten Konstitutionsformel, die sich als nicht zutreffend erwiesen hatte, in einem Satze und mit dem Bemerken verwarf, »daß die Frage hinsichtlich der Art, in der man die Pyrrolkerne verknüpft denken kann, durch diese Vorstellungen nicht gelöst worden sei«, um dann seine Ideen vorzutragen, hat er allem Anschein nach den Glauben erweckt, als wäre sein Bild allein geeignet, dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse Rechnung zu tragen. Wenigstens wäre es sonst unverständlich, daß Hjelt in seiner Geschichte der organischen Chemie, Abderhalden in seinem Lehrbuch der physiologischen Chemie Willstätters Konstitutionsformel allein aufführen, während doch der Charakter solcher Bücher verlangt, bei einem in der Entwicklung begriffenen Kapitel unserer Wissenschaft entweder allen Anschauungen Raum zu geben oder keine der zur Diskussion stehenden Meinungen zu vertreten. Zudem hatte ich³⁾ bereits nachgewiesen, daß die Vorstellungen Willstätters zu Widersprüchen führen, die darin gipfeln, daß zwei einander gleichenden Stoffen, dem Hämin und dem Meso-hämin, ganz verschiedene Konstitutionen zugewiesen werden, wie sich ergibt, wenn in das von Willstätter gegebene Bild für das Meso-porphyrin die Chlorferri-Gruppe an Stelle zweier Imidwasserstoffatome der beiden Pyrrolkerne eingeführt wird. Zu diesem Bild ist Willstätter durch das Bedürfnis geleitet worden, eine Erklärung dafür zu geben, daß das Eisen aus dem Hämin noch niemals entfernt worden sei, ohne daß nicht auch zwei in einer

¹⁾ B. 45, 1935 [1912]. H. 82, 113 [1912]. ²⁾ B. 47, 2861 [1914].

³⁾ H. 88, 377 [1913].

Seitenkette befindliche ungesättigte Atomgruppen angegriffen wurden. Dann müßte aber das Eisen auch herausgenommen werden, wenn diese ungesättigten Stellen z. B. reduziert werden. Das ist jedoch nicht der Fall. Denn Willstätter hat selbst das Meso-hämin, welches vier Atome Wasserstoff mehr enthält und ganz sicher eine gesättigte Seitenkette aufweist, durch Reduktion des Hämins hergestellt¹⁾. Das Experiment hat denn auch erwiesen, daß es nicht, wie Willstätter meint, die ungesättigte Seitenkette ist, welche die Bindung des Eisens bewirkt, sondern daß hierfür die ungesättigten Atomgruppen in Betracht kommen, welche die Farbe der Porphyrine bedingen, denn die Leukobasen derselben vermögen nicht, Eisen und andere Metalle aufzunehmen²⁾, und bei der Reduktion des Hämins durch Natrium-amalgam bis zur Farblosigkeit wird die ungesättigte Seitenkette nicht berührt, wohl aber das Eisen herausgelöst³⁾. Leukohämine können also gar nicht existieren.

Wenn Willstätter nun ferner bei der Bildung der Porphyrine eine Umwandlung im Molekül annimmt, welche das Entstehen basischer Pyrrolenkerne verursacht, weil Hämine keine ausgesprochen basischen Eigenschaften haben, so birgt diese Annahme abermals einen Widerspruch in sich, weil das basische Meso-porphyrin in das nicht basische Meso-hämin durch Eintritt der Chlorferri-Gruppe übergeht, es müßte denn bei diesem Vorgang, der sich glatt vollzieht, eine rückwärtige Umlagerung Platz greifen, die mit analogen Vorgängen kaum zu belegen sein dürfte. Ganz verständlich aber erscheint die Vorstellung, daß es die Chlorferri-Gruppe ist, welche die auch im Meso-hämin noch vorhandenen basischen Eigenschaften des Mesoporphyrins latent macht. Und das gleiche gilt natürlich für das Hämin selbst, um so mehr, als auch die sauren Eigenschaften der Carboxyle der Porphyrine stärker hervortreten (Löslichkeit in Bicarbonat) wie in den Häminen, die sich erst in Soda lösen. Die Chlorferri-Gruppe vermittelt also den Ausgleich zwischen sauren und basischen Eigenschaften im Hämin.

