

wurde durch die schönen Arbeiten von Baeyer und Villiger über substituierte Hydroperoxyde festgestellt.

Die Tyrosinasewirkung wäre demnach als ein durch das katalytische System spezifische Oxygenase — Metallsalz bewirkter Prozeß aufzufassen.

Genf. Privatlaboratorium.

54. William Küster: Beiträge zur Kenntnis des Blutfarbstoffs.

[Mitteilung aus dem Chem. Institut der Tierärztl. Hochschule Stuttgart.]

(Eingegangen am 22. Januar 1910.)

Vor drei Jahren haben K. Fuchs und ich ein neues, krystallisiertes, eisenfreies Derivat des Hämins beschrieben¹⁾, das wir als Nebenprodukt bei der Einwirkung von Anilin auf Mörner-Hämin in ganz geringer Menge erhielten. Gerade deshalb hielten wir es für wahrscheinlich, daß sich der neue Körper, für den sich auf Grund der Analyse die Formel $C_{36}H_{36}O_3N_4$ berechnen ließ, aus einem äthylierten Hämin gebildet habe, das von der Darstellung her dem Mörner-Hämin beigemengt war, nachdem zugleich die zur Fällung des Hämins nötige Salzsäure eine Abspaltung des Eisens bewirkt hatte. Diese Ansicht hat sich indessen nicht als richtig erwiesen, denn das nach Schalfejews Methode hergestellte Acethämin ergab bei der Überführung in Dehydrochloridhämin, die ja durch die Einwirkung von Anilin bewerkstelligt wird, anscheinend denselben Körper und zwar wiederum in geringer Menge²⁾.

Die Auffindung dieses Körpers, über dessen Natur ich einstweilen um so weniger eine Aufklärung geben kann, als neuere Analysen von der ersten Bestimmung abweichende Werte ergaben, ist für uns Veranlassung gewesen, nach einer Darstellungsweise der eisenfreien Muttersubstanz des Hämatins zu suchen, von der sich ja nach unserer ersten Vorstellung der neue Körper ableiten mußte, und diese Versuche haben mich zu einer Auffassung der zwischen Hämin und Hämatin einerseits, zwischen diesen und dem Blutfarbstoff andererseits bestehenden Beziehungen geführt, die von der üblichen in einigen wesentlichen Punkten abweicht, zugleich aber die Erklärung für das Verhalten der in Betracht kommenden Körper in sich birgt.

¹⁾ Diese Berichte 40, 2021 [1907].

²⁾ Aus 97 g Acethämin wurden 1.1 g erhalten.

Die eisenfreie Muttersubstanz des Hämatins zu gewinnen, erschien zunächst möglich mit Hilfe konzentrierter Salzsäure unter Druck, bis sich herausstellte, daß die organische Materie hierbei eine Umwandlung in zweierlei Richtung erfährt. Einmal hat das Produkt seine sauren Eigenschaften völlig eingebüßt, und dann hat es eine Oxydation erfahren. Auf letztere wurde geschlossen, als bei der Untersuchung der salzsauren Lösung ein Teil des Eisens und zwar der größte in der Ferrostufe, ein anderer als Ferriverbindung angetroffen wurde. Sie wurde sicher erwiesen dadurch, daß auch zugefügtes Ferrichlorid reduziert wurde, womit Hand in Hand ging, daß die organische Substanz ärmer an Kohlenstoff geworden war.

Dieser Befund erklärt zunächst das Ausbleiben oder die Zurückdrängung der Hämatoporphyrinbildung bei der Verwendung von Salzsäure, wie die guten Ausbeuten durch möglichst wasserfreien Bromwasserstoff. Es unterliegt nunmehr keinem Zweifel, daß wir es im Hämin und Hämatin mit Ferriverbindungen zu tun haben, was bisher nicht sicher feststand, da das beobachtete gleichzeitige Auftreten von Ferro- und Ferrisalz nach Abspaltung des Eisens eine Erklärung nicht gefunden hatte. Das durch Salzsäure primär gebildete Eisenchlorid wirkt also oxydierend auf einen Teil des eisenfreien Hämatins ein, und dieses Oxydationsprodukt ist nicht fähig, die Umwandlung in Hämatoporphyrin zu erfahren. Bromwasserstoff aber wirkt dem oxydierenden Einfluß des Ferribromids entgegen, so daß der Bildung des Porphyrins nichts im Wege steht, die natürlich durch Ausschluß von Wasser befördert wird. Bei unseren Versuchen, die Abspaltung des Eisens durch Salzsäure betreffend, fanden wir dann ferner, daß sich Hämin und Hämatin durchaus verschieden verhalten. Während ersteres erst bei Einwirkung konzentrierter Salzsäure Eisen und nie vollständig verliert und z. B. durch 10-prozentige Salzsäure selbst bei 130° nur zum kleinsten Teil angegriffen wird — es werden etwa 5% des vorhandenen Eisens abgespalten —, gibt Hämatin unter denselben Bedingungen 90% und mehr seines Eisens ab. Hierdurch war nun die Möglichkeit gegeben, die chlorhaltigen Produkte, welche aus dem Hämatin erhalten werden können und für Hämin angesprochen worden sind, auf ihren Gehalt an letzterem zu untersuchen. Und es ist das mit den von uns nach den Angaben von Siewert¹⁾ und Eppinger²⁾ hergestellten Präparaten mit dem Resultat geschehen, daß diese nicht für typisches Hämin angesehen werden können. Sobald das Hämin in einer Lauge gelöst worden war und das gewöhn-

