

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{11}H_{20}O_2 \cdot O_2''$	56.05	56.30	0.87	1.39
Gef. $\left. \begin{array}{l} \text{Ia} \\ \text{Ib} \\ \text{II} \end{array} \right\}$	55.68 55.73 55.48	55.91 55.97 55.73	0.84 0.85 0.88	1.36 1.36 1.31
EM (Mittel)	-0.46	-0.47	-0.03	-0.05

Dimethyl-malonsäure-dimethylester, $(CH_3)_2C(CO_2CH_3)_2$. 160.1.

Ans dem Silbersalz der Säure und Jodmethyl.

Sdp.₂₂ = 71°. — $d_4^{23.9} = 1.0591$; daraus $d_4^{24.2} = 1.0589$. — $d_4^{20} = 1.062$. —
 $n_\alpha = 1.41106$, $n_D = 1.41312$, $n_\beta = 1.41816$, $n_\gamma = 1.42219$ bei 24.2°.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_7H_{12}O_2 \cdot O_2''$	37.66	37.83	0.59	0.94
Gef.	37.55	37.71	0.56	0.89
EM	-0.11	-0.12	-0.03	-0.05

Diäthyl-malonsäure-dimethylester, $(C_2H_5)_2C(CO_2CH_3)_2$. 188.1.

Aus dem Silbersalz der Säure und Jodäthyl.

Sdp.₂₂ = 97–98°. — $d_4^{24.1} = 1.0315$; daraus $d_4^{24.5} = 1.0312$. — $d_4^{20} = 1.035$. —
 $n_\alpha = 1.42330$, $n_D = 1.42528$, $n_\beta = 1.43052$, $n_\gamma = 1.43488$ bei 24.5°.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_9H_{16}O_2 \cdot O_2''$	46.85	47.07	0.73	1.17
Gef.	46.48	46.67	0.69	1.13
EM	-0.37	-0.40	-0.04	-0.04

Greifswald, Chemisches Institut.

64. Hans Fischer und E. Bartholomäus: Über Porphyrinogen. (Vorläufige Mitteilung.)

[Aus der II. Medizinischen Klinik zu München.]

(Eingegangen am 8. Februar 1913.)

Während die gelinde Reduktion des Bilirubins zu einem hochmolekularen, wohlcharakterisierten, farblosen oder nur schwach gefärbten Körper, Hemibilirubin, führt, gelang es beim Hämin bis jetzt nicht, einen ähnlichen Körper zu erhalten. Durch zweckentsprechende Abänderung der Bedingungen, nämlich durch Einwirkung von Eis-

essig-Jodwasserstoff auf Hämin in der Kälte¹⁾ bei Gegenwart von Jodphosphonium, gelang es uns nun, ein hochmolekulares, farbloses, schön krystallisierendes Produkt zu fassen, das den Namen Porphyrinogen tragen soll, weil seine charakteristischste Eigenschaft die ist, unter den verschiedensten Einwirkungen in ein rotes Produkt überzugehen, das nach seinen spektroskopischen Eigenschaften als ein Porphyrin angesehen werden muß.

Nach der Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung besitzt das Porphyrinogen die Zusammensetzung $C_{33}H_{42}N_4O_4$. Ob es ein einfaches Reduktions- oder ein Spaltprodukt des Hämins ist, läßt sich nach den bisherigen Befunden noch nicht entscheiden; sollte es ein Reduktionsprodukt sein, so kämen dem Hämin und seinen nächststehenden Derivaten nicht 34 Kohlenstoffatome, sondern nur 33 zu.

Von besonderem Interesse ist die Einwirkung von Natrium-methylat auf Porphyrinogen. Es gelang leicht Phyllopyrrol zu fassen, wenn auch nicht in absolut reinem Zustand, die charakteristische Krystallform des freien, krystallisierten Pyrrols und seine sonstigen Eigenschaften lassen jedoch über sein Vorliegen keinen Zweifel. Als Nebenprodukt beobachteten wir ein Porphyrin, das als salzsaures Salz in konzentrisch vereinigten Nadeln krystallisiert, und das nach seinen Eigenschaften als Mesoporphyrin angesehen werden kann. Über diesen Befund hoffen wir bald ausführlich berichten zu können. Bei der Oxydation des Porphyrinogens erhält man Methyl-äthyl-maleinimid und Hämatinsäure. Komplexsalz-Bildung wurde bis jetzt nicht beobachtet.

