

Gewinnung des melanin-ähnlichen Körpers.

Aktiver Extrakt wird mit Phosphatpuffer und Histamin unter Luftdurchleiten für 24 Stunden bebrütet, dann wird mit gesättigter Sodalösung stark alkalisch gemacht und ein kräftiger Luftstrom hindurchgeblasen. Nach eintägigem Stehen bildet sich ein schwarzer Niederschlag, der leicht abfiltriert werden kann.

Zusammenfassung.

Es wird gezeigt, dass die enzymatische Histamin-Spaltung ein oxydativer Vorgang ist, bei dem ein Äquivalent Stickstoff in Form von Ammoniak in Freiheit gesetzt wird. Die Frage, ob dieses Stickstoff-Atom aus dem Kern stammt, ist auf Grund der analogen Modellversuche mit Ascorbinsäure und Eisenkatalyse wahrscheinlich im positiven Sinn zu beantworten, muss aber erst endgültig bewiesen werden. Auf Grund dieses Verhaltens muss das Enzym höchstwahrscheinlich als ein sogenanntes Häminferment angesehen werden. Bei der Histaminspaltung bildet sich ein Pigment. Ausserdem ist es gelungen, ein Keton in Form eines wohlcharakterisierten Dinitro-phenylhydrazons zu isolieren, dessen Konstitutionsermittlung im Gange ist.

Basel, Physiologisch-chemische Anstalt der Universität.

92. Über Austauschversuche in Wasser und Deuteriumoxyd

von H. Erlenmeyer, W. Schoenauer und G. Schwarzenbach.

(2. VI. 37.)

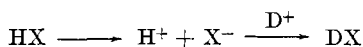
Bei kurzfristigen Austauschversuchen mit Verbindungen, die Wasserstoff enthalten, lassen sich deutlich zwei Gruppen von Hydriden unterscheiden. Während die eine Gruppe mit der Geschwindigkeit einer Ionenreaktion Wasserstoff gegen Deuterium austauscht, erweist die andere Gruppe unter diesen Bedingungen sich als austauschbeständig.

Die Darstellung der homöopolaren Bindung, insbesondere der Wasserstoffbindung und die moderne Auffassung von Säuren und Basen führt nun zu der Annahme, dass mit diesen Gruppen keine qualitativ verschiedenen Wasserstoffbindungen in den betreffenden Hydriden erfasst sind, sondern, dass zwischen diesen Typen als Grenzen alle Übergänge existieren müssen. Selbst dem Methanwasserstoff und der H_2 -Molekel muss eine gewisse Acidität zugeschrieben werden.

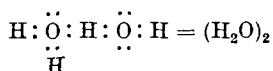
Für das Ergebnis eines Austauschversuches wichtig ist einmal die Lage des Austausch-Gleichgewichtes und sodann die Geschwin-

digkeit, mit der sich dieses Gleichgewicht einstellt. Als bestes Mass für die Reaktionsfähigkeit eines Wasserstoffatoms muss seine Aciditätskonstante bezeichnet werden. Es fragt sich nun, welche Beziehungen zwischen der Austauschgeschwindigkeit und dieser Konstanten bestehen.

Wir glauben, dass es zwei verschiedene Austauschmechanismen gibt, nämlich erstens den Austausch über die Ionen:



und zweitens denjenigen über die Wasserstoff-Brücken-Bindung¹⁾. Die letzteren halten z. B. die Molekel in den assoziierten Komplexen des flüssigen Wassers beisammen und bedingen die Struktur der Flüssigkeit²⁾.



Wenn der auszutauschende Wasserstoff an einem Atom mit freien Elektronenpaaren sitzt, kann der Austausch über solche D-Brücken erfolgen, wie beispielsweise beim Alkohol.

Ein Zusammenhang zwischen Austauschgeschwindigkeit und Dissoziationskonstanten ist nur im ersten Falle vorhanden. Dieser Austauschmechanismus kommt dann allein in Frage, wenn der auszutauschende Wasserstoff an einem koordinativ gesättigten Atom sitzt, welches kein freies Elektronenpaar besitzt. Dann ist die Austauschgeschwindigkeit im Maximum identisch mit der Dissoziationsgeschwindigkeit der H-Bindung, bzw. beim Austausch von D gegen H mit derjenigen der D-Bindung.