Die Vorstellung Willstätters, wonach im Hämin vier Pyrrole und erst im Porphyrin zwei Pyrrole und zwei Pyrrolenkerne erscheinen, und die weitere, wonach die ungesättigten Seitenketten in Form zweier Brücken-Kohlenstoffatome vorhanden sind, während ich zwei Vinyl- annahm, unterscheidet aber das Bild Willstätters wesentlich

¹⁾ H. 97, 488 [1913]. Vergl. auch H. Fischer und H. Röse, H. 88, 14 [1913].

²⁾ H. Fischer und A. Hahn, H. 91, 174 [1914]. Ergebnisse der Physiologie, 15, 195 [1916].

³⁾ H. Fischer und F. Meyer-Betz, H. 73, 227 [1911], 82, 104 [1912].

von dem meinen. Dazu kommt die Annahme, daß die farbgebende Gruppe lediglich aus einem Paar ungesättigter Kohlenstoffatome (>C:C<) bestehen soll. Letztere aber ist durch die Tatsache widerlegt, daß zur Reduktion bis zu einer Leukoverbindung vier und nicht zwei Atome Wasserstoff nötig sind, die Willstätters Vorstellung erfordert, denn das Mesoporphyrinogen hat die Zusammensetzung $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}_4$ gegenüber der Formel $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_4$ des Meso-porphyrins. Sie wird ferner widerlegt durch die Eigenschaften des durch Kondensation von vier Molekeln 3.5-Dimethyl-4-acetyl-pyrrol mit einem Molekül Glyoxal erhaltenen vierkernigen Pyrrolderivats, bei dem die Verbindung der vier Pyrrolringe durch ein Paar von Kohlenstoffatomen (>HC.CH<) bewerkstelligt wird, das aber bei der Oxydation einen gefärbten Stoff liefert, dessen Spektrum mit dem der Porphyrine nicht zu vergleichen ist¹⁾. Schließlich ergibt sich auch noch die Unmöglichkeit des Willstätterschen Hämin-Bildes daraus, daß sich das Phyllopyrrol niemals aus einem Stoff würde haben gewinnen lassen, der die Züge dieses Bildes verkörperte.

Alle diese Überlegungen müssen zur Ablehnung des Bildes von Willstätter führen. Alles spricht dafür, daß die Pyrrolkerne in jeder ihrer α -Stellungen substituiert sind, und das kann nur durch vier Methine erfolgt sein, wofür auch die empirische Formel spricht, denn ich halte eine solche mit 34 Kohlenstoffatomen gegenüber Willstätter aufrecht, da der aus der empirischen Zusammensetzung des Ätio-porphyrins gezogene Schluß Willstätters hinfällig geworden ist²⁾. Nun hat letzterer meine Formulierung des Hämins mit vier Methinen als verbindende Glieder der Pyrrol- und Pyrrolenkerne, die den Farbstoff-Charakter markieren sollten, als unwahrscheinlich bezeichnet, weil hierdurch ein 16-gliedriger Ring erscheint. Er wird vermieden durch die Annahme, daß zwei der Methine wie im Bilde Willstätters in Verbindung stehen, welche Auffassung eine wesentliche Stütze finden würde, wenn die von Piloty bei der Reduktion des Hämins aufgefundene Phonopyrrol-carbonsäure³⁾ sich als Derivat eines in α -Stellung äthylierten Pyrrols erweisen würde. Ich will nun gar nicht behaupten, daß meine Vorstellungen durchaus richtig sind, aber einstweilen haben wir keine besser geeigneten, und namentlich haben sich die von mir immer als »vorhanden« bezeichneten »Beziehungen zwischen den sauren und den basischen Gruppen des Hämin-Moleküls« nunmehr weiter entwickeln lassen. Daß eine Betain-Bindung tatsächlich eintreten kann, lehrt zunächst eine

¹⁾ H. Fischer und K. Eismeyer, B. 47, 2021 [1914].

²⁾ H. Fischer und H. Röse, H. 91, 186 [1914].

