

ständig und schmolz bei 215—216° ohne Gasentwickelung. Zum Vergleiche aus Trimethylen-1.1.2.3-tetracarbonsäure hergestellte trans-1.2.3-Trimethylen-tricarbonsäure zeigte den Schmp. 219°; das Gemenge aus gleichen Theilen beider Präparate schmolz bei 216—217°. Hierdurch ist die Identität bewiesen. Die Ausbeute an reiner Trimethylencarbonsäure war in Folge der ungünstigen Eigenschaften derselben so gering, dass von einer Analyse Abstand genommen werden musste.

**153. M. Nencki und J. Zaleski:** Ueber die Reductionsprodukte des Hämins durch Jodwasserstoff und Phosphoniumjodid und über die Constitution des Hämins und seiner Derivate.  
[Aus dem chemischen Laboratorium des Instituts für experimentelle Medicin in Petersburg.]

(Eingegangen am 25. März 1901.)

Wie bekannt, haben Schunk und Marchlewski<sup>1)</sup> gefunden, dass durch Erhitzen verschiedener Derivate des Chlorophylls, namentlich aber des Phylloctaonins mit Alkalien ein rother Farbstoff entsteht, den sie Phylloporphyrin nannten. Den Analysen dieser Autoren zufolge hat das Phylloporphyrin die Zusammensetzung C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ON<sub>2</sub> und ist dem Hämatoporphyrin, C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>, von Nencki und Sieber nahe verwandt. Schunk und Marchlewski<sup>2)</sup> vermuten, dass beide Substanzen vielleicht in einem Verhältnisse zu einander stehen, wie beispielsweise das Purpurin zum Oxyanthra-chinon. In der That haben wir in einer vor Kurzem publicirten Arbeit gezeigt, dass das Hämatoporphyrin zwei durch Alkyle er-setzbare Wasserstoffe enthält und folglich als eine Dioxyverbindung des Phylloporphyrins aufgefasst werden kann<sup>3)</sup>.

Die hohe Bedeutung, welche die genetische Verwandschaft des Blatt- und des Blut-Farbstoffes in der Entwicklungsgeschichte organisirter Wesen hat, wurde von dem Einen von uns<sup>4)</sup> vor einigen Jahren in diesen Berichten auseinandergesetzt, und wir erachten es als eine wichtige Aufgabe der physiologischen Chemie, die Ueber-führung des einen der beiden Farbstoffe in den anderen, wodurch die nahe verwandschaftliche Beziehung beider direct nachgewiesen wäre, zu bewerkstelligen.

Um dieses Ziel zu erreichen, kann man zwei Wege eirschlagen. Entweder wäre durch Oxydation des Phylloporphyrins sein Dioxy-product darzustellen, oder umgekehrt durch Reduction das Hämatoporphyrin in Phylloporphyrin überzuführen.

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 284, 81 u. 290, 306.

<sup>2)</sup> l. c.

<sup>3)</sup> Zeitschr. für physiol. Chem. 30, 428 [1900].

<sup>4)</sup> Diese Berichte 29, 2877 [1896].

Das Phylloporphyrin ist ein schwer zugänglicher Körper und seine Darstellung in einigermaassen grösseren Quantitäten kaum zu erschwingen. Viel leichter, wenn auch kostspielig, war die Darstellung des Hämatoporphyrins aus Hämin, und in der oben citirten Arbeit haben wir bereits über einige, die Reduction des Hämatoporphyrins bezweckende, erfolglose Versuche berichtet.

Im vorigen Herbst haben wir diese Untersuchungen wieder aufgenommen, wobei wir von einer schon früher<sup>1)</sup> gemachten Beobachtung ausgingen, dass, wenn bei der Darstellung des Hämatoporphyrins statt bromwasserstoffhaltigen Eisessigs jodwasserstoffhaltiger angewendet wird, dann kein Hämatoporphyrin, sondern ein jodhaltiges amorphes Product entsteht. Zur Darstellung dieser jodhaltigen Substanz hat sich folgendes Verfahren als zweckmässig erwiesen:

Je 5 g Roh-Acethämin<sup>2)</sup> werden in einem trocknen Kolben mit 75 g Eisessig und 75 g Jodwasserstoff, spec. Gewicht 1.7, oder, was dasselbe ist, 45 ccm der Jodwasserstoffsäure auf dem Wasserbade, unter häufigem Umrühren, erwärmt. Das Hämin geht alsbald in Lösung über, und nach etwa 10 Minuten langem Erwärmen hat die Flüssigkeit die schön rothe Farbe des Hämatoporphyrins angenommen. Ist alles Hämin gelöst, so wird die klare Lösung mit viel Wasser versetzt, wobei die jodhaltige Substanz in amorphen, rothen Flocken ausfällt. Der Niederschlag wird auf ein Filter gebracht, vollkommen mit Wasser ausgewaschen, auf Fliesspapier getrocknet und am besten durch Auflösen in heissem Methylalkohol gereinigt. Beim Erkalten der heiss filtrirten, methylalkoholischen Lösung scheidet sich dieses Product in rothen amorphen Körnern aus. Diese jodhaltige Substanz enthält kein Eisen, ihre Lösungen zeigen die Farbe des Hämatoporphyrins und auch spektroskopisch haben sie die gleichen Absorptionsbänder. Krystallinische Verbindungen haben wir aus ihr nicht erhalten; dagegen fanden wir, dass, wenn sie von neuem mit jodwasserstoffhaltigem Eisessig und unter Zusatz von Phosphoniumjodid auf dem Wasserbade erwärmt wird, sie in einen krystallinischen, jodfreien Körper übergeht, der mit Mineralsäuren krystallinische Salze giebt. Wir werden diesen Körper, weil er nach der Formel:  $C_{16}H_{18}O_2N_2$  zusammengesetzt ist und folglich in der Mitte zwischen dem Phylloporphyrin und dem Hämatoporphyrin steht, Mesoporphyrin nennen.

