

und Digerieren mit kaltem Äther gelang es uns in der Tat, eine der Formel [Thebain + BrCN - BrH] entsprechend zusammengesetzte bromfreie Verbindung (ber. C 71.43, H 5.95, N 8.34, gef. C 71.11, H 5.92, N 8.63) vom Schmp. 147° zu fassen, sie läßt sich aber nicht in einer zur näheren Untersuchung ausreichenden Menge isolieren.

Bezüglich des Tetrahydro-thebains, welches ein amorphes, bei 75—90° unscharf schmelzendes Pulver darstellt, möchten wir nur erwähnen, daß die mit Bromcyan behandelte Chloroformlösung mit Äther ein wasserlösliches Produkt vom Charakter eines quartären Bromids, gemengt mit einem zweiten, wasser- und säureunlöslichen, bromfreien Stoff, ausfallen läßt. Der letztere, der z. T. auch im Chloroform-Äther-Filtrat enthalten ist, schmilzt bei 190—200° und enthält 9.6% Stickstoff, während sich für Cyan-tetrahydro-northebain 8.59% Stickstoff berechnen; das erstere Produkt (Schmp. 180—190°) weist einen mit dem Tetrahydro-thebain-brommethylat gut stimmenden Bromgehalt auf (ber. Br 19.51, gef. Br 19.51), ist aber im Kohlenstoffgehalt etwas verschieden. Wir werden die Untersuchung fortsetzen, sobald es uns gelungen sein wird, eine Reinigungsmethode für das sehr schlecht krystallisierende Tetrahydro-thebain zu finden.

Der Fabrik Hoffmann-La Roche in Basel, die uns bei dieser Arbeit in liberalster Weise mit wertvollem Ausgangsmaterial unterstützt hat, möchten wir auch an dieser Stelle bestens danken.

### 331. Hans Fischer: Über Mesobilirubin.

[Aus dem Physiol. Institut der Universität München.]

(Eingegangen am 6. Juli 1914.)

Unterwirft man Hämin der gelinden Reduktion, so erhält man unter Eisenaustritt Mesoporphyrin<sup>1)</sup>, das dann weiterhin auf reaktivem Wege in eine farblose Verbindung Porphyrinogen<sup>2)</sup> übergeführt werden kann. Auf die Analogie zwischen Porphyrinogen und Hemibilirubin, dem Reduktionsprodukt des Bilirubins, wurde schon früher aufmerksam gemacht. Neuerdings ist es mir nun gelungen, auch das Analogon des Mesoporphyrins beim Gallenfarbstoff zu fassen, und zwar zunächst durch Einwirkung von Wasserstoff auf Bilirubin bei Gegenwart von Palladium<sup>3)</sup>. In Ana-

<sup>1)</sup> Nencki und Zaleski, H. 84, 997.

<sup>2)</sup> Fischer, Bartholomäus und Röse, H. 84, 262.

<sup>3)</sup> Vergl. Fischer und Hahn, H. 91, 175.

logie mit dem Blutfarbstoff nenne ich den neuen, schön krystallisierenden Körper Mesobilirubin.

Geradeso wie wir in eindeutiger Weise die Beziehungen zwischen Porphyrinogen und Mesoporphyrin festlegen konnten durch wechselseitige Überführung in einander, ist dies auch beim Gallenfarbstoff gelungen. Hemibilirubin wie »Körper II« geben auf oxydativem Wege Mesobilirubin, und Mesobilirubin läßt sich zu Hemibilirubin reduzieren. Ich halte es nach dieser Feststellung zur Vereinfachung der Nomenklatur für angebracht, den Namen Hemibilirubin abzuändern in Mesobilirubinogen, zumal ja der Name Hemibilirubin an sich nicht den Tatsachen entspricht; denn es kann keinem Zweifel mehr unterliegen, daß Bilirubin, Mesobilirubin und Mesobilirubinogen die gleiche Molekulargröße besitzen.

