

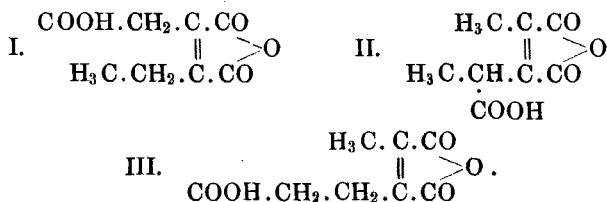
499. William Küster: Beiträge zur Kenntniss des Hämatins.

[Vorläufige Mittheilung über die Constitution der Hämatinsäuren, über das β -Hämin und das Hämopyrrol. Aus dem physiol.-chem. Institut zu Tübingen.]

(Eingegangen am 4. August 1902).

In meinen letzten Arbeiten¹⁾ war erwiesen worden, dass die aus dem Hämatin, $C_{32}H_{32}O_4N_4Fe$, durch Oxydation abspaltbaren Hämatinsäuren, $C_8H_9O_4N$ und $C_8H_8O_5$, im Verhältniss eines Imids zum Anhydrid stehen, und dass beide Körper unter bestimmten Bedingungen Kohlendioxyd verlieren, wobei sie in das Imid $C_7H_9O_2N$ resp. das Anhydrid $C_7H_8O_3$ übergehen. Die Identität des Letzteren mit Methyläthylmaleinsäureanhydrid war überdies höchst wahrscheinlich gemacht worden. Sie ist durch eine vergleichende Untersuchung mit einem synthetisch hergestellten Präparat durch Hrn. Apotheker Galler im hiesigen Institut inzwischen bewiesen worden²⁾.

Hiernach stellt sich also das partielle Anhydrid der dreibasischen Hämatinsäure, $C_8H_8O_5$, als eine carboxylirte Methyläthylmaleinsäure dar; für dasselbe können somit nur folgende drei Formeln in Betracht kommen:



Die folgenden Versuche geben nun den Ausschlag zu Gunsten der Formel III.

Die Oxydation von $C_8H_8O_5$ durch Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung bei 0° liefert, neben stechend riechenden, flüchtigen Substanzen, Bernsteinsäure.

¹⁾ Diese Berichte 33, 3021 [1900] und Ann. d. Chem. 315, 174.

²⁾ Aus dieser Arbeit möchte ich hervorheben, dass eine Anlagerung von Diazomethan an den Ester der genannten Säure zwar zu erfolgen scheint, dass aber bei dem Versuch, das nicht krystallisirende primäre Pyrazolin- in ein Pyrazol-Derivat überzuführen, das Ausgangsmaterial zurückerhalten wurde. Ein gleiches Resultat ergab sich bei Verwendung von Pyrocinchonsäureester, sodass sich vielleicht hieraus eine allgemein gültige Regel für bisubstituirte Maleinsäuren herleiten lässt. Es war dieses Ergebniss nicht vorauszusehen, vielmehr war erwartet worden, dass ein Methyläthylpyrazol entstehen würde unter Abspaltung von zwei Molekeln Kohlendioxyd, da ja H. von Pechmann und Burkard (diese Berichte 33, 3597 [1900]) beim Citraconsäureester unter gleichen Bedingungen die Abspaltung von einem Molekül Kohlendioxyd beobachtet hatten.

0.09 g Sbst. (Schmp. 182—184°): 0.1340 g CO₂, 0.0438 g H₂O.

C₄H₆O₄. Ber. C 40.7, H 5.1.

Gef. » 40.7, » 5.4.

Das gleiche Ergebniss hatte die Oxydation durch Natriumdichromat in essigsaurer Lösung. Analysirt wurde das beim Erhitzen ausfallende Baryumsalz.

0.0867 g Sbst.: 0.0802 g BaSO₄.

C₄H₄O₄Ba. Ber. Ba 54.2. Gef. Ba 54.4.

Neben Bernsteinsäure konnten hier durch Phenylhydrazin Spuren eines die Bülow'sche Reaction gebenden Hydrazons erhalten werden, welches vielleicht dasjenige der Brenztraubensäure ist, die sich ja bei der Oxydation eines nach Formel III constituirten Körpers ergeben muss. Das Entstehen von Bernsteinsäure würde sich aber bei Zugrundelegung von Formel I und II nur höchst gezwungen erklären.

Die Reduction durch Jodwasserstoff im Rohr bei 150° führt, wie früher erwähnt¹⁾, zu einem unscharf schmelzenden Gemisch optisch inactiver Säuren. In der That muss die Reduction einer Säure von der Formel III zwei inactive, racemische Säuren geben, da ja durch die Anlagerung zweier Wasserstoffatome zwei Kohlenstoffatome asymmetrisch werden.

