

Auch die Bildung von Farbstoffen aus den bis jetzt beschriebenen Chlorjoddoppelverbindungen beim Zusammenschmelzen derselben mit tertiären und primären Aminbasen der aromatischen Reihe, deren nähere Untersuchung ich weiterzuführen gedenke, beruht, wie es scheint, einfach darauf, dass das Chlorjod wegen seiner losen Anlagerung nur als Oxydationsmittel wirkt, ohne dass das Chinolinmolekül mit in Reaction gezogen wird.

Vorstehende Arbeit wurde unter Mitwirkung der HHrn. Dr. W. Henrichsen und Siegfried Pollak ausgeführt.

Wiesbaden, 25. Februar 1885. Organische Abtheilung des chemischen Laboratoriums von Dr. C. Schmitt.

119. F. Hoppe-Seyler: Ueber Zersetzungsprodukte der Blutfarbstoffe.

(Eingegangen am 3. März; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Im 14. Hefte des XVI. Bandes der Berichte Seite 2267 sind von Nencki und Sieber unter dem Titel »Untersuchungen über den Blutfarbstoff« Mittheilungen gemacht, die für mich von besonderem Interesse sind, weil sie ausgehend von einer neuen Modification des älteren Verfahrens zur Darstellung der Häminkrystalle Wege verfolgen, die sämmtlich von mir zuerst, auch bis jetzt fast allein zur Untersuchung benutzt waren. Es werden deshalb auch vielfach sowohl die von mir erhaltenen analytischen Werthe und sonstigen Angaben in diesen obigen Mittheilungen kritisirt und mit den Ergebnissen der Untersuchungen von Nencki und Sieber verglichen.

Durch andere dringende Arbeiten längere Zeit in Anspruch genommen und zugleich dem Wunsche folgend, die verheissene ausführ-

liche Schilderung ihrer Arbeiten (seitdem im Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacologie Bd. 18, S. 401 erschienen) zuvor kennen zu lernen, sowie die eigentliche Grundlage dieser Arbeiten, die neue Modifikation der Gewinnung der Häminkrystalle selbst zu prüfen, habe ich mich gezwungen gesehen, diese Darlegung des Sachverhaltes, wie ich ihn finde, bis jetzt zu verschieben.

Die Methode der Darstellung der Häminkrystalle, welche Nencki und Sieber benutzt haben und empfehlen, weicht von der von mir angewendeten im Wesentlichen darin ab, dass der pulverisirte Blutkörperchenrückstand mit siedendem Amylalkohol und etwas starker Salzsäure extrahirt wird, während ich entsprechend den Versuchen, welche Teichmann im Kleinen angestellt hatte, Eisessig in grossem Ueberschusse hierzu verwendete.

Die Krystalle von Hämin, welche man nach dem einen wie nach dem anderen Verfahren erhält, haben die gleichen Krystallformen, dieselben optischen Eigenschaften und verhalten sich gleich gegen Lösungsmittel. Das Verfahren von Nencki und Sieber ist lästig durch die nothwendige schnelle Filtration der siedendheissen Amylalkohollösung und die Ausbeute an Krystallen ist abhängig von nicht zu kurzem und nicht zu langem Kochen nach Zusatz der Salzsäure, da die Krystalle alsbald ausfallen. Man hat sich deshalb mit dem Filtriren zu beeilen. Ein weiterer Nachtheil liegt in der Eigenschaft des Amylalkohols, auch des reinsten, mit der vorgeschriebenen Quantität Salzsäure von 1.12 specifischem Gewicht (auch mit weniger davon) sich in wenigen Minuten beim Sieden gelb, dann allmählig feuerroth, schliesslich braun zu färben. Es ist sonach die Vermuthung nicht zurückzuweisen, dass die niederfallenden Krystalle auch von diesem Farbstoff etwas aufnehmen.

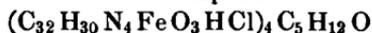
Ohne Zweifel ist das Amylalkoholverfahren das am schnellsten ausführbare und das billigste. Durch Erwärmen mit Alkohol und etwas Schwefelsäure und nachherigen Zusatz von etwas Kochsalz, ebenso durch Schütteln mit Aether und Eisessig, auch noch auf andere Art kann man Häminkrystalle gewinnen, auch reiner als mittelst des sich theilweise zersetzenden Amylalkohols, aber die Krystalle fallen meist zu schnell aus, so dass ihre Gewinnung schwierig und die Ausbeute gering wird. Die Ausbeute bei dem Verfahren mit Amylalkohol und mit Eisessig scheint ungefähr gleich zu sein.

