# Das Leben und Wirken von Hans Fischer

**Alfred Treibs**

**Verlegt von der Hans-Fischer-Gesellschaft e. V.**

# Vorwort

Hans Fischer war einer unserer bedeutendsten Chemiker. Mit einem ungewöhnlichen Elan hat er es verstanden, einen großen Kreis von Mitarbeitern für sein Ziel, die Erforschung der Pyrrolfarbstoffe, zu begeistern. Ihm war es vergönnt, die Konstitutionsermittlung des Hämins und der Porphyrine, des Chlorophylls, Bilirubins, um nur die wichtigsten zu nennen, durchzuführen. Für die Synthese der Porphyrine und des Hämins wurde ihm der Nobelpreis verliehen, die Synthese des Bilirubins gelang und auch noch die Synthese des Dihydro-Chlorophylls.

Das Lebenswerk Hans Fischers hat einen ungewöhnlichen Umfang. Es ist niedergelegt in 500 Veröffentlichungen, meist von bedeutendem Umfang, und Teilgebiete sind unter seiner Mitwirkung überdies nur unter dem Namen von Mitarbeitern publiziert worden. Eine umfangreiche Zusammenfassung der älteren Literatur und seiner Arbeiten, das 3-bändige Werk H. Fischer und H. Orth „Die Chemie des Pyrrols“, war nur als Laboratoriums-Handbuch gedacht und ist daher noch heute wertvoll und kürzlich in den USA als Photokopie neu verlegt worden.

Auch heute noch sind seine Arbeiten aktuell und das Fundament künftiger Forschung, die aus vielen Gründen neu auflebt. H. Fischer hat mit der Monographie keinen Einblick in seine Ideen geben wollen und theoretische Gesichtspunkte eher ausgespart.

Wichtige Befunde hat er daher oft wenig herausgestellt und viele sind in der Fülle des Materials schwer auffindbar. Die Beweisführung zur Konstitution des Bilirubins und vor allem des Chlorophylls ist so kompliziert, dazu mit synthetischen Befunden durchsetzt, daß sie bisher noch niemals auch nur annähernd richtig zusammengefaßt worden sind.

Das soll hier nachgeholt werden und damit soll auch die Arbeitsweise H. Fischers mit den klassischen Methoden der organischen Chemie aufgezeigt werden. Zukünftigen Arbeiten, die mit den modernen Methoden viel Aussicht auf Erfolg haben, soll der Weg bereitet werden.

Die Förderung der Drucklegung dieses Werkes verdanke ich Mitgliedern der Hans Fischer-Gesellschaft e.V., insbesondere Herrn Dr. Herbert Berg, Direktor der Wacker-Chemie GmbH München, Herrn Dr. Anton Kalojanoff , Technische Universität München, und der Münchner Bankenvereinigung.

A. Treibs
München, 1. Februar 1971

# Vorwort zur digitalen Ausgabe

Mit der Ausgabe einer ditigalen Version des Werks „Das Leben und Wirken von Hans Fischer“, verfaßt von Herrn Alfred Treibs, möchte die Hans-Fischer-Gesellschaft e. V. die Person Hans Fischer und sein Wirken in der chemischen Forschung einem breiten Kreis von Interessenten in einer modernen Form zur Verfügung stellen.

Bei der Digitalisierung des Orginaltextes wurde der Text als Vollstatz auf Basis der gescannten Orginale neu erstellt. Querverweise etc. wurden mit digitalen Mitteln angepaßt. Die Bilder wurden aus der Vorlage übernommen und teilweise nachbearbeitet und eine einheitlichere Bildqualität zu schaffen.

Besonderem Dank für die Erlaubnis und Mitwirkung bei der Digitalisierung des Buches gilt dem Sohn des Verfassers, Herrn. Dr. Treibs, und den weiteren Mitgliedern des Vorstands der Hans-Fischer-Gesellschaft e. V. Prof. Dr. Dr. Bacher, PD Dr. Eisenreich, Dr. Greger, Dr. Häberle, Prof. Dr. Jacob, Dr. Kreuzer und Dr. Michl.

Die Hans-Fischer-Gesellschaft bedankt sich für Spenden zur Förderung wissenschaftlicher Projekte bei allen Unterstützern. Ein besonderer Dank gilt Frau Stier für Ihre großzügigen Spenden.

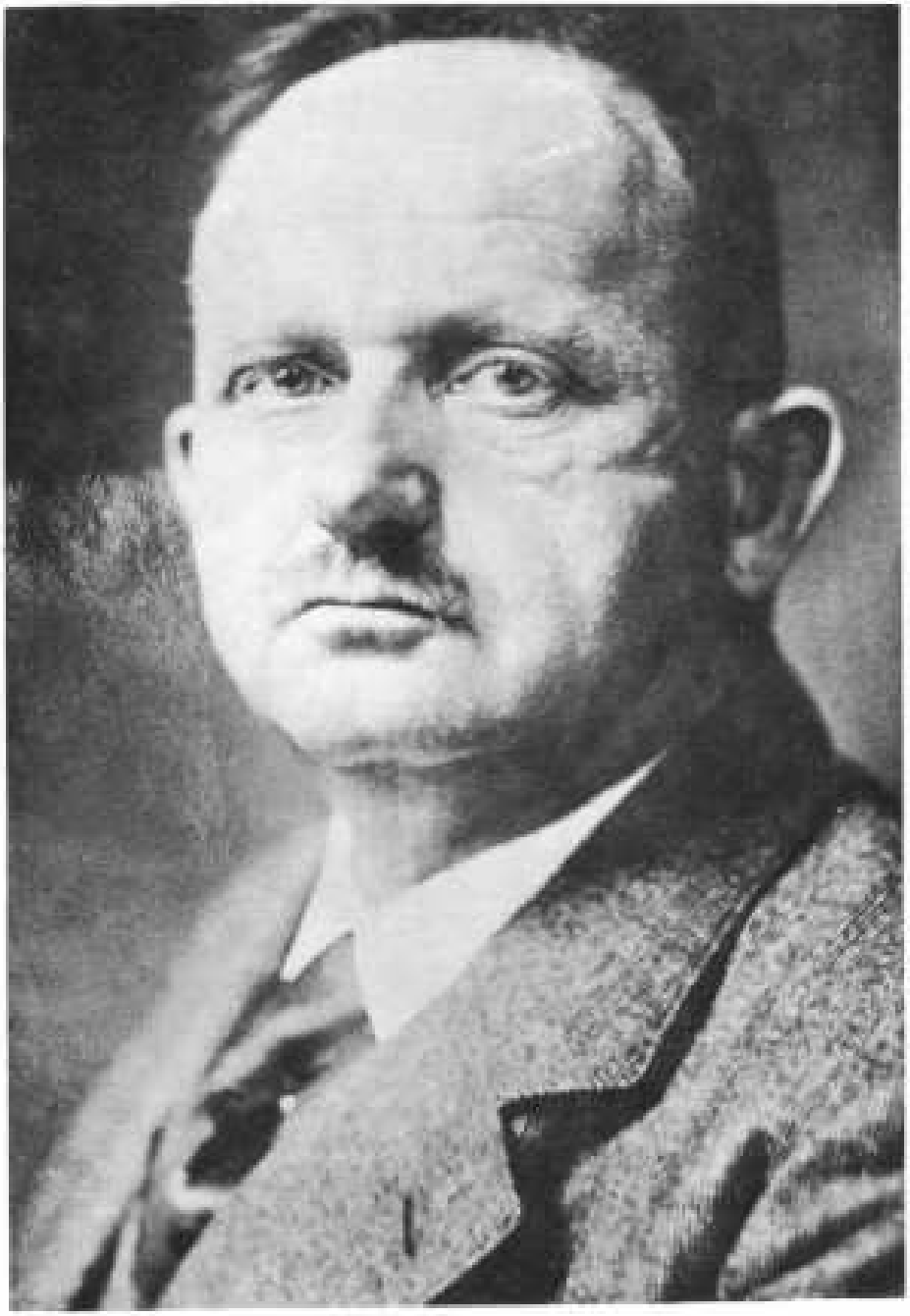
Dr. C. Ettenhuber
München, 19. August 2010

# Inhaltsverzeichnis


1. Hans Fischer ..... 8
1.1. Lebensdaten ..... 9
1.2. Studiengang und Lebensweg ..... 10
2. Hans Fischer, der Forscher und Lehrer ..... 18
2.1. Tier- und Menschen-Versuche ..... 27
3. Hans Fischer als Organisator ..... 29
4. Hans Fischer als Polemiker ..... 32
5. Hans Fischers Werk ..... 39
6. Die ersten Arbeiten auf dem Gebiet der Pyrrolfarbstoffe und Pyrrole ..... 41
6.1. Die Entdeckung natürlicher Porphyrine ..... 44
7. Die Konstitutionsermittlung des Hämins, Bilirubins und der Porphyrine ..... 45
7.1. Erste Umwandlungen des Hämins ..... 45
7.2. Hämin-Abbau ..... 49
7.3. Uroporphyrin ..... 55
7.4. Spirographishämin ..... 56
7.5. Bilirubin ..... 57
8. Ein- und mehrkernige Pyrrole ..... 66
8.1. Fischer-Fink'sche Pyrrolsynthese ..... 66
8.2. Pyrrolaldehyde ..... 67
8.3. Reaktionen der Pyrrolaldehyde ..... 70
8.4. Seitenketten-Aufbau durch Kondensation von Pyrrolaldehyden ..... 72
8.5. Pyrrolketone ..... 73
8.6. Pyrrolcarbonsäure-Derivate ..... 75
8.7. Carbonsäurechloride ..... 76
8.8. Carbonsäure- Hydrazide und Azide ..... 77
8.9. Carbonsäurederivate der Seitenketten ..... 79
8.10. Substitution am Pyrrol-N ..... 80
8.11. Halogenpyrrole ..... 81
8.12. Reaktionen der Halogenpyrrole ..... 83
8.13. Nitroso- und Nitropyrrole ..... 85
8.14. Aminopyrrole ..... 86
8.15. Oxypyrrole, Pyrrolone ..... 91
8.16. Dipyrrylmethane, Pyrrolcarbinole ..... 94
8.17. Die Ehrlich'sche Reaktion ..... 98
8.18. Pyrroketone ..... 99
8.19. Dipyrrylmethene, Tripyrrylmethane ..... 100
8.20. Tripyrrylmethane ..... 106
8.21. Stabile Tripyrrylmethane ..... 108
8.22. Oxy-Dipyrrylmehene ..... 109
8.23. Tripyrrylmethene ..... 109
8.24. Bispyrrole ..... 110
8.25. Bispyrrol-Farbstoffe ..... 111
8.26. Dipyrryläthan-Derivate ..... 112
8.27. Tetrapyrryläthane ..... 113
8.28. Eine allgemeine und spezielle Pyrrol-Reaktion ..... 113
8.29. Die Synthesen der 4-kernigen Pyrrolfarbstoffe ..... 115
9. Porphyrinsynthesen ..... 117
10. Die Porphyrin-Formel ..... 134
10.1. Bezifferung am Porphin- und Chlorophyllgerüst. ..... 136
10.2. Isomerien ..... 138
11. Hämin-Synthese ..... 143

11.1. Porphyrine mit variierten Seitenketten ohne dir. Bez. zu den natürlichen .....145
12. Synthese von Porphyrinen der Chlorophyllreihe .....147
12.1. Aufbau von Seitenketten am Porphyrinkern .....153
12.2. Synthese von Phäoporphyrin $a_5$ .....156
12.3. Synthese des Spirographis-Porphyrins .....156
12.4. Abwandlung von Seitenketten am Porphyrinkern .....159
12.5. Imidoporphyrine, Azoporphyrine .....161
12.6. Über die Schlüssigkeit der Konstitutionsbeweise synthetischer Porphyrine.....163
12.7. Synthese von Bilirubinoiden .....165
12.8. Tri- und Hexapyrrane und –pyrrene .....170
13. Bilirubin-Synthese .....173
14. Porphyrine – Eigenschaften und Reaktionen .....175
14.1. Salzsäurezahl .....175
14.2. Leukoporphyrine .....177
14.3. Xanthoporphinogen.....178
14.4. Porphyrin-Halogenierung .....179
14.5. Nitroporphyrine .....180
14.6. β-Substitutionen.....181
14.7. Die Propionsäuregruppen .....181
14.8. Porphyrin Metall-Komplexe .....182
14.9. Dualismus der natürlichen Porphyrine.....183
14.10. Synthetische Chlorine und synthetische Rhodine.....184
14.11. Oxydation von Porphyrinen zu Farbstoffen .....189
14.12. Oxyporphyrine.....189
14.13. Dioxychlorine aus Porphyrinen.....190
14.14. Der Übergang von Hämin zu Gallenfarbstoffen .....191
15. Chlorophyll.....196
15.1. Einleitung .....196
15.2. H. Fischers Beginn.....198
15.3. Phylloerythrin .....200
15.4. Porphyrine des alkalischen Chlorophyll-Abbaus.....200
15.5. Der isocyclische Ring.....202
15.6. Chloroporphyrine .....204
15.7. Das Problem der grünen Reihe.....209
15.8. Das Problem der Vinylgruppen .....213
15.9. Oxo-Reaktion.....217
15.10. Oxydativer Abbau der Vinylgruppe.....219
15.11. Die Conant'sche Purpurin-Reaktion .....221
15.12. Die Willstätter-Stoll’sche Phasenprobe .....226
15.13. Unstabile Chlorine.....228
15.14. Neopurpurine .....229
16. Chlorophyll b.....234
16.1. Purpurin-Reaktion in der b-Reihe.....245
16.2. Optische Aktivität des Chlorophylls .....247
17. Die Chlorophyll-Formel .....251
17.1. Protochlorophyll .....252
18. Bacteriochlorophyll a.....254
18.1. Einige Reaktionen grüner Chlorophyll-Derivate - Irrtümer .....256
18.2. Halogenierung der grünen Chlorophyllderivate .....257
19. Warum war die Aufstellung der Chlorphyll-Formel so schwierig?.....260
19.1. Die folgenden Konstitutions-Probleme zur Chlorophyll-Struktur waren zu lösen..262
19.2. Die Absorpitonsspektren der Pyrrolfarbstoffe .....269
19.3. Absorptionsspektren in Abhängigkeit von Chromophor und Substituenten.....272
19.4. Fluoreszenz von Pyrrolfarbstoffen.....274

19.5. Anmerkungen zu den Tabellen ....274
19.6. Abbau-Reaktionen der Chlorophylle....309
20. Synthesen und Teilsynthesen in der Chlorophyllreihe....335
20.1. Mg-Komplexe....335
20.2. Phytolester....335
20.3. Carbocyclischer Ring ....335
20.4. Bacteriochlorophyll-Abkömmlinge ....335
20.5. Teil- und Totalsynthese von Phäoporphyrin $a_5$ über Isochloroporphyrin $e_4$....336
20.6. Formylierung in 6-Stellung eines Vinylporphyrins....340
20.7. Synthesen von Verbindungen der grünen Reihe....340
20.8. Einführung von Substituenten in 2- und 6-Stellung....341
20.9. Teilsynthese von Dehydrobacterio-phäophorbid und Phäophorbid a....342
20.10. Teilsynthese des 2-Desvinyl-2-acetyl-phyllochlorins ....343
20.11. Teilsynthese des Desvinyl-phyllochlorins ....345
20.12. Seitenketten-Aufbau in ms-Stellung ....350
20.13. Synthese von inaktivem Meso-Purpurin 3 ....353
20.14. Teilsynthese des Mesophäophorbid α-methylesters....357
20.15. Die Synthese des Mesochlorophylls....357
20.16. Über Aminoporphyrine ....360
21. Hans Fischer-Anekdoten ....367
22. Liste der wissenschaftlichen Veröffentlichungen ....387



H. Simon.

# 1. Hans Fischer

Einer unserer erfolgreichsten Chemiker war Hans Fischer. Sein Lebenswerk ist die Aufklärung der wichtigsten Pyrrolfarbstoffe und ihre Synthese. Hatte er auch das Thema seiner Arbeit engumgrenzt, so umfaßt dieses doch ein sehr großes Arbeitsgebiet von höchstem theoretischen Interesse, denn Hämin und Chlorophyll sind die in größter Menge vorhandenen Naturfarbstoffe, Porphyrine kommen in allen Zellen vor und von ihnen leiten sich wichtige Fermente des Stoffwechsels ab, auch Bilirubinoide sind weit verbreitet. Immer neue Farbstoffe, die den Porphyrinen nahestehen, werden aufgefunden in Mikroorganismen, höheren Pflanzen und in Tieren; Umwandlungsprodukte, die Petroporphyrine, finden sich in Erdöl, Kohlen und Bitumen, wie Leitfossilien als Substanz über geologische Epochen hinweg erhalten.

Die wichtige Vitamin $B_{12}$-Gruppe erwies sich als abgewandeltes Porphyrin-System. Die Konstitution eines Zufallsproduktes konnte in Anlehnung an die des Porphyrin-Moleküls rasch geklärt werden. Daraus wurde die technisch bedeutende Farbstoffgruppe der Phtalocyanine entwickelt. Die Chemie des Pyrrols ist von außerordentlicher Vielseitigkeit, durch eigenartige Reaktionen ausgezeichnet und auch durch die Beziehungen zu vielen Gebieten der aliphatischen Chemie sehr abwechslungsreich.

In mehr als 500 Veröffentlichungen sind die Ergebnisse der Arbeiten von Hans Fischer und seiner Mitarbeiter niedergelegt, viele Tausend neue Verbindungen sind in seinem Arbeitskreis dargestellt worden. Es war geplant, die Pyrrolfarbstoffe in einem eigenen Band des Beilstein, Handbuch der Organischen Chemie (vgl. Vorwort zu Bd. 30) aufzunehmen, es wäre ein „Hans Fischer-Band“ geworden. Seine Forschungen bilden das solide Fundament wichtiger Kapitel der organischen Chemie und Biochemie.

Sein Arbeitsstil war einmalig, zur richtigen Zeit, mit den richtigen Mitteln, wurde das dankbare Arbeitsgebiet in unerhörter Fülle rasch bewältigt. Mit den heutigen Methoden wäre manches besser gelungen, aber er hätte auch nicht gezögert, sie bis ins Letzte auszuschöpfen.

Hans Fischer war eine Persönlichkeit, die sich nicht jedem sofort erschloß, keine auf den ersten Blick faszinierende Erscheinung, kein blendender Redner, doch für alle, die ihn näher kennenlernten, imponierend, ungemein anregend, Respekt einflößend, aber vor allem auch liebenswert. Seine Arbeiten sind lange Zeit im Brennpunkt des Interesses der Organiker gestanden, strahlten aber auch auf weite Gebiete der Medizin aus.

Zu Beginn seiner Forschungsarbeiten war die Konstitutionsermittlung des Hämins bereits in vollem Gang. Tätig waren vor allem W. Küster, O. Piloty, R. Willstätter; aber langsam reiften die Erkenntnisse, da erst grundlegende Methoden und Beweisverfahren geschaffen werden mußten. Infolge der großen experimentellen Schwierigkeiten und der lückenhaften theoretischen Kenntnisse kam, es zwangsläufig zu lebhaften Diskussionen und auch Polemiken mit Fachkollegen und zu einem Wettstreit zwischen den verschiedensten Arbeitskreisen. Die großen Aspekte des biologischen Abbaus von Hämin zu Bilirubin, der Zusammenhang mit natürlichen Porphyrinen und Chlorophyll, standen schon vom ersten Anfang an im Blickfeld Hans Fischers. Je weiter die Kenntnis der natürlichen Porphyrine, der zahllosen und ungemein schwierigen und verwickelten Abbaureaktionen des Chlorophylls und die Synthesen voranschritten, um so mehr bewährte sich seine Arbeitsweise.

Hauptbestreben Hans Fischers war es, möglichst viel Tatsachenmaterial zusammenzutragen, die sich daraus ergebenden theoretischen Vorstellungen nach allen

Richtungen zu überprüfen, stets bereit, aufgrund unerwarteter Befunde die Theorie zu ändern.

Dies geschah auf breitester experimenteller Basis, gleichzeitig mit den vielseitigen analytischen, synthetischen und physikalischen Methoden, unter Einsatz aller verfügbaren Mitarbeiter und Mittel. Leider hat er die Ära der Biosynthese von Pyrrolfarbstoffen, die nach 1945 einsetzte, nicht mehr erlebt. Hans Fischer verstand es, eine große Schülerzahl für seine Arbeiten zu begeistern. Ohne viele Worte und ohne seine Ziele in prägnanter Formulierung auch nur auszusprechen, gelang es ihm, schon in den zwanziger Jahren seinen Arbeitskreis zusammenzubringen und das, was man erst später mit „Teamwork“ bezeichnete, ohne viel Aufheben zur lebendigen Tradition werden zu lassen. Kein Wunder, daß seine Schüler ein besonderes Gemeinsamkeitsgefühl verbunden hat, das sie auch noch über den Tod ihres Meisters hinaus in seinem Andenken zusammenhält.

## 1.1. Lebensdaten

Hans Fischers Eltern waren schwäbischer Herkunft. Der Vater, Eugen Fischer, geb. in Wiblingen bei Ulm, verheiratet mit Anna Herdegen aus Urach, war Privatdozent an der Technischen Hochschule Stuttgart, dann von 1881 - 87 Chemiker bei Meister, Lucius und Brüning in Hoechst. Nach vorübergehender Rückkehr zur Stuttgarter Hochschule gab er die akademische Laufbahn auf, um von 1889 ab bei Kalle und Co. in Biebrich tätig zu sein, wo er später technischer Leiter und Vorstandsmitglied war. Bekanntgeworden ist er vor allem durch seine Arbeiten über Indigo aus o-Nitrobenzaldehyd, Thioindigo und Fuchsin.

Hans Fischer hatte ein ausgezeichnetes Verhältnis zu seiner Familie, aber er mußte viel Unglück erfahren. Die Mutter verlor er 1912. Seine Schwester starb im Kindbett, der Schwager fiel im ersten Weltkrieg; den jungen Neffen hat er dann mit großer Zuneigung betreut. Auf einer gemeinsamen Bergtour zum Riffler verunglückte sein Vater tödlich. Er stürzte vor den Augen seines Sohnes unverletzt in eine Gletscherspalte. Hans Fischer konnte ihn nur mehr sichern aber nicht herausziehen. Dann fand er keine Helfer, im Gegenteil, er stieß auf brutale Ablehnung und als er endlich mit Hilfe aus dem Tal wieder zurückkam, war es zu spät.

Dieses furchtbare Erlebnis, das er nur wenigen anvertraute, hat auf sein Verhältnis zur Umwelt tief eingewirkt und sein Wesen mitgestaltet. Es mag Anlaß gewesen sein für die scheue Zurückhaltung, die er manchmal zeigte. Man mußte ihn für eine Kraftnatur halten, die sich energisch durchsetzte und doch war er sehr warmherzig und großzügig gegen Schwächen anderer, auch oft sehr rücksichtsvoll und zartfühlend. Das haben alle seine Mitarbeiter immer gefühlt und dadurch das Vertrauen gefaßt, ihn auch in den persönlichsten Dingen um Rat und Hilfe zu bitten. Besonders an späten Samstagabenden, allein mit ihm im Laboratorium, konnte man ihn - ohne inzwischen die Beobachtung eines Versuchs zu unterbrechen oder eine Substanz zur Kristallisation auf dem Uhrglas mit dem Glasstab reibend - sehr nachdenklich erleben, dann erzählte er manchmal eindringlich Erlebnisse aus der eigenen Vergangenheit.

Mit dem Vater verband ihn mehr als nur das natürliche Verhältnis, war er ihm doch ein Kritiker und Berater in seinen wissenschaftlichen Arbeiten, mit dem er in unaufhörlichem Gedankenaustausch stand. Er veranlaßte bereits den Studenten, während der Ferien stets im Werk zu arbeiten, um Aufgaben der Praxis kennenzulernen. Das war damals nur wenigen möglich. Nur die praktische Brauchbarkeit einer Methode war ihm daher wesentlich, eine Theorie nur dann von Interesse, wenn sie Voraussagen gestattete, die anders nicht zu erhalten waren. Nach einem Vortrag sagte er einmal zum Sprecher „Das war sehr

interessant, aber was kann ich damit anfangen?“. Als Student war er ein flotter Burschenschafter und auch später stets aufgeschlossen für die Freuden und Sorgen der Jugend. Als Mitte der dreißiger Jahre dann die Burschenschaften ganz in das Fahrwasser der nationalsozialistischen Partei gerieten, legte er unter tiefem Bedauern seine Mitgliedschaft nieder und verkehrte von da ab im Kreise der «alten Herren» der verbotenen Münchner Korps. Davon hat er mir wenig erzählt, der ich nie einer Studentenverbindung angehört hatte, sondern ich erfuhr erst später von befreundeten Kollegen manche Einzelheiten. Diese Zurückhaltung in manchen Dingen ist für ihn ungemein charakteristisch, die Gesprächsthemen waren oft über lange Zeiträume auf den Partner abgestimmt.

## 1.2. Studiengang und Lebensweg

Hans Fischer wurde am 27.7.1881 in Hoechst geboren, als sein Vater Chemiker der Farbwerke war. In Stuttgart besuchte er dann von 1887 - 1889 die Hayersche Privatschule und, nach dem Wiedereintritt des Vaters in die Industrie, von 1890 - 1899 das humanistische Gymnasium in Wiesbaden; als guter Schüler konnte er eine Klasse überspringen und bereits mit 17 1/2 Jahren sein Abitur ablegen. Anschließend verbrachte er sein erstes Studiensemester in Lausanne und zwar aus gesundheitlichen Gründen, um sich von schwerer Krankheit zu erholen. Darauf folgte die Ableistung seiner Militärpflicht und im Jahr 1900 wurde das Studium der Chemie und gleichzeitig der Medizin in Marburg aufgenommen.

Von unauslöschlichem Eindruck war seine erste Physikvorlesung, als ein würdiger Professor recht salbungsvoll seine Vorlesung begann: „Die Physik ist eine abgeschlossene Wissenschaft“. Er empfahl sich auf Nimmerwiedersehen und war zeitlebens geheilt gegen blinden Autoritätsglauben. Nach eineni 2-semestrigen Wechsel zur Technischen Hochschule und Universität München, wurde 1903 die Doktorarbeit in Chemie bei seinem verehrten Lehrer Th. Zincke in Marburg begonnen, die Ende 1904 zur Promotion führte (1).

Zu seinem Freundeskreis gehörte dort Otto Hahn, dem ich die schönste „Fischer-Anekdote“ verdanke. „Auf meiner Hochzeitsreise 1913 sah ich in Oberbozen beim Spaziergang mit meiner Frau - sie war damals wirklich sehr hübsch - von weitem Hans Fischer und sagte zu ihr, da kommt ein guter Bekannter. Ich wollte auf ihn zugehen, aber er verschwand auf einen Nebenweg. Später traf ich ihn dann allein und fragte ihn, warum er mich nicht begrüßte; Hans Fischer: „Ich wußte ja nicht, ob ich Sie sehen durfte!“.

Es war ein seltener Glücksfall, als Hans Fischer durch seinen Lehrer Zincke an den großen Münchner Internisten Friedrich v. Müller empfohlen wurde, um die Leitung der geplanten chemischen Arbeiten zu übernehmen. F. v. Müller hatte die klinische Bedeutung des biologischen Blutfarbstoffabbaus und seine krankhaften Veränderungen erkannt und wollte dies Gebiet ausführlich chemisch bearbeiten lassen. In den letzten Tagen des Jahres 1906 bestand Hans Fischer sein medizinisches Staatsexamen, um 1908 zum Doktor med. zu promovieren (2) (2a).

Die Anregungen zu seinen ersten selbständigen wissenschaftlichen Arbeiten (3) - (9) (13) gehen vor allem auf F. v. Müller und O. Neubauer zurück; mit beiden verband ihn eine lange Freundschaft. F. v. Müller leistete noch in hohem Alter seinen Einladungen zu einschlägigen organisch-chemischen Colloquien und Vorträgen in der Chemischen Gesellschaft gerne Folge und beteiligte sich rege an Diskussionen. In seinen Vorlesungen ging er begeistert auf Einzelheiten in Fischers Arbeiten ein und seiner Arbeitsintensität und seinem Glück gab er einmal mit den Worten Ausdruck: „Wenn er in die Hände spuckt, dann kristallisiert es“. Neubauer war es, der erkannt hatte, daß die Ehrlich’sche Farbreaktion pathologischen Harns mit p-Dimethylaminobenzaldehyd eine Pyrrolreaktion ist.

Ein Lehrjahr in Berlin bei Emil Fischer (mit dem er nicht verwandt war) führte in das Gebiet der Peptide (7) und Zucker (10) (11) (105) und gab dem jungen Forscher Gelegenheit, viele der später führenden deutschen Chemiker persönlich kennenzulernen.

Emil Fischer hätte ihn gerne in Berlin behalten und forderte ihn auf, sich bei ihm zu habilitieren. Wenn Hans Fischer dieses verlockende Angebot nicht annahm, so war zum Teil die Lage Berlins schuld. Er liebte die Berge und hatte das Bedürfnis, sich durch Bergsteigen und Skilaufen auszuarbeiten, in seinen frühen Jahren auch durch strapaziöse Radpartien. Das fehlte ihm in Berlin und er litt dort unter Schlaflosigkeit.

Als Hans Fischer dann wieder zur II. Med. Klinik zurückkehrte, um später an das physiologische Institut zu F. W. F. O. Frank überzuwechseln, arbeitete er über Pyrrole und Pyrrolfarbstoffe. Wie großzügig die Arbeiten schon von Anfang an angelegt waren, mag man daraus ersehen, daß in wenigen Jahren bereits zahlreiche und grundlegende Arbeiten mit Veröffentlichungen über Bilirubin und Pyrrole erschienen (12) - (60a).

1912 erfolgte die Habilitation an der Universität München mit einer Habilitationsschrift (35) „über Urobilin und Bilirubin“. Die erste Schaffensperiode mit einer Reihe begeisterter Mitarbeiter wurde durch den 1. Weltkrieg jäh unterbrochen, die Arbeiten aus den Jahren 1915 und 1916 (61) - (76) hat Hans Fischer fast vollständig allein durchgeführt, da die Mitarbeiter jetzt größtenteils im Felde standen, während er selber nicht mehr militärtauglich war. 1915 wurde er zum a. o. Professor ernannt; 1916 folgte dann die Berufung als Ordinarius für medizinische Chemie und Nachfolger von A. Windaus nach Innsbruck, die ihm viel Arbeit brachte, während Forschungsmöglichkeiten kaum vorhanden waren. In diese Zeit fiel auch der tragische Tod des Vaters. Der Wechsel auf den Lehrstuhl für medizinische Chemie in Wien in Jahr 1918 brachte eine aufreibende Lehrtätigkeit. In der ersten Nachkriegszeit mußten die Vorlesungen mehrfach gelesen werden, außer den vielen Chemikern waren in jedem Semester 1200 Mediziner zu prüfen. Der Mangel an Chemikalien und Geräten ließ auch kaum die bescheidensten Forschungsarbeiten aufkommen.

Aber mit dem Organisieren hatte er schon begonnen. Die große Sammlung von Gallensteinen, die er dort vorfand, wurde zum Kummer der medizinischen Kollegen restlos auf Bilirubin und Cholesterin verarbeitet. Er erzählte: „Der Wiener Kultusminister war ein ehemaliger Bäckermeister. Mit ihm kam ich tadellos aus, wenn wir nur immer solche hätten; der bildete sich nicht ein, alles zu verstehen, rief seinen Referenten und entschied nach dem gesunden Menschenverstand. Das ging schnell und gut“. Einen ersten Wiederbeginn bedeuteten die Arbeiten über Dipyrrylmetnene und Bilirubin-Abbau (77) (78).

Rasch und überstürzt kam dann zum Sommer-Semester 1921 die Berufung zur Münchner Techn. Hochschule als Nachfolger seines Freundes Heinrich Wieland auf'den Lehrstuhl für Organische Chemie. Dieser wechselte zur Universität Freiburg über und da beide keine Zeit hatten, die anders angelegten Vorlesungen, hier TH dort Universität, vorzubereiten, tauschte man einfach die Vorlesungsmanuskripte aus. Einige Mitarbeiter kamen mit ihm aus Wien, doch der schon sehr bekannte Wieland hatte eine große Zahl fortgeschrittener Studenten nach Freiburg mitgenommen, kaum die nötigsten Assistenten waren geblieben.

Trotz der Schwierigkeiten der nächsten Nachkriegs- und Inflationsjahre kam die Arbeit rasch in Gang. Durch scharfe Prüfungen war sofort der nötige Respekt errungen, von den bald zahlreichen Mitarbeitern wurde sehr viel verlangt. Doch es gab schöne Ergebnisse.

Als äußere Anerkennung wurde ihm der Geheimratstitel verliehen. Das Arbeitstempo wurde nach der gelungenen Porphyrin-Synthese (1926) durch begeisterte Anteilnahme aller ungeahnt beflügelt, die Zahl an neuen Verbindungen wuchs und damit die an

Veröffentlichungen. Ein sehr gut eingerichtetes Laboratorium für Mikroanalyse wurde mit mehreren Mitarbeitern Pregls besetzt, später wurde auch ein eigenes großzügig ausgerüstetes Laboratorium für physikalische Messungen geschaffen. 1928 gelang dann die Synthese des Hämins, zufällig gerade als H. Wieland mit dem Nobelpreis ausgezeichnet war und gefeiert werden sollte. Einige Tage mußte eifersüchtig darüber gewacht werden, daß die Kunde dieser chemischen Großtat nicht vorzeitig ihren Lauf nahm, doch H. Wieland ließ es sich nicht nehmen, die Hoffnung auszusprechen, man möge sich bald wieder festlich zusammenfinden. Einige Tage danach, am 20. Dezember 1928 trug Hans Fischer in seinem überfüllten Hörsaal vor der Münchner Chemischen Gesellschaft darüber vor.

Im Jahre 1930 fiel dann der Nobelpreis tatsächlich an Hans Fischer, doch bedeutete dies kein Ausruhen. Mit Macht ging es ans Chlorophyll, ans Protochlorophyll und Bacteriochlorophyll.

Der weitere Ausbau von Porphyrinsynthesen, das Problem der Konstitution und Synthese von Bilirubin verlangte noch jahrelange Bemühungen, die erst während des 2. Weltkrieges zum letzten Erfolg führten.

Berufungen nach Leipzig und an die Universität Berlin lehnte er ab, obwohl man beachtliche Modernisierungen und Anbauten der Institute in Aussicht stellte. Aber das hätte für längere Zeit seine Arbeit behindert.
.
Erst sehr spät, nachdem ihm bereits der Nobelpreis erteilt war, kam Hans Fischer zu seinem Eheglück. Als seine hochgeschätzte Sekretärin starb, sorgte er für ihre Tochter Wiltrud Haufe und heiratete sie im Jahre 1935. Sie hatte Verständnis für seine Wissenschaft, nahm teil an seinen Leidenschaften als Autofahrer, Bergsteiger und Skiläufer; das Fahrrad war nur mehr ein Fortbewegungsmittel in der Stadt, um sich mehr körperliche Bewegung zu verschaffen. Seine schöne Häuslichkeit und der heilsame Einfluß seiner Frau hatten dann doch die Wirkung, daß er am Samstagmittag nicht mehr zu Mitarbeitern sagte: „Um 6 Uhr, wenn ich aus dem Gebirge zurück bin, schaue ich nochmal vorbei, bis dahin haben Sie es dann fertig, aber morgen um 10 Uhr bin ich auch da“.

In seiner persönlichen Erscheinung war Fischer schlicht und wenig bedacht, ein respektables Äußere zur Schau zu stellen. Viele Jahre war die Lederjacke des Motorradfahrers sein charakteristisches Attribut. Er hatte eine.sehr schwere Maschine, die er mit Eisenplatten belastete, wenn er ohne Sozius fuhr. Später ging er über zum Seitenwagengespann, dann zum 4-Zylinder, 6-Zylinder und schließlich 8-Zylinder Ford. Mit ihm zu fahren war nicht immer ein reines Vergnügen, er fuhr bombensicher, aber nicht elegant, entweder Vollgas einschalten oder Leerlauf und konnte nur ungern einen Wagen vor sich sehen, ohne ihn alsbald zu überholen. Gab es einmal einen Nagel im Reifen, damals in Österreich ein häufiges Ereignis, so wurde unverzüglich geflickt. Seine Ausdauer war erstaunlich, man merkte ihm keine Ermüdung an.

Wie als Bergsteiger, auch als Skiläufer war er unermüdlich, eine schwere Knieverletzung konnte wieder gut ausgeheilt werder. Als er sein Motorrad fuhr, erschien er einmal ganz offensichtlich in schlechter Verfassung im Laboratorium, was ihn aber nicht abhielt, mittags rasch ins Grüne zu fahren. Nach der Rückkehr war ihm dann ganz übel; noch in, der Nacht erfolgte die Operation des durchgebrochenen Blinddarms. Am nächsten Morgen verlangte er die Sekretärin, was der Arzt gerade noch verhindert konnte, aber daß er noch vor der gefährlichen Krisis am Krankenbett eine Prüfung abhielt, Assistenten zur Besprecnung empfing und Briefe diktierte, war nicht abzuwenden. Der Schaden durch erzwungene Untätigkeit wäre größer gewesen. Derartige Äußerungen seiner robusten Energie konnte man öfters erleben. Er hat an Krankheiten viel durchgemacht, man sah es ihm nicht an. Vielleicht ist auch hier eine Ursache seines letzten Entschlusses zu suchen. Für

effekthaschende Reden hatte er höchstens ein nachsichtiges Lächeln übrig, konnte aber die vielschichtige Abwandlung eines Themas, etwa bei einer akademischen Feier, durch verschiedene geistreiche Sprecher bewundern.

Nur in kleinem Kreis ging er auf die verschiedensten Gegenstände mit Lebhaftigkeit ein. Ein Interesse für Musik konnte ich nie bemerken, über Kunst, Literatur, Theater sprach er selten. Nur einmal saß er einem Bildhauer für eine Plakette. Zur Feier seines 60. Geburtstag hätte man gerne ein Bild gehabt, konnte ihn aber nicht überreden, dem berühmten Porträtisten Samberger Gelegenheit dazu zu geben. Schönheiten der Natur nahm er begeistert in sich auf, aber mit wenig Worten, er war bestrebt, zum richtigen Zeitpunkt einen Aussichtspunkt zu erreichen oder ein gemütliches Fleckchen.

Hans Fischer war der Publicity wenig hold. Als er den Nobelpreis erhielt, war er gerade im Begriff nach Berlin zu reisen und verbot strengstens, es den erwarteten Journalisten zu verraten und entkam so dem ärgsten Ansturm. Zu einem sehr gelungenen Interview ließ er sich von W. Schweisheimer bewegen, das in der „Münchner Illustrierten Presse“ am 6.Juni 1931 erschien, unter der Rubrik „Deutsche Köpfe“. Ein Bild zeigt ihn sehr charakteristisch beim Nehmen eines Schmelzpunktes, ein anderes am Schreibtisch, wobei sein geliebtes Fahrrad zu sehen ist. Die alte Bürolampe nahm eine Elektrofirma zum Anlaß, ihm eine moderne Leuchte zu verehren, was ihn recht freute.

Gelegentlich einer Vortragsreise in England hielt er sogar einen Fachvortrag im Englischen Rundfunk, was ihm nicht leicht fiel, aber dieses in Deutschland damals undenkbare Interesse für ein Spezialfach imponierte ihm.

Als er nach endlosen Versuchen und spektroskopischen Beobachtungen in der Dunkelkammer gelegentlich der ersten Porphyrin-Synthese sein Zimmer betrat, hatte man einen großen Blumenkorb auf den Schreibtisch gestellt. In seiner freudigen Überraschung lud er alle Mitarbeiter zu einer Feier ein. „Kein Mensch hat gemerkt, daß das zweite Faß Bier nur mehr ganz gewöhnliches war, damit es keine zu großen Räusche gab“.

Die Nobelpreis-Feier für Hans Fischer, kurz vor Weihnachten 1930, wie sie H. Wieland erahnt hatte, war ihm eine herzliche Freude. Sie fand im Studentenhaus statt, das Carl Duisburg gestiftet hatte und alle, die in der Münchner Naturwissenschaft und Medizin Rang und Namen hatten, alle Studenten, waren freudig erschienen; die dargebrachten Glückwünsche waren ganz in seinem Sinne zurückhaltend. Im gut gelungenen Ballett wurde die Hämin-Synthese symbolisch dargestellt, von einer Studentin in Anlehnung an einen bekannten Filmschlager ganz großartig gesungen: „Ich bin von Kopf bis Fuß auf Porphyrine eingestellt“.

Und zum Schluß kam der große Porphyrin-Kantus, der schon zur Porphyrin-Feier kreiert worden war.

Porphyrin - Porphyrin
Heißt die neue Medizin,
Einer von uns hat es erfunden,
Alle müssen jetzt gesunden,
Deren Blut floß wäss‘ rig dünn.

Fehlt Dir Blut, fehlt Dir Blut,
Hab nur Mut, s‘ wird alles gut.
Eine Porphyrinesspritze
Treibt Dein Blut zur Siedehitze,
Du merkst gleich, wie' s Wunder tut.

Lebertran, Lebertran,
Ist Gottlob jetzt abgetan,
Denn selbst der Embryo darf naschen
Porphyrin aus Milliflaschen,
Daß er wird ein ganzer Mann.

Johimbim - Johimbim
Wird verdrängt durch Porphyrin.
Der Wallach wird zum Vollbluthengste
Der Mummelgreis kriegt Liebesängste
Und manche Jungfrau geht dahin.
Darum Heil - darum Heil
Unserm Meister, dreimal Heil!
Steinach' s Stern, der tut verblassen
Porphyrin hallt' s durch die Gassen
Und jede Milchfrau hält es feil.

FAKSIMILI aus der
NOBELPREIS-FESTSCHRIFT,
WEIHNACHTEN 1930

. . . . / unnd das iſt die warhaffte un eigentliche Experienzia, welche ich nach höchſtem Fleiß / mit eigener Hand zu Werck geſetzt habe / wie ſchwer es auch theils der Vernunfft vorkompt / ſo will doch die rechte und wahre Praxis hierinnen den Vorzug haben / und ſich durchaus von der Speculation nit maiſtern laſſen.

Mit Freude und Stolz hat uns Schüler die Nachricht von der großen Ehrung, die unserem verehrten Lehrer zuteil wurde, erfüllt. Hat nun doch auch die internationale Welt der Wissenschaft damit den Ausdruck der Anerkennung und des Dankes für seine wahrhaft große Leistung und sein unermüdliches Schaffen gefunden.

Es drängt uns in dieser Feierstunde unserem Lehrer herzlichst Glück zu wünschen. Mehr aber noch möge uns gestattet sein, die Gelegenheit wahrzunehmen und die Gefühle der Dankbarkeit zu bekunden, die uns bewegen. Die Dankbarkeit für das, was uns der Lehrer als Wissenschaftler übermittelte, für die fast unbegrenzte Geduld und Nachsicht, mit der er unseren Ungeschicklichkeiten und Schwierigkeiten zu begegnen half. Aber auch die stille Dankbarkeit für die stets gütige Teilnahme an dem rein persönlichen Geschick eines jeden von uns. Wie mancher von uns hat durch seinen Rat und seine Hilfe neuen Mut und neue Ziele in dunklen trostlosen Tagen gefunden. Gerade diese Einheit von wissenschaftlicher Größe, pädagogischem Können und hervorragendem Menschentum ist es, die uns durch unseren Lehrer zum beglückenden Erlebnis wurde, das unsere Entwicklung und Bildung entscheidend beeinflußt und gefördert hat. So sind wir alle unserem hochgeschätzten Lehrer für alles, was wir durch ihn empfangen und gelernt haben, in tiefer Dankbarkeit verbunden.

Diese kleine Festschrift aber soll einige Episoden und Ereignisse festhalten, zur Erinnerung an diesen bedeutsamen Tag und an unsere schöne und unvergeßliche Studienzeit im Laboratorium Hans Fischer's.

Die Widmung gibt die Gefühle der Fischer-Schüler trefflich wieder. Das Motto entstammt der „Büchsen meisterey Schule“ von Joseph Furttenbach, Augspurg 1643, eines Naturwissenschaftlers und Technikers von hohen Graden.

Der wissenschaftliche Eifer H. Fischers kommt besonders schön zum Ausdruck im Dankbrief für die Glückwünsche zum Nobelpreis an seinen ältesten Schüler, E. Bartholomäus. „... Hier gibt es natürlich nach wie vor immer viel Arbeit, um so mehr, als ich jetzt noch nach Stockholm fahren muß, wodurch wieder 8 Tage verlorengehen. Die Arbeiten gehen aber gut weiter und das ist ja die Hauptsache. ...“

Viele seiner Mitarbeiter waren im Laufe des 2. Weltkrieges einberufen worden, das war der Sinn der Bemerkung in Veröffentlichungen, daß die Arbeit aus äußeren Gründen unterbrochen wurde.

Seine intensiven Bemühungen um Fortführung seiner reinen Forschungsarbeiten wären zum Scheitern gekommen, hätte nicht die Tatsache weitergeholfen, daß das „Pyrrolbuch“ (Hans Fischer und Hans Orth, Die Chemie des Pyrrols I, 1934; II/l, 1937; Hans Fischer und Adolf Stern II/2, 1940, Akad. Verlagsges. Leipzig) in Amerika kopiert worden wäre. Damit gelang es, die Kriegswichtigkeit der Arbeiten über Pyrrolarbstoffe zu beweisen und noch manchen seiner Schüler unabkömmlich zu stellen oder sogar zurückzuholen. Als die Bombenschäden im Institut immer größer wurden, hatte man bereits kleine Laboratorien der Landwirtschaftlichen-Fakultät der TH in Weihenstephan, 30 km vor München, zur Verfügung.

Aber zum Schluß war im Institut kein einziges Laboratorium mehr funktionsfähig. Hans Fischer war immer mehr zum Grübler geworden, sein Schreibtisch stand im einzigen noch leidlich erhaltenen Kellerraum, ruhelos ging er im zerstörten Institut umher, immer seltener flackerte die Hoffnung für eine Zukunft auf: düstere Prognosen hatte er schon oft ausgesprochen.

Kurz vor Beendigung des Krieges, am 31. März 1945, dem Ostersamstag, setzte Hans Fischer seinem Leben ein Ende. Trotz der turbulenten Zeit fand dies tragische Ereignis unter allen Naturwissenschaftlern größte Beachtung, schied doch damit ein selten erfolgreicher Forscher und eine Persönlichkeit von hohem Rang. Die engeren Fachkollegen und Schüler waren sehr bestürzt, wußten sie doch, daß er immer ein starker Gegner des Nationalsozialismus gewesen war, vielen von ihnen war er als eine kraftstrotzende, robuste Persönlichkeit erschienen, so daß sich eine Erklärung für seine Handlung nicht ohne weiteres geben ließ. Bei Fernerstehenden hätte sogar die abwegige Vermutung auftreten können, daß er doch ein geheimer Nationalsozialist gewesen wäre und aus diesem Grund den Zusammenbruch nicht habe überdauern wollen.

Wenn versucht wird, ein Lebensbild Hans Fischers aufzuzeigen und sein wissenschaftliches Werk zu überblicken, so wird die im kurzen Nachruf (A. Treibs, Ztschr. f. Naturforsch. I, Heft 8, ,1946; vgl. auch K. Zeile, Naturwissensch. 33, 289 1946) ausgesprochene Erklärung seines letzten Schrittes ihre volle Bestätigung finden. Er war nicht so gesund und robust wie es schien, durch Entbehrungen und ewigen Kampf mit Widerwärtigkeiten aller Art ermattet; im letzten halben Jahr hatte ihn auch noch ein Fall von schweren Unterschlagungen und Vertrauensbruch innerlich sehr beschäftigt. Er war der Überzeugung, er könne einen Wiederaufbau seines Institutes und die Wiederaufnahme seiner wissenschaftlichen Arbeiten nicht mehr erleben. Die Befragung vieler, die zuletzt um ihn waren, ergibt nur die Bestätigung, daß er wohlüberlegt gehandelt hat. Mir und auch anderen hatte er mehrfach Blausäureampullen aus der Westentasche gezeigt, aber das war wohlbegründet angesichts des grausigen Schicksals Bombenverschütteter, die wir gut gekannt hatten und hatte keinen Verdacht erregt. Zu Verschiedenen hatte er gesagt „Das mache ich nicht mehr mit“; der Sinn dieser Rede war allerdings erst nachher erfaßt worden.

In seinem letzten Lebensjahr ist mehreren ein auffälliges Suchen nach Kontakt aufgefallen, er lud gerne ein in seine Wohnung. Einige Male forderte er auch mich auf, alte Vorgänge rekonstruieren zu helfen; er wollte Ordnung schaffen. Bei seinem letzten Besuch - ich hatte ihm in einem Industrielaboratorium einige Arbeitsplätze für Mitarbeiter zur Verfügung stellen können - wenige Tage vor seinem Ende, konnte ich ihn nicht davon abhalten, nach Bombenalarm und bei Fliegerbrummen mit seinem Fahrrad nach Hause zu fahren, er suchte den Tod. Auch ein Mitarbeiter, der ihn als Letzter am Abend vor seinem Tode besucht hatte, verstand erst später die Worte „Die Chemiker werden genau wie nach dem 1. Weltkrieg noch jahrelang in den Aschentonnen nach Reagensgläsern suchen“. In einem Gespräch über die zukünftigen Möglichkeiten, im März 1945, sagte ihm ein junger Kollege, er könne doch mit Hilfe seiner Schüler in der Industrie und vor allem auch im Ausland bald wieder seine Forschungen aufnehmen. Er sagte nur „Ich kann nur hier arbeiten und werde das nicht mehr erleben“.

Zahlreiche Ehrungen hat Hans Fischer empfangen. Er war Mitglied folgender wissenschaftlichen Gesellschaften:

- Kaiserlich Leopoldinische Carolinische Deutsche Akademie der Naturforscher zu Halle.
- Gesellschaft der Wissenschaften Göttingen.
- Bayerische Akademie der Wissenschaften zu München.
- Ehrenmitglied der Sociedad Espanola de Fisica Y Chimica, Madrid.
- Ehrenmitglied der rumänischen Chemischen Gesellschaft.
- Ehrenmitglied der Indischen Akademie.
- Deutsche Chemische Gesellschaft.
- Verein Deutscher Chemiker. Denkmünze 1929
- Ehrendoktor der Harvard Universität, Doctor of Science, wurde er
- 1936 auf Vorschlag von James B. Conant, der später Hoher
- Kommissar und amerikanischer Botschafter in Deutschland war.
- (Mitteilung gelegentlich einer Besichtigung der früheren Wirkungsstätte von Hans Fischer. )

Verzeichnis biographischer Schriften über Hans Fischer


- C. Poggendorff. Biographisch-literarisches Handwörterbuch
  VI. 1923 - 1931 S. 749
  VIIa/2 1932 - 1953 S. 50
- Le Prix Nobel en 1930, 1931
- Chemiker Zeitung (F. Mayer) 54, 945 (1930)
- Bayerische Adademie der Wissenschaften (H. Wieland)
- 144/48, S. 210 - 214
- Angewandte Chemie (H. Wieland) 62, 1 (1950)
- Zeitschr. für Naturforschung (A. Treibs), Heft 8 (1946)
- Naturwissenschaften (K. Zeile) 33, 289 (1946)
- Nature(S.F. Mac Donald) London 160, 494 (1947)
- Medizinische Klinik (T. Baumgärtel) 42, 31 (1947)
- Münchner Medizinische Wochenschrift (H. Kämmerer) 103,
  2164 (1961)
- Perspectives in Biology and Medicine (C. J. Watson) VIII. 419 (1965)

# 2. Hans Fischer, der Forscher und Lehrer

Hans Fischer war kein Freund des Bücherschreibens, doch erunterzog sich dieser Mühe zusammen mit Hans Orth und AdolfStern, in der großen 3-bändigen Monographie „Die Chemie desPyrrols“, als es eine Notwendigkeit wurde, wieder einmal, wie in einer Reihe von Handbuchartikeln (57a) (106) (142) (170) (171)(180) (181a) (201) (241) (242) (243) (267) (268) (294) (295) (302)(317) (318) (340') (341) (384) (385) (404) (413) (457), sich Rechenschaftabzulegen über das Erreichte und der Fachwelt einen Überblick zu geben. Außerdem wollte er auch seinen Mitarbeitern die Arbeitsvorschriften und Methoden nahebringen, deren sie bedurften.

In dieser Weise ist ein Großteil seiner Forschungsergebnissezusammengefaßt dargestellt, aber die historische Linie und nochmehr seine Leitgedanken und Forschungsmethoden mußten dabeizu kurz kommen. Die Monographie ist ein Handbuch für den Laboratoriumsgebrauchund daher noch keineswegs veraltet.

Hier soll nicht einfach ein Rechenschaftsbericht über sein Werkgegeben werden, sondern der Versuch gemacht werden, einenBlick in seine Werkstatt zu tun.

Man möge mir verzeihen, daß ein solcher Bericht notwendigerweise persönlich gefärbt sein muß. Vollständigkeit kann nicht annähernd erreicht werden, es wäre unmöglich, den Anteil anderer Forscherin jedem Fall einzeln zu erwähnen und zu belegen. Eine strenghistorische Reihenfolge des von ihm Geschaffenen kann nicht gegebenwerden, denn viel zu viele Problemstellungen waren gleichzeitigin Arbeit, die Befunde der analytischen Aufklärung verschiedener Farbstoffe und der Synthesen stehen in naher Wechselwirkung. Sie wurden bei allen Themen ausgewertet und als Anregung genutzt.

Als Hans Fischer nach München kam, waren die Laboratorien überfüllt von den zahlreichen zurückgekehrten Kriegsteilnehmern und den Jüngeren, die ihr Studium ganz regulär begannen. Während zunächst in allen Instituten die zahlreichen qualitativen und quantitativen Analysen ausgeführt wurden, die man damals verlangte,wurde nach einiger Zeit allerorts organisch präparativ gearbeitet. Hans Fischer verlangte als Abschluß von allen Studenten ein von ihm selbst ausgesuchtes Literaturpräparat und oft wurden recht schwierige Aufgaben gestellt. Ich hätte den von A. Windaus gerade veröffentlichten Übergang des Cholesterins in die Gallensäure-Reihe nacharbeiten sollen, durfte aber dann doch in der Mitte aufhören, es wäre einfach zu viel geworden. Als erster aus einem der anderen Institute bewarb ich mich dann bei ihm um eine Doktor-Arbeit, sagte ihm aber, ich müsse noch meine Verbrennungs-Analysen nachholen. „Die können Sie ja bei mir auch machen“ war die Antwort. Noch konnte ich nicht wissen, welchen Wert er auf die Analyse legte (76) und wie genau er auch darüber informiert war, daß anderswo die „Tippometrie“ eifrig praktiziert wurde. Damit hatte ich, ohne es zu ahnen, sein Herz gewonnen und mußte später als Assistent sehr viele Flüssigkeits-Mischungen berechnen und analysieren, deren Prozentwerte für C, H, N, Br, Cl so angelegt waren, daß die Fehlergrenzen sich überschnitten und damit war für alle Zeiten jeder Schwindel unmöglich. Jahrelang mußte jeder sich morgens bei ihm selber eine Probe-Analyse abholen und abends das Ergebnis abliefern. So lernte er alle Studenten kennen und konnte die Wirksamkeit seiner Lehrmethoden einschätzen.

Selten nur kam beim Anfertigen von Präparaten ein „corriger la fortune“ vor; das wurde durch gehäufte Spezialaufgaben geahndet und als Mitarbeiter war man unerwünscht. Dem Praktikanten L. wurde ein Donnerwetter durch Hans Fischer angesagt, weil sein Präparat nichts tauge. Seine Behauptung, es sei in Ordnung, konnte durch die geforderte Analyse des

Restes bewiesen werden; in Wirklichkeit war dem Assistenten eine Synthese damit mißlungen. L. erhielt nun durch Hans Fischer seine Präparate zugeteilt und wurde sein hochgeschätzter Mitarbeiter.

Hans Fischer war kein bequemer Chef, er verlangte viel.

An der Spitze seiner Forderungen stand die Freude am Experiment und die genaue, unvoreingenommene Beobachtung. Der zugrundeliegende Gedanke konnte wohlüberlegt oder eine rasche Eingebung sein, eine Analogie zu einer Methode am anderen Objekt oder einfach der Wunsch irgendein Reagens oder ein Verfahren einmal zu probieren. Meist erschien Hans Fischer am Morgen nach der Vorlesung im Laboratorium mit einigen vollgekritzelteh Zetteln oder noch lieber den Brief-Umschlägen seiner gerade erledigten Post, die raschestens hingeworfene Formeln und Bemerkungen, auch den Namen einiger Autoren oder seiner Mitarbeiter trugen und Gedanken enthielten, die ihm bei der Lektüre der neuesten Zeitschriften gekommen waren und die er manchmal selbst kaum mehr entziffern konnte. Wer auf diese Anregungen, die er gerne mehreren mitteilte, schnell einging, war nie um Erfolge verlegen. Das nötige Ausgangsmaterial brachte er nicht selten gleich mit und fing mit Reagensglasversuchen an; wenn es erst hergestellt werden mußte, konnte er in ungeduldiger Erwartung nach 1/2 Stunde fragen, ob der Versuch gelungen sei, obwohl die Vorbereitung einen Tag brauchte.

Ein unvergeßliches Bild für jeden Mitarbeiter war Hans Fischer am Schmelzpunktsapparat. Es war die einfache Kugel, denn in ausgedehnten Vergleichsversuchen hatte man festgestellt, daß sie allen anderen weniger einfachen Geräten ebenbürtig war. Der Mitarbeiter sowie ein Dritter, der die Temperatur ablas, konnten mitbeobachten.

Selbstverständlich wurde ihm jede wichtige Substanz schmelzpunktsrein vorgelegt und bei Vergleichen war auch der Mischschmelzpunkt vorbereitet, damit Hans Fischer ihn selber, zusammen mit dem Autor, nahm. Mancher fremde Fachkollege, der ihn dabei überraschte, mag sich gewundert haben, daß mit großem Brenner rasch erhitzt wurde; es ist ein Kunstfehler, den Schmelzpunkt eines Pyrrols zu langsam zu nehmen, ganz im Gegensatz zu den üblichen Vorschriften für stabile Stoffe. Bei dieser Probe konnte Hans Fischer sehr gut die Qualität der Präparate seines Mitarbeiters kontrollieren und ohne viele Worte, war dieser beflissen, seine Sache möglichst gut zu machen.

Er beobachtete das Spektrum mit den nötigen Vergleichen und kontrollierte die Meßwerte. Gar zu leicht hätten weniger erfahrene Mitarbeiter Irrtümer begehen können oder wichtige Zusammenhänge übersehen. Die daraus sich ergebende Diskussion förderte viele neuen Ideen zutage. Nicht selten wurden auch gute Vorschläge des Mitarbeiters eigens in Veröffentlichungen herausgestellt. Wenn ein wichtiger Versuch erfolgreich in Gang war, durfte ihn ein Mitarbeiter stets stören oder ins Laboratorium holen; suchte man ihn vergebens in seinem Arbeitszimmer, so war er am ehesten in der Dunkelkammer am Spektroskop zu finden. Aber seine Inspektionsgänge erfolgten sowieso vier- oder fünfmal am Tag. Erst später, als die Verwaltungsarbeit wuchs und die Veröffentlichungen ihn mehr beanspruchten, war er seltener zu sehen. Wenn aber wichtige Ergänzungen zum Abschluß einer Arbeit fällig waren, konnte er unermüdlich sein. Der Mitarbeiter hatte dann harte Tage und es konnte ihm widerfahren, daß er noch kurz vor der Promotion schnell einige Spektren messen mußte, denn die Veröffentlichung stand dann auch vor dem Abschluß.

Meist mußte sich Hans Fischer natürlich kurz fassen, verlangte eine Berichterstattung mit wenigen Worten und war sofort im Bilde. Er hatte ja meist gegen 40 Doktoranden und Assistenten zu betreuen, zeitweilig auch noch mehr. In späteren Jahren verlangte er Wochenberichte, nicht nur zu seiner Information, sondern auch um die Mitarbeiter zu schulen.

Das Erscheinen fremder Arbeiten auf dem Pyrrolgebiet war ihm ein mächtiger Ansporn und beflügelte seine Phantasie. Einwandfreie Beobachtungen, Beweise und Theorien wurden ohne weiteres akzeptiert, wenn sich aber Lücken zeigten, kam es zu ausgiebigen Diskussionen und unermüdlichen Versuchen; für die betroffenen Mitarbeiter eine große Zeit. Reaktionen von Pyrrolen und Porphyrinen lassen sich oft sehr schnell im Reagensglas finden und kontrollieren. Das gab ihm als Lehrer so schöne Möglichkeiten, dem Schüler Einblick in die letzten Probleme und ein Gespür für die Dinge zu vermitteln, das man im Studierzimmer nicht erwerben kann. Auch das Unerwartete wurde so gesehen und wie oft war der scheinbare Umweg viel ertragreicher als das ursprünglich Gewollte. Die Auswirkung von Befunden auf ferner liegende Gebiete kam zutage. Ein besserer Vorschlag des Mitarbeiters wurde bei guter Begründung ohne viel Federlesen ausgeführt.

„Forschung ist und bleibt die beste Lehre“ war sein unerschütterlicher Grundsatz.

Auf bestimmte, noch unerreichte Ziele aber kam man immer wieder zurück. Die Synthesen zahlreicher Porphyrine waren gelungen, mit vielfacher Variation der ß-Substituenten, aber alle Methoden versagten beim Grundkörper der Reihe, dem Porphin, erst nach unzähligen Fehlschlägen gelang die Synthese (362), dank seiner Hartnäckigkeit.

Selbstverständlich sind bei so weit gespannten Arbeiten Irrtümer unvermeidlich, die meisten als Folge noch unvollständiger Versuche und des schwer vorhersehbaren und oft analogielosen Verhaltens der Pyrrole. Aber gerade das macht den größten Reiz aus und die richtige Deutung erschließt sich oft erst nach vielen Umwegen. Wesentlich war immer die Beobachtung, wenn auch vielleicht die Theorie nicht zutraf. Für die Chlorophyll-Arbeiten gilt das in besonderem Maß, hier kamen noch die Isolierungs-Schwierigkeiten und analytischen Unsicherheiten hinzu. Irrtümer wurden ganz einfach, ohne jedes Ummanteln, schnellstens richtiggestellt, (48a) (97a) (413) (466), wobei ihn nur die Frage beschäftigte, wie es dazu kam.

Immer war er bemüht um die möglichst exakte Wiedergabe der Versuchs-Protokolle und die lückenlose, präparativ bis ins Letzte gesicherte, hieb- und stichfeste Beweisführung. Seine Anforderungen entsprachen den Grundsätzen der Aufnahme einer Verbindung in den „Beilstein“. Häufig fügte er am Ende einer Arbeit Bemerkungen bei, daß entsprechende Versuche im Gang seien, wenn für sein Gefühl noch Unvollständigkeiten bestanden; sehr oft ist der Nachtrag dann auch irgendwo eingestreut zu finden. Kein Vortrag kam zustande, bevor nicht alle Beweise zusammengetragen waren und meist war das Manuskript der Veröffentlichung schon in Druck gegeben. Als einem Mitarbeiter mittags am Sitzungstag der Münchner Chemischen Gesellschaft noch Zweifel über einige Beobachtungen kamen - es handelte sich um das Vorkommen von sehr wenig Porphyrin in biologischen Objekten - wurden in Windeseile einwandfreie Kontrollen ausgeführt. Bei derartigen Versuchen muß so quasi „aseptisch“ gearbeitet werden, ein ungenügend gereinigtes Gefäß, das zur präparativen Arbeit mit Porphyrin benutzt war, genügt, um die spektroskopisch auffindbaren Mengen an Porphyrin vorzutäuschen. Neue Kolben, Flaschen, Schütteltrichter aus der Materialverwaltung, frischer Äther, eigens an sicherer Stelle gemischte Salzsäure wurden benutzt und in 2 Stunden waren die Befunde bestätigt. Dem Mitarbeiter, der ihm einen solchen Schrecken eingejagt hatte, wurde seine Gewissenhaftigkeit sehr positiv bewertet.

Hans Fischer hatte die von ihm und seinen Mitarbeitern zusammengetragenen Befunde in bewundernswerter Weise im Gedächtnis bewahrt, ob es sich um Reaktionen einfacher Pyrrole handelte oder um solche von Pyrrolfarbstoffen. Ohne Zögern und treffsicher konnte er sagen, wo die Angabe zu finden war und den Mitarbeiter nennen. Ein Blick ins Gitterspektroskop oder oft auch nur das Taschenspektroskop genügte ihm, einen Spektraltyp zu erfassen und die richtigen Vergleiche zu veranlassen.

Die wichtigsten Pyrrol-Arbeiten vor seiner Zeit waren vor allem von italienischen Forschern, besonders G. Ciamician und seiner Schule, nach ganz anderen Gesichtspunkten durchgeführt worden. Bei all seinen Arbeiten hatte H. Fischer medizinische Fragestellungen mit im Blickfeld (96) (103) (106) (107) (114) (115) (139) (152) (153) (283) (369) (433).

Die große Vorlesung (Die Herausgabe seines Manuskriptes durch Verf., die bereits 1947 hätte erfolgen sollen, als es keine Lehrbücher gab, hat sich durch widrige Umstände um einige Jahre verzögert. Hans Fischer, Vorlesungen über Organische Chemie, Akademischer Verlag P. Belej 1950) hat Hans Fischer immer sehr ernst genommen, sie war ihm keine lästige Pflicht, sondern Anlaß, allen gebotenen Wissensstoff stets neu zu überarbeiten, zu ergänzen, die Akzente anders zu setzen. Die medizinischen Aspekte wurden nie außer acht gelassen. Die Kenntnis umfangreichen Tatsachenbestands als Grundlage für Theorien hat er einfach für selbstverständlich angesehen. Das verlangte er auch in der Prüfung und hat so einem jeden ein solides Fundament an Stoff-Gefühl und Reaktions-Abläufen vermittelt. „Es gibt nichts Praktischeres als eine gute Theorie“ zitierte er, aber er wollte nicht nur das Parade-Beispiel, sondern den Geltungsbereich und die Grenzen umreißen. Nie hätte er deduzierend die theoretische Ableitung an den Anfang gestellt und Beispiele als bloße Erläuterung gebracht, ihm galt als Ausgangspunkt der chemische Befund, nicht zuletzt auch der medizinische.