Viel vortheilhafter, als aus dem jodhaltigen Körper, wird das Mesoporphyrin nach folgendem Verfahren direct aus dem Hämin dargestellt.

Rauchende Jodwasserstoffsäure vom spec. Gewicht 1.96 wird mit Wasser, im Verhältniss von 3 Vol. Säure auf 1 Vol. Wasser, ver-

<sup>1)</sup> M. Nencki u. N. Sieber, Wiener Monatshete f. Chem. 9, 91 [1888].

<sup>2)</sup> Vergl. Zeitschr. für physiol. Chem. 30, 397 [1900].

dünnt. Das spec. Gewicht der dadurch resultirenden Säure ist = 1.74. Je 5 g des Roh-Acethämins werden mit 40 ccm solcher Säure und 75 ccm Eisessig auf dem Wasserbade unter häufigem Umrühren erwärmt, bis alles Hämin in Lösung gegangen ist, was etwa nach 10—15 Minuten der Fall ist. Jetzt wird PH<sub>4</sub>J in kleinen Stückchen und unter fortwährendem Umrühren und Erwärmern eingetragen, wobei die dunkelrothe Farbe immer heller wird. Nach weiterem, etwa 15 Minuten langem Erwärmen ist die Farbe der Flüssigkeit intensiv hellrot, in dünner Schicht mit gelblichem Stich, etwa wie arterielles Blut. Wenn eine abgegossene Probe, mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, klar bleibt und keinen Niederschlag giebt, ist die Reaction beendet. Man verbraucht bis dahin etwa 3 g PH<sub>4</sub>J.

Die Flüssigkeit wird jetzt mit dem gleichen Vol. Wasser versetzt und in 1.5—2 L Wasser hineinfiltrirt. Es entsteht sofort ein rother Niederschlag, der durch Zusatz von Natronlauge, bis aller Jodwasserstoff neutralisiert ist, sich noch vermehrt. Dieser Niederschlag wird sofort abfiltrirt und anfangs auf dem Filter, später durch Decantation so lange gewaschen, bis das Waschwasser mit Silbernitrat gar keine oder höchstens minimale Opalescenz giebt. Der ausgewaschene Niederschlag wird in 1.5 L kochenden Wassers vertheilt und mit soviel Salzsäure versetzt, dass die Lösung etwa 2.5 pCt. Salzsäure enthält. Der Farbstoff wird dadurch mit Hinterlassung eines geringen Rückstandes gelöst. Die heiss filtrirte, tief violetroth gefärbte Lösung wird auf dem Wasserbade soweit verdunstet, bis sich die Oberfläche der Flüssigkeit mit einer Krustenschicht von braunrothen mikroskopischen Nadeln bedeckt. Man lässt jetzt erkalten, filtrirt den nach 24-stündigem Stehen in der Kälte abgeschiedenen, kristallinischen Niederschlag ab und wäscht ihn mit 5-prozentiger Salzsäure so lange nach, bis das Filtrat nahezu farblos abläuft. Die so erhaltenen Krystalle sind noch stark mit amorphen dunklen Körnern vermengt und werden erst nach 3—4-maligem Umkrystallisiren aus heißer, 2.5-prozentiger Salzsäure ganz homogen. Ein 4-mal umkrystallisiertes Präparat erwies sich als frei von Jod, Eisen und Phosphor und ergab, anfangs auf Fliesspapier, sodann im Vacuumexsiccatore über Schwefelsäure und Natronstückchen bis zu constantem Gewichte getrocknet, bei der Verbrennung folgende Zahlen:

<sup>1</sup> 0.2953 g Sbst.: 0.6825 g CO<sub>2</sub>, 0.1698 g H<sub>2</sub>O. — 0.2164 g Sbst.: 16.4 ccm N (18.7°, 756 mm). — 0.3122 g Sbst.: 0.1421 g AgCl.

0.2665 g Sbst.: 0.6148 g CO<sub>2</sub>, 0.1485 g H<sub>2</sub>O. — 0.2098 g Sbst.: 16.6 ccm N (19.7°, 741 mm). — 0.2449 g Sbst.: 0.1120 g AgCl.

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>.HCl. Ber. C 62.64, H 6.19, N 9.13, Cl 11.58.

Gef. » 63.04, » 6.39, » 8.83, » 11.26.

und » 62.92, » 6.19, » 8.88, » 11.31.

Um aus dem salzauren Salze das freie Mesoporphyrin zu erhalten, wird das Erstere in wenig überschüssiger, etwa 1-proc. Kali- oder Natron-Lauge gelöst und die filtrirte Lösung durch Essigsäure gefällt. Es entsteht dadurch ein voluminöser, amorpher, dunkel gefärbter Niederschlag, der hartnäckig Chlor zurückhält und den Analysen zufolge ein Hydrat des Mesoporphyrins ist. Wird dieser Niederschlag, noch feucht, mit heissem Alkohol übergossen und kurze Zeit damit erwärmt, so verwandelt er sich alsbald in ein rothes, äusserst fein krystallinisches Pulver. Die Krystalle sind so klein, dass ihre krystallinische Structur nur wegen ihrer starken Doppelbrechung im polarisierten Lichte erkannt wurde, und gehen, selbst durch gehärtete Filter theilweise durch. Das abfiltrirte und mit Alkohol gewaschene Krystallpulver ergab nach dem Trocknen im Vacuum folgende Zahlen:

0.1497 g Sbst.: 0.3921 g CO<sub>2</sub>, 0.0916 g H<sub>2</sub>O. — 0.2284 g Sbst.: 20.4 ccm N (15.5°, 765 mm).

und ein Präparat von einer anderen Darstellung:

0.1959 g Sbst.: 0.5092 g CO<sub>2</sub>, 0.1165 g H<sub>2</sub>O. — 0.2161 g Sbst.: 18.8 ccm N (17°, 757 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 71.11, H 6.66, N 10.37.  
Gef. » 71.43, 70.89, » 6.79, 6.61, » 10.54, 10.03.

