

DIE CHEMIE

(Angewandte Chemie, Neue Folge)

56. Jahrgang, Nr. 27/28, Seiten 185—200, 10. Juli 1943

Fortschritte der Chemie der Pyrrole

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

Inhalt: IV. Gallenfarbstoffe. — V. Das Pentdyopent-Problem —
VI. Chlorophyll.
(Schluß von S. 174.)

IV. Gallenfarbstoffe.

In den letzten Jahren ist hauptsächlich auf dem Wege der Synthese wichtiger Gallenfarbstoffe⁶⁰⁾ ein genauer Einblick in die Struktur dieser Verbindungen gewonnen worden. Vor allem konnten die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Farbe bei den Bilirubinoiden geklärt werden. Wie das vor-

Grundgerüst	Typ	Lösungsfarbe		Zn-Komplexsalz Fluoreszenz
		neutral	sauer	
	Urobilinogen Stereobilinogen	farblos	farblos	—
	Urobilin Stereobilin	gelb	orange	grün
	Dihydromesobilirubin	gelb	orange	—
	Mesobilirhodin Mesobiliviolin Mesobilirubin Bilirubin	rot rot gelb	rot-violett violett orange	gelbgrün rot —
	Glaukobilin Biliverdin	blau	grün	—

Die Klammern kennzeichnen den Chromophor.

Die β -Substituenten sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

stehende Schema zeigt, ist für den Charakter eines Bilirubinoids ausschlaggebend die Anordnung der Brücken-Methin- und -Methylen-Gruppen. Die Hydrierungsstufe der Brücken bestimmt Anlage und Größe des Chromophors im Bilirubinoid.

1. Mechanismus der Gmelinschen Reaktion.

Auf diesen Ergebnissen fußend, konnte in den letzten Jahren die Bearbeitung der Umwandlungsreaktionen der Gallenfarbstoffe in Angriff genommen werden, und zwar im besonderen die Untersuchung des Mechanismus der „Gmelinschen Reaktion“

Diese Reaktion ist von F. Tiedemann u. L. Gmelin⁶¹⁾ vor über hundert Jahren zum qualitativen Nachweis des Bilirubins in Galle, Serum und Harn eingeführt worden. Charakterisiert ist die Reaktion durch ein Farbspiel, das bei der Einwirkung von Oxydationsmitteln, speziell einem Gemisch von Salpetersäure und salpetriger Säure, auf Lösungen von Bilirubin (bzw. Mesobilirubin) beobachtet wird. Dabei schlägt die gelbe Farbe des Bilirubins (bzw. Mesobilirubins) über Grün nach Blau, Violett, Rot, Orange wieder nach Gelb um. Am besten ist die Reaktion an den Estern in Chloroform-Lösung demonstriert.

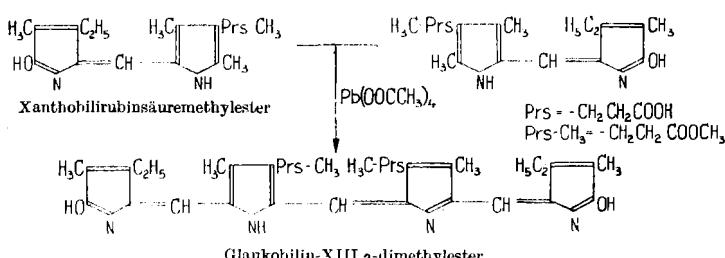
⁶⁰⁾ Vgl. Zusammenfassung über Gallenfarbstoffe: W. Siegel, diese Ztschr. 58, 397 [1940], sowie W. Siegel: Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe (L. Zechmeister), Bd. 3, Wien 1939 (Verlag J. Springer); vgl. auch H. Fischer u. H. Orth: Die Chemie des Pyrrols, Bd. II, S. 621.

⁶¹⁾ Die Verdauung nach Versuchen, Leipzig-Heidelberg 1826, Bd. 1, S. 80.

Nachdem schon früher nachgewiesen werden konnte, daß der Grünstufe des Gmelinschen Testes das Biliverdin bzw. Glaukobilin zugrunde liegt, ist somit für diese erste Stufe der Reaktion eine Dehydrierung des Bilirubinoids an der α -CH₂-Brücke und einer der benachbarten Imino-Gruppen anzunehmen. Dabei wird ein System fortlaufend konjugierter Doppelbindungen geschaffen, das mit der Vielzahl der möglichen Grenzanzordnungen die tiefe Färbung und die reaktive Eigenart des Biliverdins und Glaukobilins bedingt.

Die Blaustufe der Gmelinschen Reaktion erwies sich als ein Gemisch der grünen (sauren) Lösung des Glaukobilins (bzw. Biliverdins) und der violetten Lösung einer im neutralen Medium roten Substanz. Diese stellt, wie weiter gezeigt werden konnte, nur einen Vertreter einer größeren Gruppe von roten Bilirubinoiden dar, die fast sämtlich ein rotfluoreszierendes Zink-Komplexsalz mit einer scharfen Absorptionsbande bilden. Für diese Gruppe wurde die allgemeine Bezeichnung „Mesobilipurpurine“ (bzw. „Bilipurpurine“) eingeführt. Zur Unterscheidung der einzelnen Typen wird jeweils das Maximum der Hauptabsorptionsbande des Zink-Komplexsalzes der Bezeichnung angefügt. Diese Bilirubinoide sind es, die der violetten Phase des Gmelinschen Testes zugrunde liegen.

Bei den neueren Untersuchungen über den Chemismus der Gmelinschen Reaktion^{62, 63)} wurde als Modellsubstanz das symmetrische Glaukobilin-XIII, α verwendet. Es wurde in neuartiger Reaktion aus Xanthobilirubinsäure-methylester mittels Bleitetraacetat dargestellt, wie die folgende Formulierung zeigt. In dieser Umsetzung kommt besonders deutlich die große Tendenz zur Bildung der Bilirubinoide zum Ausdruck.

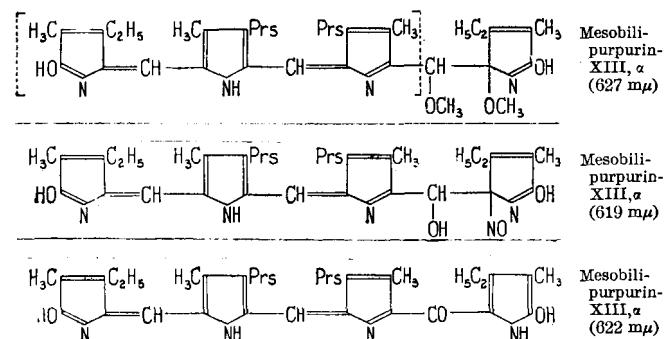


Im weiteren Verlauf der Gmelinschen Reaktion wurde festgestellt, daß nach Erreichung der Glaukobilin-Stufe das Wesen der Umsetzung in einer Anlagerung besteht. So wurde bei einer neuartigen Ausführung der Reaktion mittels Brom-Methanol⁶⁴⁾ das Mesobilipurpurin-XIII, α (627 m μ) erhalten, das sich vom entsprechenden Glaukobilin durch die Anlagerung zweier Methoxyl-Gruppen an eine der außenständigen Brücken-Doppelbindungen ableitet. Auch bei der Durchführung der

⁶²⁾ W. Siegel u. W. Fröwis, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 267, 37 [1940].

