

Über Spirographis-hämin.

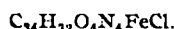
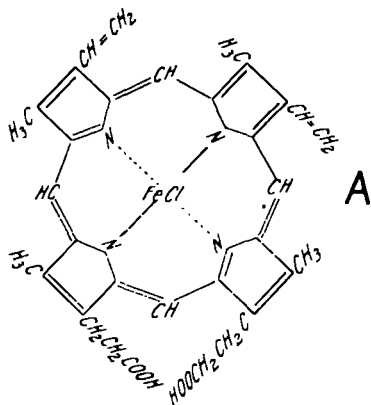
Von Prof. Dr. HANS FISCHER und Dr. CARL VON SEEMANN.

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München.

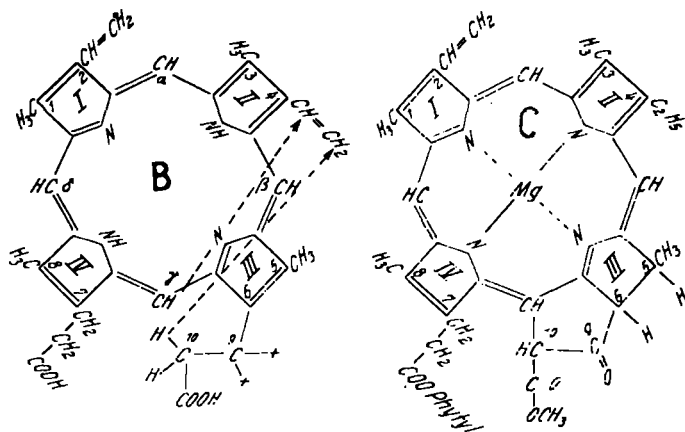
(Eingeg. 17. Juni 1935.)

Chlorophyll und Hämin sind in der Natur außerordentlich weit verbreitet, und es ist interessant, daß diese beiden wichtigsten Pyrrolfarbstoffe sich letzten Endes von dem gleichen Grundsystem, dem Ätioporphyrin III, ableiten und in der Konstitution verhältnismäßig nahe verwandt sind, wie unsere Untersuchungen gezeigt haben.

Hämin besitzt folgende Formulierung¹⁾: A.



A. Stern und H. Wenderlein²⁾ bewiesen auf Grund der verschiedenen Beeinflussung der Lichtabsorption durch besondere chromophore Gruppen (Carbonyle) im Porphin-system je nach der Kernstellung die Pyrroleninstruktur zweier gegenüberliegender Kerne. Protoporphyrin³⁾, das aus Hämin durch hydrolytische Abspaltung des komplex gebundenen Eisens entsteht, ist eine 1,3,5,8-Tetramethyl-2,4-divinyl-porphin-6,7-dipropionsäure (Formel B: $XX=H_2$),



und wenn man β -Oxydation des in 6-Stellung befindlichen Propionsäurerestes zur Ketopropionsäure (Formel B: $XX=O$) und an dieser eine dehydrierende Vereinigung zwischen dem Kohlenstoffatom 10 und der γ -Methingruppe des Porphinkerns vornimmt unter Anlagerung dieser beiden Wasserstoffatome an die Vinylgruppe in 4-Stellung (vgl. die Pfeilrichtung) und Aufnahme zweier Wasserstoffatome im

Kern III, so hat man nach Einführung des komplex gebundenen Magnesiums die Chlorophyllformulierung (C) vor sich, wie sie sich auf Grund unserer experimentellen Befunde ergibt⁴⁾:

Chlorophyll b⁵⁾ ist der eben wiedergegebenen Chlorophyll-a-Formel vollkommen analog gebaut, nur daß in 3-Stellung statt der Methylgruppe ein Formylrest enthalten ist, und diese äußerst nahen verwandtschaftlichen Beziehungen lassen ein sekundäres Entstehen von Chlorophyll b auf oxydativem Wege aus a als durchaus möglich erscheinen, nachdem neuerdings auch bei den Fettsäuren die ω -Oxydation⁶⁾ nachgewiesen ist, was in unserem Falle durch das komplex gebundene Magnesium begünstigt wird.

