

Bromierungsprodukt scheidet sich beim Erkalten in gelben Nadeln aus. Es schmilzt unter Zersetzung bei 246°.

0.1306 g Sbst.: 0.1408 g AgBr. — $C_{11}H_6O_3Br_2$ (345.9). Ber. Br 46.20. Gef. Br 45.88.

Die Säure bildet ein ziemlich schwer lösliches Natriumsalz. Durch weitere Bromierung in Eisessig-Lösung geht die Dibromverbindung in ein „Ketobromid“ über, wenn Natriumacetat zugegen ist. Im anderen Falle entsteht Tribrom-1.6.8-naphthoesäure-3 (Schmp. 320°). Wir berichten hierüber später.

510. William Küster: Über Hämochromogen und Hämoglobin.

[Aus d. Laborat. f. Organ. u. Pharmazeut. Chemie d. Techn. Hochschule Stuttgart.]
(Eingegangen am 9. November 1925.)

Das Entstehen eines Dibrom-hämatoporphyrin-dimethyläthers aus einem Dibrom-dimethyl-hämin und die bei der Oxydation des ersteren gemachten Beobachtungen hatten mich zu der Vorstellung geführt, daß eine Bindung zwischen den Seitenketten des Hämins existieren muß.

Es erschien gerechtfertigt, für die Anordnung derselben an zwei Pyrol-Kernen in zwei β -Stellungen das nebenstehende Bild¹⁾ zu wählen. Ich fügte hinzu, daß diese Aufklärung für die Deutung der Befunde von Wichtigkeit werden könnte,

wonach das unter der Einwirkung starker Basen aus Hämin entstehende „Hämatin“ sich nicht mehr in Hämin zurückverwandeln läßt, und wonach das Hämatin durch Eisessig-Bromwasserstoff kein Porphyrin liefert. An anderer Stelle²⁾ habe ich für die Tatsache, daß eine Lösung von Hämin in Pyridin das Spektrum des Hämochromogens zeigt, eine Erklärung anzubahnen versucht. Es war auffällig, daß sich hier eine Reduktion spontan einstellt; denn das Hämochromogen enthält im Gegensatz zum Hämin das Eisen im Ferro-Zustand und addiert ebenso wie das Hämoglobin pro Molekül eine Molekel Kohlenoxyd³⁾, während in natron-alkalischer Lösung ein Reduktionsmittel zugesetzt werden muß, um das Hämochromogen-Spektrum zu erhalten. Meine Erklärung fußte auf der beiden Methoden gemeinsamen alkalischen Reaktion des Mediums, durch die ein Übergehen des Eisens in das Anion herbeigeführt wird⁴⁾. Zum Vergleich hatte ich auf die Umwandlung des Nitroprussidnatriums, dessen Anion dreiwertiges Eisen enthält, durch ein Alkali in das Hofmannsche Salz hingewiesen, dessen Eisen sich im Ferro-Zustand befindet und das Kohlenoxyd aufzunehmen vermag⁵⁾. Da nun im Nitroprussidnatrium das nullwertige, aber doch reaktionsfähige „Radikal“ NO die Ursache für die Umwandlung ist, folgerte ich, daß auch im Hämin ein solches Radikal zu suchen sein müsse. Als Ort der Radikalstelle kamen nach Beobachtungen an einem mittels Benzoylperoxyds dehydrierten Dimethyl-hämin die Seitenketten in Betracht⁶⁾.

Für alle diese Betrachtungen bringt nun eine Entdeckung des Hrn. Dipl.-Ing. W. Clement, der auf meine Veranlassung die Hämatin-Bildung

¹⁾ B. 58, 1022 [1925]. ²⁾ Chemie der Zelle und Gewebe XII [1924].

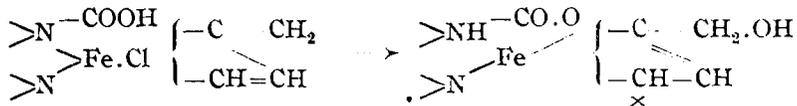
³⁾ G. Hüfner und W. Küster, Arch. f. Anat. u. Physiol. Suppl. 1904, 387.