Im Tierversuch erwies sich der farblose Körper als sensibilisierend, d. h. weiße Mäuse, die dem strahlenden Licht ausgesetzt wurden, zeigten sichtliches Mißbehagen und gingen nach einigen Stunden ein, während die im Dunkeln gehaltenen Kontrolltiere erheblich länger am Leben blieben. Auch Meerschweinchen wurden in ähnlicher Weise sensibilisiert. Über die Versuche selbst und die Frage, ob im Organismus zunächst eine Oxydation zum Porphyrin erfolgt, soll an anderer Stelle berichtet werden.

Experimenteller Teil.

5 g Hämin, 5 g Jodphosphonium. 50 ccm Eisessig und 25 ccm Jodwasserstoffsäure (spez. Gew. 1.96) werden im zugeschmolzenen Rohr

¹⁾ Mit der Einwirkung des gleichen Reagenses unter ähnlichen Bedingungen auf Hämatoporphyrin und Mesoporphyrin bin ich mit Hrn. Dr. Röse beschäftigt; ebenso soll untersucht werden, ob Mesoporphyrin direkt durch Natriumamalgam in Porphyrinogen übergeführt werden kann. Aus Hämatoporphyrin erhält man das Porphyrinogen gleichfalls. H. Fischer.

geschüttelt. Nach kurzer Zeit ist Lösung eingetreten, unter Auftreten des sauren Hämatoporphyrin-Spektrums. Nach einigen Tagen wird der Röhreninhalt gelbstichig, und nach 10–11 Tagen ist die ursprünglich tief rote Lösung durchsichtig und nur noch schwach braun gefärbt. Jetzt unterbricht man den Versuch und gießt in die sechsfache Menge Wasser, wobei eine milchige Trübung entsteht. Durch Zusatz von 65 ccm 33-prozentiger Natronlauge verschwindet die Reaktion auf Kongorot, und der durch 5-maliges Ausschütteln erhaltene, filtrierte und oberflächlich mit Natriumsulfat getrocknete Chloroformextrakt wird in 400 ccm niedrig siedenden Petroläther gegossen. Von dem sich flockig abscheidenden, schwach jodhaltigen Niederschlag (Körper II) wird abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Es hinterbleibt in kugeligen Krystallaggregaten ein schwach rötlich gefärbter Körper, der durch zweimaliges Auswaschen mit Äther nahezu farblos in einer Ausbeute von 1.3 g, das sind 30% der Theorie, erhalten wird. Zur völligen Reinigung wird er aus Methylalkohol umkrystallisiert. Derbe Prismen, die keinen scharfen Schmelzpunkt besitzen, ab 190° tritt Sintern unter scheinbarer Zersetzung ein. Zu den Elementaranalysen und der Molekulargewichtsbestimmung wurde bei 60° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0.1681 g Sbst.: 0.4353 g CO₂, 0.1205 g H₂O. — 0.1616 g Sbst.: 0.4193 g CO₂, 0.1135 g H₂O. — 0.1712 g Sbst.: 15.6 ccm N (13°, 718 mm). — 0.1658 g Sbst.: 15.3 ccm N (22°, 721 mm).

C₃₃H₄₉O₄N₄ (558). Ber. C 70.92, H 7.58, N 10.04.

C₃₄H₄₉O₄N₄ (570). » » 71.53, » 7.42, » 9.83.

Gef. » 70.62, 70.76, » 8.02, 7.86, » 10.17, 9.96.

0.4030 g Sbst. gaben in 10.4 g Aceton eine Siedepunktserhöhung von 0.11°. Mol.-Gew. 602.

Titration: Der Körper wurde in Alkohol in der Hitze gelöst (Dunkelfärbung); es trat unter Anwendung von Phenolphthalein als Indicator schon nach einigen Tropfen $\frac{1}{10}$ -Normalnatronlauge der Umschlag nach Rot ein. Gegen Lackmus war die ursprüngliche Lösung deutlich sauer, ob im Alkohol eine Umwandlung irgend welcher Art erfolgt ist, müssen wir vorläufig dahingestellt sein lassen.

