

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.

927, Nr. 12 (Schlußheft). — Abteilung B (Abhandlungen) —

30. Dezember

457. Hans Fischer: Über Porphyrine und ihre Synthesen.

[Zusammenfassender Vortrag, gehalten auf Einladung des Vorstandes der Deutschen Chemischen Gesellschaft in Frankfurt a. M. am 1. Oktober 1927^{1).}]

(Eingegangen am 21. November 1927.)

Gießt man Blut in heißen, mit Kochsalz gesättigten Eisessig, so krystallisiert Hämin aus, der färbende Bestandteil des Hämoglobins. Hämin besitzt die Zusammensetzung $C_{34}H_{30}N_4O_4FeCl$, enthält außer Kohlen-, Wasser-, Sauer- und Stickstoff noch Eisen und Chlor. Hämin ist also ein Kunstprodukt, denn Hämoglobin selbst enthält kein Halogen. Im Hämoglobin ist nach der heute vorherrschenden Anschauung Hämochromogen enthalten, das Eisen in zweiwertigem Zustand enthält^{2).}

Beraubt man Hämin oder Hämochromogen seines Eisens, so entsteht Porphyrin^{3).} Je nach der Art der Säure, die man zur Abspaltung des Eisens verwendet, entstehen Porphyrine, die in der Zusammensetzung mehr oder weniger verschieden sind, an ihren charakteristischen spektroskopischen Erscheinungen leicht erkannt werden können und nach Zaleskis Methode⁴⁾ wieder in Eisenkomplexsalze, Hämine, rückverwandelbar sind, die in den spektroskopischen Erscheinungen dem oben erwähnten Hämin sehr ähnlich sind. Die Einführung des Eisens gelingt im allgemeinen glatt, so daß für die Strukturfragen, die uns hier interessieren, Hämine und Porphyrine gleichbedeutend sind.

Vom Hämin soll aus den bereits erörterten Gründen nur in großen Zügen, soweit es für das Verständnis des Ganzen notwendig ist, die Rede sein, und ich will mich im wesentlichen auf die Porphyrine beschränken, wie ich mich überhaupt nur schweren Herzens entschlossen habe, der ehrenvollen Aufforderung des Vorstandes der Deutschen Chemischen Gesellschaft, einen zusammenfassenden Vortrag über Porphyrine und ihre Synthesen zu halten, Folge zu leisten; das Arbeitsgebiet ist ein großes, und wenig ist bis jetzt zum Abschluß gelangt. Die Struktur des Porphinkerns, der den Porphyrinen und Häminen zugrunde liegt, ist noch nicht endgültig

¹⁾ Vor der Drucklegung November 1927 ergänzt.

²⁾ Zusammenfassende Berichte über Hämin und Porphyrine s. unter Willstätter und Stoll, Untersuchungen über Chlorophyll, Berlin, Springer 1913; R. Willstätter, Über Pflanzenfarbstoffe, B. 47, 2831 [1914]; W. Küster in Abtlg. I, Handb. d. chem. Arbeits-Methoden, Teil 8, Heft 2, Ifrg. 26, S. 200—350 [1921]; H. Fischer, Ergebn. d. Physiol. 15, 185 [1916]; H. Fischer, Farbstoffe mit Pyrrolkernen, Oppenheimers Handbuch d. Biochemie, 2. Aufl., 1, 351 [1923]; H. Fischer, Über Blutfarbstoff u. einige Porphyrine, Ztschr. angew. Chem. 38, 981 [1925].

³⁾ Hoppe-Seyler, Medizin.-chem. Unters. 1871, Heft 1—4.

⁴⁾ Zaleski, Ztschr. physiol. Chem. 48, 11 [1904].

bewiesen, die Synthese des Hämins steht noch aus. Sind so die Untersuchungen nach der chemischen Seite unvollkommen, so sind sie es nach der physiologischen erst recht. Wohl kennt man zahlreiche natürliche Porphyrine und ihre außerordentliche Verbreitung; wir haben sie sogar im Pflanzenreich⁵⁾ gefunden. Unter pathologischen Umständen kommen sie in größerem Maßstab vor. Auch waren sie in der Leiche des Porphyrin-Patienten Petry fast in sämtlichen Organen enthalten, Befunde, die neuerdings durch Untersuchungen von Geheimrat Borst und Dr. Königsdörffer auf histologischem und histochemischem Wege bestätigt und beträchtlich erweitert wurden.

E. Derrien⁶⁾ beschreibt häufiges Vorkommen der Porphyrine (mittels Fluorescenz-Reaktion erkannt) und findet sie vor allen Dingen bei jungen Säugetieren in den Teilen ihres Skeletts, die auf dem Wege der aktiven Knochenbildung sind. Ebenso interessant ist seine Feststellung über die Porphyrin-Anhäufung in der Harderschen Drüse von Nagetieren. Weiter werden Porphyrine in jugendlichen Pflanzen gefunden, besonders bei unzweckmäßiger Ernährung⁷⁾, und Hr. Dr. Königsdörffer hat sie in jugendlichen Blutkörperchen, sowie Embryonen im vierten Monat nachgewiesen.

Über die physiologische Bedeutung der Porphyrine können wir aber nur Vermutungen aussprechen. Möglicherweise dienen sie dem Organismus als Katalysatoren, denn nach Hausmann⁸⁾ sind die Porphyrine im Licht sehr wirksame Sensibilisatoren und steigern hierbei nach Gaffron⁹⁾ auch den Sauerstoff-Verbrauch.

Neuerdings hat auch Lippay¹⁰⁾ eine starke Beeinflussung der Kontraktibilität des quergestreiften Muskels unter der Einwirkung von Hämatoporphyrin im Licht beobachtet.

In meinem Vortrag will ich mich im wesentlichen auf die chemische Seite beschränken. Wir beginnen bei der Besprechung der Chemie des Hämins und der Porphyrine mit ihren Bausteinen. Es ist dies deshalb notwendig, weil für die Charakterisierung einzelner Porphyrine gerade die Spaltprodukte von großer Wichtigkeit sind, ebenso für die späteren Synthesen.

Die erfolgreichste Abbaumethode des Blutfarbstoffs wurde von Nencki¹¹⁾ in der Reduktion mit Eisessig-Jodwasserstoff gefunden. Nencki erhielt so aus Hämin Hämopyrrol, das er für einheitlich ansah und in Form einer Quecksilberchlorid-Verbindung und eines Pikrates isolierte. Daß bei der Reduktion auch saure Bestandteile entstehen, festgestellt zu haben, ist das Verdienst Pilotys¹²⁾. Piloty ersetzte die Eisessig-Jodwasserstoff-Methode Nenckis durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure und fand dabei Hämopyrrol-carbonsäure. Die Nenckische Methode wurde dann wieder

⁵⁾ H. Fischer und K. Schneller, Ztschr. physiol. Chem. **135**, 253 [1924]; H. Fischer und J. Hilger, Ztschr. physiol. Chem. **138**, 49, 288 [1924]; H. Fischer und H. Fink, Ztschr. physiol. Chem. **144**, 102 [1925], **150**, 244 [1925]; H. Fischer und J. Schwerdtel, Ztschr. physiol. Chem. **159**, 120 [1926]. ⁶⁾ C. 1924, II 2671.

⁷⁾ H. Fischer und F. Schwerdtel, Ztschr. physiol. Chem. **159**, 124 [1926].

⁸⁾ Grundzüge d. Licht-Biologie u. Licht-Pathologie (Urban & Schwarzenberg, 1923).

⁹⁾ Naturwiss. **13**, 859 [1925]; Biochem. Ztschr. **179**, 158 [1926]; B. **60**, 755 [1927].

¹⁰⁾ Klin. Wehschr. **1927**, Nr. 14.

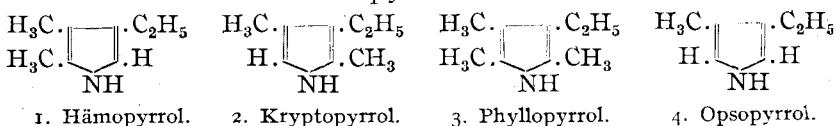
¹¹⁾ Eine ausführliche Geschichte des Hämopyrrols, insbesondere auch der älterer Literatur, s. Hahn, Ztschr. Biol. **64**, 141 [1914].

¹²⁾ Piloty, Über den Farbstoff des Blutes, A. **366**, 237 [1910].

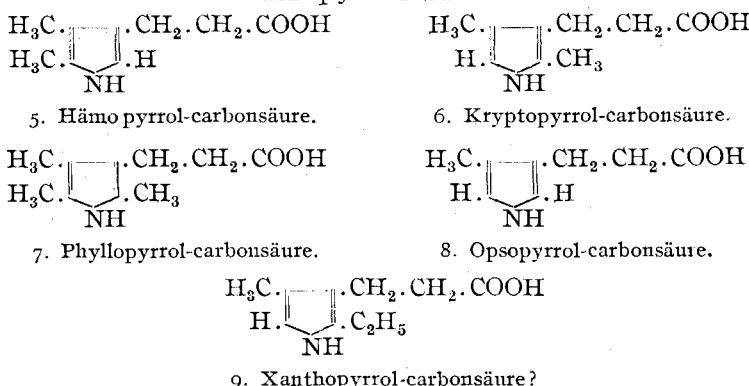
von neuem von Willstätter und H. Fischer eingeführt, später dann auch von Piloty angewandt, und es stellte sich bald heraus, daß das Hämopyrrol Nenckis keine einheitliche Verbindung war, sondern ein kompliziertes Gemisch. Auch die sauren Spaltprodukte erwiesen sich nach Untersuchungen von Piloty und H. Fischer und ihren Mitarbeitern als ein Gewirr von Pyrrol-Säuren. Wir geben zunächst die Formeln sämtlicher reduktiven Spaltprodukte des Hämins wieder:

Reduktive Spaltungsprodukte des Hämins.

Hämopyrrol-Basen:



Hämopyrrol-Säuren.



Aus den Formeln ersieht man zunächst die Analogie zwischen den basischen und den sauren Bestandteilen. Die Hämopyrrol-Säuren tragen lediglich Propionsäure-Reste an Stelle der Äthylgruppen der Hämopyrrol-Basen. Als prinzipiell neu tritt bei den Säuren nur die mit einem Fragezeichen versehene Xanthopyrrol-carbonsäure¹³⁾ Pilotys hinzu, die in einer α -Stellung eine Äthylgruppe trägt. Ihre Feststellung wäre für die Konstitutions-Auffassung des Blufarbstoffs von grundlegender Bedeutung; ob sie aber tatsächlich unter den Spaltprodukten vorkommt, ist sehr unwahrscheinlich. Methodisch bewährte sich zur Trennung der Hämopyrrole die fraktionierte Salz-Bildung mit Pikrinsäure und die fraktionierte Krystallisation der Pikrate nach Willstätter¹⁴⁾, für die Isolierung des Phyllopyrrols das Auskupplungsverfahren mit Diazobenzol-sulfonsäure¹⁵⁾, da Phyllopyrrol als tetrasubstituiertes Pyrrol nicht kupplungsfähig ist. Weiterhin zeigte

¹³⁾ Sie war die Hauptstütze für die Aufstellung meiner indigoiden Formel, denn die Entstehung des α -Äthylrestes, einer trisubstituierten Säure, war nur möglich bei Vorhandensein einer Brücke C—C.

¹⁴⁾ Zur Kenntnis des Hämopyrrols s. R. Willstätter und A. Stoll, Untersuchungen über Chlorophyll, Kap. 22; ferner H. Fischer und K. Eismayer, B. 47, 1820 [1914].

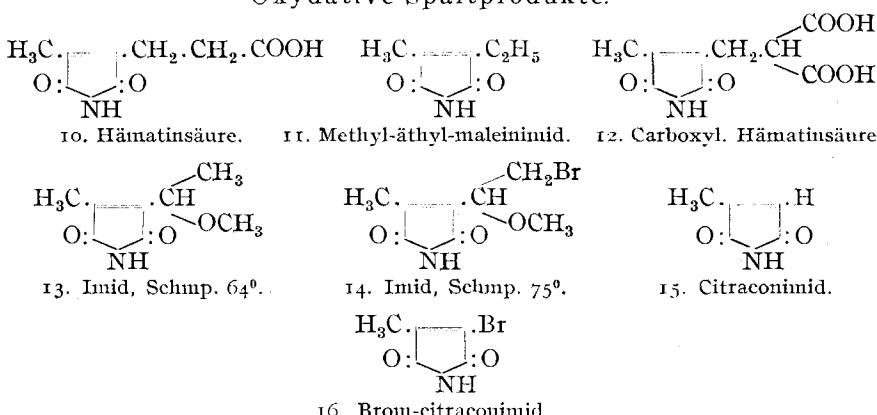
¹⁵⁾ H. Fischer und Bartholomäus, B. 45, 467 [1912].

es sich, daß in der Basizität zwischen tri-, tetra- und β,β' -disubstituierten Pyrrolen ein beträchtlicher Unterschied besteht. Aus ätherischer Lösung lassen sich Phyllo-, Hämato- und Kryptopyrrol glatt durch 10-proz. Salzsäure ausschütteln, während Opsopyrrol zurückbleibt. Die Trennung der Säuren kann nach der eben geschilderten Methode durchgeführt werden¹⁶⁾. Pilony¹⁷⁾ hat die Pikrate der Säuren zur Trennung benutzt. Aus den Pikraten können die Säuren dann nach H. Fischer und Bartholomäus¹⁸⁾ durch Zerlegen mit 25-proz. Salzsäure und Ausäthern der Pikrinsäure regeneriert werden. Die Pikrinsäure geht in den Äther, die Pyrrol-Säuren bleiben in der Salzsäure. Die beste Methode der Trennung gelingt nach einer Untersuchung mit Röse¹⁹⁾ durch Destillation der Ester der Säuren. Diese sind mit Hilfe von Methylalkohol-Chlorwasserstoff leicht zu erhalten. Nach der Destillation der Ester krystallisiert der Hämopyrrol-carbonsäure zum großen Teil aus; aus der Mutterlauge werden dann Krypto-, Phyllo- und der Rest des Hämopyrrol-carbonsäure-esters durch fraktionierte Salz-Bildung mit Pikrinsäure und Krystallisation der Pikrate getrennt. Bei der Veresterung geht die Opsopyrrol-carbonsäure zugrunde, deshalb müssen die Rohsäuren zuerst mit 12-proz. Salzsäure ausgeschüttelt werden. Im Äther bleibt dann die Opsopyrrol-carbonsäure zurück²⁰⁾ und kann leicht durch Eindampfen gewonnen werden.

Mit guter Ausbeute verläuft auch die alkylierende Spaltung des Hämats durch Erhitzen mit Alkoholaten auf 230° unter Druck, insbesondere mit Kaliummethylat. Man erhält so ausschließlich Phyllopyrrol und Phyllo-pyrrol-carbonsäure, ein Resultat, das die obigen Ergebnisse bestätigt²¹⁾.

Sehr wichtig ist die von Küster²²⁾ zuerst mit Erfolg ausgeführte Oxydation des Hämats und des Roh-Hämopyrrols, und der oxydative Abbau der Porphyrine hat für ihre Konstitutions-Ermittlung ganz allgemein wichtige Aufschlüsse gegeben. Folgende Formeln geben eine Übersicht über die bisher erhaltenen oxydativen Spaltprodukte:

Oxydative Spaltprodukte.



¹⁶⁾ H. Fischer und Treibs, A. **450**, 132 [1926].

¹⁷⁾ Pilony und Dormann, B. **45**, 2592 [1912].

¹⁸⁾ B. **45**, 1315 [1912]. ¹⁹⁾ H. Fischer und Röse, B. **47**, 791 [1914].

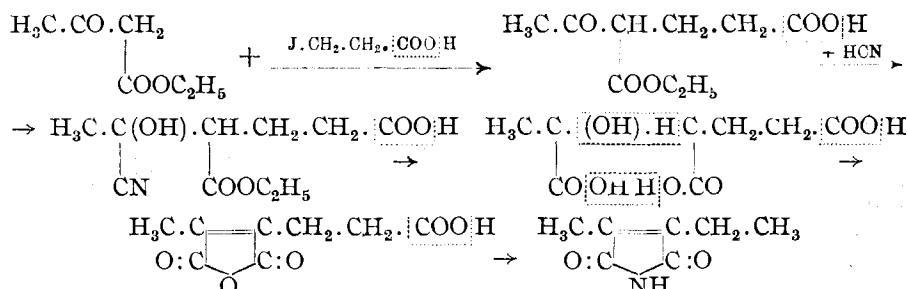
²⁰⁾ H. Fischer und Treibs, A. **450**, 132 [1926].

²¹⁾ H. Fischer und Röse, Ztschr. physiol. Chem. **87**, 39 [1913].

²²⁾ B. **35**, 2948 [1902], **40**, 2017 [1907].

Küster isolierte die Hämatinsäure bei der Oxydation des Blutfarbstoffs, des Gallenfarbstoffs, und man erhält sie auch aus vielen Porphyrinen. Sie war auch der erste Anhaltspunkt dafür, daß bei der reduktiven Spaltung Pyrrol-Säuren vorhanden sein müßten, und im Konstitutions-Beweis der Pyrrol-Säuren spielt der oxydative Übergang in die Hämatinsäure (10), wie aus den Formeln ersichtlich, eine grundlegende Rolle. Hämatinsäure wurde von Küster²³⁾ synthetisch aus Acetessigester auf folgendem Wege synthetisiert:

Synthese der Hämatinsäure und des Methyl-äthyl-maleinimids²⁴⁾.



Acetessigester wird mit β -Jod-propionsäure-ester umgesetzt zum α -Acetyl-glutarsäure-ester, der durch Blausäure-Anlagerung das entsprechende Nitrit gibt, das durch Verseifung in die entsprechende Carbonsäure übergeht, die bei der Destillation 2 Mol. Wasser abspaltet. Es resultiert ein Maleinsäure-Derivat der angegebenen Konstitution, nämlich die N-freie Hämatinsäure, die durch Behandlung mit Ammoniak leicht in das Imid übergeht. In den nächsten Beziehungen zu dieser Säure steht das durch Abspaltung von Kohlendioxyd aus ihr entstehende Methyl-äthyl-maleinimid, das auf analogem Wege aus Acetessigester durch Behandlung mit Jodäthyl statt Jod-propionsäure usw. durch Küster synthetisiert wurde. Aus Hämin entsteht dieser Körper nicht, wohl aber erhielt ihn Küster aus Roh-Hämoporphyril durch Oxydation. Aus Chlorophyll-Porphyrinen²⁵⁾, sowie Mesobilirubinogen²⁶⁾, ebenso Meso-²⁷⁾ und Ätio-porphyrin²⁸⁾ entsteht dieses Imid und ist für die Konstitutionsfrage dieser Körper von Wichtigkeit.

Weitere Oxydationsprodukte sind die carboxylierte Hämatinsäure, die beim Erhitzen auf höhere Temperatur Hämatinsäure und Methyl-äthyl-maleinimid gibt, mithin die angegebene Formel (12) besitzt, wobei die Stellung der Carboxylgruppe nach diesem Abbau unsicher ist; sie wird erhalten aus Uro-porphyrin und ihrem synthetischen Analogon Iso-uroporphyrin²⁹⁾ bei der Oxydation, und da im synthetischen Produkt die Malonsäure-Stellung der Carboxylgruppen feststeht, entspricht die carboxylierte Hämatinsäure der angegebenen Formel.

²³⁾ Küster u. Weller, B. 47, 532 [1914]. ²⁴⁾ Die Formeln sind schematisiert.

²⁵⁾ R. Willstätter und Asahina, A. 273, 228 [1910].

²⁶⁾ H. Fischer und P. Mayer, Ztschr. physiol. Chem. 75, 341 [1911].

²⁷⁾ W. Küster und P. Deihle, B. 45, 1935, 1945 [1912]; Ztschr. physiol. Chem. 82, 463 [1912]; H. Fischer und Meyer-Betz, Ztschr. physiol. Chem. 82, 96 [1912].

²⁸⁾ H. Fischer und Klarer, A. 450, 193 [1926].

²⁹⁾ H. Fischer und P. Heisel, A. 457, 99 [1927].

Weiterhin sind wichtig ein methoxyliertes (13) und ein gebromtes methoxyliertes Imid (14), die beide von Küster³⁰⁾ durch Oxydation aus Tetramethyl-hämatoporphyrin bzw. Dibrom-hämatoporphyrin-dimethyläther gewonnen wurden. Ein eindeutiger Beweis für die Richtigkeit der Konstitution der letzten beiden Imide ist noch nicht erbracht.