Nicht leicht hätte ihm ein Fehlschluß deshalb widerfahren können, „weil nicht sein kann, was nicht sein darf“. Der Maßstab für die neue Theorie war ihre Eignung zu Voraussagen, die mit der älteren Anschauung nicht möglich waren. Hans Fischer hatte Respekt vor den Tatsachen, die Deutung kam erst in zweiter Linie, eine Beobachtung wurde mitgeteilt, auch wenn sie gar nicht zu der von ihm gerade diskutierten Formel paßte, .entweder mit einer Erklärung oder auch ohne Kommentar. Die Beobachtung eines wissenschaftlichen Konkurrenten wurde geachtet, versucht zu erweitern oder zu widerlegen, was bekanntlich oft viel mehr Mühe bereitet als gänzlich Neues zu finden.

Hans Fischer wirkte nicht allein anregend in seinem Arbeitskreis. Bei den Sitzungen der Münchner Chemischen Gesellschaft, die er nie versäumte, konnte er lebhaft diskutieren, wenn das Thema seinen Interessengebieten nahekam. Bei solchen, die ihm ferner standen, ergriff er selten das Wort, doch das bedeutete keineswegs eine geringe Anteilnahme.

Unbemerkt von der Öffentlichkeit hat er auch an maßgeblicher Stelle in die allgemeinen Geschicke der Wissenschaft eingegriffen: auch das gehörte zu seinem Wirken als Lehrer.

Hier mag es am Platz sein, unbekannte Memoranden Hans Fischers einzufügen, die gegen höchst zweifelhafte Eingriffe in Forschung und Lehre gerichtet waren. Als um 1933 die deutsche Chemie von der Politik aus gleichgeschaltet werden sollte, dürften die langen Diskussionen, die mit dem Beauftragten, Dr. Stantien, in der TH München geführt worden sind, nicht wenig dazu beigetragen haben, die gewaltsamen Pläne über Forschungslenkung, Reorganisation der wissenschaftlichen Gesellschaften und „Ausrichtung“ der Zeitschriften zu unterbinden.

An den Rektor der TH München schrieb er, selbstverständlich zwecks Weiterleitung an das Kultusministerium:

Die heutige Zeit erfordert dringend die Anspannung sämtlicher Kräfte für das deutsche Vaterland. Nur wenn alle Bemühungen dieses eine Ziel verfolgen, können wir in der Welt bestehen. Von diesem Gesichtspunkt aus würde es sich auf den ersten Blick hin zwangsläufig für die chemischen Institute ergeben, die rein wissenschaftliche Arbeit und rein wissenschaftlichen Ziele hintanzusetzen und möglichst industrielle Probleme zu verfolgen. Die Geschichte des wissenschaftlichen Aufschwungs der deutschen chemischen Industrie spricht gegen diese Forderung. Bekanntermaßen hat sich z. B. die Teerfarbenindustrie, die ja für die ganze Entwicklung der deutschen chemischen Industrie maßgebend war, zuerst in England und Frankreich entwickelt und war dort bereits auf einer ziemlich hohen Stufe angelangt, als in Deutschland die ersten Farbenfabriken gegründet wurden. Trotzdem hat die deutsche chemische Industrie dann innerhalb weniger Jahrzehnte nicht nur die ausländische Industrie überflügelt, sondern ihre Einrichtungen wurden mustergültig für die gesamte Welt.

„Wie konnte es nun kommen, daß die deutsche chemische Industrie innerhalb so kurzer Zeit gegenüber der mächtigen Konkurrenz sich so schnell entwickeln konnte? Wie man heute weiß, beruht dies nur auf der wissenschaftlichen Durchbildung der Chemiker, die zuerst in Deutschland auf rein wissenschaftlicher Basis vorgenommen wurde, ohne Rücksicht auf die praktische Verwendbarkeit der Ergebnisse. Diese Einrichtungen werden heute vom. Ausland - auch vom praktischen Amerika - mit großen Kosten nachgeahmt und die wissenschaftliche Forschung nach jeder Richtung hin unterstützt, ein Beweis dafür, wie unendlich praktisch dieses Vorgehen ist. Die chemisch-wissenschaftlichen Institute liefern den Fabriken den Stab der Chemiker, den diese für die Herstellung ihrer Produkte benötigen. Die chemische Industrie pflegt ihre Chemiker seit Jahrzehnten von den führenden wissenschaftlichen Instituten zu nehmen, die durch ihre Veröffentlichungen den Beweis für ernsthafte Arbeit liefern. Die ist naturgemäß nur möglich bei Verfolgung rein wissenschaftlicher Probleme. Wir sind gezwungen, mit einem großen Stab von Mitarbeitern - Studenten - zu arbeiten, die im

Rahmen ihrer Doktorarbeit wissenschaftlich arbeiten lernen. Notwendig hierfür ist ein großes Arbeitsgebiet mit möglichst verschiedenartigen Fragestellungen, wobei die schwierigen besonders anreizend wirken. Notwendig ist die Beschäftigungsmöglichkeit einer großen Anzahl von Doktoranden sowie die Veröffentlichung der Ergebnisse dieser Arbeiten. Letzteres spornt einerseits den Ehrgeiz der jungen Leute erheblich an, dann aber ermöglicht es jedem Neuling eine Übersicht über das Arbeitsgebiet zu geben und weiterhin ist die Veröffentlichung gleichzeitig eine Kontrolle der Richtigkeit der Resultate. Denn jeder kann eine solche Publikation nacharbeiten und im allgemeinen wird eine unrichtige Angabe, insbesondere auf allgemein interessierendem Arbeitsgebiet, nicht lange unwider- sprochen bleiben. Die Bearbeitung industrieller Probleme bedeutet im Unterrichtslaboratorium große Schwierigkeiten. In erster Linie handelt es sich hierbei um Ausbeutefragen, womit eine große Einförmigkeit der Bearbeitung im allgemeinen verknüpft ist, der Schüler also häufig die gleichen Experimente immer wiederholen muß, somit die Bekanntmachung mit den verschiedenartigsten Arbeitsmethoden verhindert wird. Weiterhin pflegt man bzw. muß man bei industriellen Arbeiten die gesamten Zwischenerfolge geheimhalten, um nicht der Konkurrenz und dem Ausland Vorteile zu bieten; somit bleibt eine Veröffentlichung der Resultate ausgeschlossen und damit fehlt gerade ein Hauptanreiz für den Studierenden. Die chemische Industrie hält auch aus den bereits angezogenen Gründen die Ausbildung rein wissenschaftlich gebildeter Chemiker für notwendig. Dies geht auch wieder hervor aus Heft 6 der Schriftenreihe 'Forschung tut not', aus dem Artikel von Duisberg, einem hervorragenden Führer der deutschen chemischen Industrie. Duisberg kommt auf Seite 8 dieses Heftes zu der Schlußfolgerung: Der Existenzkampf der deutschen Industrie kann nur erfolgreich durchgehalten werden, wenn Deutschland die von zwei Forschergenerationen aufgebaute chemische Industrie „durch unausgesetzte intensive weitere Forschungsarbeit sichert und immer weiter ausgestaltet“ ( H. Fischer 21.11.34)

In einem nicht datierten Schriftsatz zum Zweck der Geldbeschaffung heißt es u. a.:

„... Dieser Modus erweist sich als notwendig und zwar deshalb, weil der Etat des Instituts relativ gering ist gegenüber den Zuwendungen, die von seiten der Rockefeiler-Foundation und der Notgemeinschaft dem Institut zufließen. Würden die vollen Beträge in die Institutskasse fließen, so würde damit eine weitgehende Entlastung des Etats eintreten, was nicht im Sinne der Geber liegt, denn die Unterstützungen erfolgen nicht, um für den Staat Ersparnisse zu machen, sondern für die Unterstützung und Fortführung kostspieliger wissenschaftlicher Arbeiten. Bei mir erfolgt nun eine systematische Heranziehung der Studierenden vom ersten Tage an zu den Forschungsarbeiten, eine Methode, die das Interesse der Studierenden für wissenschaftliche Arbeiten frühzeitig weckt und gleichzeitig die Verbundenheit mit dem Institut herbeiführt. Im weiteren Fortbildungsgang werden dann solche Arbeiten des öfteren eingestreut. Auf diese Weise wird natürlich ein viel größeres Interesse der Studierenden geweckt, als wenn sie immer nach althergebrachten Vorschriften die gleichen Präparate anfertigen, abgesehen davon, daß nur auf diese Weise auch die neuesten wissenschaftlichen Methoden erlernt werden und zur Anwendung kommen....“

In einem Schreiben an das bayerische Staatsministerium für Unterricht und Kultus am 27. 11. 1937 war u.a. zu lesen:

„Mit vollem Recht und voller Notwendigkeit ist heute auch die Rede von der Förderung des Nachwuchses an den Hochschulen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß in einigen Jahren ein katastrophaler Mangel an Lehrkräften an den Hochschulen bestehen nicht die akademische Laufbahn wieder Zugkraft erhält. letzten Jahren habe ich keinen meiner begabten Schüler akademische Laufbahn gewinnen können. Für die Chemiker war von jeher das Ergreifen der akademischen. Karriere ein starker Verzicht auf pekuniäres Einkommen, schließlich darf doch das Mißverhältnis zwischen Bezahlung Hochschuldienst und in der Industrie nicht zu stark werden,....“.

Eindringliche Schreiben hat er immer wieder an Ministerien, Reichsstelle für Wirtschaftsausbau, gerichtet und, immer das Ganze im Blickfeld, am speziellen Fall aus dem eigenen Bereich Stimme in die Waagschale geworfen und Forderungen zum von Lehre und Forschung gestellt.

3.1.1930 „...Ich habe doch in meinem Institut seit dem 21, also jetzt in 17 Jahren den Beweis geliefert, daß hochwissenschaftliche Probleme in Konkurrenz mit dem In- und Ausland erfolgreich durchgeführt werden konnten und verstehe nicht, daß man dann in endlosen Schreiben Anträge und immer wieder Anträge stellen muß, um die notwendigen Mittel zu erhalten“.

„Die Rockefeiler Foundation hat auch ihre Unterstützung eingestellt, was ja nicht weiter verwunderlich ist. Wenn ich nicht sehr bald Mittel bewilligt bekomme, bin ich gezwungen, die Chlorophyllarbeiten einzustellen. Dadurch würde die Tradition unterbrochen und sie wieder aufzubauen ist unendlich schwierig, wenn einmal die Grundlagen fehlen....“.

Von der Fürsorge für seine Schüler und Mitarbeiter bei der Suche nach einer Stellung in der chemischen Industrie oder ihren wissenschaftlichen Werdegang soll hier nicht gesprochen werden, unzählige verdanken ihm sehr viel und oft genug ohne zu wissen, was er für sie getan hatte. Wenn immer es möglich war, besuchten sie ihn später. Viele davon haben Ansehen als Wissenschaftler erworben, viele sind als erfolgreiche Industrie-Chemiker in hohe und höchste Stellungen im In- und Ausland berufen worden und mehr als 30 tragen den Professor-Titel. Mehrere haben, durch ihn angeregt, Medizin als zweites Studium gewählt. Der Nobelpreisträger Konrad Bloch hat seine organisch-chemische Ausbildung bei ihm erfahren.

Auf die Anfrage einer Firma gelegentlich der Bewerbung eines (später sehr erfolgreichen) Schülers schrieb er nur „ich kann ihn empfehlen“. Ein solches Urteil wog schwer, man wußte das.

Alle seine allgemeinen Bemühungen um die Wissenschaft geschahen im stillen und zwar dort, wo er sich Wirkung versprach. Sie galten natürlich nicht allein der organischen Chemie, auch die anderen Disziplinen hatten sein volles Interesse, wenn das auch nach außen hin schwer zu bemerken war. Da an der Münchner TH in den zwanziger Jahren noch kein physikalisch-chemischer Lehrstuhl bestand, war er an dessen Errichtung sehr interessiert. Über Adolf v. Bayers Geringschätzung dieses Faches konnte er sich lebhaft ereifern. Die endlosen Verhandlungen mit dem bayer. Kultusministerium wurden auf recht originelle Weise zum Erfolg geführt. Er ließ sich von seinen Freunden aus der I. G. ein Schreiben zusenden mit der Erklärung, in Zukunft würde-man nur mehr Chemiker einstellen, die ein physikalisch-chemisches Praktikum abgelegt hätten. Damit wurde sehr rasch ein Provisorium erzwungen und später kam auf den neugeschaffenen Lehrstuhl G. Scheibe, dessen Arbeiten über Molekülspektren Hans Fischer besonders interessierten. Um zu demonstrieren, wie ernst es ihm war, wurden sofort alle promovierten Assistenten veranlaßt, im Universitäts-Laboratorium bei C. Fajans das Praktikum zu absolvieren; ich selber machte den Anfang, sonst wären mir diese Hintergründe nie bekanntgeworden.

Auch seinen Einfluß auf die führenden Kräfte der chemischen Industrie hat Hans Fischer nachdrücklich in die Waagschale geworfen. Als auf dem Höhepunkt der Wirtschaftskrise 1931 - 1932 die Fortführung der Industrie-Forschung gefährdet war, erklärte er sich bereit, eine größere Zahl zu entlassender Chemiker in seinem Institut aufzunehmen und mit bescheidener finanzieller Hilfe einer sinnvollen Forschungs-Tätigkeit zu erhalten.

Aber er vertrat bei diesen Verhandlungen - wie er mir mitteilte - die Ansicht, die Industrie-Forschung sei genauso wichtig wie die Produktion und wies darauf hin, diese Maßnahmen müßten auf die Öffentlichkeit, insbesondere auf die Studenten, ganz demoralisierende Wirkung haben. Streng achtete er darauf, daß die bereits im einzelnen vorgesehenen organisatorischen Pläne den Studenten nicht bekannt wurden. Diese waren ja angesichts der Arbeitslosen und der Schwierigkeiten des Stellen-Findens ihrer älteren Kollegen, der öffentlichen Warnungen vor dem langen Chemie-Studium, bereits in sehr gedrückter Stimmung. Wenn auch manch einer der politischen Propaganda zum Opfer fiel, so hat doch Hans Fischers Forscherdrang nicht wenigen über diese Zeit hinweggeholfen. Durch Teilung der Assistentenstellen in halbe, viertel und noch kleinere Pöstchen, war er bemüht, möglichst viele über Wasser zu halten und hat so zur Überwindung der Krise das Seine getan.

Hilfe und Unterstützung für seine Forschungsarbeiten empfing Hans Fischer außer von der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft und Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft großzügig durch die Rockefeller Foundation, die auch ausländischen jungen Gelehrten Mitarbeiter-Stipendien gab, um mit ihm zu arbeiten, die eigene Schüler ins Ausland vermittelte und die willkommenen internationalen Beziehungen so wirksam aktivierte. Viele Jahre lang waren Fischer-Schüler bei H. v. Euler tätig, mit dem ihn enge Freund- Schaft verband. Alle großen I. G. - Firmen und andere waren ihm in jeder Richtung hilfreich, besonders gute Beziehungen bestanden natürlich zu Kalle und Hoechst. Von größtem Wert war es vor allem, daß ihm in Hoechst und Elberfeld, durch Fischer-Schüler, Hämin im Maß Stab von Kilogrammen (1 g benötigt zur Gewinnung 1 Ltr. Eisessig) und einige Pyrrole im 100 kg-Maßstab hergestellt wurden. Er scheute sich auch nicht, auszusprechen, wie sehr Geldmangel die Forschung beeinträchtige (259).

## 2.1. Tier- und Menschen-Versuche

Tierversuche mit Mikroorganismen, Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Fröschen, hat Hans Fischer nicht selten ausgeführt, aber immer beschränkt auf wichtige Fragestellungen, vor allem der Photosensibilisierung und Giftwirkung von Pyrrolen oder Porphyrinen. Einmal wurde einem Turacus der Flügel gebrochen, um zu sehen, ob bei der Callusbildung Uroporphyrin auftritt, wie das bei der Porphyrie von Mensch und Tier der Fall ist. Ein Teil seiner Schwingenfedern verdankt dem Uroporphyrin-Cu-Komplex Turacin ihre rote Farbe, die auffälligerweise durch Wasser manchmal ausgewaschen wird, eine Wirkung des bei der Fäulnis seines Kotes im Käfig gebildeten Ammoniaks. Beim Menschen war er höchst vorsichtig (15) (96). Seinem Assistenten Meyer-Betz hatte er, wie er mir mitteilte, ausdrücklich untersägt, sich selber Porphyrin zu injizieren: als dieser es dann in seinem berühmt gewordenen Selbstversuch doch tat, wurde die Veröffentlichung (50a) folgerichtig auf Hans Fischers Veranlassung ohne ihn zu nennen vorgenommen; dieser hervorragende Wissenschaftler ist leider bald danach im 1. Krieg gefallen.

Unvergeßlich ist mir eine Begebenheit, die sich Ende der zwanziger Jahre abspielte, als Windaus gerade das Vitamin D entdeckt hatte. In einem Colloquium vor einem kleinen Kreis von Medizinern und Chemikern wurde darüber vorgetragen und über die Bestrahlung diskutiert. Als ein praktizierender Arzt nun seine guten Erfolge mit selbstbestrahlter Milch hervorhob, aber leider auch 2 Todesfälle rachitischer Kinder beklagen mußte, wobei als zusätzliche Ursache die bestrahlte Milch in Frage kam, donnerte Hans Fischer diesen Redner nieder in einer Erregung, wie ich sie nie wieder bei ihm erlebt habe. Wie er sich unterstehen könne, so primitiv angelegte und unkontrollierte Verfahren am Menschen auszuprobieren? Durch diesen elementaren Ausbruch hat er das Verantwortungsbewußtsein und die Selbstkritik aller Zuhörer sicher nachdrücklichst gefördert.

Der Aufforderung, auf dem Gebiet des Gasschutzes zu arbeiten, kam Hans Fischer dadurch nach, daß er für eine militärische Dienststelle Arsenverbindungen erforschte. Unterlagen darüber sind nicht vorhanden.

# 3. Hans Fischer als Organisator

Er war kein Freund einer strengen Reglementierung, seine Methode war das geniale Improvisieren. Hatte er etwas für richtig erkannt, so wurde es raschestens verwirklicht, aber immer zum Verbessern bereit. Undenkbar war es ihm, eine Arbeitstechnik zum Selbstzweck herabsinken zu lassen, jeder Leerlauf wäre ihm ein Greuel gewesen.

Mit guter Absicht gab es im Fischer'schen Institut keine Trennung in Anfängerlaboratorium und Doktorandensaal, sondern bunte Reihe. So konnte der Neuling manches Nützliche sehen, wurde, ohne es groß zu fühlen, an die letzten Probleme rasch herangeführt, wenn er die tägliche Diskussion mit dem „Chef“ als stummer Zuhörer verfolgte und wurde nicht nur vom Assistenten, sondern auch vom Nachbarn unterwiesen: Brauchte dieser ein Ausgangsmaterial, so konnte er das „Zusatzpräparat“ gleich beaufsichtigen. Jeder mußte so die Knorrsche Pyrrolsynthese in sehr großem Stil ausführen und einmal alle Autoklaven füllen, um die Wolf-Kishner Reduktion auszuführen. Traf ihn Hans Fischer etwa am Ende eines endlosen Arbeitstages beim Vakuumdestillieren, so war „Schönes Krypto“ die höchste Lobesbezeichnung. Dann kam dazu die Trennung von Chlorophyllfarbstoffen nach der Methode von Willstätter-Mieg mit Äther und verd. Salzsäure. Das Programm war gut durchorganisiert, alle Standard-Methoden wurden in Arbeitsvorschriften festgelegt und durch wöchentliche Assistenten-Besprechungen an den Bedarf angeglichen. Da solche Präparate natürlich sehr teuer waren, wurde auch die Kostenfrage flexibel geregelt. Hans Fischer zuckte mit keiner Wimper., auch wenn einer ein kostbares Ausgangsmaterial vertan hatte, oder 100 Ltr. Äther in die Waschwässer geflossen waren und dann doch wenig Porphyrin herausgekommen war, wenn er den Eindruck hatte, der Student habe sich bemüht. Für die Arbeiten mit Scheidetrichtern bis zu 8 Ltr. wurde ein eigener funkensicherer „Äther-Destillierraum“ geschaffen. In einer Spezialapparatur im besonderen Laboratorium mit Notglocke mußte jeder 1/2 Ltr. und mehr an wasserfreier Blausäure herstellen, die man für die Gattermann’sche Aldehyd-Synthese brauchte. „Der Chemiker muß auch mit gefährlichen Stoffen umgehen lernen“, war seine Ansicht. „Es nutzt auch nichts, wenn man es nur einmal gesehen hat, selber muß man etwas gemacht haben und den wahren Ertrag bringt erst die Wiederholung“. Für Experimente in Arbeitsgruppen hatte er nichts übrig. „Da verläßt sich jeder auf den anderen und ist im wichtigsten Augenblick nicht dabei; selber muß man entscheiden, was zu tun ist und dann sehen, war daraus wird.“

Schon früh ging er an die Errichtung eines analytischen Laboratoriums. Zur Entlastung der Mitarbeiter und zur unvoreingenommenen Kontrolle ihrer Ergebnisse führten Assistenten die Elementaranalysen nach dem klassischen Verfahren aus, einige wurden dann auch zu Pregl nach Graz geschickt und nun wurde das analytische Laboratorium auf Mikroanalyse umgestellt, vor allem wegen des geringen Substanzbedarfs und der größeren Leistungsfähigkeit. Mit F. Pregl hatte Hans Fischer gute persönliche Beziehungen, schon 1915 wurden für ihn die ersten Mikroanalysen ausgeführt (67), und er kritisierte freimütig den hochgeschätzten Emil Fischer, der die methodischen Fortschritte, welche die organische Chemie Pregl verdankt, nicht als nobelpreis-würdig angesehen hatte. Als Pregl den Preis doch erhielt, freute es ihn um so mehr. Später übernahm er Pregl-Schüler, die weitere treffliche Mitarbeiter ausbildeten, so daß im Laufe von 15 Jähren mehr als 60.000 Elementar- und Gruppen-Analysen ausgeführt worden sind. Für die Studenten wurde eine Halbmikroanalyse, als Variante der Pregl-Analyse, eingeführt.

Nie durfte ohne Begründung eine Analyse zugunsten einer besser stimmenden verworfen werden. Wenn es sich um wichtige Fragen handelte, konnte es geschehen, daß eine Substanz in einem Tag oder in noch kürzerer Zeit hergestellt und analysiert war. In seinem

Institut ist zum ersten Mal von Josef Unterzaucher und Karl Bürger eine universelle Methode zur Sauerstoff-Analyse ausgearbeitet worden.

Sobald ein neues physikalisches Gerät bekannt wurde, das erfolgversprechend schien, ruhte er nicht, bis es eingesetzt werden konnte: Spektroskope, Spektrographen für Absorptions- und Fluorescensmessungen, Mikrokalorimeter, Raman-Geräte, Röntgengeräte für Pulver-Diagramme u. a. Auf seine Veranlassung wurde das erste große Fluorescenz-Mikroskop von Steinheil konstruiert. Immer trug er sein Taschenspektroskop mit sich. Bereits 1928 regte Hans Fischer an, eine Röntgen-Strukturanalyse eines Porphyrins auszuführen. Geeignet schien dazu nur das besonders schöne Kristalle bildende Tetramethylhämotorporphyrin, deren Habitus allerdings sehr wechselt. Mir gelang es, die in (131) beschriebenen würfelähnlichen Kristalle'mit Kantenlängen von 2 - 3 mm zu züchten. Die Struktur-Untersuchung führte jedoch zu keinem Ergebnis.

H. Fischer verschaffte dem berühmten Porphyrie-Patienten Petry eine Versorgung (118) mit der Auflage, seine Exkremente zur Verfügung zu stellen. Bei Vorträgen wurde dieser der Fachwelt vorgestellt. Petry hat der Wissenschaft einen großen Dienst erwiesen, indem er nach dem Ableben seinen Körper zur Verfügung stellte; bei der Sektion waren alle zugegen, die in der Medizin Rang und Namen hatten. Hans Fischer war nicht allein bei der Gewinnung möglichst ausgedehnter chemischer Befunde bei der Untersuchung aller Organe unermüdlich tätig (139), sondern verbrachte auch viele Tage zusammen mit H. Königsdörfer in der Dunkelkammer bei histochemischen Beobachtungen. Er war tief gekränkt, als er, bei Erscheinen der Monographie (6) N. Borst und H. Königsdörfer jr. „Untersuchungen über Porphyrie“, Leipzig Hirzel 1929, sich mit einer dürren Danksagung abgespeist sah, hätte doch sein Name als Mit-Autor an die erste Stelle gehört.

Hier soll auch darauf hingewiesen werden, daß es Hans Fischer war, der einen seiner Schüler, Wilhelm Neumann, nach einigen Jahren in der Industrie wieder ins Institut aufnahm und nach Kräften seinen Plan förderte, die soeben geschaffenen Normalschliffe zu einer rationellen Ausgestaltung chemischer Laborgeräte nach dem Baukasten-Prinzip mit Kurzschliff zu nutzen. Der Gedanke war nicht mehr patentfähig, aber das Fischer'sche Institut war das erste in der Welt, das unter Verzicht auf Kork- und Gummistopfen mit Schliffgeräten ausgerüstet war, eine Entwicklung, die mit Windeseile von allen Gerätefirmen übernommen und propagiert wurde.

Mit „Neumannapparaturen“ konnte dann später auch die mechanisierte Salzsäurefraktionierung nach Art eines Industrie-“Technikums“ im 2-Schichtbetrieb jahrelang von Assistenten, Doktoranden und Laboranten zur Gewinnung reiner Chlorophyll-Abkömmlinge betrieben werden. Dazu wurden noch kontinuierliche Apparaturen für die Ätherdestillation im 100 Ltr.-Maßstab entwickelt. Lange Zeit wurde täglich ein 60-Liter-Ballon an Äther vertan, glücklicherweise kam es nie zu größeren Unfällen. Ganz ähnlich war die Phäophytin-Gewinnung nach Willstätter organisiert mit einer Batterie großer Steinzeug-Nutschen und einer technischen Destillierblase zur Alkohol-Rückgewinnung. Das Brennessel-Mehl wurde nach sorgfältiger Qualitätsprüfung im Tonnen-Maßstab bezogen.

Die Dunkelkammer mit dem Gitterspektroskop war zuerst etwas exzentrisch gelegen, sie wurde, als die Chlorophyllarbeiten im großen Stil begannen, günstiger untergebracht. Neben dem Meßgerät war eine größere Sammlung von Farbstofflösungen griffbereit aufgestellt, man konnte dann rasch und sicher vergleichen; die meisten Pyrrolfarbstoffe sind, in reinem Lösungsmittel im Einschmelzrohr dunkel aufbewahrt, jahrelang haltbar. Da das Loewe-Schumm-Spektroskop keine feste Skala besaß, wurde es ganz einfach durch Einstellung auf die Rotbande 623, 4 m|j. einer ätherischen Ätioporphyrinlösung geeicht. Bei wichtigen Entscheidungen wurden die Zahlenwerte oft durch mehrere besonders meßtüchtige Mitarbeiter kontrolliert.

# 4. Hans Fischer als Polemiker

Oberste Richtschnur seines Handelns war stets die Forschung. Charakteristisch für seine Art, die Probleme anzupacken, ist der Beginn seiner ersten Mitteilung über Porphyrinbildung (23). Nachdem auf die Willkür der Interpretation vorhandener Befunde hingewiesen war, heißt es „jedenfalls ist unseres Erachtens keineswegs sicher, welches Porphyrin im Urin vorliegt und wir haben inzwischen in Ermangelung eines Hämatoporphyrin-Patienten das Studium der künstlichen Porphyrine begonnen".

Solche Worte sind wohl von anderen Bearbeitern dieses Gebietes als ein Fehde-Handschuh empfunden worden; sie waren aber rein sachlich gemeint und auf die sachliche Debatte zurückzukommen war Hans Fischer immer bemüht. Seine Entdeckungen bestätigen rasch die Kritik an seinen Vorläufern. In seiner 18 Seiten langen Habilitationsschrift (37) an der medizinischen Fakultät der Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München heißt es: „Über Bilirubin existiert ebenso wie über Urobilin eine sehr umfangreiche Literatur. Diese wiederzugeben ist ein zweckloses Beginnen, da die Beobachtungen sich vielfach widersprechen und auch meistens mit unreinem Bilirubin gearbeitet worden ist." „Von der Bilirubin-Literatur greife ich daher nur die Arbeiten heraus, die in der Tat einen Fortschritt gebracht haben und da steht an der Spitze die Städelers. Dieser Autor isolierte das Bilirubin als erster in reinem Zustand„. Ehre, wem Ehre gebührt!

Es ist die gleiche Situation, der sich Willstätter beim Chlorophyll gegenüber sah (R. Willstätter und A. Stoll. Untersuchungen über Chlorophyll. Berlin, J. Springer 1913).

Man kann es nicht als Zufall ansehen, wenn Hans Fischer auf dem Gebiet der Synthese niemals in Polemiken verwickelt war. Differenzen mit Ergebnissen aus anderen Arbeitskreisen wurden ganz einfach durch intensive Experimentalarbeit aus der Welt geschafft. Mit seinen synthetischen Arbeiten ist Hans Fischer auch immer mehr allein geblieben. Die Synthesen anderer Forscher auf dem Pyrrolgebiet hatten meist ganz andere Zielsetzungen. Bei der Aufklärung von Naturstoffen mit unvollständigen Beobachtungen, unexakten oder unkritischen Befunden, Festhalten an alten Irrtümern, wenig fundierten Hypothesen, ist Auslegungen ein weites Feld gegeben.

Vielleicht war es ein Glück, daß Hans Fischer immer eine starke Konkurrenz bei seinen analytischen Arbeiten hatte. Man braucht diese Kontroversen nicht zu beklagen, sie gaben der Forschung Auftrieb. Seine schöpferische Art, die Probleme anzupacken und gleichzeitig unnötige Auseinandersetzungen zu vermeiden, geht in schöner Weise aus einer Bemerkung in der Habilitationsschrift hervor:

„Bei Oxydationen gehen diese Körper Dipyrrylarylmethane (wie Herr Prof. Feist auf eine diesbezügliche Anfrage an seinen Präparaten gütigst feststellte) in gefärbte Verbindungen über: Dipyrrylmethene„. Er hatte also den Versuch angeregt. Als ein Präparate-Austausch zur Beseitigung von Unstimmigkeiten abgelehnt wurde, war die Entrüstung deutlich (60). „Solange der Autor keine Angaben über die Eigenschaften, analytische Zusammensetzung und den Schmelzpunkt macht, glaube ich nicht, daß er berechtigt ist, ein Urteil über Identität oder Nichtidentität mit Hemibilirubin abzugeben."

Die gleichzeitige Bearbeitung des gleichen Themas durch mehrere Arbeitskreise führte, wie das früher häufiger war, zu scharfen Debatten bei abweichenden Befunden und bei verschiedenen Beweisverfahren, aber auch zum Prioritätsstreit (21) (27) (42) (56) (60) (104) (115) (121) (130) (157).
.

Nichtbeachtung seiner Ergebnisse und Beweise (25), Beharren auf unzulänglicher Methode, vor allem aber das Argumentieren mit ungenügend experimentell fundierten Behauptungen konnte ihn in Harnisch bringen. Eine vorläufige Mitteilung war für ihn eine reine Behauptung und der Autor war zum Beweis verpflichtet, zu einer Versuchsbeschreibung, die man nacharbeiten konnte.

Schon in seiner medizinischen Dissertation (2a) schreibt er höchst charakteristisch „erwähnen, daß Tyrosin in geringer Menge aufgefunden worden sei, wofür jedoch kein Beweis geliefert wurde." Für ihn galt als Beweisverfahren ein Maßstab, wie er zur Aufnahme einer organischen Substanz in den „Beilstein" gefordert wird. Ihn ärgerte es auch, wenn in Veröffentlichungen die experimentellen Unterlagen immer mehr in petit-Druck abgewertet, theoretische Deutungen dagegen breit ausgesponnen wurden. Sehr erbittert konnte sich Hans Fischer auch äußern, wenn er immer öfters feststellen mußte, daß ein Ergebnis unter Nennung des Autors einer rein beschreibenden Monographie und nicht des Entdeckers, zitiert wurde, oder bei einem Verfahren nur der Autor genannt wurde, der eine prinzipiell unwichtige Verbesserung angebracht hatte. Auch die Geschicklichkeit mancher Autoren unter Auswertung seiner langwierig erarbeiteten Ergebnisse ihre eigenen Befunde durch eine neue und jetzt natürlich rationellere Nomenklatur Gewicht zu verleihen, ärgerte ihn. Bei Trivial-Namen ist letzte Konsequenz der Bezeichnung unnötig; wird sie nachträglich angestrebt, so hat das nur die Folge, daß der Zugang zur Original-Literatur verschüttet wird. In der ersten Arbeit über Bilirubin (12) werden bereits in aller Deutlichkeit die Forderungen für exakte Beweise, Kristallisation, Analyse, Übereinstimmung aller chemischen und physikalischen Reaktionen präzisiert. „Die Identität wurde angenommen, aufgrund der eingangs erwähnten Reaktionen zusammen mit dem spektroskopischen Befund. Diese Reaktionen genügen nun wohl für den klinischen Nachweis, für einen Identitätsnachweis in wissenschaftlichen Untersuchungen sind sie aber vollkommen unzureichend." „Nach den klinischen Proben wären also alle Urobiline aus den oben angeführten Körpern identisch, chemisch sind sie aber total verschieden".

Mit diesem Worten sind Maßstäbe gesetzt und sie durften nicht ungestraft übergangen werden. Hier ist Hans Fischer der legitime Erbe eines Justus v. Liebig, wenn er auch nur auf seinem eigenen Gebiet ein strenger Aufpasser war. Etwa eine analoge Färb-Reaktion als Identitätsbeweis für Urobilinogen auszugeben, wurde unerbittlich angeprangert (15), er war nicht eher zufrieden, bis ein normales oder pathologisches Stoffwechselprodukt rein isoliert und einwandfrei charakterisiert war.

Hans Fischers Einschätzung von Theorie und Experimentalbeweis geht am schönsten aus einem Brief vom 26.2.1914 an E. Bartholomäus hervor. „...Ihre Einwände gegen die Bilirubinformel erkenne ich voll an und habe mir sie schon selbst gemacht. Ausschlaggebend für mich war die Notwendigkeit, eine Formel aufzustellen, weil dies leider heutzutage verlangt wird und das Aufstellen einer Formel mehr imponiert als die schönsten Arbeiten. Das habe ich in der letzten Zeit erst so recht erfahren...".

Der Grenzen rein chemischer Beweisführung war er sich durchaus bewußt und alle physikalischen Hilfsmittel seiner Zeit hatte er in den Dienst der Sache gestellt. Die Synthese war für ihn nicht nur Selbstzweck, sondern die geforderte Bestätigung einer analytischen Konstitutionsaufklärung.

Eine Unvollständigkeit fremder Beobachtung oder Abweichung vom eigenen Befund wurden nicht selten sehr rücksichtsvoll mitgeteilt, eigene Fehler möglichst rasch richtiggestellt (18) (48a) (97a) (466). Die eigenhändigen Bemühungen um die Reindarstellung und Ermittlung der Elementarzusammensetzung des Bilirubins (12) zeigen seine Sorgfalt.

Besonders die erregten Diskussionen mit O. Piloty und O. Schumm veranlaßten ihn, die Grundsätze chemischer Beweisführung zu präzisieren. Die Bemerkung in einer Anmerkung (56) zeigt, wie früh (1914) und lange bevor dies Allgemeingut war, er das Grundprinzip des Baues von Farbstoffen erkannt hatte. „Ganz abgesehen davon, daß es schwierig sein dürfte, für einen Farbstoff eine Formel ohne konjugierte Doppelbindungen aufzustellen.“ In (121) schrieb er S. 308:

„Ich benütze die Gelegenheit, um auf die Bedeutung der spektroskopischen Untersuchungen für Identitätsnachweise bei Farbstoffen zu kommen. Es wäre verkehrt, den Wert der spektroskopischen Untersuchung leugnen zu wollen. Aber immerhin zeigt besonders gerade die Lehre von Urobilin, wie wenig beweisend für das Vorliegen eines bestimmten Körpers ein spektroskopischer Befund zu sein braucht. Dieser ist ein sehr wichtiges Hilfsmittel für die Untersuchung im Laboratorium, besonders zum Auffinden von Farbstoffen in einzelnen Fraktionen, aber für Identitätsnachweise ist die Isolierung, Kristallisation und wenn irgend möglich die Elementaranalyse des betreffenden Körpers unbedingt zu verlangen.“

„Auf diesem Standpunkt stehe ich noch heute und glaube auch durch meine Arbeiten bewiesen zu haben, daß dieser Standpunkt der richtige ist.“

„Schumm selbst muß das ja am besten wissen, hat er doch mit seinen empfindlichen Apparaten trotz zahlreicher Porphyrinurie-Fälle den spektroskopischen Unterschied zwischen Uro- und Koproporphyrin nicht gefunden, ein Beweis dafür, daß die spektroskopische Methode eben bei Vorliegen von Gemischen zweifellos der chemischen Methode unterlegen ist. Schumms Auffassung, daß für die chemische Identifikation unbedingt die Elementaranalyse gerade notwendig ist, pflichte ich auch nicht bei. Dies wird von Fall zu Fall verschieden sein und oft wird eine kristallographische Bestimmung im Verein mit „einem Schmelzpunkt mehr besagen als die Elementaranalyse. Allgemeine Regeln lassen sich aber über dergleichen nicht aufstellen. Methode ist das, was zum Ziel führt. Daß wir heute auch spektroskopische Beobachtungen bereits veröffentlicht haben, wenn die Arbeit noch nicht vollendet ist, ist hauptsächlich durch die wirtschaftliche Not der heutigen Zeit bedingt. In der Allgemeinheit ist vielleicht nicht bekannt, welche enorme Schwierigkeiten heute (1924) der Vorstand eines großen Instituts zu überwinden hat, bis nur das Geld für die wissenschaftlichen Arbeiten aufgetrieben ist und so kommt es oft vor, daß eine Arbeit monatelang liegen bleibt nur deshalb, weil die Mittel zur Fortführung nicht vorhanden sind, und es wäre dann nicht erfreulich zuzusehen, wenn andere aufgrund schnell ausgeführter spektroskopischer Bestimmungen zu ernten versuchen, wo sie nicht gesät haben.“

(121): „Abschließend möchte ich noch hinzufügen, daß meines Erachtens die Spektroskopie besonders wichtig werden wird, wenn einmal mit Sicherheit die Konstitution der Porphyrine in ihren Grundzügen festgestellt ist. Für die Aufklärung der Konstitution dann in bezug auf die Einzelheiten wird sie sicherlich von Nutzen sein.“

(169) schreibt er im Hinblick auf eine nur spektroskopische Beobachtung Schumms: „... weil die Namengebung nach altem chemischen Brauch den Reindarstellern zukommt, wobei natürlich die Reindarstellung durch Analyse belegt sein muß.“ Was er hier ausspricht, ist durchaus undogmatisch und nicht ex cathedra. O. Schumm hat an der Entwicklung des Zeiss‘schen Gitterspektroskop, nach Loewe-Schumm, großen Anteil und damit die Anwendung spektroskopischer Methoden an biologischen Objekten sehr gefördert. Es war eines der wichtigsten Geräte im Fischer'schen Institut.

Die Zahlenangaben der visuellen Vermessung von Absorptionsbanden, in Verbindung mit dem direkten Vergleich zweier Farbstoffe, besitzen für das Gebiet der Pyrrolfarbstoffe auch heute noch Aussagekraft infolge der großen Extinktion bei geringer Halbwertsbreite, wie sie bei anderen Farbstoffklassen selten zu finden sind. Die Bandenschwerpunkte so

differenzierter Spektren können okular sehr exakt gemessen werden. Die Extinktionskurven dagegen die bereits Willstätter durch Verdünnungsreihen zu beschreiben versuchte, können nicht erfaßt werden, da die enormen Unterschiede der physiologischen Empfindlichkeit des menschlichen Auges über den Bereich des sichtbaren Spektrums eine zu große Rolle spielen. Wenn zwei Pyrrol-Farbstoffe durch direkten Vergleich, Übereinanderprojektion der Spektren, als identisch erkannt werden, so ist dieser Befund ebenso beweiskräftig wie die Aussage moderner Spektrographen über den sichtbaren Teil des Spektrums.

Die Kritik Hans Fischers an O. Schumm bezieht sich nicht auf die spektroskopische Meßtechnik, sondern auf die unzulängliche Vorbereitung der z,u messenden Farbstoffproben. Denn Schumm hätte die chemischen Unterschiede finden müssen und hätte auch spektroskopische Differenzen beobachten können, die er durch Verwendung roher Präparate nur allzuoft übersah. In (115) schreibt er: „Wir möchten uns jedoch auf diese Übereinstimmung nicht festlegen, da es mißlich ist, nur aufgrund übereinstimmender spektroskopischer Befunde schwerwiegende Schlüsse zu ziehen."

Die wertvolle Schumm' sche Methode der hat Hans Fischer durchaus anerkannt und weiter ausgebaut.

In (157) wird die Debatte abgebrochen „Herr Schumm besitzt kein Recht mehr auf eine Erwiderung".

Gegen Schumms Mitarbeiter Papendiek, schlägt er (121) einen fast schulmeisterlichen Ton an, als ihm die Reproduktion eines Verfahrens nicht gelang, macht ihm aber auch (114) ein freimütiges Eingeständnis eines Irrtums bei der Interpretation seiner Angaben. Bei Beginn seiner Pyrrolarbeiten hatte Hans Fischer sich ausdrücklich das Einverständnis O. Pilotys eingeholt, der mit ähnlicher Zielrichtung bereits auf dem Gebiet tätig war. Abweichende Befunde und Prioritätsfragen (24) führten zu scharfen, aber sachlichen Debatten (42). „Meiner Ansicht nach kann eine Priorität nur aufgrund einer ge-druckten Publikation beansprucht werden, denn es ist doch klar, daß zwischen einer ersten Beobachtung und der publikationsfertigen Mitteilung ein weites Feld liegt."

Zu William Küster bestand lange ein gutes Verhältnis, die Sonderabdrucke wurden gegenseitig ausgetauscht, signiert „Mit herzlichen Grüßen", und in (75) stellte ihm Küster unveröffentlichte Ergebnisse zur Verfügung, in (213) konnten Versuche mit einem Originalpräparat Küsters beschrieben werden. Zuletzt war allerdings Spannung unverkennbar, die in der verschiedenen Auffassung über die ungesättigten Seitenketten des Hämins ihren Ursprung hatte. Nach den erfolgreichen Porphyrinsynthesen erlaubte sich Küster eine überaus scharfe persönliche Herabsetzung: „So hat Hans Fischer in wesentlichen Punkten meine Gedanken zur Tat werden lassen und ich habe mir als Architekt die wertvolle Hilfe des geschickten Baumeisters gerne gefallen lassen. Daß er sich in dieser Rolle nicht gefällt..."".

Lange brütete Hans Fischer über einer passenden Antwort - er zitiert in (172) in einer Fußnote die Arbeit ganz sachlich - und war schließlich froh, daß ihm diese erspart blieb, denn Küster starb einige Zeit später. Gegen die Redaktion der Zeitschrift war Hans Fischer über die Aufnahme dieses Passus sehr erzürnt. F. Knoop entschuldigte sich, er habe die Stelle nicht zu Gesicht gekommen, aber mit K. Thomas war das Tischtuch zerschnitten, ihm hat er nie mehr eine Veröffentlichung zugesandt. Die Aufstellung der Porphyrinformel durch W. Küster war eine geniale Leistung, die durch Hans Fischer auch immer als solche anerkannt worden ist, ebenso wie die wertvollen Experimentalarbeiten, die ihr zugrundeliegen; es war ein großes Wagnis ohne jede Analogie. Ganz kritisch war Hans Fischer auch gegenüber der „Berichte"-Redaktion, die ihm zu viel Änderungen in Manuskripten vornahm. Eine von mir verfaßte Arbeit wurde abgelehnt, hatte ich es doch

gewagt, bei einer Pyridin-Ringspaltung mit Chloroform und Lauge Zwischenprodukte wie $CHCl_2$ und $CCl_2$ zu formulieren (Die Arbeit ging dann ohne die revolutionären Formulierungen an Liebigs Ann. Chem. 497, 297 (1932)). Gerade kam J. Meisenheimer zu Besuch und als ihm Hans Fischer davon erzählte, sagte jener lachend: „ich schreibe alle meine Arbeiten um 1/3 größer als sie nachher ausfallen sollen, damit ich das Nötige herausstreichen kann“. „Das mache ich nicht mit; jetzt kommen aus meinem Institut keine Arbeiten mehr in die Berichte“. Und so geschah es. Erst in der letzten Kriegszeit, als der Zorn verraucht war, kam wieder eine letzte Veröffentlichung (480) in diese sonst so geschätzte Zeitschrift. Wie sachlich und fair Hans Fischer war, geht auch klar daraus hervor, daß er ein von der Redaktion einer Zeitschrift zur Begutachtung vorgelegtes Manuskript entgegen deren Absichten zur Annahme empfahl, obwohl nur aufgrund von Elementaranalysen die längst durch Synthese bestätigte Häminformel in Zweifel gezogen war. Beweisend kann nach seiner Ansicht nur die Gesamtheit aller Befunde sein, Abweichungen in einzelnen Bereichen können aus schwer erklärbaren Gründen immer auftreten und nur Anlaß geben, weitere Argumente aufzusuchen (312). In einer grundsätzlichen Erklärung zur Bewertung von Analysen (212) war auf alle Faktoren, außer subjektiven Einflüssen, auf die Neigung Lösungsmittel festzuhalten, Adsorptionsfähigkeit, die oft Asche-Gehalt verursacht, Schwerverbrennlichkeit, geringe Zahlendifferenzen bei relativ großen Molekülen, hingewiesen. Abbau- und Umbauversuche fördern die Erkenntnis oft schneller als die Wiederholung von Analysen. In der Analysen-Praxis stellte sich oft genug heraus, daß Perioden hervorragender Ergebnisse mit solchen der Unsicherheit wechselten. Analytische Schwierigkeiten bei bestimmten Stoffen und dazu gehört das Hämin, konnten nie geklärt werden. Hans Fischer vertrat stets die Ansicht, Analysen sollten im Zusammenhang mit allen chemischen Befunden beurteilt werden. Für freundschaftliche Fehler-Hinweise wurde in bester Form gedankt (387). Wenn behauptet worden ist, jeder der über Pyrrol-farbstoffe arbeite könne sich auf eine Fehde mit Hans Fischer gefaßt machen, so ist das grundfalsch. Seiner Kritik war er natürlich ausgesetzt, wie ja schließlich jede wissenschaftliche Veröffentlichung sich der Zustimmung oder Ablehnung von selten der Fachwelt stellen muß. Als F. Wrede den Bakterien-Farbstoff Prodigiosin als Pyrrolfarbstoff erkannte, gab ihm Hans Fischer Gelegenheit, sich in seinem Institut rasch mit Pyrrolen vertraut zu machen und einer seiner Schüler wurde Assistent Wredes. Die Theorie, Prodigiosin sei ein Tripyrrylmethen, war Anlaß, alte, fehlgeschlagene Versuche, diese Farbstoffklasse zu gewinnen, wieder aufzunehmen und jetzt mit Erfolg (459). Trotz großer Ähnlichkeit der Absorptionskurven mit den Tripyrrylmethenen ergaben sich Zweifel an der vorgeschlagenen Struktur.

Rapoport konnte später beweisen, daß das Dipyrrylmethen eines Bispyrrols vorliegt und dies durch Synthese bestätigen (H. Rapoport und K. G. Holden, J. Amer. ehem. Soc., 84, 635 (1962), H.H. Wassermann, J. E. MC Keon, L. A. Smith und P. Forzione, J. Amer. ehem. Soc. 82, 506(1960), Tetrahedron, Suppl. 8, 647 (1966)) . Die Ehre steht nun einmal dem zu, der die entscheidenden Beweise erbracht hat.

Die Überlassung von Präparaten für Forschungszwecke, z.B. an C. Dhere, war für ihn eine Selbstverständlichkeit. Aber einmal war er doch sehr traurig, als er aus dem Antwortschreiben eines ihm Unbekannten für eine kleine Probe synthetischen Hämins ersehen mußte, daß dieser von „Tuten und Blasen“ keine Ahnung hatte.

Hans Fischer mit Mitarbeitern und Studenten 1934

1 Hans Fischer
2 Johann Heidelmann
3 Wilhelm Neumann
5 Hans Wenderlein
6 Wilhelm Friedrich
7 Erich Haarer
8 Adolf Stern
9 Hans Kellermann
10 Gerhardt Klebs
11 Wilhelm Gleim
12 Adolf Schwarz
13 Georg Krauss
14 Alfred Treibs
15 Karl Zeile
16 Franz Broich
17 Josef Unterzaucher
18 Theo Scherer
19 Hans Orth
21 Stefan Breitner
23 Adalbert v. Rebay
25 Benedikt R au

26 Hans Zischler
28 Josef Aschenbrenner
31 Josef Grassl
32 Johann Hasenkamp
33 Wolf gang Moninger
34 Jörn Herzog
35 Eise Jordan
38 Friedrich Bauer
39 Ludwig Beer
40 Fritz Sauer
41 Albert Schäfer
42 Emil Beetz
43 Georg Fries
44 Ernst Strobel
45 Ernst Eduard Feder
46 Walter Siedel
47 Josef Schnell
49 Max Berti
50 Karl v. Seemann
51 Hans Haberland
52 Heinz Beck
54 Adolf Müller
55 Kurt Hansen
57 Helge Molvig
60 Fritz Herrlein
61 Heinrich Medik
62 Hans-Joachim Hofmanr
63 J. Haber
66 Ludwig Raum
67 Max Conrad
68 Dino Dinelli
69 Karl Herrle

# 5. Hans Fischers Werk

Bei der großen Spannweite seiner Arbeiten ist es nicht möglich, die Konstitutionsermittlung der einzelnen Farbstoffe streng von einander abzugrenzen und dann die Synthesen gegenüberzustellen. Die Trennung, die aus Gründen einer rationellen Darstellung des großen Stoffes und der Übersichtlichkeit gewählt werden muß, kann nicht von Willkür frei sein. Auch die historische Linie kann in den einzelnen Teilgebieten nur in großen Zügen eingehalten werden, denn immer hatte Hans Fischer das Gesamte vor Augen, immer wieder wurde versucht, alle Beobachtungen zu erweitern, zu ergänzen und verbessern. Theoretische Deutungen wurden immer aufs Neue überprüft, abgeändert, verbessert, bestätigt oder verworfen und durch andere ersetzt. Gerade weil die Deutung oft auch ferner liegende Bezirke umfassen sollte, waren Korrekturen häufig. Hans Fischer war bemüht, durch die Wahl der Aussage die Schlüssigkeit der Beweise auszudrücken, aber er ließ auch manchmal seinem Optimismus die Zügel schießen und sah sich später zu Änderungen gezwungen. Bindende Schlüsse wurden aber nur gezogen, wenn sie durch Isolierung von Verbindungen, Analyse, physikalische Daten und Reaktionen belegt waren. Wenn nun eine zunächst und viele Jahre lang für einheitlich gehaltene Substanz, wie etwa die Bilirubinsäure, schwer zu deutendes und widersprüchliches Verhalten zeigte, so war das nur Anlaß, sich immer wieder damit zu beschäftigen. Schon der Umgang mit einfachen Pyrrolen hatte ihn bald gelehrt, wie vorsichtig Verallgemeinerungen und Analogieschlüsse zu beurteilen waren. Synthetische Versuche haben recht oft erst die analytischen Befunde deuten helfen und ihre Zielrichtung mitbestimmt. Häufig hatte Hans Fischer eine gewisse Scheu, seine Ideen über Strukturen durch Formelbilder wiederzugeben; er begnügte sich oft mit einer wenig einprägsamen Umschreibung mit Worten. Das geschah aus der Erwägung, ohne gesicherte Beweise nicht Endgültiges aussagen zu wollen. Noch vorsichtiger war er in der Formulierung von Reaktionsabläufen. Diese Zurückhaltung aus wissenschaftlicher Gewissenhaftigkeit fällt erst auf, wenn man die ungeheuer große Zahl seiner fundamental neuen Befunde überblickt. Sie ist insofern bedauerlich, als sie des öfteren sehr zu Unrecht als Unsicherheit seiner Ergebnisse ausgelegt worden ist. Sie erschwert auch das Aufspüren seiner Leitgedanken.

Selbst in der großen Monographie sind seine Gedankengänge oft mehr als sparsam zum Vorschein gekommen.

Im Interesse der Klarstellung wird daher bewußt manchmal im folgenden eine Formel gebraucht, die in den beschriebenen Arbeiten nicht vorkommt, um seine Gedankengänge zu interpretieren. In manchen Fragen, wie etwa „bei Ionen- und Radikal-Mechanismen, sind die heutigen Vorstellungen auch weit über den früheren Stand fortgeschritten, so daß frühere Formulierungsvorschläge nicht einfach übernommen werden sollten. Die Formel-Schreibweise wird im Interesse der Kürze und Übersichtlichkeit, wenn möglich, durch die heute üblichen Strichformeln vereinfacht. Die Aufstellung der Konstitutionsformel war für ihn auch durchaus nicht Selbstzweck; er wollte viel mehr, das gesamte chemische Verhalten sollte erfaßt werden, der biologische Aufbau und Abbau, obwohl zu seiner Zeit die Methoden dafür noch sehr begrenzt waren.

Vollkommen verfehlt wäre es, jetzt die Formeln der Pyrrolfarbstoffe an die Spitze zu stellen und dann den Abbau zu erklären. Auch wenn die schwer zu deutenden Reaktionen ausführlich demonstriert, Wege und Irrwege gezeichnet würden, so ergäben sich doch völlig falsche Akzente; das wäre auch gar nicht im Sinne Hans Fischers. Das Bild würde ganz unzulässig simplifiziert werden, wie das unvermeidbar ist in Lehr- und Handbüchern, Fortschrittsberichten und biochemischen Monographien. So geradlinig und unbeirrt zielstrebig, wie das ein Lehrbuch bringen muß, verläuft die Forschung meistens nicht und das sollte auch gelegentlich aufgezeigt werden.

Vor allem muß auch herausgestellt werden, wie alle wichtigen Folgerungen durch unabhängige Beweise immer aufs Neue überprüft wurden; eine Kontrolle von Methode und Ergebnis. Reaktionen, die zu Konstitutionsbeweiseri zunächst gar nicht beitrugen wurden aus der gegebenen theoretischen Vorstellung heraus ohne Bedenken durchgeführt und erwiesen sich oft genug später als höchst wichtig. Auch die rein synthetischen Arbeiten auf dem Gebiet der einfachen Pyrrole standen meist in enger Beziehung zu den natürlichen Pyrrolfarbstoffen, vor allem was die Wahl der Seitenketten betrifft. Ansätze in anderer Richtung wurden daher nicht mit. gleicher Intensität weiterbearbeitet.

Die folgende Unterteilung seiner Schaffens-Gebiete muß danach immer im Zusammenhang des Ganzen angesehen werden.

Die frühesten selbständigen Arbeiten stehen in direktem Zusammenhang mit klinischen Problemen oder knüpfen an den mit Emil Fischer (10) bearbeiteten Themenkreis an (2-9) (11) (13) und betreffen später meist dann dem Pyrrol fernstehende Themen, wenn etwa bei der Suche nach Pyrrolfarb st offen in tierischen Konkrementen interessante Objekte auftauchten (17) (48) (55) (64) (76) (105) (144). Hans Fischer wurde so auch zum Entdecker einer bis dahin noch nicht beobachteten Gallensäure, der Lithocholsäure (12).

# 6. Die ersten Arbeiten auf dem Gebiet der Pyrrolfarbstoffe und Pyrrole

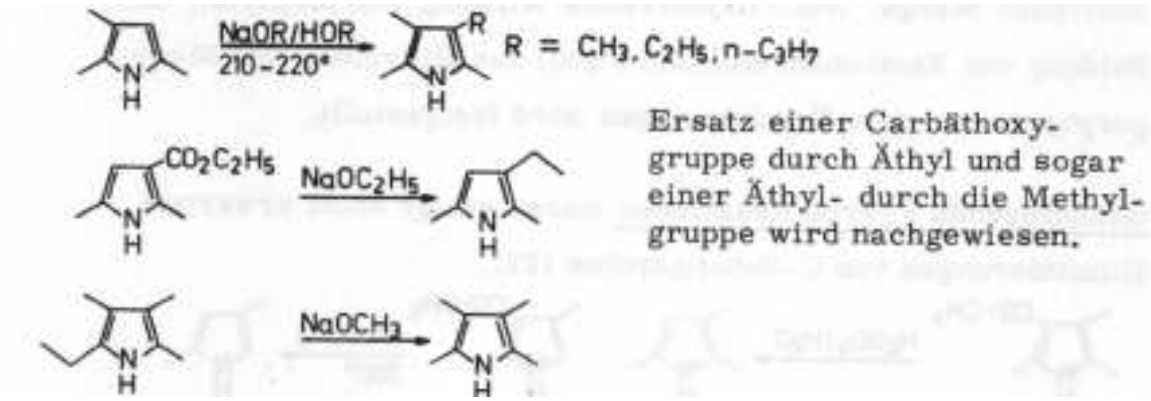
Die Untersuchungen über Bilirubin wurden nicnt nur begonnen, um Beiträge zur Konstitution zu leisten, sondern gleichzeitig um die Zusammenhänge mit Hämin, mit seinen physiologischen und pathologischen Umwandlungsprodukten zu finden und diese vor allem durch Isolierung als kristallisierte Verbindungen zu charakterisieren. „Hemibilirubin“ mit Na/Hg erhalten, ist das erste wichtige Abbauprodukt, (12) (16) (34) (35) die halbe Formel $C_{16}H_{18}N_2O_3$ wurde für wahrscheinlicher gehalten, daher der Name. Dieses konnte dann auch aus pathologischem Harn isoliert werden (15) und kristallographisch identifiziert werden. Später sollte es sich als 4-kernig erweisen, es ist die Leukoverbindung des Bilirubins mit hydrierten Vinylgruppen, das Mesobilirubinogen. Er begnügte sich nicht damit, wie es bisher geschehen war, die „Urobilin“-Reaktion nachzuahmen, Bildung eines fluoreszierenden Zinksalzes aus einem gelben Pyrrolfarbstoff, der als Sekundärprodukt aus einer farblosen Vorstufe, dem Urobilinogen, sich bildete. Seine immer wieder vertretene Forderung, solche biologischen Abbauprodukte oder die Vorstufen zu isolieren, ist eine sehr schwierige Aufgabe. Erst zwei Jahrzehnte später konnte J. C. Watson im Fischer'sehen Institut das lange gesuchte Stercobilin kristallisiert gewinnen und es ist kein Zufall, wenn J. Waldenström, nach längerer Zusammenarbeit mit Hans Fischer, zum ersten Mal.das Porphobilinogen fassen konnte, das dann als einkerniges Pyrrol und Schlüsselsubstanz des biologischen Aufbaus der tierischen Pyrrolfarbstoffe erkannt worden ist.

Die Bildung einer Porphyrin- Leukoverbindung, Porphyrinogen, durch Einwirkung von kaltem Eisessig-Jodwasserstoff auf Hämin, gelang erst nach langen Bemühungen (39) (41), wobei sofort vermerkt wird, daß auch Hämato- und Meso-porphyrin untersucht werden und auch andere Methoden versucht werden'sollen. Immer wurden Geltungsbereich der Methoden und Konsequenzen an anderen Objekten überprüft. Als wichtigste Eigenschaft wurde die namengebende Überführung in ein Porphyrin festgestellt. Daß die Kohlenstoff atomzahl $C_{33}$ angegeben wird, ist zunächst nicht von Belang, angesichts der bekannten analytischen Schwierigkeiten auf diesem Gebiet.

Die Bearbeitung der Pyrrole hatte zunächst die Aufklärung der „Hämopyrrole“ zum Ziel (49) (57a) (61). Zu ihrer Charakterisierung werden vor allem Pikrate und Azofarbstoffe (19) (78) sowie die Ehrlich-Reaktion (15) benutzt.

Bald aber folgen zahlreiche Versuche, die Probleme der Pyrrolfarbstoffe auf synthetischem Wege zu klären, wobei sich viele Ergebnisse von allgemeinem Interesse ergaben.

Ein bemerkenswerter Erfolg der ersten Pyrrolarbeiten ist die Alkylierungsreaktion mit Alkoholaten zu höher substituierten, besonders Tetraalkylpyrrolen (20) (22) (29). Sie erfordert scharfe Bedingungen und steht ziemlich ohne Analogien da, ihr Mechanismus hat noch keine Erklärung gefunden



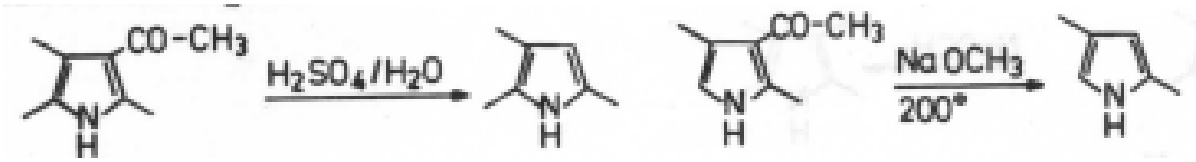

Auch für Konstitutionsbeweise wird dieses Verfahren herangezogen (52).

Die Methode war bei der Bearbeitung der Wolff-Kishner-Reaktion gefunden worden; man ließ sich nicht davon abschrecken, daß 3/4 aller Bombenröhren explodierten. Bei Pyrrolfarbstoffen erwies sich die Methode als neue Spaltreaktion.

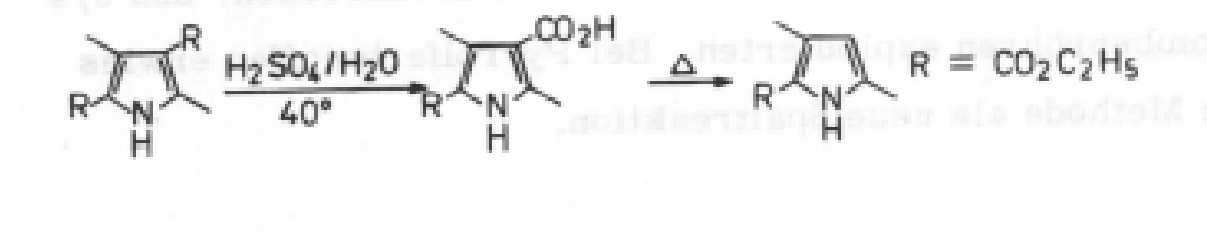
Die stabilisierende Wirkung von Carboxylgruppen am Ring und in der Seitenkette, von Acylresten auf die Alkylpyrrole wird klar erkannt. Die Basen-Natur der Alkylpyrrole wird als Selbstverständlichkeit bei der Zerlegung von Pikraten mittels Säuren genutzt. Sie ist unbegreiflicherweise bis in die letzte Zeit oft bestritten worden.

Die Einwirkung von Methylat auf Pyrrolfarbstoffe und ihre Derivate wird dann immer wieder untersucht, aus Hämin (45) (47), Porphyrinogen (41), Bilirubin (40) entsteht Phyllopyrrol in bedeutender Menge. Auch oxydierende Wirkung von Methylat, die Bildung von Xanthobilirubinsäure (40) aus Bilirubin, von Mesoporphyrin aus dem Porphyrinogen wird festgestellt.

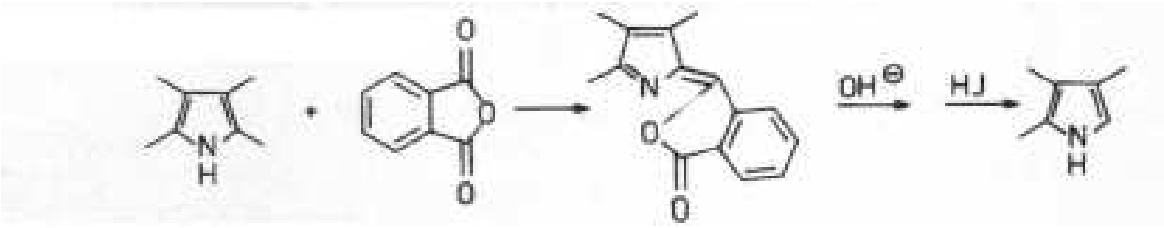
Grundlegende Pyrrol-Reaktionen waren einige nicht erwartete Eliminierungen von C-Substituenten (22).



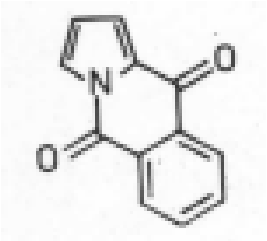

Auch die Verseifung von Carbäthoxygruppen durch mäßig konzentrierte Schwefelsäure wird im Prinzip nachgewiesen (22) (31) (59), eine Reaktion, die später zwecks partieller Eliminierung zur Gewinnung von Ausgangssubstanzen zahlreicher Porphyrin-Synthesen sehr große praktische Bedeutung erlangen sollte (141) (145).



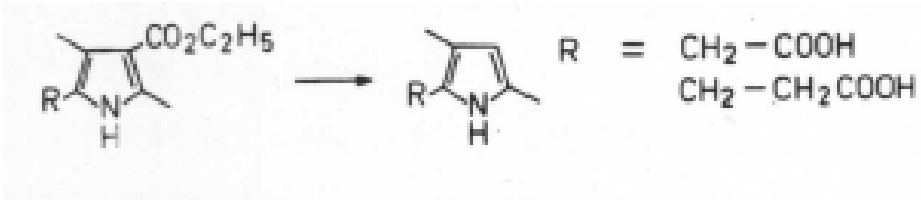

Auch bei der bereits bekannten Phtalid-Reaktion des unsubstituierten Pyrrols, die auf substituierte Derivate übertragen wurden, ergab der Kontrollversuch eine nicht erwartete Eliminierungsreaktion (24) (38) (177).




Die zunächst von Ciamician übernommene Formulierung als Pyrrolderivat wird später durch die obige Pyrrolidenformel ersetzt, um die gelbe Farbe der Verbindung zu erklären (303) (177). Die Formel Ciamicians hat sich neuerdings als zutreffend erwiesen.




Bei der Pyrrolsynthese nach Knorr führte die Wahl neuer Ausgangsstoffe zum erstenmal zu Pyrrolessigsäuren und -propionsäuren (31).