Das Mesoporphyrin ist in seinen Eigenschaften dem Hämatoporphyrin sehr ähnlich. Im Capillarröhrchen schmilzt es über 340° nicht. In Wasser ist es unlöslich und nur wenig löslich in Alkohol und Aether; leicht löslich ist es in Alkalien; weniger, jedoch erheblich mehr als in Alkohol, in verdünnten Mineralsäuren, doch nimmt in Salzsäure mit zunehmendem Säuregehalt die Löslichkeit beträchtlich ab. Die alkalischen Lösungen haben braunrothe Farbe, die sauren sind ähnlich wie die Hämatoporphyrinlösungen schön roth, doch zeigen sie im durchfallendem Lichte mehr amethyst-violette Nuance mit rother Fluorescenz. Auch die Krystalle des salzauren Salzes sind dem salzauren Hämatoporphyrin sehr ähnlich, nur sind sie kleiner; selbst beim langsamem Krystallisiren haben wir nie längere, biegsame Nadeln, wie vom salzauren Hämatoporphyrin, erhalten.

Wie die Krystalle des salzauren Hämatoporphyrins, werden auch die des Mesoporphyrins durch Wasser zersetzt. Wird die alkoholische Lösung des salzauren Salzes mit verdünnter, alkoholischer Lösung von Natrium-, Kalium- oder Ammonium-Acetat versetzt, so werden etwas grössere Krystalle, anscheinend des freien Mesoporphyrins, erhalten; wenigstens gaben die mit Ammonium-Acetat erhaltenen Krystalle Zahlen, welche der Formel des freien Mesoporphyrins entsprechen. Bei sehr langsamem Krystallisiren einer so bereiteten alkoholischen Lösung erhielten wir grössere, rothe, rhombische Krystalle, die in ihrer Form und ihrer Farbe lebhaft an die Hämatoidinkrystalle,

wie sie in den Blutextravasaten gefunden werden, erinnerten. Zink-, Kupfer-, Blei- und Silber-Acetat geben mit der sauren Lösung des Mesoporphyrins rothe, amorphe, in Wasser und Alkohol unlösliche Niederschläge.

Spektroskopisch ist das Mesoporphyrin vom Hämatoporphyrin sowohl in neutraler, wie alkalischer, oder saurer Lösung, nicht zu unterscheiden. Die Absorptionsbänder resp. ihre Wellenlänge sind bei beiden Farbstoffen identisch.

Allem Anschein nach ist das Mesoporphyrin bedeutend reactionsfähiger als das Hämatoporphyrin. Mit verdünnter Salpetersäure entsteht damit zuerst eine krystallinische Verbindung, vermutlich das salpetersaure Salz. Beim langsamem Verdunsten der salpetersauren Lösung entstehen roth gefärbte Krystalle von ganz anderer Form, offenbar schon ein Oxydationsproduct des Mesoporphyrins. Die rothe Lösung des salzauren Mesoporphyrins wird durch Zusatz von starker Salpetersäure grün. Wir haben den grünen Farbstoff zu isoliren gesucht und gefunden, dass er am besten durch Oxydation der salzsauren Lösung mit Wasserstoffsuperoxyd erhalten wird. Zu einer klaren, salzsauren Lösung des Mesoporphyrins wird in kleinen Portionen eine Mischung von 100 ccm Salzsäure, spec. Gewicht 1.19, mit 4 ccm 2-proc. Wasserstoffsuperoxydlösung unter Umrühren zugesetzt. Die schön rothe Lösung wird dadurch anfangs dunkelpurpurviolet, später dunkelgrün. Man unterbricht den Zusatz der Oxydationslösung, sobald die Flüssigkeit in dünner Schicht nur noch schwach röthliche Nuance zeigt. Beim ruhigen Stehen beginnt alsbald die Abscheidung dunkelgrün gefärbter, mikroskopischer Krystallnadeln. Ein Ueberschuss von Wasserstoffsuperoxyd oder Erwärmen hat zur Folge, dass den Krystallen auch amorphe, mehr gelbliche Flocken beigemischt sind. Die nach 24-stündigem Stehen abfiltrirten, mit 3-proc. Salzsäure nachgewaschenen und im Vacuum über Schwefelsäure und Natronhydrat getrockneten Krystalle ergaben mit der Formel  $C_{16}H_{18}O_3N_2Cl_2$  ziemlich übereinstimmende Zahlen. In Alkalien sind die Krystalle leicht löslich, doch wird daraus durch Säuren nur ein amorpher, grüner Farbstoff abgeschieden. Uebrigens werden die Krystalle schon durch Waschen mit Wasser zersetzt. Dem Anschein nach ist dieser Körper das salzaure Salz des Monochlorhämatoporphyrins,  $C_{16}H_{17}ClO_3N_2.HCl$ . Wir haben bis jetzt nur eine einzige Analyse der unter dem Mikroskope nicht absolut reinen Krystalle ausgeführt und werden daher erst später genauere Angaben über Zusammensetzung und Eigenschaften dieses grünen Farbstoffes machen können. Besonderes Interesse werden die Versuche haben, welche die Entfernung von einem Sauerstoffatom aus dem Mesoporphyrin bezeichnen. Wir hoffen, dass, nachdem der halbe Schritt zur Darstellung des

Phylloporphyrins geschehen, uns auch die Entziehung dieses Sauerstoffs gelingen wird.