Als letzte oxydative Spaltprodukte sind Citraconimid (15) und Brom-citraconimid (16) zu nennen, die aus Deutero-porphyrin³¹⁾ (vergl. später) bzw. Dibrom-deuteroporphyrin bzw. Brom-porphyrin³²⁾ bei der Oxydation neben Hämatinsäure erhalten werden.

Konstitutions-Beweis der durch Reduktion erhaltenen Spaltprodukte.

Roh-Hämopyrrol gab nach Küster bei der Oxydation Methyl-äthyl-maleinimid, wodurch mit ziemlicher Sicherheit in den β -Stellungen des Pyrrolkerns eine Methyl- und eine Äthylgruppe nachgewiesen waren (Küster hatte auch die Möglichkeit eines Hexahydro-indols³³⁾ in Betracht gezogen), während die Art und Stellung der α -Substituenten unklar war. Marchlewski³⁴⁾ fand eine Reihe von Azofarbstoffen, die in Übereinstimmung mit der Pyrrol-Natur standen. Von außerordentlicher Wichtigkeit war die durch Knorr und Heß³⁵⁾ durchgeföhrte Synthese des 2,4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrols aus 2,4-Dimethyl-3-acetyl-pyrrol nach Wolff-Kishner³⁶⁾ durch Erhitzen mit Hydrazin und Natriumäthylat. Damit war die Konstitution eines 2,4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrols festgelegt, dies war aber nicht identisch mit einem der fünf Dimethyl-äthyl-pyrrole, die als Bestandteile des Hämopyrrols diskutiert wurden.

Mit Bartholomäus³⁷⁾ konnte dann das 2,4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol aus Hämopyrrol-Gemisch isoliert und mit dem Knorr-Heßschen Körper identifiziert werden. Die Synthese des Phyllopyrrols gelang auf verschiedenen Wegen, z. B. ausgehend vom Kryptopyrrol, das, mit Kaliummethylet erhitzt, in guter Ausbeute Phyllopyrrol ergab³⁸⁾. Wir fanden, daß ganz allgemein Alkylierung der Pyrrole am Kohlenstoff durch Erhitzen mit Alkoholaten eintritt — eine Methode, die besonders für die Einführung von Alkylresten in α -Stellung wichtig geworden ist³⁹⁾. Für die Einführung des Methylrestes hat sich dann neuerdings auch sehr die Reduktion der ent-

³⁰⁾ W. Küster, Ztschr. physiol. Chem. **163**, 270 [1927], **168**, 295 [1927].

³¹⁾ H. Fischer und F. Lindner, Ztschr. physiol. Chem. **161**, 18 [1926].

³²⁾ H. Fischer und F. Kotter, B. **60**, 1862 [1927].

³³⁾ Ztschr. angew. Chem. **19**, 231 [1906].

³⁴⁾ Die Chemie der Chlorophylle, Braunschweig 1909, S. 156.

³⁵⁾ B. **44**, 2758 [1911]; vergl. R. Willstätter und Asahina, B. **44**, 3707 [1911], sowie H. Fischer und Bartholomäus, B. **44**, 3314 [1911].

³⁶⁾ C. **1911**, II 363; Staudinger und Kupfer, B. **44**, 2204 [1911], erzielten denselben Reduktionseffekt durch bloße Destillation der Keton-hydrazone bzw. gemeinschaftliche Destillation von Keton und überschüssigem Hydrazin.

³⁷⁾ B. **45**, 1980 [1912].

³⁸⁾ H. Fischer und E. Bartholomäus, B. **45**, 466, 1919 [1912]. — Kurze Zeit später veröffentlichte auch U. Colaccini, Atti R. Accad. Lincei Rend. **21**, I 489, 653 [1912], eine Phyllopyrrol-Synthese.

³⁹⁾ H. Fischer und E. Bartholomäus, Ztschr. physiol. Chem. **77**, 1865 [1912].

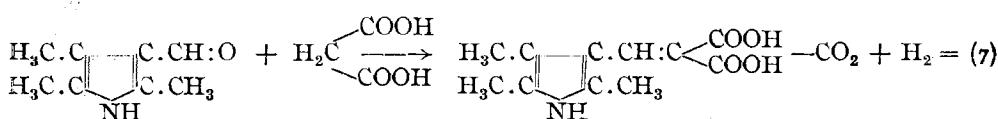
sprechenden Aldehyde⁴⁰⁾ nach Wolff-Kishner bewährt. Hämopyrrol wurde durch Piloty⁴¹⁾ ringsynthetisch synthetisiert, nachdem seine Konstitution im Sinne eines 2,3-Dimethyl-4-äthyl-pyrrols durch Überführung in 2,3-Dimethyl-4,5-diäthyl-pyrrol⁴²⁾ bewiesen war, Opsopyrrol ringsynthetisch (mit Sturm), durch Spaltungsreaktion (mit Halbig)⁴³⁾ und neuerdings aus Carbäthoxy-kryptopyrrol durch Behandlung mit Sulfurylchlorid (mit Friedrich, unveröffentlicht).

Konstitutions-Beweis der sauren reduktiven Spaltprodukte.

Beim Konstitutionsbeweis der sauren Spaltprodukte spielt die Überführung in die Küstersche Hämatinsäure auf oxydativem Wege eine wichtige Rolle. So wurden für Häm-, Krypto- und Xanthopyrrol-carbonsäure eine β -Methylgruppe und ein β -Propionsäure-Rest bewiesen, während die Art und Stellung der α -Substituenten unsicher war. Die Konstitution der Phyllopyrrol-carbonsäure wurde im Sinne von (7) bewiesen durch Überführung von Häm-, sowie Kryptopyrrol-carbonsäure in Phyllopyrrol-carbonsäure durch Erhitzen mit Kaliummethylethylat. Piloty, Stock und Dormann⁴⁴⁾ erhielten bei der schnellen trocknen Destillation der Hämopyrrol-carbonsäure ein Gemisch von Basen, aus denen sie Hämopyrrol isolieren konnten. Hierdurch war die Konstitution der Hämopyrrol-carbonsäure mit ziemlicher Sicherheit im Sinne der Formel (5) bewiesen. Der definitive Beweis der Konstitution dieser Säure, sowie der übrigen wurde durch Synthese erbracht.

Synthese der sauren reduktiven Spaltprodukte.

Die Totalsynthese sämtlicher sauren Spaltprodukte ist von uns durchgeführt worden. Sie hatte zur Voraussetzung eine ergiebige Synthese für Pyrrol-aldehyde. Pyrrol-aldehyde waren zwar schon bekannt, aber es existierte noch keine Methode, in guter Ausbeute, insbesondere in β -Stellung, den Aldehydrest einzuführen. Mit Zerweck⁴⁵⁾ wurde die Gattermannsche Blausäure-Aldehyd-Synthese auf die alkylierten Pyrrole übertragen und gezeigt, daß so leicht in guter Ausbeute die Aldehyde zugänglich sind. Mit Nenitzescu⁴⁶⁾ wurden dann die Kondensations-Bedingungen des Trimethylpyrrol-aldehyds mit Malonsäure gefunden. Bei der alkalischen Kondensation nach Knoevenagel⁴⁷⁾ entsteht unter Kohlensäure-Abspaltung die „Acrylsäure“, die dann durch Reduktion die Phyllopyrrol-carbonsäure ergab:



⁴⁰⁾ H. Fischer, Schubert und Zerweck, B. **56**, 521 [1923]; H. Fischer und Walach, A. **450**, 109 [1926].

⁴¹⁾ Piloty und Blömer, B. **45**, 3749 [1912]. — Über präparativ ergiebige Methoden siehe H. Fischer und Klarer, A. **450**, 187 [1926]; H. Fischer und Stangler, A. **459**, 53 [1927].

⁴²⁾ H. Fischer und Bartholomäus, B. **45**, 1980 [1912].

⁴³⁾ A. **450**, 151 [1926].

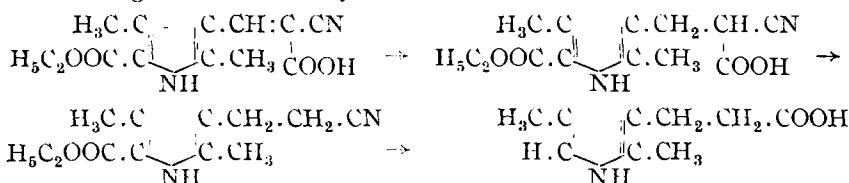
⁴⁴⁾ A. **406**, 370 [1914]; vergl. auch A. **377**, 320 [1910].

⁴⁵⁾ B. **55**, 1943 [1922].

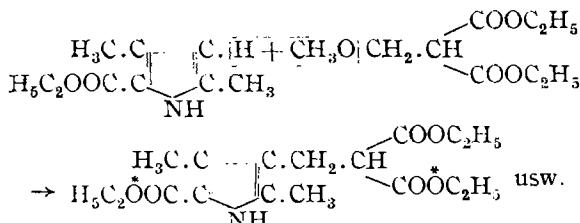
⁴⁶⁾ A. **439**, 176 [1924].

⁴⁷⁾ B. **31**, 2596 [1898].

Die Kryptopyrrol-carbonsäure (6) wurde mit Weiß⁴⁸⁾ zunächst entsprechend folgendem Schema synthetisiert:



Sie wurde weiterhin auf einfacherem Wege⁴⁹⁾ durch direkte Kondensation des 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrols mit [Methoxy-methyl]-malonester erhalten:



Durch Verseifung und Abspaltung von 2 Carbäthoxy-Resten (mit * bezeichnet) gelingt es dann leicht, die Kryptopyrrol-carbonsäure (6) zu erhalten.

Auf ähnlichem Wege wurde dann die Xanthopyrrol-carbonsäure (8)⁵⁰⁾ synthetisiert. Wahrscheinlich kommt die Säure als Spaltprodukt des Blutfarbstoffs nicht in Betracht.

Die Hämopyrrol-carbonsäure wurde durch Abbau aus Phyllopyrrol-carbonsäure⁵¹⁾ gewonnen. Phthalsäure-anhydrid greift tetrasubstituierte Pyrrole an unter Absprengung einer Methylgruppe, wie zuerst beim Tetramethyl-pyrrol gefunden wurde, und es konnte so Tetramethyl-pyrrol in Trimethyl-pyrrol⁵²⁾ übergeführt werden. Wenn (7) in (5) durch Abbau überführbar sein sollte, so war ein unsymmetrisches Eingreifen des Phthalsäure-anhydrids notwendig. Dies war zu erwarten, da stets der einseitig doppelt methylierte Pyrrolkern⁵³⁾ bestrebt ist, diese beiden Substituenten beizubehalten. In der Tat trat auch hier Abspaltung der dem Propionsäure-Rest benachbarten Methylgruppe durch Phthalsäure-anhydrid ein, und wir erhielten Hämopyrrol-carbonsäure. Umgekehrt übt eine β-ständige Methylgruppe bei beiden freien α-Stellungen einen richtenden Einfluß auf den Eintritt von Resten, z. B. des Formylrestes, bei der Blausäure-Synthese aus, und wir konnten aus Opsopyrrol-carbonsäure eine zweite Synthese der Hämopyrrol-carbonsäure durchführen durch Einführung der Aldehydgruppe, die in der Tat in Nachbarstellung zur Methylgruppe eintrat, und Reduktion dieser nach Wolff-Kishner⁵⁴⁾.

⁴⁸⁾ B. 57, 607 [1924].

⁴⁹⁾ H. Fischer und Neitzescu, A. 443, 113 [1925]; präparative Darstellung in großem Maßstab siehe H. Fischer und Andersag, A. 450, 205 [1926].

⁵⁰⁾ H. Fischer und Klarer, A. 442, 1 [1925], 447, 48 [1926].

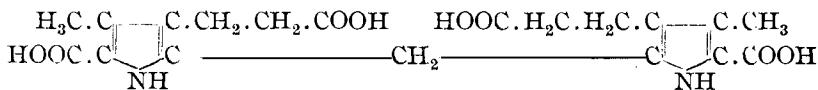
⁵¹⁾ H. Fischer und Treibs, B. 60, 377 [1927].

⁵²⁾ H. Fischer und Krollpfeiffer, Ztschr. physiol. Chem. 82, 266 [1913].

⁵³⁾ H. Fischer und Andersag, A. 458, 124 [1927].

⁵⁴⁾ H. Fischer und Treibs, B. 60, 379 [1927].

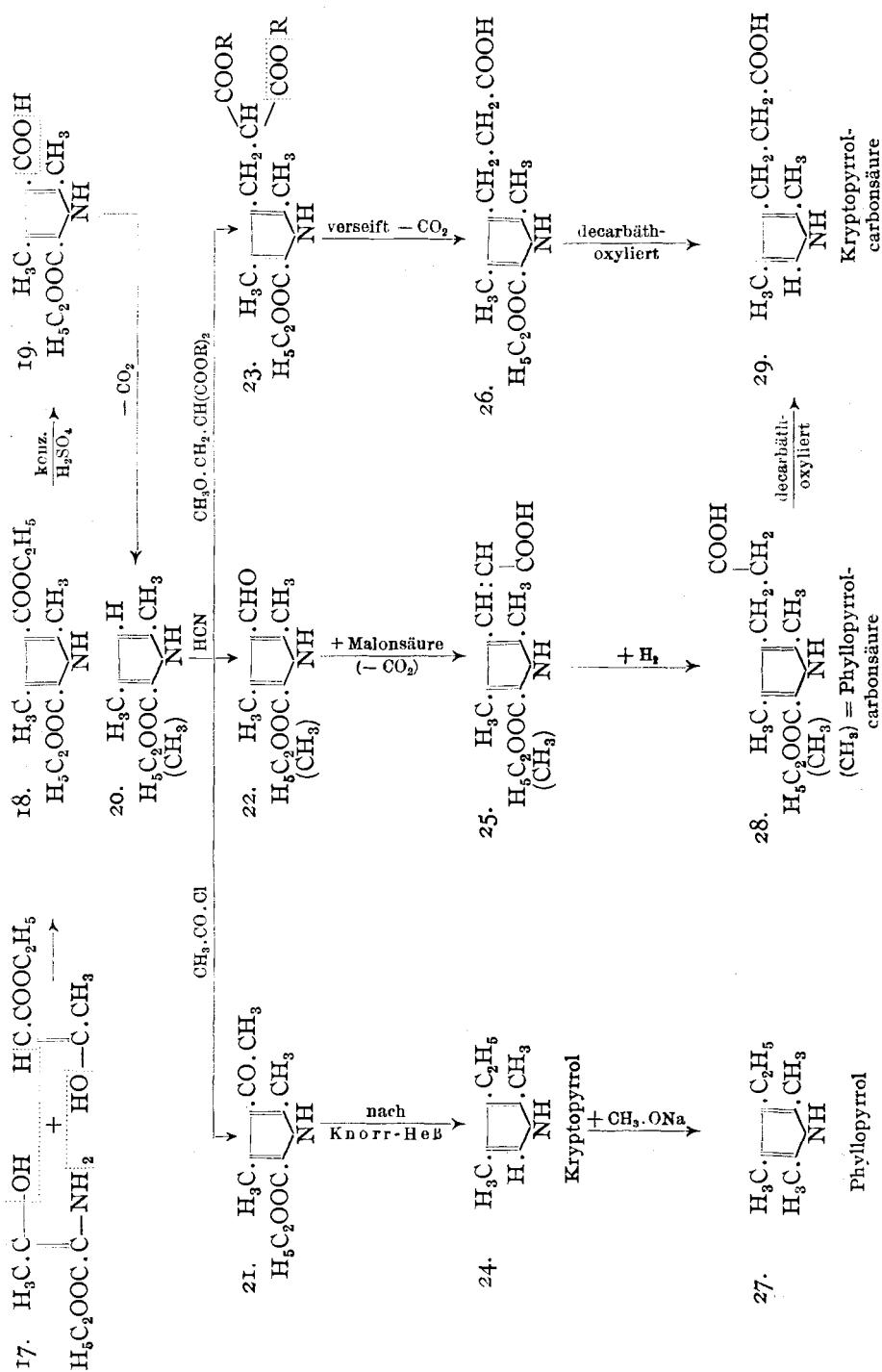
Opsopyrrol-carbonsäure wurde durch Sublimation folgender Methan-dicarbonsäure erhalten:



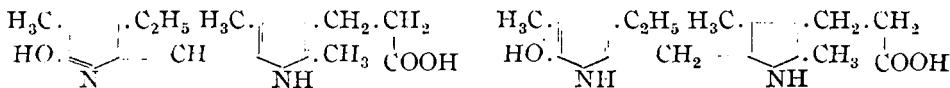
Eine präparativ brauchbare Synthese fanden wir durch die reduktive Spaltung derselben Methan-dicarbonsäure bzw. ihres Esters mit Hilfe von Eisessig-Jodwasserstoff, wobei allerdings nur zur Hälfte die gewünschte Säure, zur Hälfte die Kryptosäure entsteht⁵⁵⁾, sowie durch Abbau der α -ständigen Methylgruppe aus Kryptopyrrol-carbonsäure (mit Lammatsch, unveröffentlicht). Sämtliche basischen und sauren Spaltprodukte des Hämims sind jetzt synthetisch präparativ bequem zugänglich und so billiger und schneller gewinnbar als durch Abbau des Hämims und werden in meinem Laboratorium in großem Maßstab gewonnen. Voraussetzung hierfür sind die Knorr'schen Pyrrol-Synthesen, die gestatten, vom Acetessigester als Ausgangsmaterial billig zum Dimethyl-carbäthoxy-pyrrol zu gelangen, und in Folgendem sei eine kurze Übersicht gegeben, wie wir von diesem Pyrrol als Ausgangsmaterial zu den Bausteinen der Pyrrol-Farbstoffe kommen.

Aus Acetessigester wird zunächst in der üblichen Weise nach Knorr Dimethyl-dicarbäthoxy-pyrrol (18) gewonnen; mit Hilfe von konz. Schwefelsäure verseifen wir die β -Stellung zur Carbonsäure (19), die bei der trocknen Destillation 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol (20) ergibt. Die Überführung von (20) in 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-3-acetyl-pyrrol (21) gelingt mit Essigsäure-anhydrid nach Friedel-Crafts mit 90% Ausbeute, der Aldehyd (22) entsteht mit 90% Ausbeute mit Hilfe von Blausäure-Chlorwasserstoff; (23) wird gewonnen durch Kondensation von (20) mit Methoxymethyl-malonester. (21) wird dann direkt nach Knorr-Heß mit Hydrazin und Äthylat in Kryptopyrrol übergeführt; bei dieser Reaktion spaltet sich der α -Carbäthoxy-Rest ab. Vom Kryptopyrrol kann man leicht zum Phyllopyrrol (27) entweder durch Behandlung mit Natriummethylat oder durch Erzeugung des Kryptopyrrol- α -aldehyds und Reduktion dieses mit Hydrazin-Äthylat kommen. Führt man in Kryptopyrrol in α -Stellung den Carbäthoxy-Rest ein, behandelt mit Sulfurylchlorid und setzt das erhaltene Reaktionsprodukt mit Wasser um, so wird die α -Methylgruppe in die Carboxylgruppe übergeführt, und nach Decarboxylierung erhält man Opsopyrrol (unveröffentl., mit Friedrich).

