

# Über die Bindung des Eisens in der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs und die Konstitution derselben.

Von

**William Küster.**

---

(Mitteilung aus dem Laboratorium für organische und pharmazeutische Chemie der Technischen Hochschule Stuttgart.)  
(Der Redaktion zugegangen am 26. März 1920.)

---

Es ist eine unbestrittene Tatsache, daß sich das Eisen in der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs in sehr fester Bindung befindet, namentlich bewirken Alkalien selbst in konzentrierter Lösung und bei höherer Temperatur keine Lösung. Gegen Säuren verhalten sich indessen die verschiedenen Derivate der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs keineswegs gleichartig widerstandsfähig. Aus dem Hämochromogen, welches das Eisen im Ferrozustande enthält, ist das Metall nach den Angaben Hoppe-Seylers<sup>1)</sup> verhältnismäßig leicht zu eliminieren. Von den dreiwertigen Eisen führenden Abkömmlingen verliert das Hämatin am leichtesten das Eisen, dann folgen De(hydrochlorid)häm in und Hydroxyhäm in, Brom- und Chlorhäm in und schließlich das Mesohäm in, während die Ester des Hämins das Metall leichter abgeben als das Häm in und die Salze des Hämatins in Bezug auf die Festigkeit der Bindung des Eisens hinter dem Hämatin selbst zurückbleiben<sup>2)</sup>.

Aus diesen Beobachtungen kann bereits geschlossen werden, daß die Gesamtkonfiguration der prosthetischen Gruppe

---

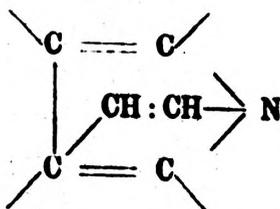
<sup>1)</sup> Lehrbuch der physiol. Chemie S. 312, 313 und 396.

<sup>2)</sup> W. Küster, Diese Zeitschr. Bd. 66, S. 173 (1910), Bd. 88, S. 377 (1913).

von Einfluß ist, da kleine Abweichungen bereits Veränderungen bewirken, welche die Festigkeit der Bindung des Eisens wesentlich beeinflussen.

Die Strukturchemie fordert nun eine Angabe über den Ort der Bindung des Eisens, sie verlangt zu wissen, welche Elemente des großen Moleküls mit dem Eisen in direkter Bindung stehen. Hierüber glaubte man aber Gewißheit durch die Beobachtung von Zaleski<sup>1)</sup> erhalten zu haben, wonach nicht nur das Mesoporphyrin, sondern auch die Ester desselben in essigsaurer Lösung Eisen aufzunehmen imstande sind unter Bildung des hydrogenisierten Hämins oder Mesohämins. Nun erschien der Schluß gerechtfertigt, daß die Carboxyle bei der Bindung des Eisens unbeteiligt sind, und so wurde auch von mir die Annahme vertreten, daß die Aufnahme des Eisens in das Molekül des Porphyrins im Ersatz zweier Imidwasserstoffatome durch die Chlorferrigruppe ( $\triangleright\text{FeCl}$ ) bestehe. Die Festigkeit der Bindung des Eisens

wurde dann von Willstätter<sup>2)</sup> durch die Annahme erklärt, daß das Eisen mit zwei Nebervalenzen an zwei weitere Stickstoffatome verkettet sei, deren Fähigkeit hierzu später<sup>3)</sup> durch eine besondere Art ihrer Verkettung dargestellt wurde, indem sie zwei Ringsystemen, einem Pyrrol- und einem Pyridinring, gemeinsam angehörten:



Schon früher hatte ich<sup>4)</sup> eine andere Anschauung entwickelt, wonach das dritte und vierte Stickstoffatom des Hämins nicht in Pyrrol-, sondern in Pyrrolenringen vorhanden

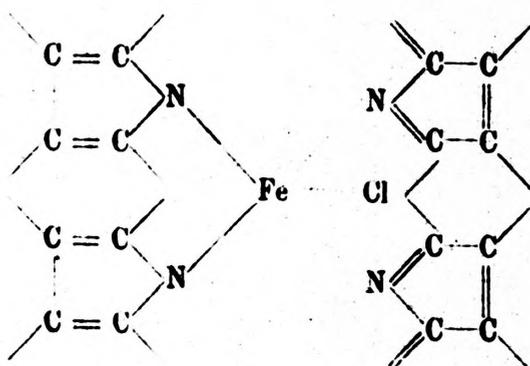
<sup>1)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 43, S. 11.

<sup>2)</sup> Untersuchungen über Chlorophyll (J. Springer, Berlin 1918) S. 9.

<sup>3)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 87, S. 438 (1918).

<sup>4)</sup> Ber. der deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 45, S. 1936 (1912).

sein sollte, so daß beiden basische Eigenschaften zukamen, was Beziehungen zur Chlorferrigruppe ermöglichte, derart, daß das Chlor mit Teilbeträgen seiner Valenz an diese Stickstoffatome herantrat, was wiederum zur Folge haben mußte, daß auch das Eisen mit diesen basischen Stickstoffatomen, und zwar durch Teilbeträge seiner dritten Valenz, die durch das Chlor nicht mehr völlig in Anspruch genommen wurde, in Verbindung trat:



Die Vorstellung von Willstätter widerlegte das Mesohämin, insofern die Festigkeit der Bindung des Eisens im Hämin mit der von ihm angenommenen „Brückenbindung“ nichts zu tun haben konnte, denn das von Willstätter selbst für das Mesohämin entworfene Bild zeigte diese Brückenbindung nicht, und trotzdem enthält es das Eisen noch fester gebunden als das Hämin<sup>1)</sup>. Diesen schlagenden Beweis nicht achtend, hält nicht nur Willstätter<sup>2)</sup> an seiner Auffassung fest, sie wird auch von anderen als die richtige angesehen. Denn von den drei Bildern, welche vom Hämin entworfen worden sind und die chronologisch geordnet von W. Küster (1912)<sup>3)</sup>, R. Willstätter 1913<sup>4)</sup> und von H. Fischer (1914)<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 88, S. 388 (1913).

<sup>2)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 47, S. 2861 (1914).

<sup>3)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 82, S. 469.

<sup>4)</sup> ibid. Bd. 87, S. 434.

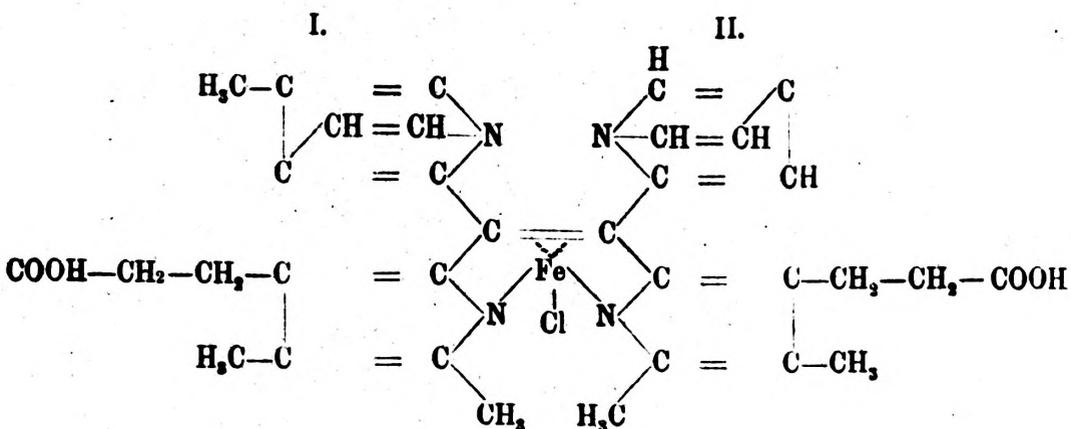
<sup>5)</sup> ibid. Bd. 89, S. 263.

Die Bilder von Nencki (Ber. Bd. 34, S. 997 [1901]) und Piloty (Ann. Bd. 377, S. 368 [1910]) entsprechen offensichtlich nicht den analytisch ermittelten Tatsachen.

herrühren, wurde das von Willstätter bisher am meisten gewürdigt. Wenigstens findet man es in Abderhaldens Lehrbuch der physiologischen Chemie sowie in Hjelts Geschichte der organischen Chemie allein aufgeführt.

Es sei mir daher gestattet, eine ausführliche Besprechung über die Berechtigung des Willstätterschen Bildes vorzuschicken unter Hinweis auf die von mir bereits veröffentlichte Kritik<sup>1)</sup>, welche sich einer Berücksichtigung der erwähnten Fachgenossen bisher nicht hat erfreuen können, ehe ich auf die Bindung des Eisens näher eingehe.

Willstätter gibt das folgende Bild für das Hämin:



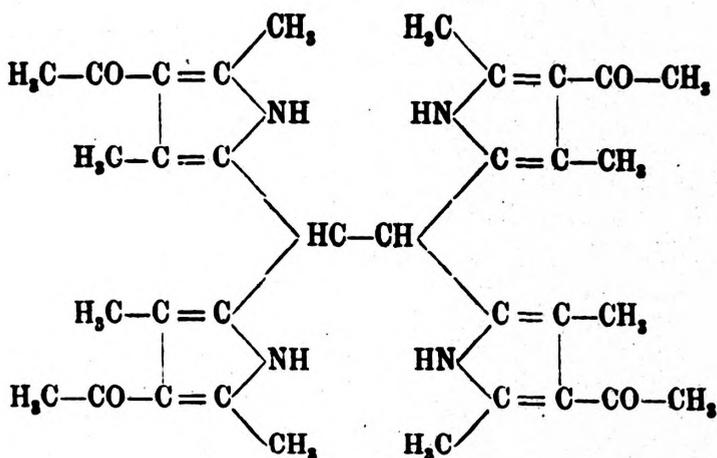
Durch Addition von zwei Wasserstoffatomen an die

Gruppe  $\begin{array}{c} \diagup \\ C=C \\ \diagdown \end{array}$  würde sich demnach eine Leukoverbindung ergeben, die mit einem synthetisch erhaltenen vierkernigen Pyrrol-

derivat in Bezug auf die „farbgebende“ Gruppe  $\begin{array}{c} \diagup \\ C=C \\ \diagdown \end{array}$  Übereinstimmung zeigt. Es handelt sich um das von H. Fischer und K. Eismayer<sup>2)</sup> hergestellte Kondensationsprodukt von Glyoxal mit 4 Molekeln 2.4-Dimethyl-3-acetylpyrrol:

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 88, S. 377 (1913); Bd. 94, S. 171 (1915).

