

Fortschritte der Chemie der Pyrrole

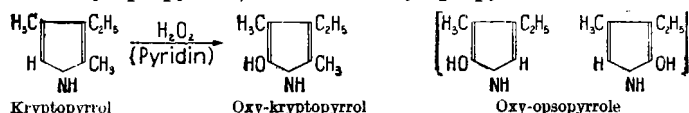
Von Prof. Dr.-Ing. habil. WALTER SIEDEL,
Organ.-chem. Institut der T. H. München

Inhalt: I. Pyrrole — II. Pyrromethene (Mechanismus der Synthese) —
III. Porphyrine — IV. Gallenfarbstoffe — V. Das Pentdyopent-Problem —
VI. Chlorophyll.

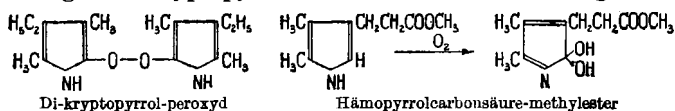
Nach dem Erscheinen des 3 Bände umfassenden Werkes von H. Fischer u. H. Orth über die „Chemie des Pyrrols“ ist, abgesehen von einer zusammenfassenden Darstellung der Chemie der Gallenfarbstoffe (W. Siedel), kein größerer Bericht mehr über die Fortschritte auf dem Gesamtgebiet der Pyrrol-Chemie während der letzten Jahre gegeben worden. Da seitdem auf diesem Gebiet der organischen Chemie wieder entscheidende Erkenntnisse erzielt und eine Reihe von Problemen analytischer und synthetischer Art gelöst worden sind, soll im folgenden ein Querschnitt durch die neuesten Ergebnisse gezogen werden. In Anbetracht des zur Verfügung stehenden Raumes ist es nicht möglich, auf alle bearbeiteten Probleme einzugehen. Es sollen vielmehr nur solche herausgegriffen werden, die von allgemeinerer Bedeutung sind, und solche, welche die Eigenart der Reaktionsfähigkeit der Pyrrole in besonders sinnfälliger Weise zum Ausdruck bringen.

I. Pyrrole.

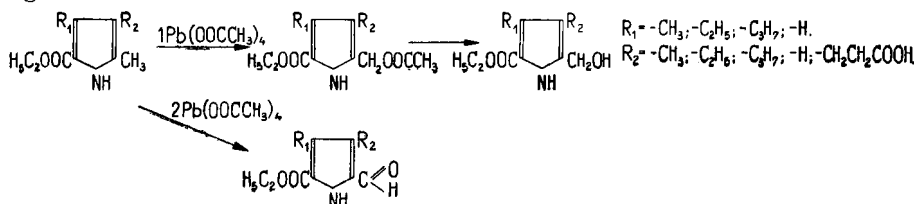
Während zur Zeit der Synthese der wichtigsten Porphyrine der Blutfarbstoff- und Chlorophyll-Reihe auch die Pyrrole auf breiter Basis bearbeitet wurden, wurde in den letzten Jahren die Untersuchung der Pyrrole nur noch in einigen bevorzugten Richtungen weitergeführt. — Vor allem im Hinblick auf die Synthese der Bilirubinoide beanspruchten in der letzten Zeit die α -Oxy-pyrrole ein besonderes Interesse. Nachdem es H. Fischer, T. Yoshioka u. P. Hartmann¹⁾ schon 1932 gelungen war, mittels Perhydrol in Pyridin die Oxy-Gruppe in Kryptopyrrol und Hämopyrrol einzuführen, konnten inzwischen auch das Oxy-opsopyrrol²⁾ und die Oxy-opsopyrrol-carbonsäure³⁾



auf dem gleichen Wege dargestellt werden. Bei diesen α, α' -freien Pyrrolen entstanden beide Isomere nebeneinander. Aus dem Gemisch der Oxy-opsopyrrol-carbonsäuren konnten jedoch beide Isomere durch fraktionierte Kristallisation isoliert werden. — Bemerkenswert war in diesem Zusammenhang die Feststellung der Autoxydation der Pyrrole. So haben W. Metzger u. H. Fischer⁴⁾ beobachtet, daß beim Stehen einer ätherischen Lösung von Kryptopyrrol an der Luft nach 10 Tagen Di-

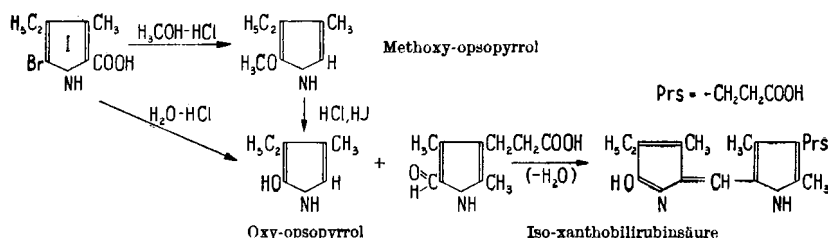


kryptopyrrol-peroxyd in etwa 70%iger Ausbeute entsteht. Es erwies sich identisch mit dem Peroxyd, das bei der Oxy-kryptopyrrol-Darstellung¹⁾ als Nebenprodukt erhalten wurde. Auch Hämopyrrol, 2,3,4-Trimethyl-pyrrol und Kryptopyrrol-carbonsäure gaben bei der Autoxydation die entsprechenden Peroxyde. Abweichend war dagegen das Ergebnis bei der Autoxydation des Methylesters der Hämopyrrol-carbonsäure. Es entstand dabei das Hydrat eines Pyrrolenons. Allgemein wurde festgestellt, daß bei Pyrrolen mit 2 unsubstituierten α -Stellungen nur die eine autoxydabel ist und daß unsubstituierte β -Stellungen der Autoxydation überhaupt nicht zugänglich sind. Verhindert wird die Autoxydation durch die Substituenten



—CHO, —CN, —COCH₃, —COOC₂H₅. Ausschlaggebend für das Eintreten der Autoxydation ist nicht ein Peroxyd-Gehalt des Äthers, sondern der Wassergehalt.

Eine eigenartige Bildungsweise von α -Oxy-pyrrolen ist neuerdings beobachtet worden (W. Siedel⁵⁾). Bei der Einwirkung von Halogenwasserstoffsäure bei Anwesenheit von Methanol auf das 5-Brom-3-methyl-4-äthyl-2-carboxy-pyrrol (I) wird neben der Decarboxylierung auffälligerweise noch die Eliminierung des Brom-Atoms bewirkt, u. zw. Ersatz desselben durch die Methoxyl-Gruppe. Es entsteht so ein Methoxy-opsopyrrol. Bei Verwendung anderer Alkohole wird bei dieser Reaktion jeweils der entsprechende Pyrroläther gebildet.



Es gelang nun auch, diese Äther zu verseifen, zuerst mit Jodwasserstoffsäure, dann aber auch mit methanolischer Salzsäure. So entstand ein Oxy-opsopyrrol, zum erstenmal mit definierter Stellung der Hydroxyl-Gruppe. Schließlich konnte auch die direkte Darstellung dieses Oxy-opsopyrrols nur mit wäßriger Halogenwasserstoffsäure erzielt werden. Zum Beweis der Konstitution wurde das Produkt mit Formyl-kryptopyrrol-carbonsäure mittels Essigsäureanhydrid zur Iso-xanthobilirubinsäure kondensiert.

In der beschriebenen Umsetzung des Pyrrols I haben wir den Typ einer „intramolekular gekoppelten Reaktion“ vor uns. Der Austausch des Brom-Atoms gegen die Hydroxyl- oder Alkoxy-Gruppe gelingt nur im Zusammenhang mit der Decarboxylierung. Die Reaktion erwies sich als verallgemeinerungsfähig und konnte auch auf weitere Pyrrole übertragen werden, vorausgesetzt, daß die beiden α -Stellungen durch Br und —COOH substituiert waren. In diesem Beispiel kommt die abnorme Reaktionsweise der Pyrrole in besonders auffälliger Weise zum Ausdruck.