⁶³⁾ W. Siegel u. E. Grams, ebenda 267, 49 [1940].

Gmelinschen Reaktion mit HNO_3 — HNO_2 wurde bei der Bildung des Mesobilipurpurins-XIII, α (622 m μ) als Zwischenstufe ein Anlagerungsprodukt von HNO_2 an Glaukobilin isoliert, u. zw. das Mesobilipurpurin-XIII, α (619 m μ).

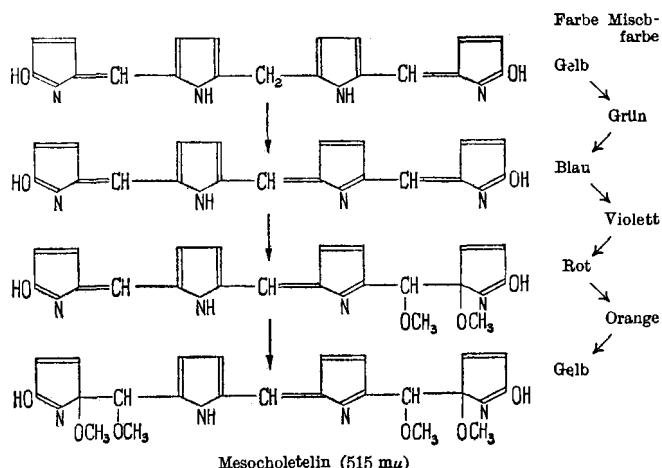


Die Klammern grenzen den Chromophor ab.

Da diese Mesobilipurpurine (bzw. Bilipurpurine) in allen Eigenschaften, vor allem in der Lichtabsorption und der Röntgenfluoreszenz ihrer Zink-Komplexsalze, dem Mesobiliviolin⁵⁴⁾ außerordentlich ähnlich sind, müssen sie auf Grund der bisherigen Erfahrungen den gleichen Chromophor besitzen wie dieses. Beim Mesobiliviolin umfaßt der Chromophor nur noch drei Pyrrol-Kerne, der Kern IV (vgl. S. 185) ist durch die $-\text{CH}_2-$ -Gruppe von der Farbgebung ausgeschaltet, bei den Purpurinen durch die Brücken $-\text{CH}-$ $-\text{CH}-$ und $-\text{CO}-$. Der Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme ist durch die Eigenschaften der synthetischen Tripyrrine⁵⁵⁾, im besonderen des Trypyrrens XXV⁵³⁾, erbracht. Diese Verbindungen haben die Eigenschaften der Mesobilivioline bzw. Mesobilipurpurine,

Die nochmalige Einwirkung von Brom-Methanol auf das Mesobilipurpurin-XIII, α (627 m μ) führte unter weiterer Addition zweier $-\text{OCH}_3$ -Gruppen zu dem Meso-cholesterol-XIII, α (515 m μ), dessen Chromophor dem des Urobilins entspricht. Tatsächlich gleicht es in seinen äußereren Eigenschaften dem Urobilin, auch in der Grünfluoreszenz seines Zink-Komplexsalzes.

Auf Grund dieser Ergebnisse gilt für den Mechanismus der *Gmelinschen* Reaktion in der Ausführung mit Biom-Methanol das folgende Formelschema:

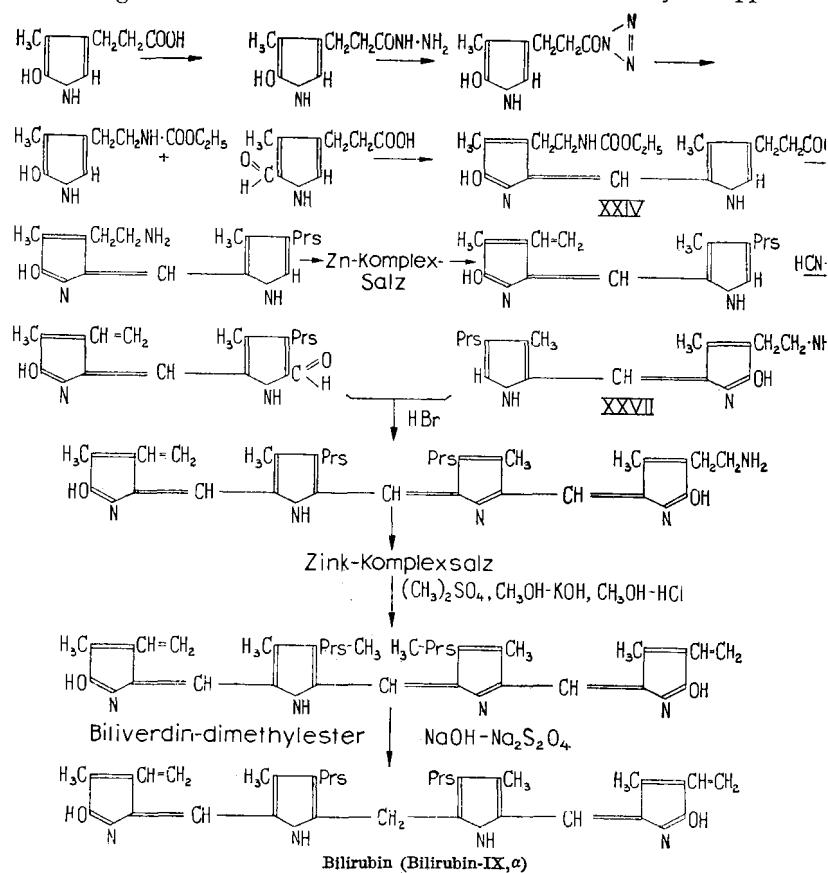


2. Synthese des Bilirubins.

Das erste im Organismus faßbare Abbau- oder besser Umbauprodukt des Hämatins bzw. Häms ist das Bilirubin. Es ist im Gallensekret enthalten und geht leicht durch Dehydrierung in das grüne Biliverdin über.

Nachdem nach den Untersuchungen von *H. Fischer* u. Mitarb., die sich mit Unterbrechungen über den Zeitraum von 1912—1931 erstreckten, im Jahre 1932 (*W. Siedel* u. *H. Fischer*⁵⁶) der Beweis des unsymmetrischen Baues des Bilirubins und damit seine direkte Ableitung vom Blutfarbstoff erbracht worden war, wurde die Totalsynthese in Angriff genommen. Waren in der Zwischenzeit auch durch die Synthese der Meso-Bilirubinoide (Mesobilirubin, Glaukobilin, Urobilin usw.⁵⁰) für den allgemeinen Aufbau der Bilirubinoide wesentliche Erkenntnisse gewonnen worden, so war noch das Problem des Einbaues der beiden β -Vinyl-Gruppen zu lösen.