Aus dem Aldehyd (22) entsteht dann durch Kondensation mit Anilin und Malonsäure die Acrylsäure (25), die bei der Reduktion (28) gibt, d. i. Kryptopyrrol-carbonsäure, die in α -Stellung einen Carbäthoxy-Rest trägt. (28) kann dann ähnlich (24) in die Opsopyrrol-carbonsäure (8) übergeführt werden — eine Reaktion, die mit 60—70% Ausbeute verläuft. Da in die Opsopyrrol-carbonsäure bei der Aldehyd-Synthese der Formylrest in Nachbarsstellung zur Methylgruppe tritt, ist hiermit gleichzeitig eine ausgezeichnete Synthese für die Hämopyrrol-carbonsäure (5) gegeben. Beraubt man (28) seines Carbäthoxy-Restes, so entsteht die freie Kryptopyrrol-carbonsäure (29), die auch aus (23) und (26) leicht erhältlich ist, wie aus den Formeln zu entnehmen. Die Reaktionsfolge (22) \rightarrow (25) \rightarrow (28) lässt sich in gleicher Weise mit Trimethyl-pyrrol durchführen, und man kommt so zur Phyllopyrrol-carbon-



säure. Die Reaktionsfolge ist hier angedeutet durch den in Klammern geschriebenen Substituenten. Bimolekulare Abbauprodukte des Hämins und der Porphyrine sind bis jetzt nicht bekannt, dagegen entsteht bei der Reduktion des Gallenfarbstoffs, dem biologischen Abbauprodukt des Blutfarbstoffs, die von Piloty⁵⁶⁾ und uns⁵⁷⁾ fast gleichzeitig entdeckte Bilirubinsäure, deren Konstitutionsformel⁵⁸⁾, sowie die ihres Dehydrierungsproduktes hier wiedergegeben sei:

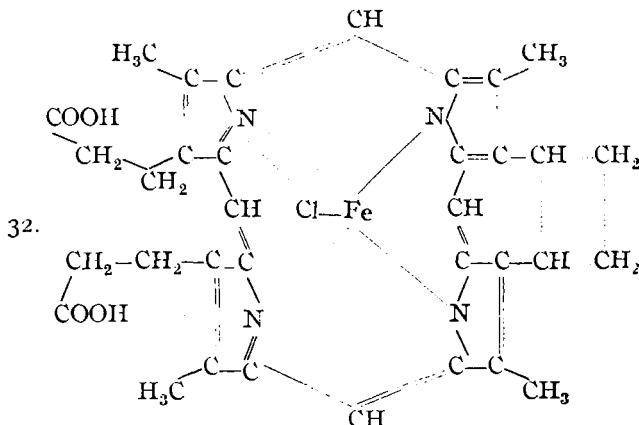


30. Xantho-bilirubinsäure.

31. Bilirubinsäure

Im Einklang mit dieser Formulierung entstehen bei der energischen Oxydation Hämatinsäure (10) und Methyl-äthyl-maleinimid (11). Beim 17-stdg. Kochen mit Eisessig-Jodwasserstoff bilden sich Kryptopyrrol-carbonsäure (6) und Kryptopyrrol (2). Salpetrige Säure baut zu Methyl-äthyl-maleinimid und dem Oxini der Hämatinsäure, das auch aus Hämopyrrol-carbonsäure erhalten wird, ab. Bilirubinsäure ist ein primäres Spaltprodukt des Gallenfarbstoffs, denn die Xantho-bilirubinsäure, die von Piloty und Thannhauser zuerst durch milde Oxydation aus Bilirubinsäure erhalten wurde, entsteht auch aus Gallenfarbstoff durch Behandlung mit Alkoholaten⁵⁹⁾. Da der Gallenfarbstoff auf biologischem Wege mit Sicherheit aus dem Blutfarbstoff entsteht und für den Gallenfarbstoff nach diesem Befund eine Kohlenstoffbrücke zwischen zwei Pyrrolkernen experimentell bewiesen ist, gilt dasselbe mit großer Wahrscheinlichkeit auch für den Blutfarbstoff. Darin liegt die Wichtigkeit der Bilirubinsäure.

Aus den bisher angeführten Spaltprodukten geht hervor, daß Hämim und Porphyrine eine komplizierte Struktur haben müssen, und schon frühzeitig wurden für das Hämim Strukturformeln aufgestellt. Die älteste Formel stammt von Nencki⁶⁰⁾, während Küster⁶¹⁾ folgende vertrat:



⁵⁶⁾ Piloty und Thannhauser, A. **390**, 191 [1912].

⁵⁷⁾ H. Fischer und Röse, B. **45**, 1579 [1912].

⁵⁸⁾ H. Fischer und Röse, Ztschr. physiol. Chem. **89**, 255 [1914].

⁵⁹⁾ H. Fischer und Röse, B. **46**, 439 [1913].

⁶⁰⁾ Nencki und Zaleski, B. **34**, 997 [1901].

⁶¹⁾ W. Küster, Ztschr. physiol. Chem. **82**, 463 [1913].

Auch Piloty⁶²⁾ stellte Blutfarbstoff-Formeln auf. Nach Willstätter⁶³⁾ ist die Bindungsfrage der Pyrrolkerne im Hämin dadurch nicht gelöst worden, und 1921 zog Küster für das Hämin die Formulierung mit zwei Neunringen in Betracht⁶⁴⁾. Küsters Formel war aufgestellt vor der Entwirrung der basischen und sauren Spaltprodukte. Nach dem heutigen Stande der Wissenschaft muß sie im wesentlichen als das beste Bild für die Struktur des Hämins betrachtet werden.

Die Bindung des Hämins im Eisen wird von Küster in Übereinstimmung mit Willstätters Anschauung als Substitution zweier Pyrrol-Imin-Gruppen durch die Gruppe FeCl aufgefaßt.

Im Widerspruch hierzu steht die experimentelle Tatsache, daß die Einführung des Eisens in die Porphyrine am besten mit Ferrosalzen gelingt, und neuerdings hat F. Hauroowitz⁶⁵⁾ hervorgehoben, daß die Einführung von Ferri-Eisen nur bei Gegenwart von reduzierend wirkenden Stoffen gelingt. Er schließt daraus, daß das Eisen nicht in drei-, sondern in zweiwertigem Zustand im Hämin enthalten ist. Nencki hat früher die Bindung des Eisens am Kohlenstoff angenommen. Merkwürdig ist das außerordentlich verschiedene Verhalten der Hämme und der Porphyrine bei der Einwirkung von Halogen und milder Oxydation. Hier erhält man bei den Porphyrinen leicht Tetra-chlor- und Tetrabrom-Körper und bei der Einwirkung von Bleidioxyd die Xanthoporphinogene, beides Reaktionen, die, besonders die letztere, mit Sicherheit den Porphinkern selbst betreffen und die bei den Häminen nicht eintreten. Die bisherige Formulierung des komplex gebundenen Eisens erklärt den starken Unterschied im chemischen Verhalten zwischen Hämin und Porphyrinen schwer. Dazu kommt noch, daß nur in manche Dipyrryl-methene sich Eisen komplex einführen läßt, aber nur Ferro-Eisen. Diese Eisensalze sind tetramolekulare Komplexsalze, die sehr unbeständig sind und kein Chlor enthalten.

Die Molekulargewichts-Bestimmung⁶⁶⁾ des Hämins beweist, daß in ihm vier Pyrrolkerne enthalten sind. Molekulargewichts-Bestimmungen wurden weiter an vielen Porphyrinen durchgeführt. Diese sprachen alle in demselben eindeutigen Sinne, so daß an vier Pyrrolkernen im Blutfarbstoff nicht zu zweifeln ist.

Hämin ist eine Dicarbonsäure. In der Tat sind Mono- und Dimethylester⁶⁷⁾ bekannt. Es enthält zwei saure und zwei basische Pyrrolkerne. Die sauren Pyrrolkerne tragen gesättigte Seitenketten, werden infolgedessen bei der Oxydation als Hämatinsäure gefaßt; die basischen tragen ungesättigte Seitenketten, Vinylgruppen nach Küster⁶⁸⁾, und werden deshalb beim oxydativen Abbau zerstört; beim reduktiven Abbau geben sie die Hämopyrrol-Basen, während die sauren Kerne als Hämopyrrol-carbonsäuren erscheinen. Die Menge der Säuren und Basen übersteigt die für je einen Pyrrolkern berechnete beträchtlich, so daß auch hieraus vier Pyrrolkerne im Hämin-Molekül zu folgern sind. Im Hämin ist das Chlor gegen Hydroxyl austauschbar; man erhält das Hämatin, auf das wir nicht näher eingehen wollen.

Sowie man das Hämin seines Eisens beraubt, entstehen, wie schon erwähnt, Porphyrine, von denen wir eine Reihe besprechen wollen. Die

⁶²⁾ A. 388, 313 [1912], 392, 215 [1912].

⁶³⁾ B. 47, 2861 [1914].

⁶⁴⁾ Handbuch d. biolog. Arbeitsmethoden, Tl. 8, S. 319.

⁶⁵⁾ Ztschr. physiol. Chem. 169, 91 [1927].

⁶⁶⁾ H. Fischer und Hahn, B. 46, 2308 [1913].

⁶⁷⁾ Nencki, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 18; Zaleski, Ztschr. physiol. Chem. 30, 384 [1901]; W. Küster, Ztschr. physiol. Chem. 82, 113 [1913]; Willstätter und Fritzsche, A. 371, 49 [1909].

⁶⁸⁾ W. Küster, B. 45, 1935 [1912].

Entfernung des Eisens kann unter den verschiedenartigsten Bedingungen vorgenommen werden, und zwar kann als Ausgangsmaterial nach Nencki⁶⁹⁾ Hämin benutzt werden oder auch nach Hoppe-Seyler⁷⁰⁾ Blut. Mit Hilfe von Alkalien gelingt es nicht, das Eisen abzuspalten, nur Säuren sind geeignet, und je nach Art der Säure entstehen verschiedene Porphyrine.

Mesoporphyrin.

Benutzt man nach Nencki und Zaleski Eisessig-Jodwasserstoff zur Abspaltung des Eisens, so entsteht Mesoporphyrin⁷¹⁾. Mesoporphyrin wird auch in guter Ausbeute durch Reduktion von Hämin mit Ameisensäure und Palladium⁷²⁾ erhalten. Bemerkenswert ist sein Entstehen bei der Behandlung von Hämin mit Eisessig-Bromwasserstoff im zugeschmolzenen Rohr beim Erhitzen auf 180°⁷³⁾.

Eisen ist in Mesoporphyrin wieder komplex einföhrbar, wie Zaleski gezeigt hat; man erhält aber nicht Hämin zurück, sondern Mesohämin, das wasserstoff-reicher als Hämin ist und das auch durch direkte Behandlung von Hämin mit Alkoholaten⁷⁴⁾ oder durch katalytische Reduktion⁷⁵⁾ gewinnbar ist.

Bei der Oxydation gibt Mesoporphyrin 2 Mol. Hämatinsäure und Methyl-äthyl-maleinimid, letzteres in einer Ausbeute, die nur einem Pyrrolkern entspricht, so daß also hier nun ein basischer Pyrrolkern gefunden wird, während bei der Oxydation des Hämins beide verloren gehen. Nach der Synthese ist Mesoporphyrin in Bezug auf beide basischen Pyrrolkerne gesättigt (vergl. auch S. 2647). Mesoporphyrin besitzt die Formel $C_{34}H_{38}N_4O_4$. Es nimmt bei der weiteren Reduktion unter den verschiedenartigsten Bedingungen noch Wasserstoff auf und geht in eine farblose Leukoverbindung, das Mesoporphyrinogen⁷⁶⁾, über, das 6 Wasserstoffatome mehr als Mesoporphyrin besitzt, demgemäß die Zusammensetzung $C_{34}H_{44}N_4O_4$ hat. Durch Dehydrierung geht es leicht wieder in Mesoporphyrin über, ist also die Leuko-verbindung dieses Körpers.

Hämatoporphyrin.

Benutzt man nach Nencki zur Eisen-Abspaltung aus Hämin Eisessig-Bromwasserstoff, so entsteht Hämatoporphyrin von der Zusammensetzung $C_{34}H_{36}O_6N_4$. Wir verzeichnen also außer der Abspaltung des Eisens Eintritt von Sauerstoff, und zwar sind 2 Mol. Wasser an das enteisente Hämin addiert worden. Hämatoporphyrin ist eine Dicarbonsäure, die 2 Hydroxylgruppen enthält, wie aus der Isolierung des Tetramethyl-hämatoporphyrins hervorgeht, das Küster⁷⁷⁾ zuerst gefunden hat. Dieser Körper war auch für die

⁶⁹⁾ Nencki und Sieber, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **24**, 442 [1900].

⁷⁰⁾ Hoppe-Seyler, Medizin.-chem. Untersuchungen **1871**, Heft 1—4.

⁷¹⁾ Nencki und Zaleski, B. **34**, 997 [1901].

⁷²⁾ H. Fischer und Pützer, Ztschr. physiol. Chem. **154**, 39 [1926].

⁷³⁾ H. Fischer und Lindner, Ztschr. physiol. Chem. **161**, 15 [1926].

⁷⁴⁾ H. Fischer und Röse, Ztschr. physiol. Chem. **88**, 9 [1913].

⁷⁵⁾ H. Fischer und Hahn, Ztschr. physiol. Chem. **91**, 181 [1914]; s. auch B. **60**, 1988 [1927].

⁷⁶⁾ H. Fischer, Röse und E. Bartholomäus, Ztschr. physiol. Chem. **84**, 262 [1913].

⁷⁷⁾ Ztschr. physiol. Chem. **86**, 54 [1913].

nähtere Konstitutions-Ermittlung des Hämatoporphyrins von Wichtigkeit. Beim oxydativen Abbau entsteht das methoxylierte Imid der Konstitution (13)⁷⁸⁾ neben 2 Mol. Hämatinsäure. Das Imid entsteht in einer Ausbeute, die einem Pyrrolkern entspricht; demgemäß wird der zweite basische Pyrrolkern zerstört, und hiernach sind im Hämatoporphyrin eine gesättigte und eine ungesättigte Seitenkette, d. h. eine Oxyvinyl- und eine Oxäthyl-Gruppe, enthalten, während das Hämin mit 2 Vinylgruppen formuliert wurde. W. Küster⁷⁹⁾ isolierte nun einen Dibrom-hämatoporphyrin-dimethyläther, der durch Oxydation 2 Mol. eines gebromten methoxylierten Imids der Konstitution (14)⁸⁰⁾ gab. Der Dibrom-hämatoporphyrin-dimethyläther war aus dem Bromwasserstoff-Anlagerungsprodukt des Dibrom-hämin-dimethylesters erhalten worden, und nach diesen Befunden formulierte Küster die ungesättigten Seitenketten des Hämins mit C₄H₄ in Bestätigung unserer Untersuchungs-Resultate beim Übergang von Tetramethyl-hämatoporphyrin in Protoporphyrin. Auf diese kommen wir nachher zu sprechen. Im Tetramethyl-hämatoporphyrin haben wir also eine ungesättigte Seitenkette neben 3 gesättigten, und dies ist wohl eine der Ursachen für das Auftreten von 4 Isomeren⁸¹⁾ von verschiedenem Schmelzpunkt der Tetramethylverbindung, die sich auch durch die krystallographische Untersuchung unterscheiden.

Tetramethyl-hämatoporphyrin entsteht nach Küster⁸²⁾ durch Behandeln von Hämin mit Eisessig-Bromwasserstoff, Abdestillieren dieses Lösungsmittels und Behandlung des Rückstandes mit Methylalkohol. Damit war ein indirekter Beweis geliefert, daß brom-haltige Zwischenprodukte auftreten, die dann der Methanolyse unterliegen. Willstätter⁸³⁾ hat die brom-haltigen Zwischenprodukte isoliert und sie gleichfalls in Tetramethyl-hämatoporphyrin übergeführt. Der Prozeß, der sich hier abspielt, ist also durchaus analog der Hämatoporphyrin-Bildung. Dort Anlagerung von 2 Mol. Wasser, hier von 2 Mol. Methylalkohol. Es gelingt auch beim Hämin selbst, die gleiche Veränderung der ungesättigten Seiteketten unter Erhaltung des komplex gebundenen Eisens durchzuführen, wie mit Lindner⁸⁴⁾ gefunden wurde. Beim langen Kochen von Hämin mit methylalkoholischer Schwefelsäure entsteht das Eisenkomplexsalz des Tetramethyl-hämatoporphyrins⁸⁵⁾. Auffallenderweise läßt sich mit Hilfe von Methylalkohol-Chlorwasserstoff heiß die analoge Reaktion nicht durchführen. Hier tritt Eisen-Abspaltung ein, aber der entstandene Porphyrin-ester krystallisiert nur teilweise, und bei der Oxydation entsteht wenig Imid (13). In der Kälte gelingt die Anlagerung von Methylalkohol unter dem Einfluß von HCl-gesättigtem Methylalkohol an Hämin, besser an Essigsäure-anhydrid-Hämin⁸⁶⁾ zum krystallisierten Tetramethyl-hämatoporphyrin-Eisenkomplexsalz⁸⁷⁾.

⁷⁸⁾ W. Küster und Bauer, Ztschr. physiol. Chem. **94**, 188 [1915].

⁷⁹⁾ Ztschr. physiol. Chem. **86**, 187 [1913], **136**, 234 [1924].

⁸⁰⁾ W. Küster und W. Heß, B. **58**, 1022 [1925].

⁸¹⁾ H. Fischer und R. Müller, Ztschr. physiol. Chem. **142**, 155 [1925].

⁸²⁾ Ztschr. physiol. Chem. **86**, 51 [1913].

⁸³⁾ Ztschr. physiol. Chem. **87**, 438 [1913].

⁸⁴⁾ Ztschr. physiol. Chem. **168**, 152 [1927]; vergl. auch Ztschr. physiol. Chem. **153**,

¹⁷⁵ [1926].

⁸⁵⁾ H. Fischer und Lindner, Ztschr. physiol. Chem. **168**, 152 [1927].

⁸⁶⁾ vergl. Kuhn, Ztschr. angew. Chem. **1927**, 1151.

⁸⁷⁾ H. Fischer und Hummel (unveröffentlicht).

Bromporphyrin I.

Behandelt man Hämatoporphyrin mit Eisessig-Brom, so bildet sich ein schön krystallisierter Körper mit locker gebundenem Brom. Letzteres wird durch Behandlung mit Aceton leicht gespalten, und man erhält das reine Bromporphyrin I, das als Ester gut krystallisiert⁸⁸⁾. Bromporphyrin I lässt sich auch aus Tetramethyl-hämatoporphyrin, sowie seinem Eisensalz in ähnlicher Weise gewinnen⁸⁹⁾. Nach der Elementaranalyse hat das Bromporphyrin I die Zusammensetzung $C_{32}H_{32}N_4O_5Br_2$, die Stellung eines Brom-Atoms ist festgelegt als β -Substituent eines Pyrrolkerns; denn bei der Oxydation wurde Brom-citraconimid neben Hämatinsäure, die 1 Mol. übersteigt, erhalten. Offensichtlich ist eine ungesättigte Seitenkette im Hämatoporphyrin durch die Mißhandlung mit Brom abgeschlagen und durch Brom ersetzt worden. Das zweite Brom-Atom dürfte im Oxäthylrest des Hämatoporphyrins stehen, und es wird sich um eine Tetramethyl-brom-bromoxäthyl-porphin-dipropionsäure handeln.

Protoporphyrin.

Protoporphyrin kann nach Hoppe-Seyler bzw. Laidlaw⁹⁰⁾ durch direktes Eingießen von Blut in konz. Salzsäure gewonnen werden. Krystallisiert wurde es zuerst auf biologischen Wege als „Kämmerers Porphyrin“⁹¹⁾ (S. 2631) erhalten. Präparativ wird es am besten aus Häm in⁹²⁾ durch Einwirken von Ameisensäure + Eisen auf Häm in gewonnen. Unsere Untersuchungen haben bewiesen, daß Protoporphyrin im wesentlichen lediglich durch Abspaltung von Eisen aus Häm in entsteht⁹³⁾.

Der krystallisierte Protoporphyrin-ester wurde in krystallisierten Häm in-ester und schließlich freies Protoporphyrin in krystallisiertes Häm in zurück-verwandelt. Letztere Überführung hat besondere Schwierigkeiten gemacht. Weitere Angaben über das Protoporphyrin führen wir bei dem mit ihm identischen Ooporphyrin (S. 2630) an.

Ätioporphyrin.

Von besonderer Wichtigkeit ist das Ätioporphyrin. Dies ist die carboxylgruppen-freie Stammsubstanz der Blutfarbstoff-Porphyrine. Willstätter hat sie zuerst aus dem Phyllin des Hämoporphyrins⁹³⁾, einem Reduktionsprodukt des Hämatoporphyrins, durch Decarboxylierung erhalten. Willstätter baute auch Chlorophyll-Porphyrine zum Ätioporphyrin⁹⁴⁾ ab, und so war zum erstenmal ein gemeinschaftliches hochmolekulares Abbauprodukt der beiden wichtigsten Pyrrol-I-arbstoffe erhalten. Willstätter schreibt dem Ätioporphyrin „mit einiger Wahrscheinlichkeit folgende, 31 C-Atome enthaltende Formel zu. Nähtere Einzelheiten dieser Formel, wie die Stellung von 2 Methylen, sind willkürlich, auch könnte der Cyclobutenring in Stellung an das Pyrrol angegliedert sein“⁹⁵⁾.

⁸⁸⁾ H. Fischer und Kotter, B. **60**, 1861 [1927].

⁸⁹⁾ H. Fischer und Hummel (unveröffentlicht).

⁹⁰⁾ Laidlaw, Journ. Physiol. **31**, 465 [1904].

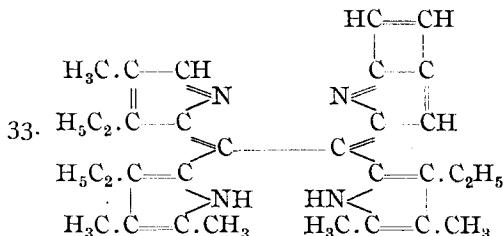
⁹¹⁾ H. Fischer und Schneller, Ztschr. physiol. Chem. **130**, 316 [1923].