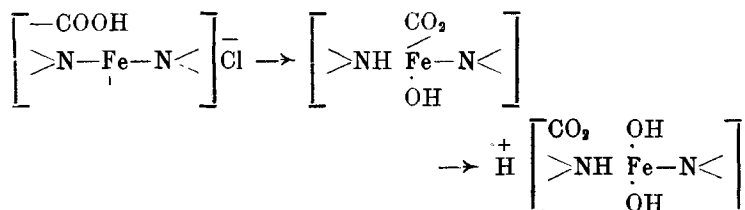
³⁾ Piloty, Stock und Dormann, A. 406, 346 [1914].

Beobachtung am Diäthyläther des Hämatoporphyrins, denn bei dem Versuch, denselben beim Siedepunkt des Äthylalkohols zu verestern, wurde ein krystallisierter Stoff erhalten, dessen Zusammensetzung und Eigenschaften sich nur durch seine Betain-Natur erklären lassen, während bei Zimmertemperatur der Diäthylester des Hämatoporphyrin-diäthyläthers erhalten wurde. Beziehungen der Carboxyle des Hämins zur Chlorferri-Gruppe ergaben sich bereits aus dem Ausfall der Versuche mit Diazo-methan¹⁾, denn während Porphyrine sich glatt hierbei verestern lassen, gelingt dies bei den α -Häminen nur in ganz untergeordnetem Maße, bei den β -Häminen wird nur das eine Carboxyl verestert, woraus gefolgert werden muß, daß bei jenen beide Carboxyle, bei diesen nur das eine im Bereich des Eisens stehen, worauf ich zurückkommen werde. Ferner ergaben die Versuche mit Diazo-methan, daß eine Herausnahme des Halogens der Hämine niemals eintrat. Ihre Ausdehnung auf die salzsauren Salze von Triphenyl-methan-Farbstoffen zeigte jetzt den grundsätzlichen Unterschied in der Bindung des Halogens der beiden Klassen, denn die letzteren verlieren unter der Einwirkung von Diazo-methan Salzsäure. In den echten Häminen wenigstens weist also das Chlor entgegen meinen 1912 geäußerten Ansichten keine Beziehungen zum Stickstoff auf; in dieser Hinsicht behält Willstätter Recht: Es bestehen Beziehungen nur zwischen dem Eisen und den Stickstoffatomen, aber doch in anderer Weise als Willstätter annahm, wie gezeigt werden wird. War durch diese Versuche die Bindung des Hämin-Halogens an das Eisen bereits höchst wahrscheinlich gemacht, so wurde sie nunmehr durch den Ausfall der Leitfähigkeitsbestimmungen sicher gestellt, denn Hämin *und* sein Dimethylester verhalten sich in Pyridin gelöst ganz wie anorganische Salze, die Carboxyle sind also an der Leitfähigkeit des Hämins nicht beteiligt. Wir dürfen also im Hämin ein ionogenes Chlor²⁾ formulieren: $[\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_4\text{Fe}]\text{Cl}$, in welcher Formel das Eisen im »Kationogen« erscheint, und bekommen durch diese Schreibart den lange vergeblich gesuchten Einblick in das Verhältnis des Hämins zum »Hämatin«, das bekanntlich aus dem Hämin unter der Einwirkung von Laugen hervorgeht, während eine quantitative Rückverwandlung des Hämatins in Hämin nicht möglich ist, obwohl ersteres zu letzterem im Verhältnis der Base zum Salz zu stehen scheint. Die neue Auffassung führt nun zu dem Ergebnis, daß das Eisen in beiden Stoffen ganz verschiedenartig auftritt, denn das Hämatin bildet ein wasserlösliches Natriumsalz, das Eisen ist hier also im »Anion« enthalten. Beim

¹⁾ H. 101, 25 [1917]. ²⁾ Vergl. A. Hantzsch, B. 50, 1422 [1917].