Eine andere Reaktionsmethode, die neuerdings auf die Pyrrol-Reihe übertragen wurde, ist die Oxydation mit Bleitetraacetat⁶⁾. Nachdem direkte Einführung von OH-Gruppen mittels Bleitetraacetat in Pyrromethene⁷⁾ gelungen war und die Einwirkung von Bleitetraacetat auf Xanthobilirubinsäure⁸⁾ (vgl. S. 185) zu Bilirubinoiden geführt hatte, wurde die Umsetzung von α -Methyl-Gruppen in einkernigen Pyrrol-Derivaten untersucht (W. Siedel u. F. Winkler⁹⁾). So konnten auf einfachem Wege und mit allgemein anwendbarer Methode Pyrrolcarbinole (Methylol-pyrrole) gewonnen werden, die bisher nicht zugänglich waren. Als Zwischenprodukte wurden auch Acetoxyl-pyrrole isoliert. Ihre Verseifbarkeit erwies sich auf das engste abhängig von den vorhandenen Substituenten.

¹⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **212**, 146 [1932]; **226**, 119 [1934].

²⁾ H. Fischer u. H. Reinecke, ebenda **250**, 86 [1939].

³⁾ H. Fischer, H. Lichtenwald u. H. Reinecke, ebenda **257**, 193 [1939].

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. **527**, 1 [1936].

⁵⁾ Liebigs Ann. Chem. **554**, 144 [1943].

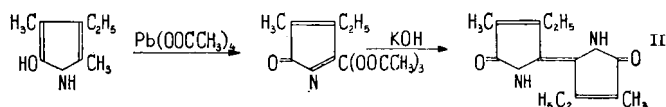
⁶⁾ Vgl. Zusammenfassung von R. Criegee, diese Ztschr. **53**, 321 [1940].

⁷⁾ W. Siedel u. H. Möller, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **250**, 113 [1939].

⁸⁾ W. Siedel u. E. Grams, ebenda **267**, 49 [1940].

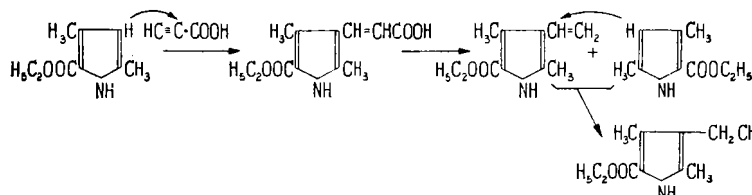
⁹⁾ Liebigs Ann. Chem. **554**, 162 [1943].

Bei Einwirkung von 2 Mol Bleitetraacetat entstanden die entsprechenden Aldehyde. Dagegen konnte eine Überführung von α -Methyl-Gruppen in Carboxy-Gruppen mittels 3 Mol Bleitetraacetat nicht erzielt werden. In einem Falle allerdings, und zwar beim Oxy-kryptopyrrol, wurden alle 3 H-Atome der α -Methyl-Gruppe durch Acetoxy-Reste ersetzt, jedoch unter

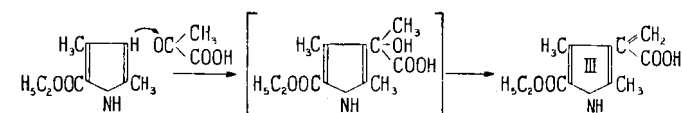


gleichzeitiger Dehydrierung des Oxy-kryptopyrrols zu einem Pyrrolenon-Derivat^{9a)}. Die Verseifung führte aber auch hier nicht zur Carbonsäure, sondern zu einem Di-opsopyrrochinon (II).

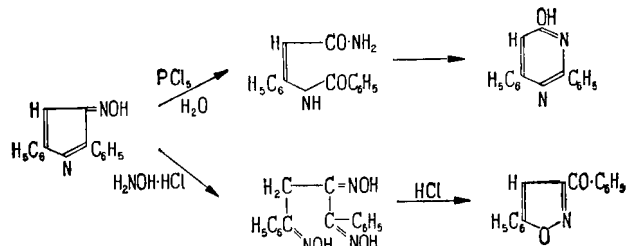
Ebenfalls als charakteristisch für die außergewöhnlichen Reaktionsabläufe bei Pyrrolen ist die Umsetzung von 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol mit Propiolsäure, die von H. Fischer u. H. Gademann¹⁰⁾ untersucht wurde. Nach Erhitzen der Komponenten in Eisessig wurde ein Di-pyrroläthan isoliert, das nur auf dem im folgenden skizzierten Wege, also durch „substituierende Addition“ entstanden sein kann.



Ebenso interessant erwies sich die Umsetzung des gleichen Pyrrols mit Brenztraubensäure. Sie führte zu einem 2,4-Dimethyl-3-(α -carboxy-vinyl)-5-carbäthoxy-pyrrol (III):



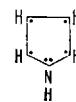
Von Tommasio Ajello^{10a)} sind neuerdings die Isonitrosopyrrole, vor allem ihre Überführung in Pyrimidin-Derivate und Isoxazol-Derivate, eingehend untersucht worden. So wurde festgestellt, daß bei Einwirkung von PCl_5 auf 3-Isonitroso-2,5-diphenylpyrrol und Aufarbeitung mit Wasser Aufspaltung des Ringes zu einem Amid der Benzoylamino-phenyl-propensäure und neuer Ringschluß desselben zu einem 6-Oxy-2,4-diphenyl-pyrimidin stattfindet. Durch Erhitzen des gleichen Isonitrosopyrrols mit salzsäurem Hydroxylamin wurde ebenfalls Ringspaltung erzielt. Das dabei entstandene 1,2,4-Trioximino-1,4-diphenyl-butan konnte durch Erhitzen mit Salzsäure in 5-Phenyl-3-benzoyl-isoxazol übergeführt werden.



Pyrrol-Struktur.

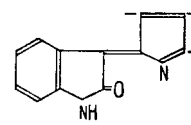
Auf der Suche nach einer Strukturformel der Pyrrole, die im Einklang mit dem reaktiven Verhalten dieser Verbindungen steht, sind in den letzten Jahren verschiedene Versuche physikalischer und chemischer Art angeregt worden. Auf die Versuche, mit Hilfe des Raman-Spektrums und der Verbrennungswärmen¹¹⁾ unter Anwendung der neueren Erkenntnisse über Atom- und Molekülbau das Pyrrol-Problem zu lösen, sei hier nur hingewiesen. Es wurde übereinstimmend festgestellt, daß das unsubstituierte Pyrrol keine echten Doppelbindungen enthält (G. B. Bonino) und daß ihm eine „hexa-elektronische“ Formel zukommt. Die mehr-

fach alkylierten Pyrrole sind etwas deutlicher basisch und zeigen schwach angedeutet die Raman-Frequenzen einer normalen Doppelbindung. — E. Weitz u. F. Schmidt¹²⁾ konnten nun zeigen, daß die besonderen Eigenschaften des Pyrrols, z. B. seine geringe Basizität, verständlich werden, wenn man dem Pyrrol eine Ammonium-Radikalnatur zuschreibt. Wenn man die obige hexa-elektronische Formel dem Pyrrol zugrunde legt, dann muß es, da das N-Atom mit mehr als drei Valenzen gebunden ist, auch den Charakter eines Ammonium-Radikals haben. Da organische Verbindungen mit Ammonium- oder allgemein Kationradikalcharakter die Fähigkeit haben, mit Chinonen farbige Chinhydronen zu geben, müßten auch Pyrrole Chinhydronen liefern. Tatsächlich gelang es auch E. Weitz u. Mitarb., eine Reihe von Alkylpyrrolen mit 2,3-Dichlor-naphthochinon-(1,4) und mit 2,6-Dichlor-p-benzochinon zu gefärbten kristallisierten Chinhydronen umzusetzen.



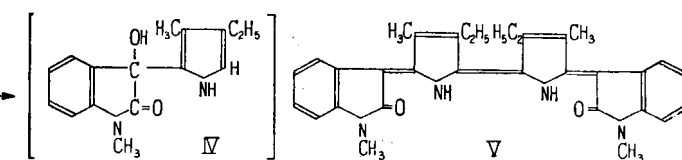
Pyrrolindophenin.