⁹²⁾ H. Fischer und B. Pützer, Ztschr. physiol. Chem. **154**, 39 [1926].

⁹³⁾ Willstätter und M. Fischer, Ztschr. physiol. Chem. **87**, 423 [1913].

⁹⁴⁾ Willstätter und M. Fischer, A. **400**, 182 [1913].

⁹⁵⁾ Willstätter und Stoll, Untersuchungen über d. Chlorophyll, Berlin 1913. S. 39; B. **47**, 2861 [1914].



Wir erhielten Ätioporphyrin auch aus Mesoporphyrin. Im Mesoporphyrin sind nun sämtliche Seitenketten gesättigt, und hiernach müßte das Ätioporphyrin in den Seitenketten ein vollkommen gesättigtes Gebilde sein.

Natürliche Porphyrine.

In der Natur kommen Porphyrine vor, die mich ganz besonders interessierten, und zwar auch deshalb, weil die Konstitutionsfrage des Hämins bereits durch Abbau des Gallenfarbstoffs, des physiologischen Abbauproduktes des Blutfarbstoffs, Förderung erfahren hatte. Somit war zu erhoffen, daß auch beim Abbau der natürlichen Porphyrine, wenn es gelang, sie rein darzustellen, Einblicke in die Konstitution des vermutlich stammverwandten Hämins gewonnen würden. Diese Erwartungen haben sich auch erfüllt, wie aus den weiteren Ausführungen hervorgeht.

Als chemische Individuen, d. h. krystallisiert, liegen bis jetzt 6 bzw. 5 natürliche Porphyrine vor, deren Beziehungen zum Blutfarbstoff bewiesen sind, und die zweckmäßig in primäre und sekundäre Porphyrine eingeteilt werden. Unter primären natürlichen Porphyrinen (wir kennen bis jetzt 4) verstehen wir solche, die in der Natur vorgebildet auftreten, unter sekundären solche, die auf biologischem Wege durch Fäulnis des Blutfarbstoffs oder durch Autolyse gebildet werden. Sekundäre sind erst zwei bekannt, ihre Zahl wird sich aber vermutlich noch stark vermehren, weil die lang andauernde Fäulnis 2 ungesättigte Seitenketten des Blutfarbstoffs abbaut, und diese Reaktion wohl sicher über zahlreiche Zwischenstufen⁹⁶⁾ läuft.

Uroporphyrin ist das am längsten bekannte, das spektroskopisch schon lange beobachtet ist. Es wurde zuerst von Baumstark⁹⁷⁾ und Nebelthau⁹⁸⁾ im amorphen Zustand isoliert und analysiert⁹⁹⁾. In krystallisiertem Zustand hat es Hammarsten⁹⁹⁾ in Händen gehabt; für eine Analyse oder Schmelzpunkts-Bestimmung reichte die erhaltene Menge nicht aus.

Im normalen Harn sind nur Spuren von Uroporphyrin vorhanden. Unter pathologischen Umständen, bei der Porphyrie — eine Krankheit, die von H. Günther sehr eingehend studiert wurde¹⁰⁰⁾ — treten große Mengen auf. Salkowski¹⁰¹⁾ beobachtete bei Sulfonal-Porphyrie 0.87 g in der 24-stdg. Menge. In dem von mir untersuchten Fall betrug die Gesamtausscheidung

⁹⁶⁾ Beobachtungen in diesem Sinne s. H. Fischer und F. Lindner, Ztschr. physiol. Chem. **161**, 22 [1926]; vergl. auch Schumanns Beobachtungen über Kopratin bzw. Saprohämatine in „Die spektrochemische Analyse natürlicher organischer Farbstoffe“, Jena 1927, S. 125—127.

⁹⁷⁾ Arch. Physiol. **9**, 568 [1874].

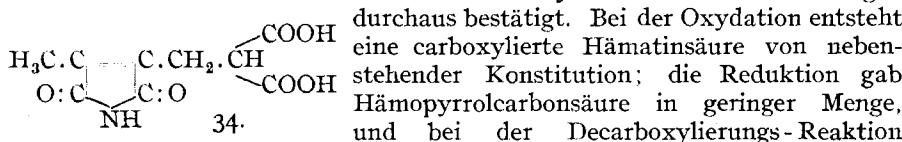
⁹⁸⁾ Ztschr. physiol. Chem. **27**, 324 [1899].

⁹⁹⁾ Skand. Arch. Physiol. **3**, 319.

¹⁰⁰⁾ H. Günther, Ergebnisse d. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie d. Menschen u. d. Tiere **20**, I 609—764; dort auch nähere Angaben über die umfangreiche Literatur.

¹⁰¹⁾ Ztschr. physiol. Chem. **15**, 286 [1891].

an Farbstoff im Maximum 1 g täglich. Prof. Krause in Bonn, der diesen Fall entdeckt hat, stellte den Harn des Patienten längere Zeit zur Verfügung, und es gelang mir, das Uroporphyrin als Ester in reinem, krystallisiertem Zustande darzustellen und zur Analyse zu bringen. Die Eisen-, Magnesium-, Kupfer-, Zink-Einführung gelang unter Umschwung der spektroskopischen Erscheinungen, kurzum in allen Eigenschaften glich das Porphyrin den aus Blutfarbstoff erhaltenen. Nur im Sauerstoff-Gehalt war eine starke Abweichung zu konstatieren. Während Hämatoporphyrin, mit dem bis dahin das Harn-Porphyrin ziemlich allgemein identifiziert wurde, nur 6 Sauerstoffatome hat, besitzt Uroporphyrin 16 Sauerstoffatome. Es hat die Formel $C_{40}H_{38}N_4O_{16}$ und enthält 8 Carboxylgruppen. Von Ellinger und Rieser¹⁰²⁾, Abderhalden¹⁰³⁾, W. Löffler¹⁰⁴⁾, Garrod, W. H. Veil und H. Weiß¹⁰⁵⁾ wurden dann in neuen Fällen in den letzten Jahren diese Untersuchungen



wurde mit Hilger¹⁰⁶⁾ Ätioporphyrin erhalten. Dieses Ätioporphyrin krystallisierte in Dendriten („Schmetterlingen“), und nach der Konstitutions-Aufklärung der carboxylierten Hämatinsäure und analytischen Zusammensetzung folgte, daß die in β -Stellung enthaltenen Substituenten der carboxylierten Hämatinsäure 4-mal in dem zugrundeliegenden Farbstoff vorhanden sein müssen, womit auch die Molekulargewichts-Bestimmung im Einklang stand. Weiter folgt hieraus, daß die Seitenketten im Uroporphyrin gesättigt sein müssen, und hieraus folgen für das aus ihm durch Decarboxylierung entstehende Ätioporphyrin ebenfalls gesättigte Seitenketten. Bemerkenswert ist das Auftreten des Uroporphyrins in den Schwungfedern der in Afrika vorkommenden Helmvögel. Der englische Chemiker Church hatte aus letzteren mit Ammoniak einen kupfer-haltigen Farbstoff, das Turacin, erhalten und analysiert. Bei Betrachtung der Churchschen Analysenzahlen fiel mir der hohe Sauerstoff-Gehalt auf und legte den Gedanken nahe, daß es sich hier um das Kupfersalz des Uroporphyrins handeln könne. In der Tat ergab dann die mit Hilger¹⁰⁷⁾ durchgeführte Untersuchung die Richtigkeit dieser Vermutung.

Koproporphyrin.

Im Harn des erwähnten Patienten Petry fand ich ein zweites Porphyrin, das sich als identisch erwies mit dem aus Stuhl und das daher den Namen Koproporphyrin erhielt. Auch dieses krystallisiert gut, gibt ein Hämin, Phyllin, Kupfer-, Zink- und Mangansalz. Nach der Analyse hat es die Zusammensetzung $C_{36}H_{38}N_4O_8$. Zum Uroporphyrin steht es in nahen Beziehungen, denn es gelang, Uroporphyrin auf chemischem Wege durch Decarboxylierung in Koproporphyrin überzuführen, und zwar werden beim trocknen Erhitzen 4 Mol. Kohlendioxyd abgespalten. Demgemäß enthält Kopro-

¹⁰²⁾ Ztschr. physiol. Chem. **98**, 1 [1916]. ¹⁰³⁾ Ztschr. physiol. Chem. **106**, 178 [1919].

¹⁰⁴⁾ Biochem. Ztschr. **98**, 105 [1919].

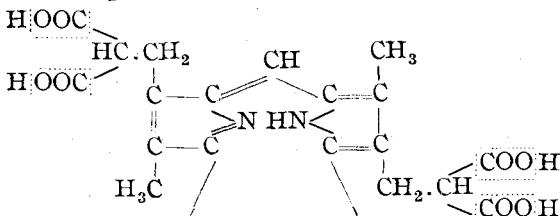
¹⁰⁵⁾ Verhandl. Wien. Kongreß für inner. Medizin **1923**, S. 189.

¹⁰⁶⁾ Ztschr. physiol. Chem. **140**, 224 [1924].

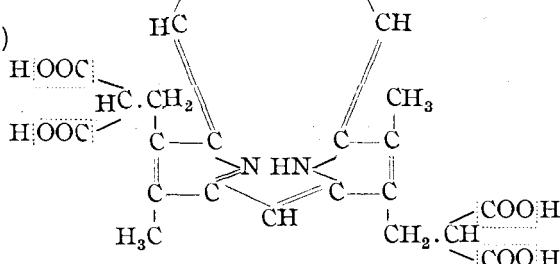
¹⁰⁷⁾ H. Fischer und Hilger, Ztschr. physiol. Chem. **138**, 49 [1924].

porphyrin 4 Carboxylgruppen. Bei der Oxydation gibt es ausschließlich Hämatinsäure, bei der Reduktion vorwiegend Hämopyrrol-carbonsäure, Basen entstehen nicht, auch nicht in Spuren. Bei der totalen Decarboxylierung entsteht wieder Ätioporphyrin. Koproporphyrin ist also ein 4-fach, Uroporphyrin ein 8-fach carboxyliertes Ätioporphyrin. Folgende Konstitutionsformeln wurden für Uro- bzw. Koproporphyrin¹⁰⁸⁾ aufgestellt.

Kopro- und Uroporphyrin.



35. (36.)



-4CO_2 = Koproporphyrin.

-8CO_2 = Ätioporphyrin.

Das Koproporphyrin kommt unter physiologischen Bedingungen im Harn vor, im Vegetarianer-Harn und Kot ist es stets enthalten, ist also ein normales Stoffwechselprodukt. Auch in der Kuhmilch befindet sich nach der spektroskopischen Untersuchung ständig Koproporphyrin.

Wichtig ist das Auftreten des Koproporphyrins in der Hefe¹⁰⁹⁾, aus der es in krystallisiertem Zustand isoliert und analysiert werden konnte. Bei Fortzüchtung der Hefe unter bestimmten Bedingungen treten relativ große Mengen von Koproporphyrin auf. Der Koproporphyrin-Nachweis in der Hefe ist wichtig, weil so zum erstenmal der Beweis geliefert war, daß die Hefe das Blutfarbstoff-System (Porphinkern) synthetisieren kann. Auch Hämin wurde neben Protoporphyrin in der Hefe beobachtet, ihr Auftreten jedoch als bedingt durch tierische Verunreinigungen gedeutet.

Porphyrine fanden wir dann in vielen Pflanzen. Von Keilin¹¹⁰⁾ wurde später Cytochrom in der Hefe gefunden, seine weite Verbreitung im Tier- und Pflanzenreich festgestellt. Cytochrom-haltige Präparate gaben mit Pyridin-Hydrazin das Hämochromogen-Spektrum¹¹⁰⁾, und nach diesen Beobachtungen war es sehr unwahrscheinlich, daß das Hämin der Hefe durch tierische Verunreinigung bedingt sein könnte. Durch Reinkulturen konnte dann der Beweis für das primäre Auftreten¹¹¹⁾ des Hämins geführt werden.

¹⁰⁸⁾ Ztschr. physiol. Chem. **140**, 231 [1924].

¹⁰⁹⁾ vergl. die Zitate unter *) auf S. 2612.

¹¹⁰⁾ Proceed. Royal Soc. **98**, 312 [1925].

¹¹¹⁾ H. Fischer und Hilmer, Ztschr. physiol. Chem. **153**, 195 [1926].

Da Koproporphyrin in der normalen Hefe nur in geringer Menge enthalten ist, nach Autolyse oder bei Fortzucht in vitamin-arme Nährflüssigkeit eine starke Vermehrung eintritt, so lag die Annahme nahe, daß Koproporphyrin aus dem Hämin der Hefe durch sekundäre Synthese hervorgeht, nachdem auf chemischem Wege der nahe Zusammenhang zwischen beiden Körpern bewiesen war. Dieselbe Annahme ist natürlich auch im tierischen Organismus möglich. Bis jetzt hat sich kein Beweis hierfür erbringen lassen, im Gegenteil, alle Beobachtungen sprechen eindeutig in dem Sinne, daß Koproporphyrin primär selbstständig synthetisiert wird. Es existiert also ein Dualismus der Porphyrine. Den der Hämine und Hämoglobine anzunehmen, liegt nahe, ein Beweis hierfür konnte bis jetzt nicht erbracht werden, wie oft bemerkt wurde¹¹²⁾.

So haben wir das Hämoglobin bei paralytischer Hämoglobinämie eines Pferdes untersucht und nur das gewöhnliche Hämin nachweisen können¹¹³⁾; derselbe Befund wurde neuerdings von W. Küster und A. Grosse¹¹⁴⁾ erhoben. Auch menschliche Lungen, die ein Jahr lang gefault hatten, haben wir durch Aufschluß des „Hämins“ mit konz. Schwefelsäure vergleichlich auf Koproporphyrin verarbeitet¹¹⁵⁾. Bei der Aufarbeitung der Leiche des Porphyrin-Patienten Petry haben wir wiederholt spektroskopische Befunde erhalten, die im Sinne des Auftretens von Koprohäminal gedeutet werden können, aber die Krystallisation des Koprohäminal¹¹⁶⁾ ist nicht gegückt, die unbedingt zu verlangen ist; ebenso die Überführung des Koprohäminal in Koproporphyrin. Zur Entscheidung der Frage wird man vor allen Dingen bei Porphyrinen auf die ausgeschiedenen Farbstoffe und den von uns in großer Menge als Nebenprodukt beobachteten braunen, beim Abbau Aminosäuren liefernden Farbstoff achten müssen. Von Baumstark¹¹⁷⁾ ist übrigens im Jahre 1874 über zwei pathologische Harn-Farbstoffe berichtet worden, und der eine der Farbstoffe enthält nicht weniger wie 7.3 % Eisen; wenn es sich hier nicht um einen groben Irrtum handelt¹¹⁸⁾, so wird man diesen für die vorliegende Frage wichtigen Befund schon wieder einmal erheben. Wo im Organismus Kopro- bzw. Uroporphyrin synthetisiert wird, hat natürlich ein großes Interesse. Im normalen Organismus diese Bildungsstätte zu finden, erscheint wenig aussichtsreich, weil nur äußerst geringe Mengen von Koproporphyrin im Vegetarianer-Harn enthalten sind, und man wird auch hier wieder sich an das pathologische Objekt halten müssen¹¹⁶⁾. Im Knochenmark des Porphyrin-Patienten Petry fanden wir relativ große Mengen von Uro- und Koproporphyrin, und demgemäß wird wohl das Knochenmark die Hauptbildungsstätte der Porphyrine sein. Für die früher von mir vertretene Anschauung, daß die Porphyrine durch Abbau des Muskel-Farbstoffs entstünden, haben sich keine experimentellen Beweise erbringen lassen^{113), 114)}.

Im Harn des Porphyrin-Patienten Petry fanden wir noch ein drittes Porphyrin, das wahrscheinlich 5 Carboxylgruppen enthält, das schön krystallisiert und sichtlich ein Zwischenprodukt ist zwischen Uro- und Koproporphyrin. Ich zweifle nicht daran, daß durch Untersuchung weiterer Porphyrine-Fälle noch mehr Zwischenprodukte zwischen Uro- und Koproporphyrin gefunden werden, die durch Anzahl der Carboxylgruppen von den genannten sich unterscheiden.

¹¹²⁾ Strahlen-Therapie **18**, 192 [1924].

¹¹³⁾ H. Fischer und Hilmer, Ztschr. physiol. Chem. **137**, 185 [1924].

¹¹⁴⁾ Ztschr. physiol. Chem. **168**, 175 [1927].

¹¹⁵⁾ Ztschr. physiol. Chem. **153**, 181, 182 [1926].

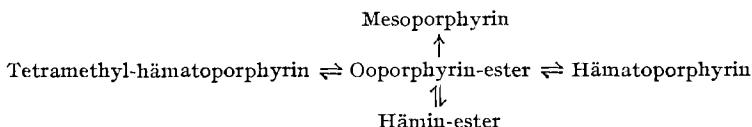
¹¹⁶⁾ H. Fischer, H. Hilmer, F. Lindner und B. Pützer, Ztschr. physiol. Chem. **150**, 53 [1925]. ¹¹⁷⁾ Arch. Physiol. **9**, 568.

¹¹⁸⁾ vergl. hierzu die Ausführungen in Ztschr. physiol. Chem. **97**, 150 [1916].

Ooporphyrin.

Ein viertes Porphyrin wurde in einer Untersuchung mit Kögl in krystallisiertem Zustand isoliert. Es war bekannt, daß die Mehrzahl der Eierschalen der im Freien brütenden Vögel gefleckt ist und Pigmente enthält, die von Wicke, Sorby, Liebermann, Krukenberg, Wickmann und Giersberg untersucht wurden. Insbesondere Liebermann hat sich mit den Eischalen-Farbstoffen etwas eingehender beschäftigt, und nach den Abbildungen seiner spektroskopischen Befunde¹¹⁹⁾ konnte es keinem Zweifel unterliegen, daß dieser Farbstoff der Porphyrin-Reihe angehören würde. Es gelang uns bald, das Ooporphyrin¹²⁰⁾, wie wir den Farbstoff nannten, als Ester krystallisiert abzuscheiden und Eisen komplex einzuführen. Weiterhin wurde Ooporphyrin-ester in Mesoporphyrin übergeführt und so die nahe Verwandtschaft zum Hämin festgelegt. Diese Untersuchung wurde weiter bestätigt durch den Identitätsbeweis des Ooporphyrin-esters mit dem Ester von „Kämmerers Porphyrin“, einem sekundären natürlichen, bei Blutfäulnis entstehenden Porphyrin, das weiter unten besprochen wird. Auch das Eisenkomplexsalz von „Kämmerers Porphyrin“ stimmte mit dem Eisenkomplexsalz des Ooporphyrin-esters überein. Derselbe Identitätsbeweis wurde auch für den von A. Papendieck¹²¹⁾ aus Schwefelwasserstoff-Blut mit konz. Salzsäure erhaltenen Ester geführt, wodurch auch dessen Stellung zum Hämin zum erstenmal bewiesen war. Die Untersuchung wurde dann später mit F. Lindner und R. Müller weiter fortgesetzt und die erhaltenen Resultate bestätigt und vertieft. Ooporphyrin wurde auch als freie Säure analysiert, und es gelang, seine Partialsynthese durchzuführen, ausgehend vom Hämatoporphyrin, das durch Abspaltung von genau 2 Mol. Wasser in Ooporphyrin übergeführt wurde. Die analoge Reaktion gelang auch mit Tetramethyl-hämatoporphyrin, das durch Abspaltung von 2 Mol. Methylalkohol in den Ester des Ooporphyrins überging. Die oben erwähnten isomeren Ester des Tetramethyl-hämatoporphyrins geben alle den gleichen Ooporphyrin-ester.

Umgekehrt gelang es auch, Ooporphyrin in Tetramethyl-hämatoporphyrin überzuführen und weiterhin die Identität des Ooporphyrin-ester-Hämins mit Hämin-ester¹²²⁾ festzustellen. Folgende Tabelle gibt uns diese Verhältnisse wieder:



Diese Feststellungen sind auch für die Konstitutions-Auffassung der ungesättigten Seitenketten des Hämins und Protoporphyrins von Wichtigkeit. Aus den oben angeführten Gründen müssen wir im Hämatoporphyrin neben 4 Methylgruppen, 2 Propionsäureresten und einem Oxäthylrest eine

¹¹⁹⁾ B. 11, 605 [1878].