<sup>2)</sup> Ber. Bd. 47, S. 2026 (1914).

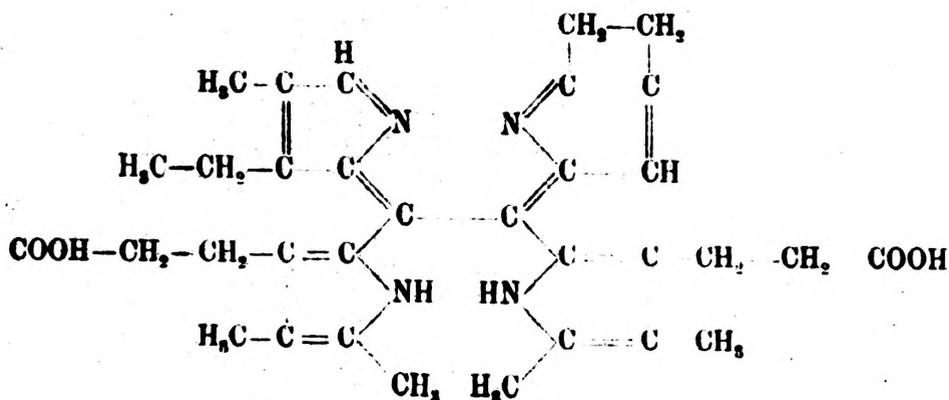


Die Substanz kristallisiert in farblosen, derben Prismen und erinnert in ihrem Verhalten nicht an die Leukoverbindungen der Porphyrine, insbesondere erhält man bei der Oxydation nur das „Urobilinspektrum“. Diese Feststellung H. Fischers im Verein mit der Tatsache, daß das bestbekannte Leukoporphyrin, das Mesoporphyrinogen H. Fischers, vier Atome Wasserstoff mehr enthält als das zugehörige Mesoporphyrin, spricht bereits gegen die Auffassung von Willstätter. Auch lassen sich andere Beobachtungen anführen, welche mit dessen Bilde nicht in Einklang zu bringen sind. Es zeigt z. B. an den Pyrrolkernen I und II 3 Wasserstoffatome; darnach müßten das Hämin und die Leukoverbindungen der Porphyrine die Ehrlichsche Aldehydreaktion zeigen, was nicht der Fall ist. Ferner läßt sich aus dem Bilde Willstätters ablesen, daß bei der reduktiven Aufspaltung weder Hämo- noch Phyllopyrrol gebildet werden kann (bei der Vertauschung des Methyls mit den Brückenkohlenstoffatomen weder Krypto- noch Phyllopyrrol)<sup>1)</sup>, wohl aber sollte sich ein 2-Methyl-4-äthyl- und ein 4-Äthylpyrrol aus Pyrrolkern II bilden können. Beide Pyrrole konnten aber bisher nicht beobachtet werden. Auch die empirische Zusammensetzung des Hämins mit 33 Kohlenstoffatomen konnte von mir nicht bestätigt werden, alle Analysen, und es sind

<sup>1)</sup> Hämpyrrol = 2.3-Dimethyl-4-äthylpyrrol. Kryptopyrrol = 2.5-Dimethyl-4-äthylpyrrol. Phyllopyrrol = 2.3.5-Trimethyl-4-äthylpyrrol.

deren viele, sprechen vielmehr für die Formulierung mit 34 Kohlenstoffatomen.

Es darf daher auch die Frage aufgeworfen und diskutiert werden, ob zwei andere charakteristische Merkmale des Bildes von Willstätter, durch welche es sich von dem Bilde W. Küsters wesentlich unterscheidet, in den Eigenschaften des Hämins und in denen der mit ihm in Beziehung stehenden Porphyrine begründet sind. Das eine Merkmal ist die Brückenbindung, das andere das Vorhandensein von 4 echten Pyrrolkernen, mit deren Annahme die Auffassung vertreten wird, daß basische Eigenschaften im Hämin nicht vorhanden sind, daß sie vielmehr mit der Herausnahme des Eisens erst entstehen, denn die Porphyrine sind zweisäurige Basen. So gibt Willstätter das folgende Bild für das Mesoporphyrin mit 2 Pyrrol- und mit 2 (basischen) Pyrrolenkernen:



zu welchem Bild noch erwähnt sei, daß sich das des Meso-hämins aus ihm durch Ersatz der Imidwasserstoffatome durch die Chlorferrigruppe ( $\text{>FeCl}$ ) ergeben muß.

Diese Bilder von Willstätter für das Hämin und die Porphyrine sind dem Bedürfnis entsprungen, eine Erklärung dafür zu geben, daß die Umwandlung des Hämins in ein Porphyrin, also die Loslösung der Chlorferrigruppe bisher (nach der Anschauung Willstätters) nicht möglich gewesen ist, ohne daß nicht auch gleichzeitig das zweite Paar ungesättigter Stellen im Häminmolekül<sup>1)</sup> alteriert wurde. Ein

<sup>1)</sup> Das „erste“ Paar ungesättigter Stellen bedingt die Farbe; zu ihrer

zweiter Grund, der zur Aufstellung dieser Bilder und damit zur Annahme einer intramolekularen Umlagerung bei der Porphyrinbildung führte, entstammt der Tatsache, daß das Hämin nicht fähig ist, mit verdünnten Säuren Salze zu geben im Gegensatz zum Vorhandensein des ausgesprochen basischen Charakters der Porphyrine.

Die zuerst erwähnte Anschauung fußt aber nur insofern auf einer Tatsache, als das zum Hämin gehörige Porphyrin noch nicht dargestellt werden können. Dagegen haben H. Fischer und F. Meyer-Betz<sup>1)</sup> eine Lösung des Porphyrinogens des Hämins in Händen gehabt, nachdem sie das Hämin mit Natriumamalgam reduziert hatten, denn diese an der Luft sich rasch rötende Lösung gab durch Oxydation zwar Hämatinsäure, aber kein Methyläthylmaleinimid, was der Fall hätte sein müssen, wenn das zweite Paar ungesättigter Stellen (also die Brücke Willstätters) gleichzeitig mit der Loslösung des Eisens reduziert worden wäre. Da letztere nun tatsächlich erfolgte, muß vielmehr gefolgert werden, daß dies durch die Reduktion des ersten Paares ungesättigter Stellen, also der farbgebenden Gruppen, bedingt ist. Ferner müßte, wenn die Annahme Willstätters richtig wäre, mit der Veränderung des zweiten Paares ungesättigter Stellen auch die Loslösung des Eisens eintreten. Dies ist aber nicht der Fall, denn Hämin läßt sich direkt in Mesohämin überführen, womit in voller Übereinstimmung steht, daß das Mesoporphyrin die Chlorferrigruppe sowie andere Metalle in komplexe Bindung wieder aufnimmt<sup>2)</sup>. So entsteht also das

---

Reduktion sind 4 Atome Wasserstoff nötig, ebensoviel Wasserstoff bedarf das zweite Paar zur Reduktion.

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 73, S. 227 (1911); Bd. 82, S. 104 (1912).

<sup>2)</sup> Auch das Hämatoporphyrin und seine Derivate bilden leicht komplexe Salze. So entsteht bei der Einwirkung von Bromwasserstoff-Eisessig auf Hämin und nachfolgender Umsetzung des Reaktionsproduktes mit Methylalkohol neben dem Dimethyläther des Hämatoporphyrins, wenn auch in geringer Menge, ein Dihydro-dimethoxy-hämin. Entweder ist also die Chlorferrigruppe in den Dimethyläther des Hämatoporphyrins wieder eingetreten oder es hat überhaupt keine Abspaltung des Eisens stattgefunden. Beide Möglichkeiten weisen aber übereinstimmend darauf

hydrogenisierte Hämin Zaleskis<sup>1)</sup> oder das Mesohämin, denn beide Stoffe sind identisch. Hämin aber und Mesohämin gleichen sich in allen Eigenschaften vollständig, vom äußeren Habitus angefangen bis zum Spektrum der alkalischen oder sauren Lösungen. Da ist es schwerlich angebracht, beiden Stoffen eine total verschiedene Konstitution anzuweisen, wie es Willstätter tut. Es müßte also mit dem Ersatz der beiden Imidwasserstoffatome durch die Chlorferrigruppe wieder eine intramolekulare Umwandlung eintreten, so daß sich dann auch im Mesohämin, das ja gerade so wenig wie das Hämin mit verdünnter Säure Salze bildet, wenigstens wieder 4 echte Pyrrolkerne befinden. Aber selbst wenn diese zweite Umwandlung, so wenig wahrscheinlich sie erscheint, Platz greifen könnte, ein wesentlicher Unterschied in der Konstitution dieses Mesohämins gegenüber dem Hämin muß bestehen bleiben: das Fehlen der „Brücke“ im ersteren. Gerade diese Brückenbindung bewirkt aber nach Willstätters Auffassung die Festigkeit der Bindung des Eisens im Hämin. So sollte also das Eisen aus dem Mesohämin leichter entfernbar sein, während gerade das entgegengesetzte Verhalten beobachtet werden konnte, was damit zusammenhängen muß, daß das Mesohämin der reduzierte, also stabilere Stoff ist<sup>2)</sup>.

Nach allem können die Vorstellungen von Willstätter keine befriedigende Erklärung für die besprochenen Vorgänge enthalten, und da nun das Mesohämin so wenig basische Eigenschaften wie das Hämin aufweist, trotzdem es aus dem ausgeprägt basischen Mesoporphyrin entsteht, so muß eben bei diesem Übergang der Umschlag erfolgen, d. h. es muß in dem Ersatz zweier Wasserstoffatome durch die Chlorferri-gruppe der Grund für die Änderung in den Eigenschaften gesucht werden, was doch auch die einfachste und natürlichste Erklärung bedeutet. Mit anderen Worten: im Mesohämin

---

hin, daß eine Veränderung des zweiten Paares ungesättigter Stellen mit der Loslösung des Eisens resp. mit der Bildung komplexer Salze absolut nichts zu tun hat.