Dem grossen Lobe, welches Nencki und Sieber dem Amylalkohol als Farbstoffextraktionsmittel spenden, kann ich nicht zustimmen. Aus den Blutkörperchentrockenrückstände extrahirt warmer angesauerter Aethylalkohol das Hämatin nicht schlechter als saurer siedender Amylalkohol; zum Extrahiren von Harnfarbstoff aus Urin ist Amylalkohol nur auf kurze Zeit zu verwenden, weil er sich beim Stehen selbst mit wenig Säure bald gelb bis braun färbt und dann bei der spektro-

skopischen Prüfung einen Absorptionsstreif auf der Spektrallinie F zeigt, welcher die Täuschung hervorrufen kann, dass die Lösung Urobolin enthalte. Nur die Prüfung mit Chlorzink und Ammoniak auf die grüne Fluorescenz giebt dann die Entscheidung, ob Urobilin zugegen ist oder nicht. Sofort übergegangene und aus ihm wieder abgeschiedene Farbstoffe mögen aus Amylalkohol rein erhalten werden, nach längerem Stehen oder Erhitzen mit etwas Säure bildet dies Extraktionsmittel selbst Farbstoff.

Die isolirten, mit Alkohol, Aether und Wasser gereinigten Häminkrystalle enthalten nach ihrer Darstellung mit Amylalkohol etwas von diesem, nach der Darstellung mit Eisessig etwas Essigsäure. Aus mit Eisessig dargestellten und mit Alkohol, Aether und Wasser sorgfältig gereinigten, dann bei 124° längere Zeit im Luftbade getrockneten Krystallen habe ich durch Auflösen in schwacher reiner Natronlauge, Ausfällen des Hämatins mit Schwefelsäure und Destillation des Filtrats und Waschwassers 1.56 pCt. der Krystalle an $C_2H_4O_2$ als Barytsalz erhalten. Der grösste Theil der Baryumverbindung ist gut krystallisirt, ein kleiner Theil amorph; der letztere enthielt nur 48.5 pCt. Baryum, war also mit anderer flüchtiger Säure (wahrscheinlich Buttersäure, die sich bei Spaltung von Blutfarbstoff bei Anwesenheit von Sauerstoff in geringer Menge bildet) verunreinigt. Das abgeschiedene Hämatin mit viel Aetzkali und einigen Tropfen Wasser im Oelbade eingedampft, bis die Lösung eine Siedetemperatur von $150-160^{\circ}$ erreicht hatte, gab keine wägbare Quantität Essigsäure an das Kali ab. Wie ich bereits früher beschrieben habe, wird bei diesem Erhitzen mit Aetzkali das Hämatin nicht zersetzt, sondern nur von gewissen Verunreinigungen befreit.

Nencki und Sieber nehmen nun an, dass der Amylalkohol in ihren Krystallen sich in chemischer Verbindung befinde, so dass auch von konstantem Gehalt an Amylalkohol. Es würde wohl richtiger sein zu sagen, dass diese Krystalle konstant etwas Amylalkohol enthalten, der erst beim Auflösen derselben in verdünnter Natronlauge frei wird. Sie konstruiren eine komplizirte Formel



für ihre Krystalle und glauben, dass beim Auflösen eine Abspaltung des Amylalkohols und Aufnahme von Wasser in das Molekül stattfände; es entstehe auf diese Weise aus $C_{32}H_{30}N_4FeO_3$ (ihrem hypothetischen Hämin), das Hämatin, dem sie die Formel $C_{32}H_{32}N_4FeO_4$ geben. Diese Angaben entbehren der genügenden Begründung. Die Formeln sind berechnet nach den analytischen Ergebnissen, die Quantität des Amylalkohol ist aber nicht bestimmt, und es ist kein Grund ersichtlich für die Annahme, dass der Amylalkohol in dieser wunderbaren komplizirten chemischen Verbindung sich befinde. Die Krystalle sind

die nämlichen in allen ihren Eigenschaften wie die mit Eisessig erhaltenen. Das Räthsel löst sich ganz einfach, wenn man die alte Erfahrung beachtet, dass Krystalle der verschiedensten Herkunft und Zusammensetzung sehr leicht Portionen der Mutterlauge, in der sie entstehen, in sich einschliessen, und dass diese Verunreinigung nicht ohne Lösung der Krystalle entfernt werden kann.

