

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.

1931, Nr. 4.

— Abteilung A (Vereinsnachrichten) —

8. April.

WILLIAM KÜSTER.

Am 5. März 1929, als er gerade die letzte Vorbereitung für seine Vorlesung treffen wollte, verschied in Stuttgart an einem Herzschlage William Küster. Damit endete ein Leben, das seit den Mannesjahren im zeitweise engen Rahmen des Landes Württemberg sich abgespielt hatte, ein Leben, in dem nicht berichtet werden kann von großen Ereignissen und blendenden äußeren Erfolgen, und doch reich an wissenschaftlichem Ertrage und reich an schönem, idealem Menschentum. Es war das vorbildliche Wirken eines deutschen Gelehrten, das hier seinem Ende sich zuneigte.

Geboren war William Küster am 22. September 1863 zu Leipzig als das jüngste von 7 Kindern des Kaufmanns Richard Küster. Die Familie Küster war seit Anfang des 19. Jahrhunderts in Leipzig ansässig. Küsters Mutter war eine geborene Winkler, eine Enkelin jenes Bankiers Winkler, dessen berühmte Gemälde-Sammlung der junge Goethe in Leipzig besichtigt hat. Zwei Jahre nach Küsters Geburt siedelten die Eltern nach Berlin über, wo ihr Sohn zunächst das Kgl. Wilhelms-Gymnasium besuchte und später auf Wunsch des Vaters, der als Kaufmann Wert darauf legte, daß sein Kind auf der Schule auch Englisch lernte, das Dorotheenstädtische Realgymnasium bis zur Ablegung der Reifeprüfung. Von seinen Jugend- und Werdejahren hat Küster in Stuttgart im Jahre 1928 selbst berichtet*), anläßlich einer Feier, die als Anlaß die Verleihung des Dr. med. h. c. an ihn durch die Universität Bern hatte. Küster dachte nicht ungern an jene Berliner Jugendzeit zurück, vor allen Dingen hat es im Realgymnasium sein Klassenlehrer, der sonst gefürchtete gestrenge Prof. Dr. Bernhard Schwalbe verstanden, Chemie und Physik so eindrucksvoll darzustellen, daß damit sein Schüler für die Chemie gewonnen war. Auch Küster weiß, wie so mancher andere angehende Chemiker, von eifrigem Experimentieren zu Hause, verbunden mit gelegentlichen Explosionen und andern, nicht immer erwünschten Nebenerscheinungen, zu berichten.

Nach Abschluß der Schule ging er zum Studium der Mathematik und Naturwissenschaften im Jahre 1882 nach Tübingen, das damals noch ein echtes kleines, verträumtes Universitäts-Städtchen war, wo das Studentsein viel leichter war als das Studieren. Es scheint, als ob auch Küster diesem Zauber erlegen ist, wenn er auch die Vorlesungen von Lothar Meyer ziemlich regelmäßig besuchte. Wissenschaftlich viel tiefer war jedoch der Eindruck, den er, nach Berlin übersiedelnd, im Chemischen Institut der Universität in der Georgenstraße empfing. Die faszinierende Persönlichkeit A. W. Hoffmanns hat auch Küster in ihren Bann gezogen durch die mitreißende Art

*) W. Küster, *Chemisches und Menschliches aus meinem Leben*, Süddeutsche Apotheker-Zeitg. 1930, 134, 140, 148, 154, 162.



W. Küster.

des Vortrages und den kunstvollen Aufbau vor allem der Vorlesung über organische Chemie, während bei Helmholtz in der Physik der Eindruck nicht ganz zu bannen war, daß allzu hoher Gedankenflug einer Anfängervorlesung nicht immer dienlich zu sein braucht. Im Laboratorium sah Küster nicht viel von Hofmann, nicht viel mehr auch von dem Abteilungsvorsteher Tiemann, wobei er es allerdings dahingestellt sein ließ, ob nicht der Student Küster erheblich selbst daran schuld war, da er damals in dem Studentenausschuß saß, der mitarbeitete an den Vorbereitungen zur 75. Jahrfeier des Bestehens der Universität und des 70. Geburtstages Bismarcks. Gerne dachte Küster an jene Berliner Studienzeit zurück, und der urwüchsige und damals noch so harmlose Humor des Berliners ist ihm nachhaltig im Gedächtnis geblieben. Zum Abschluß seines Studiums in intensiver Arbeit wandte er sich schließlich nach Leipzig, wo damals nach Kolbes Tode J. Wislicenus den Lehrstuhl für Chemie innehatte, Dr. Wachter die Anleitungen im Laboratorium gab. Von Lehrern aus seiner Leipziger Zeit hebt Küster neben Wislicenus vor allen noch den Mineralogen Zirkel hervor. J. Wislicenus erkannte bald die Fähigkeiten des Studenten, dem er einige selbständige Arbeiten zuwies, deren letzte über die Chinolin-acrylsäure 1889 als Doktor-Dissertation¹⁾*) eingereicht wurde. Ende des Jahres 1889 bestand Küster das mündliche Examen magna cum laude, wobei er, außer von Wislicenus in Chemie, von Wiedemann in Physik und von Zirkel in Mineralogie geprüft wurde. Den Schluß des Winter-Semesters 1889/90 war Küster noch im Laboratorium von Wislicenus als Hilfs-Assistent tätig und erhielt dann durch die Vermittlung seines Lehrers die Assistenten-Stelle an dem damals neben Straßburg einzigen physiologisch-chemischen Institut Deutschlands, bei Hüfner in Tübingen.

Diese erste Assistenten-Stelle sollte für Küsters wissenschaftlichen Lebensgang entscheidend werden. Das Institut war der chemischen Ausbildung der Mediziner gewidmet, die hier Vorlesungen über organische und physiologische Chemie bei Hüfner hörten und im Laboratorium anorganisch-analytisch und physiologisch-chemisch arbeiten konnten. Bei diesen Vorlesungen und Kursen hatte der Assistent Küster erheblich mitzuarbeiten; sie gaben ihm aber auch Gelegenheit, sich in Physiologie, Bakteriologie und Nahrungsmittel-Chemie weiter zu bilden. Seine ersten selbständigen wissenschaftlichen Arbeiten waren gleichfalls aus dem Geist des Laboratoriums geboren. Im Schloß-Laboratorium zu Tübingen hatte dessen Vorstand, Hoppe-Seyler, den Blutfarbstoff näher studiert; im Neubau des Physiologisch-chemischen Instituts machte Hüfner seine bekannten Studien über die physikalischen Eigenschaften des Blutfarbstoffs, dessen optische Daten und die Absorptionsfähigkeit seiner Lösung für Gase. Obgleich Hüfner von seinen Assistenten nicht erwartete, daß sie ihm bei seinen Arbeiten mithelfen, so lag es doch nahe, wenn Küster für seine eigenen Versuche sich gleichfalls den Blutfarbstoff auswählte, nur daß er nicht physikalische, sondern chemische Methoden in höherem Maße heranzuziehen suchte. Nachdem ein erster Versuch, der Eiweiß-Komponente des Blutfarbstoffes durch Oxydation näher zu kommen, mißlungen war, wandte sich Küster auf Hüfners Rat der Farbstoff-Komponente zu und unterwarf sie gleichfalls der Oxydation³⁾. Über die wissenschaftlichen Erfolge, die sich aus diesem Versuch ergaben,

*) Die Verweisungen mit Zahlen beziehen sich auf das am Schluß angefügte Literaturverzeichnis.

soll weiter unten näher gesprochen werden, hier sei nur so viel festgestellt, daß damit Küster sich sein ureigenstes Arbeitsgebiet erschlossen hatte, dem er so erfolgreich treu geblieben ist. Seine Arbeiten über den Blutfarbstoff und die damit eng zusammenhängenden über den Gallenfarbstoff haben Küster bis an sein Lebensende beschäftigt, und demgegenüber ist die Zahl von Arbeiten aus anderen Gebieten verhältnismäßig gering; sie alle bewegen sich auf biochemischem Gebiet. Auf Grund seiner ersten Arbeiten über das Hämatin konnte sich Küster im Jahre 1896 für physiologische Chemie in Tübingen habilitieren, im Jahre 1900 erhielt er den Titel eines außerordentlichen Professors. Nach seiner Habilitation wurden seine Arbeiten allmählich auf eine etwas breitere Basis gestellt, indem er eine Reihe von Mitarbeitern erhielt, und außerdem Emil Fischer, der auf den jungen Forscher aufmerksam wurde, dafür sorgte, daß Küster durch die Kgl. Akademie der Wissenschaften zu Berlin im Jahre 1898 500 M. und im Jahre 1901 weitere 1000 M. zugewiesen erhielt. Wenn man hiernach vielleicht einen schnellen Weiteraufstieg Küsters hätte erwarten können, so gab doch die weitere Entwicklung dieser Hoffnung nicht recht. Der tiefere Grund lag wohl darin, daß Küster es gewagt hatte, eigene Wege zu gehen, daß er von den geraden Pfaden der reinen Chemie, wie man sie damals verstand, abgelenkt war auf die viel verschlungeneren Wege biochemischer Forschung. Er war damit bei einem Teilgebiet der Wissenschaft eingeordnet, dessen Wichtigkeit zwar niemand zu bestreiten wagte, für das aber als einem Grenzgebiet in jenen Jahren weder die reine Chemie, noch die eigentliche Medizin sich so weit verantwortlich fühlten, daß sie den Anhängern dieser Richtung eine ausreichende Forschungsmöglichkeit gegeben hätten. So hat Küster die Tragik des Wissenschaftlers auskosten müssen, der erst in höherem Alter in eine Stelle hineinkommt, in der er seine Fähigkeiten richtig entwickeln kann. Zwar Küster selbst hat sich in späteren Jahren mit einem Wort von Tschirch getröstet: „es kommt nicht auf den Käfig an, wenn nur der Vogel pfeifen kann“; aber gar zu eng darf der Käfig doch nicht sein. 1903 erhielt Küster einen Ruf an die Tierärztliche Hochschule in Stuttgart als Nachfolger von Ottmar Schmid, der dort bis dahin Chemie, Physik und Pharmakognosie gelesen hatte. Zwar die Physik wurde Küster abgenommen, ihm aber dafür noch ein Lehrauftrag für pharmazeutische Chemie an der Technischen Hochschule in Stuttgart übertragen, so daß die Belastung Küsters mit Vorlesungen außerordentlich stark war. Da außerdem die Laboratoriums-Einrichtungen für chemisches Arbeiten an der Tierärztlichen Hochschule kläglich waren und nur recht zögernd ausgebaut wurden, so ist es geradezu bewunderungswürdig, daß Küster eine Reihe wichtigster Arbeiten aus seinem experimentell so schwierigen Gebiet während seiner ersten Stuttgarter Amtszeit vollenden konnte. In Stuttgart hat er, in dem Glauben, eine gesicherte Stellung zu haben, geheiratet. Aus seiner glücklichen Ehe mit Frau Rosa, geb. Albers, stammen ein Sohn und zwei Töchter.