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 43, S. 11 (1904).

<sup>2)</sup> W. Küster, Diese Zeitschr. Bd. 88, S. 377 (1913).

sind zwar die basischen Eigenschaften des Mesoporphyrins noch vorhanden, sie werden aber durch die Chlorferrigruppe intramolekular kompensiert. Das gleiche gilt für das Hämin, in welchem Stoff also ebenfalls bereits 2 (basische) Pyrrolenringe neben 2 Pyrrolkernen vorhanden sein müssen.

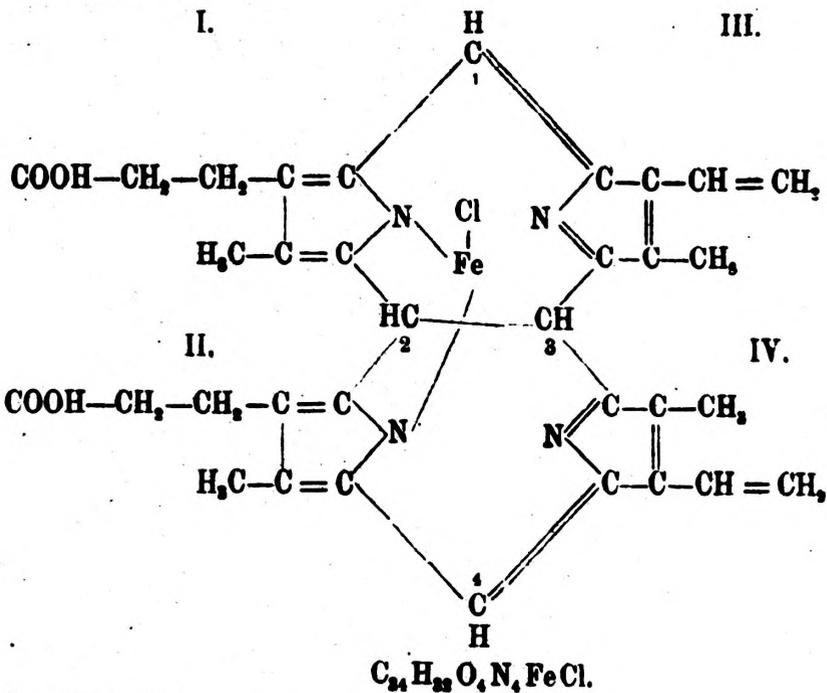
Die Formulierung des Hämins durch Willstätter würde auch die Möglichkeit in sich schließen, daß bei der Oxydation sowohl wie bei der Reduktion ein Zerfall des Moleküls eintritt, bei dem sich ein zweikerniges Pyrrolderivat bildet. Hiervon hat das Experiment bisher keine Andeutung gegeben. Bei gelinder Zufuhr von Sauerstoff in alkalischer Lösung nimmt Hämatin etwas Sauerstoff auf, ohne daß ein Zerfall eintritt; bei stärkerer Oxydation wird sogleich Hämatinsäure gebildet; in saurer Lösung tritt sie sofort auf. Ganz analog bleibt bei der Reduktion das Porphyrinmolekül unter Anlagerung von Wasserstoff an die ungesättigten Stellen erhalten, tritt Aufspaltung ein, so entstehen einkernige Pyrrolderivate<sup>1)</sup>. So weisen alle Beobachtungen und dann die chemische Konstitution der bei der Reduktion entstehenden Pyrrole und Pyrrolcarbonsäuren, die teils in  $\alpha$ -, teils in  $\alpha'$ -Stellung, teils in beiden Stellungen Methyle tragen, darauf hin, daß jeder Pyrrolkern im Hämin in beiden  $\alpha$ -Stellungen mit dem nächsten verknüpft ist. Der Farbstoffnatur entsprechend, müssen diese verbindenden Glieder Methine sein, deren 4 in Betracht kommen, was wiederum mit der empirischen Zusammensetzung des Hämins in Bezug auf seine 34 Kohlenstoffatome übereinstimmt, da von diesen 30 Atome durch die in  $\beta\beta'$ -Stellung substituierten Pyrrolkerne ( $2 \times 7 + 2 \times 8$ ) in Anspruch genommen werden. Als weiterer Beleg für das Vorhandensein der 4 Methingruppen kommt die Existenz des Tetrachlor- resp. Tetrabrommesoporphyrins<sup>2)</sup> und des entsprechend in der Vierzahl halogensubstituierten Kot- und des Urinporphyrins<sup>3)</sup> in Betracht.

<sup>1)</sup> Ganz anders ist das Verhalten des Bilirubins, denn hier wird durch Eisessig-Jodwasserstoff die zweikernige Bilirubinsäure herausgeschält.

<sup>2)</sup> H. Fischer und H. Röse, Ber. Bd. 46, S. 2460 (1913).

<sup>3)</sup> H. Fischer, Diese Zeitschr. Bd. 96, S. 148 (1915); Bd. 98, S. 80 (1916).

Wenn somit an dem Vorhandensein von 4 die 4 Pyrrolkerne verbindenden Methinen festgehalten wird, und wenn an Stelle der Brückenbindung des Willstätterschen Bildes ungesättigte Seitenketten in Form von Vinylen treten, so entsteht als Ausdruck für die Konstitution des Hämins ein Bild, wie es von mir zuerst und lange vor der Formulierung durch Willstätter aufgestellt worden ist, und es bleibt nur noch die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß 2 der Methine in Verbindung stehen. Für diese Auffassung würde die Existenz einer in  $\alpha$ -Stellung äthylierten Pyrrolcarbonsäure sprechen, wie sie Piloty<sup>1)</sup> nach der Reduktion des Hämins isoliert haben will, H. Fischer<sup>2)</sup> konnte allerdings eine solche Säure bisher nicht auffinden. Nehmen wir den positiven Befund als richtig an, so ergibt sich das folgende Bild<sup>3)</sup> für das Hämin:



<sup>1)</sup> Ber. Bd. 45, S. 2592 (1912).

<sup>2)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 91, S. 186 (1914).

<sup>3)</sup> Das Bild H. Fischers unterscheidet sich von dem hier gegebenen (abgesehen von der Anordnung der 4 Pyrrolringe) nur darin, daß unter Zugrundelegung der um 2 Wasserstoffatome ärmeren Formel C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>

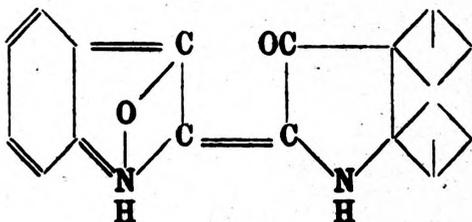
FeCl die mittelständige Gruppe als C=C erscheint.

Sollen wir nun dieses Bild, um die Festigkeit der Bindung des Eisens zu markieren, so gestalten, wie es zuerst Willstätter getan hat, sollen wir uns das Eisen noch mit 2 Nebenvalenzen an die beiden Pyrrolenringe verkettet vorstellen? Es fragt sich, ob nicht eine gleichmäßige Verteilung der Eisenvalenzen den Vorzug verliert, indem man den Unterschied zwischen Haupt- und Nebenvalenz fallen läßt.

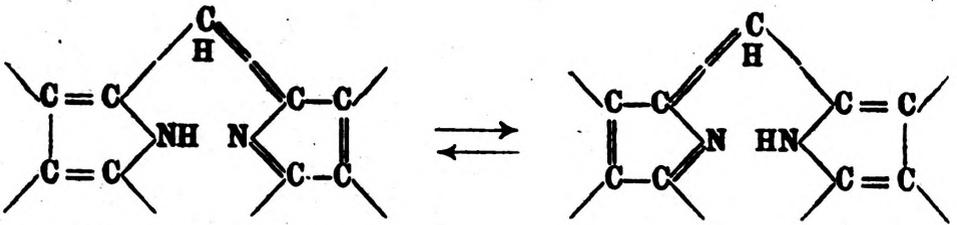
Zunächst harmonisiert das Vorhandensein von 2 Pyrrolenkernen neben 2 Pyrrolringen in allen Häminen und Porphyrinen vortrefflich mit ihrem Charakter als Farbstoffe, da die Pyrrolenstruktur dem chinoiden Bau an die Seite zu setzen ist, das echte Pyrrol dem benzoiden Typus; durch die Kombination beider Zustände ergeben sich ja bekanntlich gefärbte Stoffe<sup>1)</sup>. Für die Porphyrine wird aber die symmetrische Abwechslung zwischen Pyrrol- und Pyrrolenkernen noch die Ursache für die Fähigkeit, Metalle komplex zu binden, denn mit ihrer Aufhebung verschwindet die Fähigkeit, wie aus dem Verhalten des Mesoporphyrinogens hervorgeht. Sie hängt eben, wie in vielen anderen Fällen — ich erinnere nur an das Dimethylglyoxim und das  $\alpha$ -Nitroso- $\beta$ -Naphthol — damit zusammen, daß der betreffende Stoff in mehreren Modifikationen auftreten kann, die sich in einem Gleichgewicht befinden, was wiederum auf die Beweglichkeit von Wasserstoffatomen zurückzuführen ist.

Wenn danach die Porphyrine dem zu verdoppelnden System:

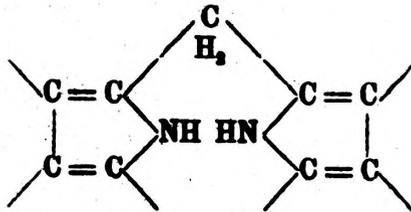
<sup>1)</sup> Von Claasz (Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 49, S. 2079 [1916]) wird auch dem Indigo chinoide Struktur zugeschrieben. Sein Bild dürfte aber dahin zu modifizieren sein, daß diese Art der Struktur sich nur auf den einen Benzolkern erstreckt, während der andere benzoid zu schreiben ist:



dann tritt die Analogie mit anderen Farbstoffen klar hervor.



die Fähigkeit, Metalle komplex zu binden, verdanken, so ist einerseits ersichtlich, daß diese Fähigkeit durch Reduktion des Pyrrolen- zum Pyrrolring verloren gehen muß —, das Porphyrinogen enthält ja das stabile System:



andererseits kann die Bindung von Metallen, z. B. des Eisens, nur so versinnbildlicht werden, daß es mit allen 4 Stickstoffatomen gleichmäßig verkettet erscheint<sup>1)</sup>).