Bakteriophorbid⁷⁾ trägt in 2-Stellung statt der Vinylgruppe einen Acetylrest⁸⁾ und ist im übrigen wahrscheinlich Chlorophyll a vollkommen analog gebaut⁹⁾, allerdings konnte optische Aktivität bis jetzt bei ihm und seinen Derivaten nicht festgestellt werden.

Blutfarbstoffe kommen vorwiegend im Tierreich vor und man könnte deshalb entwicklungsgeschichtlich das Chlorophyll als den älteren Farbstoff betrachten, aus dem z. B. das Hämin sekundär hervorgegangen ist. Jedoch ist Hämin sowohl wie Porphyrin in der Hefe¹⁰⁾ nachgewiesen worden, und das dort vorkommende Hämin leitet sich ebenfalls vom Ätioporphyrin III ab¹⁰⁾. Auch in den Purpurbakterien ist Hämin enthalten, sodaß diese chemisch-entwicklungsgeschichtliche Frage sich wohl erst dann beantworten lassen wird, wenn eine noch größere Anzahl von Pyrrolfarbstoffen in Bakterien und niederen Tieren in ihrer Konstitution erkannt sind.

Unter den Häminen niederer Tiere hat das **Spirographis-hämin** ein besonderes Interesse. Es kommt im Blut gewisser Würmer, Schnecken und besonders Spirographis Spallanzanii, die im Mittelländischen Meer leben, vor. Von H. Munro Fox¹¹⁾ wurde seine Pyrrolkomponente zuerst kristallisiert erhalten und seine spektroskopische Verschiedenheit vom Hämin festgestellt, während das aus ihm gewonnene Porphyrin spektrale Ähnlichkeit mit Hämato-porphyrin besaß. Von O. Warburg¹²⁾ wurde dann das Spirographis-hämin einer näheren Untersuchung unterzogen, da es spektroskopisch dem Warburgschen Atmungs-ferment außerordentlich ähnlich war. Warburg vermeinte die analytische Zusammensetzung des Spirographis-hämins und -porphyrins als um 2 Kohlenstoffatome ärmer als Hämin zu erkennen (vgl. auch S. 462). Für letzteres ermittelte er die Zusammensetzung $C_{32}H_{30}O_4N_4 \cdot 1H$. Der Dimethylester kristallisierte gut, woraus 2 Carboxylgruppen

¹⁾ H. Fischer u. H. Kellermann, Liebigs Ann. Chem. **519**, 217 [1935]; H. Fischer u. A. Stern, ebenda **520**, 91 [1935]. Vgl. a. „Forsch. u. Fortschr.“, **1935**, 349.

²⁾ H. Fischer u. St. Breitner, Liebigs Ann. Chem. **522**, 151 [1936].

³⁾ Verhede, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **215**, 225 [1933]; **225**, 207, 213, 230 [1934]. Flaschenträger, ebenda **225**, 257 [1934].

⁴⁾ E. Schneider, ebenda **226**, 221 [1934].

⁵⁾ H. Fischer u. J. Hasenkamp, Liebigs Ann. Chem. **515**, 148 [1935].

⁶⁾ H. Fischer u. F. Schwerdtel, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **175**, 248 [1928].

⁷⁾ K. Zeile u. Reuter, ebenda **221**, 105 [1933].

⁸⁾ Proc. Cambridge philos. Soc. **1**, 204 [1924] u. Proc. Roy. Soc., London Ser. B **99**, 199 [1926].

⁹⁾ Biochem. Z. **227**, 171 [1930]; **244**, 9 [1932]; **244**, 239 [1932].