Nach Eliminierung der Carbäthoxygruppen entstanden empfindliche Stoffe, die dann als Azofarbstoffe charakterisiert wurden. Die Synthese sollte dem Vergleich mit den ß-Propionsäuren der Hämin-Spaltung dienen. In dieser Arbeit wird auch die entscheidend wichtige Verbesserung der Nencki- Methode zur Hämin- Spaltung durch Abdestillieren des Jodwasserstoff-Eisessig- Gemisches mitgeteilt, die ein rasches und schonendes Aufarbeiten des Pyrrolbasen- und Propionsäure-Gemisches garantiert.

## 6.1. Die Entdeckung natürlicher Porphyrine

Die Auffindung von Uroporphyrin und Koproporphyrin (65) war ein erster großer Wurf, der die Aufmerksamkeit der Chemiker und in noch höherem Maße der Mediziner auf Fischers Arbeiten lenkte. Die Zusammensetzung und die ersten chemischen Befunde zeigten bereits erhebliche Unterschiede vom Hämin auf und waren dazu angetan, das Arbeitsprogramm zu erweitern und nach weiteren natürlichen Farbstoffen dieser Art zu fahnden. Durch Vergleich aller chemischen Befunde, Spektren und mit Hilfe von tierexperimentellen Überprüfungen der photodynamischen Wirkungen (50a) hatten sich bald Hinweise für die Nicht-Identität der bei „Hämatoporphyrie“ auftretenden Farbstoffe mit dem Kunstprodukt Hämatoporphyrin ergeben. Mit W. Hausmann, dem erfolgreichen Forscher auf dem Gebiet der Lichtsensibilisierung, stand

Hans Fischer in freundschaftlichen Beziehungen. Um die Suche nach Porphyrinen und nach biochemischen Zusammenhängen hat er sich immer wieder bemüht; Porphyrin in Regenwürmern (92), in Organen (114), Harn (115), Pflanzen (120) (167). Die weite Verbreitung hat er nachgewiesen vor allem von:

Koproporphyrin: in Harn und Serum (130), bei Blutfäulnis (134), in Hefe (114) (123) (133) (140) (149) (153) (191a) (192a), bei Porphyrie (283)

Protoporphyrin: in Vogel-Eierschalen (102) (119) (128)

Hämin: in Hefe (120) (184)

Uroporphyrin: in Muschelschalen (224) (270)

Uroporphyrin-Cu-Komplex: in Vogelfedern (93) (118)

Zahlreiche Befunde anderer Forscher sind dadurch angeregt oder gefördert worden. Erwähnt seien hier: Die Entdeckung des Cytohämins (O. Warburg), der Nachweis der Katalase als Hämin-Ferment (K. Zeile), der Peroxydase (R. Kühn), des pflanzlichen Hämoglobins (Virtanen) von Porphyrin in fossilern Krokodilkot (K. Zeile), der heute sogenannten Petroporphyrine, großenteils Vanadin- und auch Nickel-Komplexe in Erdöl, Bitumen, Kohlen (A.Treibs), eines Tallium-Komplexes als färbender Bestandteil eines kristallisierten Minerals (H. Haberlandt). Resistenz der Porphyrine bei Sauerstoff-Ausschluß über geologische Epochen von mehreren 100 Millionen Jahren ist damit erwiesen.

Die Erschließung der theoretisch und technisch so interessanten Chemie des Phthalocyanins durch Linstead empfing durch Hans Fischers Arbeiten wichtige Impulse. Sehr nahe sind die Beziehungen des Uroporphyrins III zum Kernstück der Vitamin B-Gruppe, Cobalamin, dessen Konstitutionsaufklärung vielfache Beziehungen zu seinen Arbeiten hatte.

Bei den natürlichen Porphyrinen war von allem Anfang an darauf Bedacht genommen worden, daß spektroskopische Ähnlichkeit nicht unbedingt volle Übereinstimmung der Farbstoff-Struktur bedeuten mußte und daß Seitenketten-Differenzen sich auf Farbe und Spektrum nicht unbedingt auswirken mußten. Nach prinzipiellen Unterschieden wurde stets gefahndet, nach Begleitporphyrinen gesucht (116). Der biologische Zusammenhang aller Pyrrolfarbstoffe wurde als Möglichkeit stets erwogen, aber keineswegs als Selbstverständlichkeit angesehen. Ein Dualismus der Porphyrine wurde erst ausgesprochen (125), als konkrete Hinweise vorlagen.

# 7. Die Konstitutionsermittlung des Hämins, Bilirubins und der Porphyrine

Die wichtigsten bekannten Methoden der Konstitutionsaufklärung waren:

- Eisen-Eliminierung aus dem Hämin zu Porphyrin,
- Oxydation zu Maleinimidderivaten,
- Reduktion zu Pyrrolderivaten.

Zu all diesen Methoden hat Hans Fischer Wesentliches beigesteuert und vor allem ganz entscheidende Fortschritte bei der vielbearbeiteten Hämopyrrol-Frage, der Aufklärung des Pyrrolgemisches, geleistet, die für die Erkennung des Bauplanes der Pyrrolfarbstoffe so wesentlich sein mußte. Es ist kaum möglich, alle Wege und Irrwege durch diese Fülle von Befunden nachzuzeichnen, die von vielen Forschern beigesteuert worden sind. Wie ein roter Faden aber zieht sich durch das Gewirr von Beobachtungen Hans Fischers Spur, geleitet von dem Bemühen, nur chemische Individuen zu erfassen und so zu charakterisieren, daß sie als solche identifiziert und unverwechselbar waren. Nicht eher ruhte er, bis die Synthese die analytischen Befunde bestätigt hatte. Die gegenseitige Durchdringung der analytischen und synthetischen Beweisführung macht es schwer, seine Konzeptionen zu erfassen. Eine Färbung, eine Farbreaktion, ein Spektrum war für ihn ein möglicher Hinweis auf einen Tatbestand, ein Arbeitsprogramm und nicht ein abschließender Beweis. Die Schwierigkeiten der Bearbeitung biologischer Systeme, klinischer Befunde, waren für ihn kein Anlaß einer Argumentation mit geringeren Anforderungen an Präzision. Die kleinste unerklärte Abweichung im Verhalten war ihm, wie das bei gut definierten chemischen Systemen selbstverständlich ist, ein Beweis der Verschiedenheit, ein Ansatzpunkt zur Bearbeitung. Niemals hätte er sich auf eine einzige Methode verlassen.

Alle wichtigen Stoffe hat Hermann Steinmetz, später Mineraloge an der TH München, kristallographisch untersucht und manchen entscheidenden Identitätsbeweis erbracht. Der jahrzehntelang unermüdliche Helfer hat aber auch manch herbe Enttäuschung bereitet, wenn die Variabilität der Kristallformen keine genaue Bestimmung möglich machte. Auch war zu bedenken, daß immer nur einzelne Kristall-Individuen vermessen werden können.

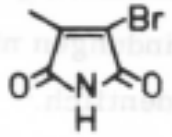
Aus dieser kritischen Einstellung erwuchsen ihm bald die schönsten Erfolge, wozu nicht wenig beitrug, daß er mit seinen Mitarbeitern zahlreiche experimentelle Details mitbeobachtete und sie so an seiner Erfahrung teilnehmen ließ.

Die Entdeckung von Uro- und Koproporphyrin (62) (65) (71) (72) bedeutete einen entscheidenden Fortschritt für die Chemie der Pyrrolfarbstoffe und war zunächst noch wichtiger für den Kliniker, dem Hans Fischer oft methodische Hilfe leistete (68) (69) (70) (73) (74) (107) (115).

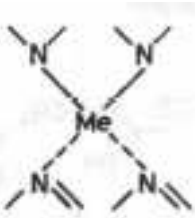
## 7.1. Erste Umwandlungen des Hämins

Hämin war bereits vor Jahrzehnten durch Hoppe-Seyler mittels Schwefelsäure-Behandlung in Hämatoporphyrin übergeführt worden, es bildet sich auch mit Bromwasserstoff-Eisessig und Hydrolyse, konnte aber, wie der höhere Sauerstoffgehalt bewies, kein einfaches vom Eisen befreites Hamin sein.

Lange war es das einzige Porphyrin und sein markantes 4-Banden- Spektrum hielt man ziemlich kritiklos als Nachweis für ausreichend. Die „Hämatoporphyrie“ genannte Krankheit wurde dann von Hans Fischer richtiger als „Porphyrie“ umbenannt und heute kennt man davon eine ganze Anzahl von Varianten. Erst nach langen Bemühungen konnte später das dem Hämin zugrundeliegende Protoporphyrin durch schonende Eisen-Abspaltung, auffälligerweise durch Behandlung mit Eisen-Metall und Ameisensäure zum erstenmal präparativ dargestellt werden (154). Der Kliniker H.Kämmerer hatte es durch bakteriellen Abbau (122) zuerst erhalten und dann war es als Naturprodukt, als Eierschalenpigment aufgefunden worden (119). Die chemischen Beziehungen zum Hämin (128) und Hämatoporphyrin wurden damit völlig klargestellt (128) (129) (134) (182) (183). Dieses ist das Addukt von 2 Mol Wasser an die Vinylgruppen des Protoporphyrins, das Tetramethylderivat (129), der Äther-Ester. Ein wichtiger Befund war auch der Nachweis der bakteriellen Eliminierung der Vinylgruppen zum Deuterohämin (169) und des Ersatzes von Vinyl durch Brom (178) (183) (192). Der Beweis erfolgte durch oxydativen Abbau zu Bromnitroconimid, der dann auch an einem synthetischen Bromderivat bestätigt wurde (188).



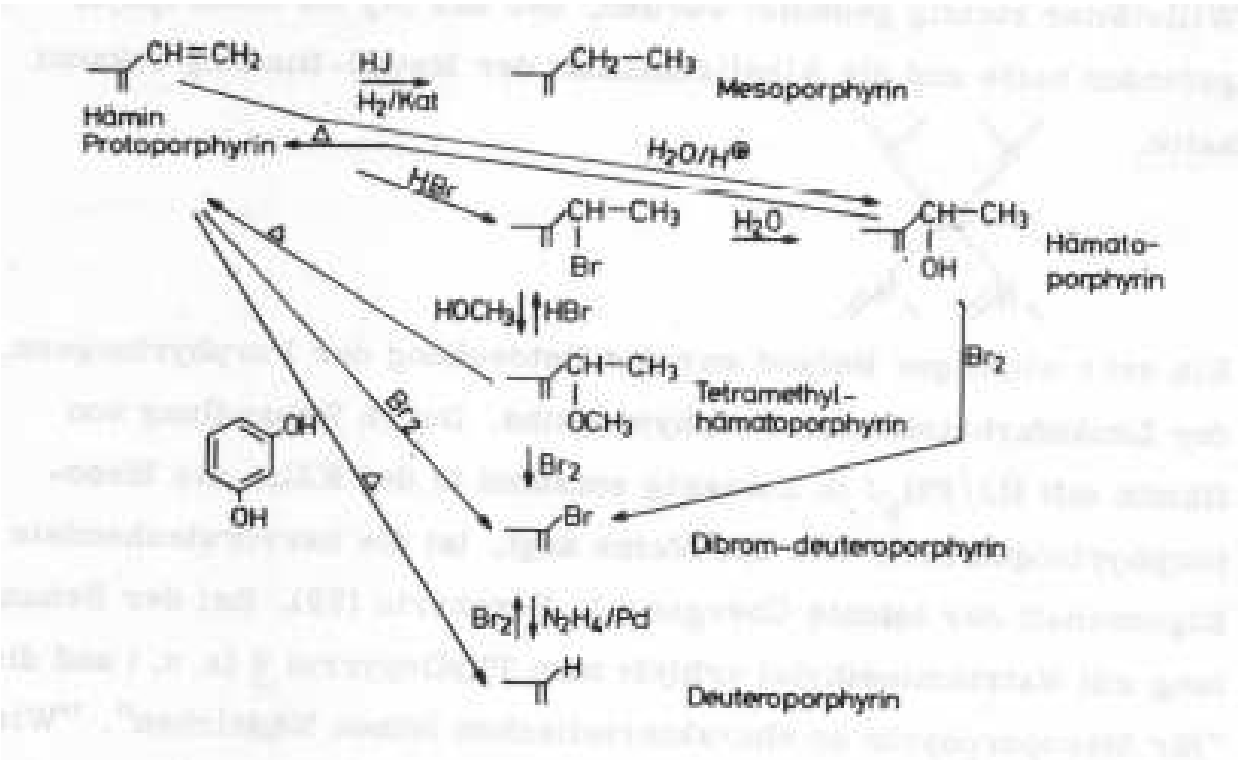

Die Entbromung zum Deuteroporphyrin gelang auch nach der Busch- Methode, ebenso durch Bernsteinsäure-Schmelze. Die Komplex-Bindung der Metalle am Porphin-System war von R. Willstätter richtig gedeutet worden, der das Mg im Chlorophyll gefunden hatte und die Alkalistabilität der Metall-Bindung erkannt hatte.




Ein sehr wichtiger Befund war die Entdeckung der Porphyrinogene, der Leukofarbstoffe der Porphyrinreihe. Durch Behandlung von Hämin mit HJ/PHJ in Eisessig entstand in der Kälte das Mesoporphyrinogen (41). Wie der Name sagt, ist die hervorstechendst Eigenschaft der leichte Übergang in Porphyrin (39). Bei der Behandlung mit Natriummethylat erhielt man Phyllopyrrol 3 (s. u. ) und die „für Mesoporphyrin so charakteristischen feinen Nädelchen“. „Wir halten selbstverständlich durch diesen Befund das Vorliegen von Mesoporphyrin für noch nicht bewiesen ...“. Diese ungemein kritische Einstellung zu eigenen Entdeckungen sollte sich später hervorragend bewähren.

Die Reduktion der Vinyl- zu Äthylgruppen durch konventionelle Reduktionsmittel, aber auch durch Reagentien, die sonst CC-Doppelbindungen nicht angreifen, erschwerte das Problem ganz außerordentlich.

Die Vinylgruppen des Protoporphyrins und Hämins machen das ganze Molekül empfindlich, definierte Reaktionen sind erheblich erschwert und gelingen oft nur mit mäßigen Ausbeuten. Auch Totalzerstörung des Moleküls ist nicht selten. Die Übergänge in der Fe-Komplex- und in der Porphyrin-Reihe

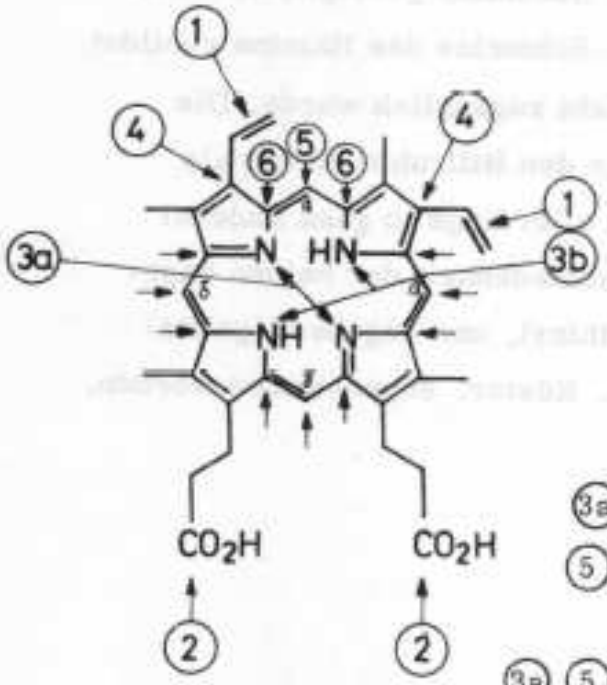



zu klären, war unendlich schwierig. Da die Vinylgruppe zweimal vorkommt, sind auch noch Miseh-Verbindungen möglich (127) (230). Der partielle Verlust von Vinylgruppen wurde auf dem Wege der Synthese nachgewiesen (258).

Beim schon bekannten Tetranlethylhämatoporphyrin konnten nicht weniger als 4 verschiedene Formen nachgewiesen werden (129), ein Argument für die oben formulierte Annahme des Sitzes der Heteroatome, die endgültig erst durch die Synthese bewiesen wurde. Es ist das große Verdienst von O. Sehumm, gezeigt zu haben, daß Deuterohämin durch Resorcin-Schmelze des Hämins gebildet wird, womit Deuteroporphyrin leicht zugänglich wurde. Die Resorcin-Schmelze wurde auch für den Bilirubin-Abbau als brauchbar gefunden, verläuft dort allerdings in ganz anderer Weise. Lange Zeit sind auch Verschiedenheit der beiden ungesättigten Reste, etwa Vinyl und Äthinyl, und gegenseitige Beziehungen, insbesondere durch W. Küster, angenommen worden.

Hämin-Protoporphyrin

Reaktionspunkte




① Hochaktive Doppelbindung

② Carbonsäure-Reaktionen

③ a Protonierbar

b Deprotonierbar

ab Metallkomplex-Bildung

④ Vinyl eliminierbar

⑤ Halogenierung,
Nitrierung
Oxydation, α bevorzugt

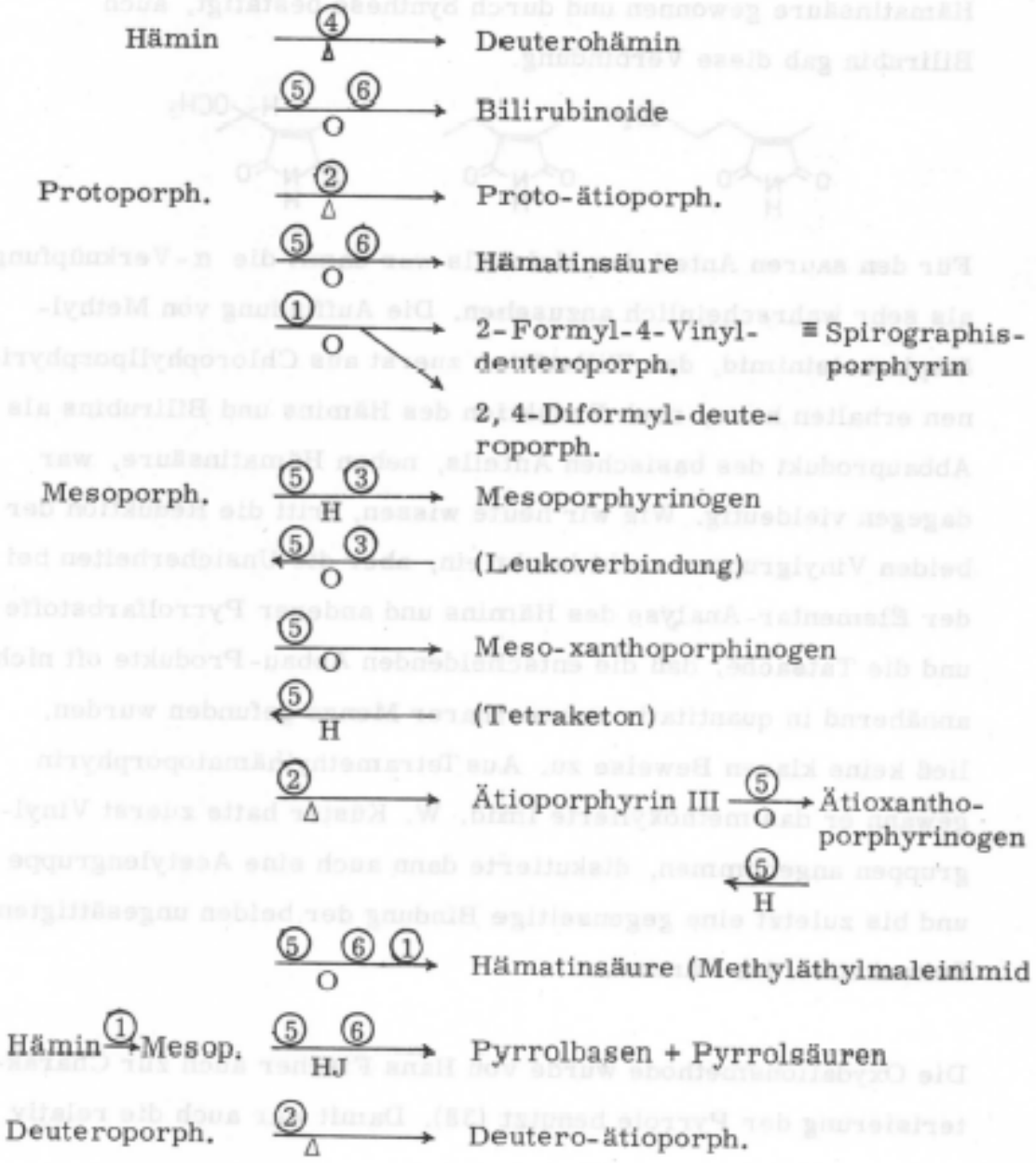
3a ⑤ Hydrierung

⑤ ⑥ (Hydrierung ① )

Oxydative Spaltung

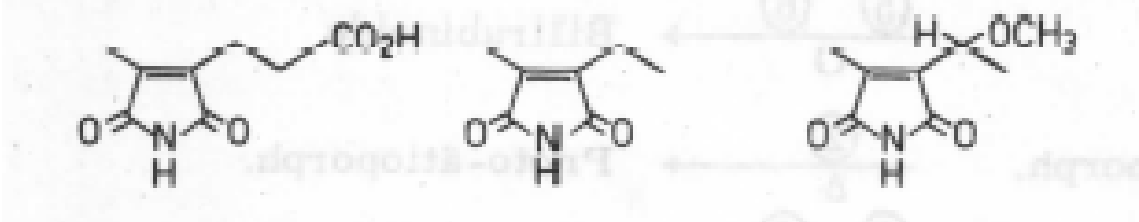
3a ⑤ ⑥ Hydrierende Spaltung

Zur Ergänzung seien noch die wichtigsten Folgrreaktionen aufgeführt.
(O = Oxydation, H = Hydrierung, A = thermische Spaltung)




## 7.2. Hämin-Abbau

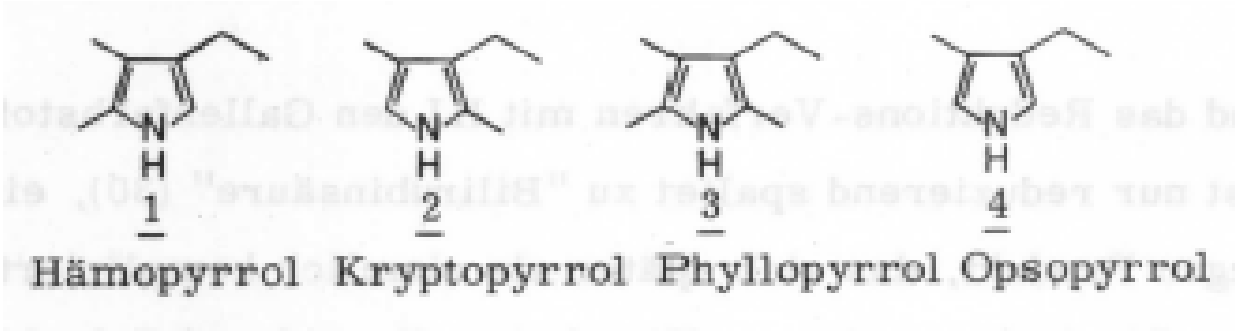
W. Küster hatte durch Chromsäure-Oxydation von Hämin die Hämatinsäure gewönnen und durch Synthese bestätigt, auch Bilirubin gab diese Verbindung.



Für den sauren Anteil des Moleküls war damit die α-Verknüpfung als sehr wahrscheinlich anzusehen. Die Auffindung von Methyläthylmaleinimid, das Willstätter zuerst aus Chlorophyllporphyrinen erhalten hatte, nach Reduktion des Hämins und Bilirubins als Abbauprodukt des basischen Anteils, neben Hämatinsäure, war dagegen vieldeutig. Wie wir heute wissen, tritt die Reduktion der beiden Vinylgruppen recht leicht ein, aber die Unsicherheiten beider Elementar-Analyse des Hämins und anderer Pyrrolfarbstoffeund die Tatsache, daß die entscheidenden Abbau-Produkte oft nicht annähernd in quantitativ auswertbarer Menge gefunden wurden, ließ keine klaren Beweise zu. Aus Tetramethylhämatoporphyrin gewann er das methoxylierte Imid. W. Küster hatte zuerst Vinylgruppen angenommen, diskutierte dann auch eine Acetylengruppe und bis zuletzt eine gegenseitige Bindung der beiden ungesättigten Seitenketten des Hämins.

Die Oxydationsmethode wurde von Hans Fischer auch zur Charakterisierungder Pyrrole benutzt (38). Damit war auch die relativleicht erfolgende oxydative Eliminierung von α-Substituentenbestätigt. Die Ausbeute an reinem Methyläthylmaleinimid konnte erst vielspäter auf mehr, als einem Pyrrolkern entsprechend, gesteigert werden (174). Oxydation mit Pb, Willstätter hatte PbO zuerst angewendet, das einfache Pyrrole in Maleinimid überführt, konnte dabei auch so geleitet werden, daß die Tetraketone der Porphinreihe, die Xanthoporphinogene entstanden (174).

Eine Hauptschwierigkeit bei der Deutung der reduktiven Spaltung war der durch klare Analogien nicht zu belegende Totalzerfall eines komplizierten Moleküls unter milden Bedingungen, nämlich bei der Einwirkung von HJ bei 100 . Das gab Anlaß zu vielen Spekulationen, die das Bild mehr verwirrten als zur Klärung beitrugen. Während das Reduktions-Verfahren mit HJ den Gallenfarbstoff zunächst nur reduzierend spaltet zu „Bilirubinsäure“ (30), einem 2-kernigen Produkt, das sich später als ziemlich kompliziertes Substanz-Gemisch erweisen sollte, hatten Nencki und Zaleski das Hämin so zu einem Pyrrol-Gemisch abgebaut, dessen Basenanteil man zunächst für einheitlich hielt. Dieser fundamentale Unterschied der beiden Farbstoffe erschwerte die Aufklärung des Verknüpfungsprinzips der Pyrrolkerne ganz erheblich. Die reduktive Spaltung konnte an sich nur Aussagen über die Anordnung und Art der ß-Substituenten zulassen, nicht über die Bindungsverhältnisse der Kerne untereinander, so daß in Vierbindung mit dem Ergebnis der Oxydation nur begrenzt Rückschlüsse auf das C-Gerüst möglich waren. Auch die Abbau-Reaktionen an synthetischen mehrkernigen Pyrrolderivaten konnten nur als wegweisend gewertet werden. Die Verknüpfung der 4 Pyrrolkerne nur durch Beteiligung der α-Stellungen war sehr wahrscheinlich. Zur Vereinfachung sind einige Bezeichnungen von Pyrrolderivaten der reduktiven Hämin-Spaltung später ausgemerzt worden und sollen daher hier nicht benutzt werden. In mühevollen Untersuchungen, an denen vor allem auch W.Küster, O. Piloty und R. Willstätter beteiligt waren, konnte Klarheit geschaffen werden (14) (28) (32) (57a). Die Bestandteile sind:

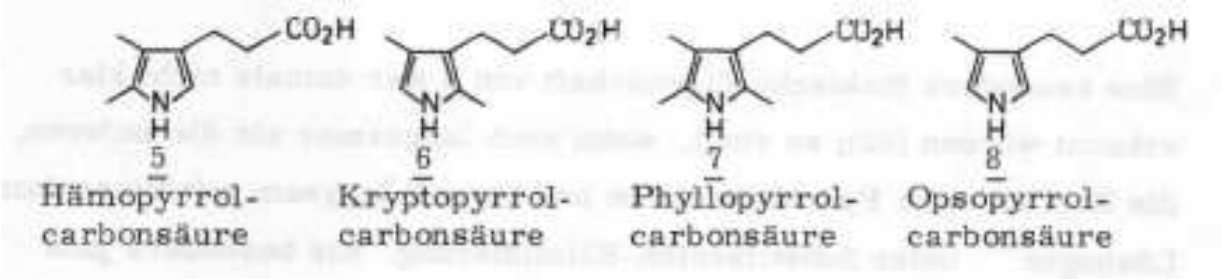


Die Schwierigkeit besteht darin, daß die flüssigen Hauptbestandteile, die Isomeren 1 und 2 durch Destillation nicht zu trennen sind und durch fraktionierte Pikratfällung getrennt werden müssen. 3 ist als kristallisierte Verbindung am leichtesten rein zu erhalten und 4 konnte, obwohl nur wenig davon entsteht, durch Piloty gefaßt werden, da es kein Pikrat bildet. 2 war synthetisch durch L. Knorr und K. Hess bestätigt (B. 44, 2758 (1911)). Die Synthese eines Isomeren von 3 wird als Bestätigung der Nichtidentität durchgeführt (38). Große Mühe bereitet in einem solchen Fall die Frage, ob damit wirklich alle Bestandteile des Gemisches erfaßt sind und mehrfach ist die Auffindung anderer Komponenten behauptet worden. Eine besonders tückische Eigenschaft von 3 war damals nicht klar erkannt worden (52); es zeigt, wenn auch langsamer als die anderen, die Ehrlich'sche Pyrrol-Reaktion und kuppelt langsam mit Diazonium-Lösungen (A. Treibs u. H. Derra-Scherer, A. 589, 196 (1954)) unter Substituenten-Eliminierung. Als besonders gute Isolierungsmethode wird sogar ein „Auskupplungsverfahren" beschrieben, Schütteln einer ätherischen Lösung mit wäßriger Diazobenzolsulfonsäure. „Es darf jedoch nicht zu lange, besonders in konz. ätherischer Lösung geschüttelt werden, weil das Phyllopyrrol durch dieses Reagens relativ schnell zerstört wird" (19) (31).

Später ist diese allgemeine Fähigkeit der Tetraalkylpyrrole zu Kondensations-Reaktionen, die so ganz und gar nicht in die geläufigen Reaktions-Schemata passen und von mehreren Autoren ausdrücklich verneint worden sind, noch einmal ganz klar an einem Beispiel festgestellt worden (145).

Daß die Ehrlich-Reaktion bei tetrasubstituierten Pyrrolderivaten mit Carbonsäure- oder Ketonseitenketten unter milden Bedingungen oder bei längerem Kochen positiv ausfällt, ist oft beobachtet worden und war verständlich angesichts der Tatsache, daß solche negativen Reste abspaltbar sind.

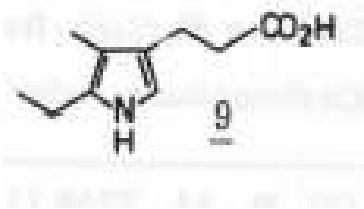
Ganz ähnlich wie bei den Basen stand es um die sauren Pyrrole des Kamin-Abbaus. Sichergestellt wurden 5, 6, 7.




7 hatte Hans Fischer bereits durch Methylierung von 5 partialsynthetisch aufgebaut, dann wurde die Verbindung durch Piloty aufgefunden (29).

Die thermische Decarboxylierung war unklar verlaufen, hier brachte der Modellversuch mit synthetischen Verbindungen unerwartete Resultate (59), eine Warnung vor Verallgemeinerungen.

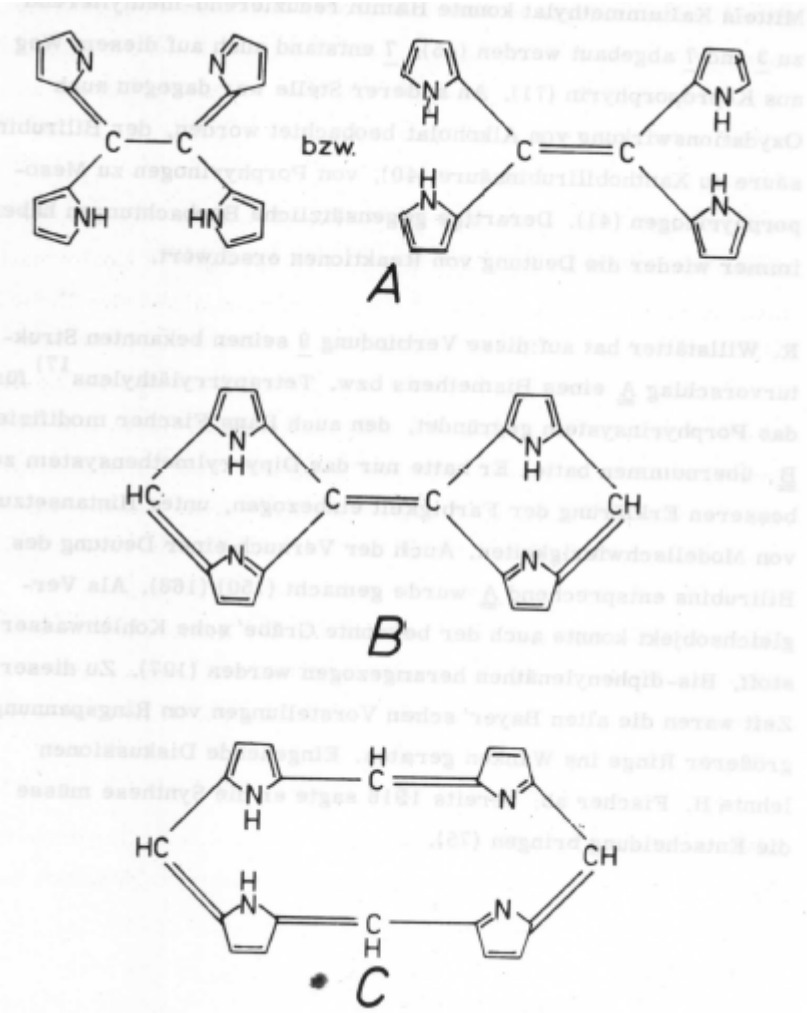
Von besonderer Bedeutung war ein Befund von Piloty. Er glaubte, die Säuren, Xanthopyrrolcarbonsäure, isoliert und in ihrer Konstitutipn gesichert zu haben. Obwohl Versuche, sie wieder zu finden, fehlschlugen (59), wurde diese Beobachtung als richtig unterstellt.




9

Mittels Kaliummethylat konnte Hämin reduzierend-methylierend zu 3 und 7 abgebaut werden (45). 7 entstand auch auf diesem Weg aus Koproporphyrin (71). An anderer Stelle war dagegen auch Oxydationswirkung von Alkoho.lat beobachtet worden, der Bilirubinsäure zu Xanthobilirubinsäure (40), von Porphyrinogen zu Mesoporphyrinogen (41). Derartige gegensätzliche Beobachtungen haben immer wieder die Deutung von Reaktionen erschwert.

R. Willstätter hat auf diese Verbindung 9 seinen bekannten Strukturvorschlag eines Bismethens bzw. Tetrapyrryläthylens für das Porphyrinsystem gegründet, den auch Hans Fischer modifiziert übernommen hatte. Er hatte nur das Dipyrrylmethensystem zur besseren Erklärung der Farbigkeit einbezogen, unter Hintansetzung von Modellschwierigkeiten. Auch der Versuch einer Deutung des Bilirubins wurde gemacht (150) (168). Als Vergleichsobjekt konnte auch der bekannte Grabe'sche Kohlenwasserstoff, Bis-diphenylenäthen herangezogen werden (107). Zu dieser Zeit waren die alten Bayer'schen Vorstellungen von Ringspannung größerer Ringe ins Wanken geraten. Eingehende Diskussionen lehnte, H. Fischer ab, bereits 1916 sagte er die Synthese müsse die Entscheidung bringen (75).




Modell-Betrachtungen wurden mit großer Zurückhaltung bewertet, waren doch z.B. an den polycyclischen Monoterpenen die einfachen Tetraeder-Modelle völlig gescheitert. Für Porphyrin eignete sich der Modellbaukasten von W. Siedel (H. 237, 8 (1935)).

Heute sind die Formel-Bilder A, B etwas absonderlich, bei der Formulierung der Komplexe ergeben sich unmögliche Konformationen. Aber hier zeigt sich die Achtung vor einem fremden Befund. Die Piloty'sche ε-Äthylgruppe war Anlaß, daß der Küster'sche Vorschlag C der 16-Ringformel des Hämins gerade von den besten Sachkennern auf diesem Gebiet nicht übernommen wurde und diese Formel wurde auch von der Fachwelt allgemein als zu kühn empfunden.

W. Küster findet (H. 110, 93 (1920)), daß die Willstätter'sche Formel am meisten gewürdigt worden sei und hält ihr die Fischer'schen Tetrapyrryläthane (53) entgegen, die keine Leukoverbindungen seien. In (20) einem Handbuchartikel (Abderhaldens Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden Abt. I Teil 2 Heft 8 S. 201' (1921)) vertritt er mit der Bemerkung „Nehmen wir den positiven Befund (Piloty's α-äthylierte Pyrrolcarbonsäure) als richtig an... …eine Häminformel mit Äthanbrücke entsprechend B".

Nach den ersten Prophyrin-Synthesen, die formal zu Dihydroporphyrinen führten, gab die Küster'sche Formulierung den Sachververhalt besser wieder. B ist um 2 H-Atome ärmer als C und ließ eine größere Zahl von Isomeren voraussehen; B hätte sich unter dem Zwang der Verknüpfung statt C bilden können. Da physikalische Methoden der

Konstitutionsbestimmungen damals nicht helfend zur Verfügung standen, konnte das Problem nur durch indirekte Beweisführung gelöst werden, durch Synthese aller voraussehbaren Isomeren mit je einer Methylgruppe sowie mit je 2 Äthyl-(bzw. Vinyl-) und Propionsäuregruppen an jedem der 4 Pyrrolkerne. Insbesondere war es auch so gut wie unmöglich, die Anordnung der Seitenketten im Porphyrinmolekül durch analytische Methoden zu beweisen. Die langen Bemühungen von W. Küster, die Natur der beiden ungesättigten Seitenketten aufzuklären sowie ihre Stellung zueinander im Hämin zu beweisen, blieben erfolglos. Erst nach der Häminsynthese gelang die analytische Bestätigung der Gleichheit der beiden Vinylgruppen durch Isolierung von mehr als 1 Mol Methyl-( a -methoxyäthyl)- maleinimid aus Tetramethylhämatoporphyrin (213).

Bis zum Einsatz der synthetischen Methode hatte Hans Fischer eine Diskussion der ß-Substituenten nicht für gewinnbringend gehalten, war doch nur gesichert, daß in jedem der 4 Pyrrolkerne eine Methylgruppe vorhanden war und in je zweien Propionsäuregruppen und ungesättigte Gruppen, deren Gleichheit er als wahrscheinlicher ansah. Diese Porphyrin-Synthesen, die vielfach auch durch wechselnde Kombination von Dipyrrylmethenen gegenseitige Bestätigung der Substituentenanordnung und Einheitlichkeit erfuhren, mußten außerdem die richtige Stellung der ß-Substituenten in Hämin und den natürlichen Porphyrinen ergeben. Von der (172) Veröffentlichung an wurde dann nur mehr die Küster'sche Formel zugrunde gelegt. Noch ehe diese Resultate vorlagen, sollte aber noch einmal der Versuch unternommen werden zu klären, was der Piloty'schen Säure 9 aus dem Gemisch der Spaltprodutete des Hämins zugrunde lag, denn die Synthese der wahren Verbindung. (126) (145) (146) hatte ergeben, daß die Eigenschaften von den Angaben Piloty's abwichen. Dabei wurde noch eine weitere Absicht verfolgt. Für die Synthesen benötigte man dringend Hämopyrrolcarbonsäure, die auf dem Weg der Ringsynthese noch nicht erhalten werden konnte; sie ist aber unter den Pyrrol-Spaltstücken aus Hämin in erheblicher Menge vorhanden und am leichtesten sehr rein isolierbar.

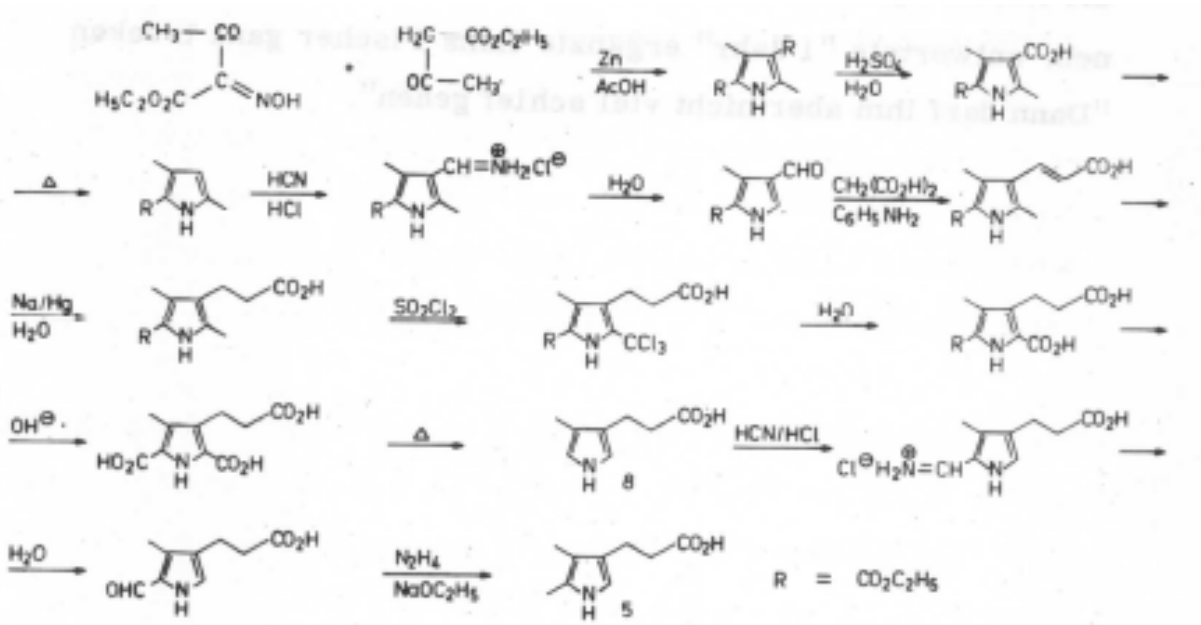
Für diese Zwecke wurden mehr als 1 kg Hämin geopfert, wofür wochenlang jeden Tag zwei 25 g-Ansätze aufgearbeitet wurden. Die Basen wurden einstweilen eingeschmolzen und beiseitegestellt, denn ihre Trennung war in präparativem Maßstab nicht einwandfrei genug, auch waren sie synthetisch in ausreichender Menge zugänglich.

Die aus der sauren Fraktion auskristallisierte Hämopyrrolcarbonsäure 5 wurde auf sehr elegante Weise schneeweiß und schmelzpunktsrein gewonnen, durch Pressen zwischen Hartfilterpapier mittels einer hydraulischen Presse des Maschinentechnischen Instituts unter Tonnendrucken, wobei Restanteile der anderen Propionsäuren verflüssigt und weggesaugt wurden. Die Substanz, kostbar wie ein Edelstein, stand so stets in 10-Gramm-Mengen zur Verfügung. Nun wurde nach der Piloty'schen Säure gesucht, aber vergeblich. Statt dessen konnte durch Anwendung des Verfahrens von Willstätter-Mieg, der Verteilung zwischen Salzsäure und Äther auf dieses Pyrrolpropionsäure-Gemisch, die bis dahin noch nicht gefundene, aber theoretisch vorauszusehende Opsopyrrolcarbonsäure als schwächst basische Komponente isoliert werden (162). Damit war ein weiterer Hinweis zugunsten der Küster'schen Formel gewonnen.

Mit Einsatz der so aus Hämin gewonnenen kleinen Menge 8, konnte nun auch die begehrte Hämopyrrolcarbonsäure 5 synthetisiert werden (177) präparativ weniger günstig schien eine zweite Methode durch Phtalidabbau von 7. Als nun die Synthese von 8 gelungen war (175) (194), schien der Weg für die Gewinnung von 5 frei zu sein. Aber eines Morgens erschien Hans Fischer bei mir, sichtlich ganz gedrückter Stimmung, um nach langem Zögern zu fragen: „Ist Ihnen nicht damals ein Irrtum passiert, wir bringen nur den Aldehyd, aber die Hämosäure, 5, nicht her? Sie haben doch gleichzeitig auch die analytische Säure bearbeitet?" Es war ihm sehr schwer gefallen, seine Zweifel auszusprechen. Nach meiner

Forderung, man solle sich peinlichst genau an die Vorschrift halten, ließ er sich lange nicht mehr blicken. Er erschien dann nach vielen Tagen freudestrahlend. „Jetzt haben wir sie!“

Am Beispiel der Totalsynthese soll darum einmal der lange Darstellungsweg zur Herstellung eines „Ausgangsmaterials“, der Hämopyrrolcarbonsäure 5, skizziert werden (109) (131) (135) (162) (194).

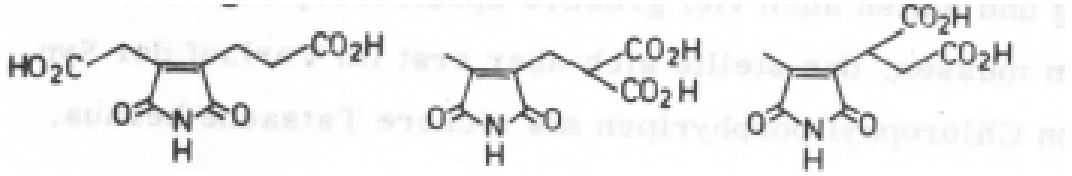


Lassen sich auch einige Zwischenstufen ohne Isolierung überbrücken, so ist doch keine ohne ihre Tücken und Pyrrole sind nur zu sehr geneigt zu „verharzen“ oder sich mindestens zu verfärben. Opsopyrrolcarbonsäure 8 wird bei Aufbewahren ohne Vorsichtsmaßregeln schwarz wie Tierkohle, wenn auch der größte Teil davon noch unversehrt ist. 8 sollte sich dann als Schlüsselverbindung zur Synthese zahlreicher Porphyrine und des Bilirubins erweisen. Der einheitliche Verlauf der Aldehydsynthese mit 8 war ein seltener Glücksfall.

Des öfteren schickte ein befreundeter Kollege einen Mitarbeiter zu Hans Fischer, um die Herstellung irgendeines Pyrrols zu erlernen; man käme nicht zurecht. Unter dem Einfluß des genius loci gelang es dann. K. Freudenberg als Besucher stellte mir später einmal die Frage, wie lange einer seiner Assistenten wohl brauche, um die Hämin-Synthese nachzuarbeiten? Als ich, ohne mich zu besinnen, antwortete „1 Jahr“ ergänzte Hans Fischer ganz trocken „Dann darf ihm aber nicht viel schief gehen“.

## 7.3. Uroporphyrin

Die Anwendung der beim Hämin bewährten Oxydationsmethode auf Uroporphyrin I gab eine carboxylierte Hämatinsäure (72), die als solche durch Decarboxyli^rung zur Hämatinsäure und Methyläthylmaleinimid bestätigt werden konnte. Drei verschiedene Strukturen waren dafür möglich.



Damit war der nahe Zusammenhang zum Hämin erwiesen. Da die reduktive Spaltung keine Häminbasen ergeben hatte, konnten 4 gleiche Kerne vorliegen. Koproporphyrin (62) (65), das durch Decarboxylierung aus Uroporphyrin auch gebildet wurde, hatte direkt Hämatinsäure geliefert (138). Auf einen dem Uroporphyrin ähnlichen Farbstoff wird hingewiesen (116).

Damit war eine eindeutige Beziehung dieser Pyrrol-Farbstoffe untereinander gewonnen, die durch experimentelle Befunde weiter vertieft werden konnte. Die Art und Anordnung der Seitenketten des Uroporphyrins war eine ungelöste Frage, die verschiedenen theoretischen Möglichkeiten wurden auf dem Weg der Porphyrin-Synthese angegangen, wobei sich ergab, daß die leichter realisierbaren mit Methylmalonsäurer- und Bernsteinsäure-Seitenketten (173) (237) (269) (339) (389) die falschen waren, während bei Koproporphyrin mit seiner geringeren Isomerenzahl gleich das richtige, I, (166) erhalten wurde. Danach waren für Uroporphyrin Propionsäure- und Essigsäurereste als ß-Substituenten indirekt bewiesen (391). Die Decarboxylierbarkeit von Pyrrolessigsäuren war längst bekannt für den Farbstoff war das aber eine ungesicherte Analogie. Carboxylgruppen in ms-Stellung des Porphins waren nicht mit der Carboxyhämatinsäure im Einklang und hätten auch viel größere spektroskopische Differenzen bewirken müssen, das stellte sich aber erst im Verlauf der Synthese von Chlorophyllporphyrinen als sichere Tatsache heraus.

Ein synthetisches Tetramethyl-tetraessigsäure-porphin verlor unter den gleichen Bedingungen die Carboxylgruppen (392). Die Bestätigung erfolgte später durch Synthese der vier Uroporphyrine von S. F. MacDonald und A. Treibs.

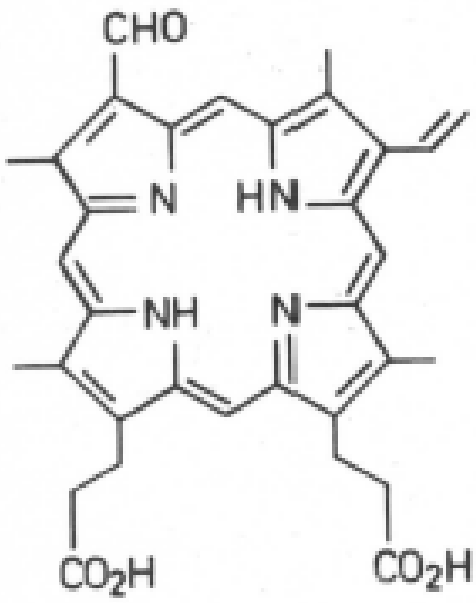
Der rote Farbstoff aus den Federn der Schwingen afrikanischer Helmvögel, Turacin, erwies sich als identisch mit dem Kupferkomplex des Uroporphyrins I (93) (118). Der Farbstoff fällt dadurch besonders auf, daß ihn der Vogel im Käfig leicht durch Auswaschen verliert, eine Folge von Ammoniak-Bildung durch Kotfäulnis. Von C. Rimington und anderen ist später gezeigt worden, daß viele Turacus-Arten Uroporphyrin III-Cu-Komplex aufweisen. Einer Mitteilung von C. J. Watson verdanke ich die Bestätigung der Befunde Hans Fischers, danach sind beide Porphyrin-Reihen an diesem interessanten Phänomen beteiligt. Als Farbstoff der Schmuckfedern von Vögel erkannt worden. Nach Begleitern des Uroporphyrins hatte man früh zu suchen begonnen, wobei in erster Linie an Porphyrine mit Carboxylgruppenzahlen zwischen 4 und 8 gedacht war (116), aber auch Isomerien hatte man in Betracht gezogen. Ich selber hatte um 1930 vergebliche, daher nicht publizierte Trennversuche mit tief-schmelzenden Uroporphyrinester-Fraktionen auf Hans Fischers Wunsch hin unternommen, die aus Kristallisationsmutterlaugen stammten. Erst als J. Waldenström Uroporphyrin III aufgefunden hatte, gelang dessen Abtrennung in kleiner Menge vom Uroporphyrin I, das aus dem Harn des Porphyrie-Patienten Petry stammte, mit Hilfe der Chromatographie (391). In ist von O. Völker auch das Koproporphyrin

## 7.4. Spirographishämin

Das abweichende Hämin eines marinen Wurmes konnte nach wichtigen Vorarbeiten zahlreicher Autoren, von O. Warburg, der Ähnlichkeit mit seinem Atmungsferment festgestellt hatte, kristallisiert isoliert werden. Er hatte eine Carbonylgruppe durch Oxim-bildung

nachgewiesen (O. Warburg und E. Negelein Biochem. Z. 244, 9, 239 (1932)). O. Warburg überließ Hans Fischer die weitere Bearbeitung des interessanten Farbstoffes und im mühevollen Vergleich mit Chlorophyll- und synthetischen Porphyrin-Derivaten, unter Übertragung der zur Konstitutions-Aufklärung entwickelten Methoden im Kleinstmaßstab auf das kostbare Objekt, konnte die Konstitution klargestellt werden (367) (375).

Das zugrunde liegende Porphyrin hat die Konstitution:




Auch die Synthese gelang (470) (484).

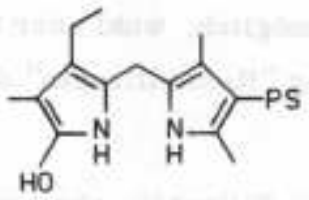
## 7.5. Bilirubin

Das Bilirubin bot der analytischen Aufklärung ganz besondere Schwierigkeiten; lange Zeit war man über die empirische Zusammensetzung und die Molekülgröße im unklaren. $C_{33}$ und $C_{16}$ wurden in Betracht gezogen (63).

Von Bedeutung war der Nachweis, daß das aus Hämoglobin gebildete Hämatoidin der Pathologen nichts anderes ist als auf der Hirn-Oberfläche kristallisiertes Bilirubin (84) (89) und der in Körperflüssigkeit gelöste gelbe Farbstoff wirklich Bilirubin ist. Aus Menschengalle konnte es isoliert werden (448a). Hier war die Unterscheidung von Mesobilirubin wesentlich, für das es zunächst gehalten worden war. Die Vermutung bestand schon lange, obwohl auch ganz andere theoretische Deutungen vorgeschlagen waren. Dieser Nachweis wurde durch Isolierung, Analyse und alle zur Verfügung stehenden chemischen und kristallographischen Methoden sichergestellt.

Die Gmelin'sche Reaktion, ein Farbenspiel bei der Oxydation mit Salpetersäure ist eine Besonderheit, die bei anderen Pyrrolfarbstoffen keine Parallelen hat und als Nachweis dient. Diese Reaktion war später auch bei den synthetischen Bilirubinoiden zu beobachten. Das tiefgefärbte Mesoviolin entstand mit $FeCl_2$ und Salzsäure (117); so mußte Schritt für Schritt das Tatsachenmaterial zusammengetragen werden. Die Aufklärung des Bilirubins erwies sich als ebenso schwierig, wie die des Hämins, obwohl es im Prinzip einfacher gebaut ist.

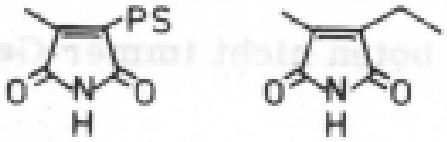
Durch katalytische Hydrierung zum stabileren Mesobilirubin (57) (90) wurde der Nachweis ungesättigter Seitenketten erbracht. Die Säureempfindlichkeit des Bilirubins, die große Verluste bei der Isolierung bewirkt, im Gegensatz zur Me s o Verbindung, die Spaltung bei der Azokupplung und andererseits die schwierige Zerlegung in einfache Pyrrolderivate mit Jodwasserstoff waren dazu angetan, das Konstitutionsproblem sehr zu verwirren. Spaltung oder Molekül- Erhaltung ließ sich-erst nach langen Bemühungen klarstellen. Auch die Natriumamalgam-Hydrierung zum farblosen Mesobilirubinogen gelang (54), die sich im Darmtrakt bakteriell vollzieht (12) (16). Es konnte auch als kristallisiertes „Urobilinogen“ isoliert werden (35) und gibt die Ehrlich-Reaktion, die jedoch für die Konstitution gleichfalls keine Aussage erlaubt. Zunächst war die sehr säure-, licht- und sauerstoffempfindliche Substanz für ein Spaltprodukt, „Hemibilirubin“, gehalten worden (34). Auch die Fluoreszenzprobe (Urobilin-Probe) mit Zinkacetat ist charakteristisch (34). Die Entdeckung der Bilirubinsäure (42) bei der Behandlung des Bilirubins mit starken Reduktionsmitteln gab ihm Anlaß, Prioritäts- Ansprüche von O. Piloty abzulehnen, der die Substanz zwar unabhängig, aber später erhalten hatte. Beim Hämin bemühte man sich vergeblich, höhermolekulare Spaltstücke zu fassen.




"Bilirubinsäure"
nach der ursprünglichen
Konzeption H. Fischers.

Sehr lange fortgesetzte HJ-Behandlung von Bilirubin und der Bilirubinsäure führte zu Totalspaltung:

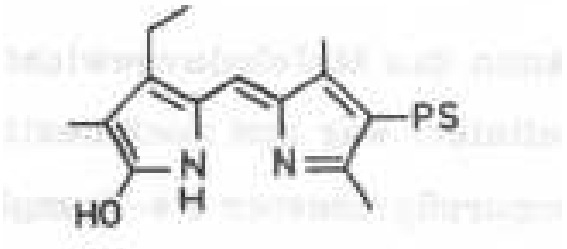
Der spaltend und substituierend wirkende Methylat-Abbau ergab 1 wie beim Hämin (40) (51). Ein wesentlicher Unterschied war, daß dabei nur 2 als Base erhalten worden war, während beim Hämin als Hauptprodukt Hämopyrrol entstand (33). Das Ergebnis des oxydativen Abbaus war gleich, aus Bilirubin, wie beim Hämin, nur das saure,




aus den reduzierten Verbindungen auch das basische Maleinimid-Derivat (25). Danach mußte gehr ausgeprägte Verwandtschaft zum Hämin bestehen, aber auch ein markanter Unterschied im Aufbau vorliegen.

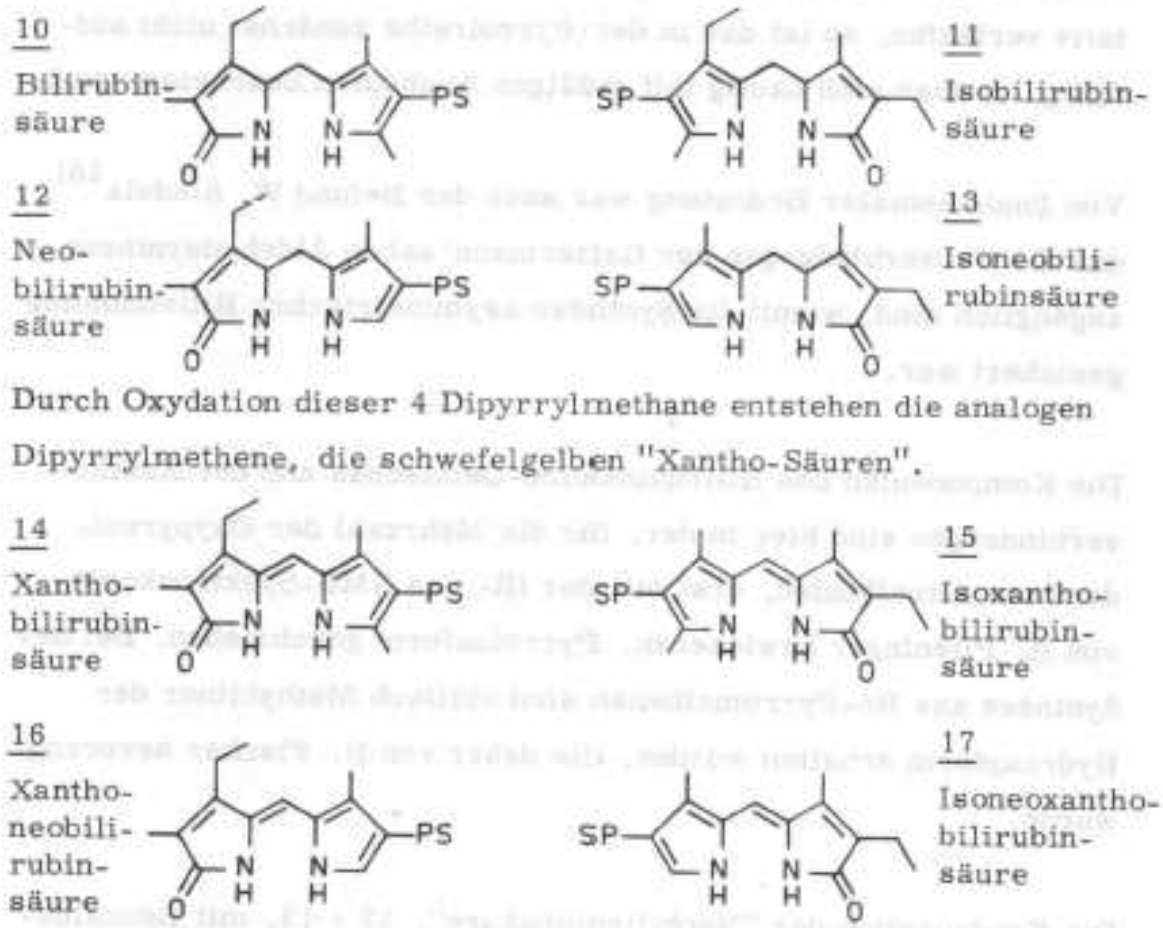
Während beim Hämin das Molekulargewicht durch den Fe-Gehalt wahrscheinlich definiert war und auch bestimmt werden konnte und ebenso beim Mesoporphyrinester Fe-Komplex

(43), war das beim Bilirubin wegen seiner Schwerlöslichkeit unmöglich, wohl aber beim Mesobilirubinogen, dessen erste Bezeichnung „Hemibilirubin“ daher fallen konnte (34). Auch der erwähnte Nachweis, daß Hämatoidin Bilirubin, also unzweifelhaft ein Metabolit des Hämins ist, war eine Bestätigung. Außer einem direkten oxydativen Abbau wurde auch stets die Möglichkeit eines Zerfalls und einer Resynthese aus Häminspaltstücken in Betracht gezogen. Die Gemisch-Natur der Bilirubinsäure wurde lange Zeit nicht erkannt. Die Beobachtungen (59), daß bei der thermischen Spaltung des Esters ein Gemisch entstand, hätte ein Fingerzeig sein können, ebenso die wechselnden Schmelzpunkte, doch offenbar war die Zeit noch nicht reif dafür. Gemische von kristallisierten Pyrrolderivaten lassen sich öfter durch Ausnutzung von Löslichkeits- und Basizitätsunterschieden trennen, aber selbst einheitlich scheinende Kristallisationen boten nicht immer Gewähr gegen die Gemisch-Natur. Der Bilirubinsäure wurde die Struktur eines Hydroxy-dipyrrylmethan zuerkannt (30), ihr schwefelgelbes Oxydationsprodukt „Xänthobilirubinsäure“ sollte dann das entsprechende Methen sein. Sie entsteht auch aus Mesobilirubinogen mit Kaliummethylat (40) (57) und geht bei der Reduktion in die „Bilirubinsäure“ über.




Im Einklang mit dieser Formel war die Bildung von Kryptopyrrolcarbonsäure 5 bei der verlängerten Jodwasserst off-Behandlung (50). Die Überführung in Mesoporphyrin (168) mit unsymmetrischer Substituentenanordnung war schwer zu deuten. 22)

In Wirklichkeit liegt, wie Walter Siedel „(299) viel später bewies, ein Gemisch von 4 einander ähnlichen Verbindungen vor, neben 10 sind das 11, 12 und 13 (299).



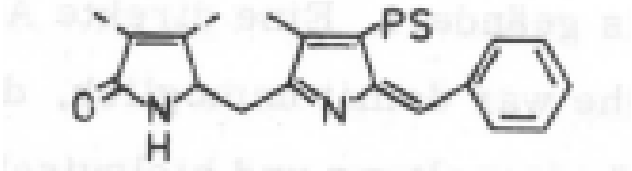

Von besonderer Bedeutung zur Aufklärung der „Bilirubinsäure“ war die Entdeckung der Spaltung von Mesobilirubin zur „Xanthoneobilirubinsäure“ (16 + 17) durch die Resorzin-Schmelze (245) unter völliger Eliminierung der Brücken-CH -Gruppe. Die so erhaltene „Neobilirubinsäure“, der eine CH-Gruppe fehlte und die für die bis dahin beobachteten Köndensationsreaktionen verantwortlich war, erwies sich dabei als Gemisch. Wenn derartige Kondensationen der „Xanthobilirubinsäure“ auch nicht annähernd quantitativ verlaufen, so ist das in der Pyrrolreihe zunächst nicht auffällig, da man sich häufig mit mäßigen Ausbeuten bescheiden muß.

Von fundamentaler Bedeutung war auch der Befund W. Siedels , daß die Neoverbindungen der Gattermann’schen Aldehydsynthese zugänglich sind, womit die Synthese asymmetrischer Bilirubinoide gesichert war.

Die Komponenten des Bilirubinsäure-Gemisches und der Xanthoverbindungen sind hier in der, für die Mehrzahl der Oxypyrrolderivate zutreffenden, erst mit der IR- und NMR-Spektroskopie von H. Plieninger bewiesenen, Pyrrolonform geschrieben. Bei der Synthese aus Br-Pyrromethenen sind vielfach Methyläther der Hydroxyform erhalten worden, die daher von H. Fischer bevorzugt wurde.

Die Kondensation der „Neobilirubinsäure“, 12 + 13, mit Benzaldehyd zu einer gelben Verbindung, die bereits aus dem 4-kernigen Mesobilirubinogen erhalten worden war (117),

deren Formulierung mit der ursprünglichen „Bilirubinsäure“-Formel nicht befriedigen konnte, war damit als Benzyliden-Verbindung (245) plausibel.




Entsprechend ist auch der Farbstoff der Ehrlich-Reaktion zu formulieren.

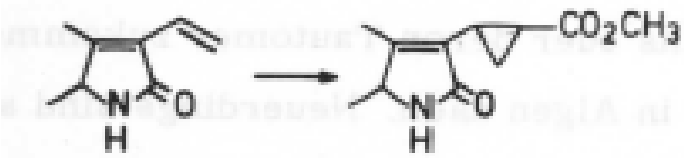
Die Xantho-Verbindung kondensiert dagegen mit Aldehyden und Ketonen zu linearen 4-kernigen gelben Verbindungen, die die Gmelin-Reaktion geben. Auch das Bauprinzip des Bilirubins, die lineare Verkettung durch 3 Kohlenstoff- Brückenatome, kam damit ans Licht. Der mit Formaldehyd daraus erhaltene symmetrische Farbstoff (245) (259) wurde voreilig für partialsynthetisches Mesobilirubin gehalten (299).

Die Identifizierung oder die Erkenntnis der Nichtidentität machte in der Bilirubinreihe länger zu schaffen als bei den Porphyrinen. Da diese Neo-Verbindungen aus den beiden Isomeren 16-17 bzw. 12-33 bestanden, mußten auch die Kondensationsprodukte Gemische von Isomeren sein.