1913 traf ihn ein Schlag, der ihn als Wissenschaftler schwer schädigte; Um Ersparungen zu machen, wurde die Tierärztliche Hochschule von der Regierung aufgehoben und Küster als Extraordinarius an die Technische Hochschule Stuttgart versetzt. Hier wurde er allerdings 1 Jahr später nach dem Rücktritt von C. Hell zum Ordinarius für organische und pharmazeutische Chemie ernannt, hatte aber außerdem die Ausbildung der Pharmazeuten unter sich, die ihm dann für einige Jahre durch K. H. Bauer, jetzt in Leipzig,

abgenommen wurde. Auch an der Technischen Hochschule waren zunächst die Laboratoriums-Verhältnisse klein und eng, aber durch einen Ausbau für die im gleichen Gebäude untergebrachte physikalische Chemie und das Freiwerden dieser Räume für die organische Chemie durch einen 1925—1927 erfolgten Neubau eines gesonderten Instituts für physikalische Chemie war es dann möglich, allmählich Platz zu schaffen für die vielen Studenten und immer zahlreicher werdenden Mitarbeiter, die bei Küster Belehrung und Anregung suchten. So bedeuteten die Jahre nach dem Kriege für Küster eine Entwicklung seiner Forscher-Tätigkeit, die man ihm nur zwei Jahrzehnte früher gewünscht hätte. Auch die äußere Anerkennung seines Wirkens stellte sich allmählich ein. Zwar seine Studenten und Mitarbeiter hatten immer gewußt, was sie an ihm besaßen. „Vater Küster“ hieß er bei ihnen, worin ihre Verehrung für den selbstlosen, nur auf seine Wissenschaft bedachten, gütigen Lehrer zum Ausdruck kam. Seinen wissenschaftlichen Arbeiten aber schien lange Zeit die volle Anerkennung versagt zu bleiben. Es war der Blutfarbstoff nicht seine alleinige Domäne geblieben, Piloty in München hatte sich 1909 dem gleichen Gebiete zugewandt, Willstätter hatte 1913 auf Grund seiner glänzenden Erfolge beim Blattgrün sich zeitweise auch an die experimentelle Bearbeitung des Hämins begeben, und in zäher Arbeit, vom Gallenfarbstoff ausgehend, begann Hans Fischer seit 1911 in immer erfolgreicherem Anstieg auf nahe verwandtem Gebiete tätig zu sein. 1912 hatte Küster⁴⁰⁾ auf Grund seiner abbauenden Versuche eine Formel des Hämins aufgestellt, die zunächst von den übrigen Forschern abgelehnt und durch andere ersetzt wurde. Küster hat aber noch die stolze Freude erlebt, daß durch die genialen synthetischen Versuche von Hans Fischer die Küstersche Formel mehr und mehr an Wahrscheinlichkeit gewann, so daß die vor 19 Jahren aufgestellte Formel bis auf eine kleine Einzelheit jetzt wieder den besten Ausdruck für das komplizierte Gebilde des Hämins darstellt. Die Universität Bern verlieh ihm 1927 für diese seine Arbeiten den Doktor der Medizin ehrenhalber. So ist es ein versöhnender Akkord, mit dem das Leben Küsters ausklang: er hat noch das Gefühl auskosten können, das nur wenigen Lebenden vergönnt ist, daß seine selbstlose und hingebende wissenschaftliche Arbeit allseitig und ehrenvoll anerkannt wurde.

Die wissenschaftlichen Arbeiten Küsters.

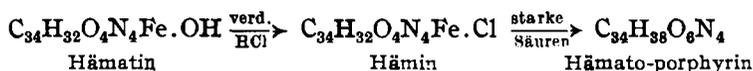
A. Blutfarbstoff.

Der Ausgangspunkt der Arbeiten Küsters war jenes Hämin, das Teichmann*) 1853 zuerst unter dem Mikroskop gesehen hatte, als er Blut mit Eisessig und etwas Kochsalz erwärmte, und das 15 Jahre später Hoppe-Seyler**) in größerem Maßstabe darzustellen gelehrt hatte, um es seinerseits einem näheren Studium zu unterwerfen. Hoppe-Seyler hatte sich zwar vornehmlich dem eigentlichen Blutfarbstoff, dem Hämoglobin, und dessen mannigfachen Umsetzungen mit Gasen zugewandt, ein Gebiet, mit dem sich übrigens auch die einzige gemeinsame Arbeit von Hüfner und Küster¹⁷⁾ beschäftigt; Hoppe-Seyler hatte aber auch schon genauer bewiesen, daß das Hämoglobin neben Eiweiß eine Farbkomponente enthielt, das Hämatin,

*) Teichmann, Ztschr. prakt. Medizin [N. F.] 3, 375 [1853].

**) Hoppe-Seyler, Medizin.-chem. Untersuchungen, Heft 3, S. 379 [1868], Heft 4, S. 523 [1871].

und daß das Hämin ein Kunstprodukt sei, entstanden durch Einwirkung von Salzsäure auf das Hämatin. Die heute allgemein, dank Küsters Forschung, angenommenen Formeln beweisen, daß dieser letzte Schluß richtig war:



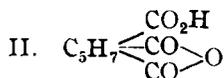
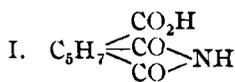
Weiter hatte Hoppe-Seyler gezeigt, daß man durch energische Einwirkung von Säure das Eisen aus dem Molekül entfernen und so zum Hämato-porphyrin kommen konnte, nach heutiger Formulierung $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}_4$. Da eine porphyrin-ähnliche Substanz weiter auch aus dem Chlorophyll zu erhalten war, schloß Hoppe-Seyler auf eine nahe Verwandtschaft von Blatt- und Blutfarbstoff. Später fand dann Nencki*), der sich schon eingehend mit den Umwandlungen des Blutfarbstoffes beschäftigte, zusammen mit Sieber eine bessere Darstellungsmethode für Hämato-porphyrin in der Einwirkung von Bromwasserstoff und Eisessig auf Hämin und Zerlegung des weiter nicht berücksichtigten Primärproduktes durch Wasser.

Das war etwa das experimentelle Material, das Küster bei Beginn seiner Arbeiten vorfand, jedoch war man sich weder über die Formeln der entstandenen Produkte, geschweige denn über den Mechanismus ihrer Bildung klar, nicht einmal die Formel des Hämins war sicher, da hier je nach der Gewinnungsart recht verschiedene Produkte zu entstehen schienen. Erst durch Küster wissen wir darüber Sichereres. Ihm blieb es auch vorbehalten, eine Reaktion zu finden, die das komplizierte Molekül in kleinere, gut definierte Bruchstücke zerlegte, mit Hilfe seiner 1896 veröffentlichten Oxydationsmethode³⁾. 1901 zeigten dann Nencki und Zaleski (l. c.), daß energische Reduktion mit Jodwasserstoff und Jodphosphonium gleichfalls brauchbar war, indem dabei das als einheitlich angesehene Hämopyrrol $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}$ entstand, in dem ein durch entweder ein Butyl oder ein Methyl und ein Isopropyl substituiertes Pyrrol vermutet wurde. Derselbe Jodwasserstoff, gelöst in Eisessig, wirkte viel milder und gab das wichtige Meso-porphyrin, später als $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_4$ erkannt. Diese Dinge werden hier erwähnt, weil sie in den späteren Arbeiten Küsters naturgemäß auch eine Rolle spielen.

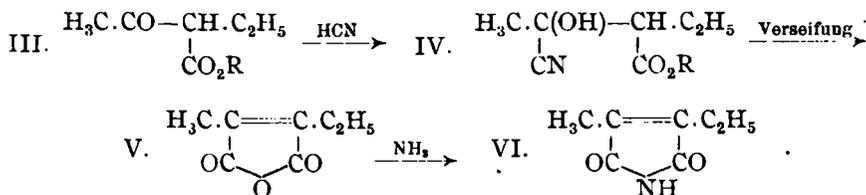
Der erste Punkt, bei dem Küsters Forschung, abgesehen von der später zu besprechenden präparativen Seite, einsetzte, war das Studium verschiedener Oxydationsmittel auf Hämin oder richtiger auf das daraus leicht zu gewinnende Hämatin³⁾. Schon Nencki und Sieber hatten die Oxydation versucht, jedoch nur Produkte ganz weitgehender Oxydation, wie Kohlendioxyd und Oxalsäure, erhalten. Bei systematischen Untersuchungen fand nun Küster, daß Natriumdichromat, in Eisessig auf Hämatin zur Einwirkung gebracht, neben Bernsteinsäure zwei kristallisierte Abbauprodukte gab, die Hämatinsäuren, zunächst nach der Zahl der durch Silber ersetzbaren Wasserstoffe als 2-basische und 3-basische Hämatinsäure bezeichnet. Die 3-basische Hämatinsäure war nur als Salz beständig, die freie Säure verwandelte sich unter Abspaltung von 1 Mol Wasser in ein Anhydrid $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_5$. Für die sog. 2-basische Säure — sie enthält, wie Küster später fand, nur ein

*) Nencki u. Sieber, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. 18, 401 [1884], 20, 325 [1886], Monatsh. Chem. 9, 82 [1888], 10, 568 [1889]; Nencki u. Zaleski, Ztschr. physiol. Chem. 30, 384 [1900].

Carboxyl — wurde zunächst die Formel $C_8H_{10}O_5$ angenommen. Bei der Anwendung seiner Oxydationsmethode auf den Gallenfarbstoff, dessen naher Zusammenhang mit dem Hämatin schon damals aus physiologischen Gründen wahrscheinlich war, ergab sich scheinbar⁶⁾ ein anderes Produkt, $C_8H_8O_4N$, Biliverdinsäure genannt, da es stickstoffhaltig war und leicht Ammoniak abspaltete, während die beiden Hämatinsäuren zuerst für frei von Stickstoff angesehen worden waren. Versuche mit größeren Materialmengen, die durch die erwähnten Zuwendungen der Preußischen Akademie der Wissenschaften ermöglicht wurden, ergaben dann aber bald^{6) 7)}, daß von den Oxydationsprodukten des Hämatins die 2-basische Hämatinsäure auch Stickstoff enthielt und mit der Biliverdinsäure identisch war, entsprechend der schon angegebenen Formel. Beide Oxydationsprodukte¹¹⁾ leiteten sich von einer hypothetischen Tricarbonensäure $C_5H_7(CO_2H)_3$



ab, die Substanz $C_8H_8O_4N$ war davon das cyclische Imid (I), die Substanz $C_8H_8O_5$ davon das Anhydrid (II). Das Imid war das primäre Oxydationsprodukt, das Anhydrid das sekundär entstandene. Einen großen Schritt weiter führte dann die Beobachtung^{11) 12)}, daß das Anhydrid und auch das Imid beim Erhitzen mit alkohol. Ammoniak auf 130^0 unter Verlust von Kohlendioxyd in eine Substanz $C_7H_9O_2N$ zu verwandeln war, die sich völlig wie das Imid einer substituierten Maleinsäure verhielt. Durch Synthese wurde 1905 dann bewiesen²²⁾, daß es sich um das Methyl-äthyl-maleinimid (VI) handelte:

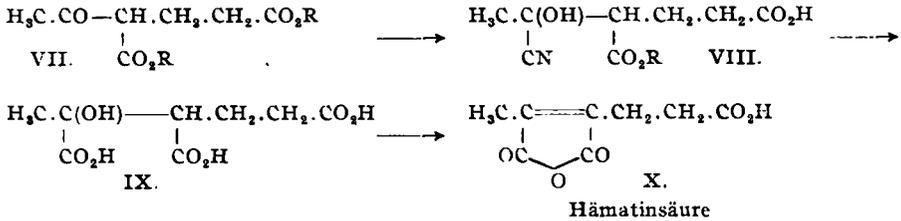


Die Synthese ging aus vom Äthyl-acetessigester (III), an den Blausäure angelagert wurde (IV). Durch Verseifung des entstandenen Oxy-nitrils bildete sich nur vorübergehend eine Oxy-dicarbonensäure, isoliert wurde direkt das Anhydrid der gewünschten Maleinsäure (V), die durch Ammoniak in das Methyl-äthyl-maleinimid (VI) überging.