¹⁾ Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 58, 386 [1908].

²⁾ Dissertation, München 1907.

liche Hämatin entstanden ist, gelingt sonach die Rückverwandlung in Hämin nicht mehr. Eine Bestätigung dafür, daß das Hämatin in alkalischer Lösung eine Veränderung erfährt, finde ich in folgender Beobachtung: Die frisch bereitete 1-prozentige Lösung von Hämin (1 Mol.) in Natronlauge (3 Mol.) wird durch die berechnete Menge Bariumchlorid glatt gefällt. Hat diese Lösung kurze Zeit gestanden, so ist ein großer Überschuß des Erdalkalisalzes nötig, um die Ausflockung zu erreichen, und der Niederschlag geht beim Auswaschen in kolloide Lösung. Ich glaube nun, daß in der alkalischen Lösung ein allmähliches Zusammentreten von Hämatinmolekeln zu größeren Komplexen erfolgt, und daß wir es auch im gewöhnlichen Hämatin mit einem polymerisierten Körper zu tun haben, für den eine besondere Bezeichnung, etwa β -Hämatin, am Platze ist. Denn es gibt ein α -Hämatin, und ich spreche das von Zeynek¹⁾ durch Verdauung von Oxyhämoglobin erhaltene Präparat, das weder mit einer starken Säure, noch mit einer Lauge in Berührung gekommen und auch nicht in Lösung gewesen ist, als solches an. Dieses α -Hämatin ist nun in der Tat die zum Hämin gehörige Base, die mit einer an Ionenreaktionen erinnernden Geschwindigkeit in das Salz übergeht:



Ich nehme also nicht wie Hoppe-Seyler²⁾, der dem Hämochromogen, der eisenhaltigen Komponente des Hämoglobins, die Formel $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{N}_4\text{Fe}$, dem Hämin die Formel $\text{C}_{68}\text{H}_{70}\text{O}_{10}\text{N}_8\text{Fe}_2 \cdot 2\text{HCl}$ zuschreibt, an, daß bereits bei der Abspaltung aus dem großen Farbstoffmolekül eine Polymerisation erfolgt, sondern daß diese erst beim Übergang vom Hämin zum β -Hämatin eintritt, und erblicke den oben geschilderten Unterschied im Verhalten des Hämins und des Hämatins lediglich darin, daß ersteres als Salz beständiger ist als die freie Base. In beiden Körpern liegen Ferriverbindungen vor, beide haben aber mit der eisenhaltigen Komponente des Oxyhämoglobins, wie bisher angenommen wurde, nichts zu tun.

Das Hämatin geht bekanntlich durch Reduktionsmittel in Hämochromogen über; nun sind diese Mittel (Kaliumsulfhydrat, Hydrazin, Stokes' Reagens) so verschiedener Natur, daß es schwerlich die organische Materie sein kann, an der die Reaktion im gleichen Sinne verläuft, wohl aber kann sich die gleiche Reaktion am Eisen abspielen und, da das Hämatin jetzt als Ferriverbindung erkannt ist, muß das Hämochromogen die entsprechende Ferroverbindung sein. Dies findet sich zwar als Vermutung bereits in Hoppe-Seylers Lehrbuch verzeichnet, und von hier aus ist es in verschiedene Lehr-

¹⁾ Ztschr. f. physiol. Chem. 30, 126.