Leukoverbindungen der Hämine können also nicht existieren, wenn das Eisen an alle 4 Stickstoffatome gleichmäßig gebunden ist. Die Beobachtungen, daß das Eisen bei der Reduktion des Hämins bis zur Farblosigkeit abgespalten wird und daß das Mesoporphyrinogen nicht befähigt ist, Eisen komplex zu binden<sup>2)</sup>, finden also in einem Bilde, in welchem das Eisen mit allen 4 Stickstoffatomen des Porphyrinmoleküls in gleicher Weise verbunden ist, ihren einzigen sachgemäßen Ausdruck. Selbstverständlich ergibt sich auch aus dieser Vorstellung, welche den die Farbe bedingenden Atomgruppen eine führende Rolle bei der Kompleksalzbildung anweist, daß mit letzterer eine grundsätzliche Änderung der Farbe eintritt.

Beim Übergang vom Hämin zu einem Porphyrin tritt

<sup>1)</sup> Da die Pyrrolkerne der Porphyrine andere Substituenten tragen als die Pyrrolene, ist damit zu rechnen, daß es gelingen könnte, zwei verschiedene Mesoporphyrine darzustellen, die beide dasselbe Mesohämin und dasselbe Mesoporphyrinogen ergeben. Vielleicht erweist sich das Hämoporphyrin Willstätters in dieser Hinsicht als Isomeres des Mesoporphyrins.

<sup>2)</sup> H. Fischer, Ergebnisse der Physiologie, XV. Jahrgang 1916, S. 195.

aber nicht nur ein Farbenwechsel ein, die Gruppe der letzteren zeigt auch, wie schon öfter erwähnt, ausgeprägt basische Eigenschaften und, soweit sie Carboxyle enthalten, tritt auch ihr saurer Charakter schärfer hervor wie in den Häminen. Somit bewirkt in den letzteren die Chlorferrigruppe, daß der Ausgleich zwischen sauren und basischen Eigenschaften vollkommener wird wie in den Porphyrinen, es bestehen Beziehungen zwischen ihr und den basischen Stickstoffatomen nicht nur, sondern auch zwischen ihr und den Carboxylen. Wir müssen also auch eine Bindung des Eisens mit Nebenvalenzen an die Carboxyle annehmen<sup>1)</sup>, während selbstverständlich letztere auch mit den basischen Stellen intramolekular reagieren, was für Hämine wie für Porphyrine gilt. Denn der Ausgleich zwischen saurer und basischer Natur beherrscht ja das ganze Geschehen, Gesteinsumsetzungen sowohl wie die Befruchtungsvorgänge bei Pflanzen und beim Tier.

Daß also eine betaïnartige Bindung bei den Derivaten des Blutfarbstoffs eintritt, ist meines Erachtens selbstverständlich<sup>2)</sup>, daß aber Unterschiede vorhanden sind, die sich vielleicht durch die Konfiguration der verschiedenen Hämintypen erklären lassen werden, folgt aus dem verschiedenen Verhalten ebenderselben. Nun spaltet sich ferner das Eisen aus Häminestern leichter ab wie aus dem Häm in selbst, was auf die Atomanordnung innerhalb des Carboxyls resp. des alkylierten Carboxyls zurückgeführt werden kann<sup>3)</sup>. Ersteres, als  $\text{—C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array} \text{H}$  gedacht, wird das Eisen fester binden können, als die Gruppierung  $\text{—C}=\text{O} \text{OR}^4)$ .

Für solche Beziehungen zwischen dem Eisen und den

<sup>1)</sup> Vgl. W. Küster, Archiv der Pharmacie Bd. 253, S. 472 (1915).

<sup>2)</sup> Über einen experimentellen Nachweis des Eintretens einer Betaïnbindung vgl. die V. Mitteilung über Hämatorporphyrin, diese Zeitschr. Bd. 109, S. 134 (1920).

<sup>3)</sup> Vgl. Hantzsch, Ber. Bd. 50, S. 1422 (1917); Zeitschr. f. Elektrochem. Bd. 24, S. 201 (1918); Oddo, Chem. Zentralbl. Bd. I, S. 622 (1907).

<sup>4)</sup> Danach muß das Actiohäm in Willstätters, das kein Carboxyl mehr enthält, das Eisen leichter verlieren als das Mesohäm in.

Carboxylen sprechen nun auch die Resultate aus Leitfähigkeitsbestimmungen<sup>1)</sup>. In Pyridin gelöst verhalten sich Hämin und seine methylierten Derivate, auch das dimethylierte, wie anorganische Salze, die Carboxyle sind an der Leitfähigkeit nicht beteiligt, es ist vielmehr das an das Eisen gebundene Chlor, welches sie bedingt, denn Triphenylmethanderivate verhalten sich ganz anders<sup>2)</sup>. Doch sind quantitative Unterschiede festzustellen, insofern das Hämin den stärksten Dissoziationsgrad zeigt, namentlich gegenüber dem Dimethylhämin. Wenn nun also das Chlor im ersteren am stärksten ionisiert ist, muß sich mit der Methylierung also auch die Festigkeit der Bindung des Eisens vermindern, da es in dem Maße weniger Nebenvalenz entwickeln kann als sich das Chlor mit ihm in fester Bindung befindet.

Beziehungen zwischen dem Eisen und den Carboxylen ergeben sich eindeutig, wenn auch noch nicht vollständig durchsichtig auch aus dem Verhalten des Hämins gegenüber Diazomethan. In den  $\alpha$ -Häminen ist wenigstens die Veresterungsfähigkeit der Carboxyle gegenüber den eisenfreien Porphyrinen erschwert<sup>3)</sup>. Und wenn andererseits bei manchen  $\beta$ -Häminen Veresterung eintritt, so steht damit wieder die Tatsache im Einklang, daß  $\beta$ -Hämine das Eisen leichter verlieren als das  $\alpha$ -Hämin. Ein Zusammenhang ist also unverkennbar, die zahlenmäßigen Belege für jeden einzelnen Fall stehen zwar noch aus, werden sich aber erbringen lassen.

Die Einwirkungsart von Diazomethan ist übrigens auch noch in anderer Hinsicht für die Beurteilung der Häminkonstitution wichtig. Niemals ist bei unseren Versuchen hierbei eine Herausnahme von Halogen beobachtet worden, während aus den salzsauren Salzen von Di- und Triphenylmethanfarbstoffen Salzsäure abgespalten wird. Dagegen wird aus wasserfreiem Eisenchlorid Chlor nur langsam entfernt<sup>4)</sup>. Dies

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 633 (1920).

<sup>2)</sup> A. Hantzsch u. K. Meyer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 43, S. 336 (1910).

<sup>3)</sup> W. Küster, Diese Zeitschrift Bd. 101, S. 25 (1917).

<sup>4)</sup> W. Küster, Diese Zeitschrift Bd. 109, S. 108 (1920).

Verhalten spricht dafür, daß sich das Halogen im Hämin in anderer Bindung befinden muß, wie in den genannten Farbstoffen. Die Leitfähigkeitsbestimmungen ergänzen nun dies Resultat in dem Sinne, daß das Vorhandensein der Chlorferri-gruppe gesichert erscheint.

Das Chlor befindet sich also im „ionogenen“ Zustande<sup>1)</sup> und wird durch Lösungsmittel in den ionisierten übergeführt, worüber fernere Untersuchungen geplant sind. So kann die Formel des Hämins auch  $[C_{34}H_{32}O_4N_4Fe]Cl$  geschrieben werden, wodurch neben dem Chlorionogen ein einwertiges Kationogen zum Ausdruck gebracht ist, und zwar in Bezug auf das Ferriatom. Denn nach der strukturchemischen Schreibart ist das Ferriatom dieses Kations mit 2 Valenzen an 2 Stickstoffatome gebunden, so daß das Kation  $3 - 2 =$  einwertig erscheint.

Im Sinne der Formulierung von Komplexen wäre an eine Koordinationszahl zu denken, die sich nach den im vorstehenden dargelegten Ausführungen als = „6“ ergibt, wie sie beim Ferriatom oft angetroffen worden ist. Denn, außer den zwei an Stickstoffatome vergebenen Stellen, die je eine Wertigkeit repräsentieren, handelt es sich um zwei weitere Stickstoffatome vom Typus des Ammoniaks (Ammine) und um die beiden Carboxyle<sup>2)</sup>. Aus der Gleichwertigkeit der Koordinationsstellen folgt dann der von mir auf anderem Wege abgeleitete Schluß, daß das Eisen mit allen 4 Stickstoffatomen gleichmäßig verknüpft ist.

An der Hand dieser Schreibart erscheint dann auch der Übergang in das „Hämatin“ in einer neuen Beleuchtung, die

<sup>1)</sup> Vgl. A. Hantzsch, Z. f. Elektrochemie Bd. 24, S. 201 (1918).

<sup>2)</sup> Wie im „Dichloro-tetrabisaquoferri“ Kation  $\left[Fe \begin{matrix} (H_2O)_4 \\ Cl_2 \end{matrix}\right]$  zwei einwertige Chloratome und vier Doppelmoleküle Wasser zusammen die sechs Koordinationsstellen des Ferriatoms ausfüllen und das ganze Kation einwertig ist, so besetzen im Hämin zwei noch voll einwertige — und zwei schon dreiwertig gesättigte Stickstoffatome und zwei Carboxyle die sechs Koordinationsstellen des Ferriatoms und der Komplex erscheint einwertig.

uns die lange gesuchte Erklärung für die Beobachtungen gibt, wonach das Hämatin ganz andere Eigenschaften wie das Hämin besitzt und nicht quantitativ in Hämin zurückgeführt werden kann, obwohl letzteres als das Salz der Base Hämatin nach der empirischen Zusammensetzung und nach dem Entstehen des Hämatins durch Einwirkung von Laugen zu urteilen aufgefaßt werden mußte, und die Natur des Hydroxyhämins und der Pseudohämine beginnt sich unserem Verständnis zu entschleiern.