Die Krystalle von Nencki und Sieber sind ebensowenig rein als die mit Eisessig dargestellten, und selbst wenn sie reiner wären, würde es für Körper von so komplizirtem Molekül unmöglich sein, lediglich aus den Zahlenergebnissen der Analyse mit einiger Schärfe die Anzahl der enthaltenen Atome Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff zu bestimmen. So ist auch die in der ausführlichen Schilderung gemachte Angabe, dass diese Krystalle dem rhombischen Systeme zugehörten, sehr auffallend, weil die Prüfung der Krystalle schon wegen ihrer geringen Entwicklung nach der dritten Dimension garnicht gestattet das System festzustellen.

Eine bedenkliche Unsicherheit wird in die Bezeichnungen eingeführt, indem Nencki und Sieber die Bezeichnung Hämin, welche Teichmann für seine Krystalle, die eine salzsaure Verbindung sind, vor langer Zeit gegeben hat, für ihren hypothetischen Körper $C_{32}H_{30}N_4FeO_3$ verwenden wollen. Die Teichmann'sche Bezeichnung ist fest eingebürgert und muss erhalten bleiben.

Die Vergleichung der von mir vor 15 resp. 17 Jahren erhaltenen analytischen Werthe für Häminkrystalle, Hämatin und ein Reduktionsprodukt des letzteren mit den von Nencki und Sieber erhaltenen Zahlen zeigt meist Uebereinstimmung. Die von mir erhaltenen Werthe für den Kohlenstoff im Hämin und Hämatin, auch der Eisengehalt im Hämatin sind etwas niedriger, während der Stickstoffgehalt im Hämatin, sowie der Chlorgehalt im Hämin gleich gefunden wurden. Die Ursachen dieser Differenzen liegen ohne Zweifel in der Verschiedenheit der schwer vermeidlichen Verunreinigungen, auf die ich theilweise bei der Publikation meiner Werthe hingewiesen habe. Höhere Eisenprocente im Hämatin, als die früher von mir angegebenen (meine Angaben beziehen sich meist auf Eisenoxyd, welches aus den Rückständen im Schiffchen gelöst, gefällt und geglüht war) habe ich seitdem auch erhalten, aber selbst bei Vermeidung der Veraschung nicht so hohe Zahlen, als die Formel von Nencki und Sieber verlangt. Ich halte die von diesen Autoren aufgestellte Hämatinformel, wenn sie auch für die Beziehungen zu dem Gallenfarbstoff passender erscheint als die von mir aufgestellte, noch immer für unrichtig, umsomehr als auch ihre gefundenen Werthe für Kohlenstoff und Eisen nicht gut zu derselben passen. Ob für das Hämatin die eine oder andere Formel die richtige ist, wird sich erst entscheiden lassen, wenn in die Struktur des Hämatins tiefere Einblicke gewonnen sind als bisher. Leider sind die Arbeiten von Nencki und

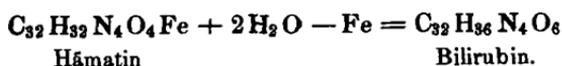
Sieber hierin nicht weiter vorgedrungen als es mir vor Jahren gelungen ist.

Hinsichtlich des Hämatoporphyrin und seiner Entstehung sind Nencki und Sieber in denselben Irrthum gerathen, der von mir vor 15 Jahren begangen, aber seitdem längst korrigirt ist. Seine Entstehung kann nicht als eine Oxydation aufgefasst werden. Es ist ihnen entgangen, dass (wie ich es mehrfach bereits geschildert habe) dieser Körper bei Abwesenheit von Sauerstoff aus Hämochromogen durch Einwirkung selbst schwacher Säure entsteht. Ihr Hämatoporphyrin ist ohne Zweifel ein Gemenge mehrerer Substanzen gewesen. Das von ihnen Hexahydrohämatoporphyrin genannte Reduktionsprodukt war von mir als Zwischenprodukt der Behandlung des Hämatin mit Natronlauge und Zinkstaub erhalten und mit gleichen Ergebnissen analysirt. Auch diesen Körper halte ich nicht für eine reine Substanz.