¹²⁰⁾ H. Fischer und F. Kögl, Ztschr. physiol. Chem. 131, 241 [1923], 138, 262 [1924]; H. Fischer und F. Lindner, Ztschr. physiol. Chem. 142, 142 [1925].

¹²¹⁾ Ztschr. physiol. Chem. 134, 158 [1924].

¹²²⁾ H. Fischer und F. Lindner, Ztschr. physiol. Chem. 142, 146 [1925]; H. Fischer und R. Müller, Ztschr. physiol. Chem. 142, 156 [1925].

ungesättigte hydroxylierte Seitenkette annehmen; es enthält also 2 Wasserstoffatome weniger als Mesoporphyrin. Da Ätioporphyrin auf Grund des analytischen Abbaus und der Synthese (vergl. hierüber die späteren Ausführungen auf S. 2639 ff.) 38 H-Atome besitzt, so muß Hämatoporphyrin mit $C_{34}H_{36}N_4O_6$ festgelegt werden. Ooporphyrin bzw. Protoporphyrin hat dann die Formel $C_{34}H_{32}N_4O_6$ und Hämin $C_{34}H_{30}N_4O_4FeCl$. Wenn im Hämatoporphyrin ein Oxäthyl- und ein Oxyvinylrest angenommen werden, müssen im Protoporphyrin eine Vinyl- und eine Acetylengruppe enthalten sein. Ob im Hämin selbst eine freie Acetylen- und eine Vinylgruppe formuliert werden müssen, bleibt dahingestellt, aber wohl sicher in seinem Ester.

Wir beginnen nunmehr mit der Besprechung der sekundären natürlichen Porphyrine.

„Kämmerers Porphyrin“ = Protoporphyrin.

Kämmerer¹²³⁾ fand unter dem Einfluß eines bestimmten Bakterien-Synergismus Porphyrin-Bildung aus Blutfarbstoff, und ebenso wird bei der Autolyse¹²⁴⁾ des Fleisches in Bestätigung der Untersuchungen von Hoagland¹²⁵⁾ Porphyrin gebildet. Bei der Fleischfäulnis entstehen mindestens 2 verschiedene Porphyrine, wie mit Schneller¹²⁶⁾ gefunden, von anderer Seite bestritten¹²⁷⁾ und dann bestätigt wurde¹²⁸⁾. Von Kämmerer wurden uns des öfteren stark porphyrin-haltige Blutbakterien-Kulturen zur Verfügung gestellt, und es gelang uns bald, das Porphyrin in krystallisiertem Zustand zu isolieren¹²⁹⁾.

Mit Lindner¹²⁹⁾ gelang dann auch die Darstellung des „Kämmerer-Porphyrins“ in zur Elementaranalyse ausreichender Menge, und es bestätigte sich durchaus, daß Kämmerers Porphyrin mit Protoporphyrin bzw. Ooporphyrin identisch ist. Bei kurz dauernder Fäulnis wird also aus dem Blutfarbstoff im wesentlichen lediglich das komplex gebundene Eisen abgespalten, wenn man mit dem Synergismus von Fäulnis-Bakterien arbeitet nach den Vorschriften von Kämmerer. Interessanterweise entsteht Protoporphyrin auch bei reiner steriler Autolyse von Fleisch. Daß Porphyrin hierbei entsteht, wurde zuerst von Hoagland gezeigt, von uns dann bestätigt und durch spektroskopische Messung Kämmerers Porphyrin in hohem Maße wahrscheinlich gemacht. Durch Krystallisation und Analyse ist die Identität noch nicht bewiesen.

Deuteroporphyrin¹³⁰⁾.

Läßt man Blut unter ständigem Neutralisieren mit Soda zur schwach alkalischen Reaktion monatelang faulen, so entsteht nur wenig Porphyrin. Dagegen verschiebt sich in herausgenommenen Proben das Hämochromogen-Spektrum auf ca. 545, und nach Mörnerns Methode kann man leicht das

¹²³⁾ Dtsch. Arch. klin. Med. **145**, 257 [1924].

¹²⁴⁾ H. Fischer, Kämmerer und Kühner, Ztschr. physiol. Chem. **139**, 108 [1924].

¹²⁵⁾ C. **1917**, I 76.

¹²⁶⁾ Münchn. Medizin. Wchschr. **1923**, 1143; H. Fischer und Schneller, Ztschr. physiol. Chem. **135**, 268 [1923]. ¹²⁷⁾ Ztschr. physiol. Chem. **133**, 309 [1923].

¹²⁸⁾ O. Schumann, Die spektrochemische Analyse natürlicher organischer Farbstoffe. Jena 1927.

¹²⁹⁾ H. Fischer und F. Lindner, Ztschr. physiol. Chem. **145**, 203 [1925].

¹³⁰⁾ H. Fischer und F. Lindner, Ztschr. physiol. Chem. **161**, 18 [1926].

neue Hämin in krystallisiertem Zustand isolieren. Nach der Elementaranalyse besitzt es die Zusammensetzung $C_{30}H_{28}N_4O_4FeCl$. Als Ester krystallisiert es gut. Durch Abspaltung des komplex gebundenen Eisens wird das freie, schön krystallisierende Porphyrin gewonnen von der Zusammensetzung $C_{30}H_{30}N_4O_4$. Auch der Ester krystallisiert gut, schmilzt bei 218° , ist ein Dimethylester und gibt gut krystallisierende Komplexsalze. Beim oxydativen Abbau wurden Citraconimid und Hämatinsäure erhalten. Hieraus und aus den Resultaten der Elementaranalyse ergibt sich, daß die beiden ungesättigten Seitenketten des Hämins bei der lange dauernden Fäulnis abgebaut worden sein müssen. Deuteroporphyrin besitzt also 2 freie Methin-Gruppen in β -Stellung. Über welche Zwischenprodukte der Abbau sich vollzieht, ist noch nicht bekannt; für biologische und synthetische Versuche bietet sich hier noch ein weites Feld.

Auf rein chemischem Wege ist es bis jetzt nicht gelungen, im Hämin oder Protoporphyrin beide ungesättigte Seitenketten zu entfernen, dagegen wird bei der Einwirkung von Brom auf Hämatoporphyrin, wie S. 2625 des näheren ausgeführt, eine ungesättigte Seitenkette abgeschlagen und durch Brom ersetzt.

Die Konstitutions-Auffassung des Deuteroporphyrins wurde weiter sichergestellt durch Überführung in Dibrom-deuteroporphyrin, das beim Abbau neben Hämatinsäure Brom-citraconimid gibt.

Beim Proto-, Dibrom-deutero- und Brom-porphyrin I ist spektroskopisch eine Verschiebung der Absorptionsstreifen gegen Rot zu konstatieren. Offenbar ist dies bedingt durch die in β -Stellung stehenden negativen Gruppen¹³¹⁾.

Zum Schluß des analytischen Teiles geben wir noch einmal kurz eine Übersicht über die besprochenen Porphyrine und ihre Beziehungen zum Hämin. Willstätters Ätioporphyrin steht im Vordergrund des Interesses. Alle Porphyrine sind von ihm ableitbar, und die Festlegung seiner Konstitution ist wichtig. Ätioporphyrin ist auf Grund seiner Entstehung aus Mesoporphyrin und besonders Uroporphyrin in Bezug auf seine Substituenten ein vollkommen gesättigtes System, über die Reihenfolge der Seitenketten im Kern ist nichts¹³²⁾ bekannt, über die Struktur bestehen Vermutungen.

Folgende Tabelle gibt eine kurze Übersicht über einige wichtige Porphyrine:

Hämin	$C_{34}H_{30}N_4O_4FeCl$	Uroporphyrin	$C_{32}H_{38}N_4 + 8 CO_2$
Protoporphyrin	$C_{34}H_{32}N_4O_4$	Koprotoporphyrin	$C_{32}H_{38}N_4 + 4 CO_2$
Ooporphyrin		Mesoporphyrin	$C_{32}H_{38}N_4 + 2 CO_2$
Kämmerers Porphyrin		Deuteroporphyrin	$C_{30}H_{30}N_4O_4$
Hämatoporphyrin	$C_{34}H_{36}N_4O_6$	Dibrom-deuteroporphyrin	$C_{30}H_{28}N_4O_4Br_2$
Meso porphyrin	$C_{34}H_{38}N_4O_4$		
Porphyrinogen	$C_{34}H_{44}N_4O_4$		
Brom-porphyrin I	$C_{32}H_{32}N_4O_5Br_2$		
Ätioporphyrin	$C_{32}H_{38}N_4$		

¹³¹⁾ vergl. Ztschr. physiol. Chem. **142**, 123 [1924].

¹³²⁾ Küster zieht aus seinen Oxydationsversuchen beim Tetramethyl-hämatoporphyrin einerseits, dem Dibrom-hämatoporphyrin-dimethyläther andererseits den Schluß der Nachbarstellung der beiden ungesättigten Gruppen im Hämin, die durch C—C-Bindungen miteinander verbunden sein sollen. Die Bezeiflung dieser Schlußfolgerung meinerseits bewirkt dann eine polemische Abhandlung (Ztschr. physiol. Chem. **168**, 281 und 282 [1927]), in der die C—C-Bindung zwischen den beiden ungesättigten Gruppen aufgegeben ist, aber neuerdings (Ztschr. physiol. Chem. **168**, 299 [1927]) wieder vertreten wird.

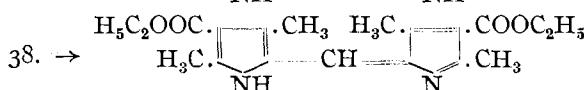
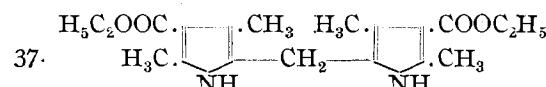
Hiernach ist Mesoporphyrin ein 2-fach carboxyliertes, Coproporphyrin ein 4-fach und Uroporphyrin ein 8-fach carboxyliertes Ätioporphyrin. Beim Uroporphyrin ist die Malonsäure-Stellung der Carboxylgruppen noch nicht bewiesen, jedoch sehr wahrscheinlich. Protoporphyrin ist ein 2-fach carboxyliertes Ätioporphyrin mit 2 ungesättigten Seitenketten, die durch die Formel C_4H_4 auszudrücken sind, wahrscheinlich durch eine Vinyl- und eine Acetylengruppe. Durch Addition von 2 Mol. Wasser an diese ungesättigten Seitenketten entsteht das Hämatoporphyrin. Bei der lange dauernden Fäulnis des Hämins werden beide ungesättigten Seitenketten (C_4H_4) abgespalten, und wir erhalten Deuteroporphyrin mit 2 freien Methingruppen. Dies wird bewiesen durch die Bromierung, die Dibrom-deuteroporphyrin ergibt. Im Hämatoporphyrin sind wahrscheinlich ein Oxyvinyl- und ein Oxäthylrest enthalten. Durch Einwirkung von Brom wird der Oxyvinylrest abgesprengt, Brom tritt an die Stelle, im Oxäthylrest tritt ein Brom-Atom ein (Bromporphyrin I).

Außer den bereits angeführten Porphyrinen sind wichtig Willstätters¹³³⁾ Hämoporphyrin, Hämino- und Hämidoporphyrin, auf die ich hier nicht näher eingehere.

Synthesen der Porphyrine¹³⁴⁾.

Endgültige Konstitutionsbeweise können nur auf Grund von Synthesen erbracht werden. Synthetisch ging ich mit Bartholomäus¹³⁵⁾ im Jahre 1912 die Chemie der Pyrrole und das Gebiet des Blut- und Gallenfarbstoffs an. Zunächst war ja der leichte Zerfall des Hämins auf reduktivem und oxydativem Wege auffällig, den Küster durch verknüpfende Methingruppen zwischen Pyrrolkernen erklärt hatte. Bei der bekannten Stabilität der C—C-Bindung konnten allein synthetische Versuche Klarheit bringen um so mehr, als durch die Isolierung der Bilirubinsäure zwar ein bimolekulares Abbauprodukt des Gallenfarbstoffs isoliert war, das zwei Pyrrolkerne, verknüpft durch eine Methylengruppe, enthielt, aber durch Jodwasserstoffsäure erst bei 16-stdg. Kochen in geringem Umfang gespalten werden konnte, während Häminal schon innerhalb 1 Stde. unter den gleichen Bedingungen in seine Bausteine zerfällt. Systematisch untersuchten wir die Bindungsmöglichkeiten der Pyrrole miteinander, und es stellte sich heraus, daß die von Colaccici¹³⁶⁾ durch Einwirkung von Formaldehyd auf Pyrrole erhaltenen Dipyrrolyl-methane tatsächlich durch Jodwasserstoffsäure gespalten werden zu einem Pyrrol mit einer freien Methingruppe und einem solchen mit einer α -ständigen Methylgruppe, sich also beim Abbau ähnlich dem Blutfarbstoff verhalten¹³⁷⁾.

Piloty¹³⁸⁾ gelang es dann, folgendes Dipyrrolyl-methan mit Eisenchlorid zum Farbstoff zu oxydieren, entsprechend der Formulierung:



¹³³⁾ Ztschr. physiol. Chem. 87, 423 [1913].

¹³⁴⁾ s. I. bis XIII. Mittgl. über Porphyrin-Synthesen, A. 448—458.

¹³⁵⁾ Ztschr. physiol. Chem. 83, 50 [1913].

¹³⁶⁾ C. 1912, I 143.

¹³⁷⁾ Ztschr. physiol. Chem. 87, 255 [1913].

¹³⁸⁾ B. 47, 2544 [1914].

ein Übergang, der dann später mit zahlreichen Methenen, auch solchen mit α -ständigen Oxygruppen¹³⁹⁾, erreicht werden konnte. Durch Einwirkung von Chloroform und Kalilauge, sowie Glyoxal auf trisubstituierte Pyrrole erhielt Piloty¹⁴⁰⁾ synthetisch Dipyrryl-methene.

Um dieselbe Zeit wurden mit Eismayer durch Einwirkung von Formaldehyd bzw. Glyoxal auf trisubstituierte Pyrrole zahlreiche Methene erhalten und an dem Methen der Hämopyrrol-carbonsäure gezeigt, daß die Reduktion Hämopyrrol-carbonsäure gibt, die Oxydation Hämatinsäure, mit anderen Worten, daß diese synthetischen Methene sich gerade so verhalten wie Porphyrine. Später wurde an zahlreichen Methenen diese Untersuchung bestätigt.

Mit Eismayer¹⁴¹⁾ gelang die Verkettung von vier Pyrrolkernen zu einem Tetrapyranyl-äthan durch Einwirkung von Glyoxal und Salzsäure auf 2,4-Dimethyl-3-acetyl-pyrrol, und so war zum erstenmal ein tetramolekulares Pyrrolderivat auf synthetischem Wege erhalten.

1915 machte Vortragender dann eine für die weiteren Synthesen von Dipyrryl-methenen, wie allgemein von Pyrrolderivaten, wichtige Beobachtung: Brom wirkt auf tri- und tetrasubstituierte Pyrrole in charakteristischer Weise ein, aus trisubstituierten Pyrrolen entstanden bromierte Farbstoffe; tetrasubstituierte Pyrrole gaben bromierte Pyrrolderivate, die locker gebundenes Brom enthalten. Besonders schön krystallisierte Methene wurden aus Häm- und Kryptopyrrol, zwei wichtigen basischen Blutfarbstoff-Bausteinen, erhalten, wenn auch nur in sehr geringer Menge, so daß eine eingehendere Untersuchung nicht möglich war. Der Farbstoff aus Hämopyrrol gab bei der Reduktion ein Basengemisch, ähnlich wie Hämmin.

Sieben Jahre später nahm ich diese Untersuchung in München mit Scheyer¹⁴²⁾ wieder auf, und es wurde der Konstitutionsbeweis für die oben genannten Farbstoffe erbracht. Es bestanden Zweifel, ob diese indigoid gebaut oder Dipyrryl-methene seien. Letztere Auffassung wurde bewiesen und des weiteren die außerordentliche Reaktionsfähigkeit der bromierten tetrasubstituierten Pyrrole gezeigt, wenn ein α -Substituent eine Carbäthoxygruppe war. Voraussetzung für diese und die folgenden Untersuchungen war Verbesserung und Verbilligung der Darstellungsmethoden für Pyrrole, so daß die Gewinnung auch in großem Maßstab möglich war; besonders die Verbilligung stand im Vordergrund des Interesses, denn diese Arbeiten wurden ja sämtlich unter dem Druck der Inflationszeit durchgeführt. Gleichzeitig wurde eine brauchbare Methode zur Bereitung der Pyrrol-aldehyde und -ketone ausgearbeitet. Pyrrol-aldehyde¹⁴³⁾ waren schon bekannt, aber es existierte noch keine Methode, diese Aldehyde bequem präparativ in großem Maßstab darzustellen. Wie oben erwähnt, gelang dies durch Übertragung der Gattermannschen Blausäure-Aldehyd-Synthese auf alkylierte Pyrrole, und so sind die Pyrrol-aldehyde zu einem leicht zugänglichen Ausgangsmaterial geworden; damit war gleichzeitig eine beträcht-

¹³⁹⁾ H. Fischer mit J. Loy und J. Müller, Ztschr. physiol. Chem. **128**, 59 u. 132, 72 [1923].

¹⁴⁰⁾ B. **47**, 400 [1914].

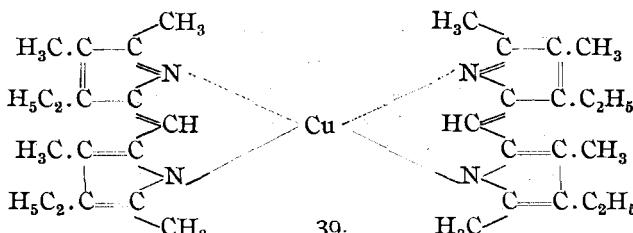
¹⁴¹⁾ B. **47**, 2026 [1914].

¹⁴²⁾ H. Fischer und H. Scheyer, A. **334**, 237 [1923].

¹⁴³⁾ Literatur s. Meyer-Jacobson, II. Bd., 3. Teil, S. 182 [1920].

liche Vereinfachung und wertvolle Erweiterung der Dipyrrol-methen-Synthese gegeben. Insbesondere war es nun möglich, die Synthese in bestimmtem Sinne zu leiten dergestalt, daß z. B. durch Vereinigung des Aldehyds der Kryptopyrrol-carbonsäure mit Krypto- oder Hämopyrrol Methene mit zwei verschiedenen Komponenten isoliert werden konnten, so wie sie ja auch im Blutfarbstoff vorhanden sein müssen. Weiterhin war damit eine ausgezeichnete Methode zur Einführung der Methylgruppe in die β -Stellung gefunden (unsere oben angegebene Alkylierungs-Methode geht glatt nur bei der Einführung des Alkylrestes in α -Stellung), denn die Reduktion der β -Aldehyde nach Wolff-Kishner ergibt mit guter Ausbeute β -Methylpyrrole. Auch die Übertragung der Friedel-Craftsschen Synthese auf einfache Pyrrole erwies sich als wertvoll¹⁴⁴⁾.

Mit Max Schubert¹⁴⁵⁾ wurden dann Metallkomplexsalze von Dipyrrol-methenen gewonnen, Körper, die prachtvoll krystallisierten und charakteristische spektroskopische Erscheinungen zeigten, aber nicht an die entsprechenden Komplexsalze der Porphyrine erinnern. Die Dipyrrol-methen-Salze sind nach folgendem Typ gebaut:



Komplexes Kupfersalz des Methens des Kryptopyrrols.

Von den Aldehyden aus gelang nun weiter die Synthese von Tripyrrol-methanen (mit Amann¹⁴⁶⁾, Heyse¹⁴⁷⁾, Ernst¹⁴⁸⁾, Kaan¹⁴⁹⁾), sowie die sämtlicher sauren Spaltprodukte des Blutfarbstoffs. Mit M. Schubert¹⁵⁰⁾ wurde dann die Untersuchung der Tetrapyrrol-äthane wieder aufgenommen, mit Beller¹⁵¹⁾ ein Tetrapyrrol-äthylen synthetisiert und festgestellt, daß dieser Typ nicht dem Blutfarbstoff, wahrscheinlich aber dem Gallenfarbstoff, zugrunde liegt.

Weiterhin vereinigten wir linear vier Pyrrolkerne miteinander (mit Scheyer¹⁵²⁾), und es wurde folgendes Methen in schön krystallisiertem Zustand erhalten:

¹⁴⁴⁾ H. Fischer und F. Schubert, Ztschr. physiol. Chem. **155**, 100 [1926].

¹⁴⁵⁾ B. **56**, 1203 [1923].

¹⁴⁶⁾ H. Fischer und Amann, B. **56**, 2319 [1923].