Neue Erkenntnisse wurden in der letzten Zeit auch über die Konstitution der Pyrrolblau-Farbstoffe gewonnen. Für diese Farbstoffe, die bei der Umsetzung von Isatin mit Alkylpyrrolen mit mindestens einer unsubstituierten α -Stellung entstehen, wurde von P. Pratesi¹³⁾ früher die nachstehende Formel vorgeschlagen. Nach neueren Untersuchungen nehmen jedoch W. Steinkopf u. H. Wilhelm¹⁴⁾ an, daß diesen Farbstoffen die Struktur eines dem Indophenin entsprechenden Pyrrol-Derivates, also eines Pyrrolindophenins, zukommt. Die Mol.-Gew.-

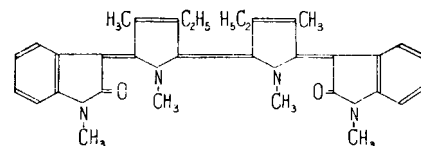


Bestimmung spricht eindeutig dafür, ebenso die Ähnlichkeit in allen Eigenschaften. Die Autoren erhielten bei der Einwirkung von Grignard-Verbindungen alkylsubstituierter Pyrrole auf N-Methyl-isatin das Carbinol IV (1-Methyl-3-[2-pyrrolyl]-dioxindol), das beim Erhitzen in Alkohol und Eisessig in das Pyrrolblau (V) übergeht.

Da bei der Verknüpfung des Pyrrolblaus (V) in Pyridin-Acetanhydrid und nachfolgender Regenerierung teilweise acetylierte Produkte erhalten werden, müssen in den Farb-

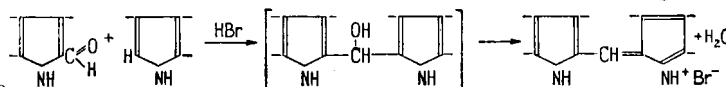


stoffen noch —NH-Gruppen vorhanden sein. Bei der entsprechenden Umsetzung mit Kryptopyrrol-Grignard wird angenommen, daß bei der Bildung des Pyrrolindophenins die α -Methyl-Gruppe im Sinne der nebenstehenden Formel an den Pyrrolstickstoff wandert.

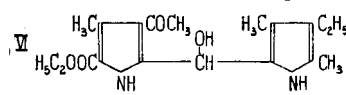


II. Pyrromethene (Mechanismus der Synthese).

Eine besondere Beachtung fand immer der Vorgang der Pyrromethen-Bildung aus einem Pyrrolaldehyd und einem Pyrrol mit mindestens einer unsubstituierten α -Stellung. Nachdem schon länger vermutet worden war, daß dabei in erster Phase eine aldol-artige Kondensation mit Bildung eines



Dipyrrolyl-carbinols stattfindet, gelang es H. Fischer u. G. Fries¹⁵⁾, auch derartige Carbinole (VI) zu isolieren. Sie spalten jedoch schon mit geringsten Spuren von Mineralsäuren ein Mol Wasser ab und gehen in die Pyrromethen-Salze über.



Von A. H. Corwin u. J. S. Andrews¹⁶⁾ wurde zur gleichen Zeit als Reaktionsmechanismus die primäre Entstehung von Tripyrrolymethanen in Betracht gezogen. Für bestimmte Pyrromethene konnte dieser Bildungsmechanismus auch be-

^{9a)} W. Siedel u. F. Winkler, Liebigs Ann. Chem. 554, 201 [1943].

¹⁰⁾ Ebenda 55, 196 [1942].

^{10a)} Gazz. chim. ital. 69, 460 [1939]; 70, 127, 499, 504, 512 [1940]; 72, 325 [1942].

¹¹⁾ G. B. Bonino, Manzoni-Ansidei u. P. Pratesi, Z. physik. Chem., Abt. B 22, 33, 37 [1933]; 25, 358, 362 [1934]; G. B. Bonino, Ber. dtsch. chem. Ges. 71 [A] 129 [1938]; A. Stern u. A. Klebs, Liebigs Ann. Chem. 500, 102 [1933]. Über das ultraviolette Absorptionsspektrum von Pyrrol und N-Deuterium-pyrrol in der gasförmigen Phase vgl. G. Milazzo, Spectrochim. Acta 2, 245 [1942].

¹²⁾ J. prakt. Chem. [N. F.] 158, 211 [1941].

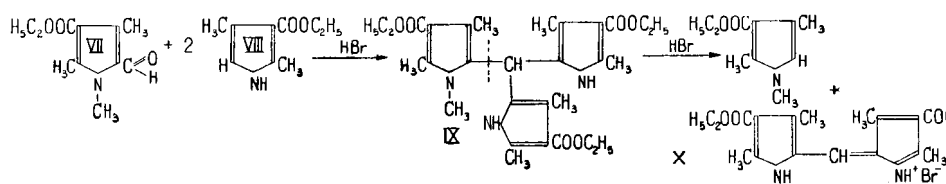
¹³⁾ Liebigs Ann. Chem. 504, 258 [1933].

¹⁴⁾ Ebenda 548, 211 [1941].

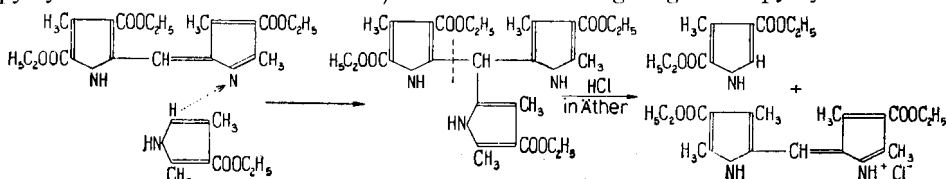
¹⁵⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 231, 234 [1935].

¹⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. 58, 1086 [1936]; 59, 1973 [1937].

wiesen werden. So wurde z. B. entsprechend der hier skizzierten Umsetzung durch Kondensation des Pyrrolaldehyds (VII) mit 2 Mol des α -freien Pyrrols (VIII) das Tripyrrylmethan (IX) erhalten, das mit Bromwasserstoff das Pyrromethen (X) und das N-Methyl-pyrrol gespalten wird:

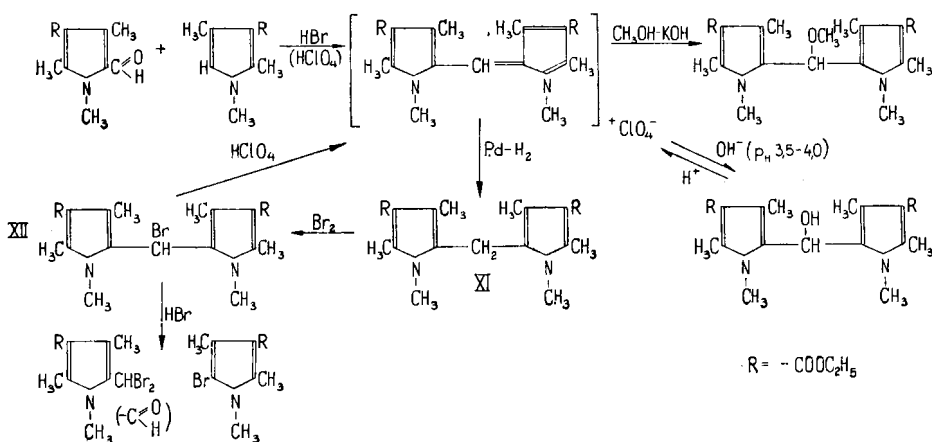


In einer weiteren Untersuchung wurde festgestellt, daß Pyrromethene (in Form ihrer freien Basen) leicht ein Molekül Pyrrol mit einer freien α -Stellung unter Bildung von Tripyrrylmethanen addieren können¹⁷⁾. Auch hier konnte gezeigt



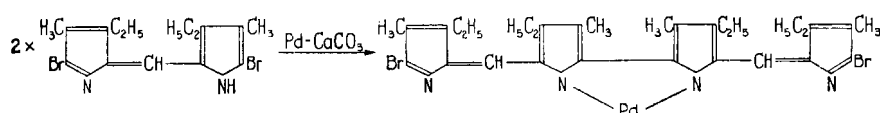
werden, daß mit HCl eine Spaltung des Tripyrrylmethans eintritt.