Es ist nun Hrn. Apotheker O. Mezger im hiesigen Institut gelungen, durch eine sehr mühsame, fractionirte Krystallisation aus Wasser das Reductionsgemisch in zwei inactive Säuren C₃H₁₂O₆ zu zerlegen, für welche ich den (von Kölle gewählten) Sammelnamen: »Hämotricarbonsäuren«, der Kürze halber und um die Herkunft anzuzeigen, beibehalten möchte. Ihrer Constitution nach sind es βγε-Tricarbonsäuren²⁾.

Die schwerer lösliche Hämotricarbonsäure (Löslichkeit = 1:75 in Wasser von 10°) hat den höheren Schmp. 175—176°.

0.1605 g Sbst.: 0.2784 g CO₂, 0.0865 g H₂O.

C₃H₁₂O₆. Ber. C 47.06, H 5.88.

Gef. » 47.30, » 5.97.

Die leichter lösliche Form (Löslichkeit = 1:7.3 in Wasser von 10°) schmilzt bei 140—141°.

0.1646 g Sbst.: 0.2856 g CO₂, 0.0887 g H₂O.

C₃H₁₂O₆. Gef. C 47.32, H 5.98.

Dass diese Säuren nicht structurisomer sind, folgt aus dem leicht zu bewerkstelligenden Uebergang der hoch schmelzenden in die niedriger schmelzende Form — es genügt Erhitzen über den Schmelzpunkt

¹⁾ Ann. d. Chem. 315, 180.

²⁾ Nach der Genfer Nomenclatur würde es sich um »2-Methylhexandisäure-3-methylsäure« handeln.

oder mit Wasser oder verdünnter Salzsäure auf 200^o). Allerdings gelang die Umkehrung des Processes bis jetzt nicht.

Dagegen sprechen die Beobachtungen, welche Hr. Mezger bei der Bestimmung der Leitfähigkeit machte, durchaus für die Stereoisomerie beider Säuren. Er erhielt bei 25^o folgende, fast gleiche Werthe für die Constante K ($\mu_{\infty} = 375$).

v	μ_v	100 k Säure vom Schmp. 175—176 ^o	μ_v	100 k Säure vom Schmp. 140—141 ^o
32	31.7	0.02447	31.96	0.02481
64	44.3	0.02473	43.42	0.02369
128	60.2	0.02398	58.65	0.02265
256	81.1	0.02331	78.50	0.02165
512	106.5	0.02200	96.35	0.01735
1024	130	0.01796	125.25	0.01636

Die Grösse von K zeigt auch, dass keine substituirten Tricarballysäuren vorliegen, für welche z. B. Zelinsky²⁾ durchgehends höhere Werthe fand. Und das ist wieder ein Beweis gegen Formel I oder II, denn durch Reduction von Säuren dieser Art hätten α -Methylcarballylsäuren resp. $\alpha\alpha'$ -Dimethylcarballylsäuren erhalten werden müssen.

Was nun die Hämotricarbonsäuren anbetrifft, so stellten sie sich nach der Titration und den Analysen einiger Salze und der Methylester als in der That dreibasisch dar.

Merkwürdigerweise gelang es weder mit Hilfe von Acetylchlorid-Kahlbaum³⁾, noch mit Essigsäureanhydrid unter verschiedenartigst gewählten Bedingungen Anhydride zu gewinnen.

Hervorzuheben ist ferner, dass die höher schmelzende und schwerer lösliche Modification das primäre Product, also die maleinöide Form, vorstellt. Dass dem so ist, ergibt sich noch aus Folgendem.

Das partielle Imid der dreibasischen Hämatinsäure, $C_8H_9O_4N$, lässt sich ebenfalls reduciren und zwar beim Erhitzen mit Zinkstaub in essigsaurer Lösung auf dem Wasserbade⁴⁾. Dabei entsteht nun

¹⁾ Es ist nun auch verständlich, weshalb Kölle bei einigen Versuchen, die mit sehr geringen Mengen ausgeführt wurden, nur die niedriger schmelzende Säure erhielt. Der von ihm angegebene Schmp. 145^o ist allerdings nicht ganz correct.

²⁾ Diese Berichte 29, 617 [1896]. Hier erwähnt Zelinsky eine Säure von der Structur der Hämotricarbonsäuren und sagt: »es lässt sich voraussehen, dass sie schwächer sein müsste als substituirte Tricarballysäuren.«

³⁾ Durch das gleiche Präparat wurde die Anhydrosäure der Tricarballysäure gebildet.