Wir möchten noch bemerken, dass, statt aus dem Rohproducte zuerst das salzaure Salz darzustellen, man auch umgekehrt, und zwar mit Vortheil, zuerst das freie Mesoporphyrin und daraus das salzaure Salz bereiten kann. Zu dem Zwecke wird das gut ausgewaschene Rohproduct in verdünnter Natronlauge gelöst und das Filtrat mit Essigsäure gefällt. Der durch Waschen mit Wasser von der Essigsäure befreite voluminöse Niederschlag wird zwischen Fliesspapier abgepresst und noch feucht mit 96-proc. Alkohol auf dem Wasserbade erwärmt. Der nach dem Erkalten abgeschiedene, körnige Niederschlag ist zwar amorph, giebt aber mit viel Wasser aufgekocht und nach Zusatz von Salzsäure heiss filtrirt ein viel reineres, salzaures Salz, aus welchem dann nach der oben gegebenen Vorschrift das freie Mesoporphyrin krystallinisch erhalten wird.

Die Ausbeute an Mesoporphyrin ist nicht gross. Selbst bei gut gelungener Operation haben wir nicht mehr als 20 pCt. vom Gewichte des angewandten Hämins erhalten. Stets entsteht dabei in wechselnder Menge ein rothbraunes, amorphes Product. Bei zu kurzem Erwärmen oder geringerem Zusatz von PH<sub>4</sub>J wird ausserdem die in erster Phase entstehende, jodhaltige Verbindung erhalten. Längeres Erwärmen oder grösserer Zusatz von PH<sub>4</sub>J hat die Bildung eines mit Wasserdämpfen flüchtigen, sauerstofffreien Körpers zur Folge, auf den wir gleich zurückkommen werden. Von grosser Bedeutung ist dabei die Concentration des verwendeten Jodwasserstoffs. Schon die käufliche Säure vom spec. Gewicht 1.7 giebt immer eine schlechtere Ausbeute an Mesoporphyrin. Bei Anwendung rauchender Jodwasserstoffsäure vom spec. Gewicht 1.96 ist der eben erwähnte, flüchtige Körper das einzige Reductionsproduct des Hämins. Bei wiederholten Versuchen, in welchen wir das relative Verhältniss von Hämmin, Eisessig, JH und PH<sub>4</sub>J variierten, hat uns folgendes Verfahren die günstigste Ausbeute von dem flüchtigen Producte gegeben.

5 g Acethamin, 100 g Eisessig und 100 g Jodwasserstoffsäure, spec. Gew. 1.96, werden auf dem Wasserbade erwärmt; sobald ein Theil des Hämins in Lösung gegangen ist, werden allmäthlich, in kleinen Stückchen, 8—9 g PH<sub>4</sub>J, unter stetigem Umrühren eingetragen. Die Flüssigkeit nimmt von Anfang an nicht die schön rothe Färbung des Mesoporphyrins, sondern eine bräunliche Nuance an, die gegen Ende der Operation gelblich wird. Nach etwa 1/2-stündigem Erwärmen wird die Flüssigkeit mit dem 4—5-fachen Vol. Wasser versetzt, wobei die Lösung nur schwach gelblich gefärbt und ganz klar bleibt. Sie wird jetzt in einen mit Kühler und kleinem Scheidetrichter versehenen Kolben gebracht. Durch den Scheidetrichter lässt man die berechnete Menge Natronlauge, um allen Jodwasserstoff und den grössten Theil der

Essigsäure zu binden, hinzufiessen, schliesst den Scheidetrichter ab und erhitzt zum Kochen. In den ersten Portionen des Destillates ist die flüchtige Substanz als ein farbloses, auf dem Wasser schwimmendes Oel, von eigenthümlichem, gleichzeitig an Skatol und Naphtalin erinnerndem, aber nicht lange anhaftendem Geruch, enthalten. Leider verändert sich dieser Körper an der Luft so rasch, dass bei den kleinen Quantitäten des verarbeiteten Hämins wir bis jetzt nicht in der Lage waren, grössere Mengen davon darzustellen und die Substanz als solche zu analysiren. Dagegen ist es uns gelungen, durch die Darstellung einiger Salze ihre Zusammensetzung und ihre wichtigsten Eigeuschaften zu ermitteln.

Dieses flüchtige Oel ist in Wasser wenig löslich. Die Lösung färbt einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspahn intensiv roth, als Zeichen, dass der Körper ein Pyrrolderivat ist; aus weiter unten anzuführenden Gründen werden wir die Substanz Hämopyrrol nennen. Ihre wässrige Lösung giebt mit Sublimatlösung ein Quecksilberdoppelsalz in Form eines amorphen, weissen Niederschlages, der in Alkohol löslich, in Wasser aber völlig unlöslich ist. Dieses Doppelsalz wurde durch Waschen mit Wasser von überschüssigem Sublimat befreit; anfangs auf Fliesspapier, sodann im Vacuum über Schwefelsäure bis zu constantem Gewichte getrocknet und analysirt. Da die trockne Substanz in wässriger Salzsäure sich nur theilweise, mit Hinterlassung eines braunen, amorphen Rückstandes löste, so wurde sie in 96-prozentigem Alkohol, unter Zusatz von etwas Salzsäure gelöst und die klare Lösung mit eiskaltem Schwefelwasserstoffwasser gefällt. Das abgeschiedene Schwefelquecksilber wurde mit eiskaltem Wasser, dann mit Alkohol gewaschen und bei 105° getrocknet. Das Salz enthält ausser Quecksilber auch Chlor. Die Kohlenstoff- und Wasserstoff-Bestimmung wurde daher durch vorsichtige Verbrennung mit Bleichromat ausgeführt. Das Chlor wurde in einer besonderen Probe nach Carius bestimmt.