Nach langem Bemühen gelang es K. J. Brunings u. Corwin¹⁸⁾, auch ein Di-N-methyl-pyrromethen auf dem in den folgenden Formelbildern wiedergegebenen Wege darzustellen. Während die Hydrobromide und -chloride sich als unbeständige farbige Öle erwiesen, zeigte sich das Pyrromethen in Form seines Perchlorats als beständig und kristallisierbar. Mit Hilfe von CH_3OH —KOH konnte es zu einem beständigen Carbinoläther umgesetzt werden. Bei Änderung des p_H auf 3,5 bis 4,0 entstand sogar ein stabiles Carbinol.

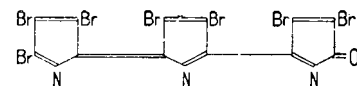


Nach katalytischer Reduktion des Di-N-methyl-pyrromethens zum entsprechenden Pyrromethan (XI) wurde durch Bromierung desselben eine völlige Aufspaltung in Pyrrolaldehyd und bromiertes Pyrrol erzielt. Es zeigt sich also allgemein, daß die beiden N-Methyl-Gruppen die Stabilität der Pyrromethen-Salze heruntersetzen, dagegen eine „sterische“ Stabilisierung des in der Formel XII zum Ausdruck kommenden kovalenten Bindungssystems bedingen.

Eine auffällige Reaktionsweise bestimmter Pyrromethene wurde von H. Fischer u. A. Stachel^{19a)} beobachtet. Beim Kochen von 5,5'-Dibrom-4,4'-dimethyl-3,3'-diäthyl-pyrromethen z. B. mit Pd-CaCO₃ in Alkohol wurde ein neuer Typ von Pyrrol-Verbindungen erhalten, u. zw. das Palladium-Komplexsalz eines Di-pyrromethens (vgl. nachstehende Formulierung). Das zweiwertige Palladium bewirkt in diesen Verbindungen, die blaue Farbstoffe darstellen, die Lockerung der noch vorhandenen beiden Brom-Atome. Durch Behandlung mit HCl bzw. HJ werden in diesen Substanzen unter gleichzeitiger Eliminierung des Pd die Br-Atome durch Cl bzw. J ersetzt.



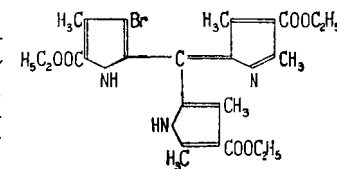
In Beziehung zu der eben angeführten Reaktion steht auch die von P. Pratesi^{18b)} durchgeführte Umsetzung von Tetrabrompyrrol mit Ag-Acetat. Es entstand dabei ein blauer Pyrrol-Farbstoff, dem auf Grund der Analyse und des oxydativen Abbaus die vorstehende Struktur zugeschrieben wird. Er stellt ein Analoges der Terthienyle der Thiophen-Reihe dar.



Tripyrrylmethen.

Im Hinblick auf die von F. Wrede u. A. Rothaas vorgeschlagene Konstitutionsformel des Prodigiousins interessieren auch Pyrrol-Farbstoffe vom Typ des Tripyrrylmethers.

Es gelang erstmals H. Fischer u. K. Gangl^{18a)}, das Tripyrrylmethen der nebenstehenden Formel darzustellen, u. zw. durch Oxydation des entsprechenden Tripyrrylmethans mittels Bleidioxid. Die Substitution der Pyrrole scheint ausschlaggebend für das Gelingen der Dehydrierung gewesen zu sein.

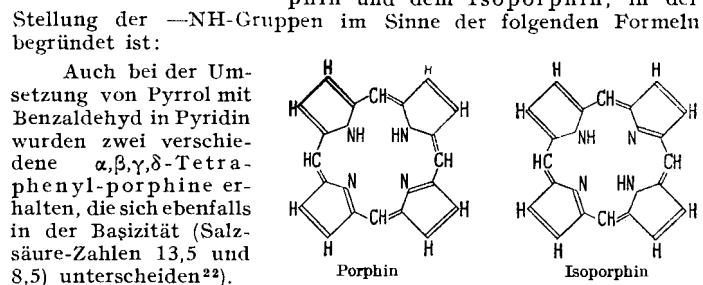


III. Porphyrine.

1. Allgemeine Porphyrin-Synthesen.

Nachdem in den Jahren 1926—1934 i. allg. ausgehend von Pyrromethenen bzw. Pyrromethanen die Mehrzahl der Porphyrin-Synthesen durchgeführt worden war, gelang es schließlich H. Fischer u. W. Gleim¹⁹⁾ und unabhängig davon P. Rothemund²⁰⁾, den Grundkörper der Porphyrine, das Porphin, selbst darzustellen. Erstere erhielten es durch Erhitzen von Pyrrol- α -aldehyd in Alkohol und Ameisensäure, letzterer gewann es durch Erhitzen von Pyrrol mit Formaldehyd in Methanol und Pyridin. Die Ausbeute betrug bei beiden Verfahren nur etwa 0,1%.

In neueren Untersuchungen fand P. Rothemund²¹⁾, daß bei der Synthese des Porphins zwei Isomere mit der Zusammensetzung $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4$ gebildet werden, die sich in ihren Salzsäure-Zahlen (3,3 u. 0,5) und in den Absorptionsspektren unterscheiden. Der Autor nimmt an, daß der Unterschied zwischen beiden Produkten, dem Porphin und dem Isoporphin, in der Stellung der —NH-Gruppen im Sinne der folgenden Formeln begründet ist:



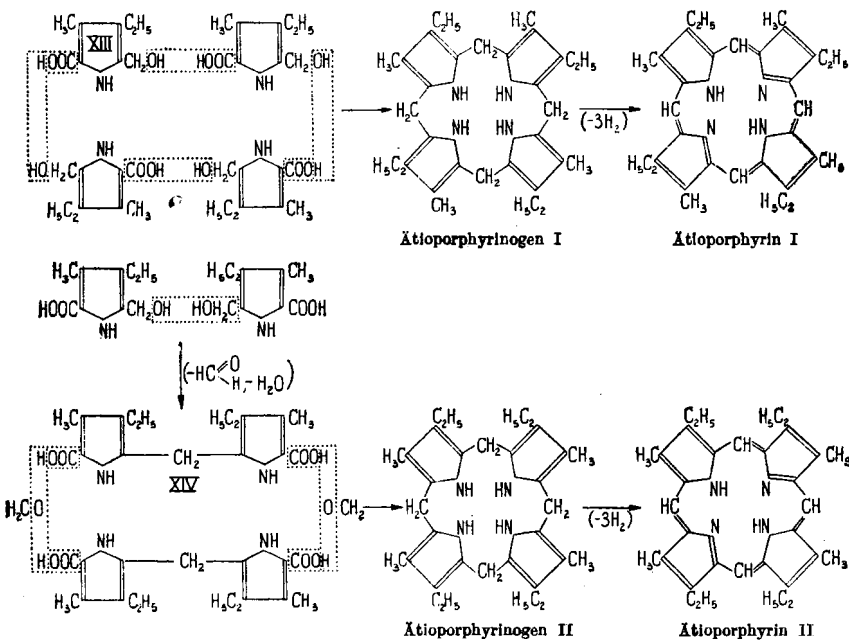
An diese Porphyrin-Synthesen aus dem einkernigen Pyrrol schließt sich eine neue allgemeine Methode an (W. Siedel u. F. Winkler²²⁾), die ebenfalls von einkernigen Pyrrol-Derivaten ausgeht und durch gute Ausbeuten (bis zu 40%) ausgezeichnet ist. Sie besteht darin, daß man α -Oxymethyl-pyrrol- α' -carbonsäuren der allgemeinen Struktur ohne oder mit Lösungsmitteln erhitzt. Wie die in den nachstehenden Formelbildern skizzierten Reaktionsmechanismen zei-

¹⁷⁾ J. H. Paden, A. H. Corwin u. W. A. Bailey jr., J. Amer. Chem. Soc. **62**, 418 [1940]; A. H. Corwin u. R. H. Kriebel, ebenda **63**, 1829 [1941].
¹⁸⁾ Ebenda **64**, 593 [1942], vgl. a. W. M. Quastbaum jr. u. A. H. Corwin, ebenda **64**, 922 [1942].
^{19a)} Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **258**, 121 [1939].