Die Versuche, diese Vinyl-Gruppen wie bei der Synthese des Hämins über die Acetyl-Gruppen zu erhalten, scheiterten. Dagegen gelang es H. Fischer u. H. Plieninger⁵⁷), die beiden Vinyl-Gruppen ausgehend von Propionsäurehydrazid-Resten über die Äthylamino-Gruppen und deren Hofmannschem Abbau zu gewinnen, wie es bei Porphyrinen bereits mit Erfolg durchgeführt war⁵⁸). In einzelnen wurde folgender Weg eingeschlagen: Der Ester der Oxy-opsopyrrol-carbonsäure (s. u.) wurde über das Hydrazid und das Azid in das Urethan übergeführt, das mit Opsopyrrol-carbonsäurealdehyd alkalisch⁵⁸) zum Pyromethen XXVI kondensiert wurde. Durch Erhitzen dieses Pyromethens mit konz. Natronlauge wurde das entsprechende Pyromethen-amin erhalten. Hierauf wurde das Zink-Komplexsalz dieses Pyromethen-amins auf dem Wege der erschöpfenden Methylierung mit Dimethylsulfat in Natronlauge oder mit Jodomethyl in methanolischer Kalilauge in die Vinylneoxanthobilirubinsäure übergeführt. Als zweite Pyromethen-Komponente wurde das Kondensationsprodukt von Opsopyrrol-carbonsäurealdehyd mit 3-Methyl-4-äthylurethan-5-oxy-pyrrol angewandt. Letzteres war aus dem Isooxy-opsopyrrol-carbonsäureester über das entsprechende Azid dargestellt worden. Nachdem dieses Pyromethenurethan in das Pyromethenamin (XXVII) übergeführt worden war, wurde es mit dem Aldehyd der Vinyl-neoxanthobilirubinsäure mit HBr—CH₃OH (wie bei der Synthese des Glaukobilins) kondensiert. Das so erhaltene Biliirubinoid wurde dann in Form seines Zink-Komplexsalzes erneut der erschöpfenden Methylierung unterworfen. Es wurde so die zweite Vinyl-Gruppe



⁵⁴) W. Siedel u. H. Möller, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **264**, 64 [1940].
⁵⁵) H. Fischer u. H. Reitnecker, ebenda **259**, 83 [1939]; vgl. auch Anm.⁵³.
⁵⁶) Dissertation, Würzburg, T. H. München, 1949.

⁵⁶) Dissertation Winkler, T. H. München 194

⁵⁷⁾ Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. Ebenda **274**, 231 [1942].

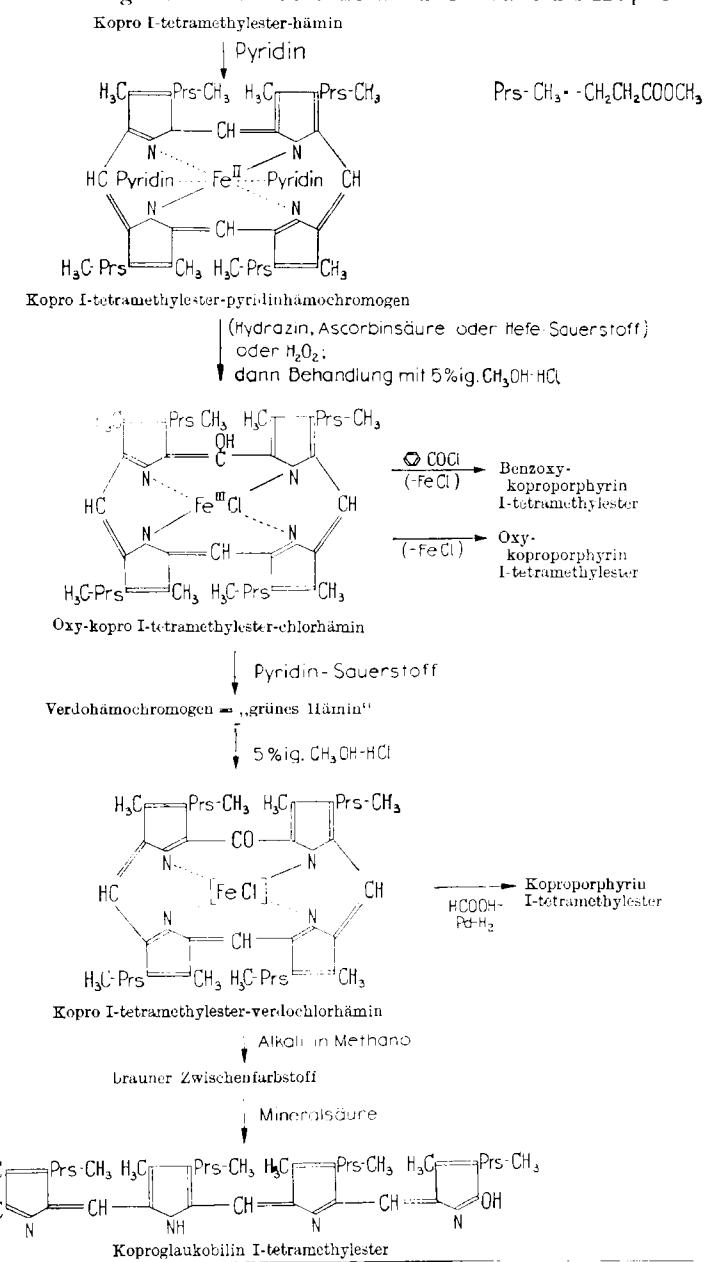
^{57a)} H. Fischer u. E. Haarer, ebenda 229, 55 [1934].

⁵⁸⁾ H. Plieninger u. H. Lichtenwald, ebenda 273, 206 [1942].

erzeugt. Damit war die Synthese des unsymmetrischen Biliverdins (Biliverdin IX α) bzw. seines Dimethylesters durchgeführt. Durch Reduktion mit Zn-Eisessig oder NaOH—Na₂S₂O₄ wurde daraus das Bilirubin IX α dargestellt und somit dessen Totalsynthese zu Ende geführt. — Wenn diese Synthese auch keine neuen Aufschlüsse über Strukturprobleme der Gallenfarbstoffe mehr erbrachte, so stellt sie doch einen neuen Höhepunkt in der Synthese natürlicher Pyrrol-Farbstoffe dar.

3. Aufspaltung des Porphyrin-Ringes, Mechanismus der Gallenfarbstoffbildung.

Nachdem von *H. Fischer* u. *F. Lindner*⁵⁹⁾ bei Einwirkung von Hefe oder Leberbrei auf eine Pyridin-Lösung von Häm in die Bildung blaugrüner Farbstoffe beobachtet worden war, fanden *O. Warburg* u. *E. Negelein*⁶⁰⁾, daß sich beim Einleiten von Sauerstoff in eine hydrazin-haltige Pyridin-Lösung von Häm in ein „grünes Häm“ bildet. Die gleiche Umwandlung stellten *P. Karrer*, *H. v. Euler* u. *H. Hellström*⁶¹⁾ bei Einwirkung von Ascorbinsäure auf Häm fest. *R. Lemberg*⁶²⁾ konnte dann zeigen, daß diese „grünen Häm“ mit Methanol-Salzsäure in einen Gallenfarbstoff vom Typ des Biliverdins überführbar waren. Seitdem ist das Problem der Aufspaltung des Porphyrin-Ringes zu Bilirubinoiden eingehend bearbeitet worden. Insbes. wurde versucht, durch Fassung kristallisierter Zwischenprodukte den Chemismus der Aufspaltung zu klären⁶²⁾. Erst durch die Untersuchungen von *H. Fischer* u. *H. Libowitzky*⁶³⁾ konnte ein genauerer Einblick in den Ablauf des Prozesses gewonnen werden. So wurde im Falle des Kopro I-



⁵⁹⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **153**, 54 [1925].
⁶⁰⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 1816 [1930].
⁶¹⁾ Ark. Kem. Mineral. Geol., Ser. B **11**, Nr. 6, 5 [1933].
⁶²⁾ Biochemic. J. **29**, 1322 [1935].
⁶³⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **251**, 198 [1938]; **255**, 210 [1938].

tetramethylester-häm in, das wegen seiner Symmetrie als Modellsubstanz besonders geeignet war, festgestellt, daß bei Einwirkung eines oxydierenden-reduzierenden Systems bei Anwesenheit von Pyridin aus dem zuerst gebildeten Kopro I-ester-pyridinhämochromogen unter Grünfärbung ein sog. Verdohämochromogen entsteht, in völliger Analogie zu der oben beschriebenen Umwandlung des Häm in.