Die Analysen ergaben, dass dieses Salz nach der Formel:  $(C_8H_{12}N)_2Hg(HgCl_2)_4$  zusammengesetzt ist, wie aus der folgenden Zusammenstellung hervorgeht:

0.2950 g Sbst.: 0.1373 g CO<sub>2</sub>, 0.0457 g H<sub>2</sub>O. — 0.8342 g Sbst.: 5.95 ccm N (19.9°, 747 mm). — 0.3048 g Sbst.: 0.2278 g AgCl. — 0.2296 g Sbst.: 0.1753 g HgS.

$C_{16}H_{24}N_2Cl_8Hg_5$ . Ber. C 12.56, H 1.57, N 1.83, Cl 18.68, Hg 65.44.

Gef. » 12.72, » 1.72, » 2.01, » 18.48, » 65.85.

Im Capillarrohr erhitzt, sintert dieses Salz gegen 70° stark zusammen und färbt sich beim weiteren Erhitzen immer dunkler. Gegen 90° wird ein dunkler Tropfen sichtbar, ohne dass die Substanz ganz geschmolzen wäre; offenbar ist bei dieser Temperatur das Salz ganz zersetzt.

Mit Pikrinsäure gibt das Hämopyrrol eine krystallinische Verbindung, die am zweckmässigsten auf folgende Weise bereitet wird:

Da das Hämopyrrol sehr flüchtig ist und schon mit den ersten Wassertropfen in die Vorlage übergeht, so wird die Destillation so lange fortgesetzt, bis das anfangs übergegangene Oel in dem übergegangenen Wasser zum grössten Theil gelöst ist und nur wenige Oeltropfen auf der Oberfläche schwimmen. Das Destillat wird jetzt mit warmer, gesättigter Pikrinsäurelösung versetzt und auf 0° abgekübt. Als bald beginnt die Abscheidung des Pikrats, das in gelben Nadeln oder sechseitigen Blättchen krystallisiert. Wir versuchten das abfiltrirte und an der Luft auf Fliesspapier getrocknete Salz durch Unkrystallisiren aus heissem Wasser zu reinigen, beim Erwärmen damit zersetzte sich das Salz aber vollständig. Aus heissem Benzol konnte es dagegen sehr gut umkrystallisiert werden. Die Analysen des im Vacuum über Schwefelsäure bis zu constantem Gewichte getrockneten Pikrates ergaben, dass es nach der Formel:  $C_8H_{13}N \cdot C_6H_9(NO_2)_3OH$  zusammengesetzt ist.

0.2475 g Sbst.: 0.4322 g  $CO_2$ , 0.1118 g  $H_2O$ . — 0.2585 g Sbst.: 35 ccm N ( $10^0$ , 771 mm).

$C_8H_{13}N \cdot C_6H_9(NO_2)_3OH$ . Ber. C 47.73, H 4.55, N 15.72.

Gef. » 47.62, » 5.01, » 16.10.

Im Capillarröhrchen schmilzt das Pikrat bei  $108^0$  und zersetzt sich unter schwacher Verpuffung gegen  $125^0$ .

Aus den Analysen dieser beiden Salze geht hervor, dass das Hämopyrrol die Zusammensetzung  $C_8H_{13}N$  hat. In verdünnten Mineralsäuren ist es löslich, nicht aber in Essigsäure. Krystallinische Salze mit den Ersteren konnten wir nicht erhalten. Alle diese Eigenschaften sprechen dafür, dass der Körper ein Pyrrolderivat ist, und die Zusammensetzung des Quecksilbersalzes zeigt, dass es der Imidwasserstoff ist, der durch Metall ersetzt wurde.

An der Luft färbt sich das Hämopyrrol in kurzer Zeit roth. Der hier zuerst entstehende Farbstoff ist das hämatogene Urobilin — die Ursache der Urobilinurie nach Blutergüssen —. Schon nach zweitägigem Stehen bei Zimmertemperatur an der Luft enthält die wässrige Lösung des Hämopyrrols Urobilin. Wird die schön rosa gefärbte Lösung mit Ammoniak alkalisch gemacht, so färbt sie sich gelb und, falls noch unverändertes Hämopyrrol vorhanden ist, wird die Lösung milchig getrübt. Durch Zusatz minimaler Mengen einer ammoniakalischen Zinklösung wird die gelbe Farbe schön rosa mit prächtig grüner Fluorescenz. Die Lage des Absorptionsbandes im Spectrum dieses Urobilins ist identisch mit dem des aus Bilirubin dargestellten Urobilins, wie wir dies durch Vergleich der beiden Absorptionsspectra constatirt haben. Wie zu erwarten war, wird das Hämopyrrol auch vom Thierkörper als Urobilin ausgeschieden.