^{18b)} Boll. sci. Fac. Chim. ind., Bologna **1940**, 148.
^{19c)} Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **267**, 201 [1941].
²⁰⁾ Liebigs Ann. Chem. **521**, 157 [1935].
²¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **57**, 2010 [1935]; **58**, 625 [1936].
²²⁾ Ebenda **61**, 2912 [1939].
²³⁾ P. Rothemund, ebenda **63**, 267 [1941], vgl. auch H. Knorr u. H. Albers, J. chem. Physics **9**, 197 [1941]. Von F. Pruckner (Z. physik. Chem., Abt. A **190**, 101 [1942]) wird auf Grund neuerer Messungen der Lichtabsorption die Möglichkeit dieser „Bindungs-isomerie“ in Zweifel gezogen.

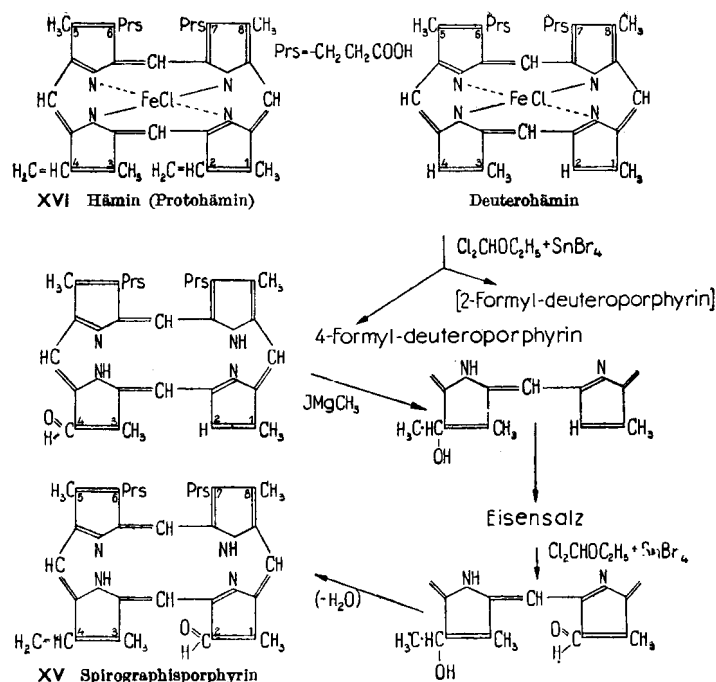
gen, werden bei dieser Umsetzung durchweg 2 Porphyrine gebildet. Verwendet man z. B. das 4-Methyl-2-oxymethyl-3-äthyl-5-carboxy-pyrrol (XIII), so entstehen die Ätioporphyrine I und II. Beim Ätioporphyrin I treten einfach 4 Pyrrol-Moleküle unter H_2O - und CO_2 -Abspaltung zum 16-Ring zusammen. Beim Ätioporphyrin II entsteht zuerst als Zwischenprodukt das Dipyrromethan (XIV) unter Abspaltung von Formaldehyd und Wasser aus 2 Mol des Pyrrols. In zweiter Phase decarboxyliert das Dipyrromethan. Der vorher gebildete Formaldehyd greift nun wieder in die Reaktion ein und stellt zwischen zwei Pyrromethan-Resten die Bindung zum 16-Ring her²³⁾. In beiden Fällen, sowohl beim Ätioporphyrin I als auch beim Ätioporphyrin II, werden intermediär die Leukoverbindungen, die Ätioporphyrinogene I und II gebildet. Sie werden vom Luft-Sauerstoff jedoch sofort zu den entsprechenden Porphyrinen dehydriert.

Nach dieser Methode wurden auch das Octamethylporphyrin, das Octa-propylporphyrin und Koproporphyrin I dargestellt. Bei Zusatz von ZnO zur Pyrrol-Schmelze wurden sofort die Porphyrin-Zink-Komplexsalze erhalten. — Abhängig ist diese Synthesemethode von der Leichtigkeit der Decarboxylierung der verwendeten α -Oxymethylpyrrol- α' -carbonsäure. So wurde festgestellt, daß bei Vorhandensein einer unsubstituierten Pyrrol- β -Stellung keine Decarboxylierung und damit auch keine Porphyrin-Bildung eintritt.



2. Spirographisporphyrin.

Nachdem von H. Fischer u. K. Zeile²⁴⁾ mit der Totalsynthese des Hämins der Schlußstein zur Konstitutionsaufklärung der prosthetischen Gruppe des roten Blutfarbstoffes des Menschen und der höheren Tiere gelegt worden war, wurde die Bearbeitung des Spirographishämins in Angriff genommen. Dieses Hämin (bzw. Hämatin) stellt die farbgebende Gruppe des Chlorocruorins dar, des Blutfarbstoffes gewisser niedriger Tiere, wie bestimmter Schnecken und Würmer. Gewonnen wird es am besten aus dem Borstenwurm Spirographis Spallanzanii. Die Untersuchungen von H. Munro Fox²⁵⁾, O. Warburg und im besonderen von H. Fischer u. C. v. Seemann²⁶⁾ zeigten, daß dem Spirographisporphyrin die Konstitutionsformel XV zukommt. Vom gewöhnlichen Hämin bzw. Protohämin (XVI) unterscheidet es sich also dadurch, daß die eine der beiden Vinyl-Gruppen, u. zw. die in 2-Stellung, durch eine Formyl-Gruppe ersetzt ist. Die Richtigkeit dieser Konstitutionsauffassung wurde nun in neuerer Zeit von H. Fischer u. G. Wecker²⁷⁾ durch die Totalsynthese des Spirographisporphyrins bewiesen. Ausgehend vom Deuterohämindimethylester wurde mittels Dichlormethyl-äthyläther (aus $HCOOC_2H_5$ und PCl_5 ²⁷⁾) und $SnBr_4$ die Formyl-Gruppe in das Porphyrin-



Gerüst eingeführt. Auffälligerweise wird dabei nur immer eine der beiden β -Stellungen durch die Formyl-Gruppe substituiert. Aus dem nach der Enteisenung mit konz. H_2SO_4 erhaltenen Isomerengemisch des 2- und 4-Formyl-deuteroporphyrins wurde schließlich durch fraktionierte Kristallisation das 4-Formyl-deuteroporphyrin isoliert. Durch Einwirkung von $J MgCH_3$ wurde daraus das 4-Oxyäthyl-deuteroporphyrin erhalten, das in Form seines Eisen-Komplexsalzes erneut mit Dichloräther und $SnBr_4$ umgesetzt wurde. Die Wasserabspaltung im Hochvakuum bei 240° führte dann bei dem 2-Formyl-4-oxyäthyl-deuteroporphyrin unter Bildung der 4-Vinyl-Gruppe zum Spirographisporphyrin, das als Dimethylester mit dem analytischen Produkt identifiziert wurde.