⁴⁾ A. Küster, B. 53, 623 [1920]; H. 110, 93 [1920].

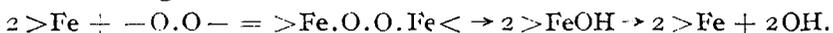
⁵⁾ W. Manchot, B. 45, 2869 [1912]. ⁶⁾ II. (im Druck).

zu studieren begonnen hat, die erwünschteste Bestätigung. Sie besteht in der Beobachtung, daß eine Lösung von Hämin in 1.5-proz. ausgekochter Natronlauge bei niederer Temperatur unter Stickstoff rote Nadeln abscheidet, die zwar noch nicht unverändert herauspräpariert werden konnten, deren unter Luft-Abschluß hergestellte Lösung aber das Hämochromogen-Spektrum zeigte. Das Alkali allein ist also für die Umwandlung maßgebend, bei der das durch die Lauge am Eisen gebildete Hydroxyl vom Eisen abwandert, und zwar an die Seitenketten, welche die reaktionsfähigste Stelle im Molekül des Hämins bilden, hierbei ein Radikal erzeugend. Das Pyridin spielt nur sekundär eine Rolle, indem es sich wahrscheinlich an das entstandene Radikal anlagert und es hierdurch beständiger macht, während das Reduktionsmittel nur nötig ist, um die unter dem Einfluß des Luft-Sauerstoffs sonst rapid einsetzende Oxydation des Hämochromogens zu verhindern. Weiterhin dürfte aber die Wirkung des Alkalis sich auch noch auf die Eisen-Stickstoff-Bindung erstrecken, d. h. sie aufspalten, worauf eine Bindung des Eisens an ein Carboxyl erfolgt⁷⁾.

Die Vorgänge lassen sich also durch folgende Bilder wiedergeben:



Von besonderer Bedeutung wird die Beobachtung und ihre Deutung, wenn sie das Richtige trifft, woran ich nicht zweifle, für die Erklärung der Sauerstoff- oder Kohlenoxyd-Aufnahme beim Hämoglobin; denn, da letzteres und das Hämochromogen sich in bezug auf das Bindungsvermögen für Kohlenoxyd quantitativ gleichen, muß im Hämoglobin dieselbe Gruppierung, abgesehen von der Aufspaltung zwischen Stickstoff und Eisen, wie im Hämochromogen vorliegen, d. h. wenn im letzteren ein Radikal enthalten ist, muß auch das Hämoglobin als Radikal angesprochen werden. Die Addition des Sauerstoffs findet dann am Eisen und an der Radikalstelle (×) statt, wobei das Sauerstoffmolekül eine Lockerung, also eine Aktivierung erfahren muß, die für die Weiterverwendung des durch das Hämoglobin an jede Zelle hertransportierten Sauerstoffs von Bedeutung sein dürfte. Nach den Vorstellungen von O. Warburg⁸⁾ tritt hier das Zell-Eisen in Aktion, das sich im Ferro-Zustand und in einer gegenüber der komplexen Bindung im Hämoglobin verhältnismäßig einfachen Bindung, wahrscheinlich aber doch auch mit dem Stickstoff, befindet. Vielleicht bietet sich für die intensiv oxydierende Wirkung dieses Ferro-Eisens die Erklärung dahingehend, daß aus zwei Molekeln desselben und dem aktivierten Sauerstoff ein Zwischenprodukt mit Ferri-Eisen entsteht⁹⁾, das zunächst dehydrierend wirkt und dann durch Abgabe des Hydroxyls und Rückkehr in den Ferro-Zustand auch noch oxydierende Wirkung ausübt:

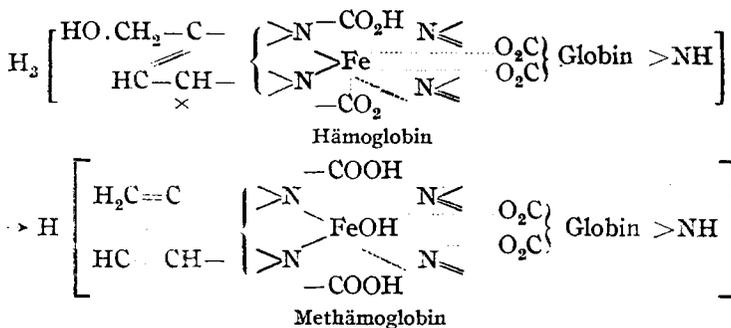


Die Beständigkeit des Hämoglobins gegenüber dem Hämochromogen muß aber abgesehen davon, daß das Eisen in ersterem mit zwei Stickstoffatomen verbunden ist, noch dadurch bewirkt sein, daß das Hydroxyl der

⁷⁾ W. Küster, H. 121, 121 [1922]. ⁸⁾ B. 58, 1002 [1925].

⁹⁾ Ähnlich dem Kupferperoxyd von L. Moser, das H. Wieland, A. 434, 187 [1923], erwähnt.

Seitenkette vielleicht mit dem zweiten Carboxyl der prosthetischen Gruppe, vielleicht aber mit dem Globin unter Wasseraustritt verknüpft ist. Wird diese Bindung gesprengt, so findet Methämoglobin-Bildung statt, die bekanntlich spontan erfolgen kann, indem eine Wanderung des Hydroxyls zum Eisen erfolgt. Das Methämoglobin, aus dem sich das Hämin am schönsten und leichter als aus Hämoglobin gewinnen läßt, enthält also auch bereits die Anordnung, wie sie im Hämin erscheint, sein Entstehen geht der Hämin-Bildung voraus. Es enthält dreiwertiges Eisen und unterscheidet sich nicht nur hierin grundsätzlich vom Hämoglobin, sondern auch dadurch, daß es kein Radikal mehr vorstellt. Endlich ist noch zu berücksichtigen, daß das Methämoglobin eine komplexe zweibasische, das Hämoglobin eine dreibasische Säure ist¹⁰). Der spontan verlaufende Übergang beruht demnach auf einer Hydrolyse, die darin besteht, daß das Hydroxyl aus dem Kation ein Wasserstoff-Äquivalent herausnimmt, während sich das Wasserstoff-Ion an einen Carboxylrest des Anions anlagert, der, wenn er von der prosthetischen Gruppe herrührt, sich in Betain-Bindung mit einem basischen Stickstoff des Globins, z. B. einer Prolingruppe des letzteren befindet, seinen Wasserstoff aber in das Kation entsendet hatte:



Wenn nun der Übergang in das Methämoglobin noch besser durch ein schwaches Oxydationsmittel erfolgt und dabei ein Atom Wasserstoff weg-oxydiert zu werden scheint, so dürfte dieser Vorgang einmal lediglich auf eine Beschleunigung der ja spontan verlaufenden Umwandlung hinauskommen, die Quantität des verbrauchten Oxydationsmittels erklärt sich aber nur dann, wenn das verfügbare Hydroxyl vom Globin beansprucht wird. Es wäre dies z. B. möglich, wenn ein Cysteinrest des Globins mit dem Hydroxyl der Seitenkette verknüpft ist, der dann in einen Cystinrest übergehen könnte, wonach allerdings dem Methämoglobin das doppelte Molekulargewicht gegenüber dem Hämoglobin zukommen müßte. Es wird also die nächste Aufgabe der Hämoglobin-Chemie sein, die Teile des Globins zu ermitteln, welche mit der prosthetischen Gruppe in Beziehung stehen.

Beschreibung der Versuche.