Aus diesem damit einwandfrei aufgeklärten Imid war nun das Imid der Hämatinsäure durch Abspaltung von Kohlendioxyd entstanden. Damit bestanden für das letztere drei Möglichkeiten: seine freie Carboxylgruppe war entweder in der Methyl-Seitenkette oder in der Äthylgruppe verankert und hier wieder entweder endständig oder an der Methylengruppe. Küster entschied sich^{14) 22)} für die zweite Möglichkeit und entsprechend für das Anhydrid der Hämatinsäure zugunsten der Formel X, weil nur damit die Beobachtung zu erklären war, daß die Oxydation der Hämatinsäure Bernsteinsäure ergab. Auch diese Formel wurde 1914 durch Aufbau von Küster und Weller^{46) 53)} bewiesen.

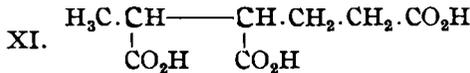
Ausgangsmaterial für die Synthese, ganz analog der obigen des Methyl-äthyl-maleinimids, war der Acetyl-glutarsäure-ester (VII), an den Blausäure angelagert wurde. Die Verseifung des Nitrils (VIII) ergab ein Gemisch verschiedener Oxy-säuren (IX) und ihrer

Lactone, die jedoch alle beim Erhitzen unter vermindertem Druck in das gleiche Anhydrid der Hämatinsäure (X) übergingen, voll identisch mit der aus Hämatin erhaltenen Säure. Die Komplikation bei den Oxy-säuren ist, abgesehen von verschiedenen Möglichkeiten zur Lacton-Bildung, dadurch hervorgerufen, daß nach der Blausäure-Anlagerung 2 asymmetrische Kohlenstoffatome vorhanden sind, so daß 2 stereoisomere Racemformen möglich sind:



Eine zweite Synthese der Hämatinsäure, ausgehend von einem Pyrrol-aldehyd, wurde später⁽⁹⁾ beschrieben.

Wenn die Synthese der wichtigen Hämatinsäure auch erst verhältnismäßig spät erfolgt ist, so konnte über ihre Konstitution schon vorher kein Zweifel sein auf Grund anderer Untersuchungen Küsters¹⁴⁾ 23). Er hatte nämlich Hämatinsäure der Reduktion unterworfen und dabei in saurer Lösung unter Anlagerung von 2 Atomen Wasserstoff zwei optisch inaktive Tricarbonsäuren erhalten, die Hämotricarbonsäuren, entstanden offenbar durch Reduktion der Doppelbindung in der Hämatinsäure. Das Auftreten zweier Formen ist auch hier durch zwei asymmetrische Kohlenstoffatome bedingt (in der Formel XI durch stärkeren Druck hervorgehoben).



Die eine dieser Hämotricarbonsäuren war nun 1908 von W. Perkin und Haworth*) gelegentlich von Untersuchungen gewisser Terpene dargestellt worden. Küster zeigte später⁷³⁾, daß bei dieser Synthese tatsächlich die beiden stereoisomeren Hämotricarbonsäuren entstehen. Abgesehen aber hiervon, zeigten die Eigenschaften der Hämatinsäuren und der Hämotricarbonsäure, sowie der Vergleich mit einfacher gebauten Vertretern der gleichen Körperklassen²⁸⁾, daß ihre Konstitution richtig definiert war. Erwähnt sei übrigens noch, daß die Ester der Hämatinsäure schon 1908 zu Versuchen²⁷⁾ benutzt wurden, durch Kondensation zu mehrkernigen Systemen zu kommen, von denen ein Zusammenhang mit dem Hämatin erhofft wurde. Die isolierten Produkte verhielten sich jedoch so abweichend, daß sie nicht näher untersucht worden sind.

Die Aufklärung des Baus der Hämatinsäure gestattete aber weiter noch Beiträge zu einem zweiten Kapitel, das später durch Willstätter und durch Hans Fischer**) noch erfolgreicher ausgestaltet werden sollte, nämlich

*) Perkin u. Haworth, Journ. chem. Soc. London 98, 581 [1908].

**) Näheres über die Aufklärung des Hämo-pyrrols und der Hämo-pyrrol-carbonsäure, s. bei Brigl: Die chemische Erforschung der Naturfarbstoffe, Braunschweig 1921, S. 170.

dem des Hämo-pyrrols. Seitdem Nencki dieses Reduktionsprodukt des Hämins in Form einer Doppelverbindung mit Quecksilberchlorid gefaßt hatte, war es, da Nencki bald darauf gestorben war, noch nicht näher charakterisiert worden. Küster wandte nun auch auf dieses Reduktionsprodukt des Hämins seine Oxydationsmethode mit Chromsäure an¹⁴⁾¹⁶⁾ und erhielt dabei einen Körper, der sich ganz wie das Imid einer substituierten Maleinsäure verhielt. Nachdem alle in Frage kommenden Substanzen mit 8 Kohlenstoffen entsprechend Nenckis Formulierung des Hämo-pyrrols synthetisch dargestellt waren^{16) 23)}, stellte es sich schließlich²⁵⁾ heraus, daß es sich um dasselbe Methyl-äthyl-maleinimid $C_7H_9O_2N$ handelte, das schon früher durch Decarboxylierung aus Hämatinsäure erhalten war. Gleichzeitig erwies es sich aber, daß das Hämo-pyrrol ein Gemisch von mindestens 2 Substanzen war, die sich, wie Küster vermutete, durch den Grad der Substitution in der α -Stellung des Pyrrol-Kerns unterschieden, eine Vermutung, die später durch H. Fischer und Willstätter so schön bestätigt werden sollte.

Das Methyl-äthyl-maleinimid war aus Hämin durch direkte Oxydation nicht zu erhalten, ebensowenig aus Hämato-porphyrin, das aber ohne Schwierigkeiten Hämatinsäure lieferte^{4) 8) 9)}. Als direktes Oxydationsprodukt entstand das Methyl-äthyl-maleinimid aber wieder aus Meso-porphyrin*), ein Befund, der sich später als wichtig erwies.

Ehe nun diese Ergebnisse der Oxydation für die Aufklärung des Baus des Hämins verwertet werden konnten, mußte noch eine Grundbedingung erfüllt sein: es mußte Klarheit geschaffen werden über die Formel des Hämins. Wie groß noch um die Jahrhundertwende die Unsicherheit war, geht daraus hervor, daß eigentlich jeder Forscher, der sich genauer mit diesem Gebiet befaßte, eine andere Formel wählte. Nencki hatte bei seinen Untersuchungen die Formel $C_{32}H_{31}O_3N_4FeCl$ bevorzugt, und Küster⁸⁾ nahm sie zunächst auch an, bis er dann 1903 dazu kam¹⁰⁾, für Hämin, gleichgültig welcher Herkunft, die Formel $C_{34}H_{33}O_4N_4FeCl$ zugrunde zu legen. Er war dabei von der Voraussetzung ausgegangen, daß das Eisen im Hämin 2-wertig sei, weil bei der Behandlung des Hämins mit starken Säuren, der Bildung von Hämato-porphyrin, das abgespaltene Eisen größtenteils als Ferro-Eisen anzutreffen war. Da aber bei der Behandlung mit Bromwasserstoff-Eisessig das Eisen nur in 3-wertiger Form auftrat, schloß er 1910^{31) 32) 36)}, daß bei den anderen Spaltungen des Hämins das zuerst 3-wertige Eisen einen Teil des entstandenen Porphyrins oxydiert hatte. Es wurde deshalb fernerhin das Hämin, um der Dreiwertigkeit des Eisens Rechnung zu tragen, als $C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$ formuliert^{32) 55)}. Küster zeigte¹⁰⁾, daß die Schwierigkeit der Formulierung dadurch bedingt war, daß die meisten Autoren infolge der außerordentlichen Schwerlöslichkeit des Hämins das Rohprodukt analysiert hatten, indem sie die krystalline Struktur als genügenden Beweis für die Einheitlichkeit angesehen hatten. Wenn man aber nach einem zuerst von Schalfejeff**) gemachten Vorschlag Hämin dadurch „umschied“, daß man es in Chloroform, dem man Chinin, Pyridin oder eine andere geeignete Base zugesetzt hatte, auflöste und durch Salzsäure wieder ausfällte, so verschwanden die analytischen Unterschiede, und die Formel mit 34 Kohlenstoffen und 4 Sauerstoffen traf für das Hämin zu. Küster hat sich mit dieser

*) Küster³⁷⁾, u. zw. S. 1945.

**) Schalfejeff, Physiologiste russe 1, 15 [1898]; zitiert nach Nencki u. Zaleski, Ztschr. physiol. Chem. 30. 380 [1900].

Umscheidung, wobei neben den genannten Basen noch Anilin in den Kreis der Betrachtung gezogen wurde, wiederholt^{19) 20) 31) 35) 56)} beschäftigt. Er zeigte, daß es kein einfaches Umkrystallisieren ist, sondern eine chemische Umwandlung: Entzug von Chlorwasserstoff, Überführung in ein leichter lösliches Dehydrochlorid-häm in und Rückverwandlung in Häm in durch Salzsäure. Als Darstellungsmethode für Häm in bewährte sich das Verfahren nach Teichmann mit einer Modifikation von Schalfejeff*). Eine von Mörner**) angegebene Methode, Auszug eines Blut-Koagulums mit schwefelsäure-haltigem Alkohol und Fällung mit Salzsäure, führte zu einem Häm in, das zwar die gleiche Zusammensetzung und Spaltstücke wie das ältere Eisessig-Häm in, das α -Häm in zeigte, aber gewisse feinere Unterschiede aufwies, die Küster¹⁹⁾ veranlaßten, es mit Mörner als β -Häm in zu bezeichnen. Neben dem chlorhaltigen Häm in, dem Chlorhäm in, konnte Küster^{2) 44)} zwei schön krystallisierende Brom-häm ine $C_{34}H_{32}O_4N_4FeBr$, ein Fluor-¹¹⁰⁾ und zwei Rhodan-häm ine⁷²⁾ gewinnen. Auch Formyl-häm ine^{63) 71)} sind erhältlich. Dies sind aber größtenteils Ergebnisse späterer Jahre.