Das Zusammentreffen einer Reduktions- und einer Oxydationskomponente bei diesem Prozeß, die das Auftreten von Hydroperoxyd verursachen könnten, führt zur Verwendung von verdünnter H_2O_2 -Lösung in Pyridin als Oxydationsmittel für das Kopro I-ester-pyridinhämochromogen. Nach Behandlung der hierbei auftretenden grünen Substanz mit 5%iger methylalkoholischer Salzsäure konnte ein kristallisiertes Oxykopro I-esterchlorhäm in⁶⁴⁾, das eine Oxy-Gruppe an einer Methin-Brücke trägt, als Zwischenprodukt isoliert werden. Durch Zugabe von Benzoylchlorid zu der Pyridin-Lösung nach beendeter Oxydation konnte nach Entzischen der Benzoylkoproporphyrin I-tetramethylester erhalten werden. Die Eisen-Abspaltung aus dem Oxy-kopro I-tetramethylester-chlorhäm in führte direkt zum Oxy-kopro-porphyrin I-tetramethylester, der durch dunkelblaue Lösungsfarbe und große Lichtempfindlichkeit ausgezeichnet ist. Wird das Oxy-kopro I-tetramethylester-chlorhäm in in Pyridin mit Sauerstoff geschüttelt, so resultiert ein Farbstoff mit dem charakteristischen Spektrum eines „grünen Häm“ oder Verdohämochromogens, wie diese Stufe von *R. Lemberg* bezeichnet worden ist. Durch vorsichtige Behandlung mit 5%iger methanolischer Salzsäure konnte das kristallisierte Kopro I-ester-verdohlorhäm in erhalten werden⁶⁴⁾. Dagegen gelang es nicht, den ihm zugrunde liegenden Fe- und Cl-freien Pyrrol-Farbstoff zu isolieren, und zwar infolge seiner Unbeständigkeit. Mittels Alkali und anschließender Behandlung mit methanolischer Salzsäure wurde über eine braune Zwischenphase hinweg die Überführung des Kopro I-ester-verdohlorhäm in in Koproglaukobilin I-tetramethylester bewirkt.

Nachdem *E. Stier*⁶⁵⁾ in neueren Untersuchungen die Überführung von Kopro I-ester-verdohlorhäm in in Koproporphyrin I-tetramethylester durch Hydrierung mit $Pd - H_2$ in Ammoniaksensäure gelungen war, war der endgültige Beweis erbracht, daß bei dem Prozeß der Porphyrin-Aufspaltung in der Stufe des „grünen Häm“ noch das intakte Porphyrin-Gerüst vorliegt.

Von *E. Stier* wurden die Versuche auch noch auf Mesohäm in, Protohäm in, Rhodohäm in und Phyllohäm in ausgedehnt. Es zeigte sich dabei, daß in der Endphase des Aufspaltungsprozesses oft Komplikationen eintreten können und Bilirubinoiden vom Typ der Bilipurpurine entstehen⁶³⁾. Allgemein konnte festgestellt werden, daß die Leichtigkeit des Überganges der „grünen Häm“ in Gallenfarbstoffe in starker Abhängigkeit von dem mehr oder weniger symmetrischen Bau der zugrunde liegenden Porphyrine steht⁶⁶⁾.

Das Problem der Stellung der OH-Gruppe in den unsymmetrischen Oxychlorhäm inen ist noch ungeklärt. Nach der Aufspaltung von Deuterohäm in und Tetramethylhämatoporphyrin-Fe-Salz in guter Ausbeute zu Glaukobilinen gelang es auch, den Pyröhäm in-Ring zu sprengen und damit zum erstenmal einen Gallenfarbstoff mit den Seitenketten eines Chlorophyllporphyrins darzustellen⁶⁷⁾.

Überträgt man diese Ergebnisse auf physiologische Verhältnisse, so muß man annehmen, daß das Oxyhäm in IX oder dessen Häm und das Verdohäm in IX (bzw. sein Häm) statt mit Pyridin mit Globin verbunden sind. Untersuchungen nach dieser Richtung und vor allem über die gekoppelte Oxydation von Hämoglobin mit Ascorbinsäure sind von *R. Lemberg* u. Mitarb.⁶⁸⁾ durchgeführt worden. Sie haben ebenfalls zu einem grünen Produkt, dem Verdohämoglobin, geführt. — Diesem Verdohämoglobin wurde in neuerer Zeit besondere Aufmerksamkeit zugewandt. Man hat erkannt, daß es im strömenden Blut auftritt bei Einwirkung verschiedener „Blutgifte“, wie Phenylhydrazin, Sulfanilamid, Hydroxylamin, Chloral u. a.^{69), 70)}. Wird dem Organismus vermehrt Hämoglobin zum Abbau angeboten, so kann das Auftreten von Verdohämoglobin im Serum beobachtet werden. Ebenso wurde Verdohämoglobin aus Leberextrakt, Katalase, Schweineserum und Schweine-Erythrocyten dargestellt⁷¹⁾. Von *M. Kiese*⁷⁰⁾ ist eine Bestimmungsmethode für das Verdohämoglobin im Blute ausgearbeitet worden. — Identisch mit dem Ver-

⁶⁴⁾ *H. Libowitzky*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **265**, 191 [1940].

⁶⁵⁾ Ebenda **272**, 239 [1942]. ⁶⁶⁾ Ebenda **275**, 155 [1942]. ⁶⁷⁾ Ebenda **273**, 47 [1942].

⁶⁸⁾ *R. Lemberg*, *J. W. Legge* u. *W. H. Lockwood*, Biochemic. J. **33**, 754 [1939]; **35**, 329, 339 [1941]; *J. W. Legge* u. *R. Lemberg*, ebenda **35**, 353 [1941].

⁶⁹⁾ *W. Heubner*, Klin. Wschr. **19**, 265, 289 [1930].

⁷⁰⁾ *M. Kiese*, Naturwiss. **30**, 587 [1942], Klin. Wschr. **21**, 559 [1942], vgl. auch *R. Havemann*, Biochem. Z. **308**, 1 [1941], Klin. Wschr. **20**, 543 [1941].

⁷¹⁾ *R. Lemberg* u. *A. Wyndham*, J. Proc. Roy. Soc. New South Wales **70**, 343 [1937].

hämoglobin dürfte das „Pseudohämoglobin“ sein oder die sog. Fraktion E des „leicht abspaltbaren Bluteisens“, das *G. Barkan*⁷²⁾ aus Hämoglobin-Lösungen mit H_2O_2 in Gegenwart von Cyanid dargestellt hat.

