

Horizontalreihe ein komplexes Element der höheren Gruppe ein kleineres Atomgewicht hat als das der niedrigeren, d. h. das periodische Gesetz würde nur eine ungefähre Regel sein. Es ist also ein Gesetz der Lebensdauer zu finden, welches die Gültigkeit des periodischen Gesetzes in weitaus den meisten Fällen bedingt, und für die wenigen übrigen Fälle nach Berücksichtigung des genetischen Zusammenhanges der betreffenden Elemente auch deren Ausnahmestellung ergibt. Die Auffindung eines solchen Gesetzes der Lebensdauer ist nun die wichtigste Aufgabe, welche im Hinblick auf die Zurückführung des periodischen Systems auf Umwandlungen der Elemente zu lösen ist. Ich hoffe, darüber bald näheres mitteilen zu können.

Karlsruhe i. B., Physik.-chem. Institut d. Techn. Hochschule.

#### **59. Hans Fischer und Heinrich Röse: Einwirkung von Natriummethylat auf Bilirubinsäure, Bilirubin und Hemibilirubin.**

[Aus der II. Medizinischen Klinik zu München.]

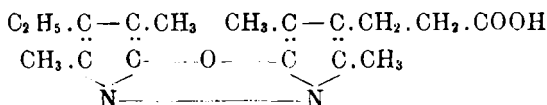
(Eingegangen am 3. Februar 1913.)

In früheren Untersuchungen<sup>1)</sup> wurden in systematischer Weise Pyrrole, die durch Kohlenstoffatome miteinander verknüpft sind, auf ihr Verhalten gegen Natriummethylat bei hoher Temperatur geprüft, und es hat sich dabei ergeben, daß alle derartigen bis jetzt untersuchten Pyrrole beim Erhitzen mit diesem Reagens zerfallen unter Bildung monomolekularer Pyrrole. Ein analoges Verhalten zeigen nun das Bilirubin und Hemibilirubin. Aus beiden gewannen wir mit Natriummethylat die von H. Fischer und E. Bartholomäus aus Phonopyrrol-carbonsäureerhaltene 2.4.5-Trimethyl-pyrrol-3-propionsäure. Da man bei der Reduktion ohne vorherige Behandlung mit Natriummethylat nur die isomere trisubstituierte Phonopyrrol-carbonsäure erhält, so muß im Hemibilirubin eine freie CH-Gruppe vorhanden sein, die in diesem Körper ja schon durch die intensive Ehrliche Aldehydreaktion angezeigt ist. Weiterhin ist es nach dem Befund der tetrasubstituierten Säure wahrscheinlich, daß die Muttersubstanz dieses Körpers durch ein Kohlenstoffatom mit dem nächsten Pyrrolkern verknüpft ist.

Auch Bilirubinsäure wurde dem gleichen Verfahren unterworfen, hier aber entstand die tetrasubstituierte Säure nicht, dagegen

<sup>1)</sup> H. 82, 400; 83, 50.

in relativ guter Ausbeute ein neuer Körper, für den wir den Namen Xanthopyrrol-carbonsäure vorschlagen. Die neue Säure steht in sehr naher Beziehung zu ihrer Muttersubstanz, denn durch Reduktion mit Eisessig-Jodwasserstoff wird die Bilirubinsäure in recht guter Ausbeute zurückgewonnen. Ob der von uns isolierte Körper mit der von Piloty und Thannhauser<sup>1)</sup> beschriebenen *Dehydrobilinsäure* identisch ist, erscheint uns nicht unwahrscheinlich, indessen war uns die Herstellung eines Vergleichspräparates nach den Angaben dieser Autoren infolge Mangels an Material nicht möglich. Sollte bei unserem Körper in der Tat ein Oxydationsprodukt vorliegen, so würde folgende Formel seiner Konstitution Rechnung tragen:



Da die tetrasubstituierte Säure nicht aus der Bilirubinsäure beim Behandeln mit Natriummethylat entsteht, worin wir eine Bestätigung unserer, eine Sauerstoffbrücke enthaltenden Bilirubinsäure-Formel erblicken, so müßte — sofern der Nachweis gelingt, daß die »Bilirubinsäure-Konfiguration« im Bilirubin bzw. Hemibilirubin vorgebildet ist — die tetrasubstituierte Säure aus einem selbständig vorhandenen Pyrrolkern hervorgegangen sein. Dieser Nachweis ist nun in der Tat gelungen, indem wir sowohl aus Bilirubin wie Hemibilirubin als Nebenprodukt der Einwirkung von Natriummethylat die Xanthobilirubinsäure haben fassen können. Damit ist zum erstenmal der Beweis geliefert, daß im Hemibilirubin und Bilirubin ein dritter Pyrrolkern vorhanden sein muß.

## Experimenteller Teil.

### Xantho-bilirubinsäure.

1 g Bilirubinsäure wurde mit einer Natriummethylatlösung (hergestellt aus 1.4 g Natrium und 20 ccm Methylalkohol) im Einschmelzrohr 5 Stunden auf 220–230° erhitzt. Alsdann hatten sich kleine kugelige Gebilde von faseriger Struktur abgeschieden. Der Inhalt der Röhre roch schwach nach Ammoniak. Der Methylalkohol wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Wasser, in dem er sich löste, herausgespült. Die Lösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure eben kongo-sauer gemacht. Es schieden sich bräunliche amorphe Flocken aus. Sie wurden abgesaugt und getrocknet (ca. 0.7 g). Durch Verreiben mit Äther konnte eine erhebliche Menge verunreinigen-

<sup>1)</sup> B. 45, 2393 [1912].

der Substanz entzogen werden. (Rückstand wog noch 0.35 g.) Aus Alkohol krystallisiert der Rückstand in mikroskopischen, kleinen, gelben Prismen. Schmp. 274°. In  $\frac{1}{10}$ -Natronlauge ist der Körper glatt, in Bicarbonat nur teilweise und ohne sichtbare Kohlensäure-Entwicklung löslich. Er bildet ein schwer lösliches Natriumsalz und stimmt in allen seinen Eigenschaften mit der von Piloty und Thannhauser<sup>1)</sup> durch Oxydation der Bilirubinsäure erhaltenen Substanz überein, nur daß unser Körper einen ziemlich scharfen Schmelzpunkt besitzt. Die Analysen konnten in Anbetracht der geringen Menge Substanz nur mikroanalytisch ausgeführt werden.

0.00777 g Sbst.: 0.01909 g CO<sub>2</sub>, 0.00461 g H<sub>2</sub>O. — 0.00739 g Sbst.: 0.01844 g CO<sub>2</sub>, 0.00462 g H<sub>2</sub>O. — 0.00545 g Sbst.: 0.45 ccm N (18°, 754 mm) [N über 50-prozentiger Kalilauge abgelesen].

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 67.51, H 7.34, N 9.27.  
Gef. » 67.01, 68.05, » 6.64, 7.0, » 9.61.

Die Mutterlauge der oben erwähnten Abscheidung (0.7 g) wurde mit Äther extrahiert und nach dem unten beim Bilirubin beschriebenen Verfahren auf Trimethyl-pyrrol-propionsäure verarbeitet. Der Nachweis dieser ist bis jetzt nicht gelungen.

Daß die Xanthobilirubinsäure tatsächlich in naher Beziehung zur Bilirubinsäure steht, haben wir bewiesen durch Reduktion mit Eisessig-Jodwasserstoff, die ganz analog der Bilirubinsäure-Darstellung<sup>2)</sup> durchgeführt wurde. Es konnte so die Bilirubinsäure von Schmp. 184—185° in guter Ausbeute zurückgewonnen werden.