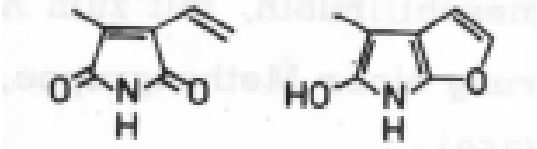
Die Anordnung der Seitenketten im Bilirubin blieb noch im unklaren (255) (256) solange das gesamte „Bilirubinsäure“-Gemisch noch nicht entwirrt war, denn die Annahme ihrer Einheitlichkeit hatte die weitere Annahme einer symmetrischen Substituenten-Anordnung zur Folge. Auch als die „Neobilirubinsäure“ aufgefunden war, hatte sich daran nichts geändert. Eine direkte Ableitung von der Ätioporphyrin-III-Reihe war damit unmöglich, doch der Gedanke einer weitgehenden Häminspaltung und biologischen Resynthese des Bilirubins war gar nicht abwegig, angesichts ähnlicher Biosynthesen.

Nachdem sich Diskrepanzen in den Eigenschaften, vor allem auch bei den Schmelzpunkten, synthetischer Bilirubinsäure 10 bzw. Xanthobilirubinsäure 14 mit den analytischen Verbindungen ergeben hatten, konnten alle in Betracht kommenden Verbindungen 10-17 übersichtlich synthetisiert werden und schließlich die schwierige Trennung und Identifizierung der Komponenten der „Bilirubinsäure“ erreicht werden, wobei Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt eine wichtige Bewährungsprobe bestanden.

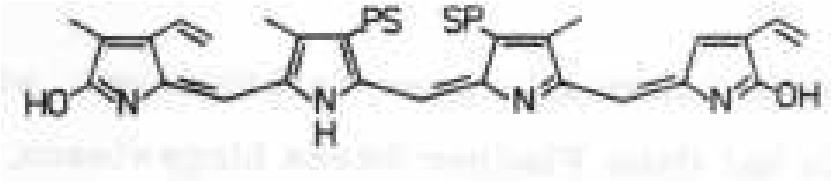
Mit der Existenz von 4 Spaltstücken war die unsymmetrische Anordnung der Substituenten im Bilirubin erwiesen, die Beziehung zum Kamin hergestellt, das durch oxydative Eliminierung der d-ms-Brücke und Eisenabspaltung ohne Umlagerungs-Reaktion Bilirubin geben sollte. Für Vinylgruppen im Bilirubin waren schon lange Anhaltspunkte, aber keine widerspruchfreien Beweise vorhanden. Erst spät gelang der einwandfreie Nachweis, daß 2 Vinylgruppen vorlagen, als die Diazoessigester-Reaktion zweifach gelang (464).




Erst mit diesem Befund war der ominöse „Nitritkörper“ als Vinylmethylmaleinimid entlarvt und die isomere Furan-Formel,



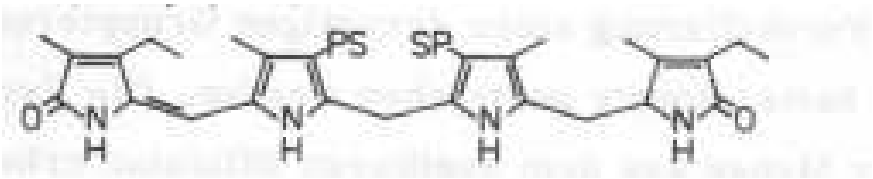

die auch zur Formulierung einer derartigen Gruppierung im Bilirubin geführt hatte, konnte gestrichen werden. Die Verbindung war in zu geringer Menge aus dem kostbaren Bilirubin erhalten worden (59) (136), um mit den verfügbaren Methoden aufgeklärt zu werden. Auch für die Gmelin-Reaktion: Gelbes Bilirubin → grüne Phase → blaue Phase → rote Phase → Gelb waren jetzt konkrete Vorstellungen möglich (350). Insbesondere die grüne Phase sollte als Dehydrierung zum 3-fach Methen einfach zu deuten sein.



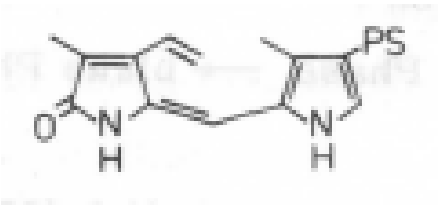

Eine glatte Dehydrierung war sehr schwierig zu erzielen, sie gelang zunächst am Mesobilirubin (350), dann am Bilirubin (449) mittels Chinon, das die Vinylgruppen intakt läßt.

Grüne Farbstoffe waren vielfach beobachtet worden, z. B. auf Eierschalen neben Porphyrin. R. Lemberg konnte das Uteroverdin isolieren, dem aufgrund der Fischer’schen Arbeiten obige Struktur des Biliverdins oder deren Tautomer zukommen sollte. Er wies Bilirubinoide in Algen nach. Neuerdings sind sie auch als Pigmente niederer Tiere gefunden worden.

Auch ein gelbes Dihydromesobilirubin, mit zum Äthyl hydrierten Vinylgruppen und Hydrierung einer Methengruppe, konnte jetzt gewonnen werden (306) (350).




Später konnte durch Resorcin-Schmelze des Bilirubins auch die der Xantho-neobilirubinsäure 16 entsprechende Vinyl-Verbindung gefaßt werden (425).

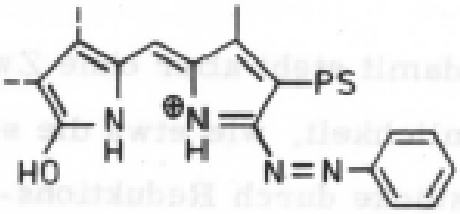



Die isomere Verbindung, entsprechend 17, entstand nicht; das erschwerte das Verständnis.

Auf Tautomeriemöglichkeiten all dieser Verbindungen, wie auch der Hydroxypyrrole hat Hans Fischer öfters hingewiesen, mit chemischen Methoden ließen sie sich nicht beweisen und die nötigen physikalischen Methoden fehlten damals noch. Diese Frage, die für das Konstitutionsproblem zweitrangig war, soll daher übergangen werden. Aufgrund der Darstellbarkeit einiger Oxypyrroläther bevorzugte H. Fischer die Hydroxypyrrolformel.

Im Zusammenhang damit steht aber ohne Zweifel auch manche chemische Eigentümlichkeit, wie etwa die schwierige Zerlegung in 1-kernige Bruchstücke durch Reduktions-Verfahren, die bei Dipyrrylmethenen ohne Hydroxygruppen leicht erfolgt. Derartige Verschiedenheiten im Verhalten je nach Substitution sind für die ganze Pyrrolreihe äußerst charakteristisch. Dieser Schwierigkeiten Herr zu werden, war nur die Fischer'sche Arbeitsweise geeignet: möglichst viele Methoden an allen verfügbaren Untersuchungsobjekten und an möglichst vielen Modellbeispielen anzuwenden. Niemals begnügte man sich mit einem Beispiel für eine Reaktion, alle Arbeitspläne waren in die Breite angelegt. Es war nicht seine Sache, mit wohl durchdachten, scharf gezielten Versuchen und mit einem Minimum an experimentellem Aufwand ein Ziel zu erreichen; diese Methode hätte auf dem Pyrrolgebiet versagen müssen.

Die letzten Einblicke in das Konstitutionsproblem des Bilirubins konnten erst nach langer synthetischer Vorarbeit gewonnen werden, die dann auch den Weg zur Synthese bereiteten. Eine besondere Reaktion der Bilirubinoide besitzt keine Parallele in der Porphyrin- und Chlorophyllreihe, die Spaltung durch Azokupplung. Diese Ehrlich-Hijmans van den Berg'sche Diazo-Reaktion des Bilirubins ist charakteristisch für alle Bilirubinoide mit $CH_2$ -Brücken. Für die Entstehung der roten Azofarbstoffe, die blaue Salze bilden,



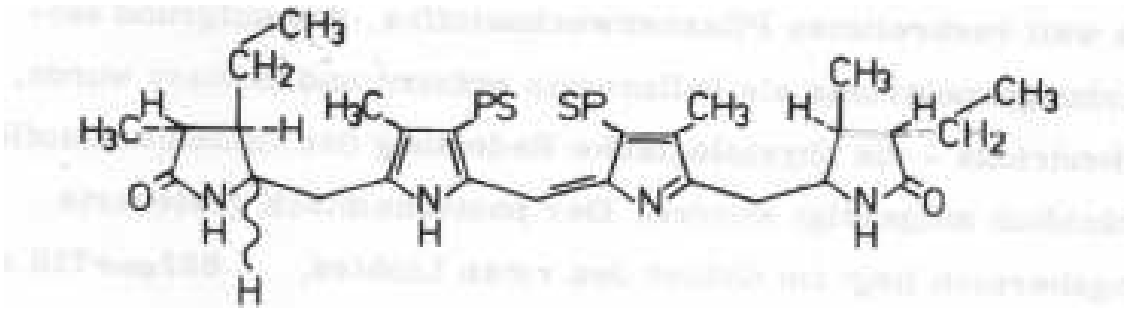

nahm H. Fischer primäre hydrolytische Spaltung unter Formaldehyd-Eliminierung nach Art der Resorcin-Spaltung oder der reduzierenden Spaltung an (350). Die Farbstoffe entstehen auch aus den Neoxantho-Verbindungen 16 und 17 (245). Diese Annahme ist sicher unzutreffend, es muß sich hier vielmehr um einen Angriff des sehr aktiven elektrophilen Azo-Reagens auf die ε-Verknüpfungsstelle der Pyrrolkerne von Dipyrrylmethanen handeln. Auch die erwähnte Spaltung des Mesobilirubinogens mit Benzaldehyd ist so zu deuten.

An der Erforschung des in seinem Institut von J. C. Watson isolierten Stercobilins beteiligte sich Hans Fischer mit der wichtigen Feststellung der optischen Aktivität (358) (365), während Bilirubin und Derivate inaktiv sind. Die Überführung in ein Porphyrin gelang mit Bromwasserstoff (365), vgl. auch (428). Die glatte Umwandlung in Glaukobilin durch

Behandeln mit konz. Schwefelsäure bewies die Gallenfarbstoffnatur. Aus optischer Aktivität und analytischer Zusammensetzung waren hydrierte Pyrrolkerne zu folgern.

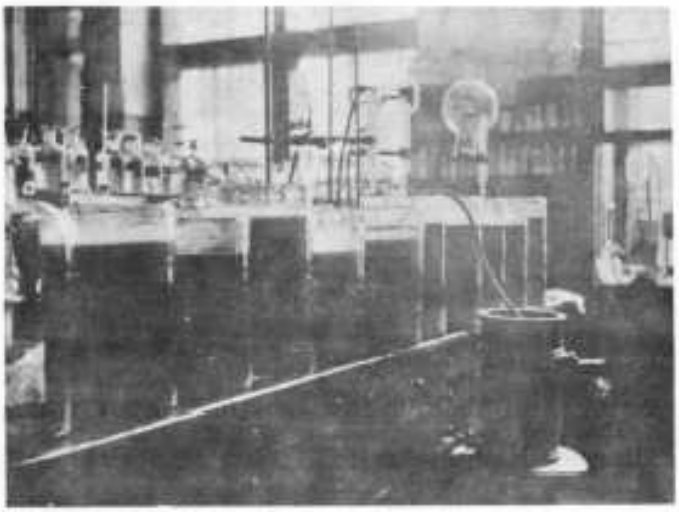
Da im Gegensatz zu Bilirubin, Mesobilirubin und dessen Leukoverbindung das Stercobilin nicht durch Azokupplung gespalten wird, sollten die beiden inneren Pyrrolkerne ein Dipyrrylmethen bilden mit modifizierten Pyrrolkernen als α-Substituenten. Die Konstitution ist schließlich durch J. C. Watson weitgehend geklärt worden.

Die unter Beteiligung einer großen Anzahl von Forschern aufgestellte Formel des Stercobilins konnte kürzlich von H. Plieninger durch die Synthese der racemischen Verbindung bestätigt werden (H. Plieninger und U. Lersch, Liebigs Arm. Chem. 698, 196 (1966).




Auch um das Problem bilirubinoider Stoffe, Pentdyopent, in pathologischem Harn, die sich durch reduktive Umwandlung in einen roten Farbstoff mit markanter Absorption bei 525 mfi erkennen lassen, B. J. Stockvis-K. Bingold, hat sich Hans Fischer auf seine Weise bemüht; eine große Anzahl von Porphyrinen und zahlreiche Pyrrolderivate wurden vergleichend überprüft (393) (443), viele davon mit positivem Befund. In diesem Fall mußte man sich mit Modell-Reaktionen begnügen, da das eigentliche „Propentdyopent“ nicht in einer zur Isolierung ausreichenden Menge zur Verfügung stand. Nach den Modell-Versuchen handelt es sich um eine Beteiligung von Brückenatom und Pyrrol-α-Stellung. Siehe dazu spätere Arbeiten von H. v. Dobeneck.

Zur Kenntnis der komplizierten Farberscheinung.en in der Bilirubinreihe und der biologischen Folgeprodukte sind von W. Siedel und H. v. Dobeneck in der Folgezeit wertvolle Beiträge geleistet worden. In neuerer Zeit ist durch Auffindung des lichtsensiblen Phytochroms - eines weit verbreiteten Pflanzenwuchsstoffes, das aufgrund seines Wirkungsspektrums als Biliprotein erkannt und isoliert wurde, S. B. Hendricks - die physiologische Bedeutung der Gallenfarbstoffe nachdrücklich aufgezeigt worden. Der photochemisch gesteuerte Wirkungsbereich liegt im Gebiet des roten Lichtes, A. 662 - 730 mμ

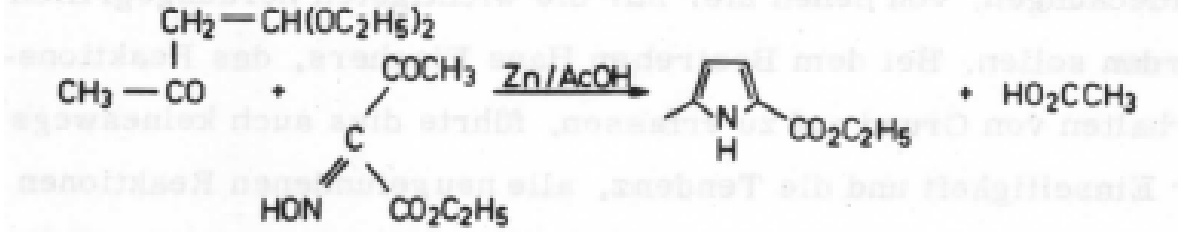


# 8. Ein- und mehrkernige Pyrrole

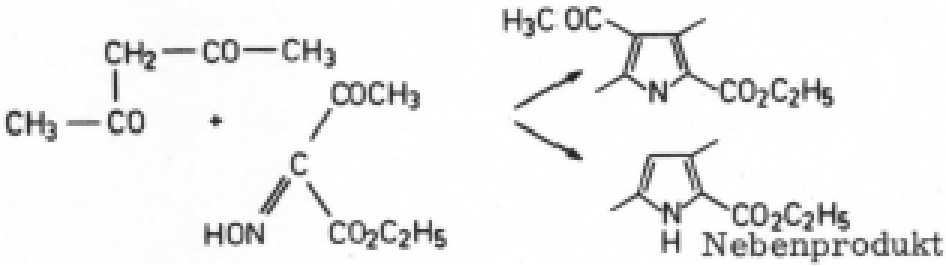
Alle Arbeiten auf diesem Gebiet sind auf die Konstitutionsermittlung und Synthese der natürlichen Pyrrolfarbstoffe ausgerichtet. Trotz dieser Einschränkung ergab sich auch hier eine Fülle von Entdeckungen, von denen hier nur die wichtigsten herausgegriffen werden sollen. Bei dem Bestreben Hans Fischers, das Reaktionsverhalten von Grund auf zu erfassen, führte dies auch keineswegs zur Einseitigkeit und die Tendenz, alle neu gefundenen Reaktionen stets an einem größeren Material zu überprüfen, ergab eine Fülle von Erkenntnissen, die sorgfältig registriert wurden, auch wenn sie zunächst zu seinen großen Zielsetzungen keinen unmittelbaren Zusammenhang erkennen ließen. Einige Unvollständigkeiten und Unstimmigkeiten sind aufgrund späterer Befunde korrigiert worden.

## 8.1. Fischer-Fink'sche Pyrrolsynthese

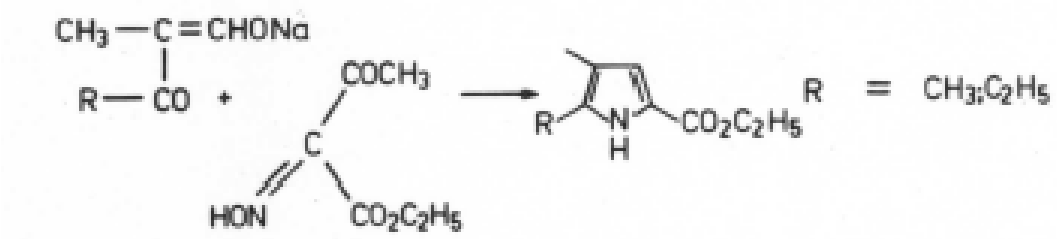
Beim Versuch Acetessigaldehyd-acetal als Komponente einer Knorr'schen Pyrrol -Synthese einzusetzen, wurde eine ganz unerwartete neuartige Pyrrolsynthese gefunden (483) (494).



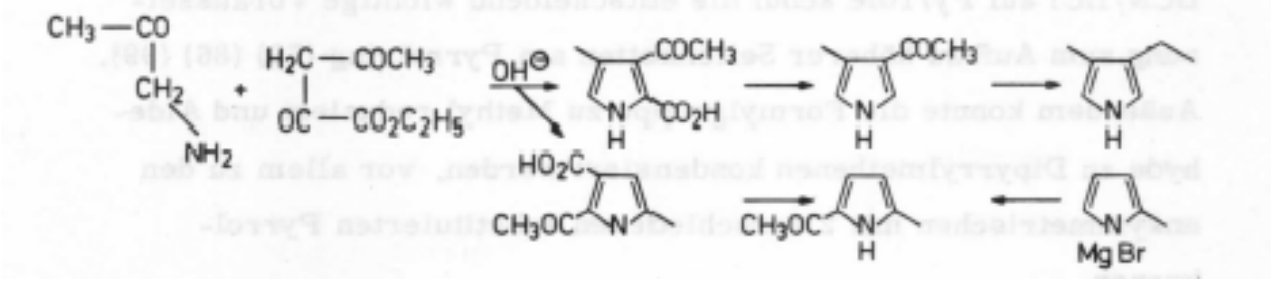

Die Ausbeute ist mäßig, aber da sich Glykokollester, der formal betrachtet entstehen könnte, nur spurenweise zum Pyrrol umsetzen ließ, ist er nicht als Zwischenprodukt anzunehmen. Als Nebenreaktion konnte der gleiche Syntheseverlauf auch bei der altbekannten Knorr'schen Methode nachgewiesen werden.



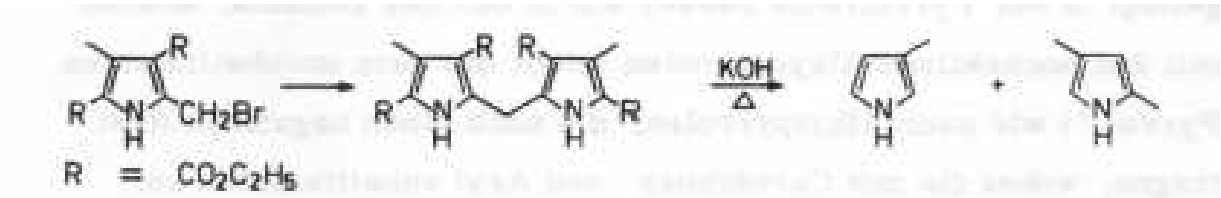

Oxymethylenaceton gab bei diesem Verfahren kein Pyrrol, wohl aber die stabileren Homologen.



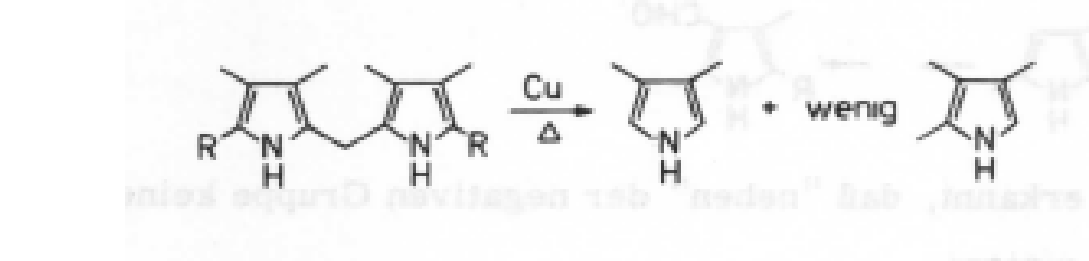
Die Klärung des Syntheseverlaufs von Varianten der Knorr'schen Synthese bot schwierige Probleme (186) (251), die durch systematische, unabhängige Darstellung der decarboxylierten Vergleichs-Substanz gemeistert wurden.



In Sonderfällen wurde die präparative Darstellung schwerzugänglicher Pyrrole sogar über leicht zu gewinnende zweikernige Derivate vorgenommen (352).



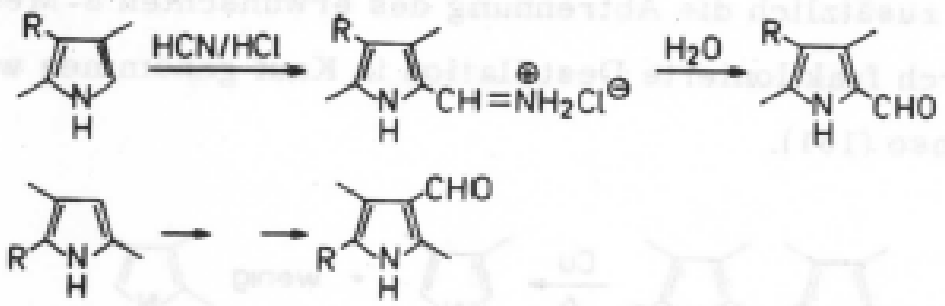
wobei noch zusätzlich die Abtrennung des erwünschten ß-Methylpyrrols durch fraktionierte Destillation in Kauf genommen werden mußte; ebenso (161).



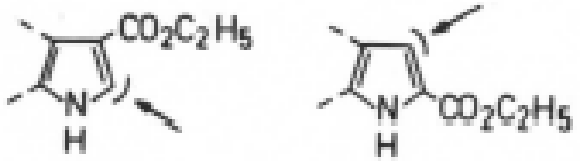
## 8.2. Pyrrolaldehyde

Die Übertragung der Gattermann'schen Aldehydsynthese mit HCN/HCl auf Pyrrole schuf die entscheidend wichtige Voraussetzung zum Aufbau höherer Seitenketten am Pyrrolring (79) (86) (99). Außerdem konnte die Formylgruppe zu Methyl reduziert und Aldehyde zu Dipyrrylmethenen kondensiert werden, vor allem zu den unsymmetrischen mit 2 verschiedenen substituierten Pyrrolkernen.

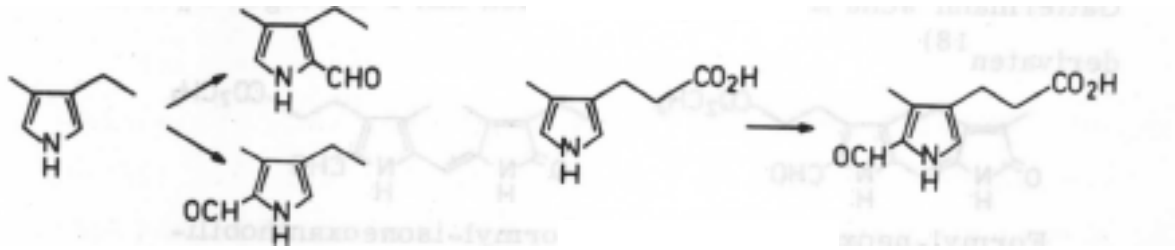
Die Methode, in der Ausführungsweise nach Fischer-Zerweck, gelingt in der Pyrrolreihe besser als in der des Benzols, sowohl mit den hochaktiven Alkylpyrrolen (nicht mit dem unsubstituierten Pyrrol!) wie auch Alkylpyrrolen, die noch einen negativen Rest tragen, wobei die mit Carbäthoxy- und Acyl-substituierten am wichtigsten waren



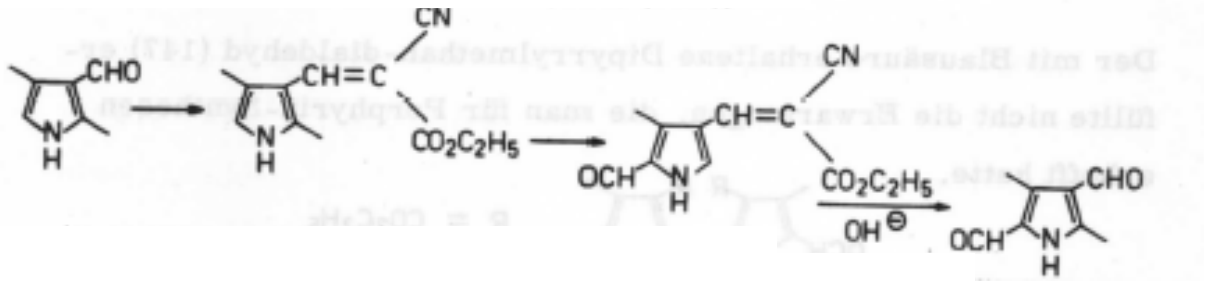

Klar wurde erkannt, daß „neben“ der negativen Gruppe keine Substitution eintrat.



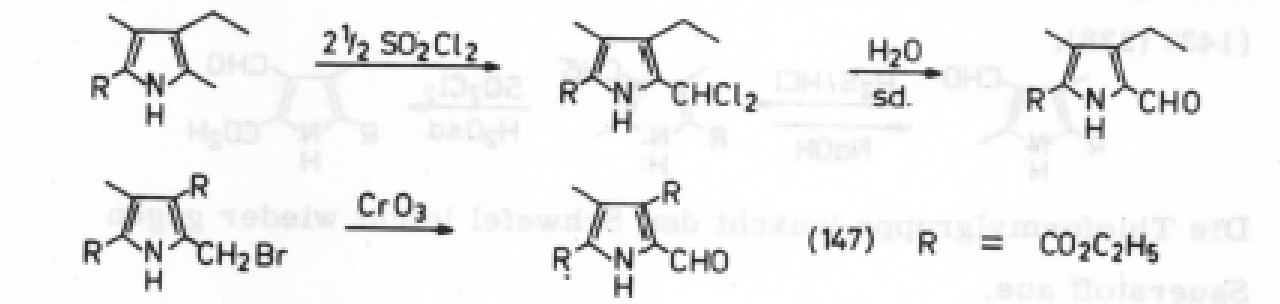

Opsopyrrol gibt ein Gemisch von Aldehyden (406), während Opsopyrrolcarbonsäure einheitlich reagiert (177).



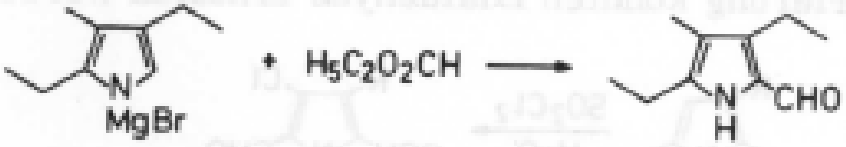

Auch in der Indolreihe gelang die Aldehydsynthese (97). Die Einführung einer zweiten Aldehydgruppe nach der Gattermann’schen Methode gelang nicht, wohl aber nach Kondensation, worauf die Rückspaltung Dialdehyd lieferte (187) (193).



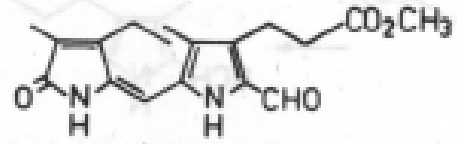

Von Wichtigkeit ist noch der Abbau α-ständiger Methylgruppen zu Aldehydgruppen, vor allem auf dem Weg der Halogenierung (148) (186)



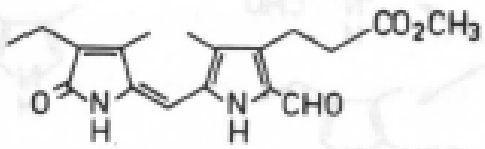

Auch die Synthese auf dem Weg der Grignard-Reaktion ist möglich (296).




Nicht allgemein, sondern nur im besonderen Fall gelingt die Gattermann'sche Aldehydsynthese auch mit 2-kernigen Pyrrol- denvaten (18)




Formyl-neoxanthobilirubinsäurcmethylester

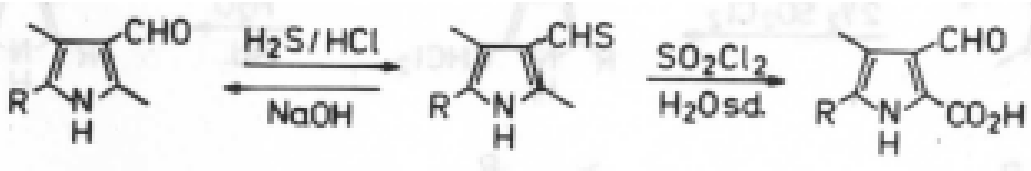



Formyl-isoneoxanthobilirubinsäuremethylester

Die Reaktion ist für die Synthese unsymmetrisch aufgebauter Bilirubinoide von größter Bedeutung.

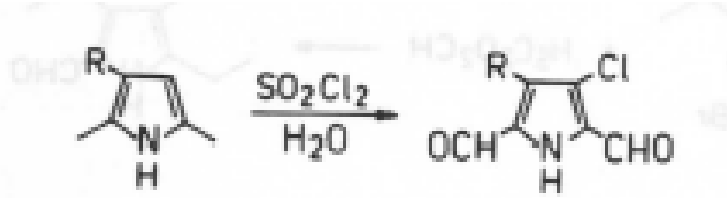
Der mit Blausäure erhaltene Dipyrrylmethan-dialdehyd (147) erfüllte nicht die Erwartungen, die man für Porphyrin-Synthesen erhofft hatte.

Auch gelang die Umsetzung von Aldehyd zu Thioaldehyd mit H2S (143) (238).




Die Thioformylgruppe tauscht den Schwefel leicht wieder gegen Sauerstoff aus.

Auch durch Chlorierung konnten Dialdehyde erhalten werden (186) (227).

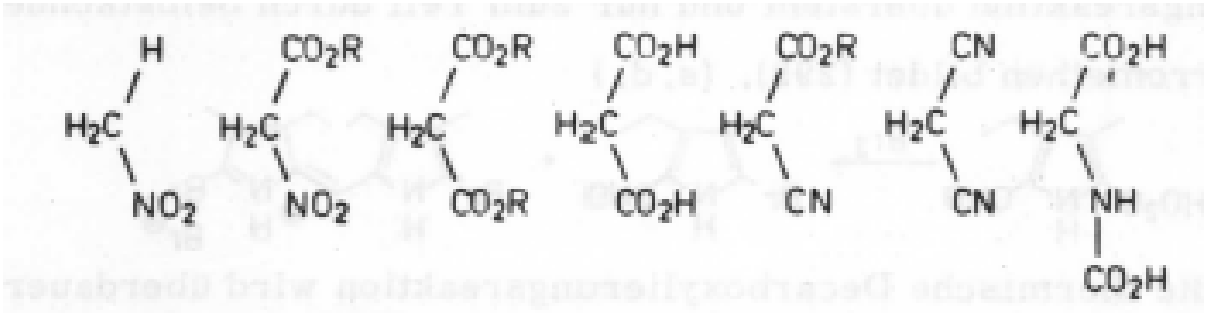



## 8.3. Reaktionen der Pyrrolaldehyde

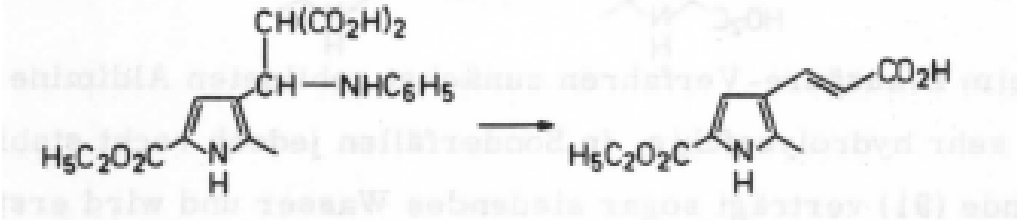
Die Aldehyde sind geruchlos (abgesehen von denen N-substituierter Alkylpyrrole) und kristallisiert. Nach P. Pratesi sind sie Dirnere. Sie geben keine Reaktion mit Fuchsin-schwefliger Säure, reagieren aber mit allen gebräuchlichen Aldehyd-Reagentien, doch konnten keine Hydroxamsäuren gewonnen werden, ebensowenig Bisulfitverbindungen und Acetale.

Die Kondensation der Aldehyde ist für den Aufbau von Seitenketten am Pyrrolkern von größter Bedeutung sowie zur Synthese der Pyrromethene. Allgemeingültig ist die Reaktion mit aktiven Methylengruppen, die meist mit Basen als Katalysator durchgeführt worden ist (86) (99) (109).

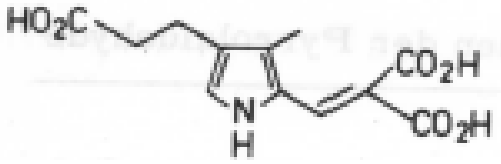
Vor allem mit den folgenden Verbindungen wurde kondensiert:



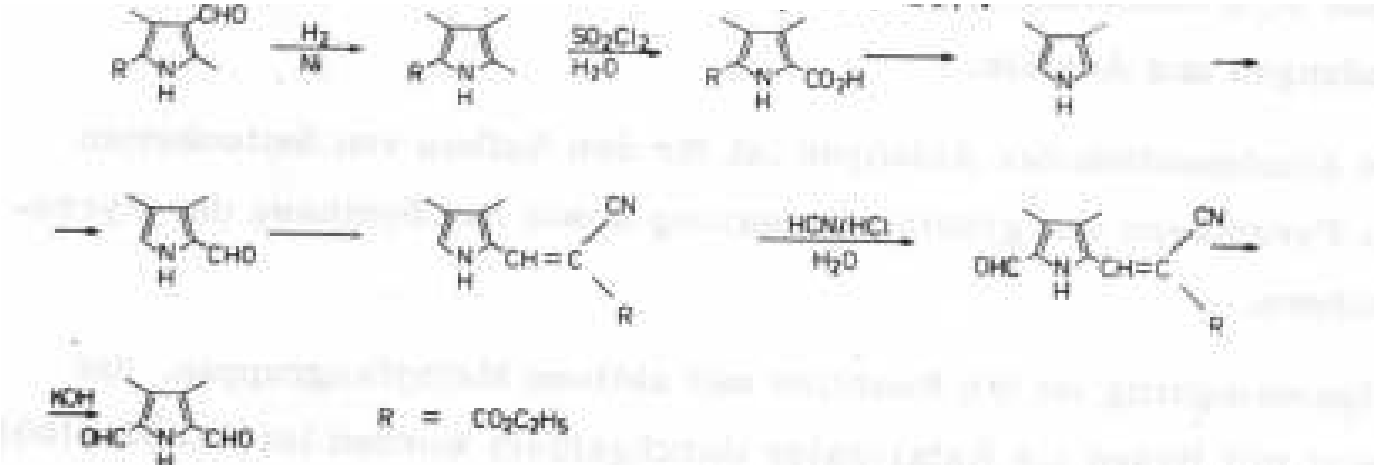

Bei der Umsetzung mit Anilin wurde eine Zwischenverbindung



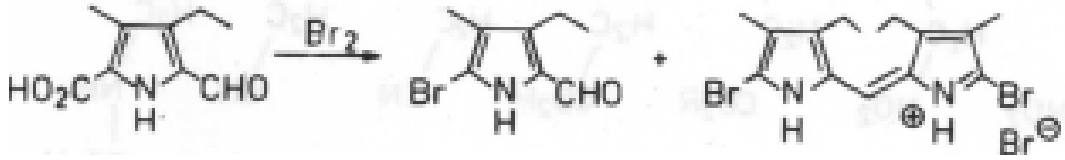

gefaßt (271), ein Zeichen, daß die Reaktion hier über die Schiff'sche Base verlaufen dürfte. In einem Fall unterblieb die Decarboxylierung (321).



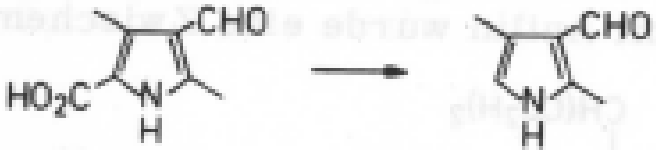
Die Kondensationsreaktion erwies sich als reversibel, mit Alkalien behandelt sind mehrfach die Ausgangsaldehyde zurückgebildet worden (271). Da die direkte Einführung einer zweiten Aldehydgruppe sich als undurchführbar erwies, konnten so indirekt auch Dialdehyde erhalten werden. Dafür noch ein Beispiel (410):



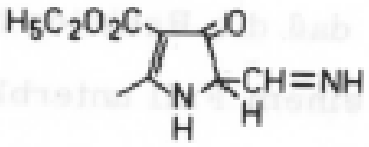
Bemerkenswert ist die Tatsache, daß eine Aldehydgruppe die Bromierungsreaktion übersteht und nur zum Teil durch Selbstkondensation Pyrromethen bildet (299).



Auch die thermische Decarboxylierungsreaktion wird überdauert (87).

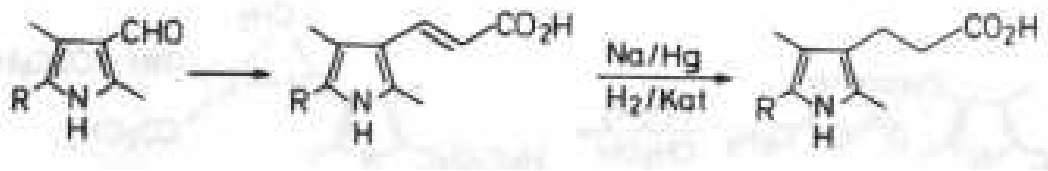


Die beim Blausäure-Verfahren zunächst gebildeten Aldimirie sind meist sehr hydrolysefähig, in Sonderfällen jedoch recht stabil. Das Folgende (91) verträgt sogar siedendes Wasser und wird erst durch heiße Lauge zerlegt

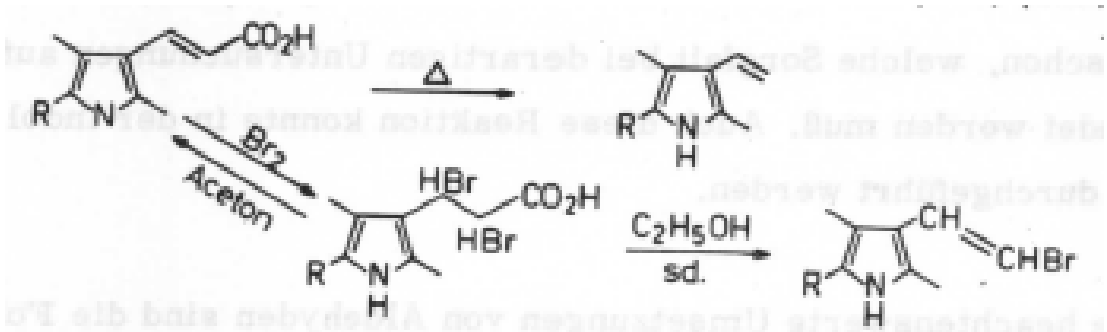


## 8.4. Seitenketten-Aufbau durch Kondensation von Pyrrolaldehyden

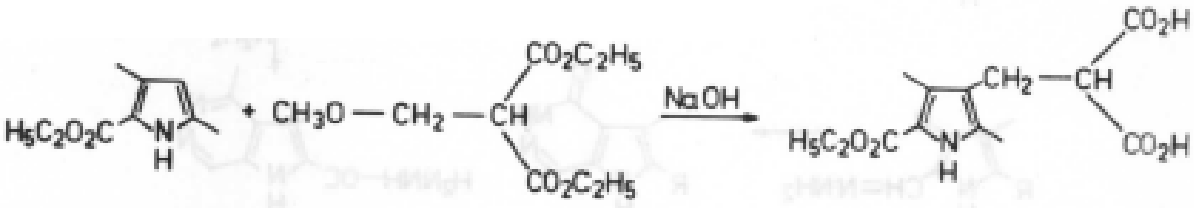
Besonders wichtig war der Aufbau der ß-Propionsäure-Seitenkette (111).



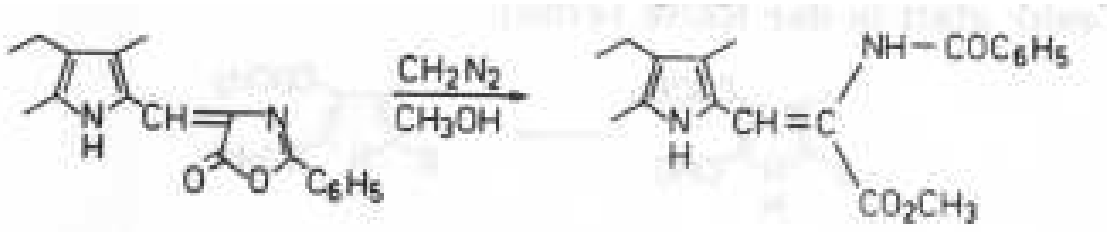

Auch Vinylverbindungen konnten so erhalten werden (141) (240).




Ester- und Nitrilgruppen der Seitenkette erwiesen sich stets als viel lejichter verseifbar wie die kernbeständigen Gruppen (187). Der Aufbau der Propionsäureketten konnte aber auch in sehr eleganter Weise anders vollzogen werden (131).

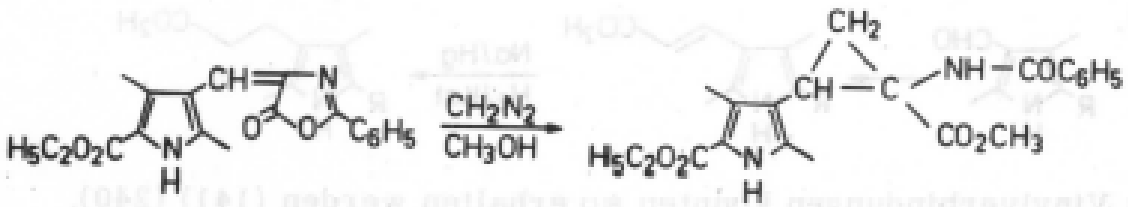



Die aus den Pyrrolaldehyden leicht erhältlichen Azlactone konnten in Analogie zu einer Spaltung des isocyclischen Rings im Chlorophyll leicht mit Diazomethan/ Methanol gespalten werden (390),



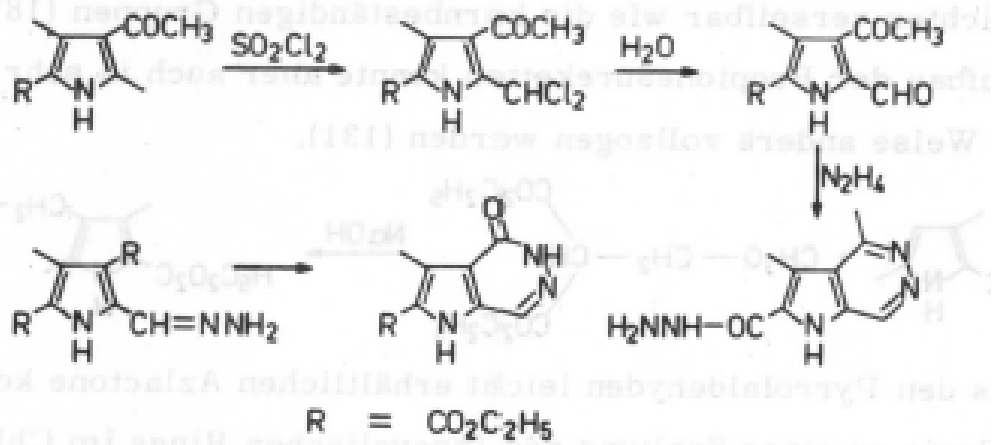

während sie bei der Verseifung sich als sehr resistent erwiesen hatten. Die neue Reaktion konnte auch auf die Benzol- und Indol-reihe übertragen werden.

Die unvorhergesehene Folge-Reaktion:



zeigt schon, welche Sorgfalt bei derartigen Untersuchungen aufgewendet werden muß. Auch diese Reaktion konnte in der Indolreihe durchgeführt werden.

Einige beachtenswerte Umsetzungen von Aldehyden sind die Folgenden (289) (293).

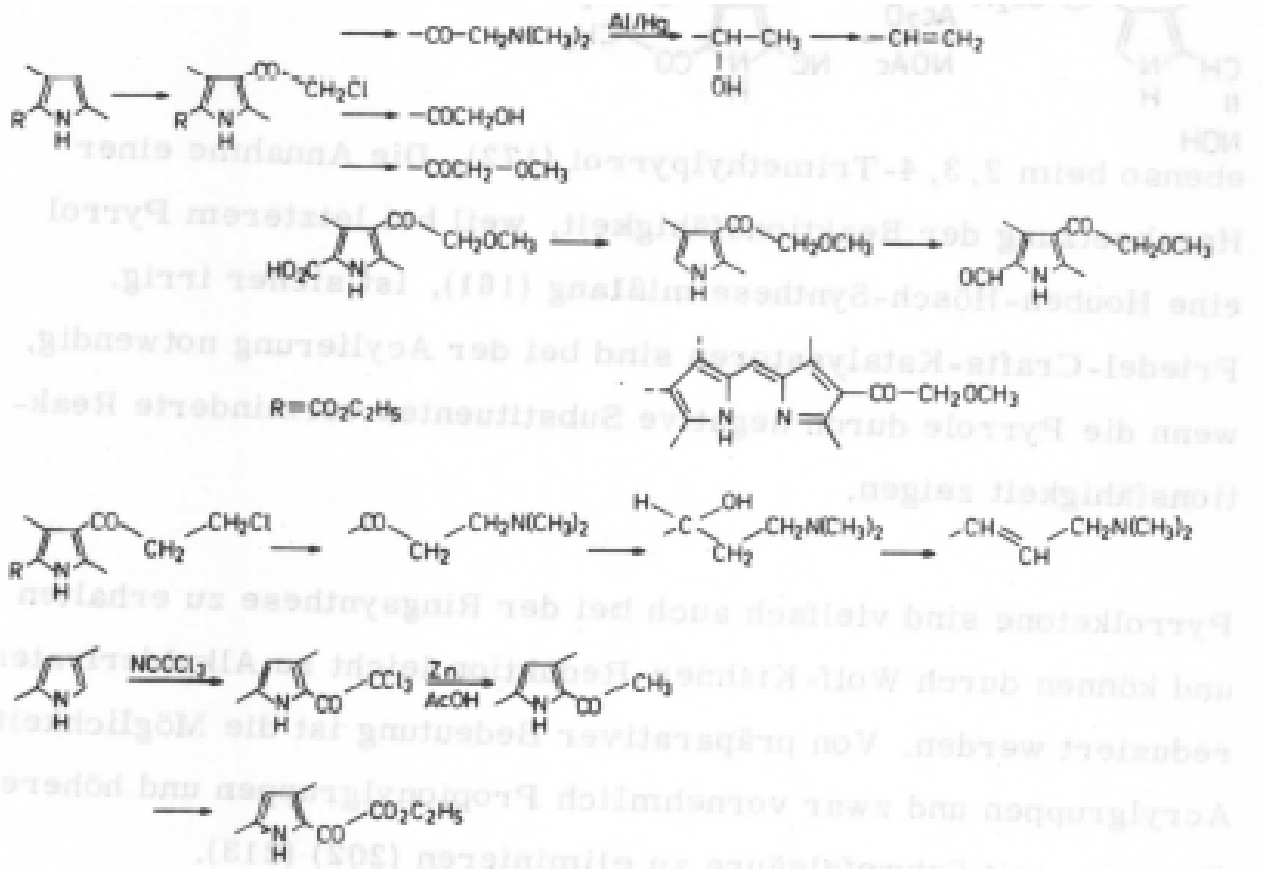


Die Oxydation von Aldehyden mit Silberoxyd in Alkohol-Wasser gelang sehr glatt in der Kälte (470c).

## 8.5. Pyrrolketone

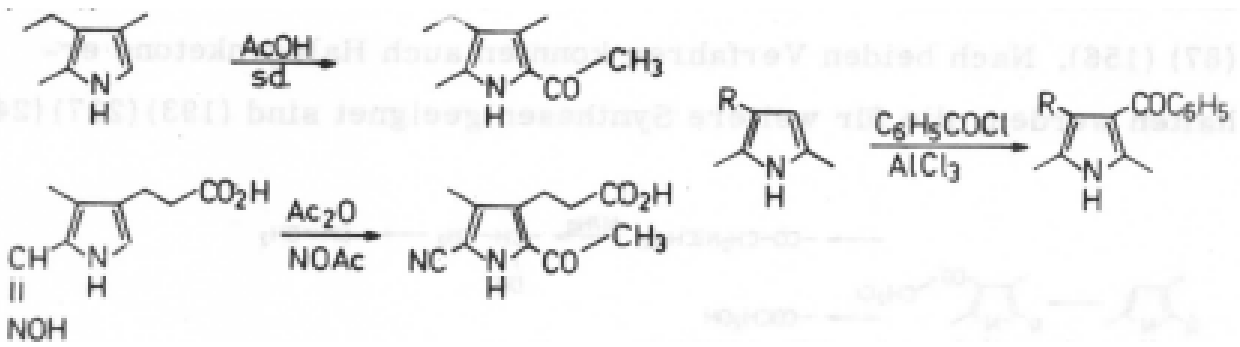
In gleicher Weise wie bei den Aldehyden wurde auch die Houben-Hösch'sche Ketonsynthese mit Nitril-Chlorwasserstoff auf Pyrrolderivate übertragen (83) (95).

Hier stand auch die Friedel-Craft'sche Synthese zur Verfügung (87) (156). Nach beiden Verfahren konnten auch Halogenketone erhalten werden, die für weitere Synthesen geeignet sind (193) (227) (248).



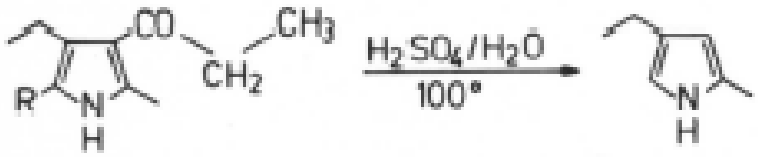
Die Friedel-Craft'sche Synthese gelang besser in ß-Stellung, weil bei α-Substitution mehr Komplikationen eintraten (158); dabei bewährte sich $SnCl_2$ als Katalysator (492).

Die Reaktionsfähigkeit des Kryptopyrrols ist so groß, daß bereits mit siedendem Eisessig ohne Katalysator Acetylierung erfolgt (248) (288),

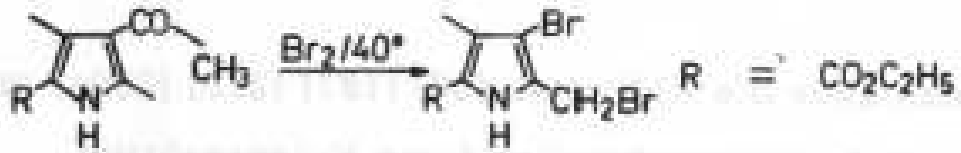


ebenso beim 2,3,4-Trimethylpyrrol (172). Die Annahme einer Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit, weil bei letzterem Pyrrol eine Houben-Hösch- Synthese mißlang (161), ist sicher irrig. Friedel-Crafts-Katalysatoren sind bei der Acylierung notwendig, wenn die Pyrrole durch negative Substituenten verminderte Reaktionsfähigkeit zeigen.

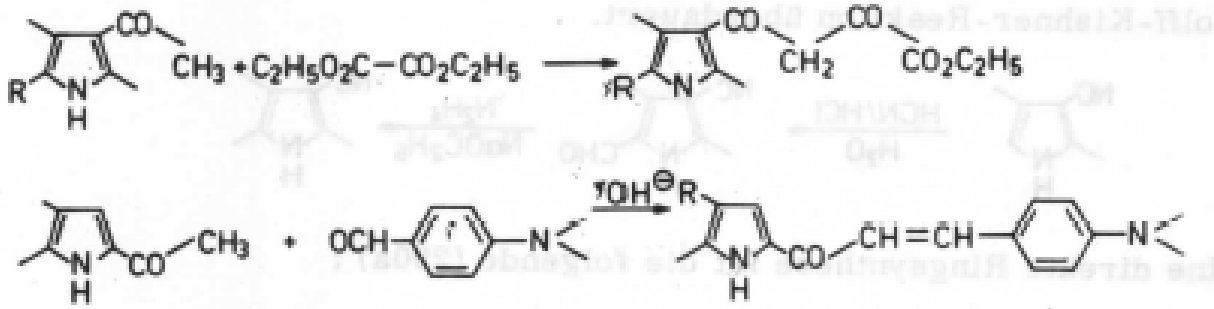
Pyrrolketone sind vielfach auch bei der Ringsynthese zu erhalten und können durch Wolf-Kishner-Reduktion leicht zu Alkylderivaten reduziert werden. Von präparativer Bedeutung ist die Möglichkeit, Acrylgruppen und zwar vornehmlich Propionylgruppen und höhere Gruppen, mit Schwefelsäure zu eliminieren (202) (213).



Auch Brom ersetzt häufig den Acylrest (66) (112) (148).



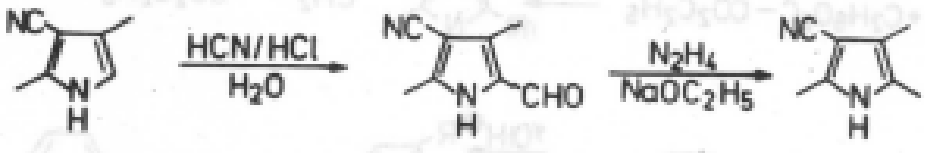
Ester-Kondensation ist möglich (104), ebenso Aldol-Reaktion (251).



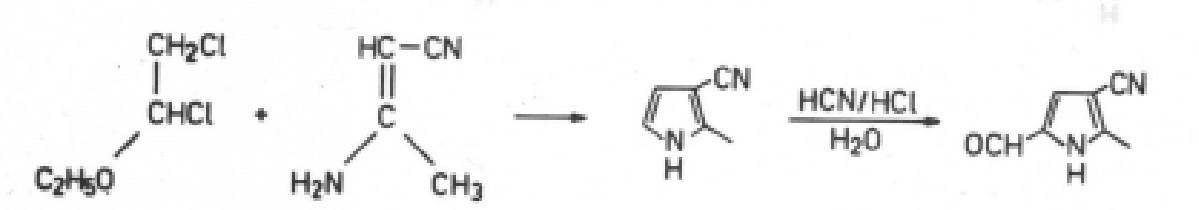
## 8.6. Pyrrolcarbonsäure-Derivate

Nitrile erhielt man über die Aldoxime (86) (187) (228) (290a) und ringsynthetisch mit Acetessigsäureamid und Folgereaktion.

Die am Pyrrolkern sitzende Cyangruppe ist sehr schwer verseifbar und so inaktiv, daß sie sogar die Aldehyd- Synthese und die Wolff-Kishner-Reaktion überdauert.



Eine direkte Ringsynthese ist die folgende (290a):



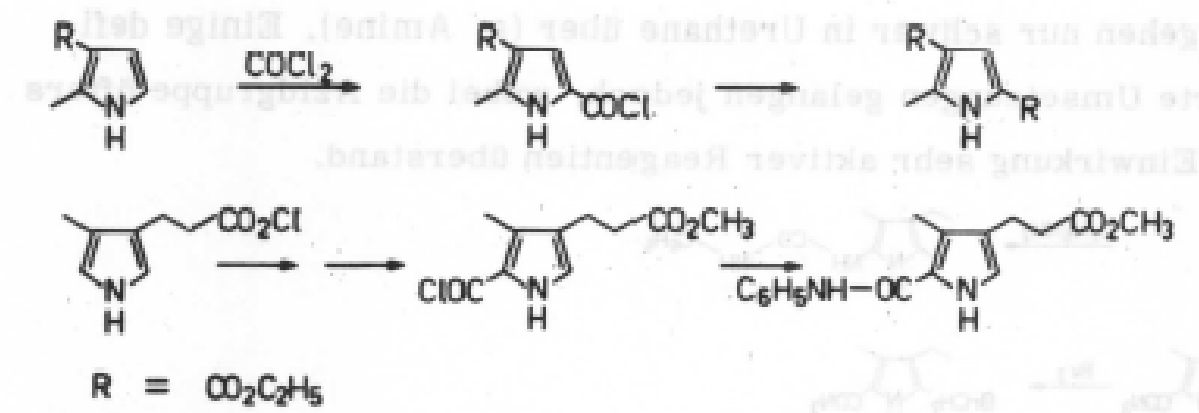
Die Pyrrolcarbonsäureestergruppen sind reaktionsträge, Grignard-Reagens wirkt kaum ein (81). Bei der alkalischen Verseifung werden zunächst α-Gruppen angegriffen, während konz. Schwefelsäure zunächst ß-Gruppen verseift (141).

Die Reaktionsfolge:

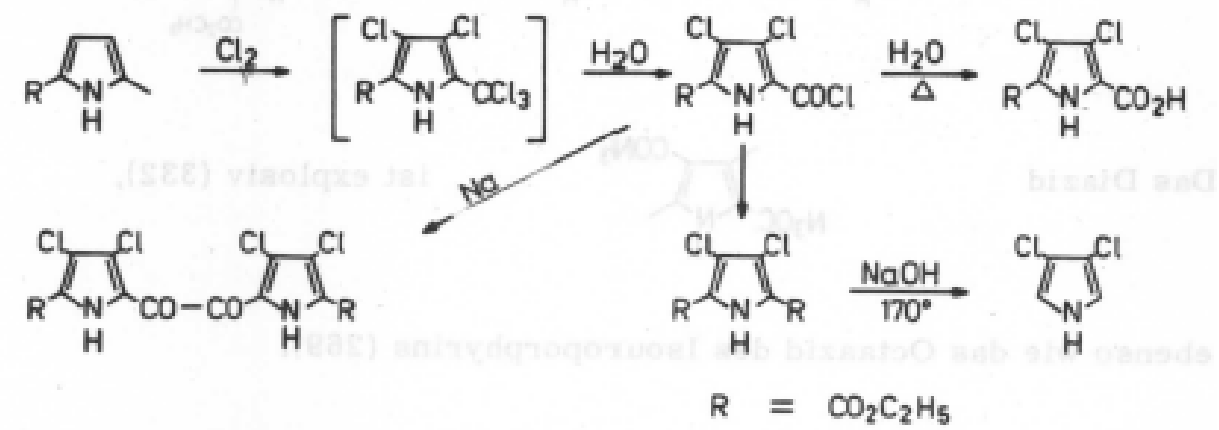
wurde für H. Fischer industriell im 100 kg-Maßstab ausgeführt.

## 8.7. Carbonsäurechloride

Die Säurechloride von Pyrrolcarbonsäuren wurden nur gelegentlich als kristallisierende, empfindliche Zwischenprodukte hergestellt (260) (271) (303).



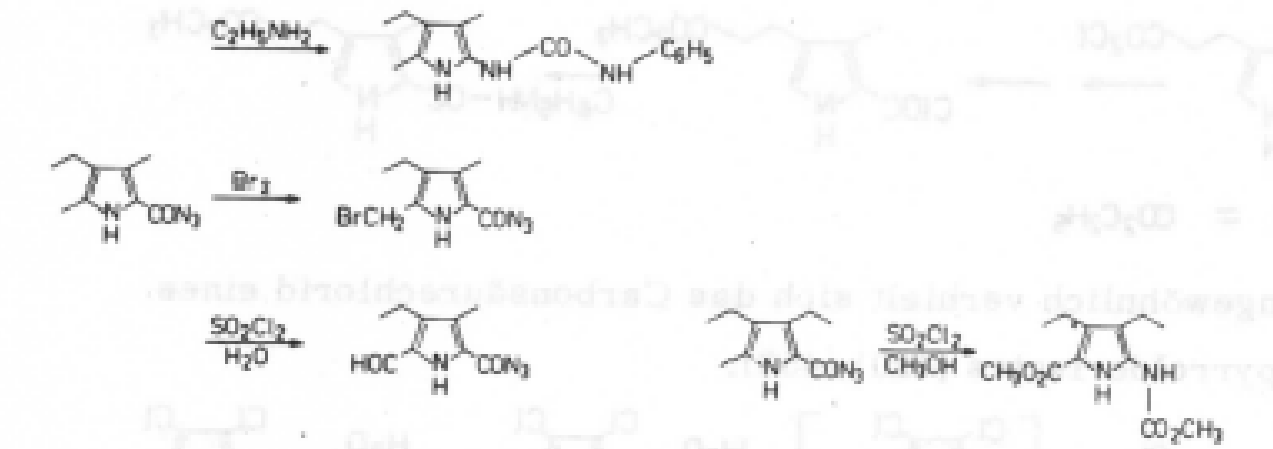
Recht ungewöhnlich verhielt sich das Carbonsäurechlorid eines Dichlorpyrrolderivates (420) (458).



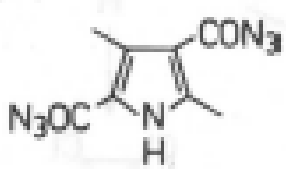

Während die Trichlormethylverbindung leicht hydrolysiert wurde, war das Säurechlorid recht stabil und konnte mit Natrium sogar zum Diketon umgesetzt werden.

## 8.8. Carbonsäure- Hydrazide und Azide

Die auf dem Weg der Curtius'schen Methode erhaltenen Carbonsäureazide (226) (269) (435) (432) erwiesen sich als recht stabile Stoffe, deren Reaktionen nicht in allen Einzelheiten geklärt wurden Sie gehen nur schwer in Urethane über (s. Amine). Einige definierte Umsetzungen gelangen jedoch, wobei die Azidgruppe öfters die Einwirkung sehr aktiver Reagentien überstand.



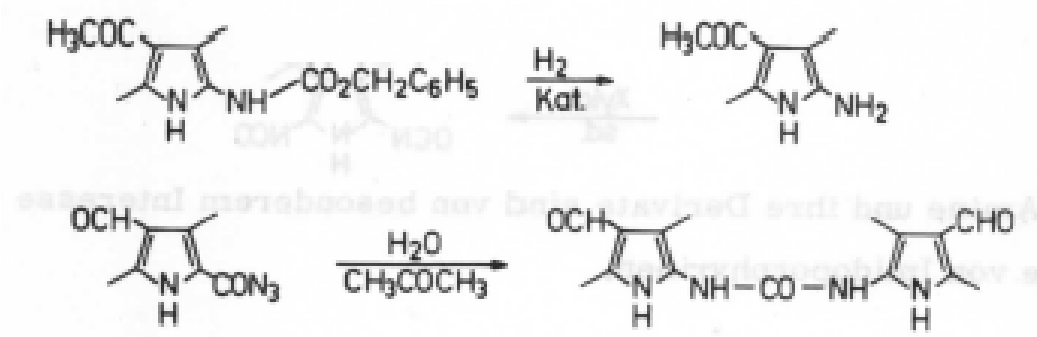

Das Diazid ist explosiv (332)



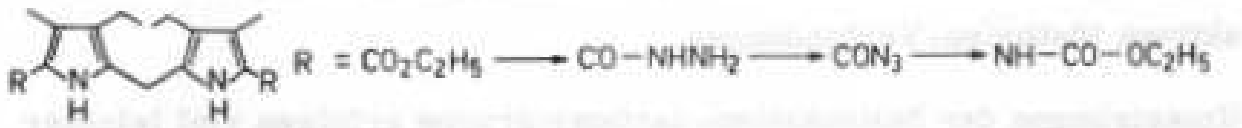
ebenso wie das Octaazid des Isouroporphyrins (269).

Bei der Urethan-Bildung, durch langes Kochen mit den Alkoholen, erhielt man mehrfach Verbindungen mit einem Mehr an einem O-Atom, vermutlich durch Autoxydation, deren Deutung nicht gelang (226) (332) (383) (432) (435)

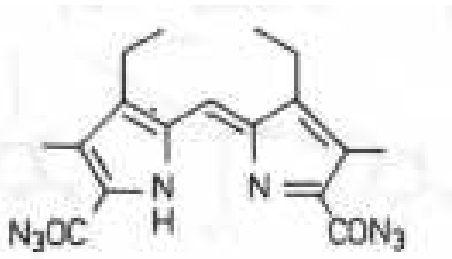
Durch Verkochen mit Alkoholen erhaltene Urethane konnten nicht zu Pyrrylaminen gespalten werden, das gelang erst durch die katalytische Hydrierung eines Benzylurethans (332). Ein Dipyrrylharnstoff entstand auf normalem Weg.



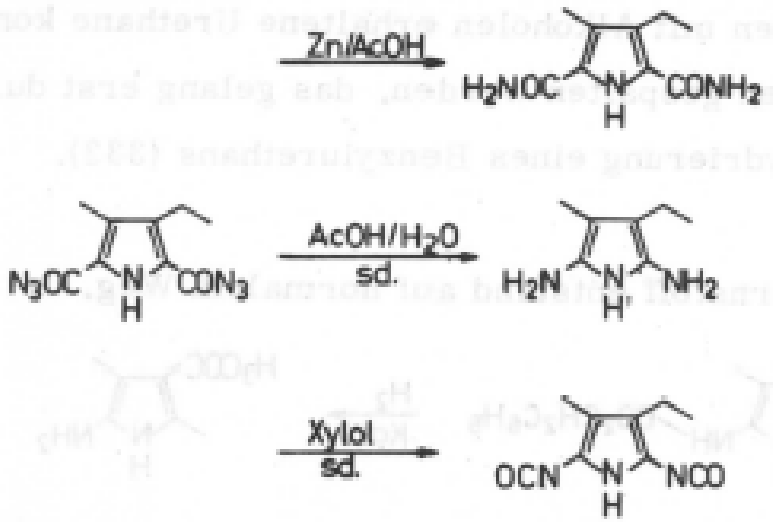

Während die Überführung von Estergruppen im Dipyrrylmethen zu Hydraziden nicht gelang, konnte die Reaktion bei Dipyrrylmethanen durchgeführt werden, (441) ebenso die Folgereaktionen.




Das Bisazid konnte mit Brom zum Dipyrrylmethen dehydriert werden.