1 g rohes oder umgeschiedenes Eisessig-Hämin wird in eine 22 cm lange, 3,3 cm weite, unten verjüngte Glasröhre, die hier mit einem Glashahn verschlossen ist, eingetragen, der Apparat mit Stickstoff gefüllt und nun 130 ccm ausgekochte 1,5-proz. Natronlauge noch etwa 80° heiß hinzugegeben und das

¹⁰ J. B. Conant, Journ. of Biol. 57, 401 [1923].

Durchleiten von Stickstoff bis zum Erkalten fortgesetzt¹¹⁾. Der dreifach durchbohrte Gummistopfen, der die Zu- und Ableitungsröhren und den Hahntrichter zum Einfüllen der Lauge trug, wird jetzt durch einen ungelochten Gummistopfen ersetzt. Nach 72-stdg. Stehen bei kühler Temperatur (0–5°) hat sich ein roter, krystallinischer Niederschlag in der Verjüngung abgesetzt. Die Ausflußspitze der Glasröhre wird nun durch die einfache Bohrung eines Gummistopfens geschoben, der eine zweite, etwa 13 cm lange und 3.5 cm weite Glasröhre verschließt, die seitlich ein Ansatzrohr mit Hahn trägt, das mit der Luftpumpe verbunden werden kann. Sie ist vorher zu $\frac{2}{3}$ mit ausgekochtem Wasser gefüllt und dann evakuiert worden. Läßt man den in der Verjüngung abgesetzten Niederschlag nun durch vorsichtiges Öffnen des Hahnes in die untere Röhre eintreten, so lösen sich die Krystalle mit roter Farbe auf. Das Spektrum dieser Lösung zeigte die für das Hämochromogen charakteristischen zwei Absorptionsstreifen bei γ 520–540 und γ 550–570. Nach zweitägigem Stehen setzte sich ein roter Niederschlag zu Boden, die darüber stehende Flüssigkeit wurde farblos. Ein Abfiltrieren der roten Krystalle in einer Stickstoff-Atmosphäre wurde versucht, ist bis jetzt aber noch nicht gelungen, weil der Niederschlag entweder durch die Filter hindurchging oder die Poren verstopfte, so daß sich das Filtrieren lange hinauszog, wobei der außerordentlich empfindliche Stoff sich trotz der Stickstoff-Atmosphäre veränderte. In Berührung mit Luft bräunt er sich sofort, die Lösung des Oxydationsproduktes zeigt das bekannte Hämatin-Spektrum.

**511. Franz X. Erben, Ernst Philippi u. Norbert Schniderschitz:
Über die Einwirkung von Arsenrichlorid auf Dehydro-chinin, Chinin
und Dihydro-chinin.**

(Mitbearbeitet von Friedrich Sporer und Erwin Diamant.)

[Aus d. Pharmazeut.-chem. Universitäts-Laborat. in Graz.

Mit Unterstützung der Rockefeller-Foundation.]

(Eingegangen am 11. November 1925.)

Der Gedanke Emil Fischers, Arsenrichlorid an die dreifache Bindung der Behenolsäure anzulagern und dann durch Austausch zweier Chloratome zum entsprechenden Arsinoxid zu gelangen¹⁾, hat zu einer Reihe wertvoller Arzneimitteln, wie Elarson und Solarson geführt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Übertragung dieses Prinzipes in die Chinin-Reihe, in der wir im Dehydro-chinin einen Vertreter mit dreifacher Bindung kennen. Dasselbe unterscheidet sich strukturell vom Chinin nur dadurch, daß es an Stelle der Doppelbindung der Vinylgruppe eine dreifache Bindung hat. Zu Vergleichszwecken haben wir im Verlaufe der Arbeit auch die Einwirkung von Arsenrichlorid auf Chinin und Dihydro-chinin untersucht und dabei das Auftreten von Arsenigsäureestern beobachtet.

¹¹⁾ Die Lösung des Hämins erfolgt am glattesten, wenn es mit einem Tropfen Alkohol befeuchtet worden ist.

¹⁾ Therapie der Gegenwart 1913, Jan. (C. 1913, I 1715); A. 403, 106 (C. 1914, II 1334).