4. Zur Bildung und Umwandlung des Bilirubins.

Im Hinblick darauf, daß der Abbau des Blutfarbstoffes zum Bilirubin physiologisch über Verdohämoglobin als Zwischenphase verläuft, hat *M. Engel*⁷³⁾ nunmehr versucht, die Gallenfarbstoffbildung in vivo quantitativ zu verfolgen. Als Maß für die Bildung des Verdohämoglobins (aus Rinder-Hämoglobin-Lösung mit Ascorbinsäure — O_2) bestimmte er das daraus abspaltbare Biliverdin. Er fand, daß maximal nur 10% des Häm-Anteils im Hämoglobin als Biliverdin gewonnen werden können und daß der größte Teil des Hb. primär zu anderen Abbauprodukten umgewandelt wird (vgl. Abschn. V.).

Das Bilirubin entsteht bei der Erythrocytolyse im reticuloendothelialen System, insbes. in den *Kupfferschen* Sternzellen der Leber. Mit dem Gallensekret gelangt es in den Darm und wird dort durch einen Bakteriensynergismus reduziert. Dabei resultieren Stercobilinogen und Urobilinogen⁶⁰⁾. *Tr. Baumgärtel*⁷⁴⁾ konnte nun kürzlich zeigen, daß diese biologische Bilirubin-Reduktion mit dem bakteriellen Cystin-Abbau verknüpft ist. Es wurde nachgewiesen, daß das anaerobe *Bact. verrucosus* im Coecum das Cystin der Nahrung bzw. der Taurocholsäure der Galle unter Bildung von Cystein reduziert. Der im Cystein locker gebundene Wasserstoff wird durch die Dehydrogenase des *Bact. coli* auf das Bilirubin übertragen, das damit zu Stercobilinogen reduziert wird. — Entgegen den bisherigen Auffassungen wurde von *Tr. Baumgärtel* festgestellt, daß bei der enteralen Bilirubin-Reduktion kein Urobilinogen entsteht, sondern nur Stercobilinogen. Es wird deshalb angenommen, daß das Urobilinogen nur auf extraintestinalem Wege, vor allem in der Leber, gebildet und schou mit der Galle in den Darmkanal ausgeschieden wird. Durch Rückresorption gelangt es in den Harn; normal nur in Spuren, unter pathologischen Verhältnissen vermehrt.

5. Neue Vorkommen von Gallenfarbstoffen.

In letzter Zeit gelang auch die Auffindung weiterer natürlicher Gallenfarbstoffe. So wurde von *H. Wieland* u. *A. Tartter*⁷⁵⁾ aus den Pieridenflügeln (Kohlweißling) ein blaues Chromoproteid (Pterobilin) isoliert, das bei Spaltung mit HCl ein Isomeres des Biliverdins lieferte. — *H. Junge*⁷⁶⁾ konnte blaue Farbstoffe vom Typ des Glaukobilins aus der Haut der Ligusterschwärmerraupe, der Laub- und Stabheuschrecke gewinnen. *H. Willstaedt*⁷⁷⁾ aus den grünen Gräten von bestimmten Seefischen.

V. Das Pentdyopent-Problem.

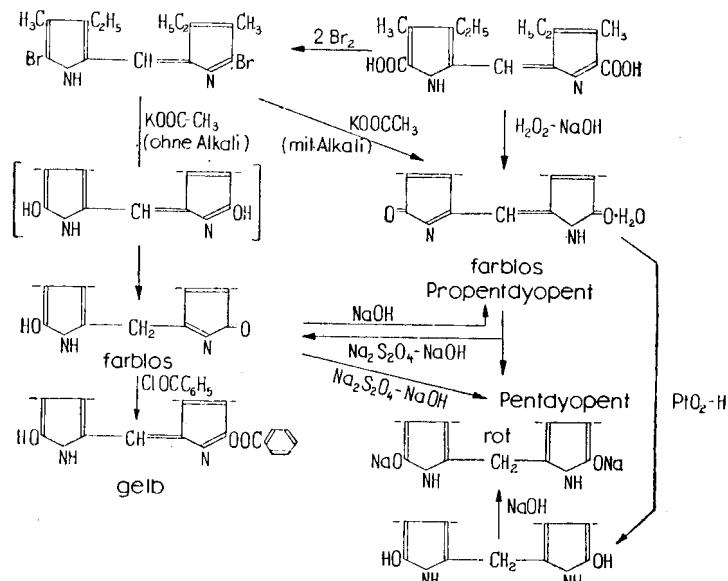
Mit den Gallenfarbstoffen in engem Zusammenhang steht eine Substanz, die 1870 von *B. J. Stokvis* und nochmals unabhängig davon 1934 von *K. Bingold*⁷⁸⁾ in pathologischen Harnen beobachtet worden ist und die bei Zusatz von reduzierenden Agentien ($Na_2S_2O_4$ in Kalilauge) Rotfärbung mit charakteristischer Absorptionsbande bewirkt. Entsprechend dem Maximum dieser Bande bei 525 m μ wurde der Vorgang als „Pentdyopent-Reaktion“ bezeichnet. Daß dieser Reaktion ein Abbauprodukt des Blutfarbstoffs zugrunde liegt, konnte *Bingold* durch Überführung von Bilirubin, Urobilin und Hämin mit H_2O_2 in ammoniakalischer Lösung in Pentdyopent beweisen.

Strukturchemisch wurde von *H. Fischer* u. *A. Müller*⁷⁹⁾ die Pentdyopent-Reaktion als eine Gruppenreaktion erkannt, bei der als Endprodukt eine Substanz mit Dioxy-pyrromethen-Struktur in Frage kommt. In neueren Untersuchungen gelangten *H. Fischer* u. *H. v. Dobeneck*⁸⁰⁾ zu einer weitgehenden Klärung des Problems. — Da der rote Farbstoff der Reaktion im Organismus nicht selbst auftritt, wurde vorgeschlagen, die Bezeichnung „Pentdyopent“ für diesen Farbstoff vorzubehalten, die Substanzen aber, die seine Bildung veranlassen, „Propentdyopente“ zu nennen.

Wie am Beispiel eines 4,4'-Dimethyl-3,3'-diäthyl-pyrromethens dargestellt werden soll, haben sich folgende Zusammenhänge ergeben: Wird das 5,5'-Dibrom-Produkt dieses Pyrro-

methens mit Kaliumacetat umgesetzt, so wird eine Substanz von der Zusammensetzung eines Dioxy-pyrromethens gebildet. Wird dagegen nach der Einwirkung des Kaliumacetats mit Natronlauge behandelt, so entsteht das Propentdyopent, das sauerstoff-reicher ist als das Dioxy-pyrromethen. Das Propentdyopent kann aber auch bei der Einwirkung von Hydroperoxyd in Natronlauge auf das entsprechende 5,5'-Dicarboxy-pyrromethen erhalten werden.