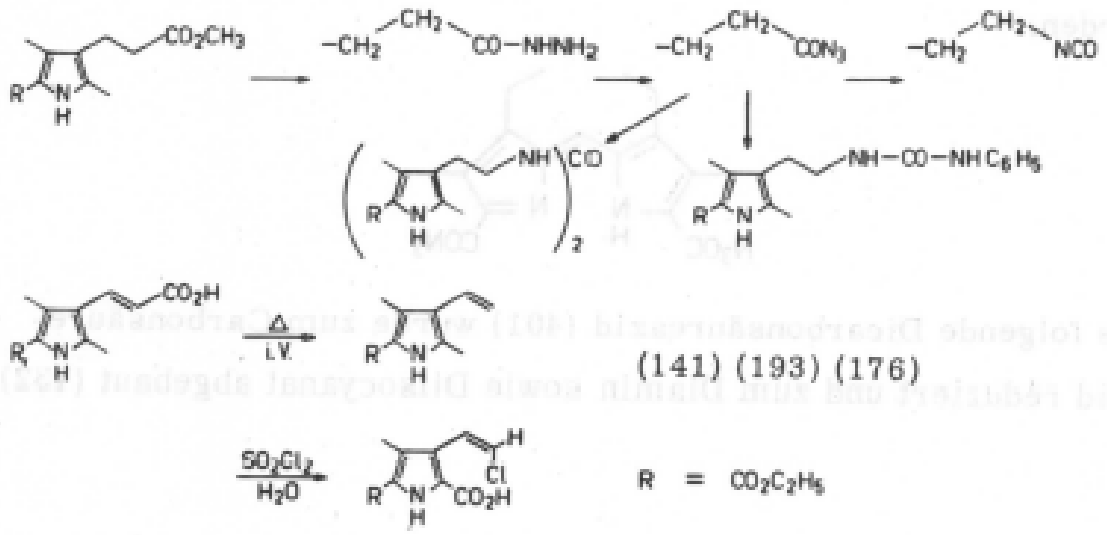

Das folgende Dicarbonsäureazid (401) wurde zum Carbonsäureamid reduziert und zum Diamin sowie Diisocyanat abgebaut (432).



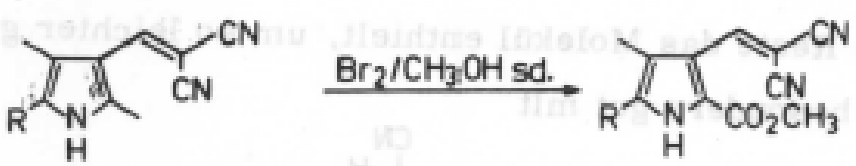

Die α-Amine und ihre Derivate sind von besonderem Interesse zur Synthese von Imidoporphyrinen.

## 8.9. Carbonsäurederivate der Seitenketten

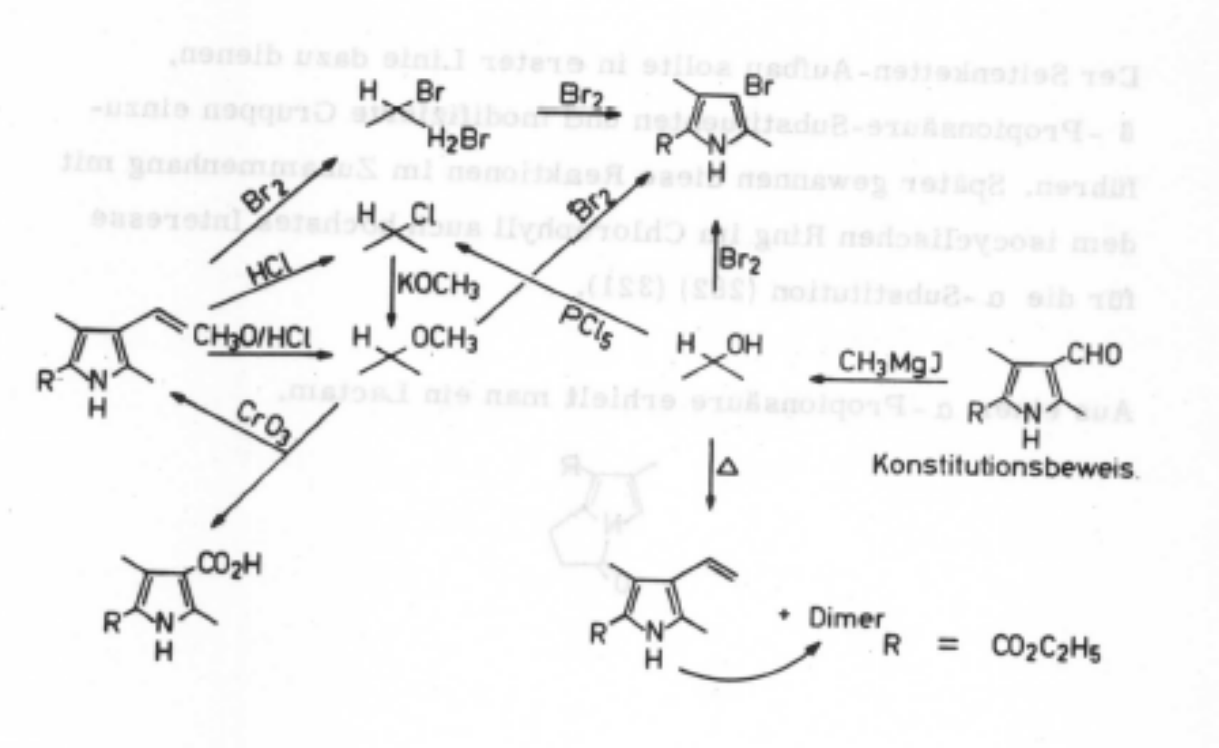
Nitrile sind in größter Zahl erhalten worden (109) (226) (238), vor allem durch Kondensation der Pyrrolaldehyde mit entsprechenden aktiven Methylen-Verbindungen. Umsetzungen der Seitenketten-carboxylgruppe erfolgen viel leichter als solcher am Pyrrolkern.



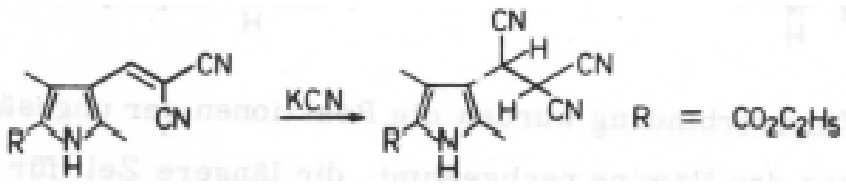

Spezielle Substituenten des Pyrrolkerns können auch Anlaß zu besonderen Reaktionen geben (238).



Mit der Vinylverbindung wurden die Reaktionen der ungesättigten Seitenketten des Hämins nachgeahmt, die längere Zeit für verschieden gehalten worden waren, nämlich als Vinyl und Acetylenyl formuliert wurden.



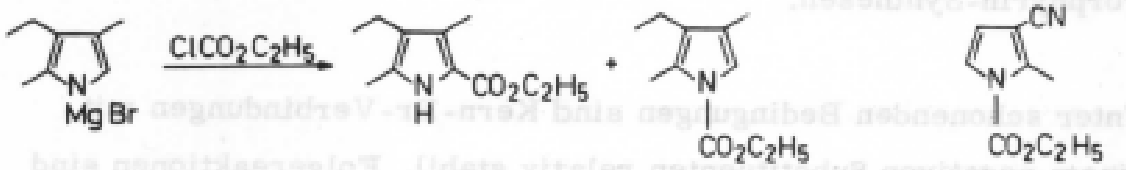

Die Reaktionen verliefen im Prinzip wie am Hämin, waren aber noch schwieriger in der Durchführung (193). An Pyrrol-acrylsäurederivate konnte HCN angelagert werden (279), dabei war die Gesamtheit der Substituenten sehr wesentlich.



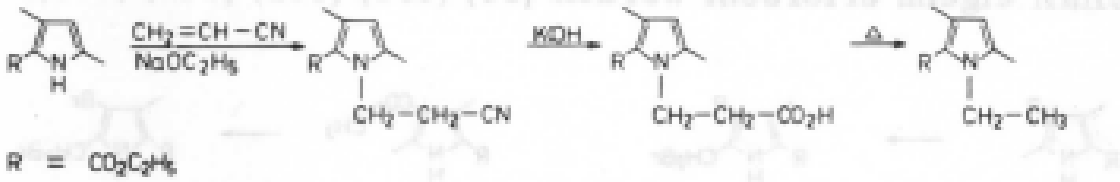

Das Trinitril hat saure Eigenschaft, ist titrierbar und mit alkoholischer HCl partiell verseifbar. Der Seitenketten-Aufbau sollte in erster Linie dazu dienen, ß-Propionsäure-Substituenten und modifizierte Gruppen einzuführen. Später gewannen diese Reaktionen im Zusammenhang mit dem isocyclischen Ring im Chlorophyll auch höchstes Interesse für die a-Substitution (282) (321). Aus einer α-Propionsäure erhielt man ein Lactam.

## 8.10. Substitution am Pyrrol-N

Als Nebenprodukte der präparativ wichtigen Grignard-Synthese von Carbonsäureestern mit Chlorameisensäureester wurden gelegentlich N-Derivate nachgewiesen (293); in einem Fall auch als einziges Reaktionsprodukt (290a).



Eine N-Substitution erfolgte statt der erstrebten Einführung von Propionsäuregruppen (497) in ß-Stellung durch Addition von Acrylnitril mit Alkoholat als Katalysator.

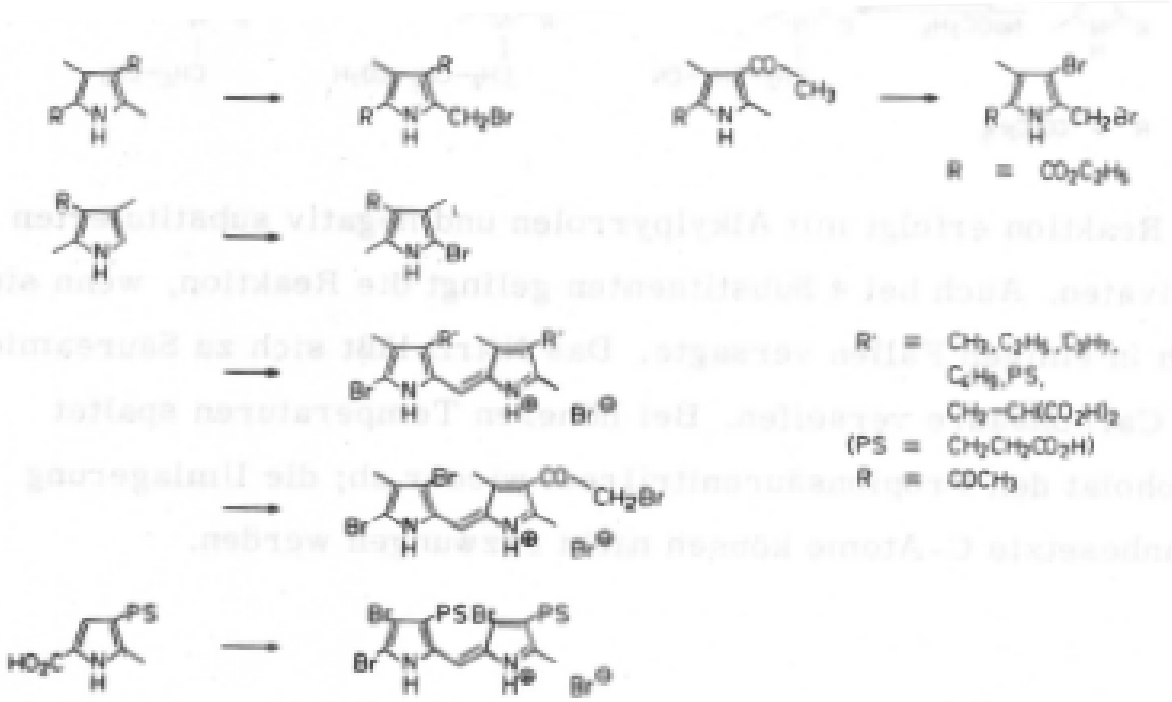


Die Reaktion erfolgt mit Alkylpyrrolen und negativ substituierten Derivaten. Auch bei 4 Substituenten gelingt die Reaktion, wenn sie auch in einigen Fällen versagte. Das Nitril läßt sich zu Säureamid und Carbonsäure verseifen. Bei höheren Temperaturen spaltet Alkoholat den Propionsäurenitrilrest wieder ab; die Umlagerung an unbesetzte C-Atome können nicht erzwungen werden.

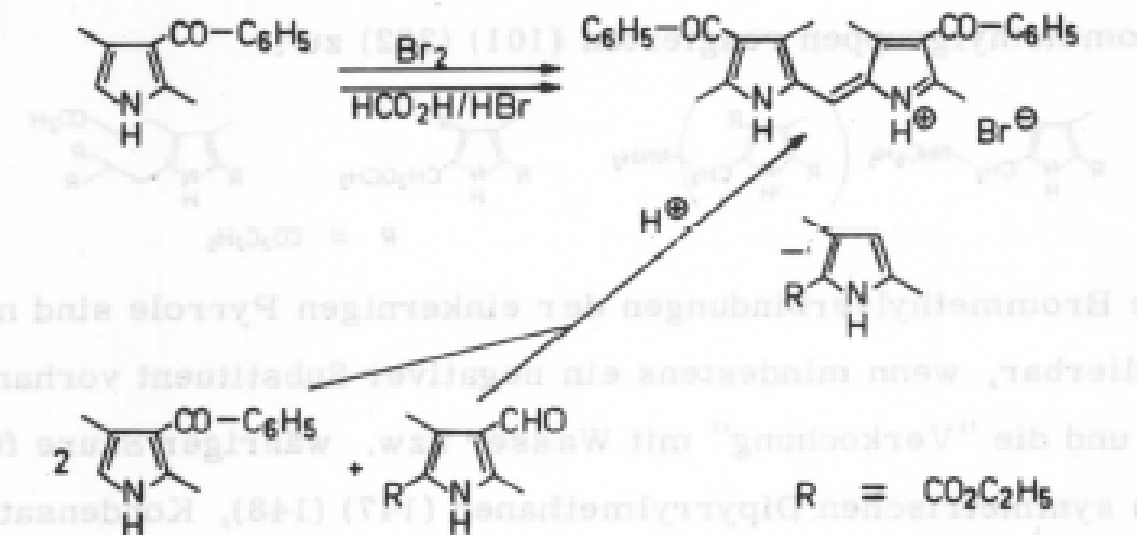
## 8.11. Halogenpyrrole

Brom substituiert mit Leichtigkeit alle unbesetzten Kernstellungen. Bei Alkylpyrrolen werden α-Alkylgruppen ebenso leicht angegriffen; Primärprodukte der Bromierung ließen sich nicht fassen, sondern nur Pyrromethene als deren Kondensationsprodukte, vgl. Porphyrin-Synthesen.

Unter schonenden Bedingungen sind Kern-Br-Verbindungen mit einem negativen Substituenten relativ stabil, Folgereaktionen sind sehr abhängig von den Substituenten. Substituenten- Eliminierung kommt häufig vor, besonders von Carboxyl- und auch Acylgruppen. Das Reaktionsverhalten ist daher kompliziert und mußte für jeden Einzelfall eigens erforscht werden (66) (101) (112) (147) (271).

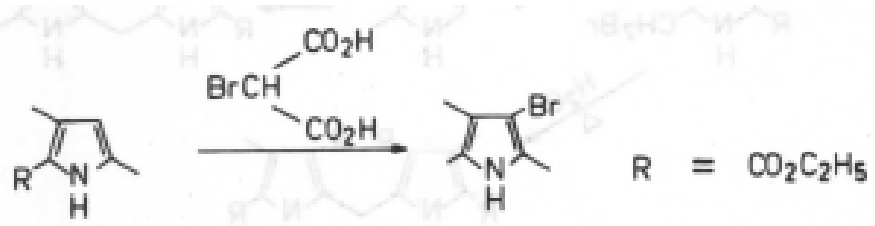



Zu beachten ist dabei die wichtige Tatsache, daß partiell substitutierte Pyrrole zwangsläufig asymmetrische Pyrromethene liefern. Auch ganz unvorhersehbare Reaktionen kommen vor, wie in folgendem Beispiel, wobei 1 Pyrrolkern durch Br zerstört wird und nur das Brückenatom liefert (361). Das gleiche, in diesem Fall ausnahmsweise symmetrische, Dipyrrylmethen wird erhalten, das auch mit Ameisensäure gebildet wird und auch mit einem ß-Aldehyd als Formyl-Lieferant.




Die Benzoylgruppe bleibt erhalten, während die entsprechende Acetylgruppe durch Br ersetzt wird.

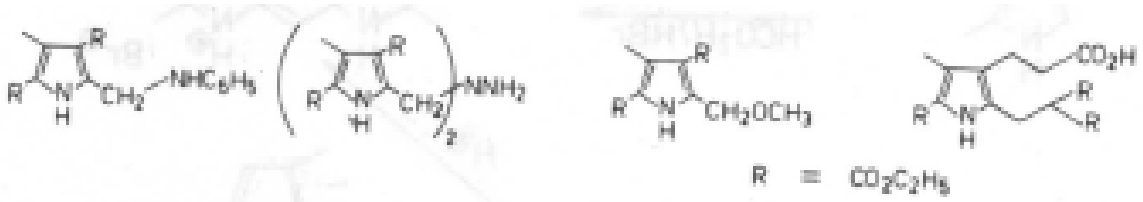
Auch Brommalonsäure wirkt als Bromierungsmittel (497), eine Reaktion, die zuerst fälschlich als Brommethylierung aufgefaßt worden war (481) (181).



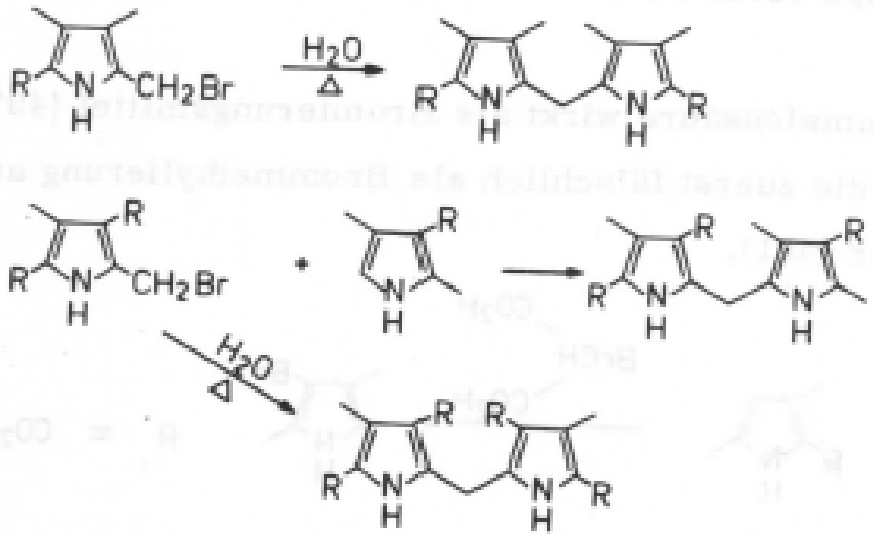

## 8.12. Reaktionen der Halogenpyrrole

Während bei den einkernigen Halogenpyrrolen ein nucleophiler Austausch des Halogens nicht gelingt, ist dies bei bromierten Pyrromethenen möglich. Auf diesem Weg gelang die Synthese von Xanthobilirubinsäure und ihrer Derivate sowie wichtiger Ausgangsstoffe zur Synthese von Bilirubinoiden sowie der Imidoporphyrine.

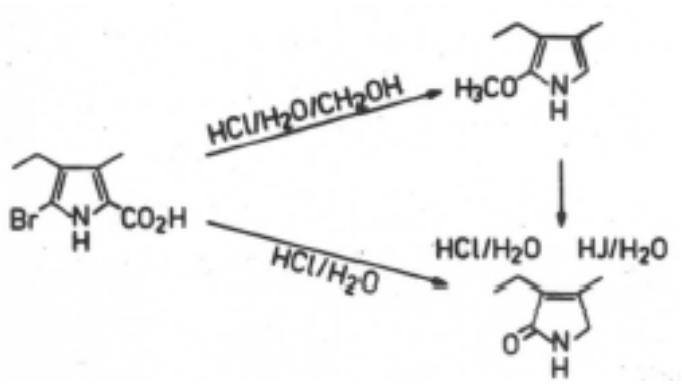
Brommethylgruppen reagierten (101) (282) zu:




Die Brommethylverbindungen der einkernigen Pyrrole sind nur dann isolierbar, wenn mindestens ein negativer Substituent vorhanden ist und die „Verkochung“ mit Wasser bzw. wäßriger Säure führt zu den symmetrischen Dipyrrylmethanen (147) (148), Kondensation mit geeigneten Pyrrolen vor allem auch zu asymmetrischen Pyrromethanen (147).



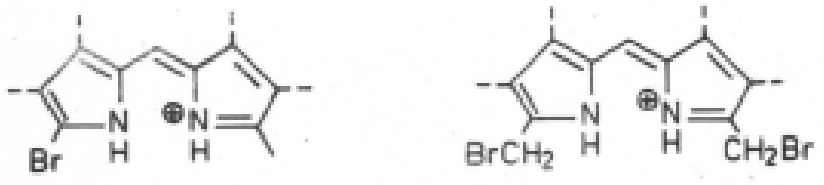
Einen Sonderfall eines nucleophilen Austauschs beschreibt W. Siedel (Liebigs Ann. Chem. 554, 144 (1943) und Angew. Chem. 56, 169 (1943)).




Die Stellung der OH-Gruppe wurde bewiesen durch Synthese einheitlicher Isoxanthobilirubinsäure. Analog verläuft die Reaktion mit anderen Alkoholen; auch das entsprechende ß-Dimethylpyrrol reagiert so. W. Siedel deutet die Reaktion als innermolekulare Kopplung von Decarboxylierung und Br-Austausch.

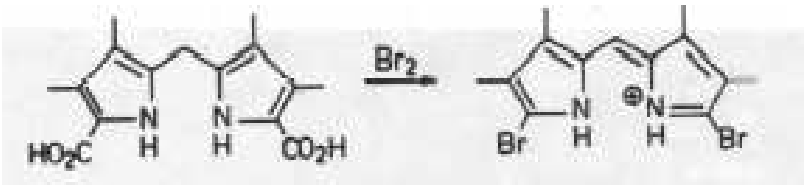
α-Alkylgruppen des Pyrromethens können mit Brom zur Bromalkylgruppe weiterreagieren, was für die Porphyr ins ynthe s e wichtig ist (161) (176). Dieser Reaktionsschritt benötigt in der Regel schärfere Bedingungen.

Verbindungen wie



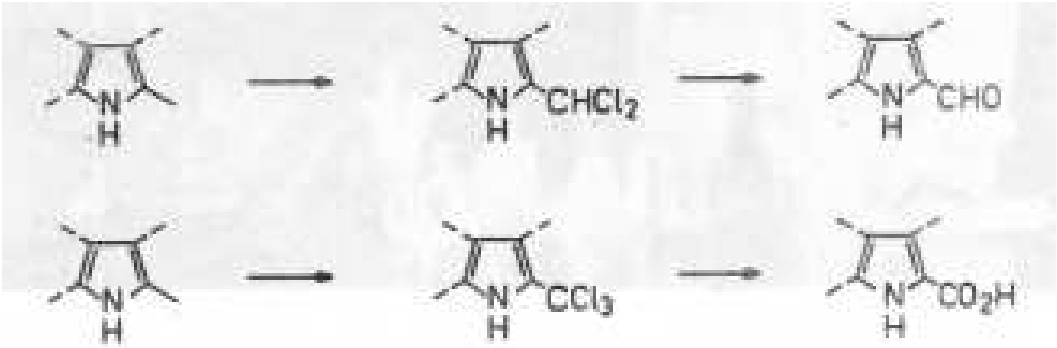

sind häufig nicht rein isoliert, sondern sofort zur Porphyrin- Synthese verwendet worden.

Auch bei 2-kernigen Pyrrolderivaten wurde, wie bei 1-kernigen, die Carboxylgruppe glatt eliminiert (161) (172).



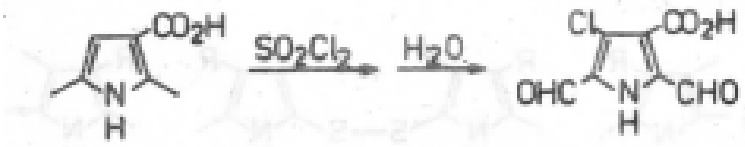

Sowohl bei 1-kernigen Pyrrolen wie auch Dipyrrylmethenen ist des öfteren mehr oder minder feste Bindung von Brom zu Perbromiden (s. Prophyrin-Synthese 1) festgestellt worden.

Die bereits bekannte Chlorierung der Methylgruppe tetrasubstituierter Pyrrole mit Sulfurylchlorid und weitere Umsetzungen verlaufen recht kompliziert (186); von praktischer Bedeutung sind vor allem die Reaktionen:



Dieser Reaktions verlauf setzt ein tetrasubstituiertes Pyrrol mit mindestens einem stabilisierenden, negativen Substituenten, der Sulfurylchlorid widersteht, voraus, meistens $CO_2C_2H_5$.

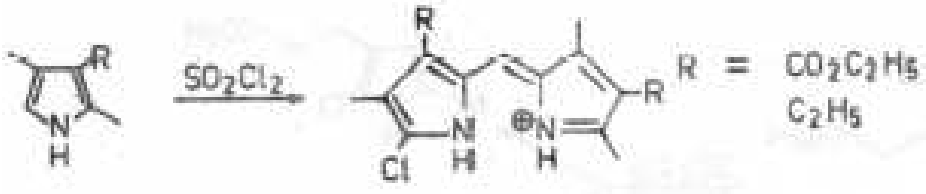
So konnten auch Dialdehyde erhalten werden (186), hemerkens-



werterweise unter Erhaltung der Carboxylgruppe.

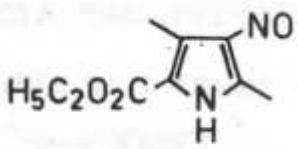
(214) (266)

Ganz gleichartige Kondensationen wie bei der Bromierung können auch bei der Chlorierung ablaufen (186) (214).

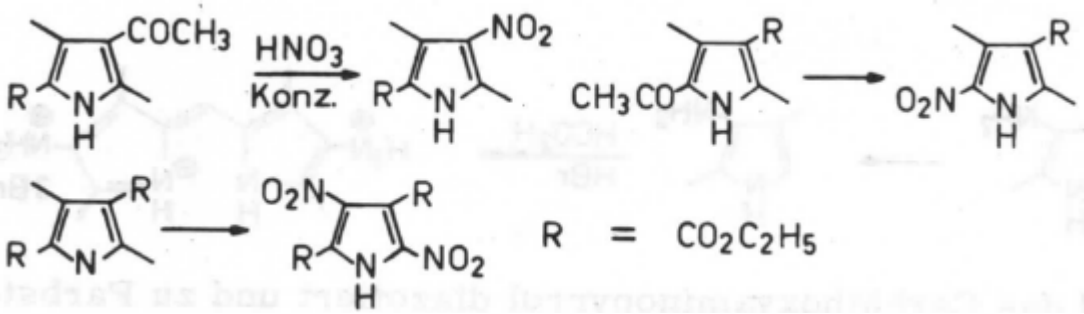


## 8.13. Nitroso- und Nitropyrrole

In Analogie mit Phenolen sollten sich Pyrrole leicht nitrosieren lassen. Das ist auch der Fall, aber anscheinend dominieren bei den α-Verbindungen unkontrollierbare Folgereaktionen und daher sind nur einzelne Nitrosopyrrole bekannt, so das blaßgrüne (238):



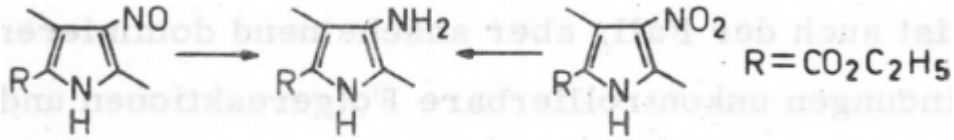
Beim Versuch, das zugrunde liegende Dimethylcarbäthoxypyrrol zu nitrieren, erfolgt Totalzersetzung, dagegen erhält man aus dem entsprechenden Acetylderivat die Nitroverbindung (80),



danach ist die Substituentenverdrängung ein schonenderer Eingriff. Bemerkenswert ist die Eliminierung der Methylgruppen (80).

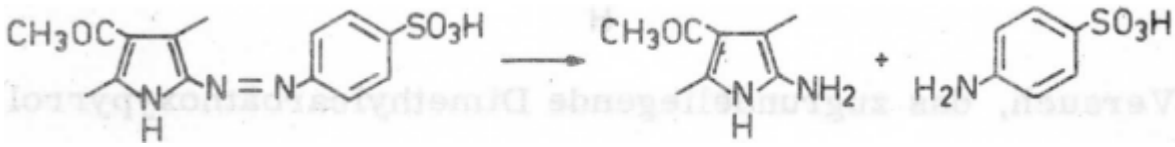
## 8.14. Aminopyrrole

Außer der Reduktion der Nitroso- und Nitropyrrole (143)(238)

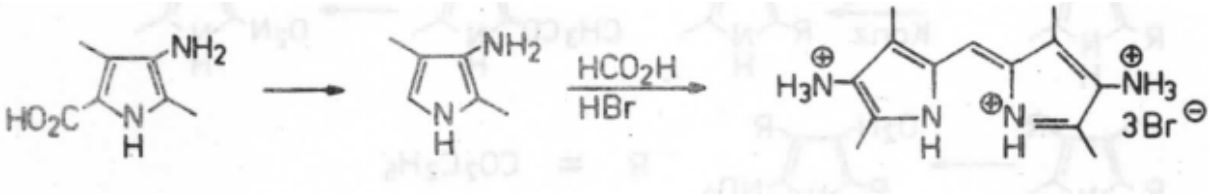


ist die hydrierende Spaltung von Pyrrolazofarbstoffen (85) ein allgemeines Darstellungsverfahren der Aminopyrrole.

Diese sind vielfach wenig beständig und daher nur sehr lückenhaft bekannt.



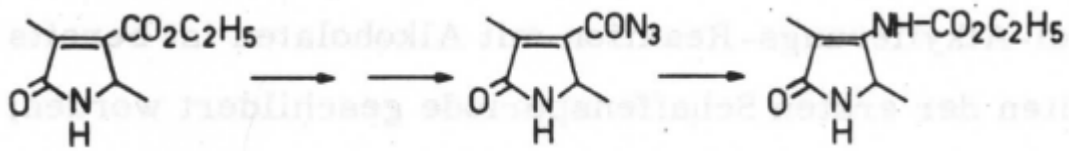
Die Decarboxylierung der folgenden Aminocarbonsäuren (238) und Überführung des 3-Amino-2,4-dimethylpyrrols in das Pyrromethen gelang.




Während das Carbäthoxyaminopyrrol diazotiert und zu Farbstoffen gekuppelt werden konnte, konnte das durch Decarboxylierung von negativen Gruppen befreite Aminodimethylpyrrol nicht diazotiert werden.

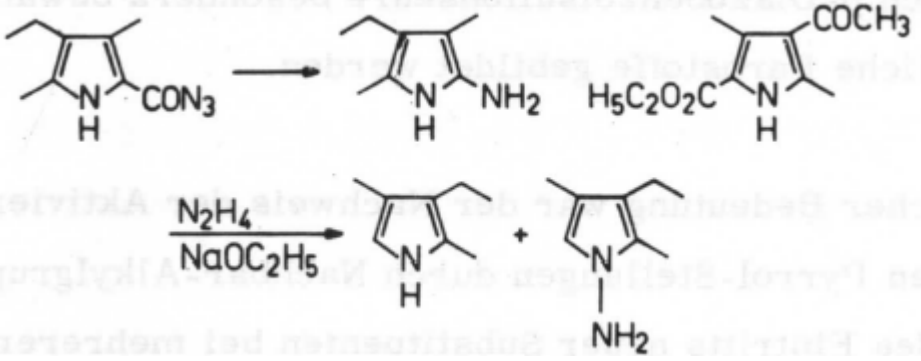
Die Versuche, durch den Curtius'schen Abbau aus den Carbonsäuren zu Aminen zu gelangen, waren wenig erfolgreich.

Bereits die Carbonsäureazide erwiesen sich als auffällig stabil, sie konnten mehrfach aus Alkohol umkristallisiert werden und bildeten nur schwer die Urethane, die ihrerseits sehr schwer angreifbar waren (104) und sich daher




nicht zu Aminen spalten ließen.

Beim Verkochen von Aziden mit 50 proz. Essigsäure konnten Amine als Pikrate gefasst werden (435).




Als Nebenprodukte der Wolff-Kishner-Reaktion gefasste Verbindungen wurden als 1-Aminopyrrole gedeutet.

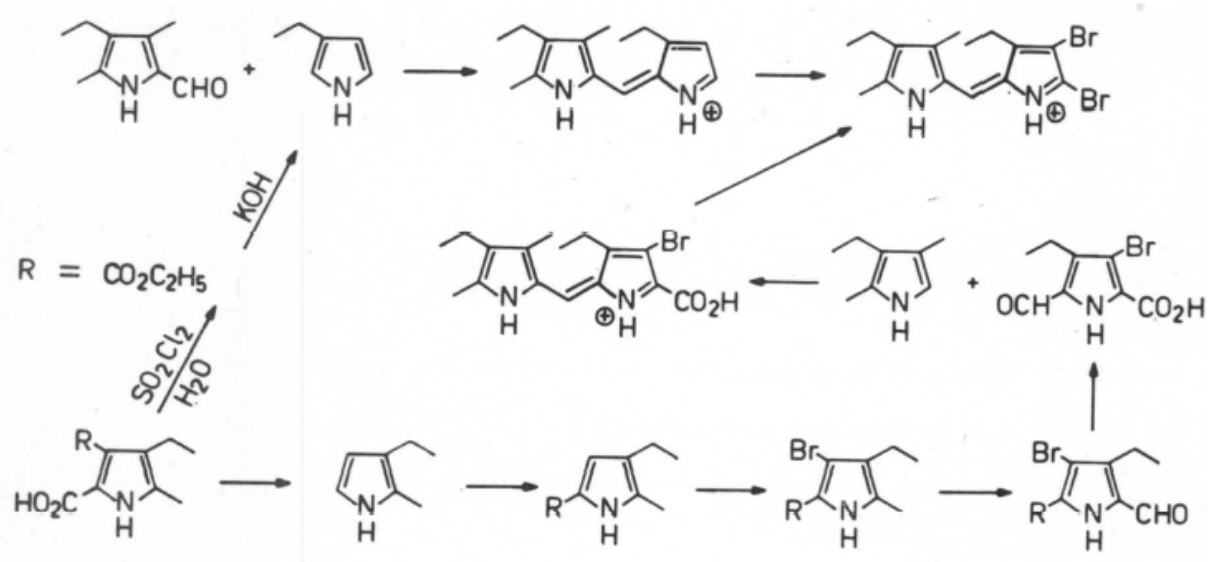
Pyrrol-Substitution unter C-C Verknüpfung:

Die Pyrrol-Alkylierungs-Reaktion mit Alkoholaten ist bereits bei den Arbeiten der ersten Schaffensperiode geschildert worden; s. auch unter Aldehyde, Ketone.

Die Kupplungsreaktion mit Aryldiazonium-Verbindungen ist häufig als Abfangreaktion empfindlicher Pyrrole benutzt worden (19)(31)(46), wobei sich p-Diazobenzolsulfonsäure besonders bewährte, weil alkalilösliche Farbstoffe gebildet werden.

Von theoretischer Bedeutung war der Nachweis der Aktivierung von unbesetzten Pyrrol-Stellungen durch Nachbar-Alkylgruppen, also der Ort des Eintritts neuer Substituenten bei mehrereren Möglichkeiten, z. B. für die Synthese von Pyrromethen.

Der sehr langwierige Beweis nimmt folgenden Weg (352):

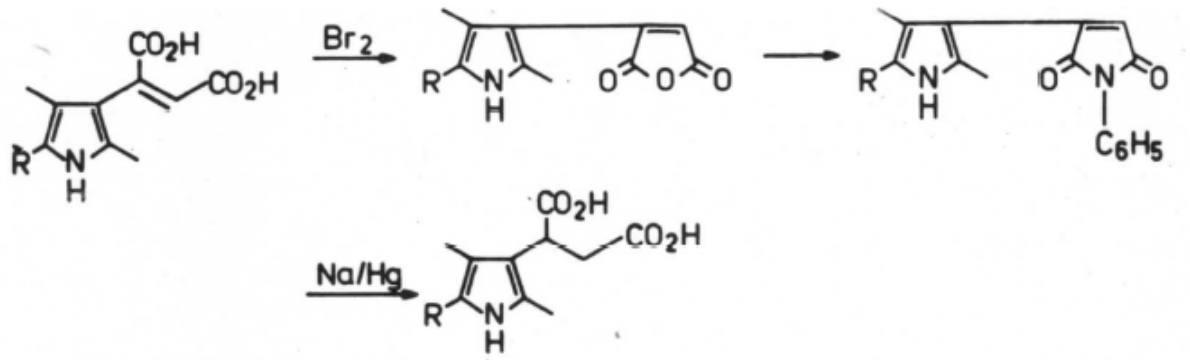



Die bromierten Methene besitzen oft keine Schmelzpunkte. Der letzte Identitätsbeweis wurde daher durch Porphyrin-Synthese erbracht, die zu wohldefinierten, identischen Verbindungen führte.

Die von Oddo gefundene Grignard-Reaktion der Pyrrole wurde sehr häufig angewendet, vor allem, um mit Hilfe von Chlorameisensäureester eine α-Carboxylgruppe einzuführen. So geschah es auch in der vorigen Formelreihe zur vorübergehenden Blockierung.

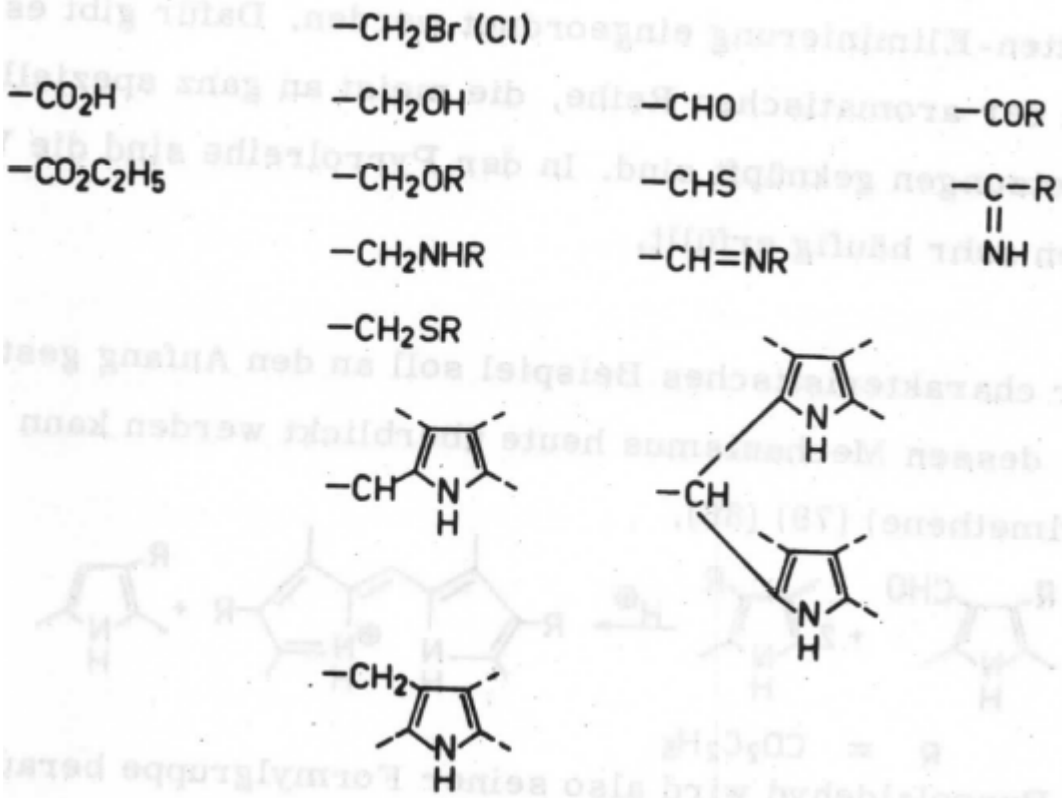
Diels und Alder hatten gezeigt, dass Pyrrole keine Diensynthese eingehen, sondern sich an die Doppelbindung der Maleinsäure anlagern, wobei Folgereaktionen eintreten können.

Acetylen-dicarbonsäure konnten zur Fumarsäure angelagert werden (279), die zur Acrylsäure decarboxyliert werden konnte und unter Bromeinwirkung zum Teil

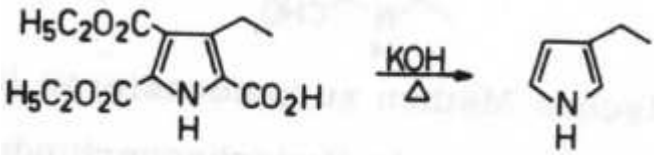



das Maleinsäureanhydrid-Derivat lieferte (351), während beim Ester die α-Brommethylverbindung entstand. Das mit Anilin erhaltene Imidderivat erwies sich als unverseifbar.

Die Abspaltung der folgenden Substituenten und deren mehrkerniger Pyrrol-Äquivalente ist in zahlreichen Fällen aufgefunden worden.
Hans Fischer hat sich nie um die systematische Erfassung dieser Reaktionen und ihrer Mechanismen bemüht.



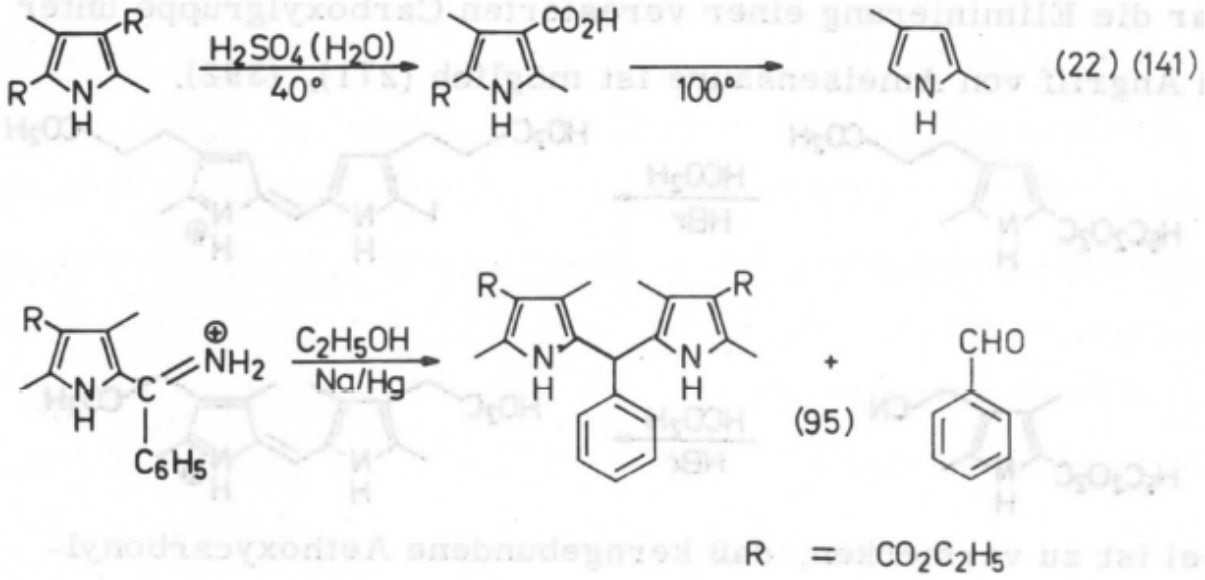

Grundsätzlich ist das Verhalten der Substituenten in α- und β- Stellung gleich. Die Abspaltung erfolgt um so leichter, je mehr Alkylgruppen vohanden sind. Das bedeutet, dass die gleichzeitige Anwesenheit mehrerer dieser Substituenten oder anderer negativer Gruppen die Bindungsfestigkeit erhöht (148)(402). Alkylpyrroltricarbonsäuren sind daher sehr stabil; die Decarboxylierung gelingt mit hochkonzentrierter Lauge bei hoher Temperatur (189)(352).




Bei den Substituenten – $CH_2OH$ und –CHO oder deren Äquivalenten erfolgt die Spaltung meist unter gleichzeitiger Bildung mehrkerniger Verbindungen, die bei der Übertragung dieser Gruppen auf aktivere Pyrrole und Folgereaktionen auch Zwischenstufen sind.

Beispiele dieser Spaltreaktionen finden sich bei der Besprechung verschiedener Verbindungsreichen. Die Stabilität der Gruppen ist sehr abhängig von noch vorhandenen anderen Substituenten, so wurde z. B. mehrfach erkannt, dass zunehmende Zahl von Alkylgruppen die Carboxylgruppe labilisiert, während zunehmende Zahl negativer Reste stabilisiert. Dieses Prinzip ist aber nicht als Leitgedanke zur Erfassung des Verhalten mehrkerniger Pyrrolderivate herausgestellt worden.

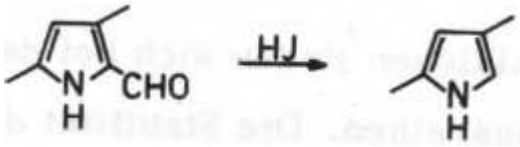
Im Folgenden sollen noch einige aufgeführt werden:



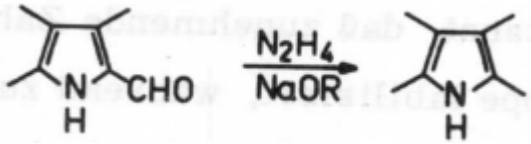

Die Eliminierung von Alkylgruppen bei der Phtalidbildung ist an anderer Stelle geschildert.

Eine grundsätzlich wichtige Spaltung ist die der Bilirubinoide bei der Azokupplung (s.d.), vgl. auch Oxypyrrole.

Pyrrolaldehyde wurden durch HJ gespalten (86), während die Reduktion

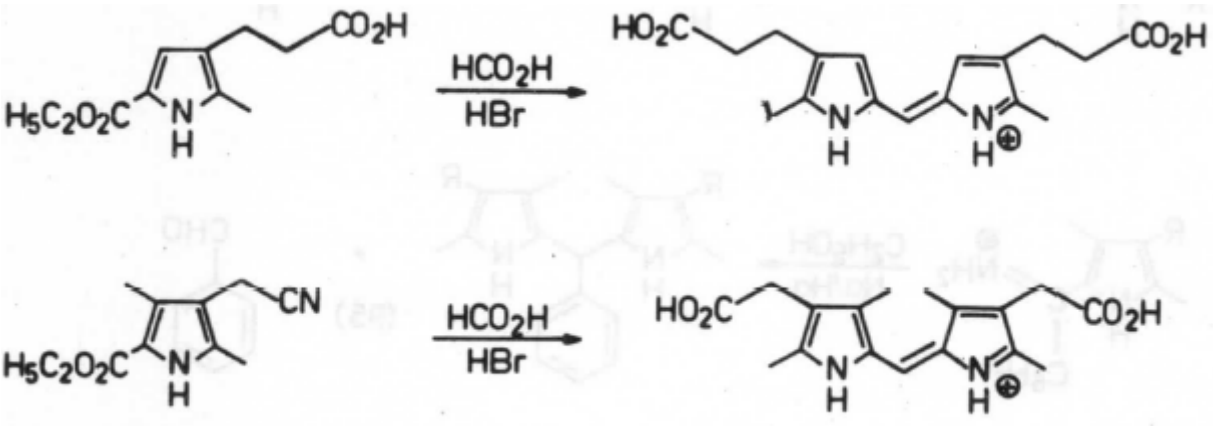



zum Methylderivat nach Wolff-Kishner gelingt (88) (161)



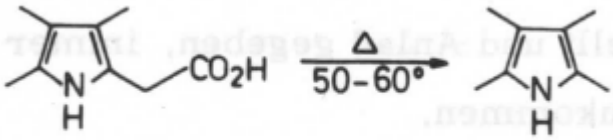

Decarboxylierung mit Alkalien erfolgt in manchen Fällen glatt bei höheren Temperaturen (186) (352), vielfach besser als die thermische Decarboxylierung der freien Säuren.

Sogar die Eliminierung einer veresterten Carboxylgruppe unter dem Angriff von Ameisensäure ist möglich (271) (392).



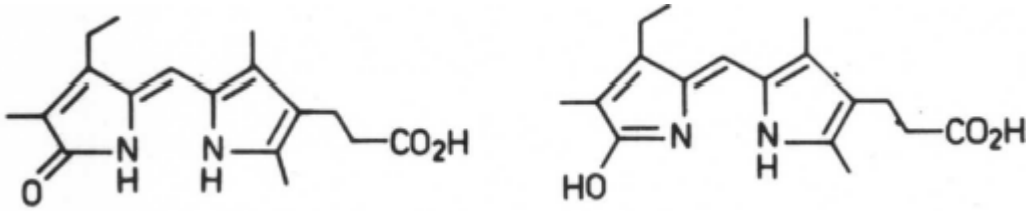
Dabei ist zu vermerken, dass kerngebundene Aethoxycarbonylgruppen durch Säuren kaum verseift werden. Im ersten Beispiel ergab die entsprechende Carbonsäure unter diesen Bedingungen kein Pyrromethen, sondern eine als Indolderivat gedeutete Verbindung. Spezielle Seitenketten-Eliminierungen sind die zahlreichen Spalt- und Zerfalls-Reaktionen von mehrkernigen Pyrrolderivaten.
Die Befunde wurden nie systemische zusammengestellt und die Voraussetzungen nicht abgegrenzt.

Von Interesse ist in dem Zusammenhang die leicht verlaufende Decarboxylierung von Pyrrolessigsäuren zu Methylderivaten (161).



## 8.15. Oxypyrrole, Pyrrolone

Pyrrolone waren auf dem Weg der Ringsynthese längst erhalten und je nach Neigung als Carbonylverbindungen oder als Hydroxypyrrole formuliert worden. Physikalische Zuordnung (die heute eindeutig gelingt) war nicht möglich und Versuche, Derivate herzustellen, waren wenig erfolgreich und, wie wir heute wissen, auch nicht geeignet, sie zu unterscheiden. Als man die „Bilirubinsäure“ bzw. „Xanthobilirubinsäure“ (Gemisch) aufgefunden hatte, war die Beziehung hergestellt und Anlaß gegeben, immer wieder auf die Pyrrolone zurückzukommen.



„Xanthobilirubinsäure“:

In der ersten Zeit bevorzugte Hans Fischer die Pyrrolon-Formel (50) (259); als es gelang, eine Acetylverbindung zu erhalten (91), die Hydroxyformel der „Xanthobilirubinsäure“ und „Bilirubinsäure“.
(das entsprechende Dipyrrylmethan).

Es ist interessant festzustellen, wie immer wieder auf Schmelzpunktsunregelmäßigkeiten und kleinen Abweichungen hingewiesen wird, bis dann die Gemischnatur endlich sichergestellt war. Dabei darf nicht außer acht gelassen werden, dass die Substanz sehr kostbar war und immer nur in sehr kleiner Menge vorlag. (s. Bilirubin)

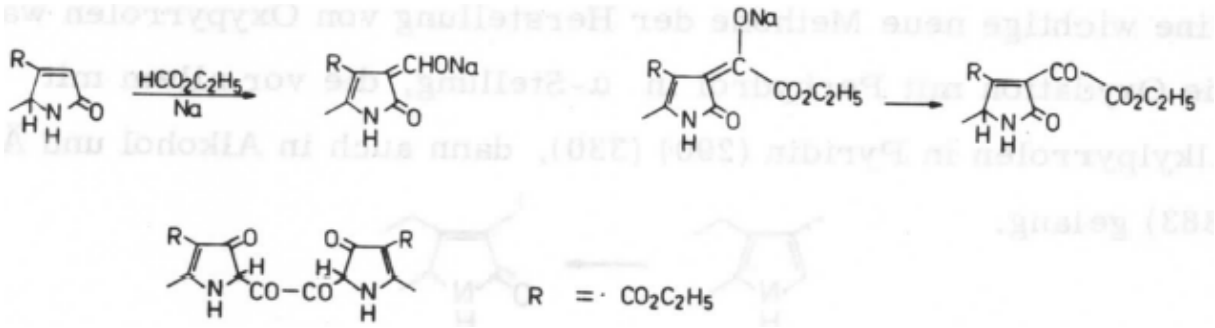
Auch die synthetischen Arbeiten über Oxypyrrole, die durch viele unerwartete Befunde ausgezeichnet sind, lassen Anzeichen des Provisorischen erkennen und sind nur in den Hauptzügen gesichert.

Auch durch Acylierung einfacher Oxypyrrole wurde versucht über die Formulierung zu entscheiden (82) (104) (104a). Das Verhalten ist jedoch kompliziert, da außer der Acylierung auch Mehrfach-Acylierung erfolgt.

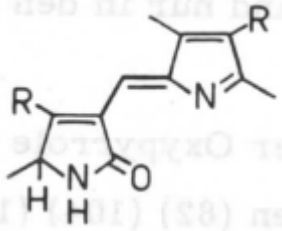
Von den Oxypyrrolen waren nur einzelne charakterstische Vertreter auf dem Weg der Synthese dargestellt.

Speziell von den α-Oxyderivaten war die relativ leichte Ringspaltung unter verseifenden Bedingungen bekannt (104), während andererseits die „Bilirubinsäure“, der Spaltung durch HJ gegenüber, sehr resistent ist (33).

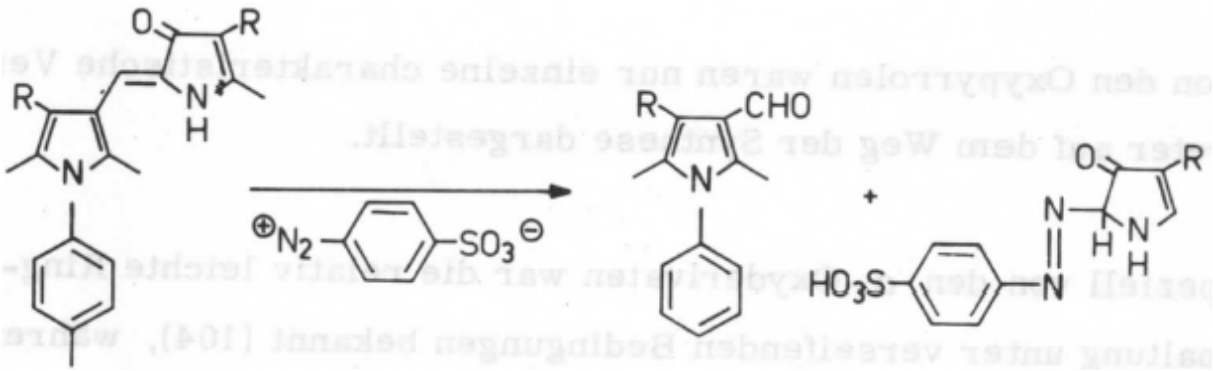
Die leicht eintretende alkalische Esterkondensation mit Ameisensäure- und Oxalsäureester hätte man am besten mit der Pyrrolonformel erklären können (104), ebenso die Diketon-Bildung durch Schmelzen mit Oxalsäure. (91)




Bei den Oxypyrromethenen beobachtete man eine Reihe von Besonderheiten, ein rotes Na-salz des folgenden Methens (104),



die Rückspaltung bei der Diazokupplung von α, β und β,β –Pyrromethene (91)

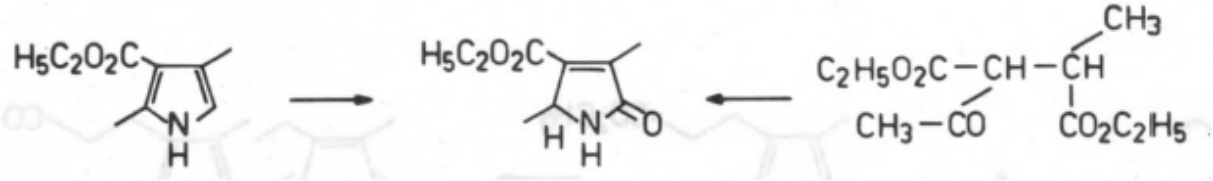


unter Freilegung des Ausgangsaldehyds.

Diese Zerlegung ist eine gewisse Parallele zur Spaltung des Bilirubins bei der Azokupplung. Diese Reaktionen wurden als Hydrolyse aufgefasst und Abfang-Reaktion durch das Diazo-Reagens, was sicher nicht zutrifft.

Eine wichtige neue Methode der Herstellung von Oxypyrrolen war die Oxydation mit Perhydrol in α-Stellung, die vor allem mit Alkylpyrrolen in Pyridin (290) (330), dann auch in Alkohol und Äther (383) gelang.

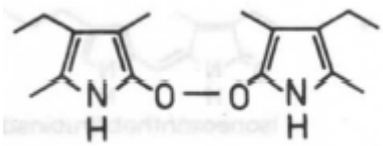
Theoretisch wichtig war ein Beispiel der Oxydation zu einer Verbindung, die durch Ringsynthese längst bekannt war.



Es wurde klar erkannt, dass Substituenten, die den basischen Charakter des Pyrrolkerns verstärken, auch die Oxydationstendenz fördern.

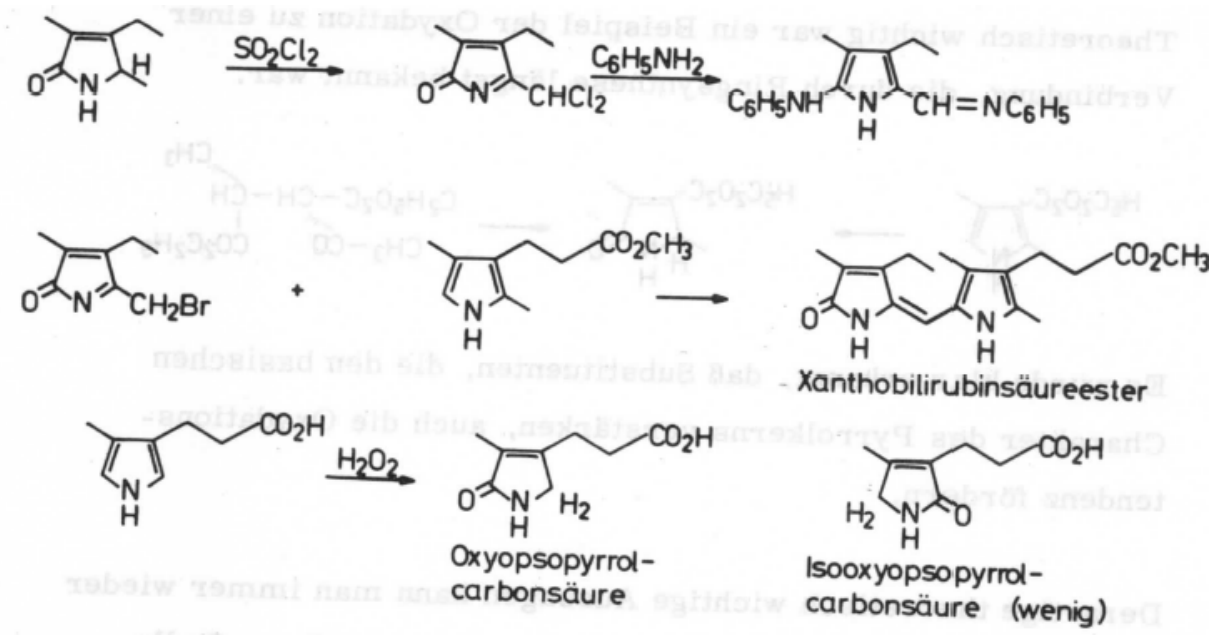
Derartige theoretisch wichtige Aussagen kann man immer wieder antreffen, aber Hans Fischer verstieß dann an anderer Stelle gegen solche Erkenntnisse und hat sie nie konsequent gesammelt und geordnet.

Als Nebenprodukte der Oxydation und auch als Produkt der Autoxydation des Kryptopyrrols in ätherischer Lösung erhielt man eine Verbindung, die als Peroxyd

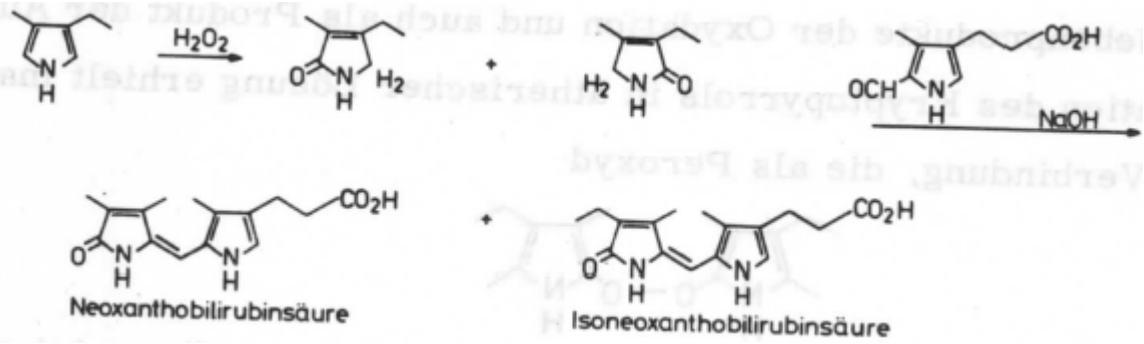


gedeutet wurde (383). Auch mit anderen Alkylpyrrolen entstanden derartige Nebenprodukte, deren Konstitution aber nicht gesichert ist.

Mit den Oxypyrrolen gelangen weitere Umsetzungen, wovon einige Beispiele aufgeführt seien. (290)




In diesem Fall gelang die Trennung (397) (422). Beim Opsopyrrol entstand dagegen ein Isomeren-Gemisch (434) (470d), das über die Folgeprodukte nachgewiesen wurde; bemerkenswert ist die alkalische Kondensation.

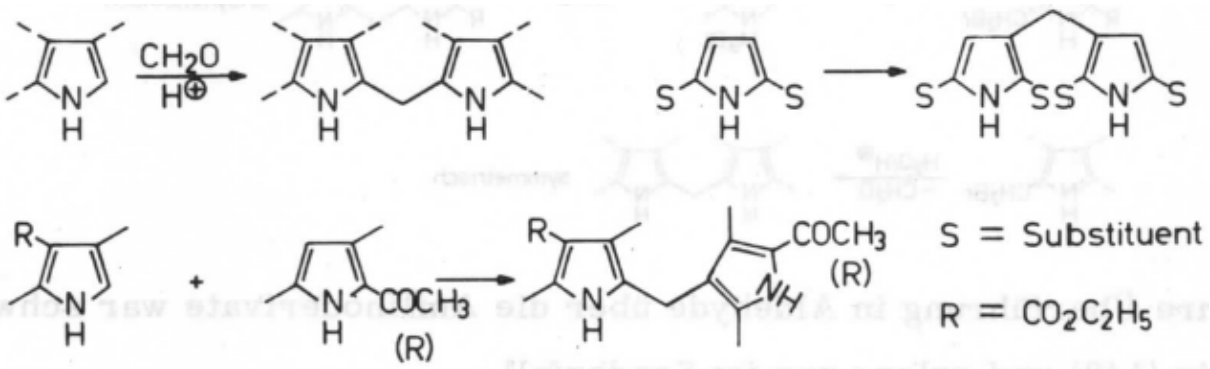



Die Trennung der Oxyopsopyrrole gelang schließlich durch fraktionierte Kristallisation der Hydrochloride (493c).

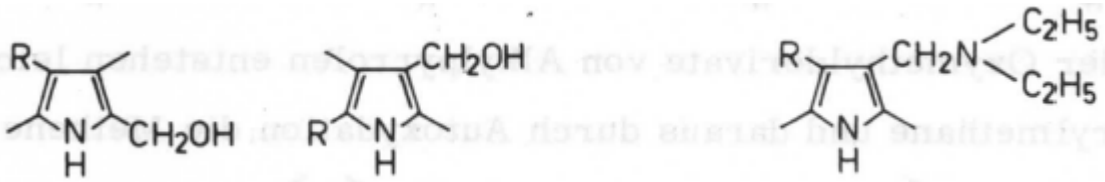
Weitere Synthesen von Bilirubinoiden waren damit möglich geworden.

## 8.16. Dipyrrylmethane, Pyrrolcarbinole

Pyrrolderivate ließen sich mit Formaldehyd und anderen Aldehyden mittels saurer Katalysatoren leicht kondensieren zu Dipyrrylmethanen der α-Reihe (s. Porphyrin-Synthese), wenn nur die β-Stellung unbesetzt ist, zur β-Reihe. In einigen Fällen wurden auch α, β – Derivate isoliert (46).



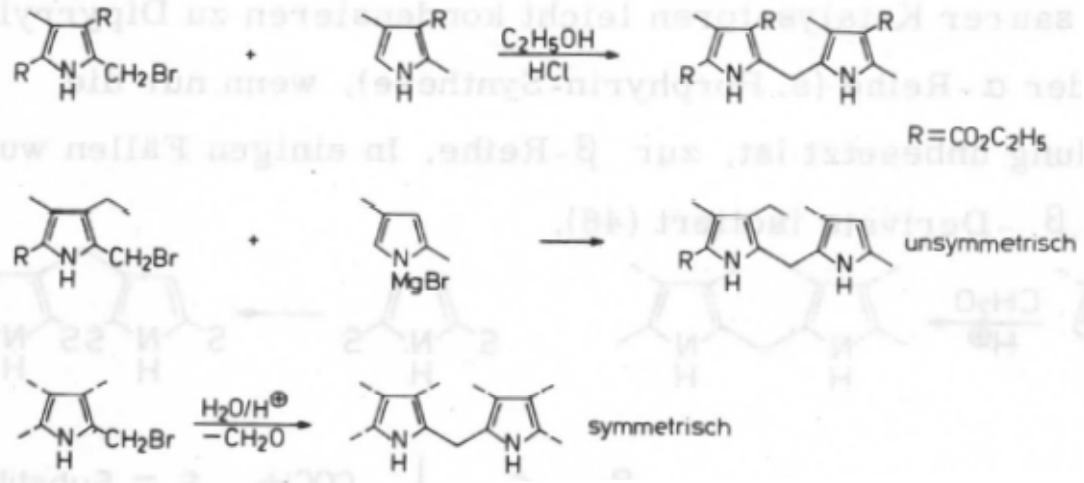

Schaltet man Säuren aus, so konnten auch die sehr labilen Carbinole als Zwischenstufen erhalten werden (131) und auch die Synthese



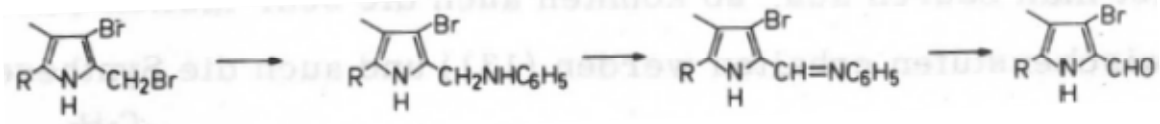

von Mannich-Basen konnte zum ersten Mal in der Pyrrolreihe verwirklicht werden.