Übergang vom Hämin in Hämatin muß also eine Umlagerung eintreten, die darin besteht, daß zunächst ein Ersatz des Chlors durch Hydroxyl erfolgt. Wir gelangen zum Hydroxy-Hämin, der zum Hämin gehörigen Base. In diesem Stadium macht die Einwirkung schwacher Basen halt, denn aus der Lösung des Hämins in Pyridin wird beim Eingießen derselben in verdünnte Essigsäure ein Stoff gefällt, der sich in Hämin zurückverwandeln läßt. Als Hydroxy-hämin ist auch die Komponente des Methämoglobins zu bezeichnen, nicht als Hämatin¹⁾, denn das nach Verdauung des Globins zurückbleibende »Hämatin« läßt sich, wie Zeynek zeigte, ebenfalls in Hämin überführen²⁾.

Starke Alkalien bewirken dann die Umwandlung des Hydroxy-hämins; intermediär bildet sich dabei das Eisensalz einer Carbonsäure, die unter Aufnahme von z. B. Natriumhydroxyd dann ein Natrium-Ion in die Lösung sendet, während das Eisen sich nun im Anion befindet. Strukturchemisch ist dieser Verlauf nun so zu deuten, daß sich das Eisen von einem Stickstoffatom löst, an seine Stelle tritt der Wasserstoff des Hydroxyls, der Rest desselben verbindet sich mit dem Eisen, worauf die Wasser-Einlagerung erfolgt:



In der Lösung befindet sich also ein wasserreicheres Molekül, wofür auch die Zusammensetzung des hieraus durch Silbernitrat-Lösung gefällten Silbersalzes³⁾ spricht, das auch ein zweites Metallatom enthält, welches am Stickstoff gebunden sein wird, wie es auch bei dem mittels Ferrosalz-Lösung gefällten Eisensalz der Fall sein dürfte, denn beide lösen sich in Laugen auf; das zweite Carboxyl des Hämatins ist also unbeteiligt an der Salzbildung mit den Metallen.

Beim Ansäuern der Lösung fällt das Hämatin unter Wiederabspaltung von Wasser aus, was nach verschiedener Richtung erfolgen kann, so daß das Hämatin kein einheitlicher Stoff sein wird, wie ich es immer betont habe. Diese Wasserabspaltung kann einmal zum Eisensalz der Carbonsäure führen, daher ist das Eisen aus dem Hämatin leichter durch Säuren abspaltbar als aus dem Hämin; sie kann auch erneut eine Bindung des Eisens mit dem Stickstoff be-

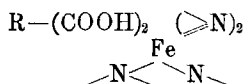
¹⁾ H. 66, 232 [1910].

²⁾ H. 30, 126 [1900].

³⁾ H. 66, 204 [1910].

werkstelligen und führt dann zu einem dem Hydroxyhäm in isomeren Stoff, der das Hydroxyl im Anion enthält; sie kann endlich zwischen den Hydroxyl en zweier Eisenatome erfolgen und führt alsdann zu einer Polymerisation, wie sie von mir als eintretend nachgewiesen wurde¹⁾. Durch diese neue Auffassung wird auch sofort verständlich, daß sich der normale Dimethylester des Hämins durch wäßrige Natronlauge nur dann in Hämatin überführen läßt, wenn er zugleich verseift wird²⁾, während er in Äther gelöst das Hydroxydimethylhämin gibt, das als Base durch Salzsäure in das Chlorhämin zurückgeführt wird³⁾.

Eine weitere Vertiefung erfährt diese neue Auffassung im Lichte der Komplex-Chemie, und hierdurch erhalten die von mir entwickelten Vorstellungen über die Konstitution des Hämins eine handgreifliche Stütze. Danach befinden sich im Hämin wie im Mesohämin zwei Pyrrol- und zwei Pyrrolkerne, letztere mit basischen Eigenschaften, die mit den Carboxylen unter Vermittlung der Chlorferri-Gruppe in Beziehung stehen. Im Sinne der Komplex-Chemie bedeutet dies aber, daß zwei Carboxyle und die basischen Stickstoffatome (letztere wie Ammoniak-Moleküle aufzufassen) vier Koordinationsstellen des Eisens besetzen, zwei weitere werden durch die Verkettung an die beiden Stickstoffatome der Pyrrolkerne unter Ersatz zweier Wasserstoffatome besetzt. Das Kation des α -Hämins ist also zu schreiben:



Wenn nun die Umwandlung in das Hämatin einsetzt, so muß das Chlor- resp. das Hydroxyl-Anion in den Komplex eintreten und wird dadurch das eine Carboxyl in der erwähnten Weise verdrängen.