⁴⁾ Das Gleiche gilt natürlich auch für $C_8H_8O_5$.

zunächst wieder ein Imid, welches ebenso wie das Ausgangsproduct ein Silbersalz mit zwei Atomen Metall zu bilden vermag.

0.3023 g Sbst.: 0.2665 g CO₂, 0.0609 g H₂O, 0.1634 g Ag. — 0.2656 g Sbst.: 8.5 ccm N (24°, 736 mm).

C₈H₉O₄NAg₂. Ber. C 24.06, H 2.25, N 3.5, Ag 54.1.
Gef. » 24.12, » 2.23, » 3.47, » 54.04.

Und dieses Silbersalz lässt sich durch Salzsäure schon beim Erhitzen auf dem Wasserbade zerlegen, indem es dabei lediglich die hochschmelzende Hämotricarbonsäure liefert. Danach muss diese die maleinöide Form in Bezug auf die benachbarten Carboxyle darstellen.

Für die Ausführung der geschilderten Versuche war wie begreiflich die Herstellung grosser Mengen von Hämin eine Vorbedingung.

In der That kam über ein Kilo Hämin zur Verarbeitung, welche Menge mit Hilfe der ausgezeichneten Mörner'schen Methode im Verlauf eines Vierteljahrs hergestellt werden konnte. Es war nun natürlich, dass das erhaltene Hämin auch an und für sich Gegenstand der Untersuchung war. Mörner hat es β -Hämin genannt und schreibt ihm die Zusammensetzung C₃₅H₃₅O₄N₄ClFe zu¹⁾, wonach es sich um eine Gruppe C₃H₄O vom Hämin p. c. C₃₂H₃₁O₃N₄ClFe unterscheidet. Nencki und Zaleski glaubten nun, das β -Hämin als den Monoäthyläther ihres Acetamins C₃₄H₃₃O₄N₄ClFe auffassen zu dürfen²⁾. Dass diese Annahme nicht zutreffend ist, geht aber 1. daraus hervor, dass bei der Verseifung von 50 g β -Hämin Essigsäure nicht erhalten wurde, 2. daraus, dass eine Alkylbestimmung im Zeisel'schen Apparate ein negatives Resultat ergab.

Ich versuchte auch, das β -Hämin durch Umkrystallisation zu reinigen, fand aber, dass die von Nencki und Zaleski für das Acet-hämin ausgearbeiteten Methoden, auf das β -Hämin angewandt, kein einheitliches krystallisiertes Product ergaben.

Beim Uebergiessen mit 90-procentigem Alkohol, der 1 pCt. Schwefelsäure enthält, löst sich das β -Hämin, wie schon Mörner fand; erhitzt man dann die filtrirte Lösung zum Kochen, versetzt mit Salzsäure und lässt langsam erkalten, so krystallisirt — allerdings undeutlich — ein Product heraus, welches sich nicht mehr in Ammoniak oder kalter Natronlauge löst, also der Diäthyläther des β -Hämins sein könnte. Auch giebt die Zeisel'sche Aethoxylbestimmung mit diesem Präparat positive Resultate. Die Analysen ver-

1) Wir konnten durch zahlreiche Analysen die von Mörner erhaltenen Werthe bestätigen, wobei noch zu bemerken ist, dass durch Schütteln mit 1-procentiger Salzsäure dem rohen β Hämin ein wenig Eisen und Orthophosphorsäure entzogen wird.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 403 [1900].

schiedener Präparate geben aber recht differirende Werthe; doch sei hervorgehoben, dass übereinstimmend weniger Stickstoff gefunden wurde, als die Formel eines Diäthyläthers des β -Hämins verlangt. Somit kann auf eine Abspaltung von Stickstoff aus dem Häm in beim Erhitzen einer sauren alkoholischen Lösung desselben geschlossen werden, und das wird dadurch bestätigt, dass die aus den Mutterlaugen der oben erwähnten Präparate nach Abdestillation des Alkohols erhaltenen Reste beim Erhitzen mit Natronlauge geringe Ammoniakentwicklung ergaben, während unverändertes Hämatin bei dieser Behandlung nicht zersetzt wird. Auch lieferten dann die aus der erhitzten alkalischen Lösung durch Fällen mit Essigsäure erhaltenen Hämatinpräparate bei der Oxydation ein Hämatinsäuregemisch, welches bereits zu $\frac{1}{9}$ aus $C_8H_8O_5$ bestand¹⁾.