Wie wurden nun alle diese Befunde zur Aufklärung der Konstitution des Hämatins gewertet? Schon 1900 spricht Küster¹²⁾ aus, daß die Entstehung des Hämatinsäure-imids als primäres Oxydationsprodukt zu der Annahme analoger Ringsysteme, also von Pyrrol-Ringen, im Hämatin zwingt, wodurch ältere Behauptungen anderer Autoren, die teilweise auf ziemlich gewaltsame Reaktionen sich gründen, eine Bestätigung erhielten. 1908 gibt er dann weiter an***), daß im Häm in zwei verschiedene Komplexe vorhanden sein müßten, von denen der eine bei der Oxydation Hämatinsäure liefert, während der andere bei der Reduktion Häm o-pyrrol, bei der Oxydation dagegen auch Hämatinsäure liefern sollte. Letzteres ist allerdings unrichtig. In der gleichen Arbeit wird aber andererseits die Möglichkeit erörtert, daß das Häm o-pyrrol aus einer Pyrrol-Gruppe entsteht, die neben einer Methyl-Kette eine ungesättigte Seitenkette, ein Vinyl, enthält, und daß diese Konfiguration 2-mal im Häm in vorkommt. Genauer präzisiert sind diese Dinge in einer Arbeit³²⁾ aus dem Jahre 1910 in Form einer Reihe von Schlußfolgerungen, die sich mit den heutigen Anschauungen über den Bau des Hämins weitgehend decken. Aufgehalten in der Auswertung seiner Befunde ist Küster, abgesehen von seinen, um diese Zeit ganz unzulänglichen Arbeits-Verhältnissen, durch eine irrtümliche Deutung eines richtigen experimentellen Befundes. Küster hatte auf die quantitative Seite seiner Befunde großen Wert gelegt, so auch auf die Ausbeute an Hämatinsäure. An Rohprodukt, im wesentlichen ein Gemisch von Hämatinsäure, Essigsäure und Bernsteinsäure, erhielt er über 70% des angewandten Hämatins. Daraus wurde geschlossen^{21) 28)}, daß der die Hämatinsäure liefernde Komplex, voraussichtlich ein substituiertes Pyrrol, 3-mal oder gar 4-mal im Häm in vorhanden sei. Es wurde dabei nicht genügend die Möglichkeit im Auge behalten, daß die Essigsäure und die Bernsteinsäure aus einem etwas abweichend gebauten Kern entstehen konnten. Hier kam nun ein neuer Impuls von anderer Seite, indem nämlich Piloty****) fand, daß man bei der Reduktion des Hämins nicht nur das Häm o-pyrrol Nenckis, sondern auch eine Hämopyrrol-

*) Schalfejeff, B. 18, 232 [1885].

**) vergl. Küster¹⁰⁾ u. zw. S. 187 Anm.

***) Küster²⁸⁾ u. zw. S. 541.

****) Piloty, A. 366, 237 [1909].

carbonsäure erhalten konnte. Tatsächlich sind die Verhältnisse insofern noch viel komplizierter, als nicht weniger wie drei verschiedene Pyrrole und ebenso drei Pyrrol-carbonsäuren entstehen, wie neben Piloty vor allem Willstätter und gleichzeitig Hans Fischer zeigten*). Es ist hier nicht der Ort, auf die Arbeiten der anderen Autoren näher einzugehen, um so mehr als einer der schönsten Erfolge Hans Fischers**), die Synthese des Hämins, noch ganz unmittelbar vor uns steht. Es bedarf aber wohl keiner besonderen Betonung, daß die Arbeiten dieser Männer manche Beobachtung Küsters besser zu deuten gestatteten und die Aufklärung des Baus des Hämins auch da gefördert haben, wo sie sich nicht mit dem Blutfarbstoff direkt, sondern mit Nachbargebieten beschäftigt haben. Infolgedessen ist es oft sehr schwer, ja manchmal ganz unmöglich, dem Anteil des Einzelforschers voll gerecht zu werden. Es muß aber hervorgehoben werden, daß Küster mit großer Sicherheit seine Schlüsse über den Bau des Hämins aus dem vorliegenden Tatsachen-Material gezogen und mit Festigkeit gegen die Einwände anderer Forscher verteidigt hat^{30) 43) 49) 50) 60) 61) 80) 105)}, bis die Synthese die Entscheidung zugunsten seiner Formel mit einer kleinen Abänderung brachte, wie er sie 1912 aufgestellt hatte.

In seiner Arbeit von 1910 entwarf Küster³²⁾ folgendes Bild vom Bau des Hämins, wobei er selbst betont, daß diese Arbeit, die übrigens ein großes eigenes experimentelles Material bringt, eine Zusammenfassung und Deutung aller zurzeit vorliegenden Beobachtungen auch anderer Forscher darstellt: Hämin ist eine aus Pyrrol-Kernen aufgebaute Substanz von der Formel $C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$. Das Eisen darin ist 3-wertig, das Chlor sitzt am Eisen; im Hämatin ist dieses Chlor durch eine Hydroxylgruppe ersetzt. Mit seinen beiden anderen Valenzen haftet das Eisen an 2 Stickstoffatomen, damit also 2 Wasserstoffe an 2 Pyrrolringen ersetzend, ist aber außerdem noch komplex mit Nebervalenzen an die beiden anderen Stickstoffatome gebunden. Mit letzterem wird eine von Willstätter zuerst für das Chlorophyll entwickelte Anschauung über die Verknüpfung der Metalle im Blatt- und Blutfarbstoff angenommen. Die 4 Sauerstoffatome des Hämins liegen wahrscheinlich in Form zweier Carboxyle vor, auch hier in Übereinstimmung mit Willstätters Anschauungen. Zur Stütze dieser letzten These wurden dann Versuche von Nencki***) wieder aufgenommen und wesentlich erweitert^{33) 37) 39)}, wonach Hämin beim Behandeln mit Alkoholen und Säuren unter verschiedenen Bedingungen Mono- und Dialkylderivate gibt, die durch Alkalien wieder verseifbar sind. Besonders eingehend wurde der Dimethylester, kurz Dimethyl-hämin genannt, studiert. Auch Diazo-methan war als Methylierungsmittel brauchbar^{54) 55)}. Daß die beiden Methylgruppen an zwei Carboxylgruppen hafteten, konnte sehr elegant bewiesen werden³⁸⁾ durch Oxydation des Dimethyl-hämins mit Chromsäure, wobei der schon früher²⁷⁾ von Küster erhaltene Methylester der Hämatinsäure entstand.

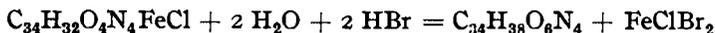
Vor der Aufstellung eines Formelbildes war aber vor allem noch ein Punkt zu klären, nämlich welche besondere Gruppe im Hämin-Molekül den eigenartigen Übergang von Hämin in Hämato-porphyrin verursachte. Formel-

*) vergl. dazu den zusammenfassenden Vortrag von H. Fischer, B. 60, 2611 [1927].

***) H. Fischer u. K. Zeile, A. 468, 106 [1928].

***) Nencki, Ztschr. physiol. Chem. 30, 384 [1900].

mäßig war es Übergang von $C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$ in $C_{34}H_{38}O_6N_4$, also nicht nur Ersatz des Eisens durch 2 Wasserstoffe, sondern außerdem Eintritt von 4 weiteren Wasserstoffen und 2 Sauerstoffen, insgesamt also die Anlagerung von 2 Molen Wasser. Hoppe-Seyler hatte das Porphyrin zuerst erhalten durch Einwirkung von starker Schwefelsäure; einheitlicher ist das Material, wenn man nach Nencki-Zaleski in Eisessig löst, der mit Bromwasserstoff gesättigt ist, und dann in viel Wasser gießt. Küster zeigte³¹⁾, daß bei Verwendung von Schwefelsäure eine Komplikation dadurch eintritt, daß das abgespaltene Eisen(III)-sulfat oxydierend auf das Molekül wirkt und außerdem die Carboxylgruppen des Hämins unter Bildung nicht saurer Derivate weiter reagieren, Komplikationen, die bei Bromwasserstoff-Eisessig fortfallen. Die Reaktionsgleichung im letzteren Fall:



hatte zuerst Eppinger*), ein Schüler von Piloty, so gedeutet, daß primär eine Anlagerung von 2 Bromwasserstoff-Molekülen erfolgte und sekundär Austausch der beiden Bromatome gegen 2 Hydroxylgruppen. Piloty, der in der Wertung seiner schönen experimentellen Befunde überhaupt nicht sehr erfolgreich war, hatte diese Erklärung später verworfen, während Küster sie annahm und zusammen mit Deihle weiter begründen konnte^{32) 37) 41) 49)}. Küster und Deihle setzten nämlich, nach der Einwirkung von Bromwasserstoff in Eisessig auf Hämin mit absol. Methylalkohol an Stelle von Wasser um und erhielten so ein Tetramethylderivat des Hämato-porphyrins. Zwei der eingeführten Methylgruppen hatten die beiden Carboxyle verestert, denn sie waren durch Alkalien leicht wieder abzuspalten, während 2 weitere Methylene im Molekül verankert blieben und offenbar äther-artig gebunden waren. Analoge Äthylverbindungen waren gleichfalls erhältlich⁶²⁾. Der Hämato-porphyrin-dimethyläther wurde später von Willstätter und M. Fischer**) krystallisiert erhalten und gleichzeitig die Anschauung von Küster dadurch weiter gestützt, daß durch Einwirkung von flüssigem Bromwasserstoff auf Hämin solche Brom enthaltenden Zwischenprodukte in reiner Form isoliert wurden. Küster hatte bei seiner Methode eine brom-haltige Substanz nur als Nebenprodukt erhalten können. Diese seine Befunde hat nun Küster***) zur Aufstellung einer Konstitutionsformel des Hämins benutzt, die von Willstätter in der eben zitierten Arbeit in manchen Punkten abgelehnt wurde, die sich aber durch Küsters eigene Arbeiten weiter stützen ließ. Sie ist aber vor allem durch die mit gleichviel Ausdauer wie Erfolg durchgeführten synthetischen Versuche von Hans Fischer als zutreffend erwiesen, nur daß die Stellung einer Methylgruppe und einer Vinylgruppe an dem Pyrrol-Ringe IV zu vertauschen ist. Zum Vergleich seien die beiden Formeln nebeneinander gegeben. Das 1912 auf Grund des Abbaus gegebene Bild von Küster deckt sich weitgehend mit dem auf Grund der Synthese durch Hans Fischer 1928 aufgestelltem Bild****).

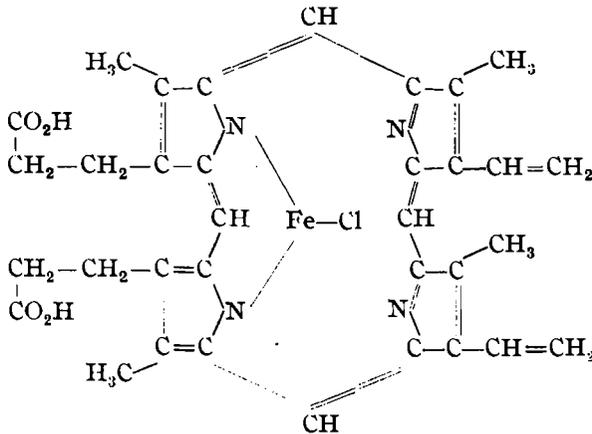
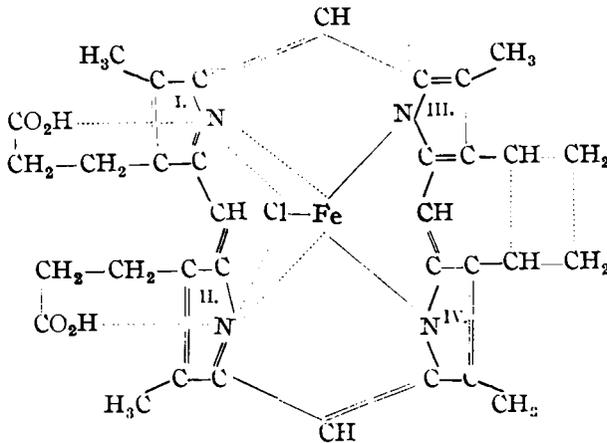
*) Dissertat., München 1907.