Während die Pyrromethene auf Grund der durchlaufend konjugierten Doppelbindungen Farbstoffe darstellen, sind die Produkte mit der Zusammensetzung der 5,5'-Dioxy-pyrromethene überraschenderweise farblos. Erst bei der Benzoylierung bzw. Acetylierung, bei der nur eine OH-Gruppe reagiert, tritt Gelbfärbung auf unter Übergang der Substanz in ein echtes Pyrromethen. Während beim Propentdyopent durch eine — in struktureller Form allerdings ungeklärte — Anlagerung eines Mols H_2O der Übergang des Pyrromethens in die farblose Stufe erzielt wird, geschieht dies beim Dioxy-pyrromethen wahrscheinlich durch eine Umlagerung. In einer Untersuchung über die Absorptionsspektren der Propentdyopente, Dioxy-pyrromethene und verwandter Pyrrol-Derivate konnten *F. Pruckner* u. *H. v. Dobeneck*⁸¹⁾ zeigen, daß die Propentdyopente im UV dieselbe typische Absorptionsbande aufweisen wie die Dipyrrylmethane. Die Dioxy-pyrromethene, d. h. ihre Unlagerungsformen, zeigen eine Absorption, die abweichend von der der Dipyrrylmethane eine Mittelstellung zwischen diesen und Dipyrrylmethenen einnimmt, während die acetylierten bzw. benzoylierten Verbindungen ein typisches zweibändiges Pyrromethen-Spektrum aufweisen.



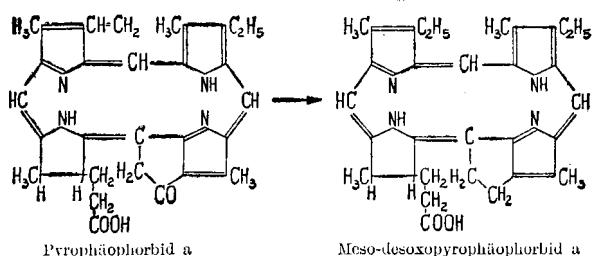
Das Propentyloperoxyd aus Bilirubin steht in naher Beziehung zum Mesobilifuscin, das bei der Natriumamalgam-Reduktion des Rohbilirubins neben dem Mesobilirubinogen als braune amorphe Substanz anfällt. Es wurde aus Neo- bzw. Iso-neoxanthobilisubinsäure durch Oxydation mittels Bleitetraacetat (W. Siedel u. H. Möller⁸³) erhalten und besitzt ebenfalls die Zusammensetzung eines α , α' -Dioxy-pyromethens. Entsprechend den Eigenschaften und dem Molekulargewicht könnte es ein polymeres Produkt darstellen. Es ist auch nicht ausgeschlossen, daß Wasserstoff-Bindungen für die auffälligen Eigenschaften der Substanz verantwortlich sind. — Außer gebunden konnte das Mesobilifuscin (als „Myobilin“) aus den Faeces von Myopathikern isoliert werden⁸⁴.

VI. Chlorophyll.

1. Optische Asymmetrie und Racemisierung von Chlorophyll-Derivaten.

Auf Grund der bisherigen Arbeiten konnte die Konstitution des Chlorophylls im Sinne der Formel XXVIII festgelegt werden⁸⁵. Entsprechend dieser Formel müßten die Chlorophylle 3 asymmetrische C-Atome besitzen. Wie jedoch u. a. durch die Teilsynthese des Methylphäophorbids a^{86a}), die zu einem mit analytischem Produkt identischen Material führte, bewiesen ist, scheidet das C-Atom in 10-Stellung als Asymmetriezentrum aus. Wahrscheinlich beruht dies auf der leichten Enolisierung der 9-Carbonyl-Gruppe. Somit kommen für die optische Aktivität der Chlorophylle und ihrer sämtlichen Derivate nur die C-Atome 7 und 8 in Frage, die durch die sog. „überzähligen“ H-Atome asymmetrisch geworden sind⁸⁶).

Während A. Stoll u. E. Wiedemann⁸⁷), die bei den Chlorophylle und Phäophorbiden geringe opt. Aktivität beobachteten, glaubten, eine leichte Racemisierung feststellen zu können, konnten H. Fischer u. A. Stern⁸⁸ die hohe Stabilität der aktiven Produkte nachweisen. Erst in neuester Zeit ist es H. Fischer u. H. Gibian⁸⁹ gelungen, auf chemischem Wege eine Racemisierung zu erreichen. Bei der Reduktion von aktivem Pyrophäophorbid a nach Wolff-Kishner im Pyridin wurde erstmals ein racemisches Meso-desoxopyrophäophorbid a erhalten. Auf denselben Wege gelang es dann auch, analyt. akt. Phyllochlorin in inaktives Mesophyllochlorin sowie analyt. akt. Rhodochlorin in inaktives Mesorhodochlorin überzuführen. Damit wurde die optische Aktivität der Chlorophylle auch auf rein chemischem Wege bewiesen.

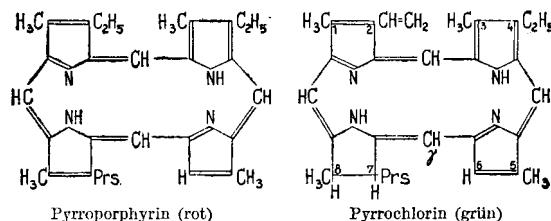


2. Chlorine, Purpurine, Neopurpurine und Chlorovioline (Farbe und Konstitution).

Ein anderes interessantes physikalisch-chemisches Problem bei den Chlorophyll-Derivaten haben wir in den Beziehungen zwischen Farbe und Konstitution. Als Beispiel sei hier die Reihe der Umwandlungsprodukte von den Chlorinen bis zu den Chloroviolinen gewählt.

Während die Chlorophyllporphyrine wie die Purpuryne des Blutfarbstoffs in Lösung rot gefärbt sind, tritt beim Übergang zu den entsprechenden Chlorinen, also bei Aufnahme der beiden H-Atome in 7,8-Stellung, Umschlag der Lösungsfarbe nach Grün und damit eine grundlegende Änderung im Spektrum ein. — Innerhalb der Chlorin-Reihe besteht jedoch

auch wieder starke Abhängigkeit von den vorhandenen chromophoren Gruppen. Diese sind in den Chlorophyll-Derivaten die Vinyl-Gruppe in 2-Stellung, die Formyl-Gruppe in 3-Stellung und die Substituenten in 6- und γ -Stellung. Tritt z. B. in

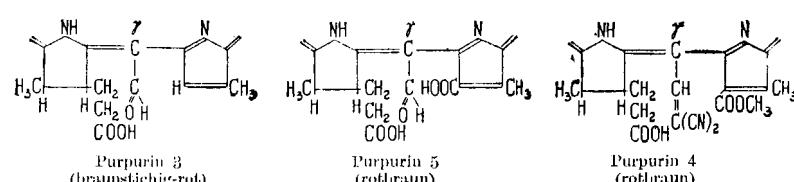


einem grünen Chlorin an die Stelle der 2-Äthyl-Gruppe ein Acetyl-Rest, so tritt Verfärbung nach Olivbraun ein. Eine Formyl-Gruppe statt der 3-Methyl-Gruppe bewirkt Rotbraunfärbung.