Mit der naheliegenden Frage, ob Mesobilirubin auch im Organismus vorkommt, bin ich zurzeit beschäftigt.

### Experimenteller Teil.

#### I. Mesobilirubin aus Bilirubin.

5 g Bilirubin wurden in 240 ccm  $\frac{2}{10}$ -Natronlauge gelöst, filtriert und in einer Wasserstoffatmosphäre mit 2 ccm einer 1-prozentigen Lösung von kolloidalem Palladium<sup>1)</sup> geschüttelt. Nachdem kein Wasserstoff mehr absorbiert wurde, gab man noch zweimal je 2 ccm der genannten Lösung zu. Nach 8 Stunden wurde der Versuch als beendet betrachtet und mit Essigsäure der Farbstoff gefällt. Durch fraktionierte Krystallisation zuerst aus Chloroform, dann Pyridin gelingt es leicht, das Bilirubin, das in den genannten Lösungsmitteln sehr schwer löslich ist, abzutrennen, und man erhält das Mesobilirubin aus Pyridin in feinen verfilzten Nadeln, aus Chloroform in derben Prismen. Ausbeute 2.3 g. Schmp. 315° unter Zersetzung. Die Ehrlichsche Aldehydreaktion ist negativ, die Gmelinsche Reaktion positiv, überhaupt gleicht der Körper in allen Eigenschaften außerordentlich dem Bilirubin. In Bicarbonat und Soda kaum, in Natronlauge leicht löslich, in den gebräuchlichen Lösungsmitteln außer Pyridin und Chloroform sehr schwer.

Das Mesobilirubin habe ich schon früher mit Hrn. Dr. Hahn beobachtet<sup>2)</sup>. Die Ausbeute war aber so gering (wahrscheinlich weil wir zu viel Palladium angewandt hatten), daß wir uns mit der Konstatierung der Tatsache, daß

<sup>1)</sup> Das nach Paal und Hartmann, B. 42, 3932 [1909] dargestellte Präparat verdanke ich der Firma Kalle & Co.

<sup>2)</sup> H. 91, 183.

eine Reduktion erfolgt war, durch Isolierung von Methyl-äthyl-maleinimid bei der oxydativen Spaltung begnügten.

Zur Analyse wurde bei 100° im Vakuum über Phosphorpentoxyd zur Gewichtskonstanz getrocknet, die in ca. 2 Stunden erreicht war.

0.1319 g Subst.: 0.3237 g CO<sub>2</sub>, 0.0877 g H<sub>2</sub>O. — 0.0922 g Subst.: 8.4 ccm N (22°, 718 mm).

C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (574.34). Ber. C 66.86, H 6.67, N 9.76.

C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (590.38). » » 67.07, » 7.17, » 9.49.

Gef. » 66.93, » 7.44, » 9.79.

### Überführung von Mesobilirubin in Hemibilirubin.

2 g Mesobilirubin wurden mit 40 ccm  $\frac{1}{10}$ -n. Natronlauge, 20 ccm Wasser und 75 g 3-prozentigem Natriumamalgam ca. 2 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Hiernach war vollkommene Entfärbung eingetreten, und die weitere Verarbeitung erfolgte entsprechend der früher gegebenen Vorschrift für die Hemibilirubin-Darstellung<sup>1)</sup>. Das Hemibilirubin krystallisierte aus Essigester wie Chloroform und Petroläther sofort und war frisch vollkommen farblos. An Luft und Licht trat rapid Rötung bezw. Gelbfärbung ein. Schmelz- und Mischschmelzpunkt 203°. In sämtlichen Eigenschaften war Identität mit Hemibilirubin vorhanden.