3. Phäoporphyrin a_5 -Synthese.

In der Chemie der Chlorophyllporphyrine war mit der Synthese der Pyrro-²⁸⁾ und Phylloporphyrine²⁹⁾ und des Phylloerythrins³⁰⁾ ein bestimmter Abschluß erreicht worden, u. zw. insofern, als es damit gelungen war, das Gerüst des dem Chlorophyll a bzw. b zugrunde liegenden Porphyrins totalsynthetisch herzustellen und die Strukturbesonderheiten weitgehend zu klären, die durch den angegliederten isocyclischen Ring gegeben sind. Es blieb noch die Synthese des Phäoporphyrins a_5 durchzuführen, eines Porphyrins, das dem Chlorophyll schon sehr nahe steht. Sein Phyllin (Mg-Komplexsalz) ist sogar isomer mit dem Chlorophyllid. Diese Synthese ist 1940 von H. Fischer, E. Stier u. W. Kanngießer³¹⁾ zum Abschluß gebracht worden. Bei der Empfindlichkeit dieses Porphyrins gegenüber den üblichen Reaktionsbedingungen kam eine der bisherigen Methoden der direkten Synthese des Porphyrin-Ringes nicht mehr in Frage. Es mußte vielmehr der isocyclische Ring mit dem angegliederten Carboäthoxy-Rest gesondert in das Porphyrin-Molekül eingebaut werden. — Schon H. Fischer u. H. Kellermann³²⁾ war die Teilsynthese des Phäoporphyrins a_5 gelungen, u. zw. durch Einwirkung von Dichlormethyl-äthyläther auf das Eisen-Komplexsalz des Iso-chloroporphyrin e_4 -dimethylesters. Wie die folgenden Formeln zeigen, wurde so das 9-Oxy-desoxophäoporphyrin a_5 gewonnen, das durch Oxydation mit Chromtrioxyd in Phäoporphyrin a_5 überging. Damit war die Synthese des Phäoporphyrins a_5 auf die des Iso-chloroporphyrins e_4 zurück-

²³⁾ Daß das vorliegende Dipyrromethan allein beim Erhitzen Porphyrin liefert, wurde schon von H. Fischer u. P. Halbig, Liebigs Ann. Chem. **448**, 193 [1926], gezeigt.

²⁴⁾ Ebenda **468**, 98 [1929].

²⁵⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **242**, 133 [1936]; diese Ztschr. **40**, 461 [1936].

²⁶⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **273**, 1 [1941].

²⁷⁾ H. Fischer u. A. Schwarz, Liebigs Ann. Chem. **512**, 239 [1934] (verbesserte Darst. vgl. Ann. 26).

²⁸⁾ H. Fischer, H. Berg u. A. Schormüller, Liebigs Ann. Chem. **480**, 136, 143 [1930].

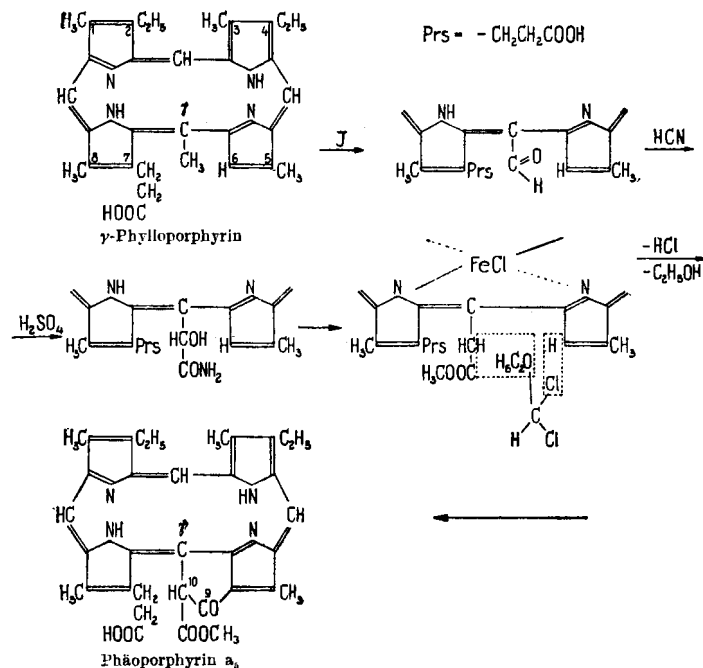
²⁹⁾ H. Fischer u. H. Heberger, ebenda **480**, 235 [1930]; H. Fischer, W. Stedel u. L. Le Thierry d'Ennequin, ebenda **500**, 137 [1933].

³⁰⁾ H. Fischer u. J. Riedmair, ebenda **480**, 91 [1931]; H. Fischer u. O. Laubereau, ebenda **535**, 17 [1938].

³¹⁾ Ebenda **543**, 258 [1940].

³²⁾ Ebenda **524**, 25 [1936].

geführt. Das synthetische Problem war somit, die γ -Methyl-Gruppe im Phylloporphyrin durch den Essigsäure-Rest zu ersetzen. Nachdem es gelungen war, die γ -Methyl-Gruppe des Phylloporphyrins mit Hilfe von Jod in Eisessig in die Formyl-Gruppe umzuwandeln³³⁾, wurde durch Anlagerung von HCN das γ -Formyl-pyrroporphyrin-cyanhydrin gewonnen. Durch Behandlung mit konz. H_2SO_4 wurde daraus das ent-



prechende Glykolsäureamid dargestellt. Durch Reduktion mittels Pd-Mohr in Ameisensäure wurde das Amid in Pyrroporphyrin- γ -essigsäureamid-methylester übergeführt, der beim Verseifen mit Salzsäure das obgenannte Iso-chloroporphyrin e_4 lieferte. Auf das Fe-Komplexsalz des Iso-chloroporphyrins e_4 läßt man Dichlormethyl-äthyläther und $SnBr_4$ einwirken. Dabei tritt Abspaltung von C_2H_5OH und HCl ein und Bildung des isocyclischen Ringes. Da das Chlor-Atom automatisch gegen die OH-Gruppe ausgetauscht wird, entsteht das 9-Oxy-desoxophäoporphyrin a_5 , das dann durch Chromsäure-Eisessig zum Phäoporphyrin a_5 oxydiert wird. Somit war die synthetische Überführung von Phylloporphyrin in Phäoporphyrin a_5 beendet.

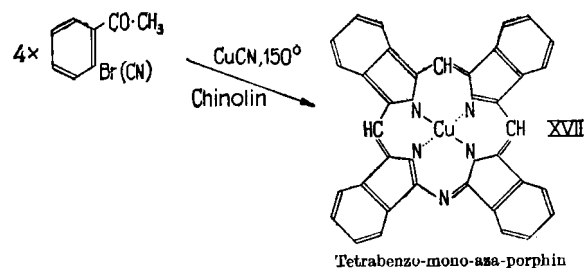
4. [Phthalocyanine.

Im Jahre 1933 war es R. P. Linstead gelungen, die Konstitution des Phthalocyanins aufzuklären. Auf die Chemie dieser Verbindungsklassen im einzelnen einzugehen, ist aus Raum-mangel hier nicht möglich. Es sei deshalb auf neuere Zusammenfassungen verwiesen³⁴⁾. Zu der großen Zahl der blauen Phthalocyanine und ihrer Metallkomplexsalze sind in neuerer Zeit Vertreter hinzugekommen, die sich durch grüne Farbe auszeichnen. Diese Farbvertiefung ist durch „Ankondensieren“ von weiteren Benzol-Ringen erreicht worden. Es sind dies die 1,2-Naphthalocyanine³⁵⁾, bei deren Darstellung man anstatt vom Phthalodinitril vom entsprechenden Naphthalin-Derivat (1,2-Naphtho-dinitril) ausgegangen ist. Schließlich wurde die Überführung in grüne Farbstoffe auch durch Chlorierung³⁶⁾ erreicht. Allerdings wird der Umschlag nach Grün erst bei Einführen von mehr als 12 Chlor-Atomen erzielt^{34a)}. Diese halogenierten Phthalocyanine haben ebenso wie die wasserlöslichen sulfurierten Produkte große technische Bedeutung erlangt. Es ist interessant, daß bei der Verwendung von Cuprichlorid zur Kondensation des Phthalonitrils ein Phthalocyanin-Kupfer-Komplex erhalten wird, bei dem ein Benzol-Ring durch ein Chlor-Atom substituiert ist. Bei Kondensation mit Aluminiumchlorid tritt das Chlor im Aluminium-Farbstoff in zwei verschiedenen Bindungsarten auf. Ein Cl-Atom ist labil und mit dem Metall verknüpft, das andere Cl-Atom sitzt fest als Substituent in einem

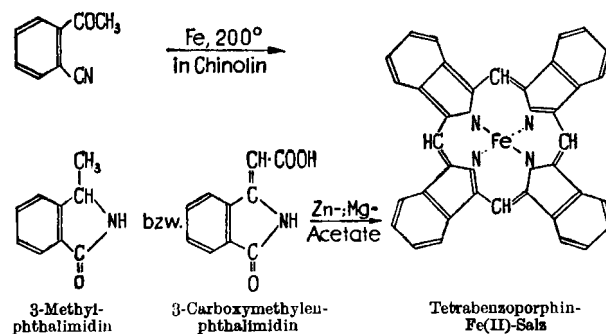
Benzol-Kern. Diese Verbindung ist deshalb als Chloraluminium-chlor-phthalocyanin, $(C_8H_4N_2)_3(C_6H_5N_2Cl)AlCl$, zu formulieren.