Man sollte nun denken, dass mit der Dissoziationskonstanten kein direkter Zusammenhang bestehen kann, da ja diese ein Verhältnis zweier Geschwindigkeitskonstanten vorstellt. Die Erfahrung hat aber gezeigt, dass dem nicht so ist. Reaktionsgeschwindigkeiten der mannigfaltigsten Art gehen mit der Dissoziationskonstanten parallel³⁾.

Bei den Fällen allgemeiner Säure- oder Basenkatalyse wird die Geschwindigkeit einer Protonenübertragung zwischen einem Donator (Säure) und einem Akzeptor (Base) gemessen. Speziell diese Geschwindigkeiten hängen eng mit der Dissoziationskonstanten zusammen⁴⁾, und man darf annehmen, dass auch die Geschwindigkeit des Austausches ähnlichen Gesetzen gehorcht.

Die Protonenübertragung, deren Geschwindigkeit für den Austausch massgebend sein wird, ist diejenige zwischen dem austau-

¹⁾ W. H. Rodebush, Chem. Reviews **19**, 59 (1936).

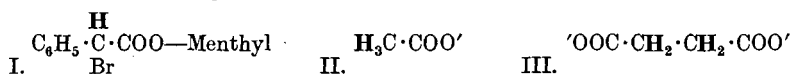
²⁾ R. H. Fowler, J. D. Bernal, Faraday **29**, 1049 (1933).

³⁾ L. P. Hammett, Chem. Reviews **16**, 67 (1935).

⁴⁾ Brönsted, Pedersen, Z. physikal. Ch. **108**, 185 (1924); L. P. Hammett, Chem. Reviews **17**, 125 (1935); R. P. Bell, Proc. Roy. Soc. [A] **154**, 414 (1936).

schenden Hydrid und dem Hydroxylion. Die Geschwindigkeit wird deshalb vom p_H der Lösung, in der ausgetauscht werden soll, und dem p_K des Hydrids abhängen. Wenn wir das p_H dem p_K langsam von der sauren Seite nähern, wird die Austauschgeschwindigkeit zunehmen, bei einem gewissen Abstand messbar und dann rasch sehr gross werden. Der $(p_K - p_H)$ -Wert, bei welchem der Austausch mit mittlerer Geschwindigkeit erfolgt, liegt in der Grössenordnung von 5 bis 7 p_H -Einheiten. Wir schliessen dies aus den Angaben von *F. W. James, J. S. Anderson* und *H. V. A. Briscoe*¹⁾, wonach die Halbwertzeit des Austausches von $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$, der schon früher von *H. Erlenmeyer* und *H. Gärtner*²⁾ beschrieben wurde, einige Stunden beträgt. Die Aciditätskonstante dieser Verbindung dürfte aber etwa 10^{-12} betragen³⁾.

In diesem Lichte möchten wir früher von uns beschriebene Austauschversuche und einige neue Reaktionen sehen, welche wir im experimentellen Teil dieser Arbeit beschreiben. Danach nimmt die Austauschgeschwindigkeit der fettgedruckten, an C gebundenen Wasserstoffe in folgender Reihe ab:



Der *d*-Phenyl-brom-essigsäure-menthylester I tauscht in alkalischer Lösung in wenigen Minuten aus⁴⁾. Kaliumacetat und Kaliumsuccinat haben dagegen selbst in alkalischer Lösung eine Halbwertszeit des Austausches von mehreren Wochen, und zwar ist letzteres noch bedeutend austauschbeständiger als ersteres.

Nach dem Gesagten müssen sich auch die Aciditätskonstanten in diesem Sinne ändern. Eine Estergruppe acidifiziert bekanntlich sehr stark, was am Malonester festzustellen ist. In der Verbindung I wird die Acidität der C-H-Gruppe weiterhin durch den Phenylrest und das Brom stark erhöht. Der acidifizierende Einfluss der ionisierten Carboxylgruppe ist dagegen viel geringer als derjenige der Estergruppe. Das Kohlenstoffatom im symmetrischen Resonanzsystem ist weniger „Elektronen-suchend“ als in der unsymmetrischen Estergruppe und zudem hindert die Ionenladung. Im Succinat endlich wird die Carbonylgruppe wohl nur auf die benachbarte CH_2 -Gruppe acidifizierend wirken können, denn elektronische Einflüsse,

¹⁾ *Nature*, **139**, 109 (1937); siehe auch: *F. J. Garrick, Nature* **139**, 507 (1937); *Anderson, Spoor, Briscoe, Nature* **139**, 508 (1937); *A. B. Lamb, E. B. Damon, Am. Soc.* **59**, 383 (1937).