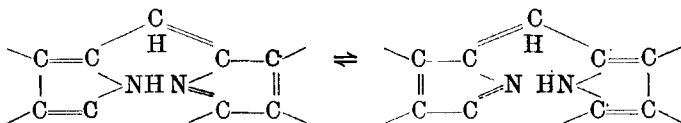
Aus der Gleichheit der Koordinationsstellen folgt ferner, daß das Eisen mit allen vier Stickstoffatomen gleichmäßig verbunden ist. Zu demselben Resultat kommen wir vom organischen Teil der Molekel ausgehend durch folgende Betrachtung: In den Porphyrinen befinden sich wie in den Häminen je zwei Pyrrol- und Pyrrolkerne, und gerade diese Symmetrie bedingt, daß Metalle komplex gebunden werden können; heben wir sie durch Reduktion auf, erscheinen dann also im Bilde vier Pyrrole, so sind deren vier Imid-Wasserstoffatome nicht mehr ersetzbar. Die beiden durch Metalle substituierbaren Wasserstoffatome haben also einen besonderen Charakter, der

¹⁾ H 66, 197/8 [1910].

²⁾ B. 45, 1935 [1912].

³⁾ R. Willstätter, M. Fischer, H. 87, 491 [1913].

durch nichts anderes bildlich wiederzugeben ist als durch den Gleichgewichtszustand:

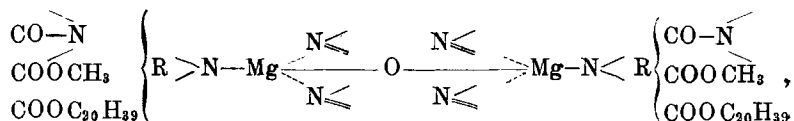


Wenn nun dieses (zu verdoppelnde) System die Fähigkeit verschafft, Eisen komplex zu binden, d. h. wenn die Wasserstoffatome gewissermaßen beiden Stickstoffatomen angehören, muß das Eisen an alle (4) Stickstoffatome gleichmäßig gebunden sein. Zugleich harmonisiert die Auffassung des Zusammenwirkens von Pyrrol- und Pyrrolenkernen mit der bildlichen Darstellung der meisten Farbstoffe, in denen benzoide und chinoide Atomgruppierungen mit einander verknüpft sind, denn die Pyrrole befinden sich im benzoiden, die Pyrrolene im chinoiden Zustande. Diese Ableitung setzt aber wieder das Vorhandensein von Methinen als verbindende, die Farbe mitbedingende Glieder zwischen den Pyrrol- und den Pyrrolenkernen voraus, wie ich sie im Gegensatz zu Willstätter formuliert habe, und so stützt die neue Anschauungsweise auch dieses charakteristische Merkmal meines Hämin-Bildes.

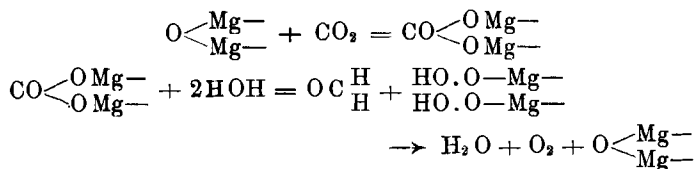
Ich kann mich also der Ansicht Willstätters, daß Porphyrine nicht einfach durch Austritt des Metalls aus Häminen hervorgehen, sondern daß hierbei eine Umwandlung im Molekül stattfindet, nicht anschließen. Ich bin auch zu der Überzeugung gekommen, daß die von Willstätter für die Umformung von Chlorophyll-Derivaten gegebene Erklärung das Wesen dieser Erscheinungen nicht voll erfaßt. Ist doch die Lactam-Theorie Willstätters nur haltbar, wenn die Formulierung des Magnesium-haltigen Komplexes eine Änderung im Sinne der Umbildung von Hämin zum Hämatin erfährt, d. h. wenn das Magnesium nur noch mit drei Stickstoffatomen in Verbindung steht. Denn in einem Lactam, dessen Ring von dem Stickstoffatom eines Pyrrolkerns gebildet wird, fehlt der Wasserstoff am Stickstoff, der bei der Aufnahme des Metalls in den Komplex ersetzt werden soll¹⁾. Dann ist ersichtlich, daß die Phasenreaktion des Chlorophylls, deren Vollendung zum Entstehen des Isochlorophyllins führt, eine Erscheinung ist, welche nicht nur mit der von mir gegebenen Erklärung der Hämatin-Bildung in Parallele gesetzt werden darf, sondern auch zur zeitweiligen Lösung des Magnesiums