Ein gesundes, männliches Kaninchen, 2.2 Kilo schwer, dessen Harn 4 Tage vorher täglich auf Indican und Urobilin mit negativem Resultate geprüft wurde, erhielt, nachdem die Harnblase kurz vorher entleert worden, subcutan circa 0.05 g Hämopyrrol in 40 ccm Wasser. Schon nach 3 Stunden enthielt der mit Katheter entnommene Harn etwas Urobilin. Die Hauptmenge des Urobilins wurde in der 3. bis 10. Stunde ausgeschieden, und das Urobilin verschwand aus dem Harne erst nach 46 Stunden. Bekanntlich tritt nicht allein nach grösseren Blutergüssen, sondern schon nach kleineren Blutextravasaten Urobilin im Harne auf. Der Ursprung dieses Urobilins wird auf die Zersetzung des ausgetretenen Blutfarbstoffs zurückgeführt, und diese Urobilinurie, zum Unterschiede von der vom Gallenfarbstoff herstammenden hepatogenen Urobilinurie, als hämatogene Urobilinurie bezeichnet. Die rothen, später blauen und grünen Flecke, welche nach kleineren, oberflächlichen Blutextravasaten auf der Haut, Jedermann bekannt sind, zeigen die einzelnen Phasen der allmählichen Zersetzung des Blutfarbstoffes an, die wir jetzt alle, auch ausserhalb des Organismus, durch abwechselnde Oxydation und Reduction hervorrufen können. Interessant ist es, dass die Reduction des Blutfarbstoffes im Organismus offenbar bis zur Bildung des Hämopyrrols, der Muttersubstanz des Urobilins, führt. Wir werden die physiologische Wirkung des Hämopyrrols, das den ersten Versuchen zufolge nicht ungiftig ist, einer genaueren Untersuchung unterwerfen. Indican tritt bei Kaninchen, nach Injection des Hämopyrrols, im Harne nicht auf.

Nach längerem (mehrwochentlichem) Stehen des Hämopyrrols an der Luft, allem Anscheine nach durch weitere Oxydation des Urobilins, entsteht ein violetter Farbstoff, der noch den Absorptionsstreifen des Urobilins zeigt, aber mit ammoniakalischer Zinklösung nicht mehr fluorescirt.

Das durch Reduction mittels Natriumamalgam aus Bilirubin erhaltene Urobilin (Hydrobilirubin) bat nach den Analysen Maly's<sup>1)</sup> die Zusammensetzung  $C_{32}H_{40}O_7N_4$ . Die Eigenschaften des Urobilins aus Bilirubin und des Urobilins aus Blutfarbstoff sind in jeder Hinsicht sehr ähnlich und die beiden Körper höchst wahrscheinlich isomer. Wenn daher aus Hämopyrrol Urobilin entsteht, so müssen unter Sauerstoffaufnahme und Wasserabspaltung vier Moleküle Hämopyrrol zu einem Molekül Urobilin, nach der Gleichung:  $(C_8H_{18}N)_4 + O_{13} = C_{32}H_{40}O_7N_4 + 6H_2O$  zusammentreten.

Das Hämin wird durch Bromwasserstoff fast quantitativ in zwei Moleküle Hämatoporphyrin gespalten; folglich muss auch das Hämo-

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 163, 77—95 [1872] und Maly's Jahresberichte 5, 232 1872.

resp. Meso-, resp. Phyllo-Porphyrin aus zwei Molekülen Hämopyrrol bestehen.

Würde die Ausbeute an Hämopyrrol mehr als 50 pCt. betragen, so wäre damit bewiesen, dass wirklich das Hämin durch Verkettung von vier Hämopyrrolmolekülen gebildet wird. Der Umstand, dass die Reduction des Hämins durch JH und PH<sub>4</sub>J in den oben angegebenen Verhältnissen ganz glatt vor sich geht, und wir nach dem Abdestilliren des Hämopyrrols in dem Kolbenrückstand kein anderes Product mehr gefunden haben, spricht auch zu Gunsten dieser Annahme. Wir haben sie jedoch experimentell beweisen wollen, und da die Quecksilberverbindung des Hämopyrrols in Wasser unlöslich ist, so haben wir abgewogene Mengen des Acethämins nach der Reduktion mit JH und PH<sub>4</sub>J aus schwach essigsaurer, in anderen Versuchen aus schwach alkalischer Lösung, so lange destillirt, bis das Destillat mit Sublimatlösung keine Trübung mehr zeigte. Aus einem aliquoten Theil des Destillats wurde das Hämopyrrol gefällt und der Niederschlag nach dem Trocknen gewogen. Die grösste Menge Hämopyrrol wurde aus den schwach essigsauren Lösungen erhalten und betrug 32 pCt. von der theoretisch zu erwartenden Menge. Wurde die Reduktionslösung mit Alkali übersättigt, so war die Ausbeute stets geringer und betrug ceteris paribus 20—25 pCt. Wir konnten unsere Annahme durch diese Bestimmung nicht bestätigen. Allem Anschein nach wird beim Erhitzen, namentlich der alkalischen Lösung, ein Theil des Hämopyrrols zerstört. Nach Abdestilliren des Hämopyrrols färbt sich der Kolbeninhalt beim Stehen an der Luft immer dunkler, und an der Oberfläche bildet sich in geringer Menge eine amorphe, grünlich gefärbte, harzige Substanz. Möglicherweise wird nicht alles Hämopyrrol durch Quecksilberchlorid ausgefällt und ein Theil der Base an die frei gewordene Salzsäure gebunden. Wir wollen demnächst diese Frage experimentell entscheiden. Dafür, dass das Hämin aus 4 Molekülen Hämopyrrol besteht, spricht auch der Umstand, dass W. Küster<sup>1)</sup> bei der Oxydation des Hämatins mit Chromsäure mehr als 50 pCt. Hämatinsäure erhalten hat.

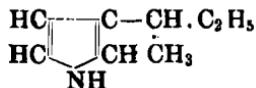
Unter dem Vorbehalt, dass unsere Vermuthung sich durch spätere Untersuchung bestätigt, können wir schon jetzt ein ungefähres Bild von dem chemischen Bau des Hämins und der Porphyrine entwerfen, wodurch Anhaltspunkte für weitere Forschungen gegeben werden.