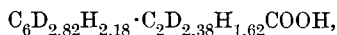
²⁾ *Helv.* **17**, 1008 (1934).

³⁾ *Anderson, Spoor, Briscoe* (loc. cit.) geben den Wert 10^{-12} bis $10^{-11,5}$, an. Ein entsprechender Wert lässt sich aus dem Aciditätsunterschied zwischen $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_6]^{4+}$ und $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_5 \cdot \text{H}_2\text{O}]^{4+}$, der 5,5 p_H -Einheiten beträgt, und dem bekannten Wert für $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5 \cdot \text{H}_2\text{O}]^{3+} = 2,04 \times 10^{-6}$ für $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ errechnen.

⁴⁾ *H. Erlenmeyer, H. Schenkel, A. Epprecht, Helv.* **20**, 367 (1937).

welche durch die Kette gehen, haben immer nur sehr kurze Reichweiten¹⁾. Die entferntere Carboxylat-Gruppe wird nur durch ihre Ladung, und deshalb hindernd wirken. So ist in der Tat anzunehmen, dass die Wasserstoff-Atome im Acetation etwas acider sind als im Succination.

In neutraler Lösung erhielten *H. Erlenmeyer* und *H. Gärtner*²⁾ ein Beispiel für Austauschbeständigkeit bei Versuchen, eine deuterierte Zimtsäure mit Hilfe von Strychnin in die optischen Antipoden zu zerlegen. Hierbei befand sich eine solche Säure als Strychninsalz während drei Monaten in wässriger Lösung. Die Isotopenanalyse vor und nach dem Versuch ergab, dass in der Zusammensetzung der Säure



die Deuterium sowohl im Phenylrest als auch in der Seitenkette enthält, keine Änderung eingetreten war. Dieser Befund ist nach obigem ohne weiteres zu verstehen, zumal der Austausch von D gegen H immer langsamer erfolgt, als der umgekehrte³⁾.

Wir haben im Zusammenhang mit den hier erörterten Fragen auch nochmals die Austauschfähigkeit des Hypophosphit-Ions experimentell geprüft, da die vorhandene Angabe von *H. Erlenmeyer* und *H. Gärtner*⁴⁾ über die Austauschbeständigkeit des KH_2PO_2 bei Versuchen mit 4,3-proz. Deuteriumoxyd als Lösungsmittel gewonnen waren und somit bei einem von 1 erheblich abweichenden Verteilungsquotienten D : H für die P-H-Bindung die damaligen Messungen möglicherweise nicht genügend empfindlich waren, um einen Austausch anzuzeigen. Wir stellten nunmehr, um ganz sicher zu gehen, das Salz $\text{Ba}[\text{D}_2\text{PO}_2]_2$ her und führten mit diesem Austauschversuche in Wasser durch. Hierbei konnten wir den früheren Befund durchaus bestätigen, wonach in neutraler Lösung die an Phosphor gebundenen Wasserstoffatome nicht austauschen.

Nach *Schwarzenbach*⁵⁾ besitzt der an Phosphor gebundene Wasserstoff im Hypophosphition eine Aciditätskonstante von ca. 10^{-15} . In neutraler Lösung ist also die Differenz zwischen p_H und p_K etwa 8 Einheiten, so dass der eben mitgeteilte Befund verständlich erscheint.

Löst man dagegen freie unterphosphorige Säure in Deuteriumoxyd, so erfolgt, wie wir uns in Versuchen überzeugten, ein rascher Austausch aller drei Wasserstoffatome. An Hand der von *Schwarzenbach* angegebenen Aciditätskonstanten kann auch dieses Resultat verstanden werden. Die Aciditätskonstante der P-H-Bindung der