¹⁴⁷⁾ H. Fischer und Heyse, A. **439**, 246—264 [1924].

¹⁴⁸⁾ H. Fischer und Ernst, A. **447**, 139—162 [1926].

¹⁴⁹⁾ Dipyrrol-phenyl-methan- und Pyrrol-diphenyl-methan-Derivate waren schon früher erhalten worden: H. Fischer und Kaan, Ztschr. physiol. Chem. **120**, 267 [1922]; vergl. auch Feist, B. **35**, S. 1647 [1902].

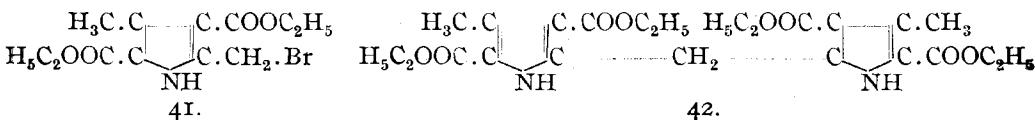
¹⁵⁰⁾ B. **56**, 2379 [1923]. ¹⁵¹⁾ A. **444**, 238 [1925]. ¹⁵²⁾ A. **439**, 185 [1924].



Es ist ein hellgelb gefärbter Farbstoff. So wurde zum erstenmal eine lineare tetramolekulare, synthetische Pyrrolverbindung gewonnen. In seinen Eigenschaften erinnert der Körper außerordentlich an den Gallenfarbstoff, Beziehungen zu den Porphyrinen waren aber ebensowenig festzustellen wie bei den Tripyrryl-methanen und Tetrapyrryl-äthylenen.

Was waren aus diesen synthetischen Resultaten für Schlußfolgerungen zu ziehen? Nirgends war trotz sorgfältigster spektroskopischer Untersuchung ein Porphyrin-Spektrum zu konstatieren, und die Tetrapyrryl-äthylen, ebenso wie die Äthane, waren gegen Mineralsäuren bei Gegenwart von Oxydationsmitteln außerordentlich unbeständig. Es trat glatt Zerfall zu Dipyrryl-methenen ein. Im Gegensatz hierzu sind die Porphyrine gegen die angewandten Einwirkungen durchaus widerstandsfähig. Man könnte nun annehmen, daß die Beständigkeit der Tetrapyrryl-äthylen von den β -Substituenten im Pyrrolkern abhängt, und daß bei Verwendung der Blutfarbstoff-Spaltprodukte eine Stabilisierung im Molekül eintritt. Dies ist aber offensichtlich nicht der Fall, denn, wie schon erwähnt, erhält man bei der Einwirkung von Glyoxal auf Hämopyrrol-carbonsäure oder Hämopyrrol unter den bisher untersuchten Bedingungen überhaupt kein Tetrapyrryl-äthan, vielmehr Dipyrryl-methene¹⁵³⁾. Nach allem war Willstätters Auffassung des Ätioporphyrins als Tetrapyrryl-äthan-Derivat nicht mehr haltbar.

Mit Ernst¹⁵⁴⁾ und Halbig¹⁵⁵⁾ wurde dann die „Brom-Reaktion“ der Pyrrole weiter ausgebaut. Mit Scheyer war als ziemlich allgemein gültige Reaktion bei der Einwirkung von Brom auf carbäthoxylierte alkylierte Pyrrole der primäre Eintritt eines locker gebundenen Brom-Atoms in eine α -ständige Methylgruppe erkannt worden. Zum Beispiel gibt das von Knorr dargestellte 2,4-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-pyrrol den Bromkörper (41), der mit Hydrazin ein asymmetrisches Bis-[*(4-methyl-3,5-dicarbäthoxy-pyrryl)-methyl*]-hydrazin gibt, das unter der Einwirkung von ammoniakalischer Kupfer-Lösung Stickstoff abspaltet und das entsprechende Dipyrryl-äthan entstehen läßt, aus dem nach der Decarboxylierung und Behandlung mit Ameisensäure das vorher erwähnte tetramolekulare Methen (40) entsteht¹⁵⁶⁾. Beim Verkochen mit Wasser unter den verschiedenartigsten Bedingungen¹⁵⁷⁾ geht der erwähnte Bromkörper (41) unter Abspaltung von Formaldehyd und Bromwasserstoff in ein Methan der Konstitution (42) über, eine Reaktion, die in Analogie steht zu dem von Zincke¹⁵⁸⁾ und Auwers¹⁵⁹⁾ studierten Verhalten der bromierten *p*-Kresole. Im Methan (Nr. 42) ließen sich dann die beiden α -Carbäthoxy-Reste abspalten und an deren Stelle



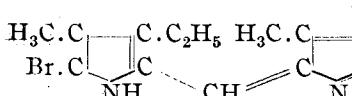
¹⁵³⁾ B. **47**, 3271 [1914]. ¹⁵⁴⁾ A. **447**, 139 [1926]. ¹⁵⁵⁾ A. **447**, 123 [1926].

¹⁵⁶⁾ H. Fischer und Scheyer, A. **439**, 185 [1924].

¹⁵⁷⁾ H. Fischer und Halbig, A. **447**, 123 [1926].

¹⁵⁸⁾ A. **320**, 186 [1902], **349**, 83 [1906]. ¹⁵⁹⁾ B. **36**, 1878 [1903], **37**, 1470 [1904].

zwei Aldehydgruppen einführen. Der so erhaltene Dialdehyd gab bei der Behandlung mit konz. Salzsäure ein mehrbandiges Spektrum mit einem charakteristischen Streifen im Rot, erinnernd an das Porphyrin-Spektrum. Die Untersuchung wurde nun auf Krypto-carbäthoxy-, Trimethyl-carbäthoxy-pyrrol und auf die carbäthoxilierte Kryptopyrrol-carbonsäure übertragen, und hier sollte der analoge Reaktionsverlauf durchgeführt werden, der auch wie bei Nr. 42 verlief. Es herrschte eine fiebrige Erregung im Laboratorium, bei welchem Doktoranden wohl zuerst Porphyrin-Bildung eintreten würde. Tatsächlich trat schon beim Erhitzen der α -Dicarbonsäuren von Methanen der Blut-
farbstoff für die Röte auf.

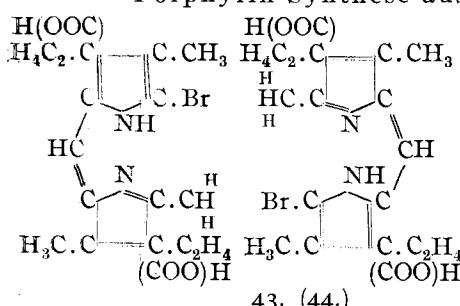


43

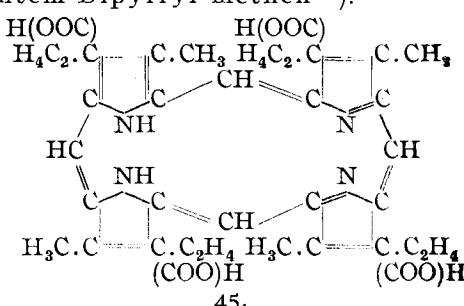
topyrrol entstehen gebromte Methene, ein brom-reicheres und ein brom-ärmeres; dem brom-ärmeren kommt wahrscheinlich die Konstitutionsformel (43) zu, das brom-reichere trägt eine CH₂Br-Gruppe. Dieses gab beim Versetzen mit konz. Schwefelsäure glatt Porphyrin-Spektrum. Angesetzt war der Versuch hier wie bei analogen gebromten Methenen zu dem Zweck, ein Oxy-pyrrylmethen, in der Konstitution der Xantho-bilirubinsäure entsprechend, zu synthetisieren, weil es möglich schien, daß durch die Einwirkung der Schwefelsäure Brom gegen Hydroxyl ausgetauscht würde. Wir erhielten dann bald das Porphyrin krystallisiert, und nach der Elementaranalyse und der krystallographischen Untersuchung stellte sich Identität mit Willstätters Ätioporphyrin heraus. Somit ist dieses Blut- und Blattfarbstoff-Abbauprodukt nunmehr synthetisch zugänglicher (vgl. jedoch S. 2647/48).

Was den Reaktionsverlauf anlangt, so wird er sich wahrscheinlich entsprechend folgendem Schema vollziehen:

Porphyrin-Synthese aus gebromtem Dipyrryl-methen¹⁶¹).



45. (44.)



45.

Wir nehmen Abspaltung von 2 Mol. Bromwasserstoff zwischen einem Kern-Bromatom des einen und einem Wasserstoffatom der Methylgruppe des zweiten Methens an, und zunächst müßte entweder unter Isomerisation ein Dihydro-porphyrin im Sinne Kuhns¹⁶²⁾ entstehen oder

¹⁶⁰⁾ H. Fischer und J. Klarer, A. 448, 178 [1926].

¹⁶¹⁾ Schematisch, geeignet auch zur Erläuterung der Koproporphyrin-Synthese.

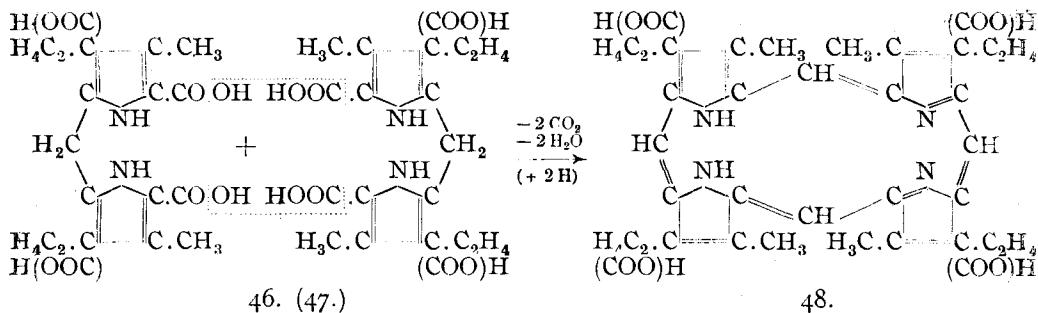
¹⁶²⁾ R. Kuhn, Braun, Seyffert, Furter, B. 60, 1153 [1927].

eine Oxydation unter Abspaltung von 2 Wasserstoffatomen, die die Schwefelsäure bewirkt. Die Existenz von Dihydro-porphyrinen halten wir auf Grund der bisherigen experimentellen Resultate für unwahrscheinlich¹⁶³⁾, dagegen begünstigt die Anwesenheit von freiem Brom die Porphyrin-Bildung, und dies spricht dafür, daß unter Dehydrierung im Sinne der angegebenen Formel die Porphyrin-Bildung erfolgt. Bei der Bromierung des Kryptopyrrols entsteht neben dem einfach gebromten Methen ein zweifach gebromtes von wahrscheinlich diesem analoger Struktur, das zweite labile Brom-Atom sitzt jedenfalls in der α -Methylgruppe. Die Überführung des zweifach gebromten Methens in das einfache ist neuerdings gelungen. Auch hier tritt mit Ameisensäure glatt Porphyrin-Bildung ein, dagegen nicht mit konz. Schwefelsäure, die oben die Dehydrierung bewirkt.

Der Reaktions-Mechanismus muß dann unter Abspaltung von 4 Mol. Bromwasserstoff sich vollziehen, und wir sehen, daß hier bei der Porphyrin-Bildung eine Zufuhr von 2 Wasserstoffatomen erfolgen muß. So ist verständlich, daß die Porphyrin-Bildung mit Eisessig schlecht geht, mit Ameisensäure gut und am besten das Gemisch der gebromten Methene geeignet ist, wobei man sich vorstellen kann, daß der bei der Synthese aus dem einfach gebromten Methen zur Abspaltung gelangende Wasserstoff für die Porphyrin-Synthese aus dem brom-reicherem zur Verfügung gestellt wird. Bemerkenswerterweise gelingt die Porphyrin-Bildung am ergiebigsten, und werden die reinsten Porphyrine erhalten, beim Schmelzen mit Bernsteinsäure.

Wenige Tage nach Auffindung dieser Synthese gaben die bereits oben erwähnten Methan-dicarbonsäuren beim trocknen Erhitzen, am besten beim Kochen mit Ameisensäure, Porphyrine. In einem Fall entstand ein Isomeres des Ätioporphyrins (mit Halbig¹⁶⁴), im anderen Fall das niedere Homologe Oktamethyl-porphin (mit Wach¹⁶⁵) und im dritten Fall Isokoprotoporphyrin¹⁶⁶). Folgende Tabellen erläutern den Reaktionsverlauf unter Zugrundelegung der Küsterschen Formulierung des Porphinkerns:

Porphyrin-Synthese aus Methan-dicarbonsäure



Methan-dicarbonsäure von Kryptopyrrol (bzw. -carbonsäure).

Iso-ätioporphyrin bzw. (mit + COO)
Iso-koproporphyrin.

¹⁶³⁾ H. Fischer und Walter, B. **60**, 1987 [1927].

¹⁶⁴⁾ H. Fischer und P. Halbig, A. 448, 193 [1926].

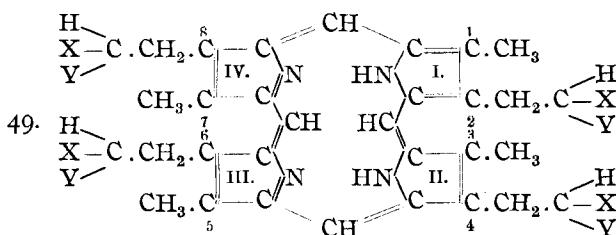
¹⁶⁵⁾ H. Fischer und B. Walach, A. 450, 164 [1926].

¹⁶⁸⁾ H. Fischer und Andersag, A. 450, 201 [1926].

Es müssen dann zunächst 2 Mol. Kohlendioxyd und 2 Mol. Wasser austreten. Es entsteht vielleicht ein „Dimethan-diketon“, das sofort 2 Mol. Wasser abspalten muß. Zur Porphyrin-Bildung sind dann noch 2 Wasserstoffatome notwendig, und so erklärt es sich, daß die Synthese glatt nur bei Anwesenheit von Ameisensäure geht, unter vielleicht totaler Decarboxylierung. Mit Eisessig in der Siedehitze tritt auch Porphyrin-Bildung ein. Hier ist jedoch ein komplizierter Reaktionsverlauf zu verzeichnen, da in guter Ausbeute Opsopyrrol (β -Methyl- β' -äthyl-pyrrol) entsteht¹⁶⁷⁾. Die krystallographische Untersuchung des Iso-ätioporphyrins durch Hrn. Prof. Steinmetz zeigte die Verschiedenheit des dargestellten Körpers vom obigen Ätioporphyrin.

Eine dritte Ätioporphyrin-Synthese, von langer Hand vorbereitet, gelang dann mit Hrn. Sturm durch Verwendung von Opsopyrrol, das wir nach einem von Piloty bereits begonnenen Verfahren aus β -Methyl- β' -acetylpyrrol auf dem hier üblichen Reduktionsweg erhielten. Dieses Methyl-äthyl-pyrrol reagierte mit Ameisensäure bei Gegenwart von Wasserstoff-Donatoren zu Ätioporphyrin. Als wesentliches Produkt traten dabei die schon S. 2627 erwähnten „Schmetterlinge“ auf, die zuerst analytisch beim Abbau des Uroporphyrins entstanden waren. Synthetisch wurde diese Form durch Zusammenkrystallisation äquimolekularer Mengen von Äti- und Iso-ätioporphyrin erhalten. Hiernach wäre dieses Ätioporphyrin ein Gemisch zweier strukturisomerer Porphyrine, und man könnte dann den Schluß ziehen, daß auch Uroporphyrin ein Gemisch zweier verschiedener Porphyrine ist. Wir halten dies nicht für wahrscheinlich; offenbar erfolgt bei der brutalen Decarboxylierungs-Reaktion eine Umlagerung.

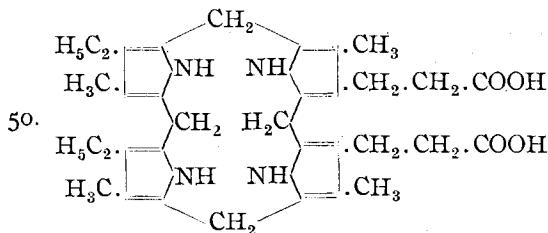
Aus den bis jetzt besprochenen Synthesen folgt eindeutig, daß Ätioporphyrin nicht 31 Kohlenstoffatome besitzen kann, vielmehr müssen wir 32 C-Atome annehmen, und die wahrscheinlichste Formulierung auf Grund der bisherigen Resultate ist die nach Küster mit 4 Methingruppen zwischen den 4 Pyrrolkernen. Wir schlagen für das Grundsystem, von dem sich alle Porphyrine ableiten, den Namen „Porphin“ vor, numerieren die Pyrrolkerne mit I, II, III und IV, wie aus der Formel (49) zu entnehmen ist, die β -Substituenten fortlaufend von Pyrrolkern I abgezählt. Ätioporphyrin ist dann ein 1.3.5.7-Tetramethyl-2.4.6.8-tetraäthyl-porphin.



Wein in dieser Formel X und Y durch Wasserstoff ersetzt sind, haben wir Ätioporphyrin. Bedeutet X eine Carboxylgruppe und Y Wasserstoff, so sehen wir Koproporphyrin vor uns. Sind endlich X und Y durch Carboxyl ersetzt, so entspricht dieser Typ dem Uroporphyrin mit

¹⁶⁷⁾ H. Fischer und P. Halbig, A. 450, 151 [1926].

dem Vorbehalt auf S. 2615. Mesoporphyrin ist dann die entsprechende Dicarbonsäure, sein Porphyrinogen die entsprechende Tetramethylen-dihydroverbindung folgenden Typs:



Die Reihenfolge der Seitenketten ist hier natürlich noch unbewiesen, es steht lediglich fest, daß vier Methylgruppen sich auf 4 Pyrrolkerne verteilen.

Synthese des Koproporphyrins.

Auf Grund der analytischen Untersuchungen sind die beiden wichtigsten natürlichen Porphyrine, Uroporphyrin und Koproporphyrin, symmetrisch gebaut, und sie mußten deshalb durch Vereinigung von 4 Mol. Krypto- oder Hämopyrrol-carbonsäure bzw. carbäthoxylierter Kryptopyrrol-carbonsäure synthetisch zugänglich sein, und zwar sowohl über die Brom-Reaktion wie über die Methan-dicarbonsäure. Es mußten dann zwei verschiedene Porphyrine resultieren: Kopro-¹⁶⁸⁾ und Iso-koproporphyrin. auch Iso-uroporphyrin sollte über die carbäthoxylierte Kryptopyrrol-

carbonsäure (51) zugänglich sein, während Uroporphyrin selbst dann zugänglich sein wird, wenn die Abspaltung der Carbäthoxy-Gruppe bei Nr. (51) in α -Stellung gelungen ist, ohne daß die Verseifung in der β -Stellung eintritt, und die Brom-Reaktion auf die trisubstituierte Säure zum gebromten Methen gelingt, ohne Abspaltung von β -Carboxylgruppen.

Durch Einwirkung von Brom auf carbäthoxylierte Kryptopyrrol-carbonsäure (26) und Verkochen des gebildeten Bromkörpers wurde ein der Formel (47) analog gebautes Methan der Kryptopyrrol-carbonsäure gewonnen (Reaktionsverlauf nach S. 2638), das nach der Verseifung, mit Ameisensäure bei niedriger Temperatur behandelt, in guter Ausbeute Iso-koproporphyrin ergab. Daneben entstand ein β -Iso-koproporphyrin¹⁶⁹⁾, das weitgehend verschieden ist vom Iso-koproporphyrin.

Die Einwirkung von Brom auf Kryptopyrrol-carbonsäure (6) verlief analog der Einwirkung des Broms auf Kryptopyrrol (2); wieder entstand ein gebromtes Methen (44), das beim Erhitzen mit Eisessig auf höhere Temperatur Koproporphyrin ergab, das sich als identisch mit dem natürlichen erwies¹⁶⁹⁾. Durch Bernsteinsäure-Schmelze läßt sich die Ausbeute beträchtlich steigern. Koproporphyrin und Iso-koproporphyrin konnten dann auch mit

¹⁶⁸⁾ In der Voraussetzung, daß das natürliche Koproporphyrin in der Anordnung seiner Seitenketten mit Ätioporphyrin übereinstimmt — eine Annahme, die sich als richtig herausstellte.

¹⁶⁹⁾ H. Fischer und Andersag, 458, 117 [1927].

Treibs¹⁷⁰⁾ durch Einwirkung von Ameisensäure, neuerdings¹⁷¹⁾ auch Formaldehyd, auf Opsopyrrol-carbonsäure und auch aus dem Aldehyd der Opsopyrrol-carbonsäure erhalten werden.