¹⁾ Die Formulierung der »Lactamgruppe« als $\text{NH}-\text{CO}$ durch Willstätter (vergl. S. 28 u. ff. seiner Untersuchungen über Chlorophyll) bedarf der Korrektur in $>\text{N}.\text{CO}$.

von einem weiteren Stickstoffatom führt, was für den beobachteten Farbumschlag von weit größerer Bedeutung sein muß, als wenn nur ein Stickstoffatom in Betracht käme. Auch kann das Auftreten des Chlorophylls im kolloiden Zustande im Blattgewebe mit dem Vorhandensein eines polymeren Moleküls verknüpft gedacht werden, und dies wird gerade wie beim Hämatin aus zwei Molekeln unter Wasseraustritt zwischen zwei am Magnesium haftenden Hydroxylen hervorgehen können. Hierfür spricht auch die von Willstätter festgestellte Zusammenstellung des Chlorophylls a mit $5\frac{1}{2}$ Atomen Sauerstoff. Man kann also formulieren:



woraus sogleich ersichtlich wird, daß die Aufnahme der Kohlensäure aus der Atmosphäre durch Bildung eines basischen Carbonats erfolgen kann¹⁾. Und selbst die Abspaltung von Formaldehyd und Sauerstoff erscheint durchsichtig unter der Annahme, daß Wassermoleküle »anomal« addiert werden; denn dies führt zu einem Superoxyd, das unter Rückbildung des Chlorophylls entweder Sauerstoff und Wasser oder auch Wasserstoffsuperoxyd geben kann, mit dessen Bildung bei der Assimilation ja bereits gerechnet wird²⁾:



Endlich ist die Allomerisation des Chlorophylls in alkoholischer Lösung dem Auftreten des β -Typus der Hämine an die Seite zu setzen. Bei letzterem handelt es sich nun, wie die Veresterungsversuche mit Diazo-methan eindeutig dartun, um ein Freiwerden des einen Carboxyls aus dem eisenhaltigen Komplex. Hierdurch dürfte aber dem α -Hämin ionogenen Chlor Gelegenheit gegeben sein, in den Komplex einzutreten, wofür bereits die Reaktionen sprechen, welche sich bei der Einwirkung von Anilin und anderen organischen Basen auf das Hämin abspielen. Habe ich doch schon darauf hinweisen können, daß bei den β -Häminen hierbei das zweite

¹⁾ Vergl. Willstätter, Untersuchungen über die Assimilation der Kohlensäure (1918, Springer), S. 234.

²⁾ Vergl. M. Kleinstück, B. 51, 108 [1918]; H. Wislicenus, B. 51, 942 [1918].

Carboxyl reagiert, welches im Komplex verblieben ist, während bei α -Häminen das erste Carboxyl in Frage kommt. Hierüber sind weitere Untersuchungen geplant.

Versuche.

I. 1. Der Diäthyläther des Hämatoporphyrins wurde nach der für den Dimethyläther gegebenen Vorschrift unter Vermeidung des Erwärmens hergestellt¹⁾.

Ziegelrotes, krystallinisches Pulver ohne Schmelzpunkt, in 5-proz. Sodalösung bei Zimmertemperatur löslich, nimmt in wäßriger Lösung drei Molekeln Ammoniak auf und bildet ein Silbersalz mit drei Atomen Metall.

0.2032 g Sbst. (i. V.): 0.5187 g CO₂, 0.1253 g H₂O, 0.0007 g Fe₂O. — 0.1890 g Sbst. (i. V.): 0.1315 g Ag J (Zeisel).