Das Hämopyrrol ist entweder ein Hexahydroindol, oder die mit dem Pyrrolkern verbundene C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-Gruppe bildet eine offene Kette, d. h. das Hämopyrrol könnte ein Butyl- oder Methylpropyl-Pyrrol u. s. w. sein. Unter der Voraussetzung, dass das Hämopyrrol ein Hexahydroindol ist, haben wir es durch gelinde Oxydation in Indol

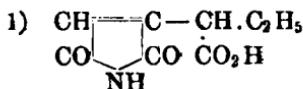
<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 315, 177 [1901].

zu verwandeln gesucht. Der Erfolg war ein negativer; auch das von Tafel<sup>1)</sup> zum Dehydrogenisiren des Piperidins und des Tetrahydrochinolins angewandte Silber- resp. Quecksilber-Acetat hat uns mit Hämopyrrol keine Spur von Indol gegeben. Alle unsere Versuche sprechen mehr zu Gunsten der Annahme, dass das Hämopyrrol entweder ein Butyl- oder ein Methylpropyl-Pyrrol ist.

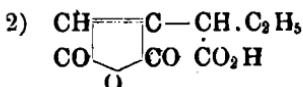
Nachdem wir das Hämopyrrol aufgefunden hatten, wurde es ungleich klar, dass es in naher Beziehung zu den Küster'schen Hämatinsäuren stehen muss. Von ganz anderen Gesichtspunkten ausgehend, sind wir zu der gleichen Ansicht wie auch Küster<sup>2)</sup> gekommen, dass die Hämatinsäuren durch die Oxydation des Pyrrolkerns entstehen. Maassgebend dafür, welches Kohlenstoffatom ausser den beiden Pyrrolkohlenstoffen zu Carboxyl oxydiert wird, ist die Beobachtung von Kölle<sup>3)</sup>, wonach das Anhydrid der Küster'schen dreibasischen Säure  $C_8H_9O_5$  durch JH zu der Säure  $C_8H_{11}O_6$  reducirt wird, welche den gleichen Schmelzpunkt und sonstige Eigenschaften wie die von Auwers, Köbner und Meyenburg<sup>4)</sup> synthetisch dargestellte Aethyltricarballylsäure hat. Danach müsste das Hämopyrrol folgende Struktur



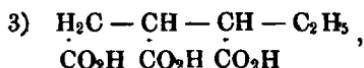
haben, und bei der Oxydation zu der Küster'schen Säure von der Formel  $C_8H_9O_4N$  das Methyl der Seitenkette zu Carboxyl oxydiert werden.



= Partielles Imid der Aethylaconitsäure = Küster'sche Säure  $C_8H_9O_4N$ .



= Partielles Anhydrid der Aethylaconitsäure = Küster'sche Säure  $C_8H_9O_5$ ; aus der Letzteren durch Reduktion:



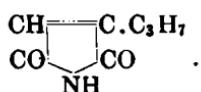
#### Aethyltricarballylsäure von Auwers.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 25, 1620 [1892]. <sup>2)</sup> Ann. d. Chem. 315, 186 [1901].

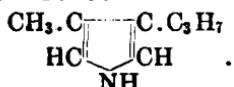
<sup>3)</sup> Dessen Inauguraldissertation. Tübingen 1898.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 24, 310 u. 2897 [1891].

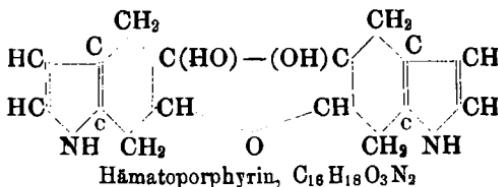
Durch Abspaltung von Kohlensäure geht das Imid  $C_8H_9O_4N$  in das Imid der Propylmaleinsäure über.



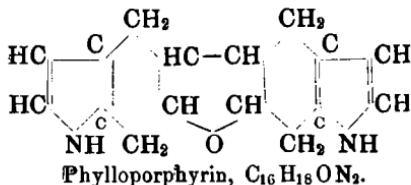
Nach Küster<sup>1)</sup> ist es aber wahrscheinlicher, dass dieses Imid identisch mit dem Imid der Methyläthylmaleinsäure von Fittig ist. Wenn die Ansicht von Küster die richtige ist, und für molekulare Umlagerungen ist auch kein Grund vorhanden, so wäre das Hämopyrrol ein Methylpropylpyrrol,



Welche von den beiden Formeln dem Hämopyrrol zukommt, wird wohl in der nächsten Zukunft entschieden werden; davon wird auch die Vorstellung abhängig sein, die wir über den molekularen Bau des Bilirubins und der drei bis jetzt bekannten Porphyrine haben werden. Ist das Hämopyrrol ein Isobutylpyrrol, so ist die Configuration der Porphyrine durch Verkettung zweier Hämopyrrolmoleküle z. B. nach folgendem Schema sehr einfach zu veranschaulichen:



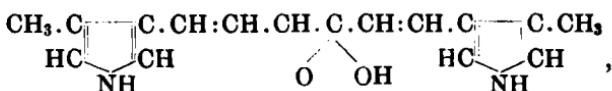
und



Wir wollen jedoch bei der augenblicklich noch mangelhaften Kenntnis der Spaltungsproducte, die Möglichkeit nicht ausschliessen, dass die Porphyrine nicht von einem Butylpyrrol, sondern von einem Methylpyrrol abzuleiten sind. Für die Präexistenz des Methylpyrrols spricht der Umstand, dass diese Farbstoffe aller Wahrscheinlichkeit nach aus einem der Spaltungsproducten des Eiweisses — der chromogenen Gruppe desselben — gebildet werden. Das Indol, das Skatol und die Skatolessigsäure hat der Eine von uns als Spaltungsproducte des Eiweisses