Die beschriebenen Versuche lassen es also noch unentschieden, worin die Eigenthümlichkeit des β -Häm ins besteht, das sich ja auch in der Krystallform ganz wesentlich vom Häm in p. c. und vom Acet-häm in unterscheidet.

Die Herstellung des Nencki'schen Hämatoporphyrins, $C_{16}H_{18}O_3N_2$, gelingt auch aus dem β -Häm in, doch scheint hier das vielleicht durch Reduction entstehende Nebenproduct²⁾ sich in grösserer Menge zu bilden, als wenn man vom Häm in p. c. ausgeht.

In Anilin löst sich β -Häm in wie Acethäm in schon in der Kälte, und hierbei findet scheinbar nur eine glatte Abspaltung von Chlorwasserstoff statt, wenigstens lässt sich das aus Analysen schliessen, welche mit Präparaten ausgeführt wurden, die aus der filtrirten Lösung in Anilin durch Essigsäure gefällt und anilinfrei gewaschen worden waren. Ich will diese um die Elemente der Salzsäure ärmeren Producte Hämeine nennen.

I. Hämein aus Acethäm in, $C_{34}H_{33}O_4N_4ClFe$.

0.1552 g Sbst.: 0.3754 g CO_2 , 0.0741 g H_2O , 0.0195 g Fe_2O_3 . — 0.2416 g Sbst.: 20.5 ccm N (19.5°, 735 mm).

$C_{34}H_{32}O_4N_4Fe$. Ber. C 66.23, H 5.19, N 9.09, Fe 9.09.
Gef. » 65.97, » 5.32, » 9.35, » 8.79.

II. Hämein aus β -Häm in, $C_{35}H_{35}O_4N_4ClFe$.

0.1925 g Sbst.: 0.4733 g CO_2 , 0.096 g H_2O , 0.024 g Fe_2O_3 . — 0.161 g Sbst.: 13.5 ccm N (18.5°, 735 mm).

$C_{35}H_{34}O_4N_4Fe$. Ber. C 66.66, H 5.40, N 8.89, Fe 8.89.
Gef. » 67.05, » 5.54, » 9.33, » 8.70.

Diese Hämeine, welche bisher nicht krystallisirt erhalten wurden, lösen sich nun in Chloroform, und ich vermuthe, dass sie sich auch

¹⁾ Vergl. Zeitschr. für physiolog. Chem. 29, 187 [1900].

²⁾ Zeitschr. für physiolog. Chem. 28, 38 [1899]

bei der Einwirkung von Ammoniak oder Chinin in Lösung von Alkohol oder Chloroform auf die Hämine bilden, welche ja hierbei in Lösung gehen, aus der sie sich dann bei schnell erfolgendem Zusatz von Salzsäure, wie das bei der Umkrystallisation der Hämine nach Schalfew, resp. Nencki und Zaleski geschieht¹⁾, wieder abscheiden. An die im festen Zustande dargestellten und dann wieder gelösten Hämeine Säuren anzulagern, gelang allerdings noch nicht.

Die Reduction des β -Hämins nach Nencki und Zaleski²⁾ durch Jodwasserstoff und Jodphosphonium führt gleich der des Acet-hämins zum Hämopyrrol, $C_8H_{13}N$, welches in Gestalt des Quecksilber-Quecksilberchloriddoppelsalzes abgeschieden werden kann. Ich möchte erwähnen, dass die Einwirkung der reducirenden Agentien nicht zu lange dauern darf, weil sich sonst statt des Hämopyrrols ein im Geruch an Coniin erinnernder Körper, allerdings in sehr geringer Menge, bildet. Was die Ausbeute an Quecksilbersalz betrifft, so wurden z. B. aus 5 g Häm in über 2 g, entsprechend etwa 0.7 g Hämopyrrol, erhalten.

Der Gehalt an Quecksilber entsprach der von Nencki aufgestellten Formel $(C_8H_{13}N)_2Hg \cdot 4HgCl_2$.

0.208 g Sbst.: 0.1583 g HgS.

$C_{16}H_{24}N_2Cl_8Hg_5$. Ber. Hg 65.44. Gef. Hg 65.6.

Wenn nun ein und derselbe Complex im Hämatin bei der Reduction das Hämopyrrol, $C_8H_{13}N$, bei der Oxydation das Imid der dreibasischen Hämatinsäure, $C_8H_9O_4N$, giebt, wie Nencki annimmt, so musste es möglich sein, durch Oxydation des Hämopyrrols mit Chromsäure zu einem Imid $C_8H_{11}O_2N$ und zu einer »zweibasischen« Hämatinsäure, $C_8H_{12}O_4$, resp. deren Anhydrid, $C_8H_{10}O_3$, zu gelangen. Letzteres sollte endlich mit dem Methyl-*n*-propylmaleinsäureanhydrid identisch sein.