C₃₄H₃₆O₄N₄(OC₂H₅)₂. Ber. C 69.72, H 7.03, C₂H₅ 8.87, Fe —
Gef. » 69.61, » 6.90, » 8.58, » 0.24.

0.2006 g Silbersalz (i. V.): 0.3240 g CO₂, 0.0801 g H₂O, 0.0670 g Ag.

C₃₄H₃₃O₄N₄(OC₂H₅)₂Ag₃. Ber. C 44.31, H 4.41, Ag 33.23.
Gef. » 44.05, » 4.47, » 33.40.

In *n*-Salzsäure löst sich der Diäthyläther des Hämatoporphyrins auf; beim Stehen der Lösung im Vakuum unter Schwefelsäure scheiden sich allmählich zu Drusen angeordnete Nadeln des salzsauren Salzes aus, das stark hygroskopisch ist und durch Wasser zer setzt wird.

0.1842 g Sbst. (i. V.): 0.0702 g AgCl.

C₃₄H₃₆O₄N₄(OC₂H₅)₂, 2 HCl. Ber. Cl 9.91. Gef. Cl 9.29.

2. Eine Lösung von 1 g des Diäthyläthers des Hämatoporphyrins in 40 cem abs. Alkohols, der 1 % Chlorwasserstoff enthielt, wurde 1/2 Stunde am Rückflußkühler gekocht, der dann durch Eintragen von Natriumacetat gefällte Farbstoff wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Sodalösung ausgeschüttelt, getrocknet und konzentriert. Dabei schieden sich zu Büscheln geordnete, nadelförmige Krystalle ab, die auch in 12-proz. Natronlauge bei Z.-T. unlöslich waren, beim Erwärmen gingen sie in Lösung.

Trotz dieses Verhaltens ist der Stoff dem Diäthyläther isomer, eine Veresterung hat nicht stattgefunden.

0.2074 g Sbst. (i. V.): 0.5278 g CO₂, 0.1295 g H₂O. — 0.1008 g Sbst. (i. V.): 0.0703 g Ag J (Zeisel).

C₃₄H₃₆O₆N₄(C₂H₅)₂. Ber. C 69.72, H 7.03, C₂H₅ 8.87.
Gef. » 69.41, » 6.98, » 8.6.

¹⁾ H. 94, 181 [1915].

0.4 g lösten sich in 5 ccm *n*-Salzsäure erst innerhalb 5 Tagen, aus der filtrierten Lösung schieden sich nach längerem Stehen unter Schwefelsäure im Vakuum 0.26 g nadelförmige, stark hygroskopische Krystalle eines Dichlorhydrats ab.

0.1902 g Sbst. (i. V.): 0.0715 g AgCl.

$C_{34}H_{36}O_6N_4(C_2H_5)_2, 2HCl$. Ber. Cl 9.76. Gef. Cl 9.3.

Im Überschuß 5-proz. Sodalösung ist das Salz leicht löslich; demnach hat sich der Hämatoporphyrin-diäthyläther durch die Behandlung mit *n*-Salzsäure zurückgebildet. In dem untersuchten Stoff muß demnach das Betain des Hämatoporphyrin-diäthyläthers vorgelegen haben.

3. 0.5 g des Hämatoporphyrin-diäthyläthers wurden in 800 ccm abs. Alkohols gelöst und in die Lösung 20 Minuten lang unter Kühlung getrockneter Chlorwasserstoff eingeleitet, worauf sie vorsichtig verdunstet wurde. Der Rückstand stellte ein stahlblaues Pulver vor, das in Wasser unlöslich war — es lag also kein salzsaures Salz vor — und sich auch in 12-proz. Natronlauge bei Z.-T. nicht löste. Aus Äther wurden körnig krystallinische Aggregate erhalten, deren Schmelzpunkt unscharf bei 91—93° beobachtet wurde.

Die Analyse ergab das Vorliegen des Tetraäthyl-hämatoporphyrins (Salzsäure-Zahl 9.0).

0.1941 g Sbst. (i. V.): 0.5029 g CO₂, 0.1333 g H₂O. — 0.1016 g Sbst. (i. V.): 0.1293 g AgJ (Zeisel).