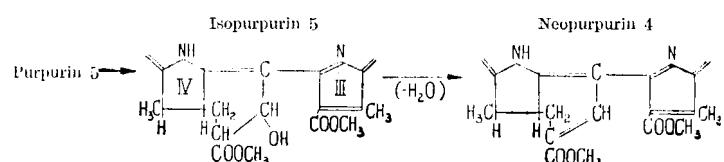
Besonders ausschlaggebend ist der Einfluß der Substituenten in γ -Stellung. Diese bewirken im Verein mit neuen Bindungsmöglichkeiten sowohl nach dem Propionsäure-Rest als auch nach der 6-Stellung hin das Auftreten neuartiger Chlorophyll-Farbstoffe. — Hier sind zuerst die Purpuryne⁹⁰ zu nennen. Sie sind dadurch ausgezeichnet, daß sie in γ -Stellung eine zum Chlorin-System konjugierte Doppelbindung besitzen,

u. zw. in Form der Gruppen $\text{---C}=\text{O}$ (Purpurin 3 und 5), ---COCOOCH_3 (Purpurin 7) oder $\text{---CH}=\text{C}(\text{CN})_2$ (Purpurin 4).

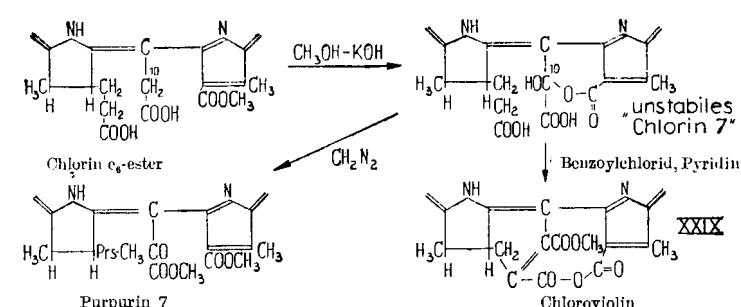
Durch das Hinzukommen des neuen Chromophors geht die Farbe der Chlorine dabei in Braun und Rotbraun über, wieder unter Ausbildung eines neuen spektroskopischen Typs.



Noch ausgeprägter ist der Effekt der Farbänderung, wenn die konjugierte Doppelbindung an der γ -Stellung noch in Beziehung zum Kern IV tritt. Es entstehen dann die sog. Neopurpuryne⁹¹. Wie das Formelschema zeigt, bildet sich bei Einwirkung von 5%iger methyl- oder propylalkoholischer KOH auf Purpurin 5 durch eine innere Aldolkondensation ein Isopurpurin⁹²). Dieses zeigt in Lösung grüne Farbe. Es ist sehr unbeständig und geht unter H_2O -Abspaltung in das Neopurpurin 4 über, das durch violette Farbe ausgezeichnet ist.



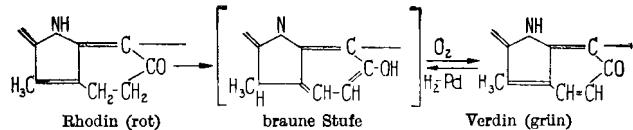
Allgemein entstehen die Purpuryne bei der Veresterung bestimmter Chlorine mit Diazomethan bzw. Methanol-Salzsäure. Diese hierbei in Frage kommenden Chlorine werden als „unstabile Chlorine“ bezeichnet. Es kommt ihnen die Struktur eines Lactons zu. Wird z. B. Chlorin e₆-methyl ester mit methanolischer Kalilauge behandelt, so erfolgt unter Oxydation am C-Atom 10 und Ringschluß die Bildung des „unstabilen Chlorins 7“. Bei Veresterung geht es in Purpurin 7 über (vgl. Formelschema).



⁸³) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **259**, 113 [1939].
⁸⁴) G. Meldeles, W. Siedel u. H. Möller, ebenda **259**, 137 [1939].
⁸⁵) Vgl. H. Fischer, Fortschritte der Chlorophyllechemie, Naturwiss. **28**, 401 [1940].
^{86a}) H. Fischer u. A. Oestereicher, Liebigs Ann. Chem. **546**, 49 [1940].
^{86b}) H. Fischer u. H. Wenderoth, ebenda **537**, 170 [1939].
⁸⁷) Helv. chim. Acta **16**, 307 [1933].
⁸⁸) Liebigs Ann. Chem. **519**, 58 [1935]; **520**, 88 [1935]. ⁸⁹) Ebenda **550**, 208 [1942].

Bei dem Versuch, die 10-Oxy-Gruppe mittels Benzoylchlorid umzusetzen, erhielten *M. Strell* u. *E. Iscimenler*⁹³⁾ wiederum einen neuartigen Farbstofftyp. Wegen der blau-violetten Lösungsfarbe wurde für diese Substanz die Bezeichnung Chloroviolin eingeführt. Wie die Untersuchungen ergeben, kommt diesem die Konstitution XXIX zu. Diese Umsetzung ist wieder bezeichnend für die ungewöhnlichen Reaktionsabläufe in der Chemie der Pyrrole und im besonderen der Chlorophyll-Derivate.

Besonders bemerkenswert ist bei der oben beschriebenen Purpurin-Darstellung die Beweglichkeit des H-Atoms am C-Atom 10. Diese leichte Aktivierbarkeit des Wasserstoffes liegt auch bei den Rhodinen vor, die man allgemein durch Ringschluß zwischen einem Porphyrin-β-propsionsäure-Rest und einer Brücken-Methin-Gruppe mittels Oleum erhält. Wie *H. Fischer* u. *C. G. Schröder*⁹⁴⁾ zeigen konnten, spielt sich beim Übergang der roten Rhodine in die grünen Verdine, der am besten durch Erhitzen in Pyridin mit Semicarbazidchlorhydrat erzielt wird, eine Dehydrierung im Sinne der folgenden Formulierung ab. Die intermediäre braune Stufe ist ein Isomerisierungsprodukt des Rhodins. Durch den Luftsauerstoff wird es zum Verdin dehydriert.



Abschließend sei zu dem Problem „Farbe und Konstitution“ auf die eingehenden Untersuchungen über die Lichtabsorption und die Konstitution der Chlorophyll-Derivate durch *F. Pruckner*⁹⁵⁾ verwiesen.

3. Protochlorophyll.

Die Frage nach der Entstehung des Chlorophylls in den grünenden Blättern hat selbstverständlich seit langem interessiert. Da mit wenigen Ausnahmen die Pflanzen nur im Licht ergrünen, nimmt man die Entstehung des Chlorophylls aus einer Vorstufe, dem Protochlorophyll, an. *N. A. Montevede* u. *W. N. Lubimenko* isolierten das Protochlorophyll aus den Schalen von Kürbissamen und *K. Noack* u. *W. Kießling*⁹⁶⁾ stellten die nahe Verwandtschaft zum Chlorophyll fest. Der Beweis der Konstitution ist dann von *H. Fischer* u.

⁹³⁾ Liebigs Ann. Chem. **553**, 53 [1942].

⁹⁴⁾ Ebenda **537**, 250 [1939].

⁹⁵⁾ Z. physik. Chem., Abt. A **180**, 321 [1937]; **187**, 257 [1940]; **188**, 41 [1941]; **190**, 101 [1942].

⁹⁶⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **193**, 97 [1930].

Mitarb.⁹⁷⁾ erbracht worden. Das Protochlorophyll stimmt strukturell mit dem Chlorophyll a überein, es fehlen lediglich die beiden H-Atome in 7,8-Stellung. Durch Einführung von Phytol und Magnesium in Vinyl-phäoporphyrin a₅ wurde das Protochlorophyll teilsynthetisch dargestellt.