Der Körper ist außerordentlich luft- und ganz besonders lichtempfindlich. In Wasser, Petroläther, Benzol, Äther, Chloroform ist er schwer, in Methyl- und Äthylalkohol mäßig, in Aceton leicht löslich. In unreinem Zustand dagegen löst sich die Substanz in fast allen genannten Lösungsmitteln spielend. In 50-prozentiger Schwefelsäure und verdünnter Salzsäure ist sie schwer, in konzentrierter Salzsäure leicht löslich. In Soda löst sie sich ohne sichtbare Kohlensäureentwicklung, in Bicarbonat kaum. Die Ehrlichsche Aldehydreaktion ist negativ, jedoch entsteht sehr schnell, besonders im Sonnenlicht

oder bei Gegenwart von Eisenchlorid, eine intensive Rotfärbung, die jedoch auch durch Salzsäure allein hervorgerufen wird. Die saure Lösung zeigt im Spektroskop drei Streifen, im Orange, Grün und Blauviolett. Bei Zusatz von Alkali schlägt die rote Farbe der Lösung in Gelb um, und spektroskopisch sind jetzt vier Streifen zu konstatieren, im Rot, Gelbgrün, Grün und Blauviolett.

Als Nebenprodukte der Gewinnung des Porphyrinogens konnten Hämopyrrol-pikrat-Gemisch (Schmp. 112—116°) und Phosphopyrrol-carbonsäure-pikrat (Schmp. 157—158°) isoliert werden.

Einwirkung von Natriummethylat.

Zweimal 1 g Porphyrinogen wurden mit einer Lösung von 1.4 g Natrium in 20 ccm Methylalkohol 5—6 Stunden auf ca. 230° erhitzt. Danach war der Röhreninhalt dunkelrot, und beim Öffnen war Druck vorhanden. Bei der nun folgenden Dampfdestillation wurde bereits im Kühler eine reichliche Krystallisation eines Pyrrols beobachtet. Unter dem Mikroskop sah man die charakteristische Krystallform des Phyllopyrrols. Dieses in der üblichen Weise in das Pikrat (0.45 g) verwandelt, gab bei der Stickstoffbestimmung einen auf Phyllopyrrol-pikrat stimmenden Wert. Schmp. 102° (unscharf). Mischschmelzpunkt keine Depression.

0.1894 g Sbst.: 26.8 ccm N (22°, 726 mm).

$C_{15}H_{18}N_4O_7$. Ber. N 15.30. Gef. N 15.38.

Nach dem Abblasen mit Dampf befand sich in der Mutterlauge ein dunkelrot gefärbter Körper, der abfiltriert wurde. Durch Ansäuern bis zur positiven Reaktion auf Kongorot wurde eine zweite Abscheidung erzielt. Im Filtrat wurde bis jetzt vergeblich auf Trimethylpyrrol propionsäure gefahndet, jedoch werden die Versuche fortgesetzt. Die eben erwähnten Abscheidungen lösen sich beim Aufkochen mit 2-proz. Salzsäure zum Teil auf, und beim Eindampfen auf dem Wasserbade krystallisieren aus der filtrierten Lösung alsbald die für das Mesoporphyrin so charakteristischen feinen Nadelchen aus. Wir halten selbstverständlich durch diesen Befund das Vorliegen von Mesoporphyrin für noch nicht bewiesen und werden den Versuch mit größeren Mengen von Material wiederholen.

Von Abbaupversuchen wurde bis jetzt nur der oxydative durchgeführt und zwar mit Bleisuperoxyd in schwefelsaurer Suspension. Es konnte leicht Methyl-äthyl-maleinimid und Hämatinsäure in der üblichen Weise isoliert werden. Das Imid schmolz bei 68—69°, der Mischschmelzpunkt mit synthetischem Material gab keine Depression, die Hämatinsäure schmolz bei 111° und gab beim Mischschmelzpunkt mit analysierter Hämatinsäure ebenfalls keine Depression.