1) *G. Schwarzenbach, A. Epprecht, Helv. 19, 493 (1936).*

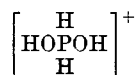
2) *Helv. 19, 331 (1936).*

3) *C. L. Wilson, Soc. 1936, 1550.*

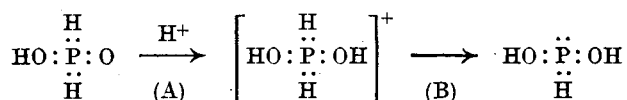
4) *Helv. 17, 970 (1934).*

5) *Helv. 19, 1043 (1936).*

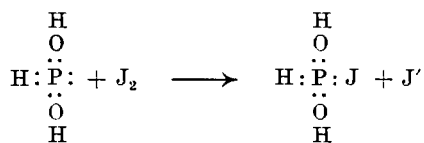
freien Säure ist nämlich 10^{-7} , so dass wir uns in einer Lösung der freien Säure mit einem p_H von etwa 0,5 nurmehr etwa 6,5 Einheiten von dieser Konstanten entfernt befinden. Aber die direkte Dissoziation der P-H-Gruppe liefert nicht die einzige Austauschmöglichkeit. Eine andere ist viel wirksamer. In der sauren Lösung liegt nämlich auch das Ion



mit einer Konzentration von etwa 10^{-4} vor. (Die Aciditätskonstante des an Sauerstoff gebundenen Wasserstoffs liegt bei diesem Ion in der Nähe von 10^{-4} .) Dieses Dihydroxy-phosphonium-Ion verliert nun aber den an Phosphor sitzenden Wasserstoff, dessen Aciditätskonstante etwa 10^{+1} beträgt, sehr leicht. In einer Lösung vom $p_H = 0,5$ geht praktisch jedes entstehende Dihydroxy-phosphonium-Ion in die symmetrische Form der unterphosphorigen Säure über.



Dieses Bild des Austausches der Wasserstoffatome in der unterphosphorigen Säure passt ausgezeichnet zu dem Verhalten dieser Säure bei der Oxydation durch Jod, wie es kürzlich von *P. Nylén*¹⁾ beschrieben wurde. Wie der Austausch, so verläuft auch die Oxydation über die Molekel- und Ionensorten mit einem freien Elektronenpaar am Zentralatom.



Die entstehende Jodverbindung unterliegt natürlich nachträglich der Hydrolyse, wobei phosphorige Säure entsteht. Jod reagiert aus diesem Grunde nicht mit Hypophosphit in neutraler Lösung, wohl aber mit freier unterphosphoriger Säure, das ist in saurer Lösung. Die Oxydation ist eine allgemeine Säurekatalyse, nach *J. Pedersen*²⁾ heisst das, dass in der Oxydationsgeschwindigkeit die Geschwindigkeit der Protonenübertragung von der katalysierenden Säure auf die Molekel der unterphosphorigen Säure, also die Geschwindigkeit der Reaktion A gemessen wird.

¹⁾ Z. anorg. Ch. **230**, 385 (1937).

²⁾ „Den alminelige Syre- og Basekatalyse“, Kopenhagen 1932.

Experimenteller Teil.

1. Austauschversuche mit Kaliumsuccinat und Kaliumacetat.

1,00 g bernsteinsaures Kalium werden in 2,00 cm³ D₂O (90-proz.) [$p_H = 8,71$] gelöst und bleiben während einer Woche bei Zimmertemperatur in Lösung. Hierauf wird nach der Entfernung des Wassers das Kaliumsuccinat krystallisiert gewonnen und im Vakuum getrocknet. Durch zweimaliges rasches Umkrystallisieren aus Wasser werden allfällig eingeschlossene Spuren von D₂O entfernt. 0,6543 g des Salzes kommen zur Isotopenanalyse¹⁾ und geben $\alpha = 0,001262$ g D₂O, woraus sich berechnet $x = 0,03745$ entsprechend einer Formel C₂H_{3,96}D_{0,04}(COOK)₂. Berücksichtigt man, dass der Austausch in einem 90-proz. Deuteriumoxyd stattgefunden hat, so ergibt sich die Zahl der ausgetauschten Wasserstoffatome pro Molekel zu $t = 0,042$.

Ein ganz entsprechender Versuch wurde während derselben Zeit mit 1,00 g Kaliumacetat (wasserfrei) in 2,00 cm³ D₂O (90%) ausgeführt. [$p_H = 9,40$]. Es kamen 0,3792 g zur Isotopenanalyse und ergaben $\alpha = 0,00844$ g D₂O; $x = 0,2185$ entsprechend CH_{2,78}D_{0,22}COOK. Für t lässt sich der Wert von 0,25 berechnen.

2. Darstellung von Ba[D₂PO₂]₂.

Zu 1,5 g Bariumoxyd wurde unter Kühlung 4 cm³ Deuteriumoxyd gegeben. In einer Stickstoffatmosphäre wird diese Lösung von Ba(OD)₂ portionsweise mit weissem Phosphor versetzt und bis zum Aufhören der PD₃-Entwicklung erwärmt. Überschüssiges Ba(OD)₂ wird in BaCO₃ verwandelt und durch Filtration entfernt. Die erhaltene Lösung ergibt beim Eindampfen krystallisiertes Bariumhypophosphit-d₂. Die Krystalle wurden mit trockenem Äther gewaschen.