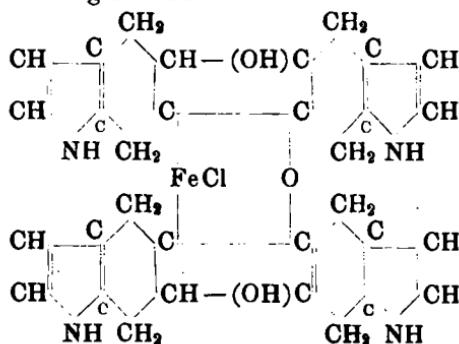
<sup>1)</sup> l. c. 215.

aufgefunden und auf die genetische Beziehung des Blutfarbstoffs, des Gallenfarbstoffs und der thierischen Melanine zu einander und zum Indol hingewiesen<sup>1)</sup>. Nehmen wir z. B. für das Mesoporphyrin folgende Structurformel an:

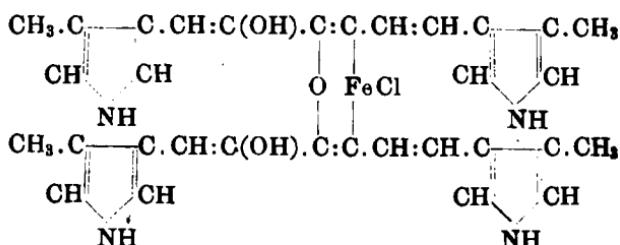


so kann daraus durch Abspaltung einer Pyrrolgruppe und Ringschluss die Entstehung des Skatols oder der Skatolessigsäure leicht abgeleitet werden. Es ist auch denkbar, dass die Porphyrine aus je einem Molekül Butylpyrrol und Methylpropylpyrrol zusammengesetzt sind. Dass hier zahlreiche isomere Verbindungen zu erwarten sind, beweist schon die Isomerie des Bilirubins und des Hämatoporphyrins.

Das Hämim wird durch Bromwasserstoff im Eisessig unter Wasser-aufnahme und Abspaltung von Eisen glatt in zwei Hämatoporphyrin-moleküle gespalten. Sehr wahrscheinlich werden also die beiden Porphyrinmoleküle im Hämim durch das Eisen zusammengehalten. Von den drei Sauerstoffen des Hämims hat keiner die Eigenschaften eines Aldehyd- oder Keton-Sauerstoffs; nachgewiesenermaassen sind aber zwei Sauerstoffe darin als Hydroxyle enthalten. Je nachdem wir das Hämapyrrol als Butyl- oder Methylpropyl-Pyrrol betrachten, könnte das Hämim folgende Structur haben:



oder



<sup>1)</sup> Diese Berichte 28, 567 [1895].

Aus den Elementaranalysen haben wir seinerzeit für das Hämin die empirische Formel  $C_{32}H_{31}O_3N_4ClFe$  abgeleitet. Die eben aufgestellten Structurformeln des Hämins enthalten ein Wasserstoffatom mehr. Bei dem hohen Molekulargewicht dieses Farbstoffs liegt der Unterschied im plus oder minus von einem Wasserstoffatom ganz innerhalb der analytischen Fehlergrenzen. Dass das Hämin kein salzaures Salz des Hämatins ist, wurde schon früher von uns gezeigt. Allem Anscheine nach ist das Chlor mit dem Eisen verbunden, und beim Auflösen des Hämins in Alkalien, wobei es in Hämatin übergeht, wird das Chlor durch Hydroxyl ersetzt. Es ist noch die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass das Eisen nicht zwei Kohlenstoff-, sondern zwei Stickstoff-Atome der beiden Porphyrinmoleküle verbindet. Im Acethämin ist es jedenfalls auch ein Imidwasserstoff, der durch Acetyl ersetzt ist.

In unserer letzten Publication<sup>1)</sup> haben wir darauf hingewiesen, wie leicht das Hämoporphyrin unter Wasseraustritt anhydridische, complexere Moleküle bildet. Durch die Abspaltung des Hämopyrrols als ihrer Muttersubstanz wird die Aufklärung ihrer Constitution wesentlich erleichtert. Wir zweifeln auch nicht daran, dass das Phylloporphyrin, mit Jodwasserstoff und Phosphoniumjodid in Eisessig behandelt, Hämopyrrol geben wird. Unsere nächste Aufgabe wird sein, die Einwirkung dieser Reagentien auf das Bilirubin, die thierischen Melanine und in erster Linie auf das Proteinochromogen resp. sein Brom- oder Chlor-Substitutionsproduct zu untersuchen.

#### 154. A. Bistrzycki und C. Herbst:

#### Ueber einige aliphatische $\gamma$ - und aromatische $\alpha$ -Aldehydosäuren.

(Eingegangen am 27. März 1901.)

Als die am leichtesten zugängliche aliphatische  $\gamma$ -Aldehydosäure ist die Mucobromsäure zu bezeichnen, wenn man dieselbe als nach der von Hill und Stevens<sup>2)</sup> aufgestellten Formel I constituiert betrachtet:



Indessen sind namentlich in neuerer Zeit Bedenken gegen diese Formel erhoben und ihr die Formel II von Anschütz<sup>3)</sup> entgegen-

<sup>1)</sup> Zeitschr. für physiolog. Chem. 30, 431 [1900].

<sup>2)</sup> Diese Berichte 17, Ref. 487 [1884].

<sup>3)</sup> Ann. d. Chem. 239, 177 [1887].