**) R. Willstätter u. M. Fischer, Ztschr. physiol. Chem. 87, 423 [1913].

***) Ztschr. physiol. Chem. 82, 469 [1912].

****) A. 468, 106 [1928].

Die Verknüpfung der 4 Pyrrol-Kerne erfolgt durch 4 Methine, die je zwei α -Stellungen besetzen, wobei zwei Ringe echte Pyrrol-Ringe sind, zwei aber

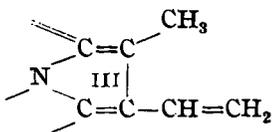


(I und II) stärker basische Pyrrolene. Bei der Oxydation werden diese Methine abgespalten und durch Sauerstoff ersetzt, bei der reduktiven Spaltung werden sie entweder in Methyl übergeführt oder durch Wasserstoff ersetzt, wodurch das Auftreten verschieden stark in der α -Stellung substituierter Pyrrole bei der Hämopyrrol-Bildung gut erklärt ist. Es sind in dem Formelbild 2 Pyrrol-Kerne (I und II) enthalten, die in β -Stellung je eine Methylgruppe und einen Propionsäure-Rest enthalten, sie liefern bei der Oxydation Hämaminsäure, bei der Reduktion Hämopyrrol-carbonsäure. Die beiden übrigen Pyrrol-Ringe tragen je eine Methyl- und eine Vinylgruppe. Diese Vinylgruppen sind es, die bei der energischen Reduktion die β -Äthylgruppe des Hämopyrrols entstehen lassen; sie gehen auch bei schonender Reduktion des Hämins mit Iodwasserstoff d. h. bei der Bildung von Meso-norphyrin in Äthyle

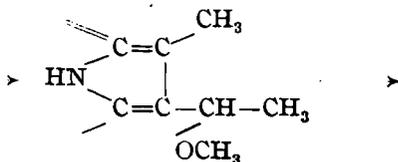
über. So erklärt sich gut die Beobachtung³⁷⁾, daß Meso-porphyrin neben Hämatinsäure auch Methyl-äthyl-maleinimid bei der Oxydation ergibt. Diese Vinyl- schließlich sind es, die bei der Entstehung des Hämato-porphyrins aus Hämin die 2 Mole Bromwasserstoff anlagern und dann gegen Hydroxyle oder Methoxyle austauschen.

In den folgenden Jahren, in denen er allmählich eine immer größere Schar von Schülern um sich versammeln konnte, suchte nun Küster diese Formel durch weitere Abbau-Versuche zu stützen. Besonders ausführlich wurde die Frage der beiden Vinyl- nachgeprüft, aber auch die genauere Beeinflussung der einzelnen Gruppen untereinander, die Möglichkeit von innerer Komplexbildung und dadurch bedingt verschiedener Modifikationen des Hämins und auch des Blutfarbstoffs Hämoglobin selber werden ausgiebig untersucht.

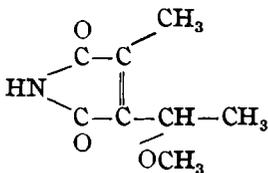
Die Vinyl- wurden dadurch noch wahrscheinlicher gemacht, daß der Dimethyläther des Hämato-porphyrins mit Chromsäure oxydiert wurde⁴⁶⁾, wobei neben 2 Molen Hämatinsäuren 1 Mol. eines Methoxäthyl-methyl-maleinimids entstand. Seine Bildung steht auf das Beste im Einklang mit der Annahme, daß die ungesättigte Seitenkette auf dem Umweg über die Bromverbindung Methylalkohol addiert hatte. Da bei der Aufspaltung dieses Imids mit Alkalien⁶⁰⁾ bei energischer Einwirkung auch die Methoxylgruppe verseift wurde, so konnte es sich nicht um den Äther eines primären Alkohols handeln, Konfiguration I mußte die des Imids sein, Formel II war auszuschließen:



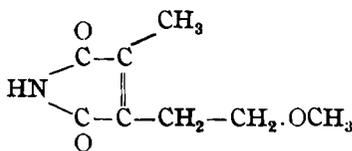
Teil III des Hämins



Hämato-porphyrin-methyläther, Teilformel.



I.



II.

Auch die Konstitution dieses Imids hat Küster, genau wie bei der Hämatinsäure, durch Synthese zu stützen gesucht. Das Ziel wurde nicht mehr erreicht, jedoch wurde eine ganze Reihe von Säuren aufgebaut, die durch Verseifung von den beiden in Frage kommenden Imiden I und II entstehen konnten. Außerdem wurde bei Synthesen, die nicht im gewünschten Sinne verliefen, eine ganze Reihe weiterer, nahe verwandter Säuren erhalten. Teilweise wurde auch dem Reaktions-Mechanismus solcher abweichenden Synthesen noch näher nachgegangen^{91) 92) 101) 102) 116) 118)}. Ausgangs-Materialien solcher Synthesen war einerseits Cyclopropan-dicarbonensäure, andererseits Acetyl-bernsteinsäure und Acetyl-brenztraubensäure. Andere Synthesen ergaben neue Pyrrol-Derivate^{68) 86) 88) 119)}.

Den ungesättigten Charakter der beiden Vinyl-Gruppen suchte Küster weiter noch zu stützen durch die Untersuchung der Anlagerung von Chlor^{42) 79) 98)} und Brom^{81) 85) 113) 122)} an Hämin. Die Verhältnisse erwiesen sich als sehr kompliziert und wenig übersichtlich. Es wurden an den Dimethylester des üblichen Hämins, des Chlor-hämins, Chlor und Brom angelagert. Bei Chlor wurde ein Produkt isoliert, das je nach der Arbeitsmethode 2 oder 5 Chloratome enthielt, bei Brom ein solches, das nicht erwartungsgemäß 4 Bromatome angelagert hatte, entsprechend den beiden vorhandenen Vinylgruppen, sondern auch nur zwei. Auch der Dimethylester des Brom-hämins lagerte nur 2 Bromatome an, ebenso Hämin selber. Die Substanzen erwiesen sich aber als ungesättigt, denn bei der Behandlung mit Bromwasserstoff-Eisessig entstanden unter Anlagerung von 2-mal Bromwasserstoff und dessen Austausch gegen Wasser oder Methylalkohol 2-fach bromierte Porphyrine bzw. deren Dimethyläther. Als Stütze für Küsters Anschauungen wurde weiter noch das Ergebnis einer Oxydation des Dibrom-hämatoporphyrin-dimethyläthers⁸⁹⁾ untersucht, wobei ein Brom und Methoxyl enthaltendes Imid beschrieben wurde. Durch diese Befunde ist Küster in den letzten Jahren wieder schwankend geworden, ob seine Auffassung der beiden ungesättigten Seitenketten im Hämin als zweier Vinyl-Gruppen richtig sei, und er hat sich^{105) 106) 124) 125)} statt dessen für ein Vinyl und eine Acetylen-Seitenkette eingesetzt. Nach den Untersuchungen von Hans Fischer*) ist bei diesen Untersuchungen eine von Fischer aufgefundene Komplikation nicht berücksichtigt, daß nämlich Brom nicht nur addiert werden kann — die Substitution von Wasserstoff hatte Küster ausgeschlossen —, sondern daß das Halogen auch ungesättigte Seitenketten abspalten kann, an deren Stelle, direkt an den Pyrrol-Kern gebunden, dann nur ein Bromatom tritt. Die ursprüngliche Formel Küsters ist durch das Ergebnis der Bromierung nicht als widerlegt anzusehen.

Nicht nur die ungesättigten Seitenketten des Hämins, auch die genauere Verknüpfung und gegenseitige Beeinflussung der übrigen reaktionsfähigen Stellen im Molekül hat Küster viel beschäftigt. Das recht verschiedene Verhalten des Hämins bei Methylierungen^{37) 39) 42)} je nach der Darstellungsmethode veranlaßte Küster, 2 verschiedene Hämine anzunehmen^{39) 61) 64) 115)} und er dehnte^{57) 59) 109)} diese Anschauung auch auf das Hämoglobin selber aus. Mehrere Abhandlungen, betitelt: Individuelle Blut-Untersuchungen^{75) 76) 77) 95) 115)} befassen sich mit dieser Frage. Als Hauptgrund für solche Isomeren wird Betätigung von Valenzen zwischen den beiden Carboxylen und den Stickstoffatomen der Pyrrolen-Ringe angesehen, die sich bald schließen zu betain-artigen Gebilden, bald öffnen. So wird auch das Auftreten mehrerer Monoalkylester erklärt. Soweit die beiden Stickstoffatome der Pyrrolene nicht durch Betain-Bindung abgesättigt sind — beim α -Hämin werden zwei Betainringe, im β -Hämin einer angenommen —, betätigen sie Nebervalenzen, die zum Eisen gehen, für das die Koordinationszahl 6, gelegentlich auch 9, angenommen wird. Auch die übrigen ungesättigten Stellen des Moleküls können Nebervalenzen aussenden. Im Hämoglobin dagegen sind es Carboxyle der Eiweiß-Komponente, des Globins, die zum Stickstoff der Farbkomponente herübergreifen. In diesen Anschauungen, zu deren Stütze auch die Untersuchung einfacherer Komplexsalze des Eisens heran-

*) H. Fischer, Treibs u. Hummel, Ztschr. physiol. Chem. 185, 33 [1929].

gezogen wurden^{78) 99)}, liegt sicher manch richtiger Kern; es hat aber nicht alles mehr zur Reife kommen können, weil der Tod Küster allzufrüh aus seiner Forschung abgerufen hat.