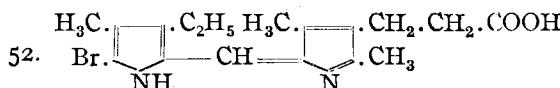
Daß gerade Koproporphyrin das erste natürliche, durch Synthese zugängliche Porphyrin ist, freut mich ganz besonders, weil dieses Porphyrin im Jahre 1915 von mir entdeckt, seine weite Verbreitung vom Menschen bis ins Pflanzenreich festgestellt und die Konstitution auf analytischem Wege so weit aufgeklärt wurde, daß die Synthese mit Erfolg durchgeführt werden konnte.

Weiterhin gelang die Synthese des Iso-uroporphyrins¹⁷²⁾, eines Porphyrins, das in den nächsten Beziehungen zum Uroporphyrin steht. Wie Uroporphyrin gibt es bei der Oxydation die carboxylierte Hämatinsäure, deren Konstitution im früher angegebenen Sinne (12) so bewiesen ist, da ja nur noch die relative Stellung der beiden Carboxylgruppen unsicher war. Interessanterweise ist ein großer Stabilitäts-Unterschied zwischen dem freien Uroporphyrin und Iso-uroporphyrin vorhanden, den die Formeln nicht zum Ausdruck bringen. Iso-uroporphyrin gibt beim 3-tägigen Erhitzen auf 100° quantitativ 4 Mol. Kohlendioxyd ab unter Bildung von Iso-koproporphyrin, während unter den gleichen Bedingungen beim natürlichen Uroporphyrin nur eine verschwindend geringe Kohlensäure-Abspaltung eintritt. Die vergleichende Untersuchung der beiden interessanten Porphyrine ist nach der chemischen und biologischen Seite hin im Gang. In den biologischen Eigenschaften ähnelt es dem natürlichen Uroporphyrin. So wirkt es sensibilisierend auf Tiere und zieht nach subkutaner Injektion auf die Knochen jugendlicher Meerschweinchen mit roter Farbe genau so auf, wie das natürliche Uroporphyrin.

Synthesen zweibasischer Porphyrine (Dicarbonsäuren).

Die Porphyrine der Blutfarbstoff-Reihe enthalten als Bausteine zwei saure und zwei basische Bestandteile, mithin mußte die Synthese zweibasischer Porphyrine des Mesoporphyrin-Typs von besonderem Interesse sein. In diesem sind 4 Methylgruppen, verteilt auf 4 Pyrrolkerne, enthalten, außerdem 2 Äthylreste und 2 Propionsäurereste. Über die Reihenfolge der Substituenten ist nichts bekannt.

Nun hatten wir auf analytischem Wege aus Gallenfarbstoff Bilirubinsäure (31) erhalten, die in nahen Beziehungen zu den gebromten Methenen steht. Durch Austausch des Hydroxyls gegen Brom und Dehydrierung mußte ein gebromtes Methen folgender Konstitution:



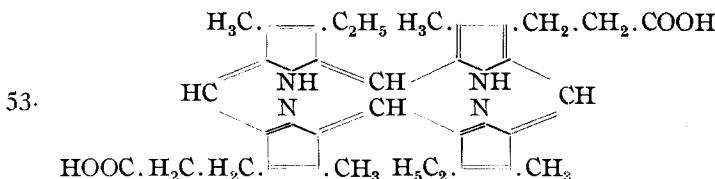
entstehen, von dem nach den obigen Ausführungen zu erwarten war, daß es bei der Behandlung mit Eisessig-Bromwasserstoff in Mesoporphyrin oder mindestens ein Porphyrin dieses Typs überging. Durch Eisessig-Bromwasserstoff schien diese Umsetzung möglich zu sein, und in der Tat wurde

¹⁷⁰⁾ H. Fischer und Treibs, A. 450, 132 [1926].

¹⁷¹⁾ H. Fischer und Treibs, B. 60, 377 [1927].

¹⁷²⁾ H. Fischer und Heisel, A. 457, 83 [1927].

mit Lindner¹⁷³⁾ unter der Einwirkung dieses Reagens Mesoporphyrin erhalten. Auf Grund dieser Synthese sollte Mesoporphyrin dann folgende Formulierung zukommen:



Porphyrin-Bildung konnten wir auch durch Einwirkung von Eisessig-Bromwasserstoff auf Bilirubin erzielen, und somit ist nunmehr im Prinzip auf chemischem Wege die Rückverwandlung des Gallenfarbstoffs in Blutfarbstoff vollzogen. Ob biologisch auch eine Rückverwandlung des Gallenfarbstoffs in Blutfarbstoff erfolgt, ist unbekannt.

Vom Standpunkt des Synthetikers besitzen die eben besprochenen Reaktionen natürlich nur ein sekundäres Interesse, weil als Ausgangsmaterial biologisches, noch nicht durch Synthese erhältliches Material verwandt wurde, und naturgemäß die Synthese keiner allgemeinen Anwendung fähig ist. Dazu ist die Bilirubinsäure ein überaus kostspieliges Ausgangsmaterial, und es konnte deshalb auch kein Versuch gemacht werden, den als Zwischenprodukt hypothetisch angenommenen Bromkörper (52) zu isolieren. Unser Bestreben war deshalb weiter darauf gerichtet, dem Blutfarbstoff entsprechend gebaute Porphyrine aufzubauen. Wir erreichten dieses Ziel nach 4 verschiedenen Methoden.

Bei der Einwirkung von Ameisensäure auf das Gemisch der Methan-dicarbonsäure aus Kryptopyrrol-carbonsäure und der aus Kryptopyrrol tritt schon bei niedriger Temperatur Kohlensäure-Entwicklung ein, und es entsteht, neben anderen Porphyrinen, ein Porphyrin, das aus den beiden verwendeten Methan-Komponenten aufgebaut ist¹⁷⁴⁾.

Eine zweite Synthese führten wir durch Einwirkung von Ameisensäure auf ein Gemisch von Opsopyrrol (4) und Opsopyrrol-carbonsäure (8) durch. Bei diesen Synthesen resultierte ein Iso-mesoporphyrin¹⁷⁵⁾. (Allerdings war der Unterschied zwischen diesem Iso-mesoporphyrin und dem „natürlichen“ Mesoporphyrin nicht groß; der Ester des synthetischen Materials schmolz bei 208°, also in nächster Nähe des natürlichen Präparates, gab aber mit Mesoporphyrin-ester eine geringe, aber deutliche Depression.) Daneben entstanden noch andere Porphyrine, denn es liegt ja auf der Hand, daß sich hier die Ausgangskörper auch mit sich selbst kondensieren können.

Die Isolierung der Porphyrine des Mesoporphyrin-Typs ließ sich in beiden Fällen dadurch vollziehen, daß wir annahmen, daß das u. a. entstehende zweibasische Porphyrin dem Mesoporphyrin ähnliche Eigenschaften haben könne, und schritten mit der gesamten Methodik der Isolierung auf Mesoporphyrin los.

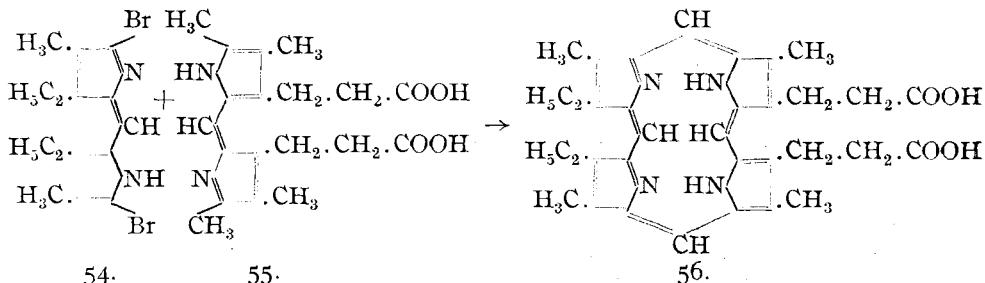
Eine dritte, allgemein anwendbare „unsymmetrische“ Porphyrin-Synthese, die auch für die Konstitution von großer Bedeutung ist, fanden wir in der

¹⁷³⁾ H. Fischer und Lindner, Ztschr. physiol. Chem. **161**, 1 [1926].

¹⁷⁴⁾ H. Fischer und Halbig, A. **450**, 151 [1926].

¹⁷⁵⁾ H. Fischer und Treibs, A. **450**, 132 [1926].

Hinwirkung von zweifach in α -Stellung gebromten Methenen auf alkylierte Methene unter Bromwasserstoff-Abspaltung und Dehydrierung¹⁷⁶⁾. Damit sind wir jetzt in der Lage, nach beliebigem Typ konstituierte Porphyrine zu erzielen. Zum Beispiel wurde die Synthese eines Iso-mesoporphyrins auf folgende Weise durchgeführt: das zweifach gebromte Methen des Kryptopyrrols (54) ergab durch Umsatz mit dem Methen aus Hämopyrrol-carbonsäure (55) das genannte Porphyrin (56):

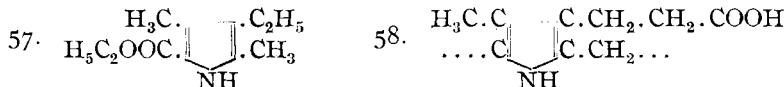


Auch hier ist das Formelschema entsprechend der Küsterschen Formulierung wiedergegeben. Wollte man die indigoide Formulierung aufrecht erhalten, müßte man zum mindesten obiges Schema in einem Zwischenstadium annehmen und käme dann auf zahlreiche Widersprüche. Die Synthese ist mannigfacher Variation fähig, und hiernach sind zurzeit zahlreiche Porphyrine dargestellt und in Bearbeitung.

Für letztere Synthese bedeutet es einen großen Vorteil, wenn statt des Dipyrryl-methens selbst in α -Stellung brommethylierte Dipyrryl-methene Verwendung¹⁷⁷⁾ finden. Diese in α - bzw. α' -Stellung brommethylierten Methene lassen sich zumeist leicht durch Bromierung bei höherer Temperatur aus den zugehörigen Dipyrryl-methenen erhalten, und diese geben nun bei der Bernsteinsäure-Schmelze mit 2-fach gebromten Methenen oder mit Dipyrryl-methenen mit 2 freien α -Methingruppen in besonders glatter Reaktion Porphyrine.

In neuerer Zeit ist auch die systematische Synthese der einfach gebromten Methene vom Typ (43) gelungen; über diese wird sich die Synthese der gemischten Porphyrine wohl auch im allgemeinen leicht vollziehen lassen.

Endlich gehen auch carbäthoxylierte trialkylierte Pyrrole des Typs (57) und besonders dieselben Pyrrole mit einer Brommethylgruppe in α -Stellung beim Erhitzen mit Bernsteinsäure oder Eisessig-Bromwasserstoff in Porphyrine über. So erhielten wir aus der bromierten carbäthoxylierten Kryptopyrrol-carbonsäure durch Erhitzen mit Bernsteinsäure oder Eisessig-Brom-



wasserstoff in guter Ausbeute das natürliche Kopro- und Iso-kopro-porphyrin. Methodisch bedeuten diese Synthesen natürlich keinen Fortschritt, weil hier wieder es dem Zufall überlassen bleibt, welches Porphyrin

¹⁷⁶⁾ H. Fischer, Halbig und Walach, A. **452**, 268 [1927].

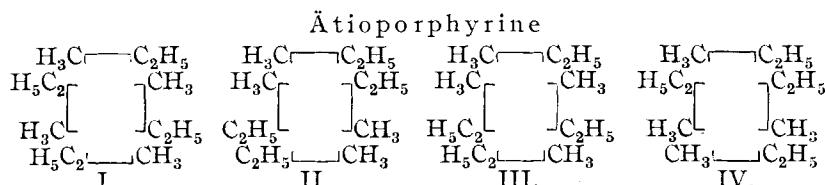
¹⁷⁷⁾ H. Fischer und Stangler, A. **459**, 53 [1927].

der Hauptsache nach entsteht. Interessanterweise aber entsteht hier das natürliche Coproporphyrin in größerer Ausbeute; wenigstens konnten wir es, über das Chlorhydrat in reinem Zustand abgeschieden, (mit Friedrich) erhalten, und diese Tatsache ist bemerkenswert, weil sie zu zeigen scheint, daß die natürliche Anordnung des Coproporphyrins offenbar die begünstigte Form ist. Erklärbar ist dies aus dem Bestreben des Pyrrolkerns, möglichst einen neu hinzutretenden Substituenten in Nachbarsstellung zu einer bereits vorhandenen Methylgruppe aufzunehmen¹⁷⁸⁾. Bei diesen Reaktionen erfolgt offenbar Abspaltung des Carbäthoxyrestes und von Bromwasserstoff, und es bildet sich intermediär ein Radikal der Konstitution (58). Dies greift dann jeweilig in der freien Methingruppe des nächsten Pyrrolkerns in Nachbarschaft zur Methylgruppe ein. So muß sich dann das natürliche Porphyrin bilden mit dem ständigen Wechsel von Methyl- und Propionsäurerest (vergl. Formel 49). Rein formal betrachtet, sollte die Lenkoverbindung entstehen; bei der hohen Temperatur tritt offensichtlich sofort Dehydrierung ein.

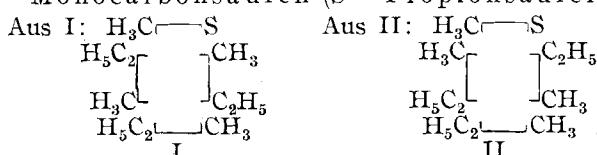
Bei der Einwirkung von Eisessig-Bromwasserstoff auf (41) erhielten wir Porphyrin-Bildung, und nach der Analyse handelt es sich hier um ein Gemisch von 2 Porphyrinen, die Carbäthoxy- bzw. Carboxylgruppen in β -Stellung tragen. Es ist dies Resultat insofern bemerkenswert, als negative Substituenten in β -Stellung zwar die Porphyrin-Bildung gewaltig erschweren, wie aus allen unseren Erfahrungen hervorgeht, sie jedoch nicht unmöglich machen¹⁷⁹⁾.

Soweit bis jetzt untersucht, lassen sich in alle Porphyrine Eisen, Magnesium und andere Metalle komplex einführen, und in den spektroskopischen Erscheinungen ergab sich völlige Analogie zu den entsprechenden Metallsalzen der natürlichen Porphyrine, den Häminen bzw. Phyllinen. Die sauerstoff-übertragende Wirkung der komplexen Eisensalze konnten wir ebenfalls konstatieren.

Nach den bis jetzt geschilderten Methoden sind wir in der Lage, Porphyrine in beliebiger Anzahl mit bestimmter Anordnung der Seitenketten zu synthetisieren, und es fragt sich zunächst, wie groß die Anzahl der Isomeren ist, wenn man die Küstersche Formulierung zugrunde legt. Folgende Tabelle gibt Auskunft, in der nur die hierfür in Betracht kommenden β -Substituenten wiedergegeben sind:



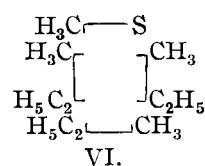
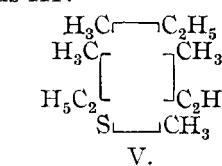
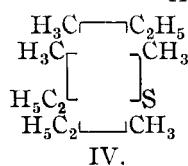
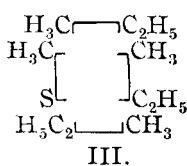
Monocarbonsäuren (S = Propionsäurerest)



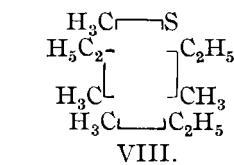
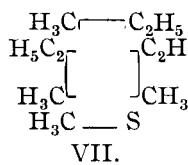
¹⁷⁸⁾ H. Fischer und Andersag, A. 458, 117 [1927].

¹⁷⁹⁾ unveröffentlichte Versuche mit Grosselfinger.

Aus III:

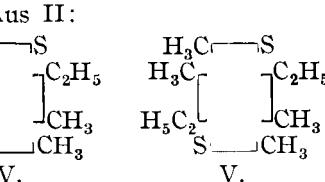
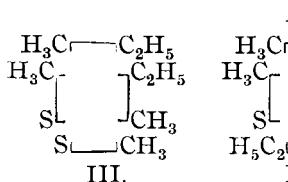
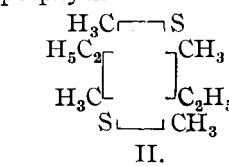
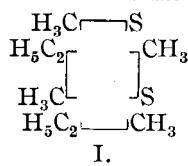


Aus IV:



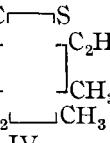
Dicarbonsäuren (Mesoporphyrin-Typ) (S = Propionsäurerest)

Aus Ätioporphyrin I:

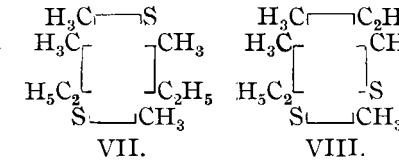
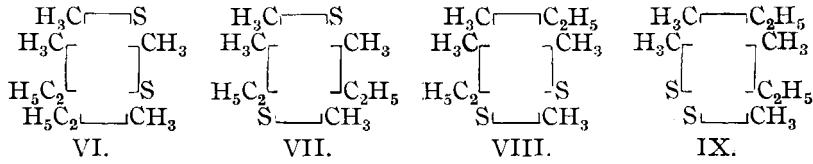


V.

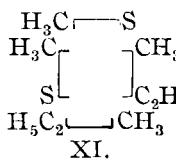
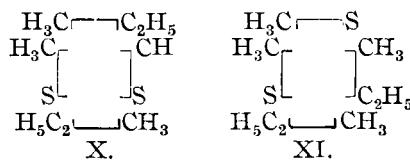
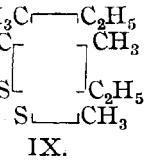
Aus II:



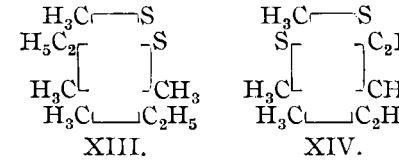
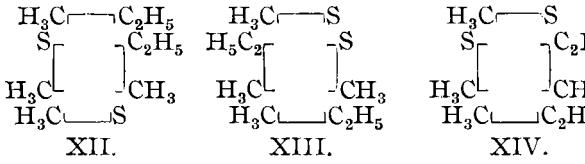
II.



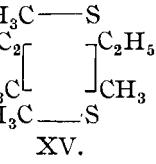
VIII.



Aus III:



XIV.



Tricarbonsäuren: Isomeren wie bei den Monocarbonsäuren. Tetracarbonsäuren (Koproporphyrine): Isomeren wie bei den Ätioporphyrinen.

Hiernach sind 4 Ätioporphyrine möglich. Hierbei bleibt die Isomerie-Möglichkeit des Porphinkerns unberücksichtigt. Theoretisch wäre ja von jeder Form noch eine zweite, je nach der Stellung der beiden Pyrrolkerne mit sekundärem Stickstoff zueinander möglich. Nachdem jedoch bei der Überführung der Porphyrine in ihre Leukoverbindungen und der Reoxydation zu den Farbstoffen immer wieder die gleichen Porphyrine erhalten wurden, halten wir die Isomerie-Möglichkeit in dem angegebenen Sinne für nicht sehr wahrscheinlich, geben aber gern zu, daß das vorhandene experimentelle Material zur Widerlegung dieser Möglichkeit noch nicht ausreicht, und werden auch unsere Versuche, in dieser Richtung Isomere zu erzielen, fortsetzen.

Wir haben alle vier isomeren Formen des Ätioporphyrins synthetisiert, und zwar nach 2 verschiedenen Methoden, so daß an der Konstitution nicht gezweifelt werden kann¹⁷⁷⁾. Es ergab sich nun eine Schwierigkeit insoweit, als Ätioporphyrin III in „Schmetterlingen“ krystallisierte, die mit denen bei der „Misch-Synthese“ aus I und II identisch waren, und man könnte hieraus den Schluß ziehen, daß Uroporphyrin, aus dem wir ja beim Abbau zuerst die „Schmetterlinge“ erhalten hatten, ein Gemisch zweier Porphyrine ist oder sich von Form III ableitet. Mit letzterer Annahme ist das Resultat der Koproporphyrin-Synthese (Koproporphyrin und Uroporphyrin haben ja dieselbe Anordnung der Seitenketten) unvereinbar. Im übrigen kamen wir schon lange zu der Ansicht, daß mit Hilfe der Ätioporphyrine die Fragen nach der Anordnung der Seitenketten nur schwer zu lösen sind, auch deshalb, weil die Ätioporphyrine keinen Schmelzpunkt besitzen und in ihren Krystallformen sehr leicht beeinflußbar sind. Trotzdem wird auch diese Untersuchung weitergeführt. Im übrigen sei schon jetzt vorweg genommen, daß die Synthesen der Koproporphyrine nach den gleichen Methoden ebenfalls zu vier verschiedenen Koproporphyrinen geführt haben, deren Ester durch Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt sich scharf unterscheiden. Hierüber vergl. S. 2649.