4. Bacteriochlorophyll.

Neben der Konstitution der Chlorophylle a und b konnte in den letzten Jahren auch die eines weiteren natürlichen Chlorophylls aufgeklärt werden, u. zw. des Bacteriochlorophylls. Dieses findet sich in den schwefel-haltigen und schwefelfreien Purpurbakterien (Thiocystis und Rhodovibrio) und hat dort für die Assimilation die gleiche Bedeutung wie das Chlorophyll der Pflanzen.

Die Strukturaufklärung wurde von *K. Noack* u. *E. Schneider*⁹⁸⁾ begonnen. Sie stellten die Verwandtschaft zum Chlorophyll fest. Die Konstitution ist dann schließlich von *H. Fischer* u. *H. Mittenzwei*⁹⁹⁾ im Sinne der nebenstehenden Formel aufgeklärt worden.

Hinsichtlich der Lage der Doppelbindungen stellt die Formel natürlich nur eine der Grenzformen dar, die ja bei allen Pyrrol-Farbstoffen in großer Zahl möglich sind. Das Bacteriochlorophyll unterscheidet sich vom Chlorophyll a durch die Acetyl-Gruppe an Stelle der Vinyl-Gruppe und durch die beiden H-Atome in 3,4-Stellung. Diese beiden H-Atome sind noch lockerer gebunden als diejenigen in 7,8-Stellung. Sie können durch Chinon leicht abgespalten werden. Ihr Sitz ist durch Abbau des Bacteriochlorophylls mit CrO₃—H₂SO₄ und Untersuchung der einkernigen Bruchstücke neuerdings bewiesen worden.

Im Rahmen dieser Zusammenfassung war es nicht möglich, auf die Chromoproteide der Pyrrol-Farbstoffe einzugehen. Hinsichtlich der eisen-haltigen Fermente (Atmungsferment, Katalase, Peroxydase und Cytochrom) sei auf die 1941 erschienene Darstellung von *K. Zeile*¹⁰⁰⁾ verwiesen. *Eingeg. 1. März 1943. [A. 11.]*

⁹⁷⁾ *H. Fischer*, *H. Mittenzwei* u. *A. Oestereicher*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **257**, IV [1939].
⁹⁸⁾ Ebenda **228**, 221 [1934].

⁹⁹⁾ *H. Fischer* u. *J. Hasenkamp*, Liebigs Ann. Chem. **515**, 148; **519**, 42 [1935]; *H. Fischer*, *R. Lambrecht* u. *H. Mittenzwei*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **253**, 1 [1938]; *H. Fischer*, *H. Mittenzwei* u. *D. B. Hevér*, Liebigs Ann. Chem. **545**, 154 [1940]; *H. Mittenzwei*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **253**, 36 [1938]; **275**, 93 [1942].

¹⁰⁰⁾ Naturwiss. **29**, 172 [1941].

Versuche zur Verwertung von Sodaschlacke

Von Prof. Dr. A. DIETZEL, Dipl.-Ing. L. ILLING und Dr. C. NEUMANN

Mitteilung aus dem KWI für Silikatforschung, Berlin-Dahlem

Bei dem Entschwefeln des nach dem sauren Schmelzverfahren erzeugten Roheisens mit Soda fällt eine Sodaschlacke an, die aus dem flüssigen Eisen vor allem Schwefel, Eisen, Mangan, Silicium und Phosphor in Form ihrer Verbindungen, aus dem Schamottefutter Kieselsäure und Tonerde aufgenommen hat. Die Verwertung dieser in großen Mengen anfallenden Schlacke ist sowohl wegen ihrer wertvollen Bestandteile, vor allem des Alkalis, als auch wegen der lästigen Entwicklung von H₂S bei Lagerung auf der Halde empfehlenswert. Auf Verwendungsmöglichkeiten wurde schon verschiedentlich hingewiesen¹⁾. Vor mehreren Jahren (1939) befaßten auch wir uns laboratoriumsmäßig mit der Frage der Verwertung und Aufarbeitung der Sodaschlacke, besonders im Hinblick auf ihren Einsatz in den Silicat-Industrien.

Die uns zur Verfügung stehende Sodaschlacke, die in einem Magnetscheider von Eisen-Granalien befreit war, bestand aus:

SiO ₂ 35,5%	TiO ₂ 3,2%	MnO 9,5%	S 6,6%
Al ₂ O ₃ 3,4%	CaO 7,8%	P ₂ O ₅ 1,0%	Na ₂ O 21,2%
Fe ₂ O ₃ 6,8%	MgO 3,1%		

war also verhältnismäßig alkaliarm²⁾.

Die für die Glas- oder Emailtechnik wertvollen Bestandteile sind die Alkalien und das Manganoxyd, während

¹⁾ Zur Schwefel-Gewinnung s. *L. H. Diehl*, Stahl u. Eisen **41**, 845 [1921]; f. Rohphosphat-Aufschluß s. *A. Messerschmidt*, diese Ztschr. **51**, 197 [1938]; f. Email s. *M. Paschke*, Vortrag in Clausthal 1938, Emailware-Ind. **15**, 141 [1938]; f. Gläser s. *J. Enss*, Glas-techn. Ber. **20**, 200 [1942]; D. R. P. Anm. K. 158 863, *K. Möhl* u. *H. Hagedorn*.

²⁾ Es sei bemerkt, daß in der Zusammensetzung der Sodaschlacke beträchtliche Schwankungen vorkommen, so im Tonerde- und Eisenoxyd-Gehalt von etwa 3—6%, im Manganoxyd-Gehalt von 4—12% u. dgl., wodurch eine unmittelbare Verwertung erheblich erschwert wird.

der Sulfid-Schwefel und vielfach auch der Eisen-Gehalt stören. Sodaschlacke kann unmittelbar nur für solche Gläser oder Emails verwendet werden, die deutlich grün gefärbt sein können. Die übrigen Bestandteile (SiO₂, Al₂O₃, P₂O₅ usw.) nützen und schaden praktisch nichts, erhöhen aber die Frachtkosten. Da sowohl die Flaschenglas- als auch die Email-industrie für ihre dunkel gefärbten Erzeugnisse die billigsten, ortsnahmen Rohstoffe verwenden, wie Phonolith, Basalt, Granit, Pegmatit, unreinen Sand, Kalk usw., werden nur diejenigen Werke Sodaschlacke abnehmen können, die in der Nähe von Eisenhüttenwerken liegen.

Zur Verwertung der Sodaschlacke wurden folgende Wege geprüft:

- Einführung in gefärbte Gläser (Flaschengläser und Schwarzmäler),
- Einführung in Emails,
- Aufbereitung durch Auflösen bzw. Aufschließen zur Gewinnung von reinen Alkali-Salzen, Braunstein und gegebenenfalls Schwefel.

Verwendung zur Herstellung von Gläsern.

Um Schmelzschwierigkeiten (Blasenbildung) vorzubeugen, ist zunächst der erhebliche Gehalt an Sulfid-Schwefel beim Einschmelzen zu beseitigen. Dies gelingt durch Oxydation mit Natriumsulfat³⁾. Bei einem Versatz:

66,8 Gewichtsteile Sand	21,4 Gewichtsteile Natriumsulfat
18,3 Gewichtsteile Kalkstein	24,0 Gewichtsteile Sodaschlacke

³⁾ *J. Enss*, l. c.