B. Gallenfarbstoff.

Neben dem Blutfarbstoff, dem die Hauptarbeit galt, hat Küster sich auch schon früh mit dem Gallenfarbstoff Bilirubin und den übrigen Bestandteilen der Gallensteine beschäftigt, oft gehemmt durch die Schwierigkeit der Material-Beschaffung. Nach der erfolgreichen Oxydation des Hämatins wurde auch^{5) 6)} Bilirubin mit Chromsäure behandelt und, wie schon erwähnt, der Stickstoffgehalt des primären Oxydationsprodukts, des Imids der Hämatinsäure, hier zuerst beobachtet. Einen breiten Raum nimmt in den folgenden Jahren dann die Frage der zweckmäßigen Verarbeitung von Gallensteinen ein, wie man ein möglichst reines Bilirubin erhält^{6) 13) 24) 29)}, und welches die zahlreichen übrigen Komponenten der Gallensteine sind. Die Schwierigkeit war darum so groß, weil man es im Bilirubin mit einer Substanz zu tun hat, die einerseits sehr schwer löslich, andererseits in vieler Hinsicht empfindlicher ist als das Hämin. In alkalischer Lösung wirkt schon Luft-Sauerstoff leicht ein^{5) 6) 29)}. Man muß das Gallenstein-Pulver erst mit Säuren behandeln, um das Bilirubin aus seinem zunächst in den Konkrementen vorhandenen Calcium- oder Magnesiumsalz in Freiheit zu setzen — als Säure empfiehlt Küster²⁴⁾ Essigsäure —, wobei aber infolge der schichtenweisen Bildung der Gallensteine niemals aller Farbstoff in einer Operation in Freiheit gesetzt werden kann, da Beimengungen ihn teilweise einhüllen. Dann muß man 2 Wochen lang mit Chloroform extrahieren und dabei in Kauf nehmen, daß ein Teil des Bilirubins chlorhaltig wird. So war schon die Feststellung der Formel schwierig. Zunächst bevorzugte Küster die Formel $C_{16}H_{18}O_9N_2$ oder die verdoppelte $C_{32}H_{36}O_6N_4$, später neigte er sich mehr der von Hans Fischer*) empfohlenen $C_{33}H_{36}O_6N_4$ zu⁵²⁾. Auf diese Formel deutete vor allem ein Präparat, das durch ein zur Isolierung und Reinigung besonders geeignetes Ammoniumsalz gewonnen war, das Küster erhielt^{45) 47) 52)} beim Einleiten von Ammoniak in eine Suspension von Bilirubin in Methylalkohol. Ohne diesen Umweg ist ein geringer Schwefelgehalt aus dem Farbstoff kaum zu entfernen, worauf zuerst Hans Fischer aufmerksam machte. Dieser Schwefelgehalt hängt vielleicht damit zusammen, daß in den Gallensteinen noch ein Eiweiß-Derivat, das Choleprasin⁴⁶⁾, zugegen ist, das Küster ebenso wie andere Beimengungen, unter denen er auch die Desoxy-cholsäure³⁴⁾ auffand, näher untersuchte. Die Gegenwart des Choleprasins wurde so gedeutet^{48) 51)}, daß es der Eiweiß-Komponente des Hämoglobins seine Entstehung verdanke, während das Bilirubin aus der Farbkomponente sich bildete.

Es ist nach dem Gesagten wohl einleuchtend, daß die Gewinnung von zur Untersuchung genügend großen Mengen an reinem Bilirubin^{66), 83)} auf wesentlich größere Schwierigkeiten stößt als die des Hämins, um so mehr, als nur $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$, häufig bei stark Cholesterin enthaltenden Gallensteinen noch viel weniger des Ausgangsmaterials aus Bilirubin besteht und überdies die Steine nicht leicht zu beschaffen sind. Daher ist noch bis heute die

*) Hans Fischer, Ztschr. physiol. Chem. 82, 395 [1912]; Ergebn. Physiol. 15, 211, 213 [1915]. Auf die Arbeiten H. Fischers wird nicht näher eingegangen.

Konstitution des Farbstoffs viel weniger sicher bekannt; jedoch verdanken wir auch hier, neben Hans Fischer, W. Küster wichtige Aufschlüsse.

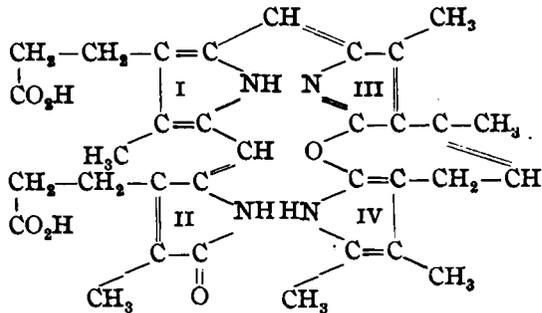
Wir wissen zunächst, daß auch im Bilirubin zwei Carboxyle vorhanden sind, nachweisbar durch Veresterung. Die von Küster untersuchte Veresterung mit Diazo-methan⁶⁶⁾ stieß insofern auf Schwierigkeiten, als neben dem Eintritt zweier Methyle noch Anlagerung von einem weiteren Mol. Diazo-methan erfolgte. Diese Beobachtung führte zu der Annahme einer besonders anlagerungsfähigen Stelle im Molekül des Bilirubins, wozu mancherlei andere Beobachtungen gleichfalls gut stimmten. Führt man aber die Veresterung des Bilirubins in Chloroform-Lösung mit Diazo-methan durch⁸⁴⁾, so unterbleibt die störende Anlagerung des Diazo-methans, und man bekommt den reinen krystallisierten Dimethylester, oder vielmehr zwei verschiedene Formen, von denen die eine sich wie ein Alkohol, die zweite wie ein Keton verhält. Eine gleiche Beobachtung ist auch beim unveresterten Bilirubin zu machen^{29) 40) 52)}, das in zwei sehr verschieden löslichen Formen auftreten kann. Hierdurch ist von den 6 Sauerstoffen die Funktion von 5 aufgeklärt, zwei Carboxyle, eine Alkohol- bzw. Ketogruppe, das sechste Sauerstoffatom ist nicht genau zu definieren, vielleicht äther-artig oder in einem Ring gebunden. Die Alkoholgruppe sitzt wohl nicht in einer Seitenkette, sondern in einem Pyrrol-Ring, da nur dann die wesentlich leichtere Aufspaltung des Bilirubins durch Alkali allein, wobei sich Hämatinsäure bildet^{29) 40)}, und seine viel größere Angreifbarkeit bei Oxydationen erklärlich erscheint. Das erste Produkt der Oxydation durch den Luft-Sauerstoff in alkalischer Lösung ist ein schon länger bekannter Farbstoff, das Biliverdin, von dem Küster feststellte⁶⁶⁾, daß er 2 Sauerstoffatome mehr enthielt als das Bilirubin. Zwei Vinyl- wie im Hämin, an die der Sauerstoff angelagert sein könnte, glaubt Küster im Bilirubin nicht annehmen zu sollen. Zwar werden bei der Behandlung mit Bromwasserstoff-Eisessig 3 Mole HBr angelagert^{47) 66)}, von denen zwei bei der Einwirkung von Wasser gegen Hydroxyle austauschbar sind, aber bei der Behandlung mit Methylalkohol treten nicht zwei äther-artig gebundene Methyle ein, sondern es bildet sich nur unter Abspaltung von 2HBr ein Dimethylester, während Hämin ja in Tetramethyl-hämatoporphyrin überging. Küster vermutet daher zwei anders konstituierte ungesättigte Gruppen im Bilirubin. Daneben ist aber offensichtlich noch eine dritte Stelle vorhanden, die Bromwasserstoff anlagern kann, das Brom aber so fest hält, daß es erst durch Alkalien gegen Hydroxyl ausgetauscht wird. Aus allem ergab sich für das Bilirubin ein abweichender Bau verglichen mit dem Blutfarbstoff, die Küster*) durch eine 1925 aufgestellte Konstitutionsformel (S. 31) wiedergibt, die er an die Stelle zweier älteren**) setzt.

Die Abweichungen gegenüber dem Hämin bestehen vor allem darin, daß angenommen wird, daß bei der Entstehung des Bilirubins aus dem Blutfarbstoff durch einen Oxydationsprozeß eines jener Kohlenstoffe abgelöst ist, das die vier Pyrrol-Kerne zusammenhält, so daß eine α -Stellung an dem Pyrrol-Ring II frei wird und durch die Ketogruppe besetzt ist. Das Bild soll also den erhöhten Oxydationszustand des Gallenfarbstoffs wiedergeben. Neben zwei Carboxylen in Ring I und II ist noch zwischen Ring III und IV

*) Chemie d. Zelle u. Gewebe 12, 337 [1926].

**) Ztschr. physiol. Chem. 99, 97 [1917]; Jahresber. gesamt. Physiol. 1924, 139.

ein Äther-Sauerstoff angenommen. Außerdem sind in der Formel nicht 2 ungesättigte Seitenketten an Ring III und IV angenommen, sondern analog



Bilirubin.

wie zeitweise auch für das Hämin vermutet, eine gegenseitige Verkettung. Daß im Bilirubin noch die beiden Pyrrol-Kerne I und II irgendwie zusammenhängen, die die beiden Propionsäure-Reste tragen, also eine Stütze für obige Formel, erbrachte Küster⁸⁷⁾ durch das Studium der Einwirkung naszierenden Chlors auf Bilirubin, wobei eine Dicarbonsäure $C_{16}H_{20}O_6N_2Cl_6$ entstand, die Hexachlor-rubilinsäure. Zwei Pyrrol-Kerne waren, schon nach dem Stickstoffgehalt zu schließen, verschwunden, offenbar die beiden nicht sauren Kerne III und IV. In seiner letzten Mitteilung aus diesem Gebiet berichtet Küster⁹³⁾ dann noch von der Darstellung eines komplexen Kupfersalzes des Bilirubins.

C. Sonstige Arbeiten.

In der Hauptzeit seines Lebens hatte Küster sich, durch seine Arbeits-Verhältnisse gezwungen, darauf beschränken müssen, der Konstitution des Farbstoffs des Bluts und der Galle nachzugehen. Daß er dadurch nicht einseitig geworden war, sondern sein Interesse dem ganzen umfassenden Gebiet der Biochemie zugewandt war und blieb, das hatte er jahrelang nur beweisen können durch seine anschaulich und gründlich gefaßten Übersichts-Referate über physiologische Chemie und Biochemie*). Erst in den letzten Jahren seines Lebens gestattete ihm die immer größer werdende Zahl der Mitarbeiter experimentell neue Fragen zu beantworten. In das Gebiet der Kohlenhydrate, womit sich schon eine frühe Veröffentlichung Küsters beschäftigte²⁵⁾, führte eine Arbeit, die zeigte, daß unter den Kondensationsprodukten des Formaldehyds auch die Formose vorkommt⁸⁷⁾, es wurde nach einer neuen Abbaumethode für das Lignin⁹⁴⁾ 108) gesucht, es wurde auch mit neuen Reaktionen an das Eiweiß herangegangen. Dazu wurde die Einwirkung von Natriumsulfid auf Wolle¹²⁰⁾ untersucht und festgestellt, daß die Wolle aus einem verhältnismäßig leicht angreifbaren, aus stärker basischen Amino-säuren aufgebauten Teil besteht und einem anderen, aus Monoamino-säuren gebildeten. In das gleiche Gebiet gehört eine von Küster angeregte Arbeit von Schlack und Kumpf**), die Konstitution

*) *Physiol. Chem. in R. Meyer, Jahrb. d. Chem.* 1902, 211, 1903, 217, 1904, 218, 1905, 238, 1906, 235; *Biochem. in Jahresber. über d. gesamt. Physiol.* 1920, 99, 1922, 105, 1924, 125.

**) *Ztschr. physiol. Chem.* 154, 125 [1926].

von Polypeptiden dadurch zu beweisen, daß die Amino-säure, deren Carboxyl frei war, durch Bildung eines Thio-hydantoin festgelegt wurde, das auch bei der Hydrolyse der Peptid-Bindung beständig war.