Hydroxymethylpyrrole können allgemein auch durch katalytische Hydrierung der Aldehyde erhalten werden (143) (156), sie schmelzen unter Abspaltung von Formaldehyd und Bildung der Dipyrrylmethane und gehen auch unter der Wirkung von Säuren in diese über.

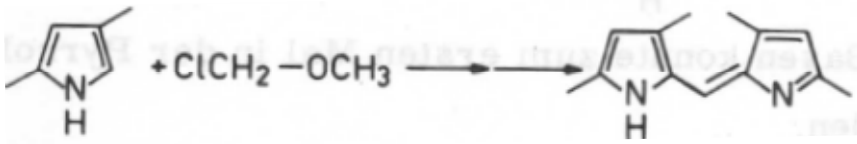
Die den Hydroxyverbindungen entsprechenden, durch Bromierung zugänglichen α-Brommethylpyrrole, kondensieren mit sich selbst und mit Pyrrolen glatt zu symmetrischen und unsymmetrischen Dipyrrylmethanen (147) (214) (216b).



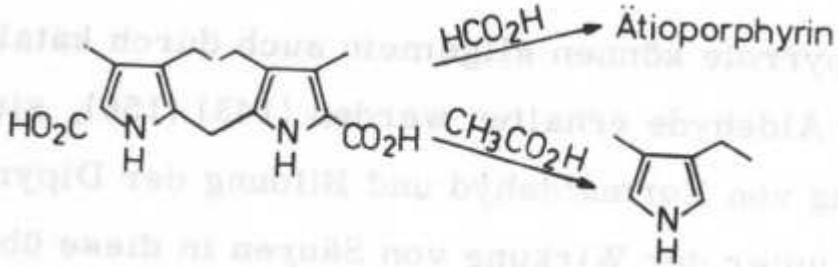

Ihre Überführung in Aldehyde über die Anilinoderivate war schwierig (148) und gelang nur im Sonderfall.



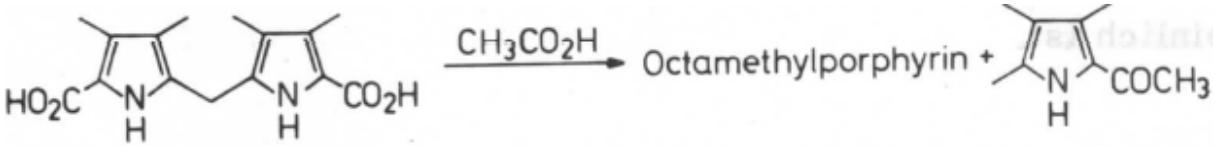
Statt der Oxymethylderivate von Alkylpyrrolen entstehen leicht Dipyrrylmethane und daraus durch Autoxydation die Methene (256).



Während das folgende Dipyrrylmethan

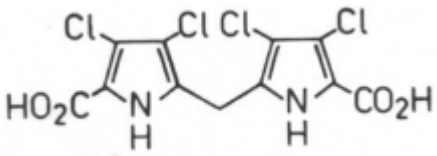


mit Ameisensäure in hoher Ausbeute Ätioporphyrin bildet, wird es durch Essigsäure teilweise zu Opsopyrrol abgebaut (163). Aus dem ganz analog gebauten Methan.



entstand dagegen Octamethylporphin und Trimethylacetylpyrrol (172).

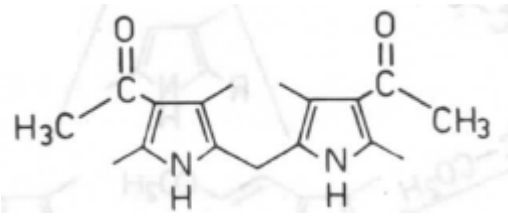
Aus dem entsprechenden Cl-Derivat



konnte jedoch kein Porphyrin erhalten werden (420).

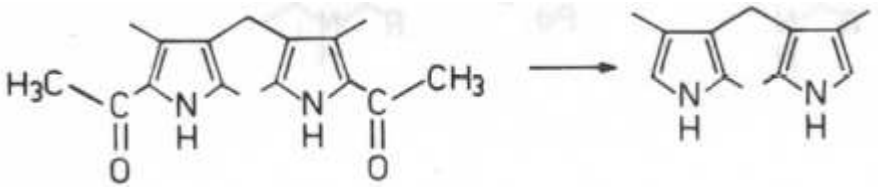
Das Reaktionsverhalten ist, wie man daraus ersieht, sehr von den speziellen Substituenten und den angreifenden Agentien abhängig.

Während das α-Methan



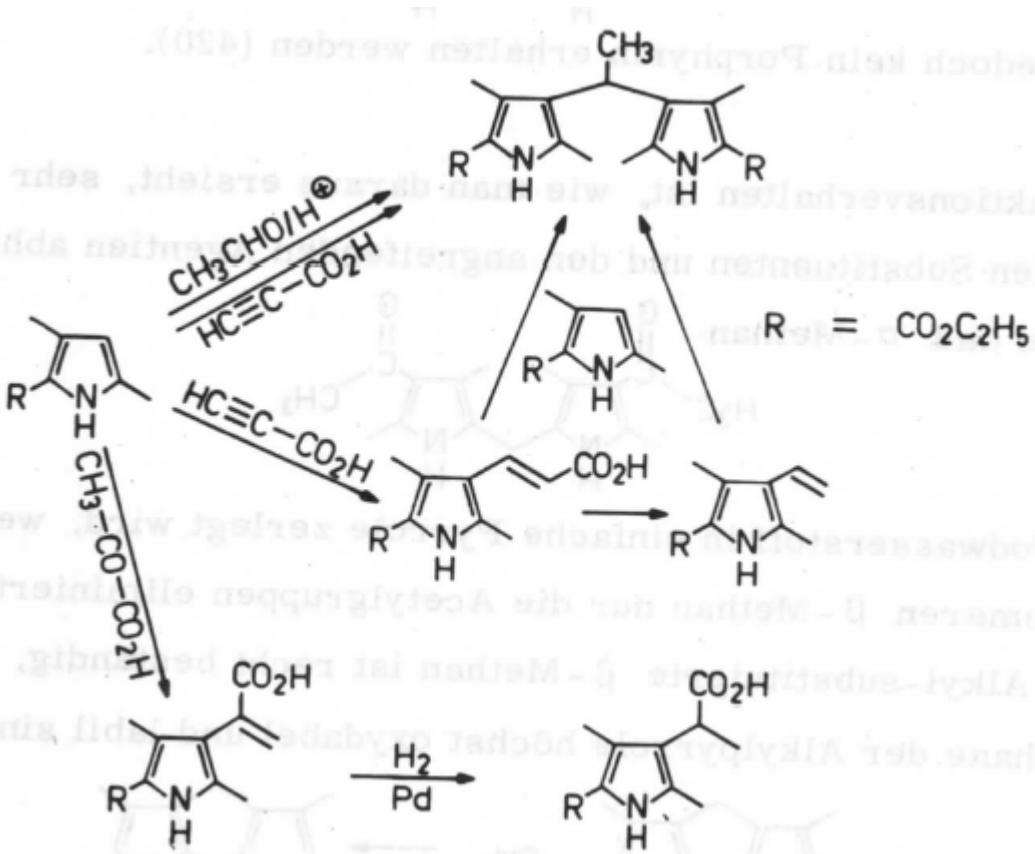
durch Jodwasserstoff in einfache Pyrrole zerlegt wird, werden aus dem isomeren β-Methan nur die Acetylgruppen eliminiert (26).

Dieses Alkyl-substituierte β-Methan ist recht beständig, während α-Methane der Alkylpyrrole höchst oxydabel und labil sind.



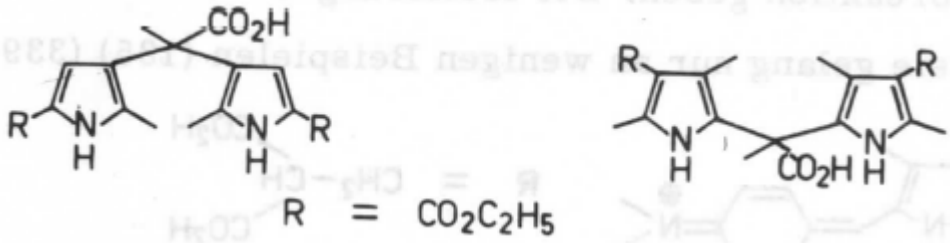
Bei der Umsetzung der Propiolsäure mit 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol in heißem Eisessig entstand in glatter Reaktion unter Verlust der Carboxylgruppe ein Dipyrryl-Derivat, das man für ein symmetrisches Dipyrryläthan hielt (472), was sehr wenig wahrscheinlich ist.

Infolge kriegsbedingter Unterbrechungen bemerkte man nicht, dass die Verbindung, die auch über die hypothetische Acrylsäure und Vinyl-Zwischen-Verbindungen erhalten wurde, auch identisch mit dem Umsetzungsprodukt mit Acetaldehyd, also ein Dipyrrylmethan-Derivat ist (A. Treibs und F. Reitsam, Liebigs Ann. Chem. 611, 205 (1958)) .

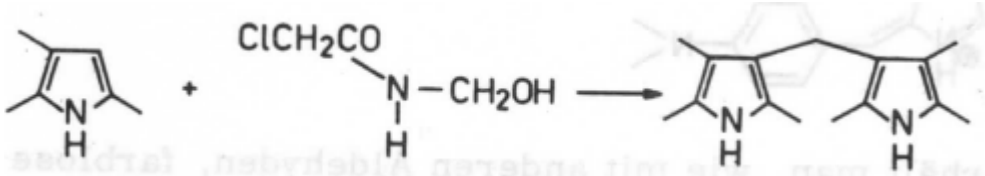


Mit Brenztraubensäure konnte das isomere Acrylsäurederivat dargestellt werden.

Mit 2-Methyl-5-carbäthoxypyrrol und ebenso mit 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol dagegen fand Reaktion im Verhältnis 2:1 ohne Decarboxylierung statt.



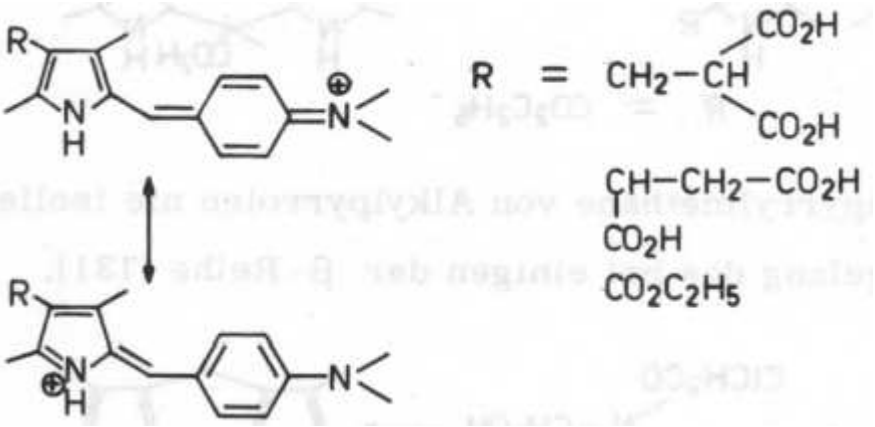

Während α-Dipyrrymethane von Alkylpyrrolen nie isoliert worden sind, gelang das bei einigen der β-Reihe (131).



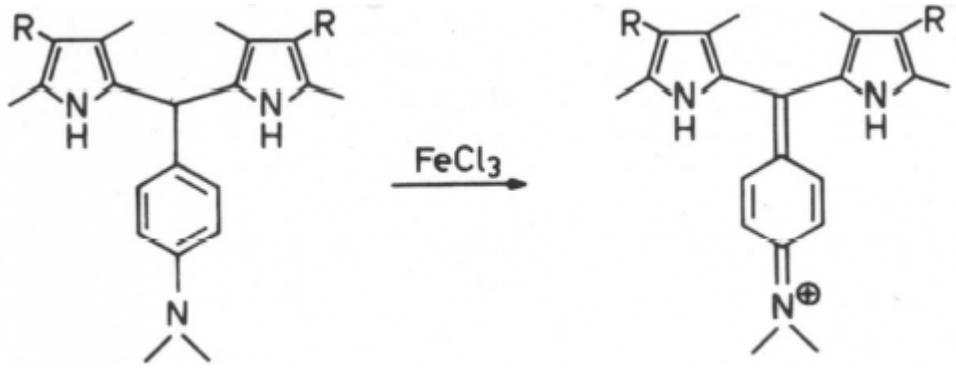

β-Dipyrrylmethane sind, infolge der viel geringeren Tendenz die β-Pyrrolidenform zu bilden, viel weniger oxydabel.

## 8.17. Die Ehrlich'sche Reaktion

p-Dimethylaminobenzaldehyd wurde von P. Ehrlich als Farb-Reagens für pathologischen Harn entdeckt und O. Neubauer fand, dass Urobilinogen Ursache der Rotfärbung ist und Pyrrole die gleiche Farbreaktion geben. Die Isolierung der Farbstoffe ist schwierig, sie gelang nur an wenigen Beispielen (135) (339).



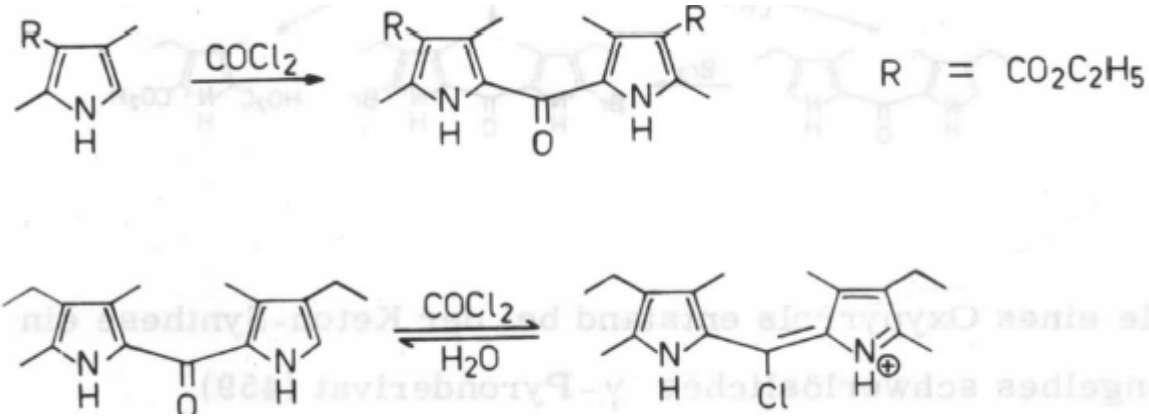

Leichter erhält man, wie mit anderen Aldehyden, farblose Dipyrrylmethanderivate der β- und α-Reihe (15) (77) (156), die mit Eisenchlorid



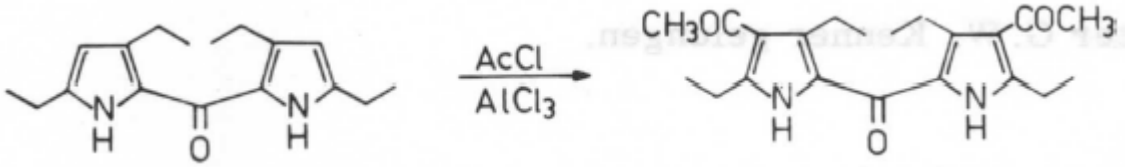

zu roten Farbstoffen oxydiert werden konnten, die aber nicht die der Ehrlich-Reaktion sind, wie man zunächst vermutet hatte.

## 8.18. Pyrroketone

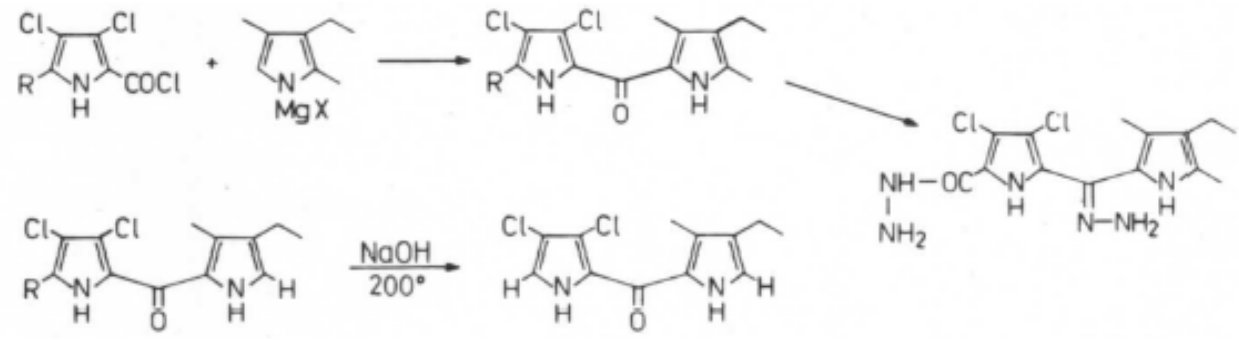
Die bereits bekannte Synthese von Dipyrrylketonen durch Umsetzung von Pyrrol-Grignard-Verbindung mit Phosgen wurde verbessert (260), in einigen Fällen gelang auch die Direkt-Synthese, im Prinzip eine Friedel-Crafts-Reaktion.



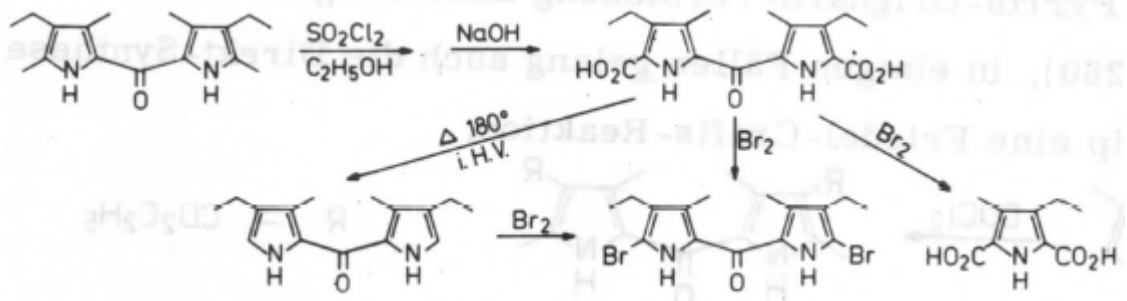

Das Kryptopyrrolketon, durch Grignard-Synthese erhalten, konnte mit Phosgen in ms-Cl-Methen übergeführt werden, das wieder zum Keton in hydrolisierbar ist. Bei hoher Temperatur bildet dieses Keton auch Hydrazin-Kondensate, während andere Keton-Reagentien nicht reagieren. Zum erstenmal gelang auch an einem 2-kernigen Pyrrolderivat eine Friedel-Crafts-Reaktion (303).



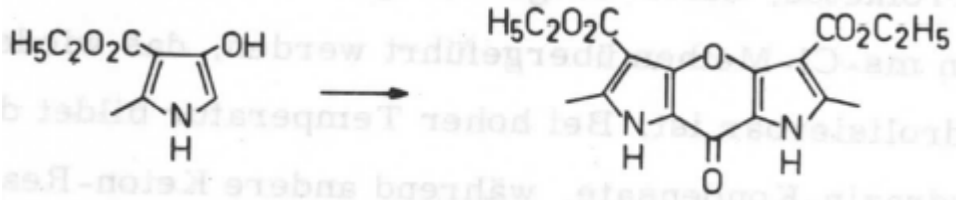

Pyrroketone reagieren nur in Ausnahmefällen (458):



Das Säurechlorid konnte unter Friedel-Crafts-Bedingungen mit Pyrrolen zu Ketonen umgesetzt werden. Carboxylgruppen zu eliminieren ist schwieriger als bei einkernigen Pyrrolen (458).



Im Falle eines Oxypyrrols entstand bei der Keton-Synthese ein zitronengelbes schwerlösliches γ-Pyronderivat (459).



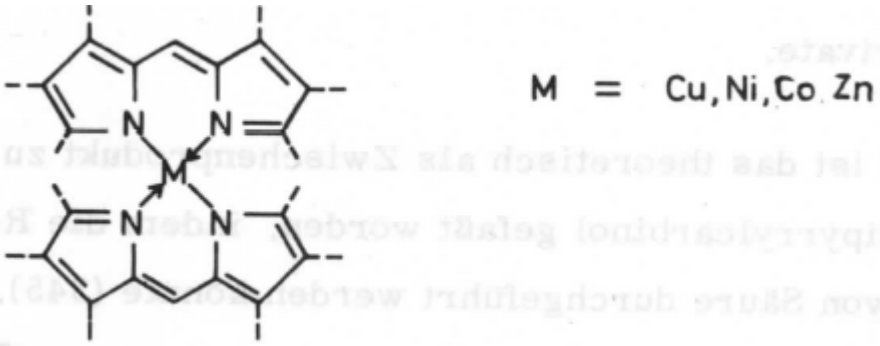
Die Bedeutung des Opsopyrrolketons für Synthesen wurde besonders betont. Porphyrin-Synthesen, ausgehend von Pyrrolketonen, sind später G. W. Kenner gelungen.

## 8.19. Dipyrrylmethene, Tripyrrylmethane

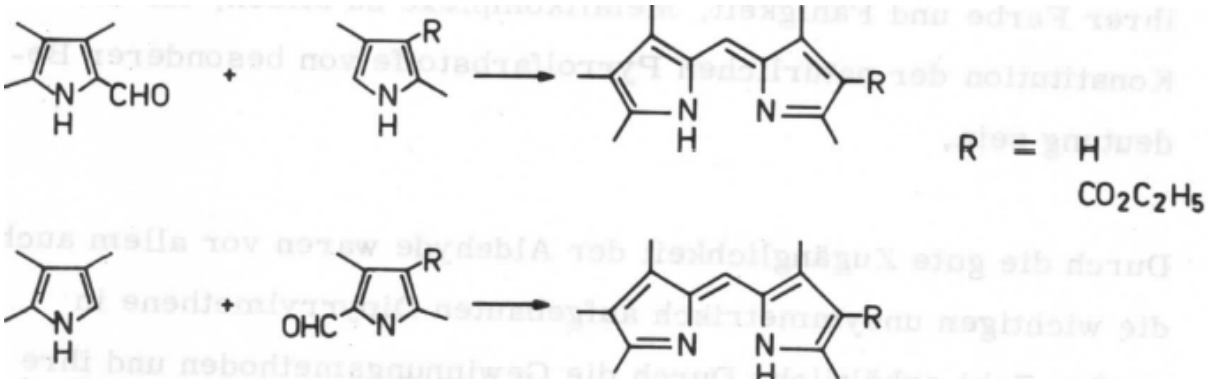
Die zweikernigen, bereits bekannten Pyrromethene mußten wegen ihrer Farbe und Fähigkeit, Metallkomplexe zu bilden, für die Konstitution der natürlichen Pyrrolfarbstoffe von besonderer Bedeutung sein.

Durch die gute Zugänglichkeit der Aldehyde waren vor allem auch die wichtigen unsymmetrisch aufgebauten Dipyrrylmethene in großer Zahl erhältlich. Durch die Gewinnungsmethoden und ihre Spaltbarkeit waren die Tripyrrylmethane nahe verknüpft mit den Pyrromethenen. Von dem großen Tatsachen-Material, das darüber vorliegt, soll einiges Wesentliche hier zusammengestellt werden.
Weil er das unterlassen hatte und nie eine theoretische Deutung versuchte, sind Hans Fischer manche unnötige Schwierigkeiten entstanden.

Die Komplexbildung wurde von allem Anfang an immer wieder studiert (88) (110). Ihr Bau kann nur dem der Porphyrine analog sein.



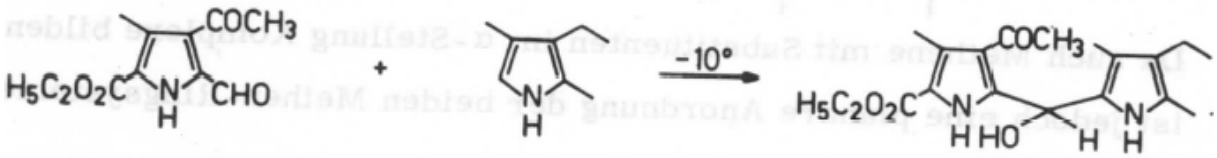

Da auch die Methene mit Substituenten in α-Stellung Komplexe bilden, ist jedoch eine planare Anordnung der beiden Methen-Ringsysteme nicht wahrscheinlich wie sie bei den Porphyrinen vorliegt. Die Analogie ist also nicht vollkommen. Eine eingehende Untersuchung betraf den Feinbau der asymmetrischen Pyrromethene (161), in der Absicht, die Valenztautomerie:




aufzufinden. Beim damaligen Stand der Theorie konnte man nicht wissen, dass das speziell bei den Salzen und Komplexen völlig unmöglich sein musste und allenfalls bei den Methenbasen Effekte zu erwarten waren. Die nach der wichtigsten Darstellungsmethode auf zwei Wegen erhaltenen asymmetrischen Dipyrrylmethene sind identisch.

Die Umsetzung von geeigneten Pyrrolen mit unbesetzter α-Stellung oder eliminierbaren Gruppen mit Ameisensäure verläuft ohne Zweifel über die Aldehyde, ergibt aber zwangsläufig symmetrisch substituierte Derivate.

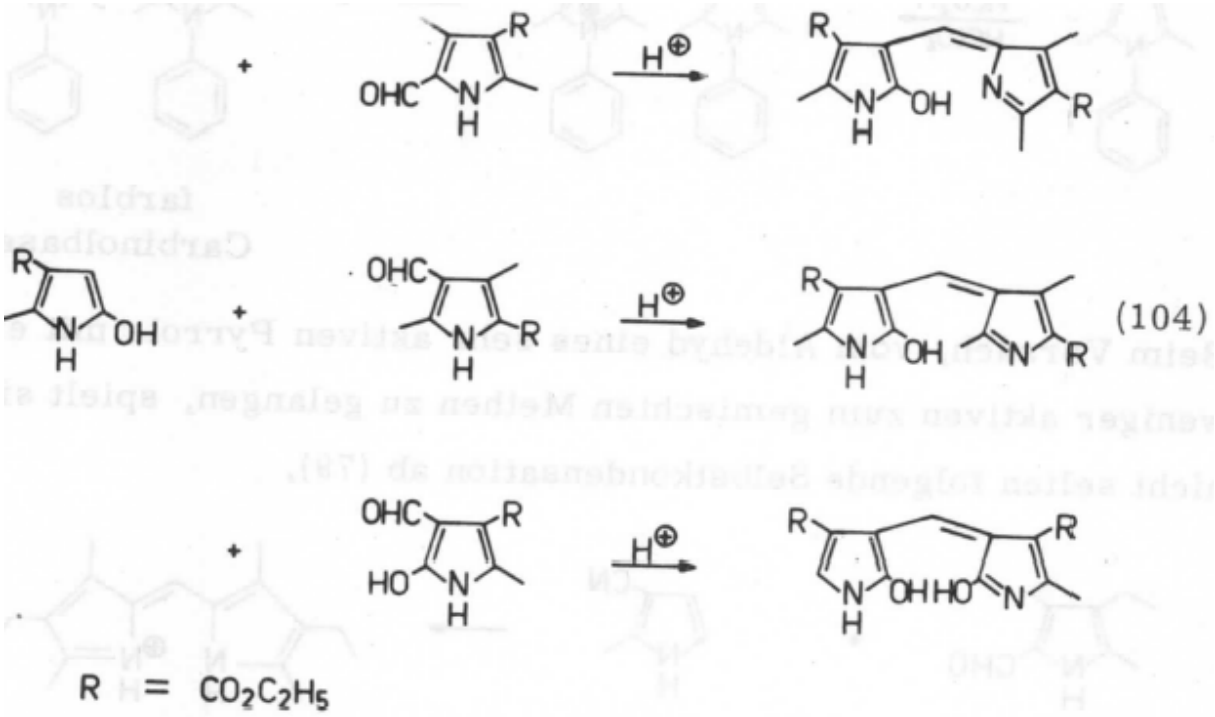
In einem Fall ist das theoretisch als Zwischenprodukt zu erwartende farblose Dipyrryl-carbinol gefasst worden, indem die Reaktion in Abwesenheit von Säure durchgeführt werden konnte (345).




Mit Mineralsäure bildete es sofort das Pyrromethen. Bei der Bromierung von Alkylpyrrolen entstehen unsymmetrische Verbindungen (1. Porphyrin-Synthese). Auch aus den

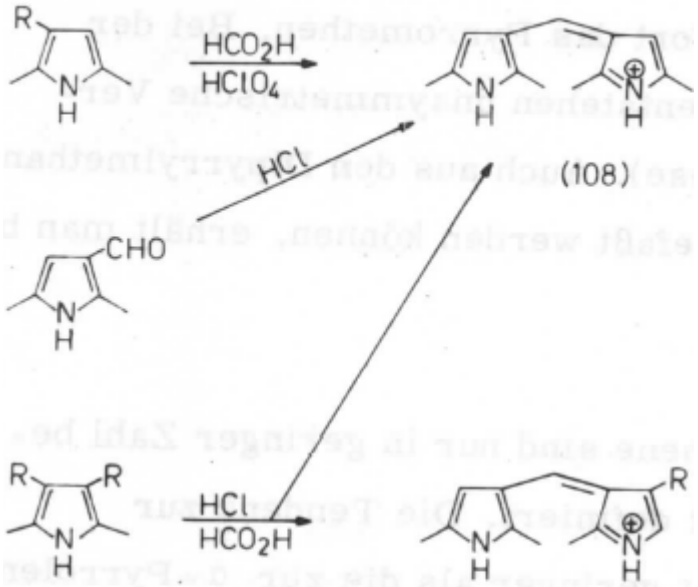
Dipyrrylmethanen, die als Leukoverbindungen aufgefasst werden können, erhält man bei der Oxydation Pyrromethene.

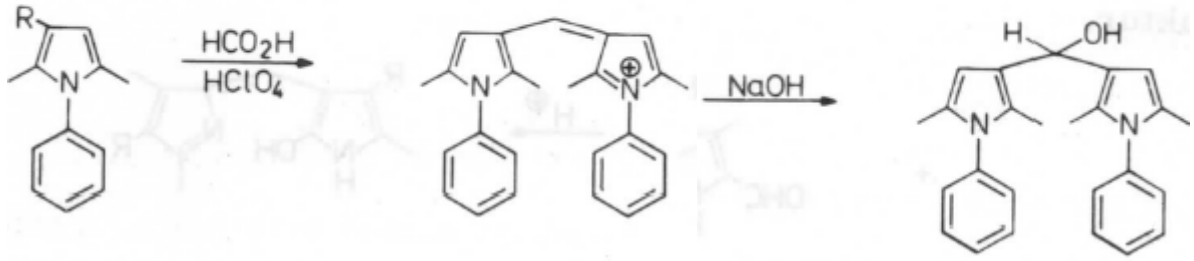
α,β – und β,β –Dipyrrylmethene sind nur in geringer Zahl bekannt und zum Teil wenig exakt definiert. Die Tendenz zur β-Pyrrolenin-Struktur ist weit geringer als die zur α-Pyrrolenin-Struktur.



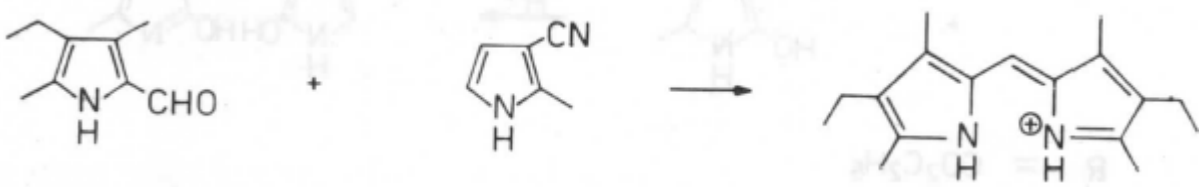

Die Oxymethene bildeten keine Salze werden besser als Pyrrolone aufgefasst.

Diese Base bildet ein stabiles Hydrat, das offenbar noch gefärbt war und daher als Farbbase formuliert wurde.

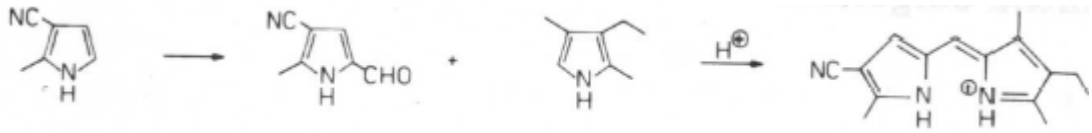


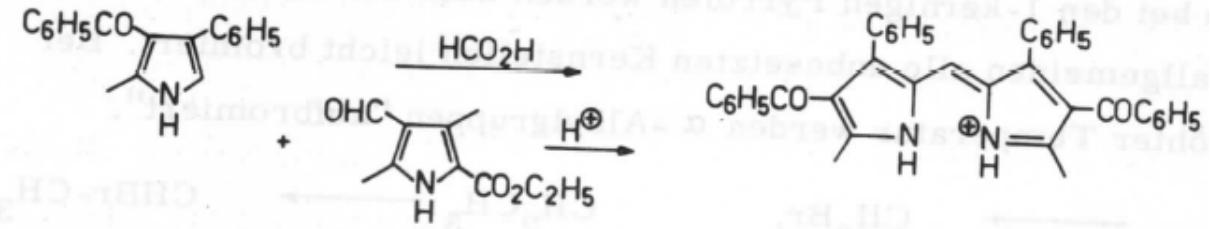



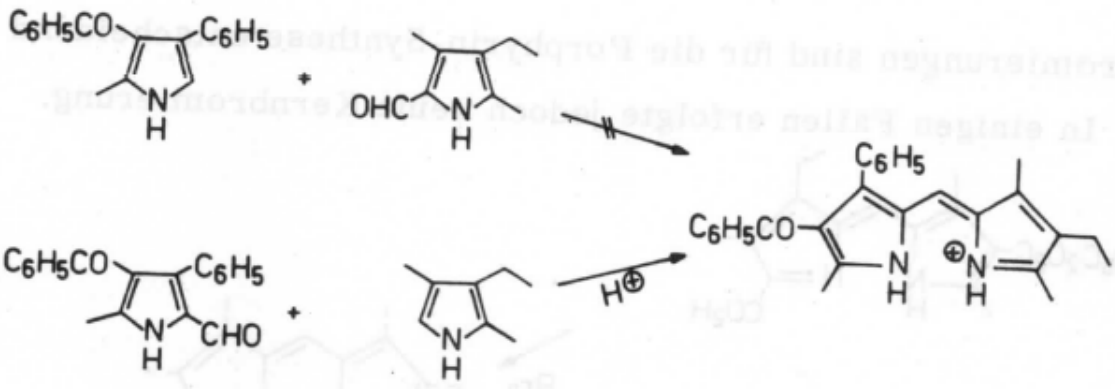

Beim Versuch, vom Aldehyd eines sehr aktiven Pyrrols mit einem weniger aktiven zum gemischten Methen zu gelangen, spielt sich nicht selten folgende Selbstkondensation ab (79).




wobei das inaktive Pyrrolderivat unbeteilt bleibt, obwohl es bei anderer Reaktionsführung glatt reagiert, wie etwa in den folgenden Beispielen (290a) (386).

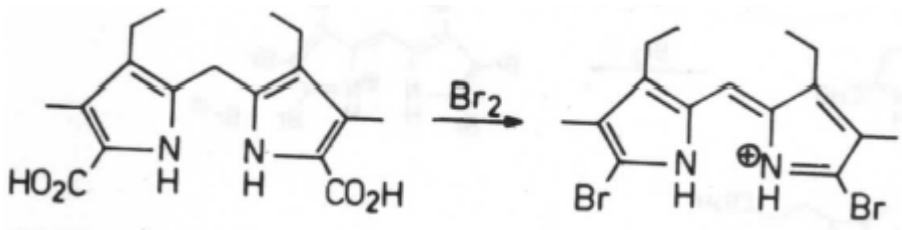




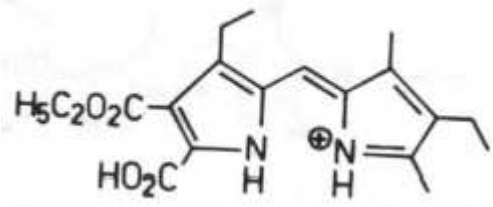


Die allgemeine Regel ist nicht ausgesprochen, aber praktiziert worden: Die gemischten Dipyrrylmethene erhält man dann, wenn das inaktivere Pyrrol zum Aldehyd umgesetzt und mit dem aktiveren kondensiert wird.

Die Darstellung aus einem Dipyrrylmethan kann auch unter Carboxyl-Eliminierung erfolgen (172).

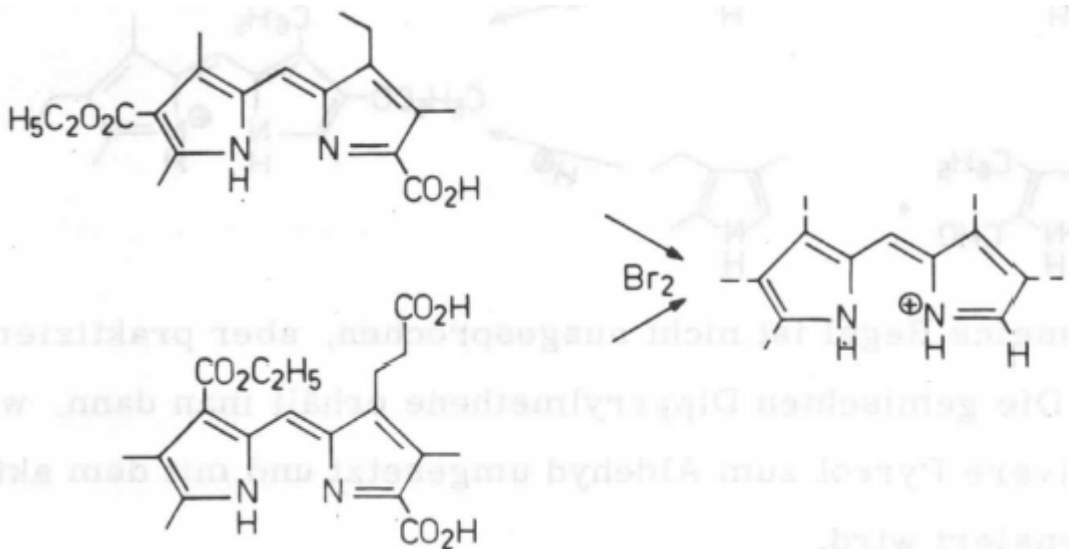


Die Eliminierung einer Carboxylgruppe mittels Brom ließ sich in folgendem Fall nicht erzwingen (352).

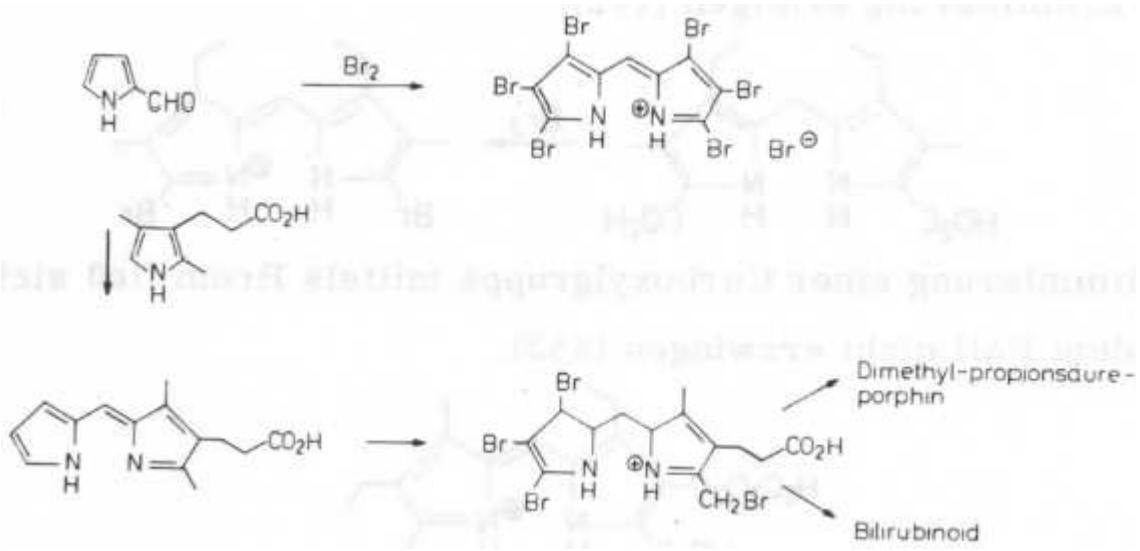


Wie bei den 1-kernigen Pyrrolen werden auch bei Pyrromethenen im allgemeinen alle unbesetzten Kernstellen leicht bromiert. Bei erhöhter Temperatur werden α-Alkaylgruppen „aufbromiert“.

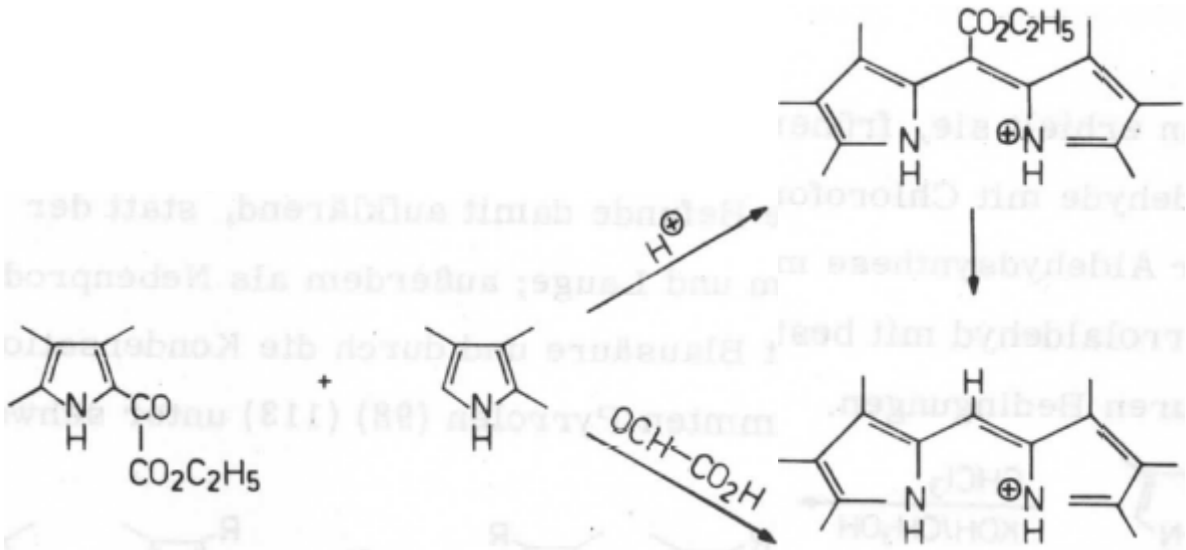
Diese Bromierungen sind für die Porphyrin-Synthese entscheidend wichtig. In einigen Fällen erfolgte jedoch keine Kernbromierung. (221)




Hochbromierte Pyrromethene erhielt man jedoch auf folgendem Weg (380):

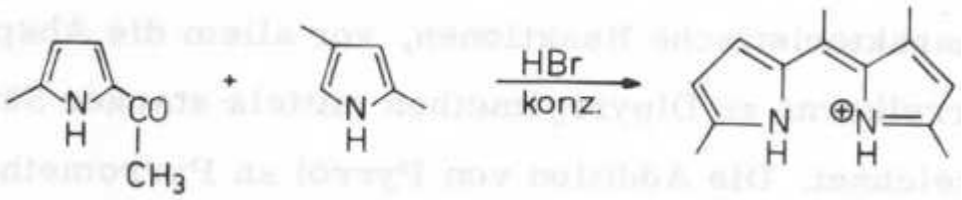



Ein Dipyrrylmethen mit ms-Carbäthoxygruppe wurde aus einem α-Glyoxylsäureester erhalten (265).



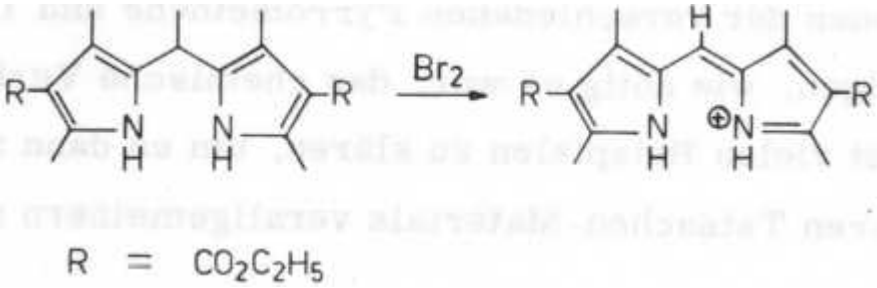
Es spaltete die ms-Carbäthoxygruppe leicht ab, weshalb es zur Porphyrin-Synthese ungeeignet war. Glyoxylsäue verliert bei der Kondensation gleichfalls die Carboxylgruppe.

ms-Methylmethene von Alkylpyrrolen konnten nach einigen Schwierigkeiten auf folgendem Weg ohne Lösungsmittel erhalten werden (409):



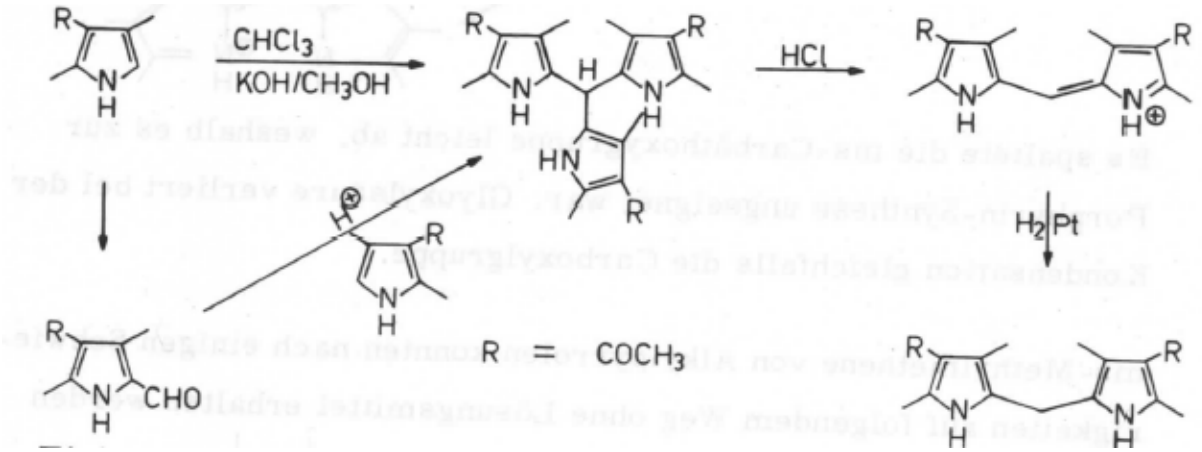
Die freien Basen konnten nicht gefasst werden.

Beim Versuch, ein Dipyrrylmethan mit ms-$CH_3$-Gruppe dehydrierend zu bromieren, war dieser Substituent abgespalten worden (288).



## 8.20. Tripyrrylmethane

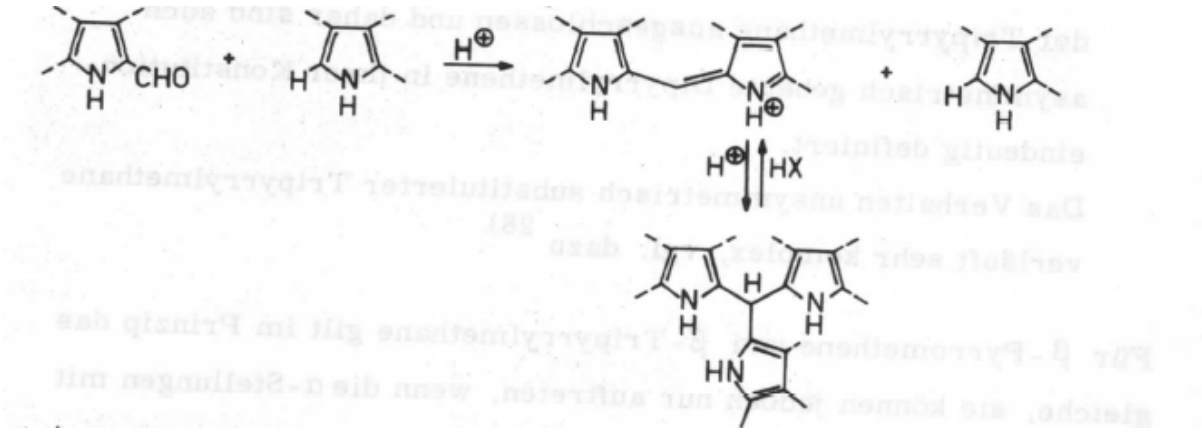
Man erhielt sie, frühere Befunde damit aufklärend, satt der Aldehyde mit Chloroform und Lauge; außerdem als Nebenprudukte der Aldehydsynthese mit Blausäure und durch die Kondensation von Pyrrolaldehyd mit bestimmten Pyrrolen (98) (113) unter schwach sauren Bedingungen.




Einige charakteristische Reaktionen, vor allem die Abspaltung eines Pyrrolkerns zu Dipyrrylmethen mittels starker Säure sind hier verzeichnet. Die Addition von Pyrrol an Pyrromethen zum Tripyyrylmethan ist von A.S. Corwin aufgezeigt worden. Andererseits lässt die Auffindung äußerst Säure-stabiler Tripyrrylmethane (148) (156), die vielseitigen Möglichkeiten erkennen.

Die Reaktionen der verschiedenen Pyrromethene und Tripyrrylmethane zeigen, wie nötig es war, das chemische Verhalten stets an möglichst vielen Beispielen zu klären, um es dann auf Grund eines größeren Tatsachen-Materials verallgemeinern zu können.
H. Fischer hat die vielen Beobachtungen nicht systematisch geordnet.

Die Bildung und das wichtigste Verhalten von Pyrromethenen und Tripyrrylmethanen kann wie folgt wiedergegeben werden:




1.) Im Fall des unsubstituierten Pyrrols verlaufen unter den Reaktionsbedingungen alsbald Folgereaktionen, d. h. Verharzung, weder das entsprechende Pyrromethen noch das Tripyrrylmethan konnten bisher dargestellt werden.

2.) Bei den relativ stark basischen Alkylpyrrolen sind die Pyrromethene im Gleichgewicht so bevorzugt, dass sie in saurem Milieu allein isoliert werden.

3.) Bei wachsender Zahl an negativen Resten sind sowohl Pyrromethene wie Tripyrrylmethane isolierbar.

4.) Bei Anwesenheit extrem negativer Reste sind die Tripyrrylmethane bevorzugt. Die Synthese mehrkerniger Derivate wird durch abnehmende Reaktivität jedoch erschwert, so dass diese Reste nur mit dem Aldehyd in die Reaktion eingebracht werden können.

5.) Pyrrole mit β-Propionsäuregruppen sind schwach negativiert und verhalten sich wie solche mit Alkylgrupen. Bei allen für die Porphyrin-Synthese wichtigen Pyrromethenen, die stets in stark mineralsaurer Lösung dargestellt werden, ist die Existenz der Tripyrrylmethane ausgeschlossen und daher sind auch asymmetrisch gebaute Dipyrrylmethene in ihrer Konstitution eindeutig definiert. Das Verhalten unsymmetrisch substituierter Tripyrrylmethane verläuft sehr komplex, vgl. dazu A. Treibs, E. Herrmann, E. Meissner u. A. Kuhn, A. 602, 153 (1957).

Für β-Pyrromethene und β-Tripyrrylmethane gilt im Prinzip das gleiche, sie können jedoch nur auftreten, wenn die α-Stellungen mit stabilen Substituenten besetzt sind.

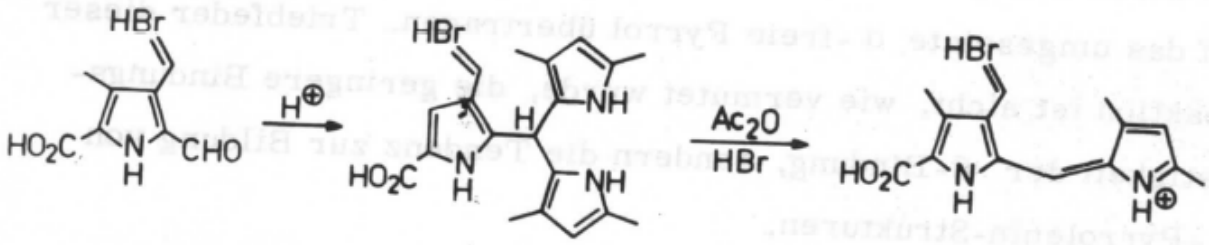
β –Pyrrolenin-Strukturen bilden sich offenbar viel schwerer, so dass nur β-Pyrromethene der Alkylpyrrole bekannt sind, im Fall des Vorhandenseins negativer Reste nur die Tripyrrylmethane.
Bei den gemischten Typen sind konsequenterweise stets die α-Methene bei der Spaltung bevorzugt (113), )(s. dazu A. Treibs, E. Herrmann, E. Meissner u. A. Kuhn, A. 602, 153 (1957)) die durch den β-Aldehyd eingebrachte Formylgruppe wird danach auf das umgesetzte α-freie Pyrrol übertragen. Triebfeder dieser Reaktion ist nicht, wie vermutet wurde, die geringerer Bindungsfestigkeit der β-Bindung, sondern die Tendenz zur Bildung von α-Pyrrolenin-Strukturen.

Statt der gewünschten unsymmetrischen Pyrromethene erhielt man daher nicht selten, und zwar über die Tripyrrylmethane, die symmetrischen.

H. Fischers Abneigung gegen eine systematische Erfassung des umfangreichen Tatsachenmaterials ist besonders deutlich am Beispiel seiner zahllosen Beobachtungen an Dipyrrylmethenen und Tripyrrylmethanen. Manchen Einwänden gegen seine Konstitutionsbeweise von Pyrromethenen und Porphyrinen wäre durch eine derartige Zusammenstellung der Boden entzogen worden. Er selber hatte die ganze Fülle der mannigfachen Versuchsergebnisse griffbereit im Geiste vor sich, nicht jedoch seine Kritiker, die daher leicht falsche verallgemeinernde Schlüsse zogen.

## 8.21. Stabile Tripyrrylmethane

Als ganz besonders stabil erwiesen sich die aus dem mit folgendem Bromvinyl substituierten Aldehyd in großer Zahl erhaltenen Verbindungen (402).



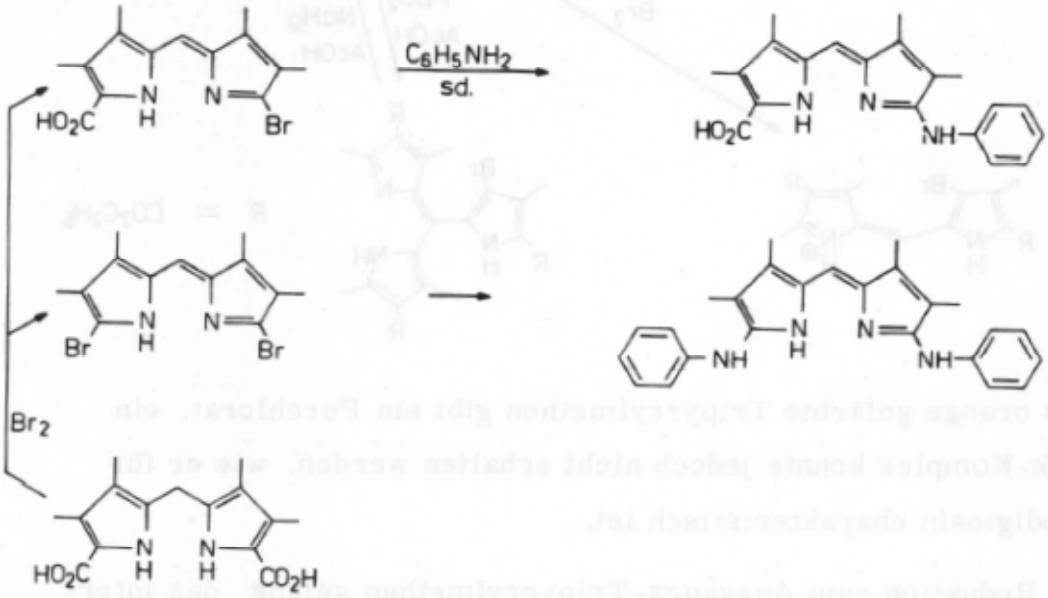

Das mit Dimethylpyrrol erhaltene Derrivat konnte auf normale Weise durch Behandeln mit starken Mineralsäuren nicht gespalten werden, sondern nur mit HBr-Acetanhydrid. Die unsymmetrischen Dipyrrylmethene erhält man direkt aus den Komponenten nur, wenn man

diese Eigentümlichkeiten berücksichtigt. Beachtenswert ist auch die Stabilität der Carboxylgruppe in allen aufgeführten Verbindungen.

## 8.22. Oxy-Dipyrrylmehene

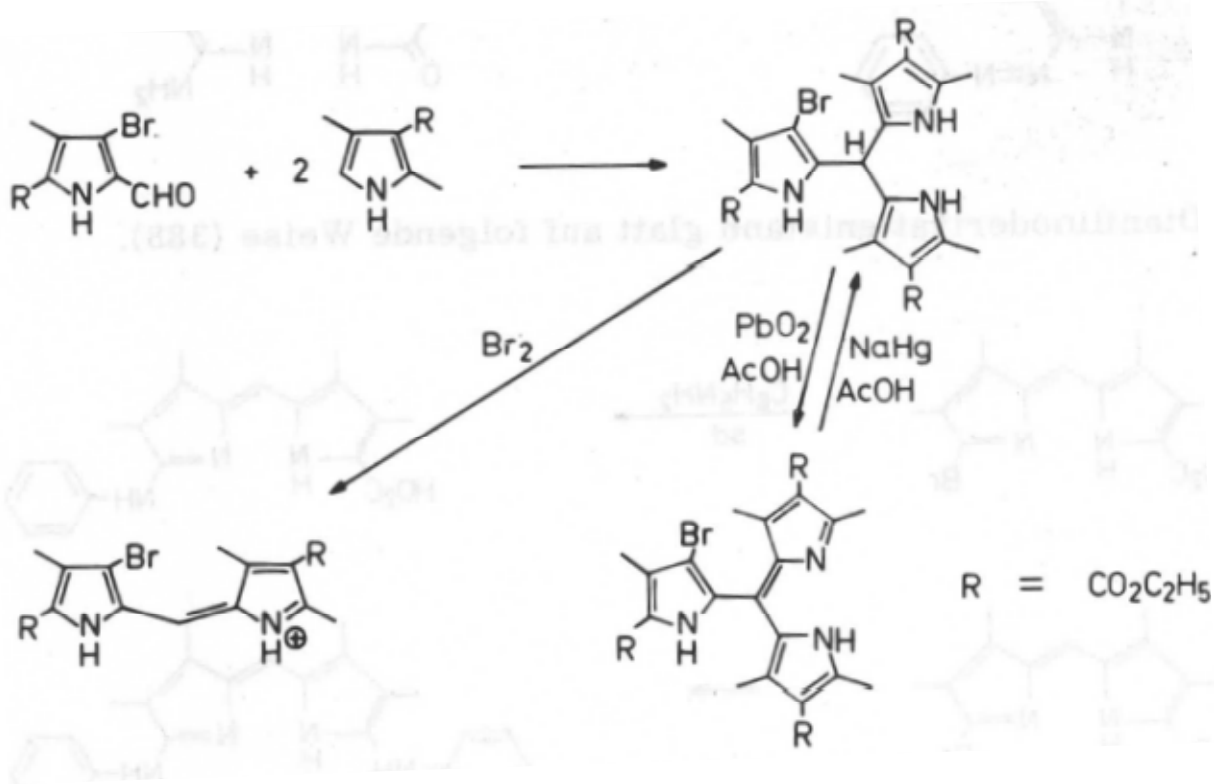
Oxy-amino-dipyrrylmethene entstanden durch reduktive Spaltung von Azofarbstoffen (422) (470d).

Ein Dianilinoderivat entstand glatt auf folgende Weise (388).




## 8.23. Tripyrrylmethene

Alle Versuche, die Analogie zu den Triphenylmethanfarbstoffen durch Oxydation eines Tripyrrylmethans zum theoretisch voraussehbaren Tripyrrylmethen zu gelangen, waren gescheitert. Die Reaktion gelang schließlich mit einem besonders stabilen Tripyrrylmethan, das die Dipyrrylmethenspaltung als Ausweichreaktion nicht eingeht (459).



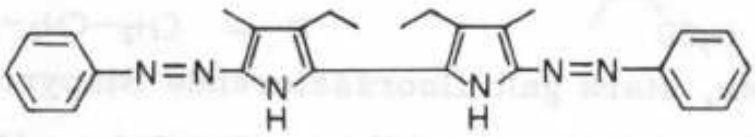

Das orange gefärbte Tripyrrylmethen gibt ein Perchlorat, ein Zink-Komplex konnte jedoch nicht erhalten werden, wie er für Prodigiosin charakteristisch ist.

Die Reduktion zum Ausgangs-Tripyrrylmethan gelang, das interessanterweise mit Brom zum unsymmetrischen Dipyrrylmethen gespalten wird.

## 8.24. Bispyrrole

Bei der Azokupplung des Opsopyrrols entstand ein abnorm tiefgefärbter roter Farbstoff (422), während das Hydrochlorid blau war.

Ihm wird eine Bispyrrol-Formel zuerkannt, die

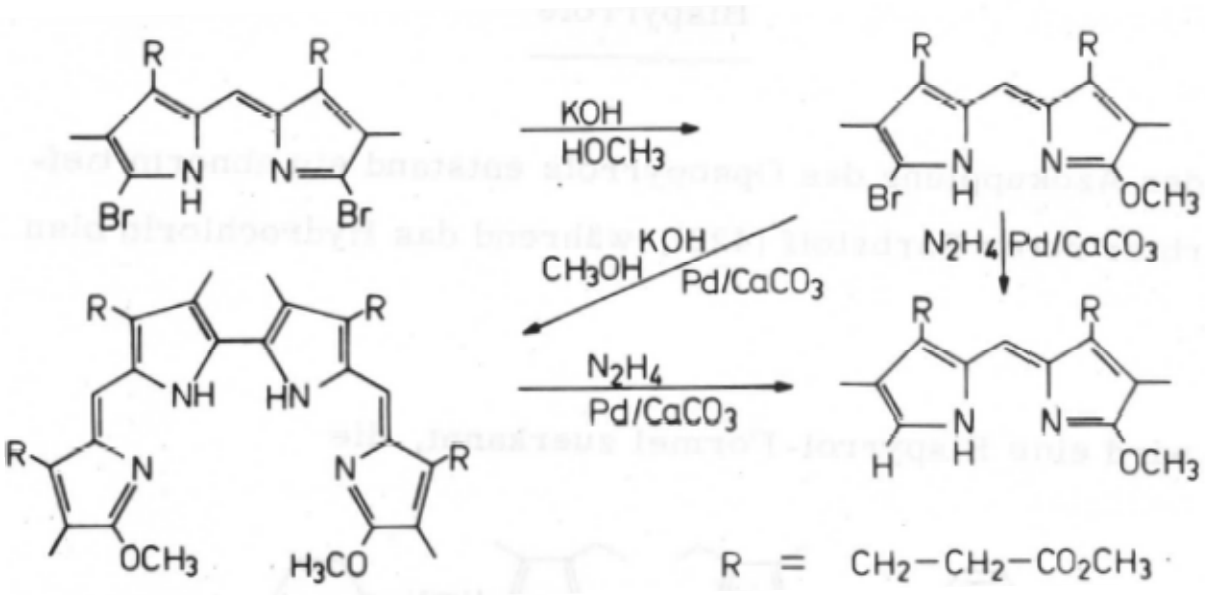



durch Molekulargewicht, Dihydrochlorid und Kupferkomplex im Mol-Verhältnis 1:1 gestützt ist.

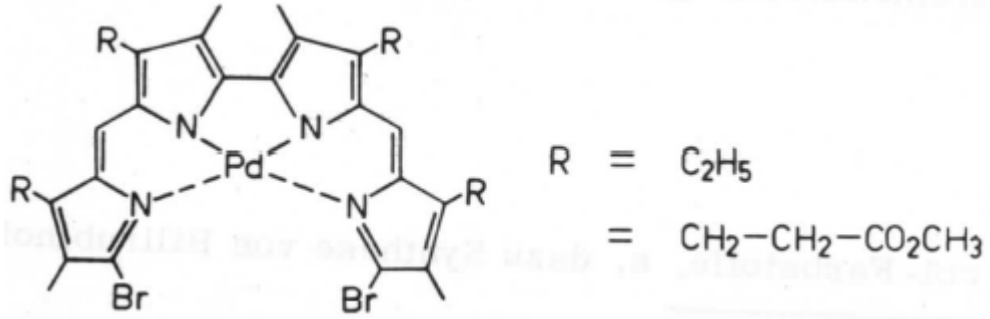
Als Pyrromethen eine Bispyrrols hat sich neuerdings der rote Bacterienfarbstoff Prodigiosin erwiesen, den F. Wrede für ein Tripyrrylmethenderivat gehalten hatte.

## 8.25. Bispyrrol-Farbstoffe

Eine zweite Oxy- oder Methoxygruppe lässt sich in ein Dipyrrylmethen durch Br-Austausch nicht einführen (338). Mit den so erhaltenen Br-Methoxymethenen gelang jedoch eine viel interessantere Radikal-Reaktion (426).