5. Tetrabenzoporphin.

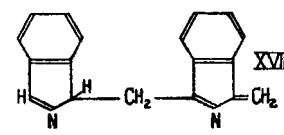
Als Bindeglied zwischen den Phthalocyaninen und den Porphyrinen wurde von J. H. Helberger u. Mitarb. als Kohlenstoff-Isologes das Tetrabenzoporphin synthetisiert. Während aus dem o-Halogen-acetophenon sowie aus o-Cyan-acetophenon beim Erhitzen mit Kupfer (I)-cyanid in Chinolin die Tetrabenzomono-aza- (XVII), Tetrabenzodi-aza- und Tetrabenzotri-aza-porphine als Kupfer-Komplexsalze³⁷⁾ erhalten wurden, konnte 1937 erstmals ein Eisen(II)-Salz des Tetrabenzoporphins dargestellt werden³⁸⁾. So entstand beim Erhitzen von o-Cyan-acetophenon mit Eisen-Pulver bei 200° in Chinolin neben dem Eisen(II)-Salz des Tetrabenzomono-aza-porphins eine geringe Menge an Eisen(II)-Salz des Tetrabenzoporphins. Eine wesentlich bessere Ausbeute an letzterem wurde bei Verwendung von 3-Methyl-phthalimidin erzielt. Besonders gut waren die Ausbeuten an Komplexsalzen (Mg, Zn) des Tetrabenzoporphins bei Umsetzung des 3-Methyl-phthalimidins oder auch des Carboxymethylen-phthalimidins mit Oxyden und Acetaten des Magnesiums und Zinks. Schließlich konnte das Tetrabenzoporphin-Zn-Salz auch aus Phthalimid mit Zink-



acetat dargestellt werden³⁹⁾. R. P. Linstead u. Mitarb. haben das Tetrabenzoporphin später auch aus 3-Carboxymethyl-phthalimidin erhalten⁴⁰⁾.



Bei weiteren Untersuchungen erhielten schließlich H. Helberger u. A. v. Rebay⁴¹⁾ durch Reduktion von o-Cyan-acetophenon mittels Raney-Nickel eine farblose Substanz, die im Sinne der Formel XVIII zwei Iso-indol-Ringe enthalten dürfte. Durch Luftoxydation geht sie in eine gelbe Substanz mit der Zusammensetzung $C_{18}H_{16}ON_2$ über, die beim Erhitzen mit Chlornaphthalin an der Luft — ohne Mitwirkung von Metallen — ein



³³⁾ H. Fischer u. E. Stier, Liebigs Ann. Chem. 542, 224 [1939].

³⁴⁾ R. P. Linstead, Annu. Rep. Progr. Chem. 1935, 362; 1937, 369, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, A 98 [1939]; A. Sander, „Die Phthalocyaninfarbstoffe“, diese Ztschr. 55, 255 [1942]; Chemiker-Ztg. 64, 79 [1940] (Lit.- und Pat.-Zusammenstellung).

^{34a)} M. A. Dahlen, Ind. Engng. Chem. 31, 839 [1939].

³⁵⁾ E. F. Bradbrook u. R. P. Linstead, J. chem. Soc. [London] 1936, 1744.

³⁶⁾ P. A. Barrett, E. F. Bradbrook, C. E. Dent u. R. P. Linstead, ebenda 1939, 1820.

³⁷⁾ J. H. Helberger, Liebigs Ann. Chem. 529, 205 [1937]; J. H. Helberger u. A. v. Rebay, ebenda 531, 279 [1937].

³⁸⁾ J. H. Helberger, A. v. Rebay u. D. B. Hever, ebenda 533, 197 [1937].

³⁹⁾ J. H. Helberger u. D. B. Hever, ebenda 536, 173 [1938].

⁴⁰⁾ P. A. Barrett, R. P. Linstead, F. G. Randall u. G. A. P. Tucey, J. chem. Soc. [London] 1940, 1079.

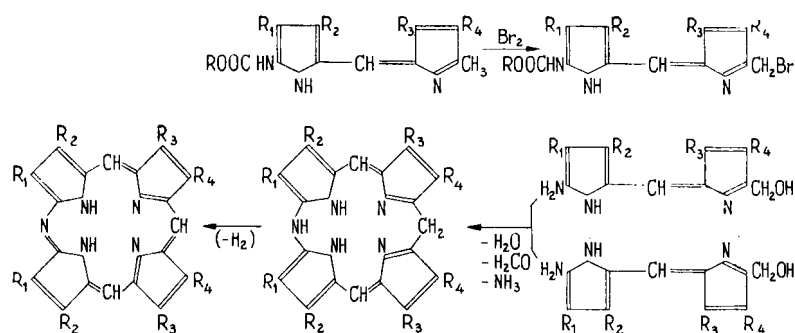
⁴¹⁾ Liebigs Ann. Chem. 539, 187 [1939].

Iso-tetrabenzoporphyrin liefert. Dieses Iso-tetrabenzoporphyrin und seine nachträglich hergestellten Metallkomplexsalze unterscheiden sich in der Beständigkeit, in der Löslichkeit und im Spektrum vom Tetrabenzoporphyrin und seinen Metallkomplexen. Diese letztere Synthese erinnert an die ebenfalls glatt verlaufende Porphyrin-Bildung aus dem S. 172 genannten Pyrromethan-Derivat. Die Ursache der Isomerie ist nicht geklärt. Die Tetrabenzoporphyrine kristallisieren in stahlblauen Prismen und lösen sich in Chinolin mit grüner Farbe.

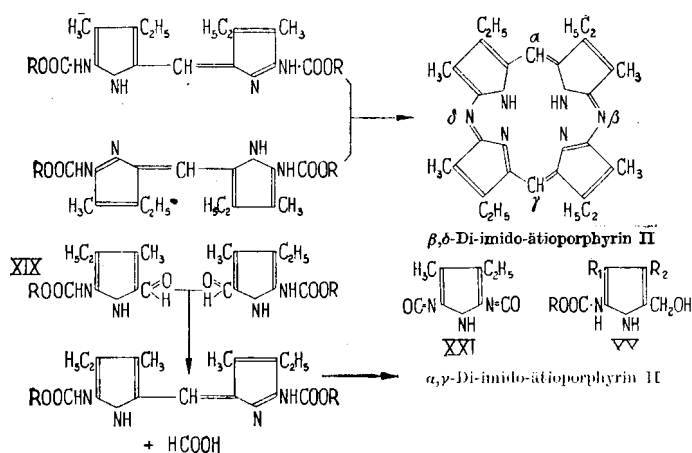
6. Aza-porphyrine (Imidoporphyrine).