Diese Arbeiten, in denen manch verheißungsvoller Anfang enthalten ist, hat Küster nicht mehr zur endgültigen Lösung bringen können. Ihre Durchsicht verstärkt das Bedauern, daß Küster allzufrüh abberufen wurde, und daß er nicht in jüngeren Jahren auf ein Arbeitsfeld berufen wurde, wo er rechtzeitig diesen Dingen hätte nachgehen können.

P. Brigl.

Zusammenstellung der wissenschaftlichen Arbeiten von William Küster*.

1889. ¹⁾ Beiträge zur Kenntnis der Chinolin-acrylsäure, Dissertat., Leipzig.
 1894. ²⁾ Über chlorwasserstoffsäures und bromwasserstoffsäures Hämatin, B. **27**, 572.
 1896. ³⁾ Beiträge zur Kenntnis des Hämatins, Habilitationsschrift; vergl. a. B. **29**, 827.
 1897. ⁴⁾ Über die Oxydationsprodukte des Hämato-porphyrins und die Zusammensetzung des nach verschiedenen Methoden dargestellten Hämins, B. **30**, 105.
⁵⁾ Über ein Spaltungsprodukt d. Gallenfarbstoffe, die Biliverdinsäure, B. **30**, 1831.
 1898. ⁶⁾ Beiträge zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe, Ztschr. physiol. Chem. **26**, 314.
 1899. ⁷⁾ Über den Blut- und Gallenfarbstoff, B. **32**, 677.
⁸⁾ Spaltungsprodukte des Hämatins, Ztschr. physiol. Chem. **28**, 1.
⁹⁾ (mit Kölle) Über die Darstellung von Spaltungsprodukten des Hämato-porphyrins, Ztschr. physiol. Chem. **28**, 34.
 1900. ¹⁰⁾ Spaltungsprodukte des Hämatins: Über die Hämatine verschiedener Darstellungs- und Blutarten, Ztschr. physiol. Chem. **29**, 185.
¹¹⁾ Über die Konstitution der Hämatinsäure, B. **33**, 3021.
 1901. ¹²⁾ Über die Konstitution der Hämatinsäure, A. **315**, 174.
 1902. ¹³⁾ Beiträge zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs, B. **35**, 1268.
¹⁴⁾ Beiträge zur Kenntnis des Hämatins, B. **35**, 2948.
 1903. ¹⁵⁾ Ein Beitrag zur Theorie der Kohlenhydrate, Ztschr. physiol. Chem. **37**, 221.
 1904. ¹⁶⁾ (mit K. Haas) Beiträge zur Kenntnis des Hämatins, B. **37**, 2470.
¹⁷⁾ Hüfner u. Küster: Einige Versuche, das Verhältnis des Gewichts zu bestimmen, in dem sich das Hämochromogen mit CO verbindet, Arch. Anatom. Physiol. Suppl. **1904**, 387.
¹⁸⁾ Über die chemischen Beziehungen zwischen Blut- und Blattfarbstoff, Ber. Dtsch. botan. Ges. **22**, 339.
¹⁹⁾ Über die nach verschiedenen Methoden hergestellten Hämine, das Dehydrochlorid-Hämin und das Hämatin, Ztschr. physiol. Chem. **40**, 391.
²⁰⁾ Über die Einwirkung von siedendem Anilin auf Hämin, Ztschr. physiol. Chem. **40**, 423.
 1905. ²¹⁾ Beiträge zur Kenntnis des Hämatins, Ztschr. physiol. Chem. **44**, 391.
 1906. ²²⁾ (mit Galler, Haas u. Mezger) Über die Konstitution der Hämatinsäure (2. Abhandl.), A. **345**, 1.
²³⁾ Über die Konstitution des Hämo-pyrrols, A. **346**, 1.
²⁴⁾ Beiträge zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs, Ztschr. physiol. Chem. **47**, 294.
 1907. ²⁵⁾ Über das Hämo-pyrrol, B. **40**, 2017.
²⁶⁾ (mit K. Fuchs) Über ein neues krystallisiertes Derivat d. Hämatins, B. **40**, 2021.

*) Die Zusammenstellung ist in dankenswerter Weise erfolgt und zur Verfügung gestellt von den beiden langjährigen Mitarbeitern W. Küsters, den HHrn. Dr. F. Schönder und Dr. R. Fleischmann.

1908. ²⁷⁾ Beiträge zur Kenntnis des Hämatins: Über einige Salze, Ester und Anilin-Derivate der Hämatinsäure, sowie über die Kondensationsprodukte ihrer Ester, *Ztschr. physiol. Chem.* **54**, 501.
- ²⁸⁾ Beiträge zur Kenntnis des Hämatins: Über das Reduktionsprodukt des Methyl-äthyl- u. Methyl-propyl-maleinsäure-anhydrids usw.; *Ztschr. physiol. Chem.* **55**, 505.
1909. ²⁹⁾ Beiträge zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs: Über Bilirubin, Biliverdin und ihre Spaltprodukte, *Ztschr. physiol. Chem.* **59**, 63.
- ³⁰⁾ Beiträge zur Kenntnis des Hämatins: Bemerkungen zu O. Pilotys Arbeit über den Farbstoff des Blutes und über die Oxydation des Hämato-porphyrins, *Ztschr. physiol. Chem.* **61**, 164.
1910. ³¹⁾ Beiträge zur Kenntnis des Blutfarbstoffs, B. **43**, 370.
- ³²⁾ Beiträge zur Kenntnis des Blutfarbstoffs, *Ztschr. physiol. Chem.* **66**, 165.
- ³³⁾ Über das Dimethyl-hämin, B. **43**, 2960.
- ³⁴⁾ Über das Vorkommen von Desoxy-cholsäure in Gallensteinen, *Ztschr. physiol. Chem.* **69**, 463.
- ³⁵⁾ Über das Dianilino-chinon-anil, B. **43**, 2962.
1911. ³⁶⁾ Über die Wertigkeit des Eisens im Blutfarbstoff, *Ztschr. physiol. Chem.* **71**, 100.
1912. ³⁷⁾ Über die Konstitution des Hämins (zugl. Mittel. über das Hämato-porphyrin), B. **45**, 1935.
- ³⁸⁾ (mit A. Greiner) Über die Oxydation des Dimethyl-hämins, B. **45**, 2503.
- ³⁹⁾ Über die Methylierung des Hämins (4. Mittel.), *Ztschr. physiol. Chem.* **82**, 113.
- ⁴⁰⁾ Beiträge zur Kenntnis des Bilirubins und Hämins, *Ztschr. physiol. Chem.* **82**, 463.
1913. ⁴¹⁾ Beiträge zur Kenntnis des Hämatins, 3. Mittel.: Über den Chemismus der Hämato-porphyrin-Bildung (nach Versuchen von P. Deihle), *Ztschr. physiol. Chem.* **86**, 51.
- ⁴²⁾ Beiträge zur Kenntnis des Hämatins: Über die Methylierung des Hämins und die Anlagerung von Brom (nach Versuchen von Greiner), *Ztschr. physiol. Chem.* **86**, 185.
- ⁴³⁾ Über die Konstitution des Hämins, *Ztschr. physiol. Chem.* **88**, 377.
1914. ⁴⁴⁾ (mit K. Reihling) Über Brom-Hämine (1. Mittel.), *Ztschr. physiol. Chem.* **91**, 115.
- ⁴⁵⁾ (mit K. Reihling u. R. Schmiedel) Beiträge zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe, 7. Mittel.: Über die Einwirkung von FeCl₃ auf Bilirubin und die Aufarbeitung von Gallensteinen, *Ztschr. physiol. Chem.* **91**, 58.
- ⁴⁶⁾ (mit J. Weller) Über die Synthese der Hämatinsäure, B. **47**, 532.
1915. ⁴⁷⁾ Beiträge zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs, 8. Mittel.: Über das Bilirubin (nach Versuchen von H. Bauer, K. Reihling und R. Schwaderer), *Ztschr. physiol. Chem.* **94**, 136.
- ⁴⁸⁾ Beiträge zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs, 9. Mittel.: Über die Bildung von Gallensteinen (nach Versuchen von Reihling), *Ztschr. physiol. Chem.* **94**, 163.
- ⁴⁹⁾ (mit K. H. Bauer) Über das Hämato-porphyrin, (4. Mittel.), *Ztschr. physiol. Chem.* **94**, 172.
- ⁵⁰⁾ Über die Konstitution des Hämins und Bilirubins (Eine Entgegnung an O. Piloty), *Ztschr. physiol. Chem.* **95**, 152.
- ⁵¹⁾ Über den Chemismus der Bildung des Gallenfarbstoffs aus der eisen-haltigen Komponente des Blutfarbstoffs, *Arch. Pharmaz.* **253**, 457.
1917. ⁵²⁾ Über das Bilirubin-ammonium und über die Modifikationen des Bilirubins (10. Mittel. zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs), *Ztschr. physiol. Chem.* **99**, 86.
- ⁵³⁾ (mit J. Weller) Über die Synthese der Hämatinsäure und über die Oxydation des Hämatins, *Ztschr. physiol. Chem.* **99**, 229.
- ⁵⁴⁾ Über die Einwirkung von Diazo-methan auf Hämine (nach Versuchen von O. Geering und O. Kusch), *Ztschr. physiol. Chem.* **101**, 25.