3. Austauschversuche mit Ba[D₂PO₂]₂ in Wasser.

0,0788 g Ba[D₂PO₂]₂ werden in einem Destillierkolben mit 10 cm³ Wasser versetzt und nach mehreren Stunden das Wasser durch Destillation im Vakuum zurückgewonnen. Bei der Bestimmung des Deuteriumgehalts nach der Schwimmermethode wurde gefunden, dass keine über die Messgenauigkeit hinausgehende Menge von Deuteriumoxyd in dem Wasser enthalten war. Es werden demnach die früheren Versuche, nach denen das [D₂PO₂]' bzw. [H₂PO₂]' bei kurzfristigen Versuchen nicht austauschen, bestätigt. Zur Kontrolle haben wir das zurückgewonnene Ba[D₂PO₂]₂ in doppelnormaler Schwefelsäure gelöst und mit Kaliumpermanganatlösung zersetzt. Das durch Destillation im Vakuum gewonnene Wasser enthielt $\alpha = 0,01153$ g D₂O entsprechend $x = 3,97$ Atome D auf Ba[D₂PO₂]₂.

¹⁾ H. Erlenmeyer, H. Gürtner, Helv. 19, 129 (1936).

4. Austauschversuche mit H_3PO_2 in D_2O .

Die freie Säure wurde aus einer 50-proz. Lösung durch Entfernen des Wassers bei 40° im Vakuum gewonnen. Um letzte Wasserreste wegzunehmen, wurde die krystallisierte Säure sechsmal unter trockenem Äther geschmolzen, geschüttelt und durch Abkühlen wieder zur Krystallisation gebracht. 0,50 g H_3PO_2 werden in einem Destillierkolben in $2,0 \text{ cm}^3 \text{ D}_2\text{O}$ gelöst. Nach dem Verdampfen des D_2O im Vakuum wird die Säure, wie oben beschrieben, wiederum mit Äther getrocknet. Das bei der anschliessenden Zersetzung von 0,3008 g Säure mit Kaliumpermanganat-Lösung erhaltene Wasser ergab bei der Dichtebestimmung $a = 0,09608 \text{ g D}_2\text{O}$; $x = 2,176$; $t = 2,4$; d. h. einen Austausch der drei H-Atome der Säure H_3PO_2 . Die Abweichung des Wertes t von 3 ist durch die Verteilung der mit der Säure eingeführten H-Atome auf Säure und Lösung gegeben.

Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Dr. A. Epprecht für die Ausführung der Isotopenanalysen bestens danken.

Basel, Anstalt für anorg. Chemie.
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

93. Zur Kenntnis der Ascorbinsäure-Reaktionen

von G. Woker und I. Antener.

(3. VI. 37.)

Im 1. Faszikel dieses Bandes (S. 144 ff.) sind wir, anknüpfend an die dem *Schardinger'schen* Enzym wie der Ascorbinsäure eigentümliche Fähigkeit, Methylenblaulösungen in Gegenwart von Formaldehyd oder Acetaldehyd zu reduzieren, neben der Prüfung auf andere Fermentwirkungen, den Beziehungen des erwähnten Enzyms zur Ascorbinsäure nachgegangen. Neben zweifellos vorhandenen Analogien sind wir, ebenso wie Herr Prof. *Edlbacher*¹⁾ auch ausgesprochenen Unterschieden begegnet. Sie könnten beim *Schardinger'schen* Enzym durch die Bindung der Ascorbinsäure an Eiweiss bedingt sein, eine Bindung, die man vielleicht, nach freundlicher brieflicher Mitteilung von Herrn Prof. *Edlbacher*, in dem Sinn interpretieren könnte, dass die Ascorbinsäure als Wirkungsgruppe des *Schardinger'schen* Enzyms zu betrachten wäre.

Bevor wir jedoch im einzelnen an die Beantwortung der sich stellenden Fragen, vor allem auch in Bezug auf die Beziehungen zum *Schardinger'schen* Enzym, herangehen konnten, schien uns ein

¹⁾ Diskussion hierüber in der Sitzung der schweizerischen chem. Ges. in Bern, 27. II. 1937.