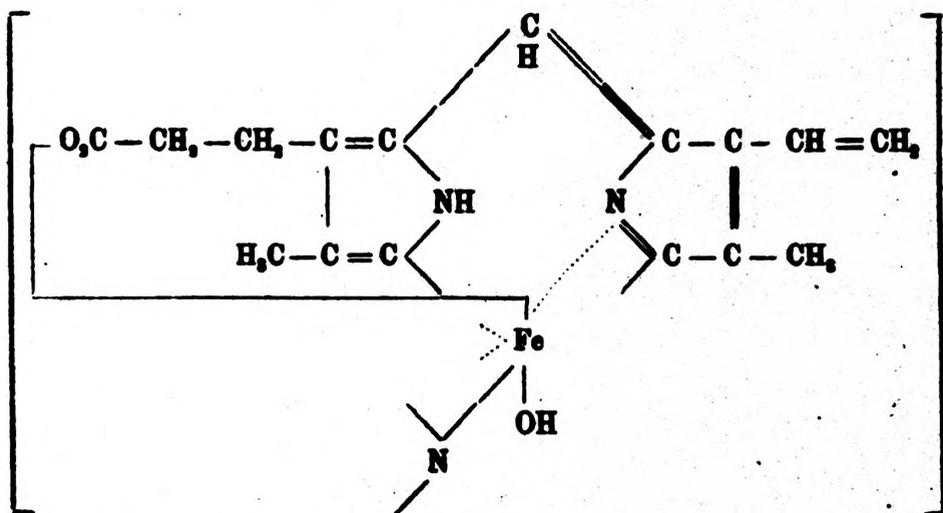
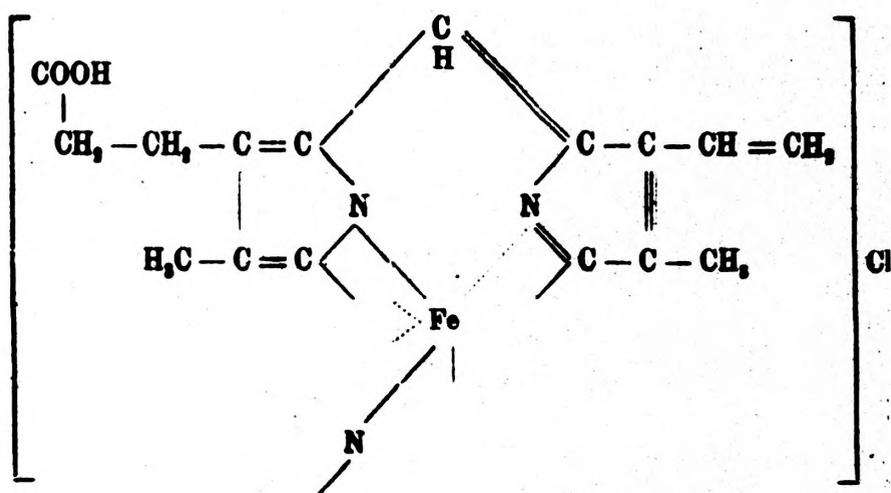
Das Hämatin besitzt nämlich ganz anders geartete „Ionogene“ als das Hämin, denn beim Übergang des Hämins in das Hämatin muß eine Umlagerung erfolgen, bei welcher das Eisen führende Kation des Hämins zum Anion wird. Diese Umlagerung wird allmählich erfolgen und zunächst darin bestehen, daß das Anion Chlor durch Hydroxyl ersetzt wird. Wir kommen zum Hydroxyhämin, der dem Hämin entsprechenden Base. Dann wird das Anion „Hydroxyl“ (aber auch schon teilweise das Chlor, denn es ist eine bekannte Tatsache, daß das Chlor niemals ganz vollständig durch Hydroxyl ersetzt wird) in das Kation übertreten und der Rest eines Carboxyls dafür zum Anion werden. Dieser Zustand stellt das Eisensalz einer Carbonsäure vor und führt durch Wassereinlagerung zum eisenhaltigen „Anion“. Dem in Lösung befindlichen Hämatinnatrium kommt also die um eine Wassermolekel vermehrte empirische Formel  $C_{34}H_{33}NaO_6N_4FeOH$  zu und die Ionen  $[C_{34}H_{33}O_6N_4FeOH]Na$ , was mit der Zusammensetzung des aus einer solchen Lösung gefällten Silbersalzes harmoniert<sup>1)</sup>.

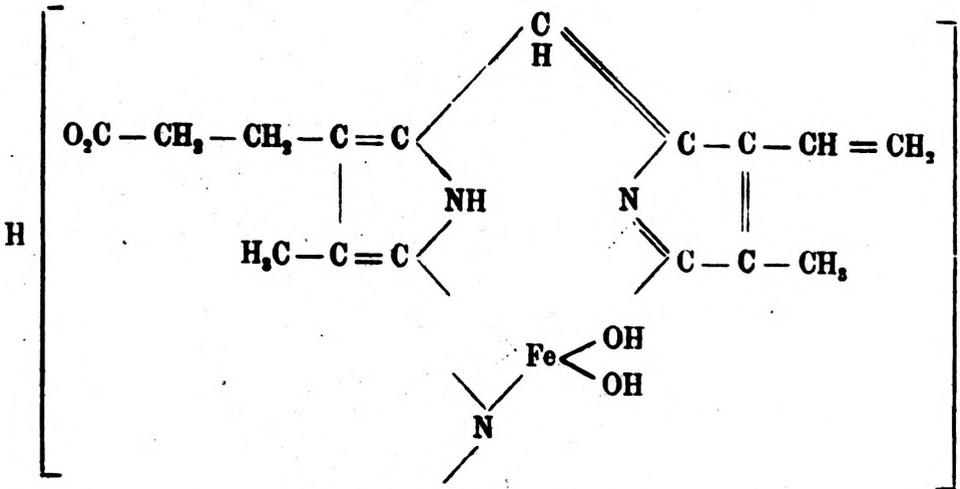
Fällen wir das Hämatin aus der Lösung seines Natriumsalzes durch Säuren aus, so tritt innerhalb des Anions eine Wasserabspaltung ein — sie wird nach den Analysen zu urteilen nicht immer vollständig —. Aber ein ionogenes Wasserstoffatom behält das Hämatin, und es ist zu schreiben:  $[C_{34}H_{31}O_6N_4FeOH]H$ , aus welcher Formulierung klar hervorgeht, daß der Teil des Hämatins, welcher diese Umwand-

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift Bd. 66, S. 201/204 (1910).

lung erlitten hat, sich nicht in Hämin wird zurückführen lassen.

Strukturchemisch geschrieben bedeutet nämlich dieser Übergang die Loslösung des Eisens von einem Stickstoffatom unter Abwanderung eines Carboxylwasserstoffs zum Stickstoff, da für das in den Komplex eintretende Hydroxyl Platz geschaffen werden muß, was durch Verdrängung zunächst eines Carboxylrests erreicht wird. Alsdann wird der Eintritt eines Moleküls Wasser die Umlagerung vollenden:

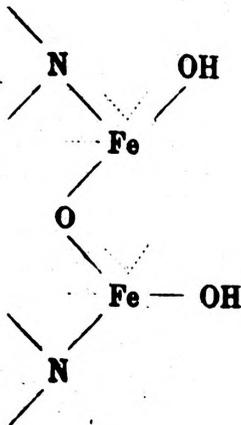




Das „Eisen“ im Anion.

Wenn nun aus dieser Lösung das „Hämatin“ durch Säuren gefällt wird, kommt es zu einer Wasserabspaltung, und da diese in verschiedener Richtung erfolgen kann, stellt das „Hämatin“ kein chemisches Individuum vor, sondern ein Gemenge von Stoffen, wie ich immer schon betont habe. Ist es doch nie kristallisiert erhalten worden!

Die Wasserabspaltung kann nun zum Eisensalz einer Carbonsäure führen oder zu einem dem Hydroxyhämmin isomeren Stoff, wenn sie zwischen dem Hydroxyl am Eisen und dem Imidwasserstoff erfolgt, oder sie kann zwischen 2 Hydroxylen am Eisen zweier Moleküle eintreten und so zu einer Polymerisierung führen, welche Möglichkeit bereits von mir nachgewiesen worden ist<sup>1)</sup>:



<sup>1)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 66, S. 197/198 (1910).

Jedenfalls erkennen wir nun den Grund dafür, daß das Eisen aus dem Hämatin so sehr viel leichter abgespalten wird als aus dem Hämin, wir ersehen aus der neuen Formulierung, daß ein zweites Silberatom eintreten, und zwar an den Stickstoff treten kann, und wir folgern aus der Löslichkeit von Eisensalzen des Hämatins in Laugen, daß auch ein zweites Eisenatom vom Stickstoff gebunden werden kann<sup>1)</sup>. Und wir verstehen endlich, warum aus dem Dimethylester des Hämins das Chlor erst mit der Verseifung durch wäßrige Laugen heraustritt, denn die Zwischenstufe, das Eisensalz der Carbonsäure, kann sich hier nicht bilden, und im Zusammenhang damit wird die Beobachtung verständlich, daß ein dimethyliertes Hämin unter bestimmten Bedingungen eine Base geben kann, die durch Salzsäure wieder in das Hämin überführt wird<sup>2)</sup>.

Aus dem Dimethylhämin spaltet sich nun das Eisen leichter ab als aus dem Hämin. Um diese Beobachtung zu erklären, müssen wir etwas weiter ausholen, denn wir haben bisher nur des Verhaltens des einen (ersten) Carboxyls eingehend gedacht, das Hämin enthält aber zwei Carboxyle. Das zweite Carboxyl ist dem ersten nicht gleichwertig: bei der Dialyse einer Häminaflösung in 3 Molekeln Natronlauge tritt außer Chlornatrium ein volles Molekül Natriumhydroxyd in das Außenwasser und es bleibt ein Hämatinnatrium zurück, das nur ein Metallatom enthält, bei der Darstellung von Hämin aus Blut nach der Methode von Mörner mit Hilfe von Methylalkohol wird vornehmlich der Monomethylester erhalten, bei der Einwirkung von Diazomethan auf  $\beta$ -Hämine wird nur das eine Carboxyl methyliert<sup>3)</sup>. Zur Erklärung dieser Beobachtungen habe ich die betainartige Bindung des zweiten Carboxyls an ein basisches Stickstoffatom herangezogen, die nun auch durch die Darstellung eines Betaïns des Hämatoporphyrindiäthyl-

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 66, S. 207 (1910).