Das erhaltene rote, stark gelb fluoreszierende Bispyrromethen, ein Derivat eines α-Bispyrrols, bildet grüne Salze, Metallkomplexe und ist reduktiv leicht zerlegbar zum einfachen Methoxypyrromethen. Die Monobrom-methoxy-Verbindung bildet mit Formaldehyd das entsprechende Glaukobilin (vgl. Bilirubin-Synthese). Ein analoges Bispyrromethen entstand mit der entsprechenden Äthylverbindung ($C_2H_5$ statt $CH_2CH_2COOH$). Das Dibrompyrromethan bildete auf gleiche Weise den Palladium-Komplex.

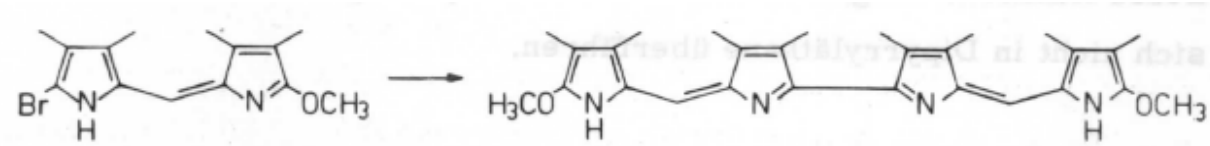



dessen Br mit HCl und HJ das Halogen, unter gleichzeitiger Komplexspaltung, austauschte.

Die Reaktion hat höchstes Interesse im Hinblick auf Cobalamin, das ein partiell hydriertes Porphyrin-ähnliches Ringsystem mit Bispyrrolstruktur aufweist.

Auch das Konstitutionsprinzip des Prodigiosins steckt in diesem Bispyrrolfarbstoff; im Prodigiosin liegt ein Dipyrrylmethen eines Bispyrrols mit einem Pyrrol vor.

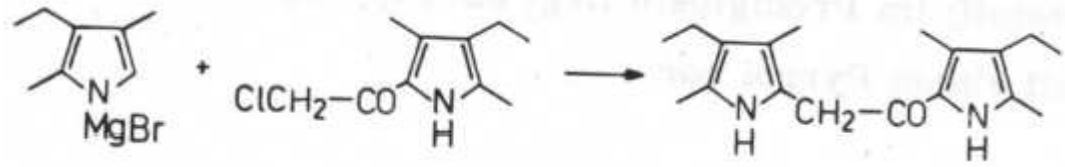
Das methylsubstituierte Brommethoxypyrromethen



gab auch im Gegensatz zu dem obigen Analogen mit Zinkstaub in Benzol, den Zinkkomplex eines entsprechenden Dimethoxo-bis-pyrromethens, das „aus äußeren Gründen“ nicht mehr näher untersucht werden konnte.

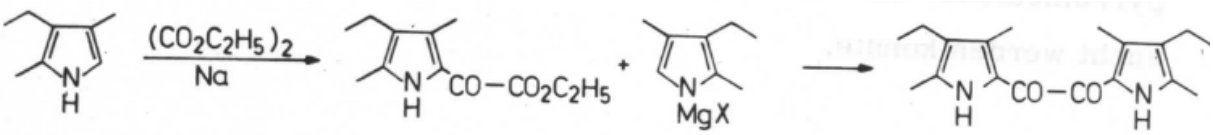
## 8.26. Dipyrryläthan-Derivate

Dipyrryläthanone wurden studiert, weil diese Gruppierung zeitweilig für Chlorophyll zur Diskussion stand (227) (248) (222).



Diese Äthanone reagieren nicht mit Carbonylreagens und ließen sich nicht in Dipyrryläthane überführen.

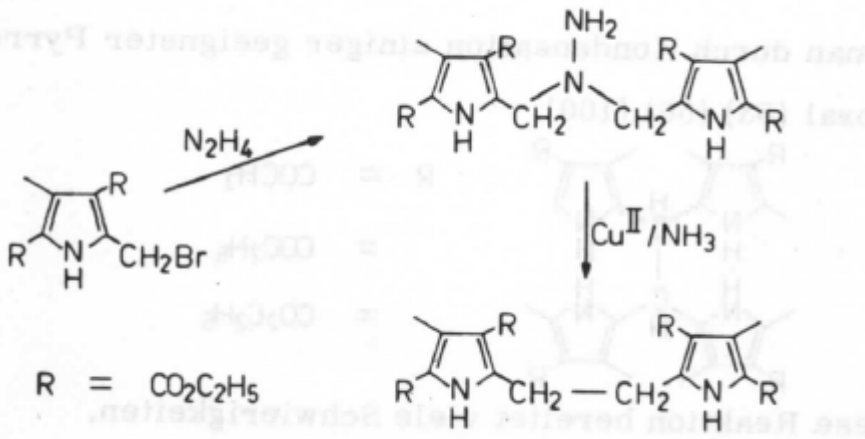
Eine bemerkenswerte Substitution eines Alkylpyrrols ist die Kondensation mit Oxalester und Natrium, die mit Oxypyrrolen leicht verläuft.



zum Gloxylsäurederivat (83) (172) (272), das mit der Grignard-Verbindung des Pyrrols das gelbe Diketon ergibt. Derartie Diketone wurden auch aus Grignard-Verbindungen mit Oxalester direkt erhalten, durch Reduktion mit Zink und Säure bilden sie die Äthanone.

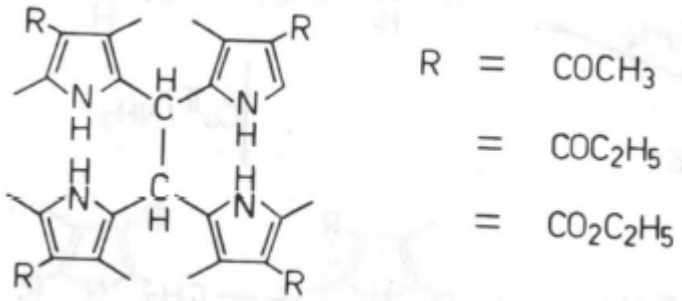
Diketone waren mit Oxalsäure bereits erhalten worden (91) (Diss.F. Schuber 1923).

Ein Dipyrryläthan wurde auf dem folgenden Weg gewonnen (112):




## 8.27. Tetrapyrryläthane

erhielt man durch Kondensation einiger geeigneter Pyrrolderivate mit Glyoxal (53) (56) (100).




Aber diese Reaktion bereitet viele Schwierigkeiten.

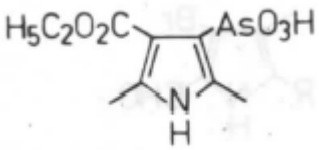
Bei der Oxydation werdne sie gespalten zu Dipyrrylmethenen, durch Reduktion mit HJ zum 2,4 Dimethyl- und 2, 4, 5-Trimethylpyrrol abgebaut. Einer der Hans Fischer'schen Hypothesen über die Bilirubin-Konstitution lag ein derartiges System zugrunde, das die Leukostufe der Willstätter'schen Porphyrin-Formel repräsentieren sollte.

Die vermeintliche Dehydrierung zum Tetrapyrryläthylen (132) (246) war in Wirklichkeit eine Pyrrolabspaltung zum Tripyrryläthylen (A. Treibs u. F. Reitsam, Chem. Ber. 90, 777 (1957)), eine Analogie zum Verhalten von Tripyrrylmethanen.

In einem Fall wurde auch durch Oxydation eines Dipyrrylmethans die Bildung eines Tetrapyrryläthans beobachtet (272), wobei das Vorhandensein negaitver Pyrrolsubstituenten wesentlich war. Alkylpyrrole, wie z. B. Kryptopyrrol, bilden mit Glyoxal alsbald die Dipyrrylmethene.

## 8.28. Eine allgemeine und spezielle Pyrrol-Reaktion

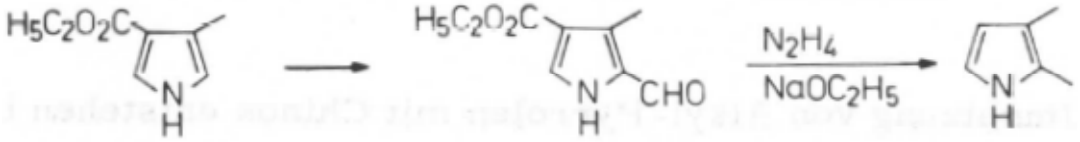
In Analogie zur Phenolreihe konnte mit Arsensäure Pyrrylarsinsäure erhalten werden (137). Die Reaktion verläuft ebenso wie die Merkurierung (137) wenig übersichtlich.



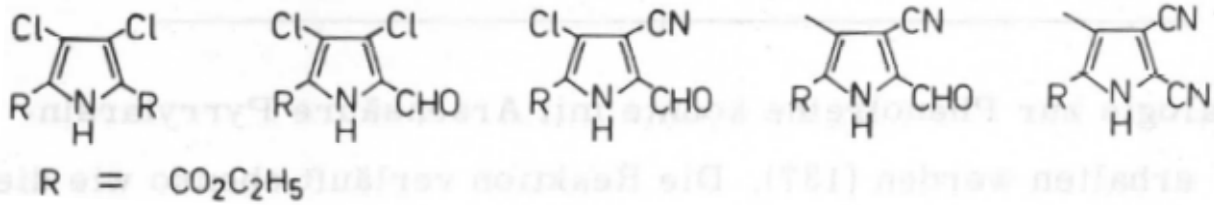
Einige Alkylpyrrole, vor allem von Kryptopyrrol und Opsopyrrol, wurden nach der bekannten Methode mit Zinkstaub zu Pyrrolinen (3) reduziert, im Hinblick auf Stercobilin. Ebensowenig wie diese bilden sie bei der Oxydation Methyläthylmaleinimid (406).

Die Alkylierungsmethode mittels Alkoholaten ist an anderer Stelle in Beispielen beschrieben.

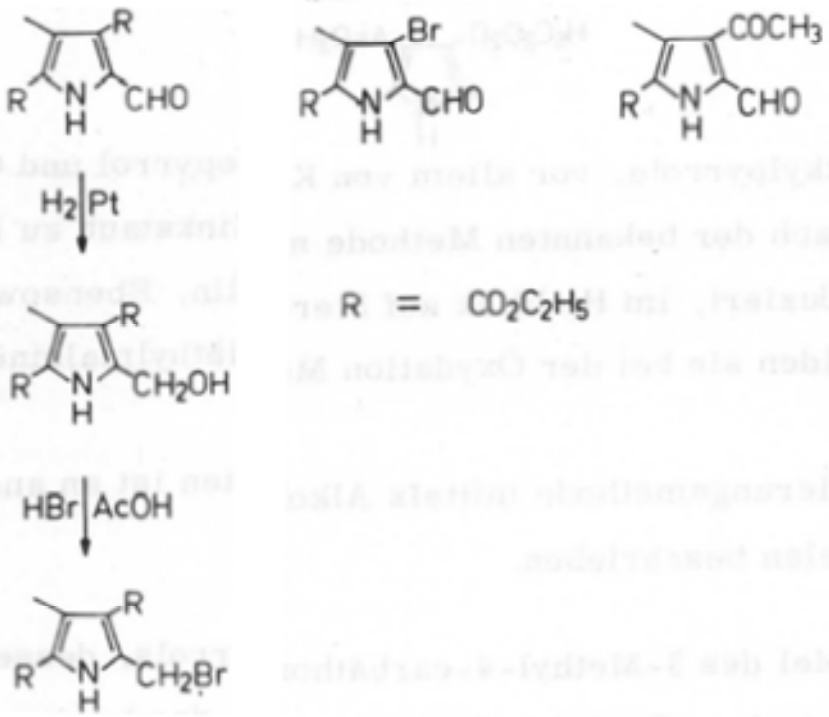
Am Beispiel des 3-Methyl-4-carbäthoxypyrrols, dessen überraschend geringe Reaktionsfähigkeit, trotz der beiden unbesetzten α-Stellungen, hervorgehoben wird, wurde der prinzipiell wichtige Nachweis der Substitution „unter“ der Methylgruppe geführt, es bildete sich 2,3-Dimethylpyrrol; der aktivierende Einfluß durch die Alkylgruppe wurde erkannt (155).



Eine ganze Reihe von Pyrrolderivaten mit mehreren Cl-, CN, $CO_2C_2H_5$-, CHO-Stubstituenten reagieren mehr oder minder stark sauer und können als einbasische Säure titriert werden (420), z. B.

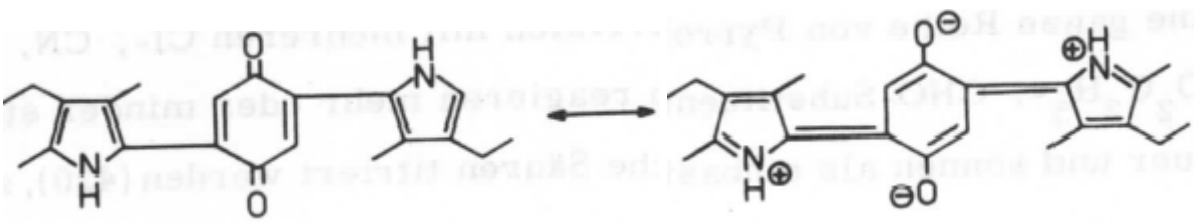


Die folgenden Pyrrolaldehyde sind in verd. Alkali leicht löslich (148) (345).




Der erste Aldehyd ist säurestabil und konnte zu einem Hydroxymethylderivat hydriert werden, das im Gegensatz zu den entsprechenden Verbindungen ohne oder mit nur einem stabilisierenden negativen Substituenten sogar in die Brommethylverbindung übergeführt werden konnte.

Durch Umsetzung von Akyl-Pyrrolen mit Chinon entstehen blauviolette Farbstoffe (498).



Sie bilden mit Mineralsäure blaue, zersetzliche Salze. Auch das tetra-alkylierte Phyllopyrrol bildet Farbstoff, wobei eine α-Methylgruppe eliminiert werden sollte.

## 8.29. Die Synthesen der 4-kernigen Pyrrolfarbstoffe

Die Besprechung der Porphyrin-Synthesen sowie die der Bilirubinoide soll im folgenden auf das Wesentliche eingeschränkt werden.
Viele dieser Fischer'schen Synthesen sind zur Sicherung der theoretischen Struktur-Vorstellungen ausgeführt worden, jedoch wurde stets die Möglichkeit abweichender Konstitutionen bei Naturfarbstoffen im Blickfeld behalten.

Durch die spätere Entdeckung von Porphyrinen, Häminen, Chlorophyllen, Bacteriochlorophyllen, Cobalaminen, Bilirubinoiden mit abweichenden Seitenketten und verschiedenartigem Chromophor ist diese großzügige Ausweitung seines Forschungs-Programmes glänzend gerechtfertigt worden.

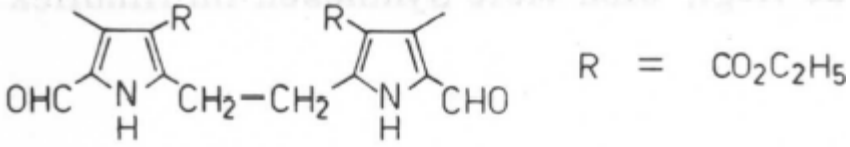
Da das Porphyrin-System in abgewandelter Form auch dem Chlorophyll zugrunde liegt, sind viele Synthesen im Hinblick darauf angelegt worden.

# 9. Porphyrinsynthesen

Als weitere Aussagen zur Konstitutionsermittlung des Hämins auf dem Weg der Analyse nicht mehr zu erwarten waren, wurden die Anstrengungen um das Problem der Porphyrinsynthese immer mehr gesteigert. Analytische Arbeiten betrafen nur mehr spezielle Probleme oder hatten zum Ziel, die Verbreitung und die Beziehungen des Hämins zu natürlichen Porphyrinen sowie den biochemischen Abbau zum Bilirubin weiter zu erforschen.

Mit sicherem Gefühl wurde den Halogenverbindungen der Pyrrole besondere Aufmerksamkeit gewidmet; ihr Verhalten ist sehr kompliziert und hat wenig Parallelen zu andere Körperklassen. Aus diesem Grund war auch Freund Wieland der Meinung, er solle sich nicht mit so undankbaren Problemen herumschlagen; für ihn war wohl auch der Gedanke leitend, dass die natürliche Bildung von Pyrrolfarbstoffen bestimmt nicht über die Halogenverbindungen verlaufen kann. Doppelte Umsetzungen oder besser gesagt nucleophile Reaktionen von Halogenpyrrolen waren in keinem Fall gelungen.

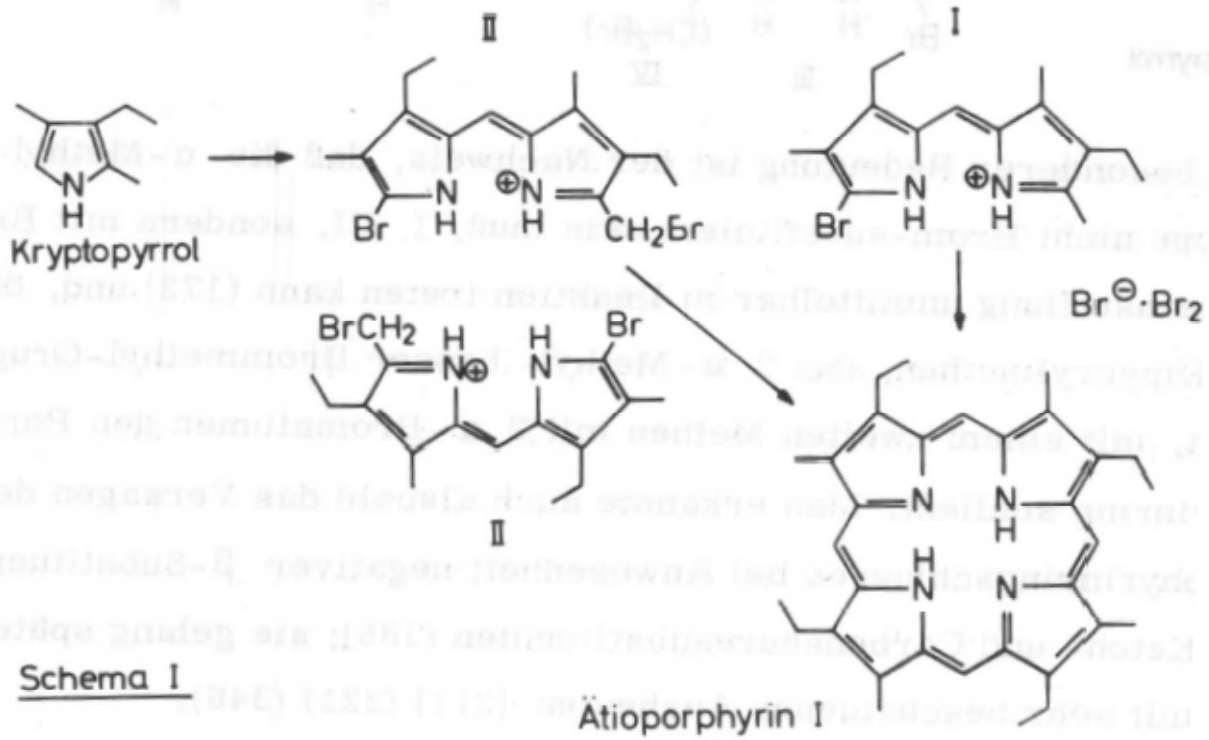
Größere Aussicht bot vielleicht die Synthese eines Dipyrrylmethanderivates mit 2 freien α-Stellungen, denn von einem Dipyrryläthan hatte man bereits einen α-Dialdehyd erhalten können (147).




Wenn nun tatsächlich Porphyrin zum erstenmal beim Versuch, halogenierte Dipyrrylmethene zu verseifen, beobachtet wurde (159), so darf man dies keineswegs einen Zufallbefund nennen.
Von Kollegen war diese Meinung ausgesprochen worden, worauf Hans Fischer erwiderte: „Es war ja schließlich doch kein Zufall, wenn alle meine Mitarbeiter, die mit mehrkernigen Pyrrolderivaten arbeiteten, schon ein Handspektroskop in der Tasche hatten."

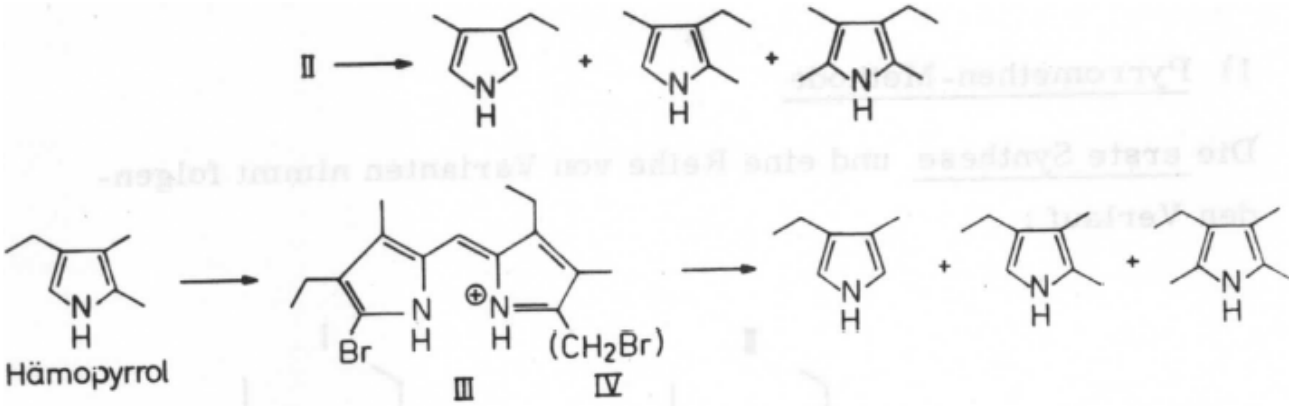
1) Pyrromethen-Methode

Die erste Synthese um eine Reihe von Varianten nimmt folgenden Verlauf:




Schema I

Die Konstitution der bromierten Dipyrrylmethene, die immer aus einem Gemisch I + II bestehen, wurde eigens mit der Jodwasserstoff-Spalt-Methode (165) überprüft (214), wobei Opso-, Krypto-, Phyllopyrrol entstanden. Die der entsprechenden Methene III und IV, die das gleiche Ätioporphyrin I liefern (176), aus dem isomeren Hämopyrrol gaben, wie die Theorie verlangt, Opso-, Hämo- und Phyllopyrrol.

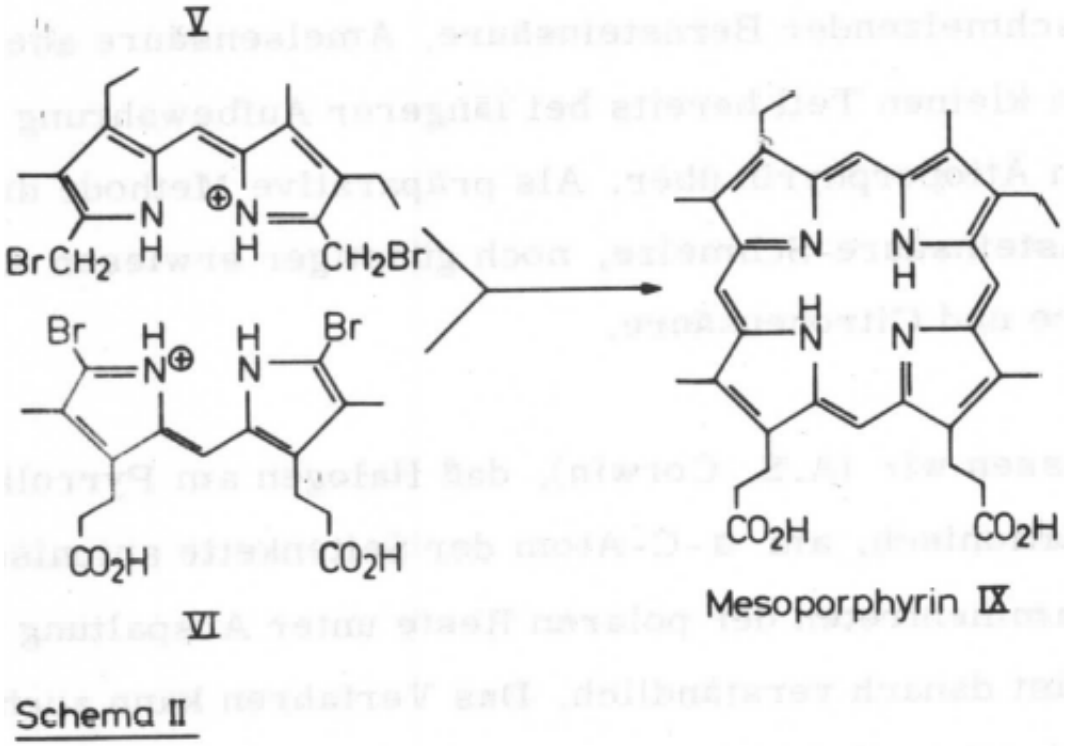



Von besonderer Bedeutung ist der Nachweis, dass die α-Methylgruppe nicht Brom-substituiert sein muß, I, III, sondern mit Brom in Kernstellung unmittelbar in Reaktion treten kann (172) und, dass ein Dipyrrylmethen, das 2 α-Methyl- besser Brommethyl-Gruppen trägt, mit einem zweiten Methen mit 2 α-Bromatomen den Porphyrinring schließt. Man erkannte auch alsbald das Versagen des Porphyrinringschlusses bei Anwesenheit negativer β-Substituenten, wie Keton- und Carbonsäurebustituenten (186); sie gelang später nur mit sehr bescheidenen Ausbeuten (211) (221) (346).

Theoretisch wichtig ist die Tatsache, dass die beiden Verbindungen I, II und andererseits III, IV das gleiche Bauprinzip aufweisen und beide zur Phorphyrinbildung befähigt sind. Für präparative Zwecke ist danach die Uneinheitlichkeit nicht von Bedeutung und Auftrennungen sind unnötig. Da sich alle Alkylpyrrole mit einer unbesetzten α-Stellung und α'-Alkylgruppe bei der Bromierung entsprechend verhalten, ist die Methode verallgemeinerungsfähig.

Propionsäuregruppen in β-Stellung bedeuten nur modifizierte Alkylreste (vgl. Dipyrrylmethene). Die schwache Negativierung kann sich lenkend und stabilisierend auswirken.

Das dem Hämin entsprechend unsymmetrische Mesoporphyrin IX



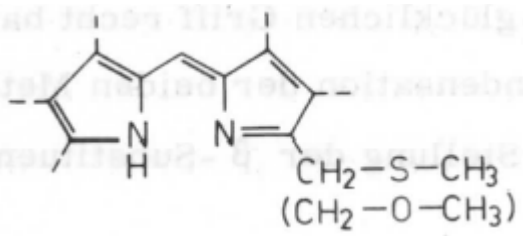

Schema II

konnte durch einen glücklichen Griff recht bald synthetisiert werden (176). Selbstkondensation der beiden Methene ist nicht möglich.
Man sieht, dass die Stellung der β-Substituenten beim Ringschluß eindeutig festliegt.

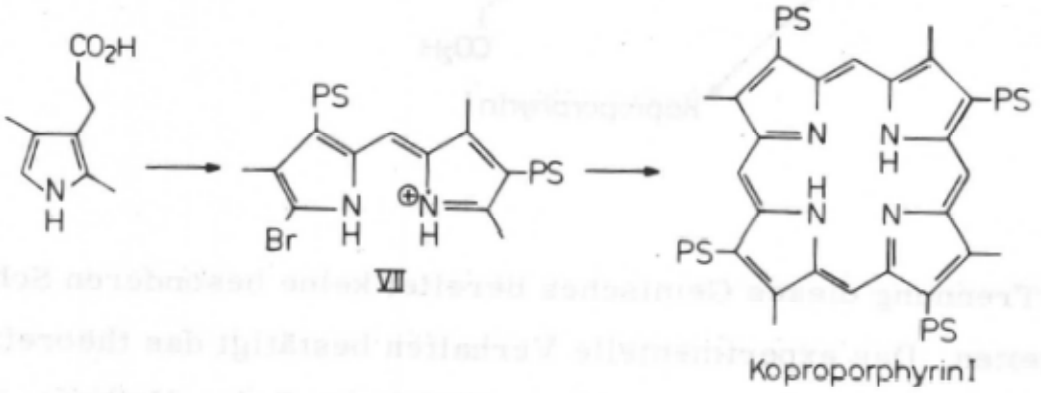
Die Ausbeute nach dem Verfahren der bromierten Methene hat im allgemeinen die Größenordnung von 5 %, manchmal 15 – 20 % oder mehr, kann aber auch geringer sein.

Die Verknüpfung der Dipyrrylmethene zu 4-kernigen Verbindungen und deren Ringschluß ist auf den ersten Blick überraschend und theoretisch nicht einfach zu erklären, gehen doch beide Dipyrrylmethene II und das Perbromid I und am besten ihr Gemisch bei der Behandlung mit den verschiedensten sauren Mitteln, wie Schwefelsäure, schmelzender Bersteinsäure, Ameisensäure aber auch zu einem kleinen Teil bereits bei längerer Aufbewahrung der Präparate in Ätioporphyrin über. Als präparative Methode diente meist die Bernsteinsäure-Schmelze, noch günstiger erwiesen sich Brenzweinsäure und Citronensäure.

Heute wissen wir (A. S. Corwin), dass Halogen am Pyrrolkern weitgehend kationisch, am α-C-Atom der Seitenkette anionisch vorliegt.
Das Zusammentreten der polaren Reste unter Abspaltung HBr und $Br_2$ ist danach verständlich. Das Verfahren kann auch dadurch variiert werden, dass die α-Brommethyl-gruppen zuunächst in Methoxymethyl- oder Methylmercaptomethylreste übergeführt werden (255).



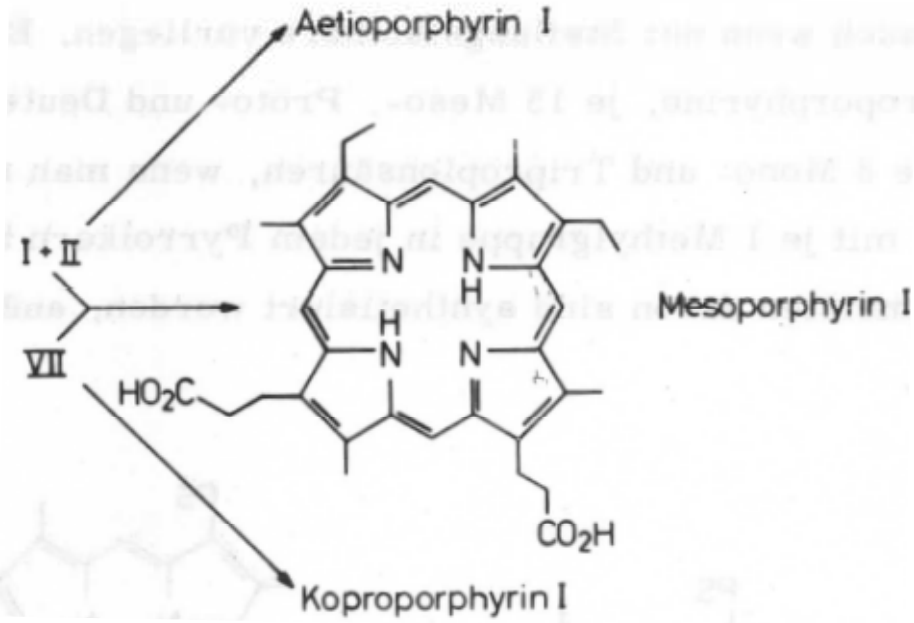

Die Synthese des Koproporphyrin I spielte sich nach Schema I ab (166) (449a). Abgesehen von der Bedeutung, einen wichtigen Naturstoff aufzuklären, war durch diese und sehr viele ähnliche Synthesen, als Ergebnis ganz außerordentlicher Bemühungen, die theoretisch zu fordernde Isomerenzahl zu beweisen. Das misslang mit den Aetioporphyrinen, die nicht ohne Zersetzung schmelzen, dagegen haben die Ester der Porphyrine mit Propionsäure-Substituenten definierte Schmerzpunkte und geben untereinander Schmelzpunkts-Depression, auch wenn nur Stellungsisomere vorliegen. Es gibt danach 4 Koproporphyrine, je 15 Meso-, Proto- und Deuteroporphyrine, je 8 Mono- und Tripropionsäuren, wenn man nur die Verbindungen mit je 1 Methylgruppe in jedem Pyrrolkern berücksichtigt. Die meisten davon sind synthetisiert worden, außerdem viele Analoga.




Isouroporphyrin I $-CH_2-CH(COOH)(COOH)$ statt $CH_2-CH_2COOH$ (PS)

Sogar die Synthese des Isouroporphyrin I mit der empfindlichen Malonsäuregruppe gelang auf diesem Weg (237).

Kombiniert man nun Methen I (+II) mit VII (216), so muß sich neben dem gewünschten Mesoporphyrin I durch Selbstkondensation auch Ätioporphyrin I und Koproporphyrin I bilden; weitere Porphyrine können dabei nicht entstehen.




Die Trennung dieses Gemisches bereitet keine besonderen Schwierigkeiten. Das experimentelle Verhalten bestätigt das theoretisch vorauszusehende Ergebnis und die Beweiskraft der Methode. Die Porphyrin-Ausbeute ist dafür ohne Bedeutung.

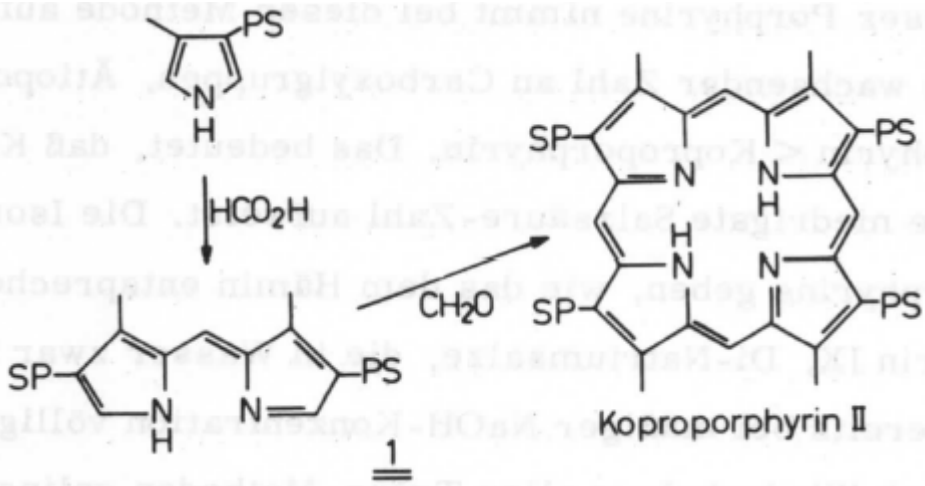
Die Abtrennung der Porphyrine von den meist wenig löslichen Nebenprodukten (wahrscheinlich Polykondensate und Produkte des Totalzerfalls) gelingt z. B. durch Aufnahme in Eisessig, Zusatz von verdünnter Salzsäure, worauf man, nach Abtrennung der Zersetzungsprodukte, bereits weitgehend angereicherte Porphyrin Lösungen erhält. Nach Ausfällen durch Neutralisieren wird in Eisessig gelöst und dann erfolgt die Porphyrintrennung nach Überführen in viel Äther, worin sie in reinem Zustand nur sehr begrenzt löslich sind.

Die sauren Porphyrine werden mit Laugen ausgezogen. Zu ihrer Trennung steht die Äther-Salzsäure-Methode zur Verfügung. Die Basizität dieser Porphyrine nimmt bei dieser Methode auffälligerweise mit wachsender Zahl an Carboxylgruppen, Ätioporphyrin < Mesoporphyrin < Koproporphyrin. Das bedeutet, dass Koproporphyrin die niedrigste Salzsäure-Zahl aufweist. Die Isomeren des Mesoporphyrins geben, wie das dem Hämin entsprechende Mesoporphyrin IX, Di-Natriumsalze, die in Wasser zwar löslich sind, aber bereits bei mäßiger NaOH-Konzentration völlig unlöslich werden. Durch Wiederholung aller Trenn-Methoden gelingt es, alle Einzelporphyrine quantitativ zu erfassen.

Wesentlich bei derartigen Misch-Synthesen war der Nachweis aller theoretisch voraus-zusehenden Porphyrin-Derivate. Trotz mäßiger Ausbeuten ergibt sich daraus die völlige Zuverlässigkeit der Methode in Bezug auf die Konstitution. Ein kompliziertes Beispiel soll am Phylloporphyrin erläutert werden.

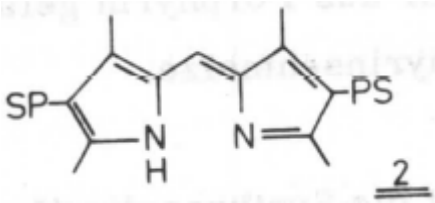
Die Methode zur Synthese bromierter Methene mit anderen Substituenten und anderer Substituentenanordnung wird bei der Besprechung der einfachen Pyrrolderivate beschrieben.
β-Substituenten werden bei der Bromierung im allgemeinen nicht angegriffen, unsubstituierte β-Stellungen durch Brom besetzt.

Pyrromethene mit 2 unbesetzten α-Stellungen sind schwer zugänglich. Für die theoretische Deutung der Porphyrin-Synthese ist der Umstand von Bedeutung, dass nur mit Formaldehyd, nicht mit Ameisensäure glatt Porphyrin gebildet wird (177) (194).




1

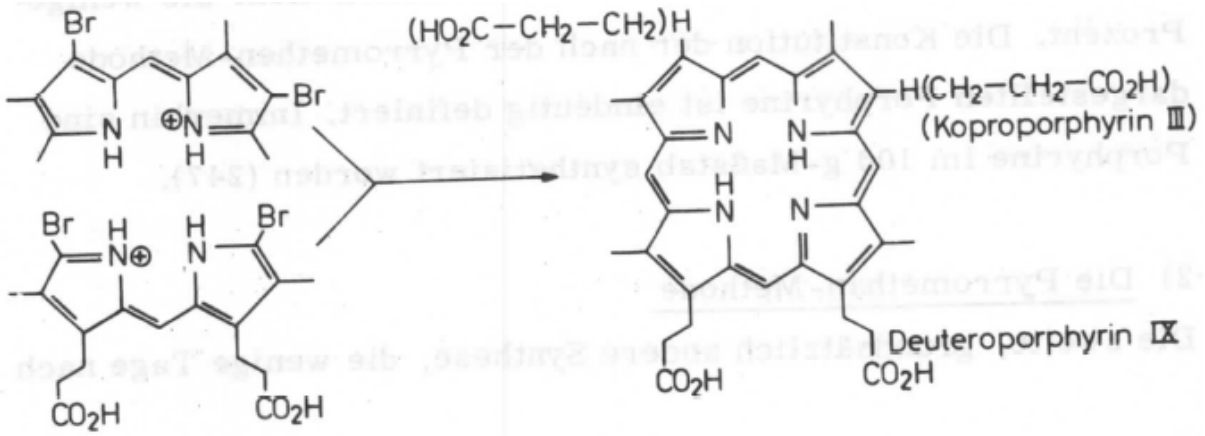
Die Porphyrin-Synthese diente in diesem Falle auch dem Nachweis der Konstitution und Einheitlichkeit des durch Ameisensäure-Kondensation erhaltenen Dipyrrylmethens 1. Sie stimmt auch überein mit dem Ergebnis des Jodwasserstoff-Abbaus, der nur Opso- und Hämopyrrolcarbonsäure, aber keine Kryptopyrrol-carbonsäure ergeben hatte. Auch durch Kondensation des in α-Stellung nicht substituierten Methens 1 nach Bromierung mit Methen 2 erhielt man einheitliches Koproporphyrin II.




2

Da Porphyrine viel stabiler sind als die Pyrromethene und ihre Ester definierte Schmelz- und Mischschmelzpunkte geben, ist dies eine gute Beweismethode.

Das so in bescheidener Ausbeute erhaltene Porphyrin nach Schema I musste natürlich die ungleichen β-Seitenketten in alternierender Folge tragen und Rotationssymmetrie besitzen. Durch passende Kombination von Dipyrrylmethenen mit einer freien α-Stellung und einer α'-Methylgruppe oder auch versc hiedener Dipyrrylmethene mit 2 freien α-Stellungen und solchen mit 2 α-Methylgruppen nach Schema II, mussten sich eine große Zahl der verschiedensten Porphyrine beliebiger Substitution ergeben, wenn man die β-Substituenten variierte. Als Beispiel sei die Synthese des Deuteroporphyrins (197) genannt; der wichtigen Vorstufe der Häminsynthese. Hier war die Ausbeute gering.



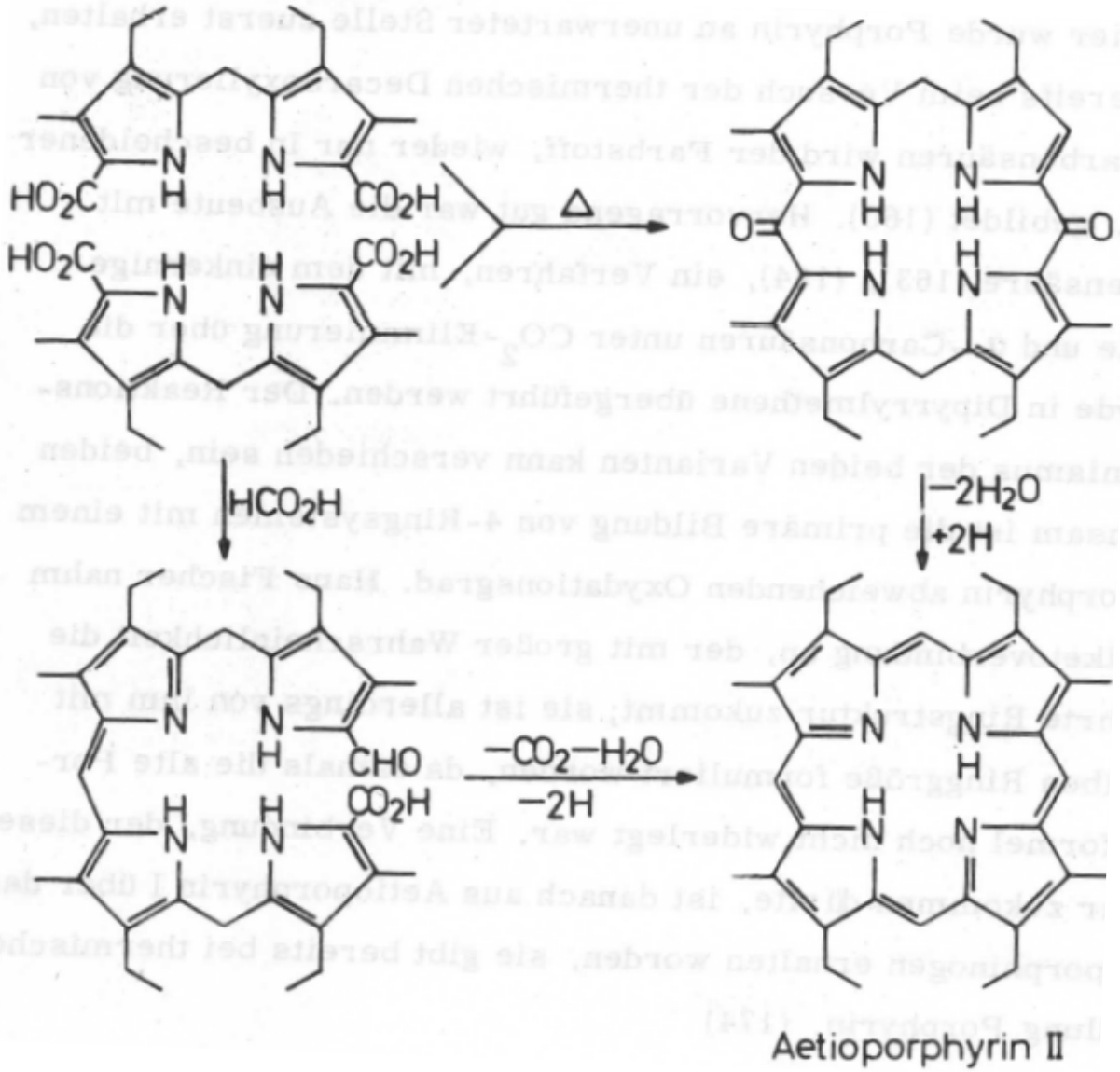

Die Eliminierung des β-Br aus Porphyrin gelint glatt, sie erfolgt hier bereits bei der Porphyrinschmelze.

Im Prinzip ebenso verläuft die Synthese des Koproporphyrins III, wobei das erste Dipyrrylmethen in der β-Stellung neben den Methylresten, zwei Propionsäurereste trägt (205) (254) ($CH_2CH_2COOH$ statt H).

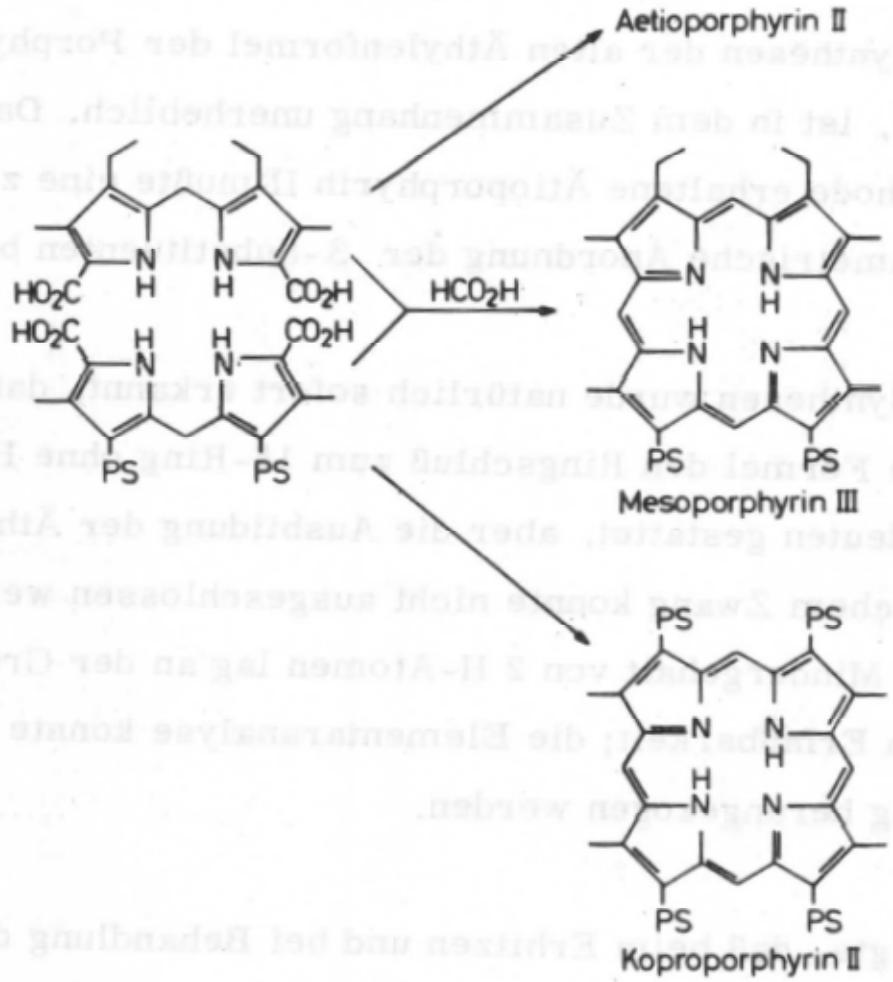
Bei der Gewinnung unsymmetrischer Porphyrinderivate war das Auftreten von isomeren und auch sekundär veränderten Porphyrinderivaten in manchen Fällen unausbleiblich. Die günstigen Eigenschaften der Porphyrine, vor allem ihr äußerst intensives und sehr charakteristisches Spektrum, in Verbindung mit Willstätter'schen Methode Saltzsäure-fraktionierung, Verteilung je nach Basizität des Farbstoffes zwischen Äther und verdünnter Salzsäure bestimmter Konzentration, auch die Ausnutzung verschiedener Aciditäten der Porphyrinpropionsäuren, je nach der Zahl der Carbonsäurereste, erlauben die Isolierung und Auftrennung selbst kleinster Mengen. Die Ausbeuten bei der Synthese sind dann meist sehr bescheiden und beim letzten Schritt selten mehr als wenige Prozent. Die Konstitution der nach der Pyrromethen-Methode dargestellten Porphyrine ist eindeutig definiert. Immerhin sind Porphyrine im 100 g-Maßstab synthetisiert worden (247).

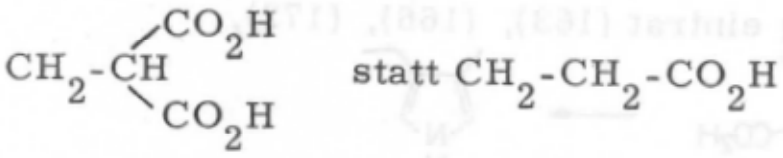
2) Die Pyrromethan-Methode
Die zweite, grundsätzlich andere Synthese, die wenige Tage nach der ersten aufgefunden wurde, bedient sich der Dipyrrylmethane.
Auch hier wurde Porphyrin an unerwarteter Stelle zuerst erhalten, denn bereits beim Versuch der thermischen Decarboxylierung von α-Dicarbonsäuren wird der Farbstoff, wieder nur in bescheidener Menge, gebildet (160). Hervorragend gut war die Ausbeute mit Ameisensäure (163) (164), ein Verfahren, mit dem einkernige Pyrrole und α-Carbonsäuren unter $CO_2$-Eliminierung über die Aldehyde in Dipyrrylmethene übergeführt werden.
Der Reaktionsmechanismus der beiden Varianten kann verschieden sein, beiden gemeinsam ist die primäre Bildung von 4-Ringsystemen mit einem vom Porphyrin abweichenden Oxydationsgrad. Hans Fischer nahm eine Diketoverbindung an, der mit großer Wahrscheinlichkeit die angeführte Ringstruktur zukommt; sie ist allerdings von ihm mit der halben Ringgröße formuliert worden, da damals die alte Porphyrinformel noch nicht widerlegt war. Eine Verbindung, der diese Struktur zukommen dürfte, ist danach aus Aetioporphyrin I über das Xanthoporphinogen erhalten worden, sie gibt bereits bei thermischer Behandlung Porphyrin. (174)

Die präparativ allein geeignete Variante, die an Ergiebigkeit das Methen-Verfahren weit übertrifft, mit Ameisensäure, könnte auch über Aldehyde verlaufen und zunächst zu einem Dihydroporphyrin führen, das leicht dehydriert wird. Aber auch Behandeln mit Eisessig führte zum Porphyrin, das über das Diketon gebildet sein dürfte.




Diese Synthese ist auch variationsfähig, wurde aber nur an wenigen Beispielen durchgeführt.



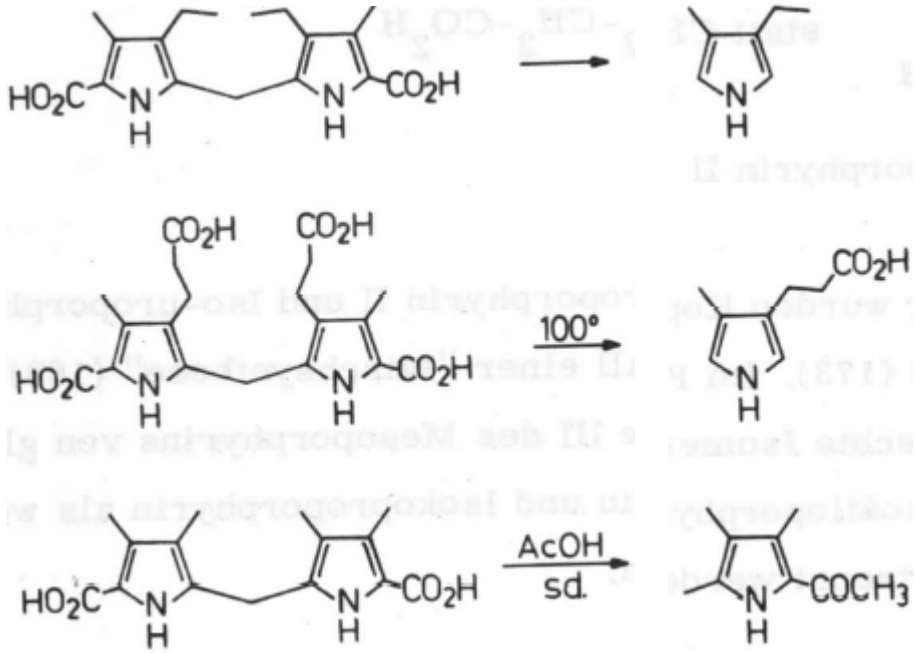




Völlig analog wurden Koproporphyrin II und Iso-uroporphyrin II dargestellt (166) (173).
Im Fall einer „Mischsynthese“ (163) (172) konnte das gewünschte Isomere III des Mesoporphyrins von gleichzeitig gebildetem Isoätioporphyrin und Isokoproporphyrin als wenig lösliches Na-Salz abgetrennt werden.

Daß man sich bei der Formulierung in den Originalarbeiten der beiden ersten Synthesen der alten Äthylenformel der Porphyrine bediente, bis (173), ist in dem Zusammenhang unerheblich. Das nach der Methan-Methode erhaltene Ätioporphyrin II musste eine zweifach-Spiel-symmetrische Anordnung der β-Substituenten besitzen.

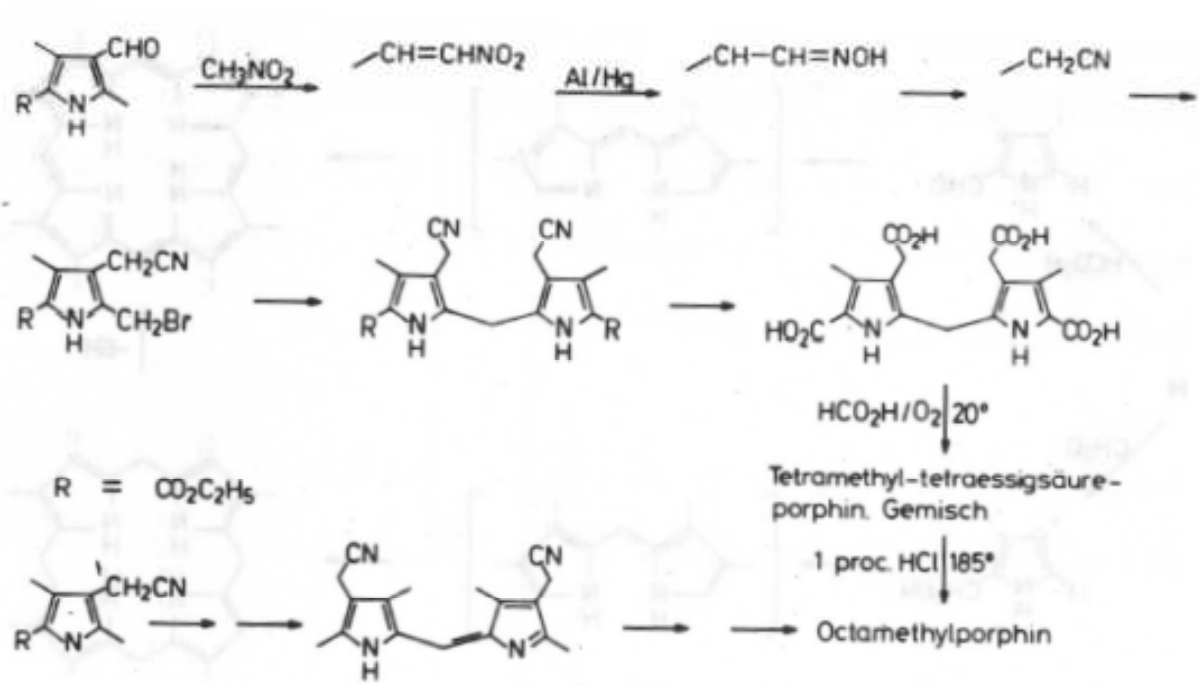
Bei beiden Synthesen wurde natürlich sofort erkannt, dass die Küster’sche Formel den Ringschluß zum 16-Ring ohne Hilfsannahmen zu deuten gestattet, aber die Ausbildung der Äthylenbrücken unter sterischem Zwang konnte nicht ausgeschlossne werden. Der Mehr- oder Mindergehalt von 2 H-Atomen lag an der Grenze der analytischen Erfassbarkeit; die Elementaranalyse konnte nicht zur Entscheidung herangezogen werden.

Als sich zeigte, dass beim Erhitzen und bei der Behandlung der Dipyrrylmethan-dicarbonsäuren mit Eisessig Zerfall zu einfachen Pyrrolen neben der Porphyrin-Bildung eintrat (163) (166) (172),




war die Eindeutigkeit des Synthesenverlaufs, in Kenntnis der dritten Porphyrin-Synthese, erschüttert.

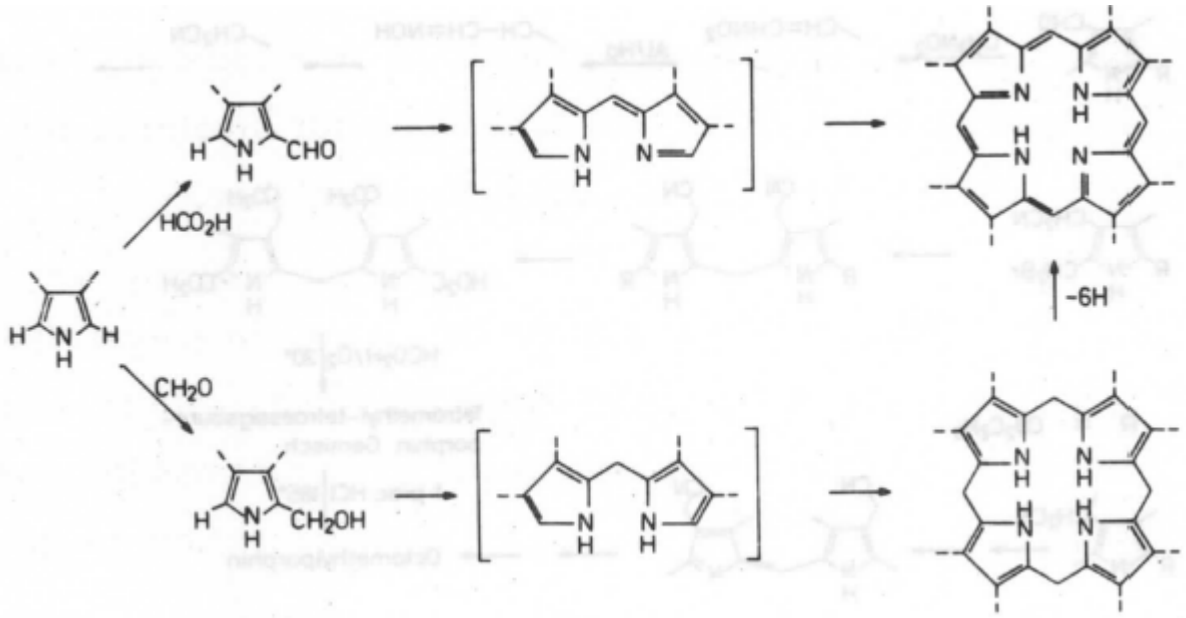
Man erhielt tatsächlich in der Kälte mit Ameisenäure Koproporphyrin II als einheitliche Verbindung, in der Hitze daneben die Isomeren (175) und zwar I und III (254). Auch im folgenden Fall verlief die Synthese nicht einheitlich (392); bei der Porphyrin-Schmelze nach Verfahren I erfolgte Decarboxylierung.



Die Trennung isomerer Porphyrine gelang nur mit der fraktionierten Kristallisation, eine verlustreiche, nicht sehr sichere Methode.

Die Dipyrrylmethan-Methode hat danach sehr nahe Beziehungen zur dritten Prophyrin-Synthese, die im folgenden beschrieben wird.

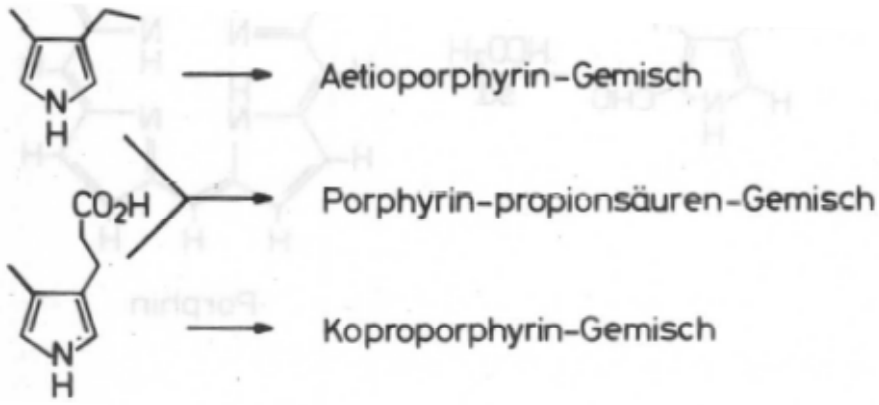
3) Methode der Pyrrole mit α-Funktion
Pyrrole mit geeigneten β-Substituenten und unbesetzten α-Stellungen oder leicht eliminierbaren α-Substituenten können durch Behandeln mit Ameisensäure oder mit Formaldehyd oder äquivalenten Reagentien sehr einfach zu Porphyrinen kondensiert werden (162) (186).




Es besteht nicht der geringste Zweifel daran, dass die Synthese in der angedeuteten Weise über die unter den Reaktionsbedingungen nicht isolierbaren Zwischenstufen von Pyrrolaldehyd – Dipyrrylmethen – Dipyrrylmethenaldehyd und, im anderern Fall, Pyrrolcarbinol – Dipyrrylmethan – Leukoporphyrin verläuft. Dabei ist Molekülverdoppelung oder schrittweiser Aufbau zum 4-kernigen Pyrrolderivat in Betracht zu ziehen.
Siehe dazu W. Siedel und F. Winkler A. 554, 162 (1943).

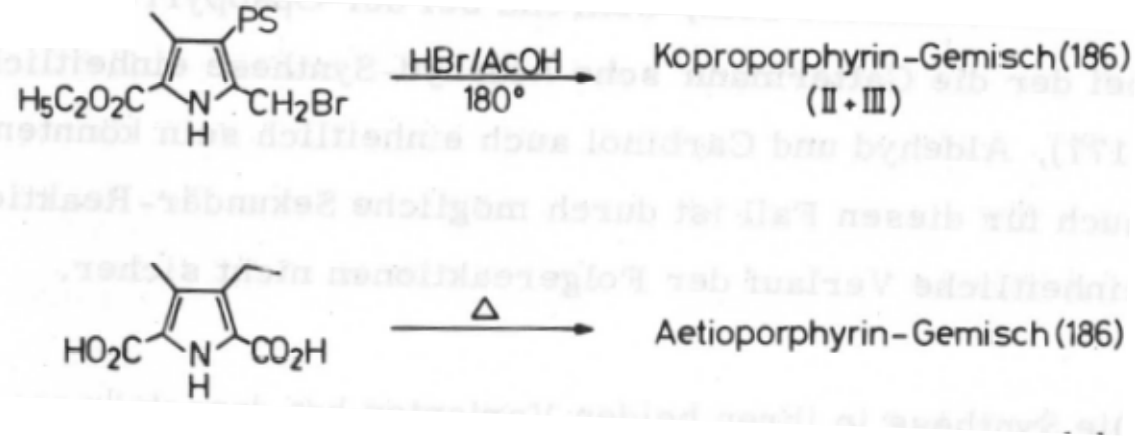
Im Fall ähnlicher Reaktivität der beiden α-Stellungen, wie bei Opsopyrrol, 3-Methyl-4-äthyl-pyrrol, sollten Aldehyd und Carbinol bereits Gemische sein, während bei der Opsopyrrolcarbonsäure, bei der die Gattermann'sche Aldehyd-Synthese einheitlich verläuft (177), Aldehyd und Carbinol auch einheitlich sein könnten. Aber auch für dien Fall ist durch mögliche Sekundär-Reaktion der einheitliche Verlauf der Folgereaktionen nicht sicher.

Die Synthese in ihrer beiden Varianten hat danach begrenzte Ähnlichkeit mit den beiden ersten Porphyrin-Synthesen. Beim Einsatz einer Mischung von Opsopyrrol und Opsopyrrolcarbonsäure war der folgende Verlauf zu erwarten, der durch das Experiment bestätigt wurde (162):

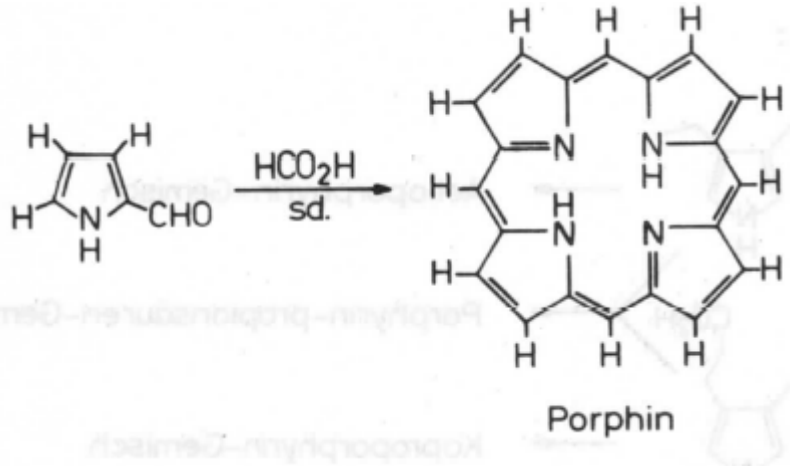



Ätioporphyrin-, Mesoporphyrin-, Koproporphyrin-Gemische wurden auf diese Weise erhalten; Mono- und Tripropionsäuren mussten auch entstehen.

Varianten sind im Prinzip die Porphyrin-Bildungen mit passenden α-Derivaten, zum Teil auch unter Eliminierung von Substituenten.
Die Annamen einer Reaktion über ein Diradikal ist dagegen wenig wahrscheinlich.




In dieser Gruppe von Synthesen gehört auch die des Porphins, d. h. des substituentenfreien Grundkörpers der Porphyrinreihe (362) aus Pyrrol-α-aldyhd.