²⁾ Lehrbuch, S. 312.

bücher übergegangen; doch war diese Anschauung nicht begründet, solange ohne weitere Angabe feststand, daß das durch Schwefelsäure aus dem Hämatin abgespaltene Eisen als Ferrosulfat erhalten wird. Ist aber Hämochromogen eine Ferroverbindung und damit auch das Hämoglobin, so haben wir es im Oxyhämoglobin mit einem Eisenperoxyd zu tun, und die eisenhaltige Komponente desselben ist nicht das Hämatin. Letzteres dürfte vielmehr dem Methämoglobin entsprechen, was namentlich aus Zeyneks¹⁾ Beobachtung über die Bildung des Cyanhämoglobins folgt. Demnach haben wir die folgenden Beziehungen zu verzeichnen:

Hämoglobin = Globin + Hämochromogen, ($R > Fe$)

Oxyhämoglobin = Globin + Hämochromogenperoxyd, ($R > Fe < \begin{smallmatrix} O \\ \cdot \\ O \end{smallmatrix}$)

Methämoglobin = Globin + Hämatin, ($R > Fe.OH$)²⁾.

Was die Konstitution des Hämatins anbelangt, so spielt in jüngster Zeit die von Nencki und Zaleski³⁾ zuerst aufgeworfene Frage, ob Carboxylgruppen vorhanden sind, eine Rolle. In der Tat mußte sie nach der Herstellung von Alkylderivaten gestellt werden und ist nicht erst diskutabel geworden nach der Entdeckung der Hämpyrrolcarbonsäure durch Piloty⁴⁾, deren Carboxyl sich unter dem Einfluß der konzentrierten Salzsäure oder des schmelzenden Kaliumhydroxyds gebildet haben konnte, ebenso wie das eine Carboxyl der Hämatinsäuren bei der Oxydation des Hämatins.

Zur Entscheidung mußte mit dem Hämatin selbst operiert werden, und wir haben begonnen, die Salzbildung dieses Körpers eingehend zu studieren. Dabei hat sich herausgestellt, daß 1 Mol. Hämin mit 3 Mol., 1 Mol. Dehydrochloridhämin mit 2 Mol. Alkali sich glatt umsetzt. Die entstandene 1-proz. Lösung kann man der Dialyse unterwerfen, ohne daß Farbstoff in das Außenwasser tritt, so daß ein gemessener Überschuß des Alkalis im Dialysat quantitativ zurücktitriert werden kann. Von Carbonaten verlangen Dehydrochloridhämin

¹⁾ Ztschr. f. physiol. Chem. **33**, 426.

²⁾ Schon Hoppe-Seyler nahm an, daß Methämoglobin weniger Sauerstoff enthält als Oxyhämoglobin, Hüfner, der das letztere immer als Peroxyd angesprochen hat, war dagegen zu der Ansicht gekommen (Ztschr. f. physiol. Chem. **14**, 366), daß Methämoglobin und Oxyhämoglobin gleich viel Sauerstoff enthielten. Die Berechnung seiner mit Kälz erhaltenen Resultate läßt aber auch einen anderen Schluß zu.

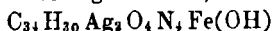
³⁾ Ztschr. f. physiol. Chem. **30**, 427.

⁴⁾ Ann. d. Chem. **366**, 239; diese Berichte **42**, 3258 [1909].

und merkwürdigerweise auch Hämin nur 2 Moleküle, in das Außenwasser tritt saures Natriumcarbonat¹⁾).

Die durch Erdalkalisalz erhaltenen Fällungen zeigen einen Metallgehalt, der nicht mit der Formel harmonisiert: er bleibt beim Barium um 3—4 %, beim Calcium um 0.5 % zurück; außerdem wurde beobachtet, daß beim Auswaschen des Ba-Salzes mit Calciumacetat der größte Teil des Bariums durch Calcium ersetzt wird, ebenso kann letzteres an die Stelle des ersteren treten.

Die durch Silbernitrat aus chlorfreien Lösungen erhaltenen Fällungen erwiesen sich als sehr wechselnd zusammengesetzt, wir haben Silbersalze mit 0.9—23.7 % Ag erhalten, während sich für

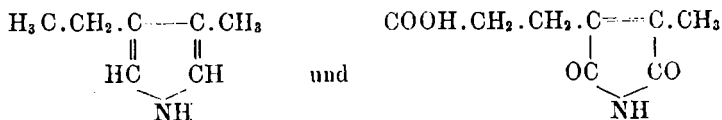


25.5 % Ag berechnen.