<sup>2)</sup> Willstätter, Diese Zeitschr. Bd. 87, S. 491 (1913).

<sup>3)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 66, S. 195/197 (1910); Bd. 82, S. 118 (1912); Bd. 91, S. 115 (1914); Bd. 101, S. 25 (1917); Bd. 101, S. 33 (1917).

äthers eine experimentell ermittelte Stütze findet<sup>1)</sup>. Wenn diese Betainbindung vollständig geworden ist, fällt aber eine Koordinationsstelle für das Eisen fort, und das Metall steht nur noch mit den Carboxylen und 3 Stickstoffatomen in Verbindung, wird sich also leichter ablösen lassen. Das ist beim Dimethylester in der Tat der Fall und es wird bei dem einen der beiden möglichen Monomethylester der Fall sein. Bei ihnen ist endlich die Möglichkeit für das Chlor gegeben, eine sechste Koordinationsstelle des Eisens zu besetzen, ohne daß sich eine anderweitige Umlagerung vollzieht. Damit verschwindet ionogen gebundenes Chlor, Dimethylhämin muß schlechter leiten, wie es denn auch tatsächlich beobachtet worden ist. Und, während sich der Monomethylester des ersten Carboxyls ganz wie der Dimethylester verhält, d. h. durch Alkalien nur schwer gelöst, durch verdünnte aber, ohne in Lösung zu gehen, Chlor gegen Hydroxyl austauscht, wird das Betain des Monomethylesters des zweiten Carboxyls ein ganz abweichendes Verhalten aufweisen. Es wird voraussichtlich auch in Pyridinlösung nicht leiten, und es ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß es durch wäßrige Alkalien in Lösung geht, ohne das Chlor zu verlieren, wofür bereits Anhaltspunkte vorliegen<sup>2)</sup>. Das hieraus hergestellte „Hämatin“ wird aber nur noch mit 2 Stickstoffatomen in Verbindung stehen und das Eisen nicht fest gebunden enthalten. Zu beachten ist ferner, daß sich das Dimethylhämin, in verschiedenen Lösungsmitteln gelöst, ganz verschieden verhält, z. B. gegenüber Hydrazin: die Lösung in Chloroform wird reduziert, die in Benzol nicht<sup>3)</sup>. Dies Verhalten und die Beobachtung, daß sich das nach dem Eindampfen der benzolischen Lösung rückständige Dimethylhämin nicht mehr in Benzol löst, wohl aber in Chloroform und daß es dann auch wieder in Benzol löslich geworden ist, weist auf die Möglichkeit der Existenz verschiedener Modifikationen des Dimethylhämins hin, welche

---

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 109, S. 139 (1920).

<sup>2)</sup> Ibid. Bd. 82, S. 121 (1912).

<sup>3)</sup> Ibid. Bd. 82, S. 119 (1912).

durch die Stellung des Chlors im oder außerhalb des eisenhaltigen Komplexes zu erklären sind. Hierfür spricht auch das Resultat der Bestimmung der Leitfähigkeit des Dimethylhämins, die von einer bestimmten Verdünnung ab nicht mehr ansteigt, sondern stark absinkt.

In alkoholischer Lösung bildet sich endlich unter dem Einfluß von Laugen auch aus dem Dimethylhämin ein dimethylisiertes Hämatin, wobei das Chlor nur unvollständig abgespalten wird. Nun haften Alkohole, z. B. Amylalkohol<sup>1)</sup>, hartnäckig dem Häminmolekül an, sie scheinen danach in den eisenhaltigen Komplex eintreten zu können. Ist dies der Fall, dann kann das Chlor nur teilweise in den Komplex wandern, wodurch es vor der Einwirkung der Lauge geschützt wird. Im übrigen vollzieht sich in alkoholischer Lösung die bei der Umwandlung von Hämin in Hämatin beschriebene Umlagerung: das Methyl wandert zum Stickstoff, das Eisen verbindet sich mit dem Carboxyl, worauf die Anlagerung von Natriumhydroxyd erfolgt:



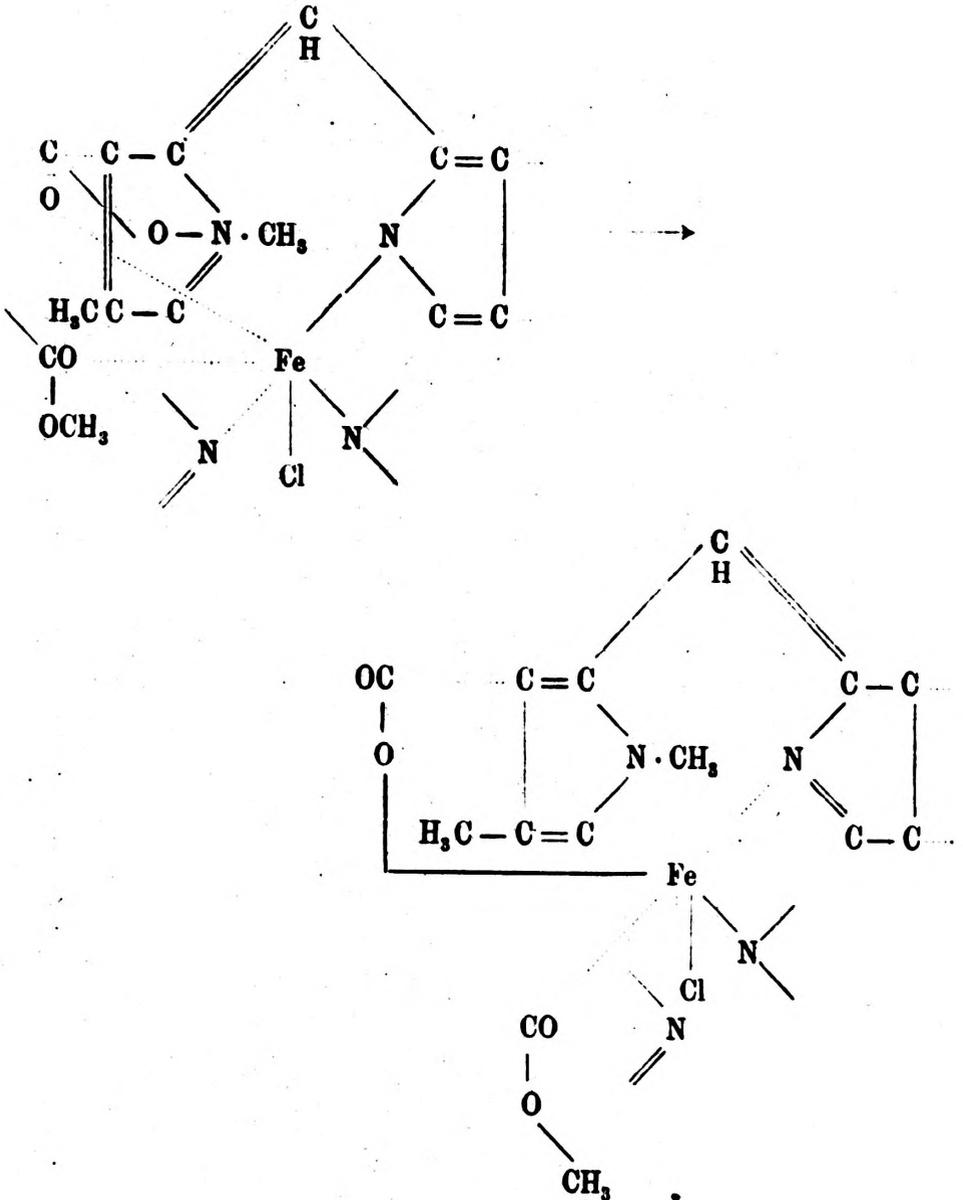
Den Beweis für diese Annahme erblicke ich in der Beobachtung, daß sich das Methyl bei der Zeiselbestimmung nur schwer abspaltet<sup>2)</sup>. Doch muß auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß hierbei eine Umlagerung im Molekül eintritt, insofern nicht nur die Estergruppe, sondern auch die Betaingruppe



und vielleicht gerade diese, bei der skizzierten Umsetzung beteiligt ist:

<sup>1)</sup> Nencki-Sieber, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 18, S. 401; Bd. 20, S. 325; Bd. 24, S. 430 (1884—1888); W. Küster, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 27, S. 577 (1894).

<sup>2)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 82, S. 153 (1912).



Durch die neue Anschauungsweise bahnt sich auch eine Erklärung für die Verschiedenheit des  $\alpha$ - und des  $\beta$ -Hämintypus an, denn die Tatsache, daß Diazomethan ein Carboxyl der  $\beta$ -Hämine vollständig verestert, während sich bei  $\alpha$ -Häminen die Veresterung nur in geringem Maße vollzieht<sup>1)</sup>, weist darauf hin, daß bei jenen das eine Carboxyl aus der Sphäre des Eisens gerückt ist, es dürfte durch Eintritt von Alkohol in den Komplex verdrängt worden sein. Dann wird das Chlor

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 101, S. 25 (1917).

in das Kation eintreten können, soweit nicht auch dies durch den Alkohol verhindert wird, und die bei der Einwirkung organischer Basen sich einstellenden Reaktionen spielen sich an den zum Kation gehörenden Gruppen ab, so daß z. B. die Bildung eines N-De(hydrochlorid)hämins<sup>1)</sup> möglich wird. Sofort wird dann auch ersichtlich, daß die „Umscheidung“<sup>2)</sup> auf Schwierigkeiten stoßen muß, da nur der Teil des  $\beta$ -Hämins, der in Hydroxyhämin übergegangen ist, sich in das Salz „Hämin“ wieder wird umwandeln lassen. Auch dürfte die Verwandlung des  $\beta$ - in den  $\alpha$ -Typus schwieriger vor sich gehen wie die entgegengesetzte Reaktion. Denn es hat den Anschein, als ob die aus  $\alpha$ -Hämin und aus teilweise methyliertem  $\beta$ -Hämin hervorgehenden Dimethylhämine identisch sind. Jedenfalls erkennen wir durch die neue Auffassung, daß feine Unterschiede möglich sind, und diese werden sich nunmehr auch übersichtlich gestalten lassen, was namentlich für die beim Altern des Blutfarbstoffs<sup>3)</sup> beobachteten Verschiedenheiten von Interesse sein wird. Auch für biochemische Fragen anderer Art wird sich die neue Anschauungsweise als nützlich erweisen. Die Verdaulichkeit der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs hat z. B. sehr verschiedene Beurteilung erfahren<sup>4)</sup>. Jetzt wissen wir, daß zwischen Hämin und Hämatin scharf unterschieden werden muß. Das aus dem Blut sich bildende Hämochromogen wird sich aber von beiden verschieden verhalten, was auf die Verwertbarkeit sicher einen Einfluß hat. Schließlich verschafft uns die an der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs erworbene Erkenntnis auch einen Einblick in einige beim Chlorophyll gemachte Beobachtungen und vielleicht sogar in den Chemismus

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 101, S. 49 (1917).