- 65) Über die Veresterung und empirische Zusammensetzung der Hämine, *Ztschr. physiol. Chem.* **101**, 33.
- 66) Über die Einwirkung von Anilin auf Hämine und die Umscheidung derselben nach der Essigsäure-Methode, *Ztschr. physiol. Chem.* **101**, 43.
1919. 67) Über den Einfluß des Alters auf den Blutfarbstoff, *Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges.* **29**, 99.
1920. 68) Beiträge zur Kenntnis der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs: Einwirkung von Diazo-methan auf einige Farbstoffe und auf wasser-freies FeCl_3 , *Ztschr. physiol. Chem.* **109**, 108.
- 69) Über den Einfluß des Alters auf den Blutfarbstoff (2. Mittel., nach Versuchen von O. Geering), *Ztschr. physiol. Chem.* **109**, 117.
- 60) Über die Bindung des Eisens in der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs und die Konstitution derselben, *Ztschr. physiol. Chem.* **110**, 93.
- 61) Über die Bindung des Eisens in der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs und die Konstitution des Hämins, *B.* **53**, 623.
- 62) Über Hämato-porphyrin (5. Mittel.), *Ztschr. physiol. Chem.* **109**, 125.
1922. 63) (mit O. Gerlach) Beiträge zur Kenntnis der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs: Über Formyl-hydroxy-hämin, *Ztschr. physiol. Chem.* **119**, 98.
- 64) Beiträge zur Kenntnis der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs: Über das Hämatin, *Ztschr. physiol. Chem.* **121**, 121.
- 65) Beiträge zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs, 11. Mittel.: Über die Aufarbeitung von Rinder-Gallensteinen, die Gewinnung und Reinigung des Bilirubins, *Ztschr. physiol. Chem.* **121**, 80.
- 66) Beiträge zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs, 12. Mittel.: Über die Einwirkung von Diazo-methan auf Bilirubin und Biliverdin; die Oxydation des Bilirubins in alkalischer Lösung und die Einwirkung von Bromwasserstoff-Eisessig auf Bilirubin, *Ztschr. physiol. Chem.* **121**, 94.
- 67) (mit W. Herzmann) Beiträge zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs, 13. Mittel.: Über die Hexachlor-rubilinsäure, *Ztschr. physiol. Chem.* **121**, 110.
- 68) Über einige Pyrrol-Derivate, *Ztschr. physiol. Chem.* **121**, 135.
1923. 69) (mit W. Maurer) Über eine neue Synthese der Hämatinsäure, *B.* **56**, 2478.
- 70) (mit A. Maag) Über die Bestimmung des Methyls und Äthyls auf mikrochemischem Wege, *Ztschr. physiol. Chem.* **127**, 190.
- 71) (mit E. Willig) Über Formyl-hydroxy-hämine, *Ztschr. physiol. Chem.* **129**, 130.
- 72) Über Rhodan-hämine, *Ztschr. physiol. Chem.* **129**, 157.
- 73) Über die Synthese der Hämotricarbonsäure und Hämotetracarbonsäure (nach Versuchen von A. Hügel), *Ztschr. physiol. Chem.* **130**, 1.
- 74) (mit A. Maag) Über die Einwirkung von Diazo-methan auf Farbstoffe und über einige Nitro-pyrrole, *B.* **56**, 55.
1924. 75) (mit A. Gerlach und F. Schoder) Beiträge zur Kenntnis der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs: Über individuelle Blut-Untersuchungen (I), *Ztschr. physiol. Chem.* **133**, 150.
- 76) (mit H. Oesterlin) Über individuelle Blut-Untersuchungen (II), *Ztschr. physiol. Chem.* **136**, 279.
- 77) Über individuelle Blut-Untersuchungen (III), *Ztschr. physiol. Chem.* **138**, 21.
- 78) Über den Blutfarbstoff und einige komplexe Ferrosalze, *Chemie Zelle Gewebe* **12**, 1.
- 79) Über die Additionsprodukte von Chlor an ein Monomethyl-chlor-hämin (nach Versuchen von Huttenlocher), *Ztschr. physiol. Chem.* **141**, 291.
- 80) (mit H. Maurer) Über das Hämato-porphyrin (6. Mittel.), *Ztschr. physiol. Chem.* **133**, 126.
- 81) (mit H. Oesterlin) Über den Dibrom-hämato-porphyrin-dimethyläther (7. Mittel. über Porphyrine), *Ztschr. physiol. Chem.* **136**, 235.
- 82) Über das Methyl-äthyl-maleinsäure-imid, *Ztschr. physiol. Chem.* **137**, 78.

- ⁹³⁾ (mit R. Haas) Über die Aufarbeitung von Rinder-Gallensteinen (14. Mittel. über Gallenfarbstoffe), *Ztschr. physiol. Chem.* **141**, 279.
⁹⁴⁾ Über den Bilirubin-dimethylester (15. Mittel. über Gallenfarbstoffe), *Ztschr. physiol. Chem.* **141**, 40.
⁹⁵⁾ Über die Porphyrin-Bildung aus Hämin (8. Mittel. über Porphyrine, nach Versuchen von Huttenlocher), *Ztschr. physiol. Chem.* **141**, 282.
⁹⁶⁾ (mit P. Schlack) Über die Bildung von Pyrrol-Derivaten aus Amiden von β -Diketo-säure-estern, B. **57**, 409.
⁹⁷⁾ (mit F. Schoder) Über die Entstehung von Sorbose bei der Kondensation von Formaldehyd, *Ztschr. physiol. Chem.* **141**, 110.
1925. ⁹⁸⁾ Über die 3,5-Dimethyl-4-carboxäthyl-pyrrol-2-[vinyl- ω - ω -dicarbonsäure] und die -2-]vinyl- ω -carbonsäure] (nach Versuchen von E. Brudie u. G. Koppenhöfer), B. **58**, 1014.
⁹⁹⁾ (mit W. Heeß) Beiträge zur Kenntnis der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs, B. **58**, 1022.
⁹⁰⁾ Über Hämochromogen und Hämoglobin, B. **58**, 2851 (vergl. ¹¹²⁾).
⁹¹⁾ (mit Fr. Grassner) Versuche zur Darstellung einer Oxyäthyl-methylmaleinsäure, I.: Über Derivate der Cyclopropan-dicarbonsäure, *Ztschr. physiol. Chem.* **145**, 45.
⁹²⁾ Versuche zur Darstellung einer Oxyäthyl-methylmaleinsäure, 2. Mittel.: Über Derivate der Acetyl-cyclopropan-carbonsäure (nach Versuchen von Grassner, Gnam und Deile), *Ztschr. physiol. Chem.* **145**, 53.
⁹³⁾ Über das Kupfer-Bilirubin (17. Mittel. über den Gallenfarbstoff) (16. fehlt), (nach Versuchen von R. Haas u. H. Maurer), *Ztschr. physiol. Chem.* **149**, 30.
1926. ⁹⁴⁾ (mit Schnitzler) Über das Lignin (1. Mittel.), *Ztschr. physiol. Chem.* **149**, 150.
⁹⁵⁾ Individuelle Blut-Untersuchungen, IV.: Über das Entstehen der Hämine aus Hämoglobin A und über die Existenz zweier Hämoglobine Aa und Ab (nach Versuchen von G. Schmid, W. Ruff und W. Heeß), *Ztschr. physiol. Chem.* **151**, 56.
⁹⁶⁾ (mit W. Ruff) Über die Einwirkung von Benzoylperoxyd auf ein Dimethylchlor-hämin, *Ztschr. physiol. Chem.* **151**, 98.
⁹⁷⁾ (mit W. Zimmermann) Über den basischen Charakter des Hämins, *Ztschr. physiol. Chem.* **153**, 119.
⁹⁸⁾ (mit W. Zimmermann) Über den Dichlor-hämato-porphyrin-dimethyläther, einen Di- und einen Trimethyl-porphyrin-dimethyläther (9. Mittel. über Porphyrine), *Ztschr. physiol. Chem.* **153**, 125.
⁹⁹⁾ Über komplexe Ferrosalze (nach Versuchen von Erfle, v. Roll und Schiller), *Ztschr. physiol. Chem.* **155**, 157.
¹⁰⁰⁾ Über den Hämato-porphyrin-monomethyläther (10. Mittel. über Porphyrine) (nach Versuchen von A. Müller), *Ztschr. physiol. Chem.* **155**, 113.
¹⁰¹⁾ (mit H. Maurer und K. Palm) Über Derivate des α -Methyl- α' -acetylbernsteinsäure-esters, zugleich ein Beitrag zur Aufklärung der Konstitution des Hämato-porphyrins (11. Mittel. über Porphyrine), *Ztschr. physiol. Chem.* **156**, 1; B. **59**, 1018.
¹⁰²⁾ (mit Erfle) Über Derivate der Acetyl-brenztraubensäure und des Äthoxalyl-essigsäure-N-methylanilids, B. **59**, 1015.
¹⁰³⁾ (mit H. Mühlischlegel) Über das Dammarharz, *Tschirch-Festschrift*, S. 136.
¹⁰⁴⁾ (mit H. Maurer und E. Moser) Studien in der Indol-Reihe, *Ztschr. physiol. Chem.* **161**, 131.
1927. ¹⁰⁵⁾ Über den Chemismus der Porphyrin-Bildung und die Konstitution des Hämins (12. Mittel. über Porphyrine). Eine Entgegnung zu Bemerkungen von Hans Fischer, *Ztschr. physiol. Chem.* **163**, 267.
¹⁰⁶⁾ (mit K. Schlayer) Über den Chemismus der Porphyrin-Bildung und die Konstitution des Hämins (13. Mittel. über Porphyrine), *Ztschr. physiol. Chem.* **168**, 294.

- ¹⁰⁷⁾ (mit A. Grosse) Über einen Fall von Hämoglobinurie, Ztschr. physiol. Chem. **168**, 174.
- ¹⁰⁸⁾ (mit F. Schoder) Über das Lignin (II. Abhandl.) (nach Versuchen von Bahl, Daur, Schairer und Massong), Ztschr. physiol. Chem. **170**, 44.
- ¹⁰⁹⁾ (mit G. Fr. Koppenhöfer) Über den Blutfarbstoff, Ztschr. physiol. Chem. **170**, 106.
- ¹¹⁰⁾ (mit O. Neunhöffer) Über Fluorhämmin, Ztschr. physiol. Chem. **172**, 179.
- ¹¹¹⁾ (mit K. Kimmich) Über den Blutfarbstoff, Ztschr. physiol. Chem. **172**, 199.
- ¹¹²⁾ Über Hämochromogen und Hämoglobin, B. **60**, 1139.
- ¹¹³⁾ (mit Bosch) Über die Addition von Halogen am Hämin (14. Mitteil. über den Chemismus der Porphyrin-Bildung), Ztschr. physiol. Chem. **172**, 72.
- ¹¹⁴⁾ (mit R. Fleischmann) Über die Porphyrin-Bildung aus monoäthylierten Häminen (15. Mitteil. über Porphyrine), Ztschr. physiol. Chem. **172**, 98.
- ¹¹⁵⁾ Über isomere nicht alkylierte Hämine (5. Mitteil. über individuelle Blut-Untersuchungen) (nach Versuchen von Job und Greiss), Ztschr. physiol. Chem. **172**, 138.
- ¹¹⁶⁾ (mit H. Maurer und K. Packendorff) Über die α,γ -Dimethyl- γ -chloritaconsäure (16. Mitteil. über Porphyrine), Ztschr. physiol. Chem. **172**, 244.
- ¹¹⁷⁾ (mit Gg. Koppenhöfer) Über die Synthese eines porphyrin-ähnlichen Stoffes, B. **60**, 1778.
- ¹¹⁸⁾ Über das β -Oxäthyl-methyl-maleinsäure-anhydrid und über Verseifung von α -Oxy-nitrilen durch Schwefelsäure (3. Mitteil.) (nach Versuchen von May, Wolf, Eberle und T. Mandry), Ztschr. physiol. Chem. **172**, 230.
- ¹¹⁹⁾ (mit Gg. Koppenhöfer) Über einige Pyrrol-Derivate, Ztschr. physiol. Chem. **172**, 126.
- ¹²⁰⁾ (mit Kumpf und W. Köppel) Über die Hydrolyse der Wolle (1. Mitteil.), Ztschr. physiol. Chem. **171**, 114.
1928. ¹²¹⁾ (mit O. Hörth) Über das Vorkommen von Ergosterin im Rinderblut, B. **61**, 809.
- ¹²²⁾ (mit A. Grosse) Über die Addition von Brom an Protoporphyrin-dimethylester und sein komplexes Zinksalz (17. Mitteil. über Porphyrine), Ztschr. physiol. Chem. **179**, 117.
- ¹²³⁾ (mit J. Umbrecht) Über den Gehalt der Linsen und Erbsen an Kalium und Natrium, Ztschr. physiol. Chem. **179**, 139.
- ¹²⁴⁾ (mit W. v. Degenfeld) Über den Chemismus der Porphyrin-Bildung aus β -Häminen (18. Mitteil. über Porphyrine), Ztschr. physiol. Chem. **180**, 259.
- ¹²⁵⁾ (mit K. Schlayer) Über den Chemismus der Porphyrin-Spaltung bei substituierten Häminen und die Konstitution des Hämins (19. Mitteil. über Porphyrine), Ztschr. physiol. Chem. **180**, 270.
-