Den merkwürdigsten Befund machten wir aber bei der Herstellung der Eisensalze; fiel es schon auf, daß Essigsäure das zur Fällung verwendete Eisen viel schwieriger wieder herausnahm als z. B. das Barium²⁾, ein Verhalten, das auch bei den Silbersalzen beobachtet wurde, so war doch die Tatsache, daß sich das Ferro- wie das Ferri-»salz« in Natronlauge löste, überraschend; sie findet vielleicht nur darin eine Erklärung, daß auch das zweite Eisenatom an die noch freien Stickstoffatome des Hämatins getreten ist.

Ich muß gestehen, daß mich das Eisensalz in dieser Beziehung enttäuscht hat; ich hatte es dargestellt, um Piloty das bittere Unrecht, das er dem Hämatin dadurch angetan hat, daß er den sauren Körper als Salz angesprochen hat³⁾, vor Augen zu führen, und nun ließ es mich im Stich, indem sich auch dieses »Salz« als Säure entpuppte.

Es bleibt nur noch übrig, zu einer Bemerkung Pilotys in seiner letzten Mitteilung⁴⁾ Stellung zu nehmen. Meine Beweisführung für die Bildung des Hämopyrrols und die der Hämatinsäure aus verschiedenen Komplexen des Hämatins ist die gleiche gewesen, wie sie Piloty später angewendet hat. In der Zeitschrift für physiol. Chemie **55**, 539 ist zu lesen, daß, wenn



¹⁾ Hämin löst sich in NaHCO_3 nicht auf, gibt auch bei der Behandlung mit einer Lösung dieses Salzes kein Chlor ab.

²⁾ Hämatin läßt sich aus den Salzen nicht wieder herstellen, da bis jetzt niemals die ganze Menge des Metalls abgespalten wurde, ohne daß Eisen mit heraustrat.

³⁾ Diese Berichte **42**, 3257—3258 [1909].

⁴⁾ Diese Berichte **42**, 4695 [1909].

sich aus demselben Komplex bilden würden, dies nur möglich sei, wenn eine Kohlendioxyd-Abspaltung bei der Darstellung des Hämopyrrols eintrete. Zwei Versuche bewiesen, daß dies nicht der Fall ist, und demnach bestand kein Zusammenhang zwischen Hämopyrrol und Hämatinsäure in Bezug auf ihre Darstellung. Als wesentliche Ergänzung und Bestätigung dieses Befundes hat Piloty bei seiner Aufspaltung des Hämatins Hämopyrrol und Hämopyrrolcarbonsäure, die in Hämatinsäure durch Oxydation übergeht, neben einander aufgefunden und ihre Unabhängigkeit dadurch bewiesen, daß die Hämopyrrolcarbonsäure unter den eingehaltenen Bedingungen kein Kohlendioxyd verliert. Meine Argumente haben daher in diesem Fall nicht nur das richtige Ziel im Auge gehabt, wie die z. B., welche mich im Gegensatz zu Piloty zu einer Formulierung der Hämopyrrolcarbonsäure¹⁾ führten, wie sie jetzt von Piloty als richtig erwiesen worden ist, sondern sie sind, durch Versuche gedeckt, der erste Beweis für die Bildung von Hämopyrrol und Hämopyrrolcarbonsäure resp. Hämatinsäure aus verschiedenen Komplexen des Hämatins gewesen.

Eine ausführliche Mitteilung mit Berücksichtigung der Literatur und Angabe der analytischen Belege, die ich zum großen Teil der Mitarbeit meines Assistenten, des Hrn. Apothekers Eppler verdanke, soll an anderer Stelle demnächst erfolgen.

Stuttgart, im Januar 1910.

55. Carl Bülow und Karl Haas:

Synthese heterokondensierter, heterocyclischer Doppelkernverbindungen. Über Derivate des 2-Methyl-1.3-triazo-7.0'-pyrimidins aus 2-Methyl-5-amido-1.3.4-triazol.

[Mitteilung aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Tübingen.]

(Eingegangen am 19. Januar 1910.)

Durch die Bülowsche Synthese heterokondensierter, heterocyclischer Doppelkernverbindungen sind Alkyl-, Alkyl-aryl- und Hydroxylabkömmlinge des 2.3-Triazo-7.0'-pyridazins²⁾, des 1.2.3-Tetrazoto-7.0'-pyrimidins³⁾ und des 1.3-Triazo-7.0'-pyrimidins⁴⁾ bekannt geworden. Sie alle stimmen darin überein, daß Sub-

¹⁾ Ztschr. f. physiol. Chem. **61**, 168 [1909].

²⁾ Bülow, diese Berichte **42**, 2208 und 2594 [1909].

³⁾ Bülow, diese Berichte **42**, 4429 [1909]

⁴⁾ Bülow und Haas, diese Berichte **42**, 4638 [1909].