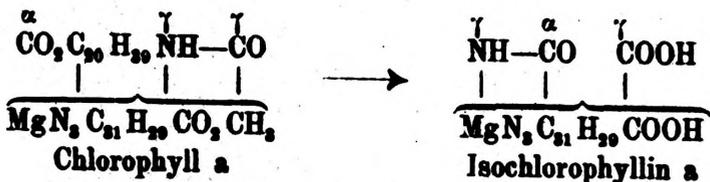
<sup>2)</sup> Ibid. Bd. 101, S. 43 (1917).

<sup>3)</sup> Ber. d. deutsch. pharm. Gesellsch. Bd. 29, S. 99 (1919); diese Zeitschr. Bd. 109, S. 117 (1920).

<sup>4)</sup> E. Abderhalden, Zeitschr. f. Biologie Bd. 39, S: 113, 191, 487 (1900); M. Cloëtta, Arch. f. exper. Pathologie u. Pharmakologie Bd. 37, S. 69 (1896); Hoppe-Seyler, Diese Zeitschr. Bd. 1, S. 339 (1877; H. Fischer, Diese Zeitschr. Bd. 91, S. 176.

der Assimilation, denn die neue Anschauungsweise ist für die Chemie des Chlorophylls verwertbar und die Ähnlichkeit im Verhalten beider Farbstoffe tritt hervor.

Durch die Untersuchungen Willstätters hat sich das Chlorophyll a bekanntlich als eine dreibasische Säure erwiesen, von deren 3 Carboxylen 2 durch Methyl- resp. Phytyl verestert sind, während das 3. als „Lactam“ vorliegen soll; nach dem Ausfall der Analysen schreibt Willstätter endlich dem Chlorophyllmolekül die Formel  $C_{55}H_{72}O_6N_4Mg + \frac{1}{2}H_2O$  zu. Beim Verseifen des Chlorophylls tritt nun je nach der eingehaltenen Temperatur entweder Chlorophyllin oder Isochlorophyllin auf, und diese Reaktion ist insofern äußerst charakteristisch, als die Bildung des letzteren mit einem Umschlag der Farbe von grün in braun einhergeht, bis sich schließlich die grüne Farbe zurückbildet. Zur Erklärung nimmt Willstätter an, daß unter dem Einfluß der alkoholischen Lauge eine Sprengung des Lactams sich vollzieht und daß alsdann die Neubildung einer anderen und zwar alkalibeständigen Lactamgruppe eintritt. Die Formulierung dieser Prozesse durch Willstätter<sup>1)</sup>, z. B.:



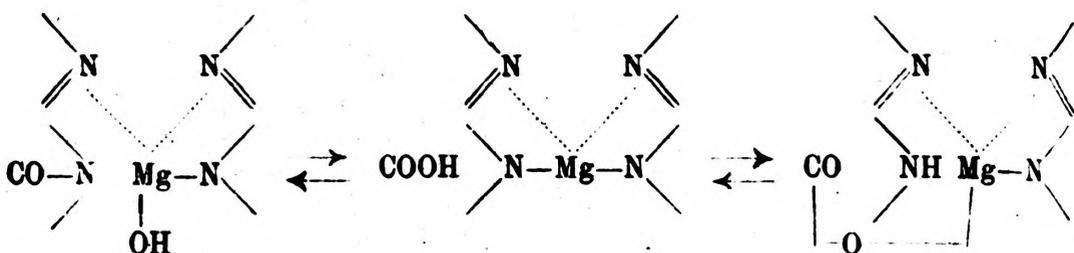
leidet nun daran, daß an dem Lactam-Stickstoff ein Wasserstoffatom verzeichnet ist, was nicht der Fall sein kann, wenn der Stickstoff einem Pyrrolkern angehört, da ja in diesem sich nur ein Wasserstoffatom am Stickstoff befindet, das zur Bildung des Lactams mit dem Hydroxyl des Carbonyls als Wasser austritt. Also fehlt durch Magnesium vertretbarer Wasserstoff und, wenn die Lactamtheorie haltbar bleiben soll, muß die Annahme fallen, daß das Magnesium mit allen vier Pyrrolstickstoffatomen verbunden ist, die Willstätter aber gleichfalls macht<sup>2)</sup>. Nun spricht die Tatsache, daß das Ma-

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 47, S. 2858 (1914).

<sup>2)</sup> Vgl. z. B. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 47, S. 2886 (1914).

gnesium sehr leicht aus dem Chlorophyll entfernt werden kann, gegen die Bindung an alle vier Stickstoffatome, wonach das Chlorophyll dem Hämatin, was die Bindung des Metalls betrifft, zu vergleichen ist, sofern wir nicht die Abneigung des Magnesiums zur Bildung komplexer Salze allein verantwortlich machen wollen. Jedenfalls muß, analog der Hämatinbildung, bei der Einwirkung von Laugen aus dem inneren Komplexsalz „Chlorophyll“ ein magnesiumhaltiges Anion entstehen, und das Verschwinden der grünen Farbe, das Auftreten der „braunen Phase“, spricht vielleicht dafür, daß sich das Magnesium intermediär von einem weiteren Stickstoffatom löst, was auf die Farbe von größerem Einfluß sein muß, als wenn ein erstes Stickstoffatom in Frage kommt, wie es Willstätter annimmt. Nun unterscheidet sich das Chlorophyll grundsätzlich von der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs durch das dritte Carboxyl resp. durch die Lactamgruppe. Diese bedingt auch die Leichtabspaltbarkeit des Magnesiums in den freien Chlorophylliden (den Tricarbonsäuren), welche ihr Magnesium spontan verlieren, während die zweibasischen Phylline auch als freie Carbonsäuren beständig sind, aus welchen Beobachtungen zu schließen ist, daß das dritte Carboxyl dem Magnesium besonders nahe steht, daß beide denselben Platz im Molekül einnehmen möchten. Ist aber das Magnesium bereits im Chlorophyll a nur mit drei Stickstoffatomen verbunden, von denen zwei das Metall nur mit Nebenvalenzen<sup>1)</sup> binden, so ist eine volle Wertigkeit am Magnesium frei, die nun durch ein Hydroxyl besetzt sein kann. Nehmen wir dazu, daß die analytischen Belege bisher kaum ausreichen, um die Frage zu entscheiden, ob das Chlorophyll ein halbes Molekül Wasser oder ein ganzes mehr enthält als die Formel  $C_{55}H_{72}O_6N_4Mg$  beansprucht, so wäre bei Zugrundelegung der Formel mit sechs Sauerstoffatomen ein Gleichgewichtszustand in Betracht zu ziehen, der sich wie folgt darstellen läßt:

<sup>1)</sup> Die Anzahl der basischen Stickstoffatome im Chlorophyll selbst steht nicht fest, doch ist aus der Natur der aus ihm hervorgehenden Porphyrine zu schließen, daß sie = zwei gesetzt werden darf.



und zur Erklärung der beobachteten Erscheinungen beitragen kann. Zunächst läßt sich die von Willstätter beobachtete Umwandlung des Chlorophylls, welche als Allomerisation bezeichnet worden ist, mit dem Auftreten des  $\beta$ -Hämintypus vergleichen. Bildet sich doch auch der letztere unter dem Einfluß von Alkoholen, und zwar unter Veränderung des eisenhaltigen Komplexes, während beim Chlorophyll das Magnesium eine Rolle spielt, denn mit der Herausnahme des Magnesiums ist die Empfindlichkeit in alkoholischer Lösung beseitigt<sup>1)</sup> und es sinkt der Magnesiumgehalt des Chlorophylls, wahrscheinlich infolge der Addition von Alkohol<sup>2)</sup>. Nun charakterisiert sich das Eintreten der Allomerisation durch das Fehlen des Farbumschlags bei der Einwirkung von Alkalien. Auch hier dürfte also durch den Eintritt von Alkohol in den Komplex mit dem Zentralatom Magnesium das eine Carboxyl aus dem Komplex verdrängt werden, und zwar liegt es nahe, an das freie Carboxyl zu denken, weil die freien Chlorophyllide besonders leicht allomerisiert werden, die veresterten Carboxyle also schwieriger reagieren<sup>3)</sup>. Das aus dem Komplex verdrängte Carboxyl kann dann mit der Lauge ohne weiteres ein Salz bilden und es kommt nur zur Bildung der olivgrünen Phase<sup>4)</sup>. Das Auftreten der braunen Phase beim natürlichen

<sup>1)</sup> Willstätter, Untersuchungen über Chlorophyll S. 251.