$C_{34}H_{34}O_6N_4(C_2H_5)_4$. Ber. C 70.98, H 7.62, C₂H₅ 16.34.

Gef. » 70.66, » 7.7, » 15.71.

II. Zur Einwirkung von Diazo-methan auf Krystallviolett, dessen Analyse die Reinheit des Präparats ergeben hatte, wurde 1 g desselben in 100 ccm reinem Aceton gelöst und in diese Lösung das aus 2.5 ccm Nitroso-methylurethan entwickelte Diazo-methan geleitet, wobei lebhafte Gasentwicklung eintrat. Durch Auffangen der Gase in einer alkoholischen Lösung von Trimethylamin wurde nachgewiesen, daß in ihnen Methylchlorid vorhanden war. In der violetten Acetonlösung trat ein Farbumschlag in rot ein, schließlich erschien sie vom überschüssigen Diazo-methan gelb gefärbt. Nach eintägigem Stehen wurde das Aceton abdestilliert, wobei sich die gelbe Flüssigkeit wieder blau färbte. Der Rückstand stellte ein blaugraues Pulver im Gewicht von 0.95 g vor und konnte durch Waschen mit Wasser und Auskochen mit Alkohol gereinigt werden, wonach 0.8 g farblose Täfelchen der bei 173—174° schmelzenden Leukobase zurückblieben.

0.1676 g Sbst. (100°): 0.000 g AgCl. — 0.1290 g Sbst. (100°): 0.3790 g CO₂, 0.0948 g H₂O.

$C_{25}H_{31}N_3$. Ber. C 80.42, H 8.31.

Gef. » 80.13, » 8.17.

III. Zur Bestimmung der Leitfähigkeit wurde reines α -Hämin resp. Dimethylhämin verwendet.

a) α -Hämin. 0.1172 g Sbst. (90°): 0.2702 g CO_2 , 0.0545 g H_2O . — 0.0957 g Sbst. (90°): 0.0206 g AgCl.

$C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$. Ber. C 62.63, H 4.9, Cl 5.43.

Gef. » 62.87, » 5.16, » 5.32.

b) Dimethyl-hämin. 0.1905 g Sbst. (90°): 0.4430 g CO_2 , 0.0915 g H_2O , 0.0230 g Fe_2O_3 . — 0.0863 g Sbst. (i. V.): 0.0593 g AgJ (Zeisel). — 0.1066 g Sbst. (90°): 0.0223 g AgCl (Carius).

$C_{34}H_{30}(CH_3)_2O_4N_4FeCl$. Ber. C 63.57, H 5.29, Fe 8.24, Cl 5.22, CH_3 4.4.

Gef. » 63.42, » 5.37, » 8.45, » 5.17, » 4.38.

Als Lösungsmittel wurde trocknes reines Pyridin benutzt, dessen Leitfähigkeit nie mehr als $2 \cdot 10^{-7}$ betrug. Als Elektroden dienten frisch platiniierte Platin-Elektroden, die Widerstandskapazität des Leitgefäßes (c) war 0.4236.

Zur Ausführung der Versuche wurden Lösungen von 0.05, 0.025, 0.0125 und 0.00625 g des Hämins in je 16 g Pyridin hergestellt; die Messungen wurden nach einer Stunde wiederholt, wobei genaue Übereinstimmung mit den bei Beginn der Messung ermittelten Werten festgestellt wurde, somit hat eine chemische Veränderung der Farbstofflösung nicht stattgefunden.

a) α -Hämin. $T = 25^\circ$

ν	μ	κ
208.48	6.7127	0.0000322
416.96	9.4233	0.0000226
833.92	14.0932	0.0000169
1667.84	19.4134	0.0000114

b) Dimethyl-hämin. $T = 25^\circ$.

ν	μ	κ
217.44	5.2338	0.0000241
434.88	7.4103	0.0000170
869.74	3.0094	0.0000003

1739.52 wegen Mangel an größeren Widerständen nicht mehr meßbar.

Das Dimethyl-hämin verhält sich also zunächst ganz analog wie das Hämin, erleidet dann aber durch steigende Verdünnung eine Umwandlung, die darin bestehen muß, daß das Chlor in das Kation eintritt.

Stuttgart, am 16. Febr. 1920.