Eine weitere Brücke zwischen den Phthalocyaninen und den Porphyrinen wurde von H. Fischer u. F. Endermann durch die Synthese der Imidoporphyrine oder Aza-porphyrine geschlagen⁴²). Diese neuen Porphyrine, die an Stelle der Brücken-Methin-Gruppen das tertiäre =N-Atom besitzen, werden je nach der Zahl der die Kerne verbindenden N-Atome als Mono-, Di-, Tri- und Tetra-imido- (bzw. -aza-) porphyrine unterschieden. Beobachtet wurde die Bildung der Imidoporphyrine erstmals bei der Behandlung von 5,5'-Di-brom-pyrromethenen mit Ammoniak⁴³).

Als Ausgangsmaterial für die Monoimidoporphyrine dienen Pyrromethene, die in der einen α -Stellung eine Methyl-, in der anderen eine Urethan-Gruppe tragen. Nach dem Bromieren der Methyl-Gruppe (vgl. Formelschema) und



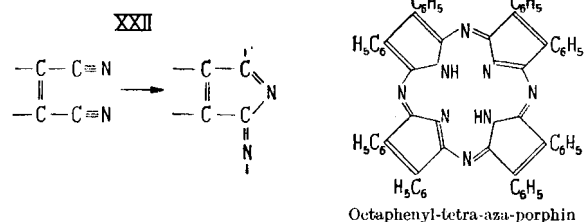
Verkochen in Chinolin mit Natronlauge unter Abspaltung von Formaldehyd und Ammoniak wird das Mono-imidoporphyrin gebildet. Nach dieser Methode konnten 4 isomere Mono-imido- (-aza-) ätioporphyrine dargestellt werden. — Bei der Gewinnung von Di-imidoporphyrinen wird von Pyrromethenen ausgegangen, die in 5- und 5'-Stellung Urethan-Gruppen tragen. Durch Erhitzen mit Phenylhydrazin auf 180° werden die Urethan-Gruppen in Amino-Gruppen übergeführt. Unter Abspaltung von zwei Mol Ammoniak und zwei H-Atomen an den primär entstandenen —NH-Brücken erfolgt die Bildung des symmetrischen Imido-(-aza-)porphyrins. Auch aus be-



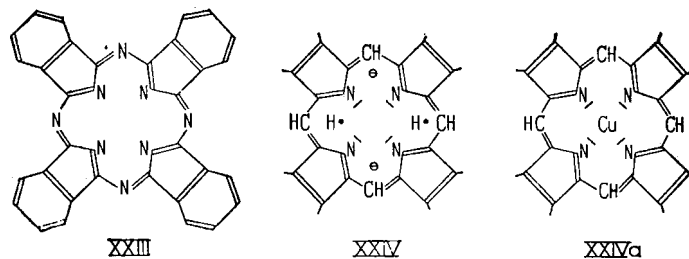
stimmten Urethan-pyrrol-aldehyden (XIX) konnte in direkter Reaktion durch Verkochen in Chinolin oder Pyridin mit Natronlauge — natürlich wieder über das Di-urethan-pyrromethen — symmetrisches Di-imidoporphyrin gewonnen werden. — Ebenso liefern gewisse „autoxydierte“ Pyrrolurethane, die man beim Curtiuschen Abbau der in 5-Stellung carboxylieren Trialkylpyrrole erhält und denen die allgemeine Struktur XX zukommen dürfte, beim Erhitzen in Phenylhydrazin Di-imido-(-aza-)ätioporphyrin⁴⁵).

Während die Synthese eines Tri-imido-(-aza-)porphyrins noch nicht gelungen ist, sind verschiedene Tetra-imido-porphyrine dargestellt worden⁴⁴). So wurde durch Verseifen des 3-Methyl-4-äthyl-pyrrol-2,5-diisocyanats (XXI) mit Alkali Tetra-imido-(-aza-)ätioporphyrin erhalten. Selbstverständlich entstand dabei das Gemisch der vier Isomeren. In interessanter Reaktion konnte Tetra-imido-ätioporphyrin auch direkt aus Opsopyrrol (3-Methyl-4-äthyl-pyrrol) erhalten werden⁴⁶), u. zw. durch Zusatz von Brom in Chloroform zu einer mit Ammoniak gesättigten Chloroform-Lösung des Pyrrols. — Alle diese Reaktionen zeugen wieder für die große Bildungstendenz des Porphyrin-Systems.

Bei den Imido-(bzw. aza-)porphyrinen nimmt die Basizität mit dem Eintritt der tertiären N-Atome ab, es steigt also die Salzsäure-Zahl. Metallkomplexe werden leicht gebildet. — Die Farbe geht immer mehr vom Rot der Porphyrine ins Violett über, da die C=N-Gruppe einen starken Chromophor darstellt. Entsprechend ändert sich auch das Absorptionsspektrum. Die Maxima der Absorptionsbanden haben ungefähr die gleiche Lage wie bei den Porphyrinen, jedoch sind die Intensitäten, besonders der Bande bei 6200 Å, stark erhöht (A. Stern u. F. Pruckner⁴⁷).



Nachdem R. P. Linstead festgestellt hatte, daß die Voraussetzung zur Bildung der „makrocyclischen Farbstoffe“ vom Typ der Phthalocyanine die allgemeine Atomanordnung (XXII) ist, versuchte er auch die Übertragung der Phthalocyanin-Reaktion auf das Diphenyl-maleinsäure-dinitril und dessen p-Dinitro-Derivat. Tatsächlich gelang es auch, über die Mg-Komplexsalze das Octa-phenyl-tetra-aza-porphyrin und das Octa-p-nitrophenyl-tetra-aza-porphyrin⁴⁸) darzustellen. Die 8 Phenyl-Reste bedingen eine wesentliche Farbvertiefung gegenüber den alkylsubstituierten Tetra-aza-porphyrinen, u. zw. sind die beiden Produkte grün gefärbt. Während die Aza-porphyrine bisher nur nach den Synthese-Prinzipien der Porphyrine dargestellt worden sind, sind sie nun auch, wie diese letzteren Synthesen zeigen, nach dem Darstellungsprinzip der Phthalocyanine zugänglich.



Im Hinblick auf die Schichtliniendiagramme der Elektronendichten beim Phthalocyanin und einem seiner Metallkomplexsalze⁴⁹), durch die der Nachweis erbracht ist, daß die beiden Imin-Wasserstoffe des 16-Ringes nicht fixiert sind und das Metallatom innerhalb des 16-Ringes zentral angeordnet ist, diskutiert R. P. Linstead^{49, 49a}) für Phthalocyanin u. a. die Formel XXIII mit dem Einwand, daß die beiden Imin-Wasserstoffe nicht „definiert gebunden unterzubringen“ sind. In einer neuen Betrachtung hat nun F. Endermann⁴²) Formel XXIV für das Phthalocyanin entwickelt, die den chemischen und physikalischen Befunden weitgehend gerecht wird. Sie wurde durch Einsetzen der einsamen Elektronenpaare an den N-Atomen erhalten. Die beiden Imin-Wasserstoffe der alten Formel sind jetzt zwei Protonen. Zugehörig zum 16-Ring sind noch zwei Einzelelektronen, die sich bei Komplexbildung mit dem zweifach positiv geladenen Metallion verbinden. Die neue Formel wurde auch auf Aza-porphyrine und Porphyrine und deren Komplexsalze (XXIVa) übertragen. Im Gegensatz zur alten Porphyrin-Formel mit 11 Doppelbindungen enthält die neue Formel 12 Doppelbindungen, von denen 8 auf den inneren Ring kommen. Damit ist die Forderung nach einer möglichst symmetrischen Anordnung im Ring erfüllt.

Eingeg. 1. März 1943. [A. 11.] **Schluß folgt.**

⁴²) H. Fischer u. F. Endermann, Liebigs Ann. Chem. **531**, 245 [1937].

⁴³) Z. physik. Chem. Abt. A, **178**, 420 [1937].

⁴⁴) J. H. Cook u. R. P. Linstead, J. chem. Soc. [London] **1937**, 929.

⁴⁵) J. M. Robertson, ebenda **1935**, 615; **1936**, 1195; R. P. Linstead u. J. M. Robertson, ebenda **1936**, 1736.

^{46a}) Vgl. hierzu auch F. Haurowitz, Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 1404 [1938].