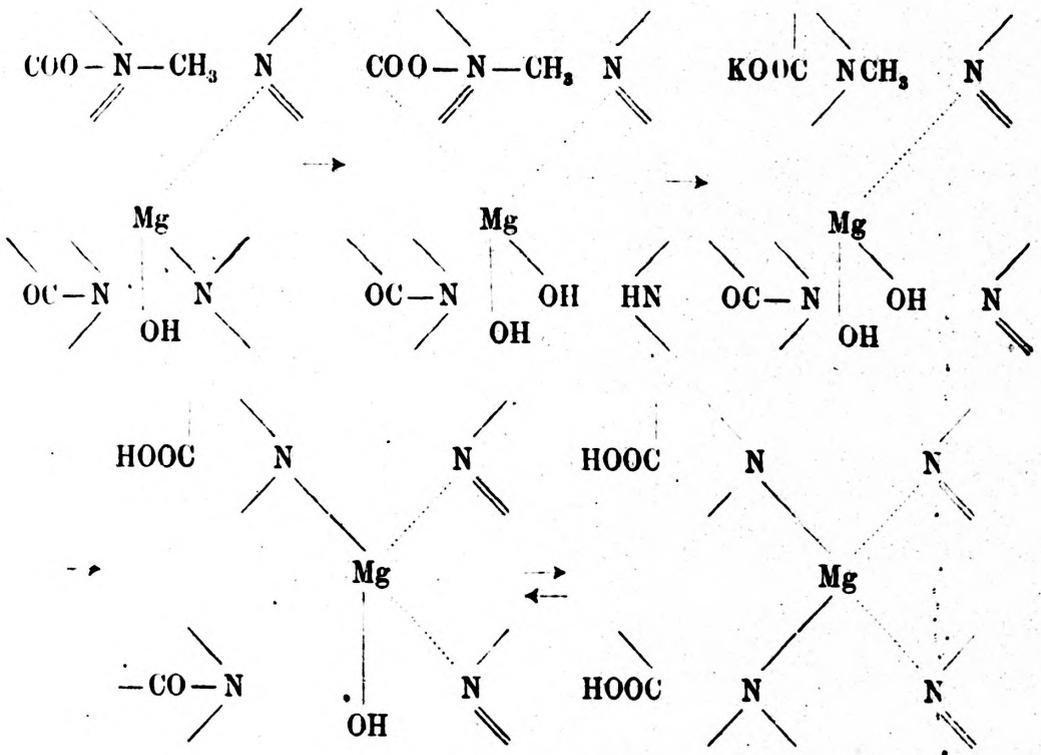
<sup>2)</sup> Willstätter, Untersuchungen über die Assimilation der Kohlensäure S. 297.

<sup>3)</sup> Allomerisiertes Chlorophyll sollte danach beständiger sein als das natürliche und dürfte sich vielleicht durch Diazomethan methylieren lassen.

<sup>4)</sup> Willstätter, Untersuchungen über Chlorophyll S. 320.

Daß die Allomerisation des Chlorophylls durch ein Umlactamisieren unter der Wirkung des Alkohols zustande kommt, wie Willstätter annimmt (Ber. Bd. 47, S. 2858), halte ich nicht für wahrscheinlich.

Chlorophyll würde dann andeuten, daß in die Reaktion mit dem methylalkoholischen Kali auch ein verestertes Carboxyl hineingezogen wird und, ähnlich wie es beim Dimethylhämin beschrieben wurde, wird dann auch hier eine Umwandlung im Molekül eintreten, die zum Isochlorophyllin führt, nachdem mit der Verseifung auch eine Wiederabspaltung von Wasser in anderer Richtung eingetreten ist:



Diese Umwandlung bedingt nun nach den beim Hämin entwickelten Vorstellungen keine Isomerie, solange das Magnesium vorhanden ist, wonach die Verschiedenheit des Chlorophyllins vom Isochlorophyllin lediglich mit der Stellung des ersten Carboxyls zu erklären sein muß. Beim Chlorophyllin gehört dasselbe nicht zum Komplex, also ist die Bindung des Magnesiums an alle vier Stickstoffatome möglich, beim Chlorophyll selbst und beim Isochlorophyllin gehört dieses Carboxyl zum Komplex, und so wird die Bindung des Magnesiums außer an drei Stickstoffatome abwechselnd an das vierte und an den Sauerstoff des Carboxyls im Sinne der Skizze auf S. 118 denkbar, was nun vielleicht auch einen bildlichen Ausdruck für

die Fähigkeit zur Fluoreszenz abgeben mag, die beim Chlorophyllin fehlt.

Nach dieser Auffassung kann sich am Magnesium auch ein Hydroxyl befinden, womit wir zu Vorstellungen zurückgeleitet werden, wie ich sie bei der Besprechung des Hämatins in Bezug auf die Möglichkeit zu einer Polymerisation entwickelt habe, die sich tatsächlich einstellt und darin bestehen könnte, daß zwei Moleküle unter Austritt von Wasser zwischen den Hydroxylen des Metalls zusammentreten. Ähnliches könnte beim Chlorophyll eintreten, womit uns ein Aufschluß über den colloiden Zustand gegeben wäre, in welchem sich das Chlorophyll im Blattgewebe befindet. Zum gleichen Resultat könnte auch die von Willstätter entwickelte Formulierung des Chlorophylls mit einem halben Molekül Wasser führen. Willstätter spricht sich allerdings gegen eine Verdoppelung der Formel des Chlorophylls aus, weil Molekulargewichtsbestimmungen mit Äthylchlorophyllid<sup>1)</sup> die einfache Größe dartun. Doch kann sich der Rückschluß nur auf das isolierte, nicht auf das colloide Chlorophyll im Blattgewebe erstrecken.

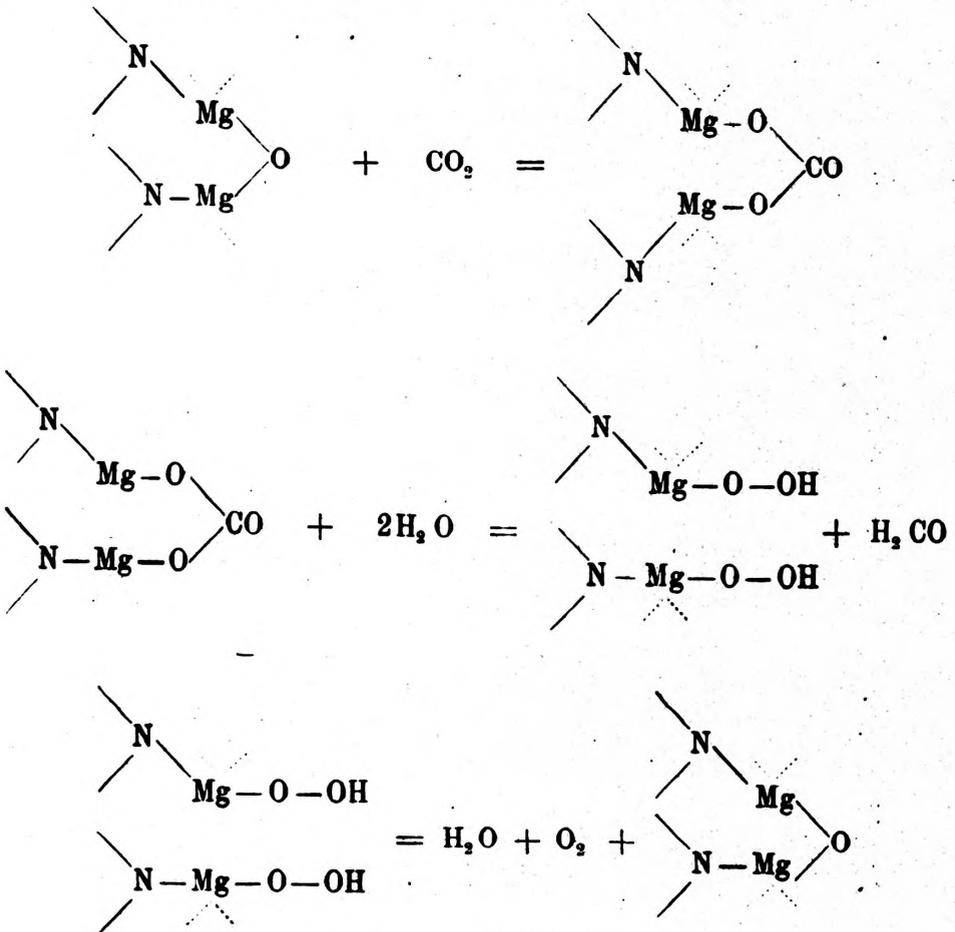
Schreiben wir nun die Bindung des Magnesiums im colloiden, „bimolekularen“ Chlorophyll im entwickeltem Sinne, so wird die Aufnahme der Atmosphär-Kohlensäure<sup>2)</sup> zu einem basischen

<sup>1)</sup> Untersuchungen über Chlorophyll S. 169, 221.

Es handelt sich um ein Gemenge der Komponenten a und b im Verhältnis 2,5:1. Die nach dem Gewichtsverlust durch Trocknen bei 0,1 mm Druck korrigierte Formel  $C_{37}H_{39}O_{5\frac{1}{2}}N_4Mg$  für das Chlorophyllid a entspricht einem Molekulargewicht von 651. Gefunden wurde 738, was die Deutung zuläßt, daß ein Teil des Präparats noch in der polymeren Form vorlag. Hierfür spricht auch, daß die Analysen bald auf ein „Lactam“ mit fünf, bald auf ein Lactamhydrat mit sechs Sauerstoffatomen hinweisen. Ähnliches mag für das Chlorophyll selbst gelten, d. h. in den isolierten Chlorophyllpräparaten dürfte ein Gemisch des noch polymerisierten Chlorophylls mit solchem vom einfachen Molekulargewicht vorliegen.

<sup>2)</sup> Die Bildung einer Verbindung von kolloidem Chlorophyll mit Kohlendioxyd ist von Willstätter nachgewiesen worden. Die Menge des letzteren, welche aufgenommen wird, erreicht bei Chlorophyll a 41% eines Mols auf ein Atom Magnesium berechnet. Es ist also wohl möglich, daß

Magnesiumsalz führen, das unter „anormaler“ Anlagerung von Wasser, welche der Energiezufuhr bedarf, in Formaldehyd und ein Magnesiumperoxyd zerfallen muß. Letzteres wird aber entweder Wasserstoffperoxyd, dessen Auftreten bei Elodea von Kleinstück<sup>1)</sup> beobachtet worden ist, oder unter Rückbildung von Chlorophyll, Sauerstoff und Wasser abgeben:



Ich befinde mich mit dieser Ableitung insofern in Übereinstimmung mit Willstätter, als dieser mit einem Enzym rechnet, das den Zerfall eines aus Chlorophyll und Kohlensäure gebildeten Zwischenproduktes unter Abgabe von Sauerstoff bewirkt, auch wird von Willstätter die Abtrennung des aus der angelagerten Kohlensäure entstehenden Reduktionsproduktes

auf zwei Atome Magnesium, die ja nach meiner Annahme im polymeren Chlorophyll enthalten sind, ein Molekül Kohlendioxyd kommt. (Untersuchungen über die Assimilation der Kohlensäure S. 228 ff.)

<sup>1)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 51, S. 108 (1918).