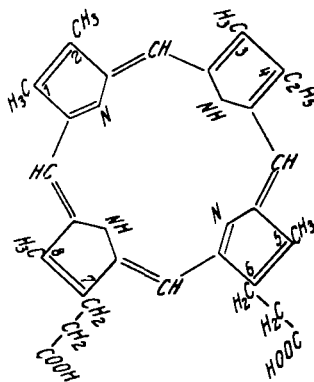
¹⁾ H. Fischer u. K. Zeile, Liebigs Ann. Chem. **468**, 98 [1929].

²⁾ Z. physik. Chem., Abt. A. **175**, 429 [1936].

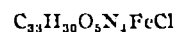
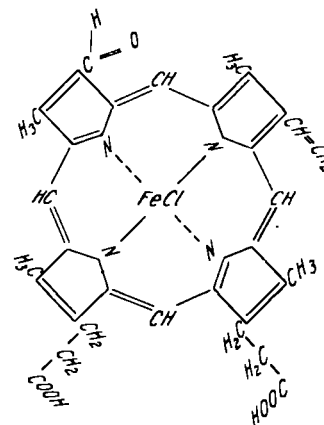
³⁾ H. Fischer u. B. Pützer, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **54**, 39 [1926].

folgten, während das 5. Sauerstoffatom als einer Carbonylgruppe angehörend durch Oximbildung festgestellt wurde. Das Hydrierungsprodukt war ein dem Mesoporphyrin ähnliches Porphyrin, hatte aber einen höheren Schmelzpunkt und war spektroskopisch geringfügig verschieden.

Wir konnten beim Spirographis-hämin je nach der Enteisungsmethode, die zur Anwendung kam, verschiedene Porphyrine beobachten. Eisessig-Bromwasserstoff ergab, wie schon *Fox* festgestellt hatte, ein an Hämatoporphyrin erinnerndes Porphyrin, während Ferroacetat-Eisessig¹³⁾ ein nach Rot verschobenes Spektrum lieferte. Nachdem von *Warburg* bereits bei der Hydrierung Verschiebung des Spektrums nach Blau festgestellt war, lag es am nächsten, im Spirographis-porphyrin eine Vinylgruppe anzunehmen. Die Reaktion mit Diazoessigester, die für das Erkennen von Vinylgruppen im Pyrrolfarbstoff von uns¹⁴⁾ als außerordentlich geeignet erkannt wurde, ergab jedoch eine geringfügige Verschiebung nach Rot (anstatt nach Blau). *Warburgs* Oxim konnte mit Hilfe von Essigsäureanhydrid in ein Nitril übergeführt werden, wonach ein Formylrest sehr wahrscheinlich war, dessen Anwesenheit weiterhin sichergestellt werden konnte, durch Überführung des Formylrestes in eine Carboxylgruppe. Es entstand dann ein dreibasches Porphyrin. Verschiedene Vergleiche mit Chlorophyllporphyrinen und synthetischen Porphyrinen können übergangen werden, weil sie die Konstitutionsaufklärung nicht erbrachten, uns aber doch in der schon anfangs erörterten Möglichkeit einer Vinylgruppe bestärkten, eine Möglichkeit, die wir wegen des „Versagens“ der Diazoessigesterreaktion fallen gelassen hatten. Nachdem jedoch der Formylrest eindeutig nachgewiesen war, konnte sehr wohl außer der Reaktion des Diazoessigesters mit der Vinylgruppe eine solche mit dem Aldehydrest erfolgen unter Bildung einer Ketonsäure, was spektroskopisch den entgegengesetzten Effekt haben mußte, gegenüber der Anlagerungsreaktion an die Vinylgruppe. In der Tat konnte im Diazoessigesterreaktionsprodukt noch mit Hydroxylamin spektroskopische Blauverschiebung nachgewiesen werden, sodaß Formyl- neben Vinylgruppe nunmehr zur Diskussion standen. Die katalytische Hydrierung hatte die Hydrierung sowohl des Formylrestes zur Methylgruppe wie der Vinylgruppe zum Äthylrest ergeben, und wenn man als Arbeitshypothese zum mindesten verwandtschaftliche Beziehungen zwischen Hämin und Spirographis-hämin annahm, so sollte dieses hydrierte Spirographis-porphyrin dann eine 1,2,3,5,8-Pentamethyl-4-äthylporphin 6,7-dipropionsäure oder eine 1,3,4,5,8-Pentamethyl-2-äthylporphin-6,7-dipropionsäure sein. Beide Porphyrine haben wir¹⁵⁾ vor einigen Jahren synthetisiert. Der Mischschmelzpunkt des hydrierten Spirographis-porphyrinesters ergab im Mischschmelzpunkt mit dem erstgenannten Porphyrin keine Depression, mit dem zweitgenannten eine scharfe, sodaß damit die Konstitution des hydrierten Spirographis-porphyrins bzw. -hämins in folgendem Sinne bewiesen war:



War diese Anschauung richtig, so mußte das Spirographis-hämin durch die Resorcinschmelze in Deutroporphyrin IX, dessen Konstitution von uns durch analytische Untersuchung¹⁶⁾ und Synthese¹⁷⁾ sichergestellt ist, überführbar sein, da Vinylgruppen sowie Formylreste bei der Resorcinschmelze durch Wasserstoff ersetzt werden. In der Tat entstanden hierbei Deutero-hämin-IX-ester (bzw. Deutroporphyrin-IX-ester). Schmelz- und Mischschmelzpunkt waren identisch. Durch Herrn Kollegen *Steinmetz* wurde die kristallographische Identität ermittelt. Spirographis-hämin hat also folgende Konstitutionsformel:



Ihm liegt zugrunde die 1,3,5,8-Tetramethyl-4-vinyl-2-formylporphin-6,7-dipropionsäure. Seine Zusammensetzung ist $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{N}_4$. Auch hier hat wieder, wie so oft, die Elementaranalyse nicht den richtigen Wert ergeben, sondern erst die Konstitutionsaufklärung, die mit 140 mg durchgeführt werden konnte.

Auch Spirographis-hämin leitet sich also von Ätioporphyrin III ab, ebenso wie Chlorophyll a und b, Hämin und Bakteriophorbid. Es scheint, als ob Pyrrolfarbstoffe, soweit sie in den Organismen eine wichtige Funktion ausüben, sich vom Ätioporphyrin III ableiten, während jene Pyrrolfarbstoffe, die, wie z. B. das Turacin¹⁸⁾, lediglich eine Federfarbe darstellen, oder die natürlichen Porphyrine, Uro- und Koproporphyrin, die nur unter pathologischen Bedingungen in großen Mengen auftreten, dem Ätioporphyrin I entsprechen. Auch das Muschelschalenporphyrin¹⁹⁾ leitet sich von letzterem ab.

Selbstverständlich ist die Ringsynthese des Spirographis-porphyrins in Bearbeitung. Auf analytischem Wege müßte theoretisch oxydativ seine Bildung aus Hämin möglich sein. Wir halten dies nicht für ausgeschlossen, weil aus Analogie zu dem bevorzugten Reagieren der Vinylgruppe im Pyrroleninkern I bei der Hydrierung vielleicht auch die Oxydation an dieser Stelle zuerst erreichbar sein wird.

[A. 69.]

¹³⁾ H. Fischer u. A. Treibs, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **195**, 1 [1931]; **212**, 26 [1932].

¹⁴⁾ H. Fischer u. H. Medick, Liebigs Ann. Chem. **517**, 245 [1935].

¹⁵⁾ H. Fischer u. Else Jordan, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **191**, 36 [1930].

¹⁶⁾ H. Fischer u. F. Lindner, ebenda **161**, 18 [1926].

¹⁷⁾ H. Fischer u. A. Kirstahler, Liebigs Ann. Chem. **466**, 178 [1928].

¹⁸⁾ H. Fischer u. J. Hilger, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **188**, 49 [1924].

¹⁹⁾ H. Fischer u. K. Jordan, ebenda **190**, 75 [1930]; H. Fischer u. E. Haarer, ebenda **204**, 101 [1932].