Dementsprechend wurde der folgende Versuch gemacht. In die wässrige Lösung des aus 5 g β -Häm in erhaltenen Hämopyrrols wurden 1.5 g Chromsäureanhydrid, in Eisessig gelöst, tropfenweise eingetragen, wobei eine Braunfärbung eintrat. Die Chromsäure wurde anfangs sehr rasch, später langsamer, die angegebene Menge, welche, die etwa vorhandene Hämopyrrolmenge = 0.7 g gesetzt, 4 Atomen Sauerstoff auf die Molekel Hämopyrrol entspricht, aber vollständig verbraucht. Innerhalb von 12 Stunden hatte sich dann ein rothbrauner Niederschlag gebildet, von dem abfiltrirt wurde. Das Filtrat, schwach alkalisch gemacht, gab jetzt an Aether eine Substanz ab, welche nach Abdistillation des Lösungsmittels in Gestalt eines stark gefärbten Harzes

¹⁾ Zeitschr. für physiolog. Chem. 30, 391 [1900].

²⁾ Diese Berichte 34, 1002 [1901].

erhalten wurde. Ihr Gewicht betrug nur 0.2 g, sie zeigte aber deutlich den an Jodoform und Phenol zugleich erinnernden Geruch, welcher den Imiden der Maleinsäurereihe eigen ist. Auf eine Reindarstellung musste verzichtet werden, so erfolgte denn sogleich die Verseifung durch Barytwasser in gelinder Wärme, wobei sich dunkle Flocken abschieden. Aus dem Filtrat von diesen wurde der überschüssige Baryt durch Kohlendioxyd entfernt und das Filtrat vom Baryumcarbonat auf dem Wasserbade erhitzt. Hierbei entstand zunächst ein mit harzigen Theilchen durchsetzter Niederschlag eines Baryumsalzes. Zum Glück löste sich Letzteres allein beim Erkalten wieder auf, und die filtrirte Lösung schied jetzt bei erneutem Erhitzen das Salz in ganz charakteristischen Krystallen ab. Es waren Geschiebe von Blättchen, genau analog dem Baryumsalz der Methyläthylmaleinsäure geformt. Die Gesamtausbeute kam zur Analyse.

0.059 g Sbst. verloren 0.0032 g H₂O bei 115° und gaben 0.0425 g BaSO₄.

C₈H₁₀O₄Ba + H₂O. Ber. H₂O 5.54. Gef. H₂O 5.42.

C₈H₁₀O₄Ba. Ber. Ba 44.7. Gef. Ba 44.8.

Danach besteht kein Zweifel, dass die Oxydation des Hämopyrrols über ein Imid zu einer substituirtten Maleinsäure geführt hat. Es wird nur grösserer Mengen bedürfen, um den Beweis zu liefern, dass die erhaltene Säure, resp. deren Anhydrid C₈H₁₀O₃, mit dem erwarteten Methyl-*n*-propylmaleinsäureanhydrid identisch ist¹⁾.

Tübingen, am 3. August 1902.

500. C. Harries: Ueber die Autoxydation des Pyrogallols.

[Aus dem I. Berliner Universitätslaboratorium.]

(Eingegangen am 4. August 1902.)

Die Fähigkeit des Pyrogallols, bei Gegenwart von Alkali Sauerstoff zu absorbiren, ist allbekannt, beruht doch auf ihr seine Verwendbarkeit zur volumetrischen Luftanalyse. Es wurde angenommen, dass aus dem Pyrozellol zunächst Superoxyde entstehen, welche sich schnell unter vollständiger Zertrümmerung des Moleküls zersetzen; man verband diese Erscheinung mit dem Auftreten von Wasserstoffsuperoxyd²⁾.

Berthelot³⁾ versuchte, die chemischen Veränderungen des Pyrogallols bei der Autoxydation festzustellen. Nach ihm bildet sich

¹⁾ Auch an dieser Stelle möchte ich Hrn. O. Mezger für die fleissige und geschickte Hülfe bei der Gewinnung und Charakterisirung der Hämotricarbonsäuren herzlich danken.

²⁾ Schoenbein. — Bach. — Vergl. Manchot, Ann. d. Chem. 314, 177 [1900].

³⁾ Compt. rend. 126, 1066, 1459 [1898].