Nencki und Sieber leiten die Schilderung ihrer Arbeit ein und schliessen dieselbe mit allgemeinen Betrachtungen über die Blutfarbstoffe und ihre Beziehungen zum Gallenfarbstoff, obwohl ihre Arbeiten auf diese Gebiete sich nicht erstreckt haben. Da ich die Blutfarbstoffe, ihre Zusammensetzung und ihre Verwandlung in einander zuerst beschrieben und nach mehreren Richtungen hin bearbeitet habe, glaube ich, gestützt auf meine Untersuchungen, das Recht zu haben, das Spiel mit Formeln und Gleichungen, wie es jetzt Nencki und Sieber bezüglich dieser Stoffe üben, und die Redensart an Stelle nüchternen Beweises zurückzuweisen. Es ist mir kürzlich ein Vorwurf daraus gemacht, dass ich für die Blutfarbstoffe keine Formeln aufgestellt habe. Wem es von Interesse ist, die Grösse der Blutfarbstoffmoleküle in der Summe ihrer ungefähren Atomzahlen anzustauen, dem will ich es nicht wehren; wissenschaftlichen Werth haben solche Formeln nicht, denn ihre Zahlen haben keine Sicherheit und geben keine Angriffspunkte für weitere Forschung. Es ist allerdings festgestellt, wie das Oxyhämoglobin bei Gegenwart von Wasser unter Abspaltung von O_2 übergeht in Hämoglobin und dies durch Säure oder Alkali gespalten wird in Eiweissstoff und Hämochromogen, aber bei Gegenwart von Sauerstoff geht letzterer Körper sofort in Hämatin über und ohne Sauerstoff durch Säure, auch sehr schwache, in Ferrosalz und Hämatoporphyrin; er hat deshalb noch nicht isolirt werden können. Das Hämin Nencki's oder Hämatin sind so wenig Spaltungsprodukte des Blutfarbstoff als das Indigo ein Spaltungsprodukt der Indoxylschwefelsäure ist.

Am Schlusse ihrer Mittheilungen sagen Nencki und Sieber:

»Wenn Blutfarbstoff zu Gallenfarbstoff wird, so verliert er Eisen, und nimmt Wasser in das Molekül auf.



Mit dieser einfachen Gleichung erfüllt die Chemie eine alte Forderung der Pathologie, dass zwischen Blutfarbstoff und Gallenfarbstoff ein genetischer Zusammenhang bestehen müsse.« Hämatin ist aber kein Blutfarbstoff, und es macht wenig Unterschied, wie man diese Gleichung fasst, sie bleibt werthlos, wenn man sie nicht erfüllen, den Prozess nicht ausführen kann. Niemand hat Gallenfarbstoff ausserhalb des Organismus aus Blutfarbstoff dargestellt. Chemische Gleichungen sind keine mathematischen, sie sind Skizzen, die unvollkommen bleiben, weil die Energieen in ihnen nicht eingestellt sind, sowenig als die Verhältnisse unter denen sie Geltung haben. Die Medizin verdankt der Chemie viel, aber mit dieser Gleichung ist ihr nicht geholfen. Die Physiologie und Pathologie haben den Zusammenhang zwischen Blutfarbstoff, Gallenfarbstoff und Uribilin bereits unzweifelhaft nachgewiesen, es ist nun Sache der Chemie, diesen Zusammenhang durch Ueberführung des einen Körpers in den anderen nachzuweisen und die chemische Struktur dieser Stoffe zu ermitteln, hierzu giebt die obige Gleichung schwerlich einen richtigen Gesichtspunkt.

Es ist mir noch nicht gelungen, Urobilin rein aus Blutfarbstoff darzustellen; man erhält es noch am Besten aus recht verdünnten Lösungen des Hämatin in Alkohol mit Zinn und Salzsäure. Das Urobilin aus Urin mit Ammoniumsulfat nach Méhu abgeschieden, dann aus der Chloroformlösung mit Aether gefällt und gewaschen, hat mir bei der Analyse Werthe gegeben, die mit der Formel $C_{32}O_{40}N_4O_7$, welche Maly aufgestellt hat, gut stimmen. Auch aus menschlichen Fäces habe ich es rein dargestellt. Ich werde meine Arbeiten hierüber sowie über Reduktion des Hämatin mit Natriumamalgam in Alkohol in der Zeitschrift für physiologische Chemie bald veröffentlichen.

120. Julian Schramm: Ueber den Einfluss des Lichtes auf den Verlauf chemischer Reaktionen bei der Einwirkung der Halogene auf aromatische Verbindungen.

[Zweite Mittheilung.]

(Vorgelegt der Akademie der Wissenschaft zu Krakau.)

(Eingegangen am 3. März; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Benzol.

Bei der Einwirkung von Brom auf Benzol im Verhältniss der Molekulargewichte scheint das Licht keinen Einfluss auf den Verlauf der Reaktion auszuüben. Sowohl in absoluter Finsterniss oder im zerstreuten Tageslichte, als auch im direkten Sonnenlichte, geht die Reaktion langsam von Statten unter Bildung von Brombenzol. Es ist