### II. Mesobilirubin aus Hemibilirubin.

5 g Hemibilirubin wurden im Einschmelzrohr mit 50 ccm Kalium-methylat-Lösung (5 g Kalium in 50 ccm Methylalkohol) 3 Stunden auf 170° erhitzt, indem die Temperatur innerhalb 15 Minuten auf 170° gebracht wurde. Schon in der Kälte war nach ca.  $\frac{1}{2}$ -stündigem Schütteln Lösung unter gleichzeitiger Abscheidung eines intensiv rot gefärbten Körpers eingetreten. Nach dem Erhitzen und Wiedererkalten war der Röhreninhalt zu einem gelb gefärbten Krystallbrei erstarrt. In Wasser löste sich der Inhalt klar, und es wurde bei Gegenwart von Äther mit Eisessig angesäuert. Nach 2-stündigem Stehen wurde der in reichlicher Menge abgeschiedene Niederschlag (3 g feucht) scharf abgesaugt, mit viel Äther nachgewaschen und mit Eisessig ausgekocht.

Aus der Eisessiglösung kann leicht ein prachtvoll krystallisierter Körper (Schmp. 294° unter Zersetzung) gewonnen werden, dessen Untersuchung noch nicht völlig abgeschlossen, der aber sehr wahrscheinlich Xanthobilirubinsäure ist.

Der Eisessig-Rückstand wurde aus Pyridin umkrystallisiert und eine schwefelgelbe, absolut einheitliche Krystallisation erhalten (Ausbeute 0.6 g). Feine Nadeln, aus Chloroform derbe Prismen. In allen Eigenschaften identisch mit dem oben beschriebenen Mesobilirubin.

<sup>1)</sup> H. 83, 222.

Auch der Mischschmelzpunkt ergab keine Depression. Zur Analyse wurde in gleicher Weise wie oben vorbereitet.

0.1543 g Sbst.: 0.3793 g CO<sub>2</sub>, 0.1048 g H<sub>2</sub>O. — 0.1770 g Sbst.: 16.2 ccm N (22°, 717 mm).

C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (574.34). Ber. C 66.86, H 6.67, N 9.76.

C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (590.38). » » 67.07, » 7.17, » 9.49.

Gef. » 67.04, » 7.60, » 9.82.

### III. Mesobilirubin aus »Körper II«.

»Körper II« ist ein bei der Hemibilirubin-Darstellung abfallendes Nebenprodukt, das schon öfter zu Versuchen gedient hat, in Anbetracht der Kostbarkeit der in Frage stehenden Substanzen. Die Verarbeitung war durchaus die gleiche wie beim Hemibilirubin, nur war die Ausbeute erheblich schlechter. Aus 12 g »Körper II« wurden nur 0.2 g reines Material erhalten. Der Körper erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit Mesobilirubin.

0.1289 g Sbst.: 0.3140 g CO<sub>2</sub>, 0.0833 g H<sub>2</sub>O.

Gef. C 66.44, H 7.23.

### Methylester der Xanthobilirubinsäure.

Mit Dr. Röse habe ich vor kurzem<sup>1)</sup> die Veresterung und Destillation des Gemisches von Bilirubinsäureester und Isophonopyrrol-carbonsäureester beschrieben. Aus dem Esterdestillate schied sich eine intensiv gelb gefärbte Substanz ab, die nach der Analyse der Methylester der Xanthobilirubinsäure ist. Offenbar hat während der Destillation eine Oxydation stattgefunden. Aus Chloroform-Petroläther schlanke Prismen. Schmp. 212°. In allen gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr schwer, in Chloroform spielend löslich. Die Mikroanalyse hat Hr. Dr. Lieb in Graz ausgeführt.

4.202 mg Sbst.: 10.52 mg CO<sub>2</sub>, 2.90 mg H<sub>2</sub>O. — 3.953 mg Sbst.: 0.320 ccm N (20°, 729 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (316.21). Ber. C 68.32, H 7.65, N 8.86.

Gef. » 68.28, » 7.72, » 9.05.

Die Rindergallensteine zu dieser Untersuchung sind mit Hilfe von Mitteln aus dem allgemeinen Fonds zur Förderung chemischer Forschungen (Leo-Gans-Stiftung) der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft angeschafft, wofür ich auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank ausspreche.

<sup>1)</sup> B. 47, 795 [1914].