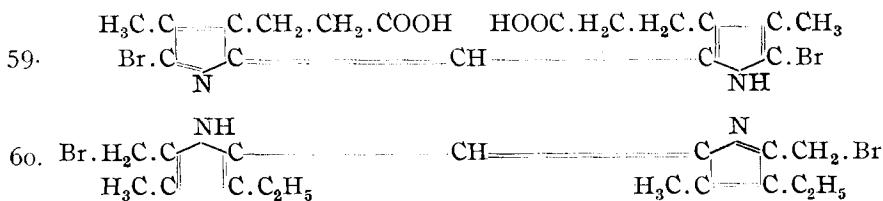
Bis jetzt ist es nicht gelungen, Blutfarbstoff in Koproporphyrin überzuführen, um auf diese Weise die Frage nach der Entscheidung der Anordnung seiner Seitenketten zu beantworten, und wir sind deshalb auf das Studium der Dicarbonsäuren angewiesen. Wie aus der Tabelle hervorgeht, sind im ganzen 15 isomere Dicarbonsäure-Formeln möglich, von denen eine dem Mesoporphyrin zukommen muß. Mesoporphyrin besitzt in Form seines Esters, sowie seiner Derivate einen scharfen Schmelzpunkt, so daß bei gelungener Synthese der Dicarbonsäure Identität und Nicht-Identität leicht feststellbar ist. Von den verzeichneten Mesoporphyrinen hatten wir durch Synthese bereits Nummer III nach verschiedenen Methoden erhalten. Sein Ester schmilzt bei 284°, entspricht also nicht dem Mesoporphyrin.

Weiter synthetisierten wir dann VI; auch es erwies sich als verschieden vom natürlichen Mesoporphyrin. Nummer VI hatte deswegen ein besonderes Interesse, weil nach Küster^{179a)} die Formulierung des natürlichen Mesoporphyrins entsprechend VI sein mußte.

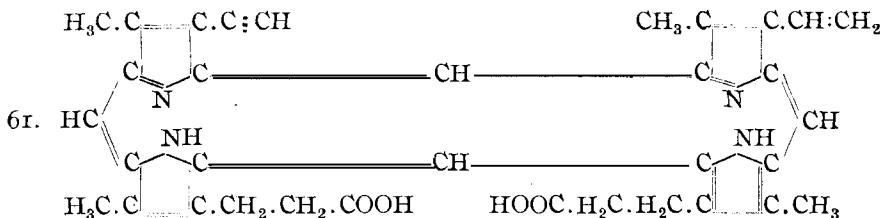
Von weiteren Formentypen war Nummer IX bequem zugänglich; aus dem zweifach gebromten Methen der Kryptopyrrol-carbonsäure (59),

^{177 a)} Ztschr. physiol. Chem. 163, 281 [1927].

das in Vereinigung gebracht werden mußte mit dem Methen aus Hämopyrrolaldehyd \times Kryptopyrrol bzw. seinem Dibrom-Derivat (6o).



Durch Bernsteinsäure-Schmelze gelang die Vereinigung der beiden Methene, und es resultierte Mesoporphyrin¹⁸⁰⁾, das in allen Eigenschaften mit dem natürlichen übereinstimmte. Hiernach kommt also dem natürlichen Mesoporphyrin die Konstitution IX zu, und Mesoporphyrin ist ein 1.3.5.8-Tetramethyl - 2.4 - diäthyl - 6.7 - dipropionsäure - porphin, und Ätioporphyrin III liegt demgemäß dem Mesoporphyrin und damit dem Blutfarbstoff zugrunde. Für das Hämin gilt natürlich die gleiche Anordnung der Seitenketten, denn der Übergang von Hämin in Mesohämin¹⁸¹⁾ läßt sich sogar durch katalytische Reduktion durchführen, und es ist ausgeschlossen, daß unter so milden Bedingungen eine Umlagerung der Seitenketten erfolgt. Wir formulieren das dem Hämin zugrundeliegende Protoporphyrin nach folgender Formel:



und bemerken, daß die Kennzeichnung der ungesättigten Seitenketten eine vorläufige ist. Bewiesen ist der Grad der Absättigung entsprechend der Formulierung C_4H_4 . Ob und wieweit die Formulierung der beiden Seitenketten noch zu modifizieren sein wird, muß auch hier die Synthese ergeben — Arbeiten, die von verschiedenen Richtungen her im Gange sind.

Natürlich ist noch ein Isomeres möglich durch Vertauschen des Acetylenrestes und der Vinylgruppe, und ebenso sind 2 isomere Hämatoporphyrine denkbar. Auch vom Brom-porphyrin I sind zwei Isomere möglich; die Isomerie verschwindet beim Deuteroporphyrin, da hier die beiden ungesättigten Reste durch Wasserstoff ersetzt sind. Deuteroporphyrin ist also ein 1.3.5.8-Tetramethyl-6.7-dipropionsäure-porphin.

Im Hämin sind dann höchstwahrscheinlich die beiden Wasserstoffe der Imidgruppen in den Pyrrolkernen 3 und 4 durch die Gruppe $FeCl$ sub-

¹⁸⁰⁾ H. Fischer und Stangler, A. 459, 65 [1927].

¹⁸¹⁾ H. Fischer und Hahn, Ztschr. physiol. Chem. 91, 174 [1914]; H. Fischer und Walter, B. 60, 1897 [1927].

stituiert mit dreiwertigem Eisen oder nach Haurowitz¹⁸²⁾ nur ein Pyrrolkern durch die Gruppe FeCl. Die Auffassung von Haurowitz hat vieles für sich, jedoch ist nicht recht zu verstehen, daß bei den Dipyrryl-methenen niemals der Eintritt der Gruppe FeCl durchführbar war. Eigenartig ist auch der große Unterschied im Verhalten der Komplexsalze der Porphyrine ganz allgemein und der Porphyrine selbst gegenüber Brom. Eine generelle Porphyrin-Reaktion ist der substituierende Eintritt von Brom in den Porphinkern, und diese Reaktion tritt bei den Metallkomplexsalzen nicht mehr ein. Es müssen also durch den Metall-Eintritt auch die Methingruppen des Porphinkerns entscheidend beeinflußt sein, und angesichts der gewaltigen spektroskopischen Differenzen zwischen den Metallkomplexsalzen und den Porphyrinen wäre immerhin auch ein Eintritt des Eisens an den Methingruppen oder an einer Methingruppe und einen Pyrrolkern mit sekundärem Stickstoff in Betracht zu ziehen.

Auf Grund der Synthese des Mesoporphyrins aus Bilirubinsäure hatten wir für das Mesoporphyrin die Formel II (Tabelle auf S. 2645) aufgestellt. Die Bilirubinsäure ist nun ein Methan, und wir halten die Schlußfolgerungen aus dieser Synthese für nicht beweiskräftig, weil vor kurzem schon unter viel mildereren Bedingungen bei der Porphyrin-Synthese aus einer Methandicarbonsäure eine Umlagerung eintrat. Hierauf kommen wir gleich zurück.

Auf Grund der gewonnenen Ergebnisse leitet sich der Blutfarbstoff vom Ätioporphyrin III ab, das Kopro- und Uroporphyrin dagegen von der Formel I. Es ist also nunmehr auch durch die chemische Untersuchung der Dualismus der Porphyrine mit Sicherheit bewiesen. Ob der Dualismus der Hämine besteht, ist nicht bewiesen, wie oft hervorgehoben wurde¹⁸³⁾, und wir haben zahlreiche Beobachtungen veröffentlicht, die gegen die Existenz des Dualismus der Hämine angeführt werden können. Nachdem jedoch Koproporphyrin durch unsere Untersuchungen im Pflanzenorganismus, in der Hefe, nachgewiesen ist und Koprohäm in der Natur nicht vorkommt, ist Koproporphyrin vielleicht entwicklungs-geschichtlich das ältere. Man kann annehmen, daß die Synthese des Blutfarbstoffs über die Porphyrine läuft, und in der Koproreihe die Einführung des Eisens nicht mehr vollzogen wird.

Es ist selbstverständlich, daß die Synthese sämtlicher 15 theoretisch möglichen Mesoporphyrine durchgeführt wird — ein Problem, das ja auch nach der rein chemischen Seite hin Interesse bietet. Auch muß die Konstitutionsfrage der Chlorophyll-Porphyrine wohl auf diesem Wege lösbar sein, ferner ergeben sich hier ja auch viel interessante biologische wie chemische Fragestellungen, die natürlich auch auf dem Wege der Synthese der Monocarbonsäuren in Angriff genommen sind.

Synthese ein- und dreibasischer Porphyrine (Mono- und Tri-carbonsäuren).

Monocarbonsäuren leiten sich 8 verschiedene von den Ätioporphyrinen ab; die Synthese von Nr. VII ist mit Hrn. Grosselfinger (Veröffentlichung erfolgt demnächst) bereits gelungen. Das schön krystallisierte Porphyrin ist in seinen Eigenschaften dem Phyllo- bzw. Pyrroporphyrin außerordentlich ähnlich. Der Ester des ersten schmilzt bei 224°, der Ester des letzteren

¹⁸²⁾ Ztschr. physiol. Chem. **169**, 90 [1927].

¹⁸³⁾ Ztschr. physiol. Chem. **137**, 185 [1924], **153**, 181, 182 [1926]; vergl. auch S. 2629.

bei 238° , unserer bei 213° . Selbstverständlich ist die Synthese der übrigen Monocarbonsäuren in Angriff genommen, ebenso die der Tricarbonsäuren, die in der Zahl und Art ihrer Isomeren mit den Monocarbonsäuren übereinstimmen. Von Tricarbonsäuren wurde die Nummer VII entsprechend mit Hrn. Platz synthetisiert. Der Ester schmilzt bei 175° (korr.).

Synthese vierbasischer Porphyrine (Tetracarbonsäuren).

Synthese der (4) Koproporphyrine.

Koproporphyrine sind Tetracarbonsäuren, in denen vier Methylgruppen 4 Pyrrolkerne des Porphins substituieren, während die restierenden 4 β -Stellungen durch Propionsäurereste ersetzt sind. Die Anzahl der Isomeren ist also gleich der der Ätioporphyrine, und es sind vier verschiedene Möglichkeiten vorhanden, die ablesbar sind aus den Formeln I—IV der Ätioporphyrine, bei denen an Stelle der Äthylreste Propionsäurereste zu setzen sind. Synthese von I und II haben wir bereits besprochen und haben erwähnt, daß bei der Synthese von II aus der Dicarbonsäure der Kryptopyrrol-carbonsäure als Nebenprodukt noch ein β -Iso-koproporphyrin auftrat. Dieses β -Iso-koproporphyrin stellte sich nun als identisch mit Koproporphyrin Nr. III heraus. Die Synthese von Koproporphyrin III wurde mit Hrn. Platz vollzogen durch Vereinigen des Dibromkörpers aus dem Methan der Kryptopyrrol-carbonsäure mit dem Methen aus Kryptopyrrol-carbonsäurealdehyd und Hämopyrrol-carbonsäure. Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt der schön krystallisierten Ester waren identisch, und es ergibt sich daraus, daß, obwohl die oben erwähnte Synthese des β -Iso-koproporphyrins bei 40° sich vollzieht, hierbei die Drehung eines Pyrrolkerns um 180° stattfinden muß, weil nur so sich erklären läßt, daß III erhalten wird anstatt II. Natürlich könnte man auch die umgekehrte Ansicht vertreten und annehmen, daß bei der an zweiter Stelle geschilderten Synthese von III die Umlagerung erfolgt. Wir halten dies aber für gänzlich ausgeschlossen, weil bis jetzt bei den Synthesen aus Methenen niemals Umlagerungen eingetreten sind. So haben wir auch II synthetisiert durch Bernsteinsäure-Schmelze von dem 2-fach gebromten Methen der Kryptopyrrol-carbonsäure mit dem Methen der Hämopyrrol-carbonsäure; hierbei wurde ausschließlich II erhalten¹⁸⁴⁾. Die geschilderte Umlagerungsreaktion ist natürlich chemisch von größtem Interesse und wird noch einer sehr eingehenden Bearbeitung unterzogen.

Die Synthese von Koproporphyrin IV ist durchgeführt durch Umsetzung von dem 2-fach gebromten Methen aus Kryptopyrrol-carbonsäure mit dem Methen der Kryptopyrrol-carbonsäure. In diesem Fall erwies es sich als gleichgültig, ob die Bromierung des zuletzt genannten Methens durchgeführt und mit diesem oder mit dem freien Methen der Kryptopyrrol-carbonsäure gearbeitet wird. Die Ester sämtlicher isomeren Koproporphyrine krystallisieren gut und unterscheiden sich scharf durch den Schmelzpunkt: I bei 251° , II bei 287° , III bei 135° , IV bei 158° . III entspricht in seinem Bau dem Blutfarbstoff, und wenn demgemäß durch Anlagerung von Ammoniumsäure und Wasserstoff an Hämin Koprohäminalbzw. an Protoporphyrin Koproporphyrin gebildet wird, so muß III resultieren. Wir sind mit einer eingehenden Untersuchung beschäftigt, ob III in der Natur auftritt.

¹⁸⁴⁾ H. Fischer und Andersag, A. 458, 117 [1927].

Unsere Porphyrin-Synthesen bedeuten Totalsynthesen. Acetessigester, der aus Essigester gewonnen wird, ist das Ausgangsmaterial, und letzterer wird ja aus Acetylen erhalten. Der Stickstoff wird mit Hilfe von Natriumnitrit eingeführt, das heute, wenigstens in Deutschland, auch ausschließlich synthetisch gewonnen wird. Letzten Endes sind also Stickstoff und Kohle das Ausgangsmaterial für unsere Synthesen.

Der Acetessigester ist aber auch biologisch eine interessante Substanz. Beim Zuckerkranken, ebenso beim normalen Menschen, wenn er kohlehydratfrei ernährt wird, tritt Acetessigsäure in großer Menge auf, in so großer, daß Lebensgefahr hierdurch entstehen kann. Acetessigsäure steht also dem Organismus jederzeit zur Verfügung, und es ist nicht ausgeschlossen, daß die Synthese des Blutfarbstoffs auch im Organismus sich in ähnlicher Weise vollzieht, nur in modifizierter Form wie unsere Synthesen. Für die Bausteine des Blutfarbstoffs kämen natürlich nur substituierte Acetessigsäuren in Frage — Körper, die im Reagensglas die Pyrrol-Synthesen nicht mehr eingehen. Dem Organismus aber kann man natürlich diese Leistung ohne weiteres zutrauen. Auch Fettsäure-Derivate, wie z. B. 3-Formyl-4-acetylcapronsäure, würden mit Ammoniak Blutfarbstoff-Bausteine ergeben.

Das biologische Studium der künstlichen Porphyrine wird von besonderem Interesse sein. Ob durch systematische Verfütterung der Zwischenprodukte der Synthesen eine Beeinflussung des Blutfarbstoff-Stoffwechsels möglich sein wird, muß einer eingehenden Untersuchung unterzogen werden, und durch die große Anzahl der nun zur Verfügung stehenden Porphyrine werden wohl auch Differenzierungen in Beziehung auf Sensibilisierung und andere Einwirkungen möglich sein. Nach der chemischen Seite hin versprechen wir uns weitere Fortschritte sowohl in der Richtung der Konstitutions-Aufklärung der Chlorophyll-Porphyrine, als auch des Chlorophylls selbst.

Oben haben wir gesehen, daß der chemische Abbau des Bilirubins fördernd für die Blutfarbstoff-Chemie war, ebenso die Konstitutions-Aufklärung der natürlichen Porphyrine, und es bietet einen besonderen Reiz, die synthetischen Porphyrine dem chemischen Abbau zu unterziehen und die Abbau-Resultate mit denen der Porphyrine aus Chlorophyll und Blutfarbstoff und den natürlichen zu vergleichen. Diese Untersuchungen sind im vollen Gange, und ich möchte nur kurz Ihnen zum Schluß über das Oxydations-Ergebnis des Ätioporphyrins und des Mesoporphyrin-esters berichten und dabei betonen, daß das geschilderte Resultat nach den bisherigen Untersuchungen bei sämtlichen untersuchten Porphyrinen in analoger Weise erhalten wird. Für das synthetische Ätioporphyrin war früher eine indigoide Formulierung aufgestellt, die aus vielen Gründen nicht mehr wahrscheinlich ist, aber doch den Gedanken nahe legte, die Oxydation des Ätioporphyrins in ähnlicher Weise zu vollziehen, wie Kalb durch Einwirkung von Eisessig-Chloroform und Bleidioxyd aus Indigo seinen Dehydro-indigo gewann. In der Tat wurden mit Hrn. Treibs¹⁸⁵⁾ aus Ätio-, mit Hrn. Pützer aus Mesoporphyrin-ester, mit Hrn. Friedrich aus Kopro-ester prachtvoll krystallisierende, gelbe Oxydationsprodukte erhalten, die wir Xanthoporphinogene nennen. Die Konstitution dieser ist noch nicht sicher; es handelt sich nicht um eine einfache Dehydrierung, wie bei Indigo, sondern um Tetroxyde. Ziemlich sicher ist der Sauerstoff in α -Stellung in den Porphinkern eingetreten, denn durch

¹⁸⁵⁾ H. Fischer und Treibs, A. 457, 209 [1927].

Reduktion mit Natrium-amalgam bei Anwesenheit von Eisessig und Methylalkohol werden die ursprünglichen Porphyrine in glatter Reaktion zurückgebildet. Wir nehmen an, daß 2 Sauerstoffe an den beiden tertiären Stickstoffatomen sitzen und 2 vielleicht äthylenoxydisch. Wahrscheinlich stehen diese Ätioxanthoporphinogene mit Mono- und Dioxykörpern der Porphyrine¹²⁶⁾ in naher Beziehung. Sie sind zahlreichen Umwandlungen zugänglich, insbesondere hat die Umsetzung mit Eisessig-Bromwasserstoff zu neuen krystallisierten Farbstoffen geführt. Besonders hervorzuheben ist das fabelhafte Krystallisierungsvermögen dieser Körper, die ihre eindeutige krystallographische Identifikation leicht ermöglicht, und wir hoffen, auf diesem Wege auch noch die exakte Differenzierung sämtlicher Ätioporphyrine durchzuführen.

Ätioxanthoporphinogen erscheint in zentimetergroßen Krystallen, wie man sie in der organischen Chemie relativ selten erhält. Der Körper bietet in seinen Reaktionen keine Ähnlichkeit mit dem Gallenfarbstoff. Dennoch ist der leichte Eintritt von Sauerstoff in das Molekül der Porphyrine unter vollkommenem Verschwinden der spektroskopischen Erscheinungen bemerkenswert, und es ist möglich, daß diese Oxydation auch im Organismus sich vollzieht.

All diesen Vorgängen nachzugehen, bietet ein besonderes Interesse, und vom chemischen Standpunkt aus betrachtet, sind ja nunmehr auch diese Probleme viel leichter experimentell zu bearbeiten. Porphyrine sind in beliebiger Anzahl zugänglich. Wir kennen bedeutend mehr synthetische als natürliche Porphyrine, und der Synthese weiterer homologer Äti-, Kopro- und Uroporphyrine und ihrer Derivate scheint keine Grenze gesetzt. Bei der weitgehenden Variationsfähigkeit der Porphyrine, die sich in der wechselnden Stabilität äußert, wird wohl auch der systematische Abbau bzw. Umbau, sei es auf chemischem, sei es auf biologischem Wege, dieser oder ihrer Eisensalze über kurz oder lang das Problem der Überführung der Pyrrol-Farbstoffe ineinander, zur Lösung bringen.

¹²⁶⁾ H. Fischer, Halbig und Walach, A. 452, 268 [1927].

Berichtigungen.

Jahrg. 48, S. 1497, 81 mm v. o. lies: „116°“ statt „160°“.

Jahrg. 60, Heft 10, S. 2252, 141 mm v. o. lies: „schwach violettrote“ statt „schwarz-violettrote“.

Jahrg. 60, Heft 10, S. 2346, 117 mm v. o. lies: „So liefern z. B. Benzal-acetophenon und Chinon“ statt „So liefert z. B. Benzal-acetophenon mit Chinon“.