#### Einwirkung von Natriummethylat auf Bilirubin.

In eine Lösung von 4.2 g Natrium in 60 ccm Methylalkohol (Kahlbaum) wurden 3 g fein gepulvertes Bilirubin gegeben und im zugeschmolzenen Rohr 5 Stunden auf 220—230° erhitzt. Der Röhreninhalt war braungelb und löste sich in Wasser auf. Aldehydreaktion negativ. Die alkalische Flüssigkeit wurde mit Äther ausgeschüttelt, der beim Eindunsten eine kleine Menge eines dunklen Sirups hinterließ.

Beim Ansäuern schied sich ein dunkles amorphes Produkt aus (ca. 0.5 g), das wahrscheinlich im wesentlichen unverändertes Bilirubin ist, wenigstens war die Gmelinsche Reaktion positiv. Die saure Flüssigkeit wurde mehrmals ausgeäthert und der Äther im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde dann mit siedendem Wasser übergossen und tüchtig durchgeschüttelt, wobei ein Sirup zurückblieb, von dem durch Filtration durch ein feuchtes Filter getrennt wurde. Die wäßrige Flüssigkeit fluorescierte stark. Nach dem Erkalten wurde

<sup>1)</sup> B. 45, 2393 [1912].

<sup>2)</sup> H. 88, 67.

mit Äther mehrmals ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand wurde mit 20 ccm einer 5-prozentigen feucht-ätherischen Lösung von Pikrinsäure eingedampft und danach mit 6 ccm Alkohol aufgenommen. Beim Stehen in Eis und Reiben, am besten Impfen, schieden sich 0.5 g eines Pikrates aus. Es wurde aus wenig Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 125—126°. Ehrlichsche Reaktion negativ. Es unterliegt kaum einem Zweifel, daß das Pikrat der von Fischer<sup>1)</sup> und Bartholomäus aus Phonopyrrol-carbonsäure gewonnenen 2.4.5-Trimethyl-pyrrol-3-propionsäure (Schmp. 126—127°) vorliegt.

0.2227 g Sbst.: 0.3829 g CO<sub>2</sub>, 0.0950 g H<sub>2</sub>O. — 0.1917 g Sbst.: 24.0 ccm N (18°, 715 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>9</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 46.81, H 4.42, N 13.66.

Gef. » 46.89, » 4.77, » 13.64.

Der in Wasser unlösliche Rückstand wurde in Chloroform gelöst. Der Verdunstungsrückstand schied beim Verreiben mit Alkohol einen gelben festen Körper aus. Schmelzpunkt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol 276°. Der Mischschmelzpunkt mit Xantho-bilirubinsäure ergab keine Depression. Hiernach und nach den sonstigen Eigenschaften liegt die oben beschriebene Xantho-bilirubinsäure vor. Die Ausbeute ist gering.

Einwirkung von Natriummethylat auf Hemibilirubin. 2.7 g Hemibilirubin wurden zu einer Lösung von 3.8 g Natrium in 50 ccm Methylalkohol (Kahlbaum) gegeben, worin es sich nach einiger Zeit löste. Die Lösung fluorescierte intensiv mit blutroter Farbe. (Spektroskopische Streifen im Rot sowie Urobilinstreifen.) Man erhitzt im Einschmelzrohr 5 Stunden auf 220—230°. Der braungelbe Röhreninhalt roch schwach nach Ammoniak. Er löste sich in Wasser auf. Die Ehrlichsche Aldehydreaktion war verschwunden. Der Ätherauszug der alkalischen Lösung war auch hier gering und nicht zum krystallisieren zu bringen.

Es wurde mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Hierbei schied sich eine kleine Menge Xantho-bilirubinsäure ab, die durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt identifiziert wurde.

Der Ätherrückstand wurde wie beim Bilirubin angegeben behandelt. Ausbeute 0.7 g Pikrat der 2.4.5-Trimethyl-pyrrol-3-propionsäure. Aldehydreaktion negativ.

0.1095 g Sbst.: 14.0 ccm N (18°, 716 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>9</sub>N<sub>4</sub>. Ber. N 13.66. Gef. N 13.75.

<sup>1)</sup> H. 88, 67.