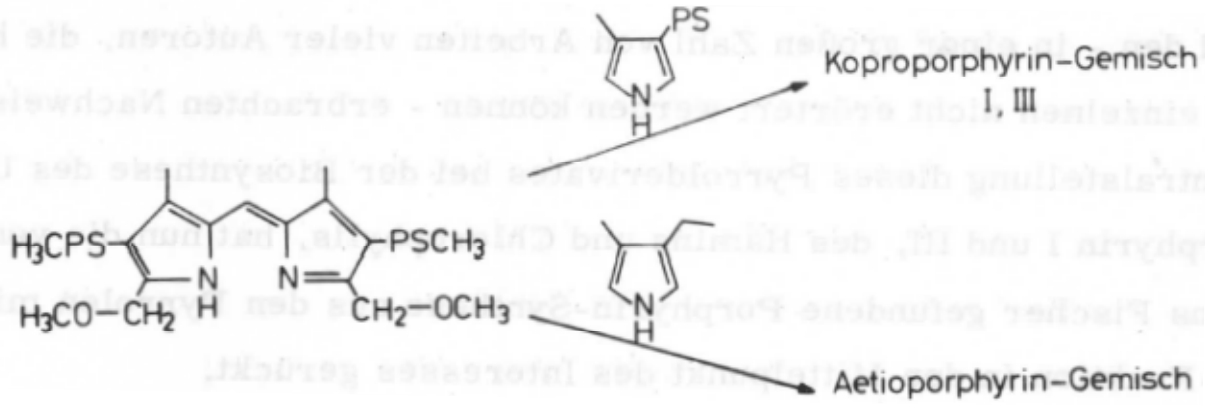



Bei diesem theoretisch interessanten Beispiel waren keine Isomeren zu erwarten. Porphin besitzt erwartungsgemäß ein stark modifiziertes Absorptionsspektrum, die Banden-Intensität ist sehr vermindert.

Unabhängig hat auch P. Rothemund (J. Am. chem. Soc. 57, 2010 (1935) 58, 625 (1936)) das Porphin aus Pyrrol und Formaldehyd synthetisiert, wobei als zweites Produkt ein Chlorin (β-Dihydroporphyrin) entstand. Er zeigte damit, dass für seine Bildung die β- und ms-Substituenten des Porphins nicht wesentlich sind.

Von P. Rothemund (P. Rothemund und A. R. Menotti, J. Am. chem. Soc. 63, 267 (1941)) wurde dann durch Reaktion von Benzaldehyd mit Pyrrol auch das ms-Tetraphenylporphin gewonnen, das als leichtest zugängliches und symmetrisches Porphinderivat dann für viele physikalische Messungen gedient hat.

Eine weitere Variante dieser Synthese ist die folgende (255).

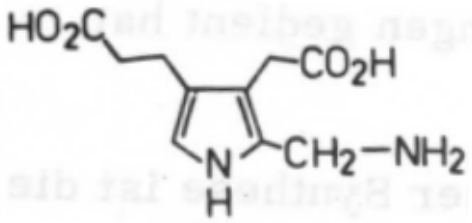



Auffallend leicht bildet sich hier Porphyrin, das primär gebildete Bilirubinoid (s.d.) muß dabei zerfallen, wobei unter Mitnahme der α-Substituenten des Methens Porphyrin entsteht und das Dipyrrylmethen nur Lieferant der Brückenatome des Porphyrin-Rings ist.

Diese dritte Porphyrin-Synthese ergab günstigenfalls ein von Isomeren freies Porphyrin, jeder einzelne Fall hätte einer eingehenden Prüfung unterzogen werden müssen. Trotz der guten Ausbeute ist diese Verfahren, wie die zweite Methode, daher nicht weiter ausgebaut

worden, vielleicht hätte man Reaktions-Bedingungen für Verbindungen mit gesicherter Substituentenanordnung finden können.

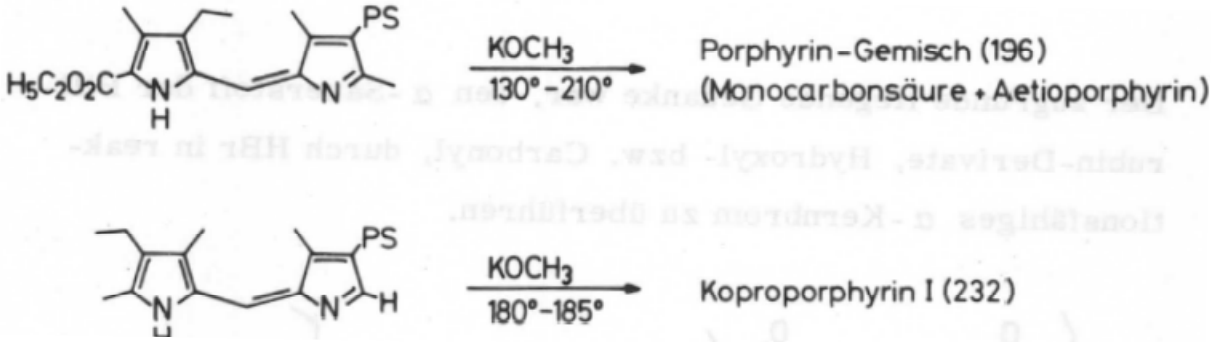
Die Aufklärung des Porphobilinogens (J. Waldenström u. B. Vahlquist, H. 260, 189 (1939), R. G. Westall, Nature (London) 170, 615 (1952), C. H. Cookson u. C. Rimington ibid. 171, 875 (1953), O. Kennard ibid. 171, 876 (1953)



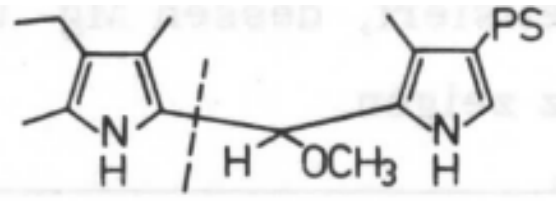

und den – in einer großen Zahl von Arbeiten vieler Autoren, die hier im einzelnen nicht erörtert werden können – erbrachten Nachweis der Zentralstellung dieses Pyrrolderivates bei der Biosynthese des Uroporphyrin I und III, des Hämins und Chlorophylls, hat nun die von Hans Fischer gefundene Porphyrin-Synthese aus den Pyrrolen mit α-Funktion in den Mittelpunkt des Interesses gerückt.

Eine kritische Sichtung der zahlreichen Beobachtungen hat Hans Fischer nie durchgeführt und ist daher nicht zu einer einheitlichen Systematik des Reaktionsgeschehens gelangt.

Sehr bemerkenswert sind die folgenden Porphyrin-Bildungsweisen, die durch Zerfall und Wiederaufbau-Reaktionen zustande kommen.

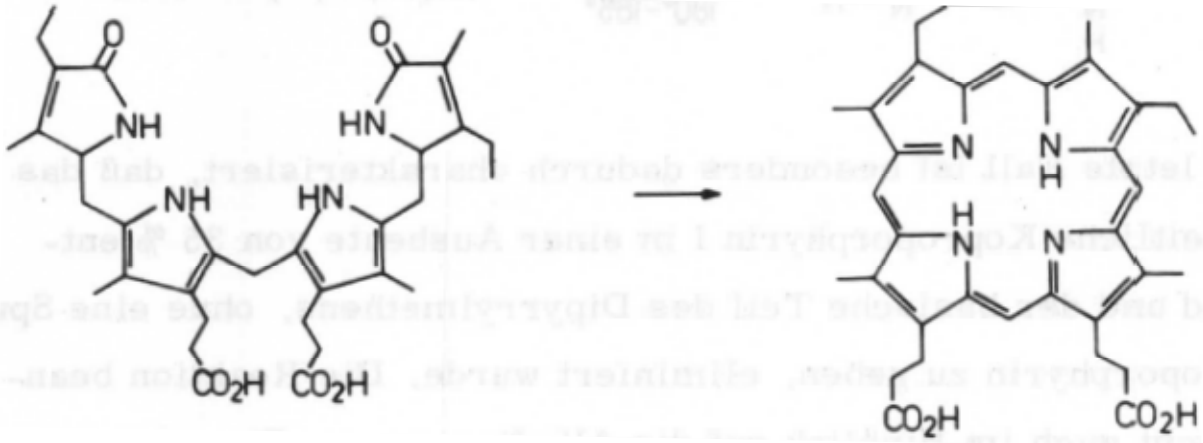



Der letzte Fall ist besonders dadurch charakterisiert, dass das einheitliche Koproporphyrin I in einer Ausbeute von 35 % entstand und der basische Teil des Dipyrrylmethens, ohne eine Spur Aetioporphyrin zu geben, eliminiert wurde. Die Reaktion beansprucht auch im Hinblick auf die Alkylierung von Pyrrolen mit Alkoholat Interesse. Die theoretische Deutung ist noch nicht möglich, die Hypothese einer Reduktion zu Dipyrrylmethan ist plausibel, ebenso jedoch die einer Dipyrrylcarbinol-Zwischenstufe.

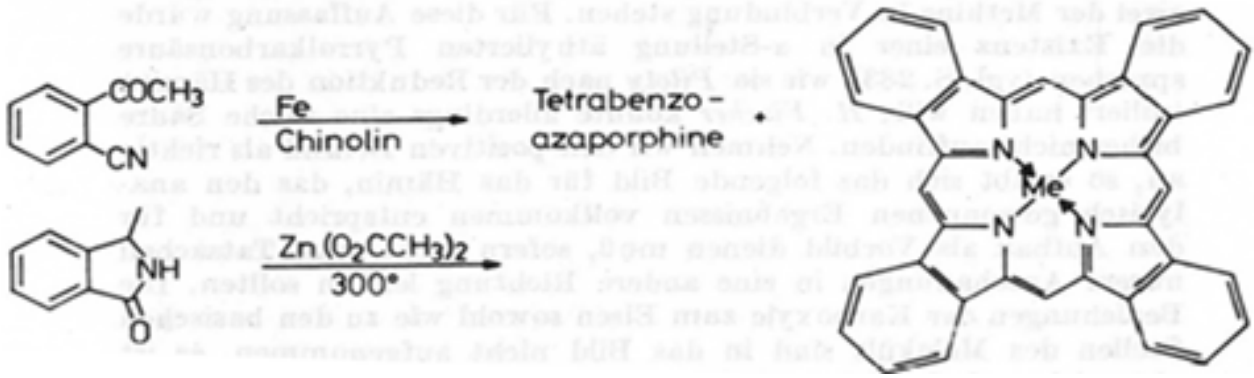


4) Methode aus 4-kernigen Pyrrolderivaten
Nicht ohne Hilfsannahmen zu deuten ist der Übergang von Mesobilirubinogen mit Eisessig-Bromwasserstoff in Mesoporphyrin (168), das mit dem aus Hämin identifiziert wurde. Auch Bilirubinsäure (Gemisch) gab bei dieser Behandlung ein Mesoporphyrin (Gemisch?) und sogar aus Bilirubin entstand es in Spuren; ebenso aus Stercobilin (365).

Der zugrunde liegende Gedanke war, den α-Sauerstoff der Bilirubin-Derivate, Hydroxyl- bzw. Carbonyl, durch HBr in reaktionsfähiges α-Kernbrom zu überprüfen.



Im Fischer'schen Institut hat H. J. Helberger (Liebigs Ann. Chem 529, 205 (1937); 531, 279 (1937), 533, 197 (1938) Naturwiss. 20, 316 (1938)) in Anlehnung an die Synthesen des Phtalocyanins, dessen C-Analogon das grüne Tetrabenzoporphin synthetisiert, dessen Mg- und Zn-Komplexe starke Chemoluminiscenz zeigen.




Der Porphyrin-Ringschluß wird allgemein bei Fehlen von β-Substituenten, noch mehr bei Vorhandensein negativer β-Substituenten erschwert.

Nach der Pyrromethen-Methode konnte (211) (221) ein Monoacetylporphyrin sowie Mono-äthoxycarbonyl-porphyrine, und zwar Rhodoporphyrine, in geringen Ausbeuten erhalten werden.

Eine Seite aus dem Sonderabdruck eines Artikels von W. Küster mit Notizen von H. Fischer; Abderhalden, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden Abt. I, Teil 2, Heft 8 (1921),

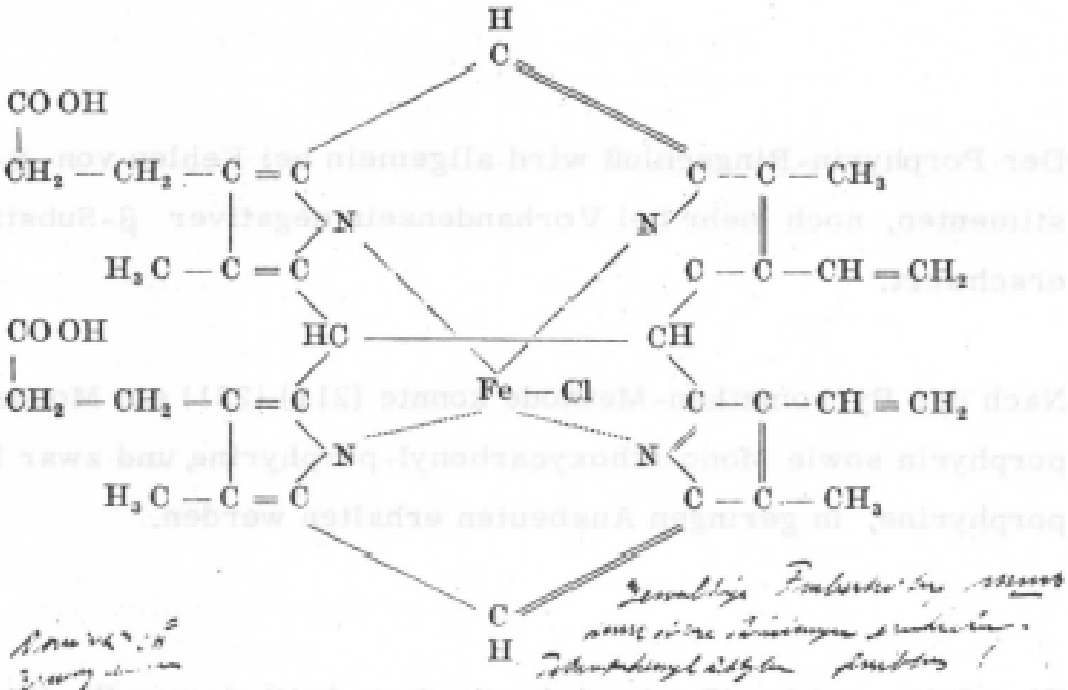
William Küster. Die eisenhaltige Komponente des Blutfarbstoffes, ihr Nachweis und ihre Derivate. X. 201 – 320.

Küster bringt hier nur die Fischer'sche Häminformel, seine eigene H. 82, 489 (1912), wird nicht wiedergegeben. H. Fischer schreibt: „Gewaltige Farberscheinung muß durch diese Bindungen eintreten".

„Tetraphenyläthylen farblos."

„Tetranaphthalin-äthylen herstellen lassen."

stitution des Hämins ein Bild, wie es von *W. Küster*[1]) zuerst und lange vor der Formulierung durch *Willstätter* aufgestellt worden ist, und es bleibt nur noch die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß zwei der Methine in Verbindung stehen. Für diese Auffassung würde die Existenz einer in α-Stellung äthylierten Pyrrolkarbonsäure sprechen (vgl. S. 283), wie sie *Piloty* nach der Reduktion des Hämins isoliert haben will; *H. Fischer* konnte allerdings eine solche Säure bisher nicht auffinden. Nehmen wir den positiven Befund als richtig an, so ergibt sich das folgende Bild für das Hämin, das den analytisch gewonnenen Ergebnissen vollkommen entspricht und für den Aufbau als Vorbild dienen muß, sofern nicht neue Tatsachen unsere Anschauungen in eine andere Richtung lenken sollten. Die Beziehungen der Karboxyle zum Eisen sowohl wie zu den basischen Stellen des Moleküls sind in das Bild nicht aufgenommen, es ist aber sicher, daß solche existieren.



Hämin $C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$.

* * *

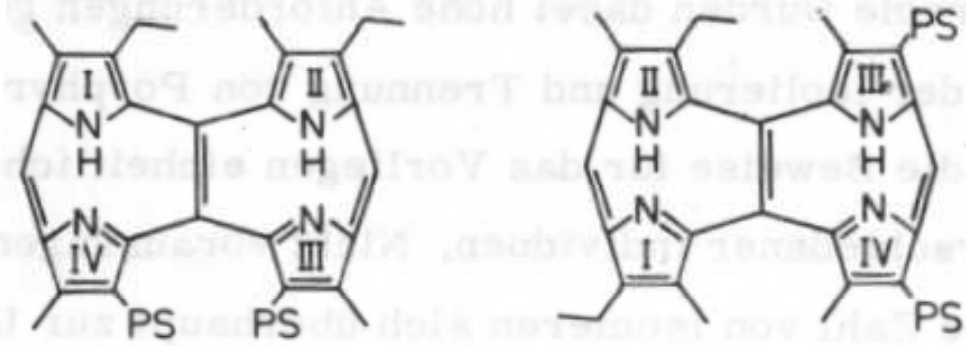
**Bemerkungen für die Analyse.**

Alle Häminpräparate verbrennen im offenen Rohr beim Überleiten von Sauerstoff vollständig, neben der Kupferspirale lege man noch eine Silberspirale vor, doch verkürze man hiedurch die

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **82**. 469 (1912).

# 10. Die Porphyrin-Formel

Beim Vergleich der Küster'schen mit der Fischer'schen Porphyrinformel




erkennt man leicht, wie je nach Nachbarstellung von Methyl- oder Äthyl- und Propionsäure-Gruppen zur Äthylenbrücke sich zusätzlich Isomerien ergeben müssten. Als diese Überlegungen angestellt wurden, war es alsbald klar, dass die systematische Synthese aller theoretischen möglichen Isomeren bei Kombination der β-Substituenten entsprechend den natürlichen Porphyrinen und deren Abbauprodukten eindeutig Auskunft geben müsste, ob die Küster'sche oder die Willstätter-Fischer'sche Fomrel zu Recht bestand. Es waren dies die Folgenden:

1) 4-mal Methyl-Äthyl, Ätioporphyrintyp
2) 4-mal Methyl-Propionsäure, Koproporphyrintyp
3) 2-mal Methyl-Äthyl und 2-mal Methyl-Propionsäure, Mesoporphyrintyp
4) 3-mal Methyl-Äthyl, 1- mal Methyl-Propionsäure, eine Kombination, die im Hinblick auf die durch Chlorophyll-Abbau erhaltenen Monocarbonsäuren bedeutsam sein musste.
5) 1-mal Methyl-Äthyl, 3-mal Methyl-Propionsäure.

An die Leistungsfähigkeit der Methoden zum Aufbau der 1- und 2-kernigen Pyrrole wurden dabei hohe Anforderungen gestellt, nicht minder an die der Isolierung und Trennung von Porphyrinen, vor allem auch an die Beweise für das Vorliegen einheitlicher, identischer oder verschiedener Individuen. Nicht voraussagen konnte man, ob eine größere Zahl von Isomeren sich überhaupt zur Unterscheidung genügend differenzieren ließen.

Bei den zunächst dargestellten Ätioporphyrinen, deren Ausgangsverbindungen gut zugänglich waren und die kleinste Isomerenzahl vorliegen musste, stieß die Unterscheidung auf die größten Schwierigkeiten. Sie besitzen keine normalen Schmelzpunkte und nur mit besonderen Kautelen lassen sich einigermaßen definierte Zersetzungspunkte beobachten (198) (208).

Die Beweise über die richtige Anzahl der vorausberechenbaren Isomeren konnten daher, trotz vieler Bemühungen, nicht an den sauerstoffreien Grundsubstanzen geführt werden. Man musste daher die Propionsäuren heranziehen, deren Ester nach den bisherigen Erfahrungen definierte Schmelzpunkte besaßen. Bezüglich der spektroskopischen Merkmale von Isomeren waren keine sicheren Voraussagen möglich.

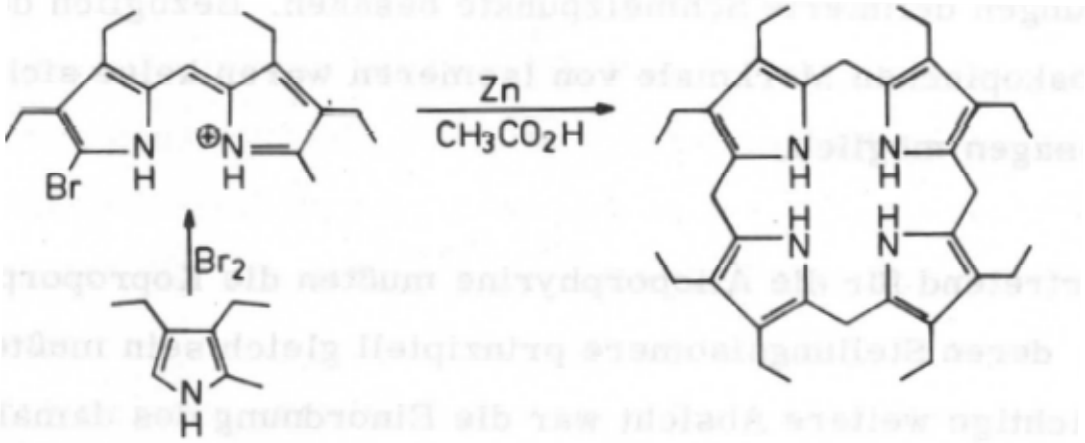
Stellvertretend für die Ätioporphyrine mussten die Koproporphyrine dienen, deren Stellungsisomere prinzipiell gleich sein musste. Eine sehr wichtige weitere Absicht war die

Einordnung des damals wichtigsten natürlichen Porphyrins, des Koproporphyrins und des Hämin-Abkömmlings Mesoporphyrin, deren Synthese zwangsläufig in diesem Programm gelingen sollte.

Für eine rationelle Darstellung einer großen Zahl von Porphyrinen mit gesicherter Stellung der β-Substituenten war nur die 1. Synthese geeignet. Sie besitzt die nötige Variabilität, ihre Ergebnisse waren an genügen vielen Beispielen gesichert, aber sie benötigt meist drastische Bedingungen. Die Direktsynthese von Porphyrinen mit empfindlichen Substituenten, wie etwa Vinyl, war völlig ausgeschlossen, denn vom Protoporphyrin war ja bekannt, dass Brom und Bromwasserstoff angreifen.

Die Ausbeuten an Porphyrin sind sehr wechselnd, sie schwanken von weniger als 1 % bis zu 35 % und darüber.

In einem Fall, am Beispiel des Octaäthylporphins, das infolge seiner Symmetrie dafür besonders geeignet war, gelang auch die Direktsynthese der Leukoverbindung durch Verwendung von Eisessig und Zinkstaub als Kondensationsmittel (202).




Auch bei der Synthese des Aetioporphyrins II hatte man anscheinend ein synthetisches Porphinogen in Händen (163), das mit siedendem Eisessig aus der Methandicarbonsäure entstand.

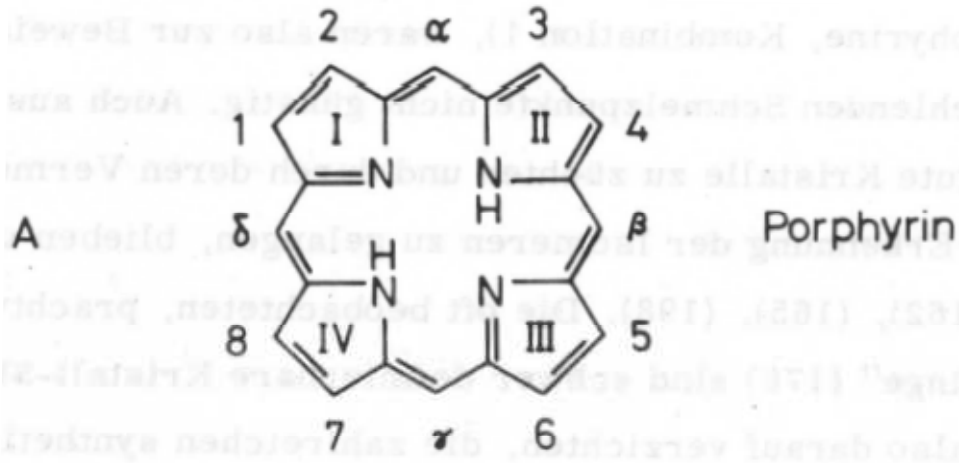
Um das allgemeine Ergebnis der systematischen Synthesen vorwegzunehmen: Es ergab sich, dass alle Porphyrine, mit 8-Alkyl- bzw. Carboxyäthylgruppen, die Ätioporphyrine, Mono-, Di-, Tri- und Tetrapropionsäuren annähernd identische Absorptions- und Fluorescenzspektren aufweisen. Das war eine glänzende Bestätigung der von Anbeginn an vorsichtigen Beurteilung von Spektralbefunden.

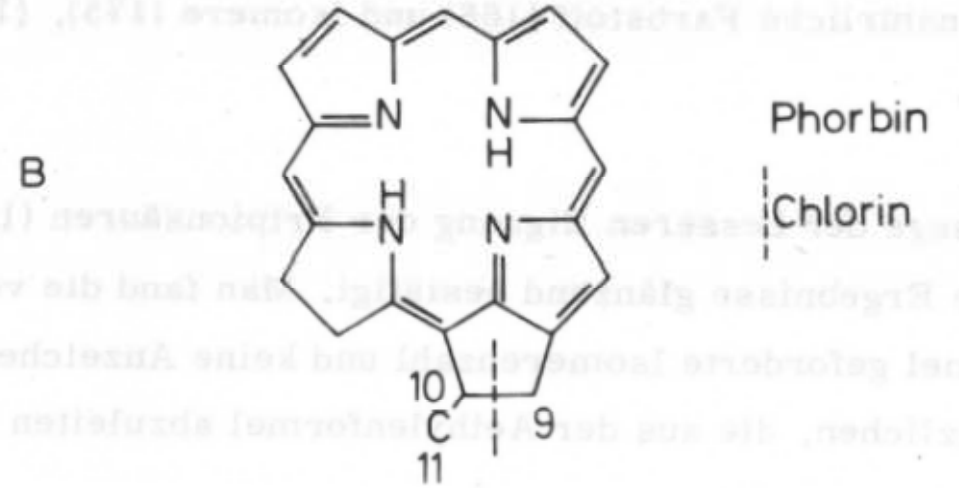
Weiter fand man: Isomere haben identische Salzsäurezahlen. Die Esterschmelzpunkte aller sauren Porphyrine sind gut definiert, verschiedene Verbindungen geben verschiedene Schmelzpunkte, auch wenn nur Isomerie besteht und geben untereinander Schmelzpunktsdepression. Nur selten gab es hier Komplikationen, auf einen besonderen Fall ist noch einzugehen.

Die Ätioporphyrine, Kombination 1), waren also zur Beweisführung wegen der fehlenden Schmelzpunkte nicht günstig. Auch ausgiebige Versuche, gute Kristalle zu züchten und durch deren Vermessung zur exakten Erkennung der Isomeren zu gelangen, blieben unbefriedigend (162) (165) (198). Die oftbeoachteten, prachtvollen „Schmetterlinge“ (176) sind schwer definierbare Kristall-Skelette. Man musste also darauf verzichten, die zahlreichen synthetischen Propionsäuren jeweils durch Decarboxylierung auf die Grundkörper, die Ätioporphyrine, zurückzuführen. Die gleichen Isomerien bestehen bei den Koproporphyrinen, Kombination 2), und hier ergab sich alsbald der natürliche Farbstoff (166) und Isomere (175) (185) (196) (205).

Die Voraussage der besseren Eignung der Pripionsäuren (163) wurde durch die Ergebnisse glänzend bestätigt. Man fand die von der 16-Ringformel geforderte Isomerenzahl und keine Anzeichen für die vielen zusätzlichen, die aus der Aethylenformel abzuleiten sind.

## 10.1. Bezifferung am Porphin- und Chlorophyllgerüst.

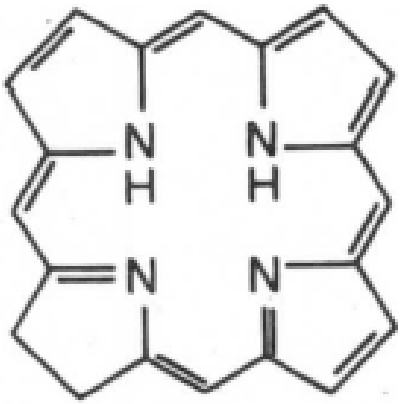


Die Formel A gibt den roten Porphyrin-Chromophor wieder, B mit Unterbrechung der Konjugation durch Ring IV den Chromophor der grünen Chlorophyllderivate, und zwar auch solcher mit aufgespaltenem carbocyclischen 5-Ring.

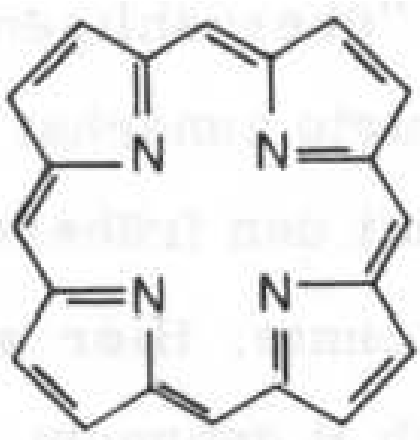
Längere Zeit war man nicht imstande, zwicdhen Ring III und IV in Bezug auf die Stellung der „überzähligen“ H-Atomne zu unterscheiden. H. Fischer bevorzugte zunächst III als partiell hydrierten Ring, da dieses System mit den früheren Molekül-Modellen leichter konstruiert werden konnte. Hier werden dagegen die erst spät bewiesenen Formeln nach B gebraucht, auch wenn im Original Ring III mit diesen H-Atomen formuliert ist.

Auch die durchkonjugierte tautomere Form C




ist in Betracht zu ziehen, sie ist in den späteren Arbeiten bevorzugt. Ihre Salze und Komplexe sollten mit denen von B identisch sein. H. Fischer hat die Mesomerie-Vorstellungen nicht in seine Betrachtungen einbezogen, für ihn waren daher die protonierten Formen von B und C nicht identisch. In den letzten Veröffentlichungen zum Chlorophyll-Gebiet (491) (495) wird B angewendet.

Da die empirische Formel der Porphyrine lange Zeit nicht sicher feststand, hat man auch das leicht konstruierbare Dehydroporphin in Betracht gezogen und auch manchmal mit diesem ein besonderes Verhalten zu deuten versucht (363).

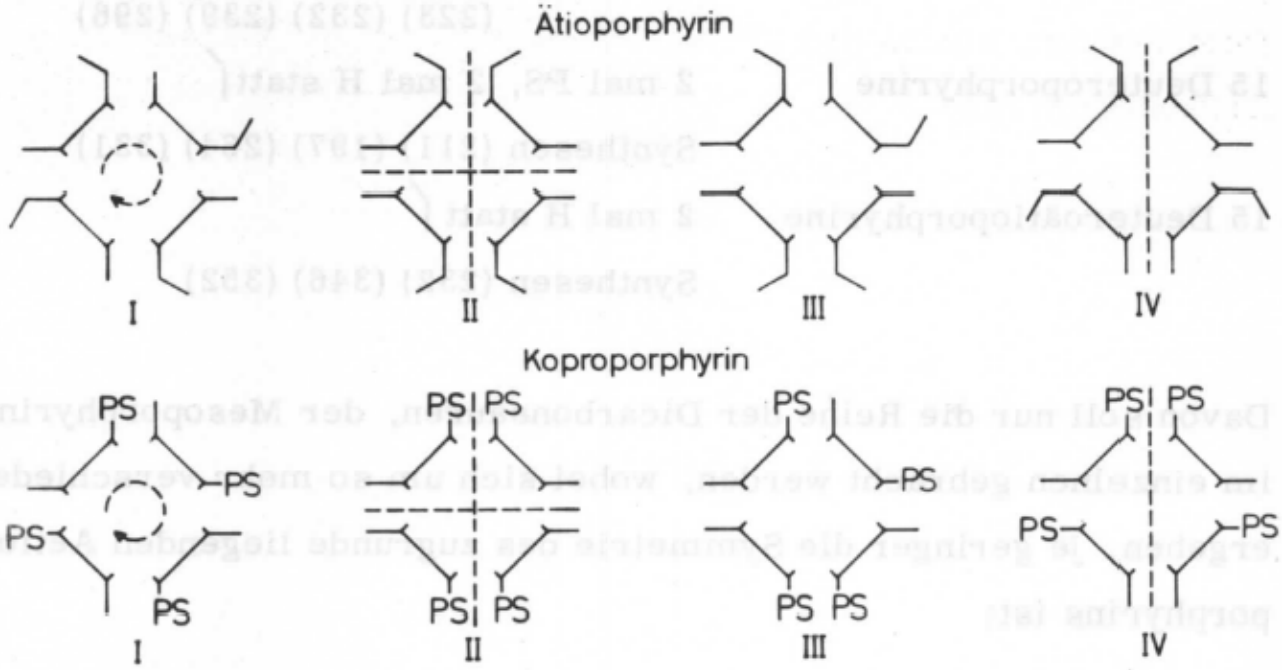



Bemühungen, dieses System zu erzeugen, führten zu anderen Ergebnissen (174).

## 10.2. Isomerien

Die verschiedenen Isomeriemöglichkeiten (176) zeigt folgender Überblick auf, mit vereinfachtem Symbol für das Porphyrin und mit Andeutung der Symmetrie:

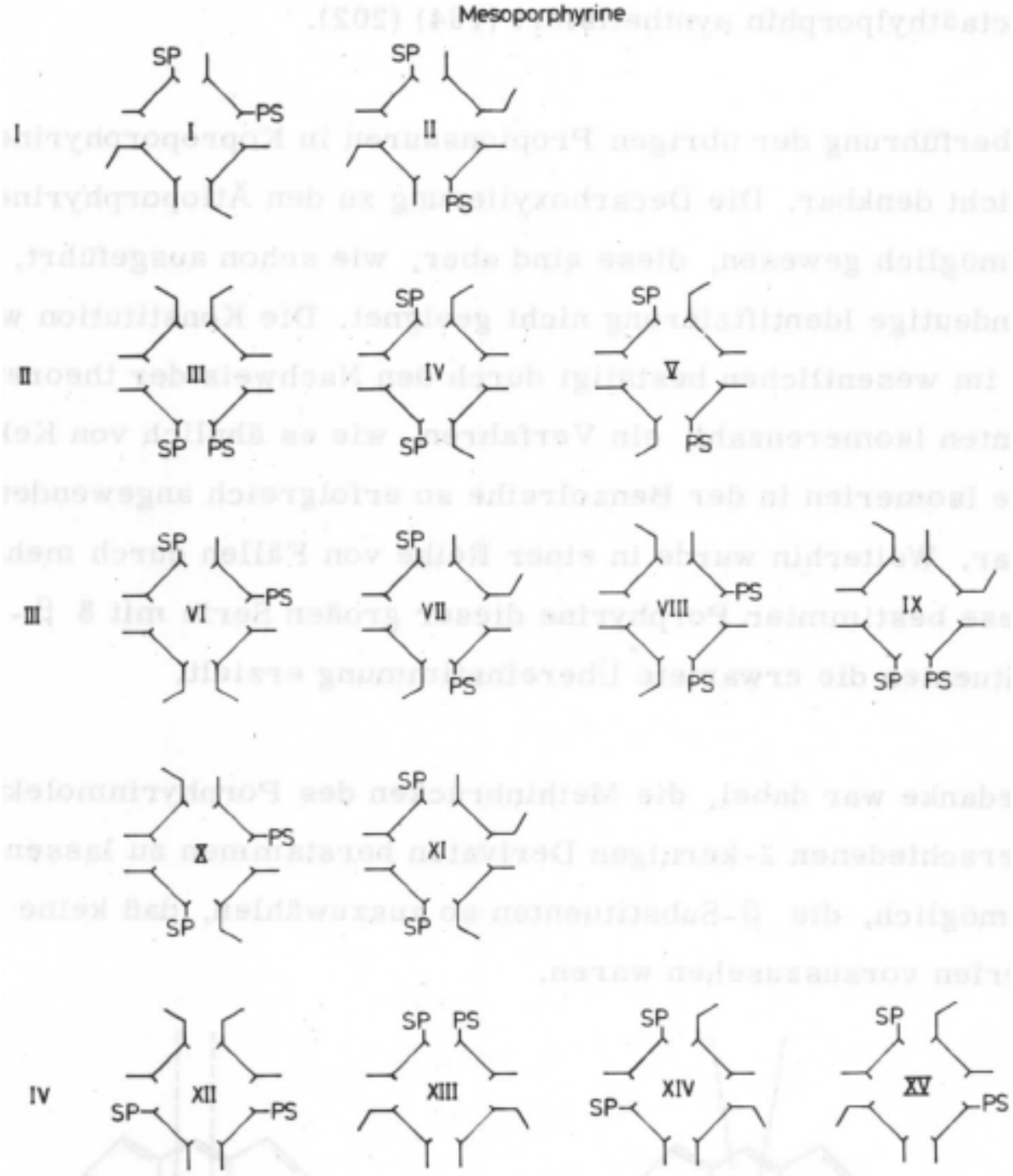
4 Ätioporphyrine | =Methyl, / = Äthyl. Synthesen (159) (163) (172) ( 176) (186)




Entsprechend müssten existieren:

| | |
|---|---|
| 4 Koproporphyrine | statt / das Symbol PS für $CH_2CH_2COOH$<br>Synthesen (166) /175) (196) (205) (232) (254) (255) |
| 8 Monocarbonsäuren | 1 mal PS statt /<br>Synthesen (185) (215) |
| 8 Tricarbonsäuren | 3 mal PS statt /<br>Synthesen (220) (229) (231) |
| 15 Dicarbonsäuren | 2 mal PS statt /<br>Synthesen (163) (172) (176) (196) (216)<br>(223) (232) (239) (296) |
| 15 Deuteroporphyrine | 2 mal PS, 2 mal H statt /<br>Synthesen (211) (197) (264) (331) |
| 15 Deuteroätioporphyrine | 2 mal H statt /<br>Synthesen (232) (346) (352) |

Davon soll nur die Reihe der Dicarbonsäuren, der Mesoporphyrine, im einzelnen gebracht werden, wobei sich um so mehr verschiedene ergeben, je geringer die Symmetrie des zugrunde liegenden Aetioporphyrins ist:

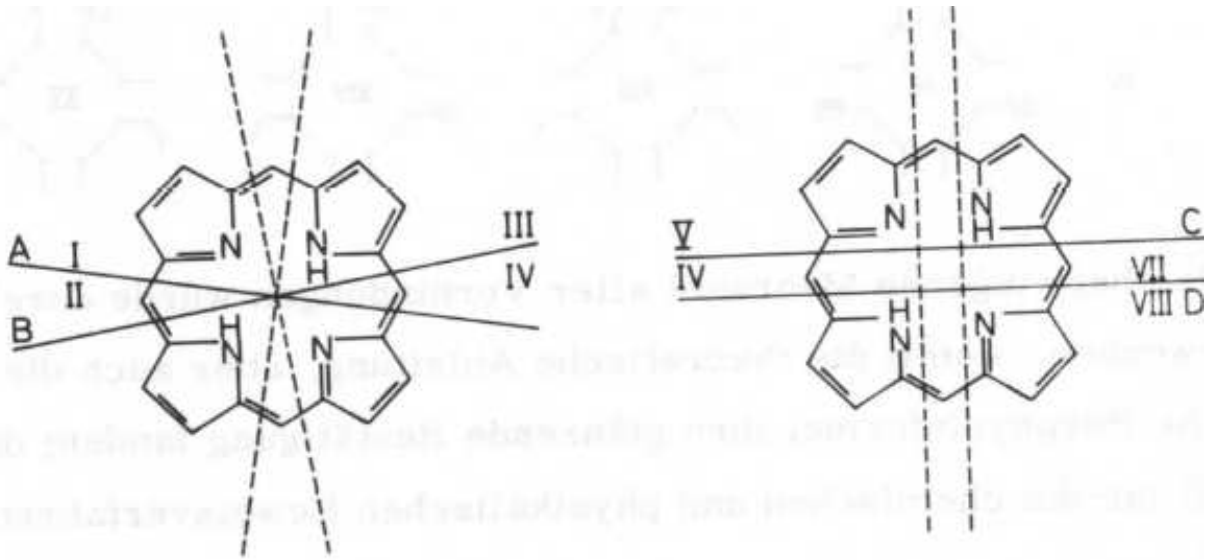



Die überwiegende Mehrzahl aller Verbindungen wurde durch Synthese gewonnen, womit die theoretische Ableitung, aber auch die Küster'sche Porphyrinformel ihre glänzende Bestätigung fanden; das gleich gilt für die chemischen und physikalischen Beweisverfahren.

Als Bestätigung wurden auch das völlig symmetrische Octamethyl- und Octaäthylporphin synthetisiert (164) (202).

Die Überführung der übrigen Propionsäuren in Koproporphyrine war nicht denkbar. Die Decarboxylierung zu den Ätioporphyrinen wäre möglich gewesen, diese sind aber, wie schon aufgeführt, für die eindeutige Identifizierung nicht geeignet. Die Konstitution wird daher im wesentlichen bestätigt durch den Nachweis der theoretisch bekannten Isomerenzahl, ein Verfahren, wie es ähnlich von Kekule für die Isomerien in der Benzolreihe so erfolgreich angewendet worden war. Weiterhin wurde in einer Reihe von Fällen durch mehrfache Synthesen bestimmter Porphyrine dieser großen Serie mit 8 β-Substituenten die erwartete Übereinstimmung erzielt.

Leitgedanke war dabei, die Methinbrücken des Porphyrinmolekls von verschiedenen 2-kernigen Derivaten herstammen zu lassen und, wenn möglich, die β-Substituenten so auszuwählen, dass keine Isomerien vorauszusehen waren.

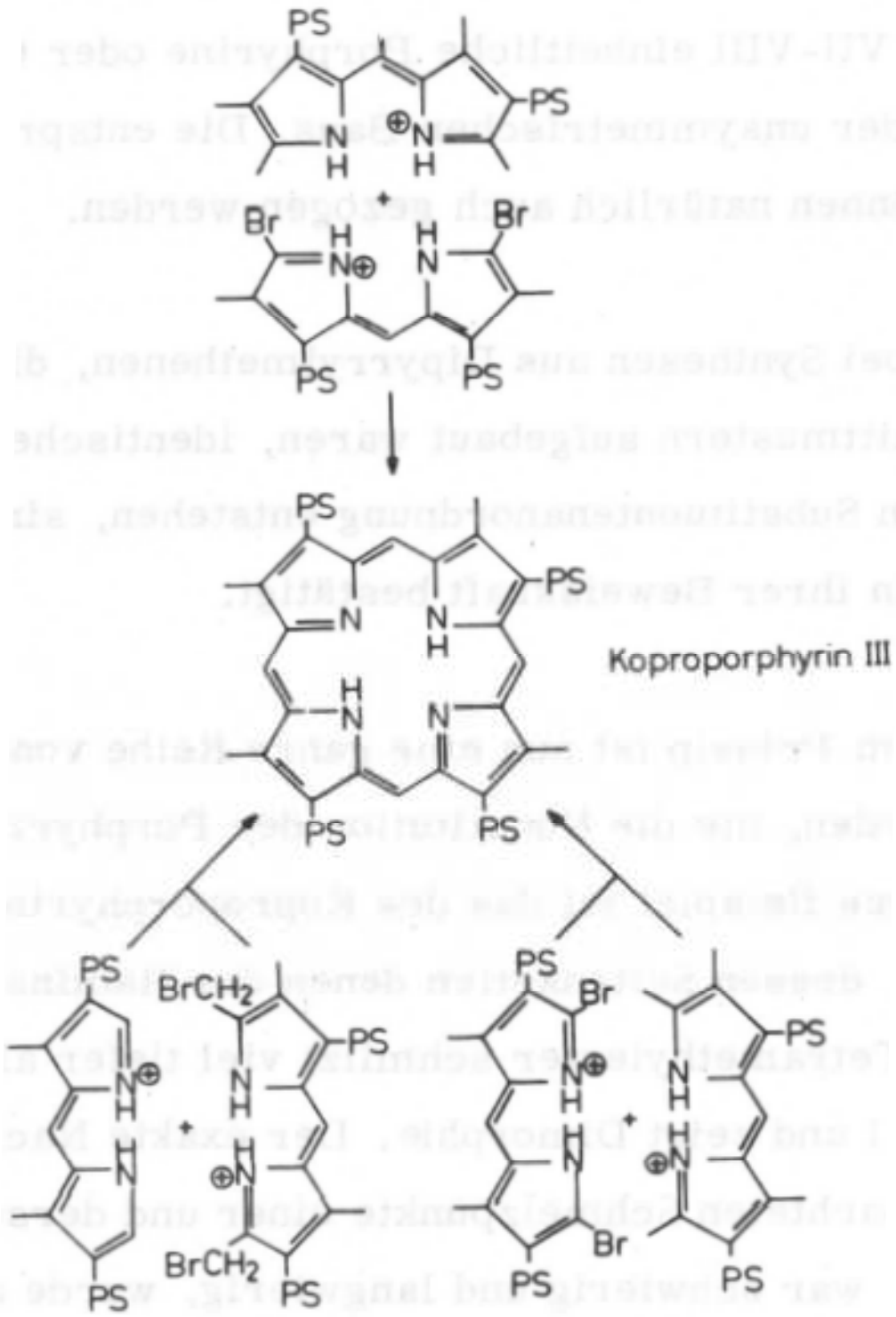



Wenn die 4 Pyrrolkerne verschiedene Substituenten tragen, müssen nach Schnitt A und B mit 2 Ausgangs-Metherien I-II und III-IV, die je 1 α-Br und 1 α-Brommethyl aufweisen, sich Porphyrin-Gemsiche bilden, die getrennt werden müssen oder nach C und D aus V-VI oder VII-VIII einheitliche Porphyrine oder Gemische symmetrischen oder unsymmetrischen Baus. Die entsprechenden Vertikalschnitte können natürlich auch gezogen werden.

Wenn nun bei Synthesen aus Dipyrrylmethenen, die nach verschiedenen Schnittmustern aufgebaut waren, identische Porphyrine der geforderten Substituentenanordnung entstehen, sind alle beteiligten Methoden in ihrer Beweiskraft bestätigt.

Nach diesem Prinzip ist nun eine ganze Reihe von Synthesen durchgeführt worden, die die Konstitution der Porphyrine bestätigt haben.

Ein wichtiges Beispiel ist das des Koproporphyrins III (173) (175) (205) (254), dessen Seitenketten denen des Hämins gleich angeordnet sind. Der Tetramethylester schmilzt viel tiefer als der des Koproporphyrins I und zeit Dimorphie. Der exakte Nachweis, dass die beiden beobachteten Schmelzpunkte einer und derselben Verbindung zukommen, war schwierig und langwierig, wurde aber bei allen Präparaten bestätigt. Die Erscheinung fand sich auch bei dem gleichzeitig von Hijmans van den Bergh (A. A. Hijmans von den Bergh, P. Muller und A. Hijmans. Koninkl. Akademi van Wetenschapen, Amsterdam 32, 1 (1929)) als Naturstoff bei einer Porphyrie entdeckten Koproporphyrin III; die Identität konnte durch Austausch der Präparate bewiesen werden.




Bei den Porphyrin-Synthesen hatte sich bald gezeigt, dass sehr reaktionsfähige Substituenten bei der Herstellung der erforderlichen 2-kernigen Pyrrolderivate und beim Porphyrin-Ringschluß nicht vorhanden sein durften. Da die Bromierung und später die Sulfurierung unbesetzter β-Stellungen das Porphyrin als eine Art höheres aromatisches System erwiesen hatte, hatten weitere Versuche zum Ziel, aromatische Substitutionen an geeigneten Porphyrinen aufzufinden. Nur auf diesem Weg konnte man hoffen die Vinylgruppe aufzubauen. In der Chlorophyllreihe mit ihrer verwirrenden Fülle von

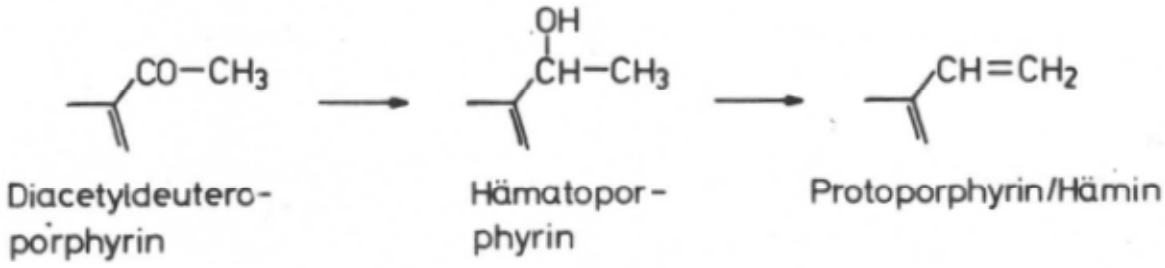
Umwandlungen, die sich nur an sehr reaktionsfähigen Gruppen abspielen konnten, waren Aufbau- Reaktionen mit Sicherheit vorauszusehen.

# 11. Hämin-Synthese

Aufbauend auf der Synthese des Deuteroporphyrins gelang es dann, zwei Acetylreste in Deuterohämin mit Acetanhydrid und Zinntetrachlorid als Katalysator einzuführen (203). In ihrer Reaktionsfähigkeit, besonders auch bei der Substitution der β-Stellung, fand man die Metallkomplexe den Porphyrinen oft überlegen (152) (183) (198).

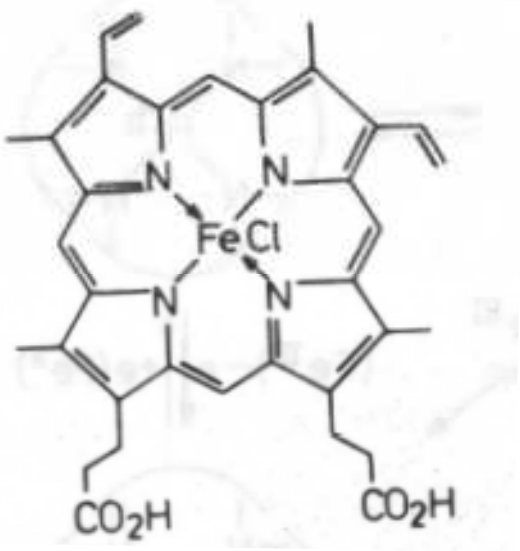
Die Reduktion der Acetylreste zu den Hydroxyäthylgruppen gelang eigenartigerweise, nach dem Versagen anderer Methoden, durch Behandeln des Diacetyldeuteroporphyrins mit KOH in absolutem Alkohol. Natriumäthylat hatte Chlorine, Kaliumäthylat wiederum andere Produkte ergeben, ein Zeichen dafür, wie viel Fingerspitzengefühl und Experimentierfreudigkeit zum Erfolg erforderlich waren.

Der Übergang zur Vinylgruppe war bereits früher gelungen (128) und wurde zur Bestätigung wiederholt, indem durch Erhitzen auf nur 105° Wasser abgespalten wurde.




Erst durch diese Synthese war die Konstitution des Hämatoporphyrins, Protoporphyrins und Hämins gesichert, insbesondere waren die letzten Zweifel an der Gleichheit der beiden ungesättigten Seitenketten beseitigt.

Nach dem System trägt das natürliche Hämin die Nummer IX von 15 möglichen Isomeren.



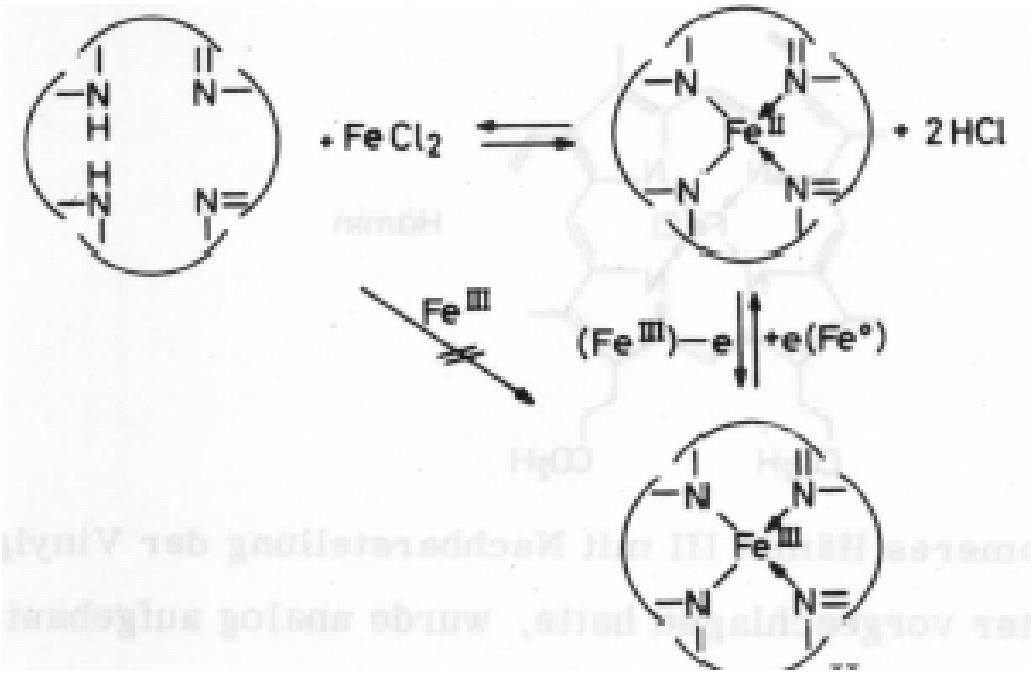

Auch ein isomeres Hämin III mit Nachbarstellung der Vinylgruppen, wie sie Küster vorgeschlagen hatte, wurde analog aufgebaut (264), es ist deutlich unterscheidbar von

Hämin IX. Auch das dem Hämin entsprechende Proto-ätioporphyrin wurde so synthetisiert (293).

Die Schwierigkeiten kristallographischer Identifizierung und damit der Identitätsbeweis überhaupt, wurde durch eine eigene Studie der Variabilität des Kristall-Habitus am Hämin und Protoporphyrin aufgezeigt (236), um Einwände gegen die Schlüssigkeit der Konstitutionsbeweise zu entkräften.

Schwer zu deuten war noch das Problem der Eisen-Abspaltung zu Protoporphyrin (und allgemein bei anderen Porphyrinen) und die Wiedereinführung von Fe. Die erste ergiebige Darstellung des Protoporphyrins erfolgte nämlich durch Behandeln von Hämin mit Ameisensäure und metallischem Eisen, die Bildung des Eisenkomplexes (wie auch allgemein die Bildung der „Hämine“ anderer Porphyrine) bei geeigneten Bedingungen mit $Fe^{III}$-salzen, sicherer mit $Fe^{II}$-salzen.

Die folgenden Gleichgewichte konnten bewiesen werden (246):




2-wertiger Fe-Komplex bildet sich nur mit $Fe^{II}$-salzen, er wird durch starke Säure, nicht durch Essigsäure, gespalten, durch Oxydationsmittel, auch $Fe^{III}$-salzen, zum 3-wertigen Komplex oxydiert, der sehr viel stabiler gegen Säuren ist (und nur durch ganz starke Säuren zerlegt wird). Bei der Komplexbildung muß daher starke Säure ausgeschaltet werden; es genügt auch eine Spur durch Nebenreaktion aus $Fe^{III}$ entstehendes $Fe^{II}$. Bei der Spaltung muß durch Reduktion 2-wertiger Komplex erzeugt und durch starke Säure (Ameisensäure genügt) zerlegt werden.

Die 2-wertigen, sehr oxydablen Eisenkomplexe konnten isoliert werden, ihre Lösungen sind braun wie die des Hämins und haben ebenso wenig charakteristische Spektren. Durch Addition von Basen erhält man darauf die höchst charakteristischen, roten Hämochromogene mit 2-Banden-Spektren. Der Begriff „Hämochromogene“ sollte nicht wahllos für irgendwelche Eisen-Komplexe angewendet werden, wie das neuerdings öfters geschieht. In Hans Fischers Arbeiten und in der gesamten älteren Literatur wurden darunter ausschließlich in Gegenwart von Basen mit Reduktionsmitteln erhaltene Spektralbefunde verstanden. Die Hämochromogene und andere Metallkomplexe der verschiedenen

substituierten Porphyrine unterscheiden sich spektroskopisch ebenso deutlich wie die metallfreien Farbstoffe. Das Protohämochromogen ist besonders labil.

Hämoglobin und deutlicher noch Oxy-Hb und CO-Hb können als ganz spezielle Hämodchromogene aufgefasst werden.

Auch die Umkehrung der Acetylreduktion, die Oxydation des Hämatoporphyrins zum Diacetyldeuteroporphyrin, die zunächst nicht möglich war (das hätte die Konstitutions-aufklärung des Hämins sehr erleichtert) konnte schließlich mit Natriumdichromat in Pyridin erreicht werden (450).

In der Chlorophyllreihe werden die Vinylgruppen der grünen Verbindungen, im Gegensatz dazu, mit Leichtigkeit bei der „Oxo-Reaktion“ in Acetylgruppen übergeführt.

Ein Homologes des Protporphyrins (300) wurde ebenso wie dieses über Dipropionyldeuteroporphyrin synthetisiert und trägt statt der beiden Vinylgruppen Propenylgruppen, $-CH=CH-CH_3$. Der Ester erwies sich als extrem lichtempfindlich und übertrifft das Protoporphyrin weit weitem, das auch in dieser Hinsicht sich von den Porphyrinen mit gesättigten Seitenketten unterscheidet. Es handelt sich um eine lösungsmittelabhängige Oxydationsreaktion zu einer den Rhodinen ähnlichen Verbindung. Die Reaktin wird durch Säuren unterbunden.

Auch das Vinylphylloporphyrin der chlorophyllreiche, das auf analytischem Weg schwer zugänglich ist (436), ist ganz besonders lichtempfindlich.

## 11.1. Porphyrine mit variierten Seitenketten ohne dir. Bez. zu den natürlichen

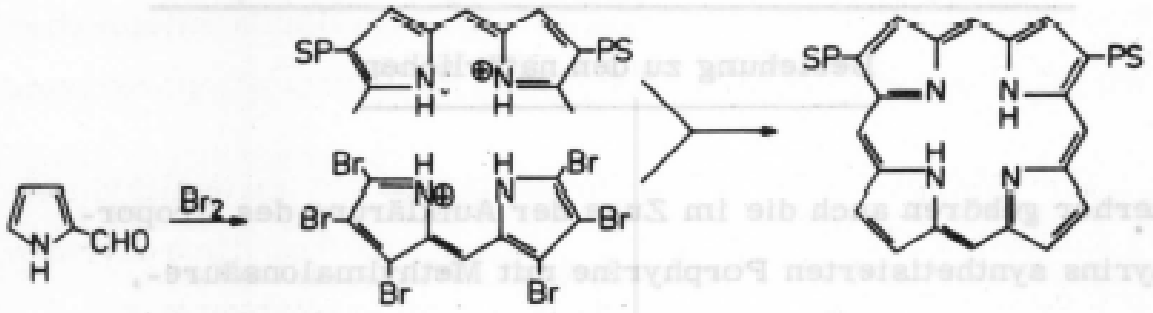
Hierher gehören auch die im Zuge der Aufklärung des Uroporphyrins synthetisierten Porphyrine mit Methylmalonsäure-, Bernsteinsäure- und Essigsäure- Seitenketten (173) (237) (269) (399) (389) (392).

Versuche zur Synthese „körperfremder“ Porphyrine wurden bald mit wechselndem Erfolg ins Programm aufgenommen.

Varianten der β-Substitution s. (172) (202) (229) (237) (250) (258, (265) (280) (300) (331) (336) (361) (380).

Während Porphyrin mit 8 Methyl-Äthyl und Propylsubstituenten ohne besondere Schwierigkeiten erhalten wurde (250), entstand aus dem 2-Methyl-4-propylpyrrol über die bromierten Dipyrrylmethene das erwartete Tetrapyropylporphin nur in Spuren. Ist nämlich die Zahl an β-Substituenten vermindert, so bildet sich das Porphin Gerüst weniger leicht.

Porphyrine mit 4 unbesetzten β-Stellungen vgl. (235) (258) (380); 6 unbesetzte hatte eine Porphin-dipropionsäure (380), daneben entstand deren Tetrabromderivat.

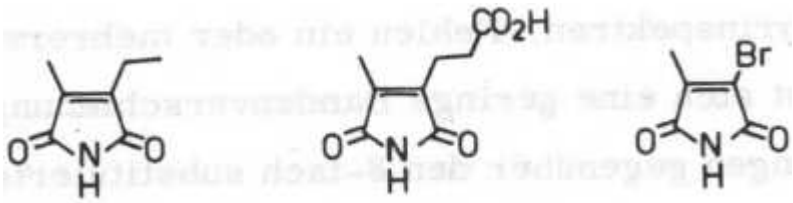

SP
PS
N
H
Br
Br2
CHO

# 12. Synthese von Porphyrinen der Chlorophyllreihe

Bei den systematischen Porphyrin-Synthesen, die im vorigen Abschnitt geschildert wurden, war auch der nicht besonders herausgestellte Gedanke wichtig, dass sich dabei auch wesentliche Gesichtspunkte für die Chlorophyllstruktur ergeben müssten. Das Pyrroporphyrin besitzt ein Spektrum, das in allen Feinheiten dem des Mesoporphyrins bzw. Ätioporphyrins gleicht, bis auf eine deutlich messbare Abweichung der Lage seiner Absorptionsmaxima.

Größer als bei Octa-substituierten Porphinen wird die Isomerenzahl, wenn die aus dem Chlorophyll-Abbau zu folgernden Varianten der β-Substitution berücksichtig werden. Hier war die plausible, aber durchaus nicht selbstverständliche Annahme gemacht, die Substituenten und ihre Anordnung können dem Hämin entsprechen, also sich von Ätioporphyrin III ableiten, auch vom Ätioporphyrin I.

Als gesicherten Befund hatte man nur Methyläthylmaleinimid und Hämatinsäure als Oxydationsergebnis von Chlorophyllporphyrinen, wozu dann der von Brom-citracenimid (198) gekommen war.




Durch entsprechende Abwandlung der β-Substituenten können aus den 4 Ätioporphyrinen die Isomeren-Zahlen der Chlorphyll-porphyrine abgeleitet werden. Sehr groß wird diese Zahl, wenn man die ms-Substitution einbezieht.

8 Pyrroätioporphyrine — 1 mal H statt ⌠
Synthesen (221) (235)

24 Pyrroporphyrine — 1 mal H statt ⌠, 1 mal PS statt ⌠
Synthesen (211) (221) (232)

24 Rhodoporphyrine — 1 mal COOH statt ⌠, 1 mal PS statt ⌠
Synthese (211)

96 Phylloporphyrine — 1 mal H statt ⌠, 1 mal PS statt ⌠
Synthese (223)
1 mal $CH_3$ in ms-Stellung
Synthese (296)

24 Phylloätioporphyrine — 1 mal H statt ⌠, 1 mal $CH_3$ in ms-Stellung
Synthese (223)

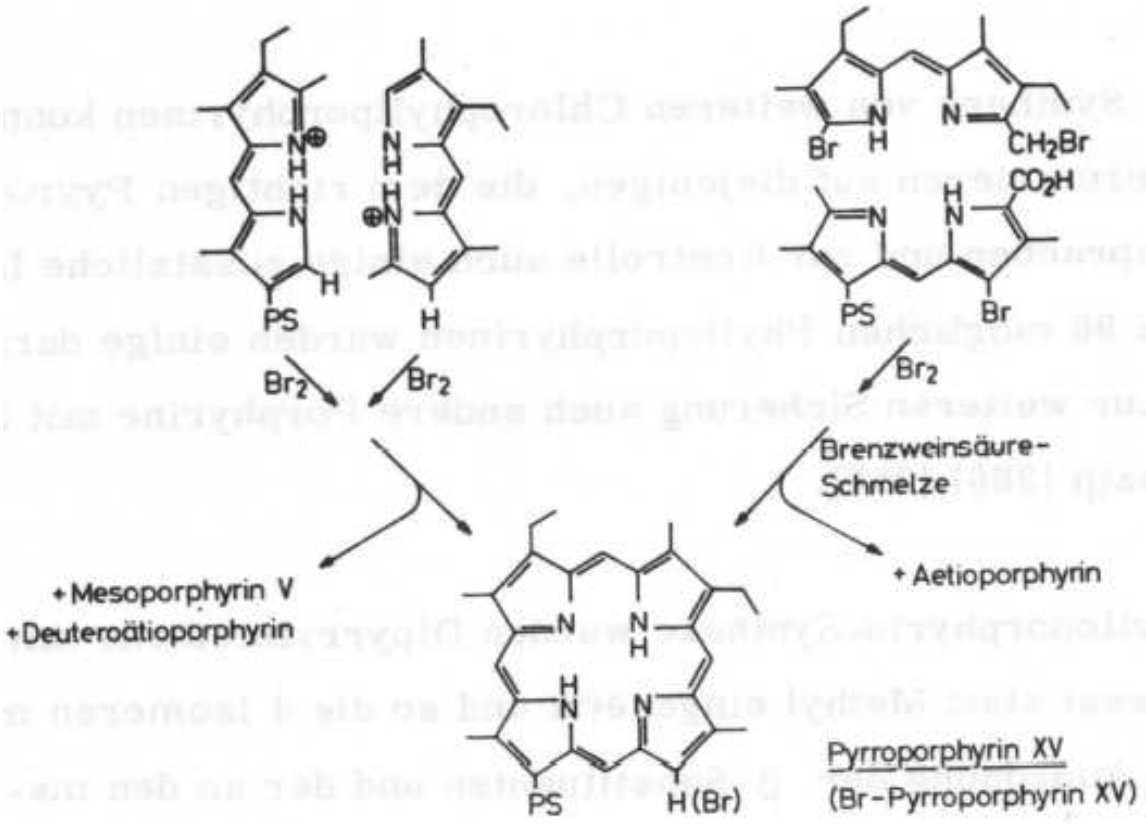
Die analytischen Befunde gestatteten jetzt gezielte Synthesen, Ringsynthesen sowohl wie Einführung von Seitenketten. Rhodoporphyrin wurde so auf 2 Wegen synthetisiert (221) und mit dem aus Chlorophyll identisch befunden.

Die Synthese dieser ganzen Verbindungsserien war nicht mehr notwenig, doch ergaben sich wichtige Gesetzmäßigkeiten über den Bau der Porphyrinspektren. Fehlen ein oder mehrere β-Substituenten, so ergibt sich eine geringe Bandenverschiebung nach kürzeren Wellenlängen gegenüber den 8-fach substituierten Porphyrinen, ohne großen Intensitätsänderung. Die kernständige Carboxylgruppe im Rhodoporphyrin – die verschiedenen Reaktionsweisen der beiden Carboxylgruppen (208) hatten die β-Carboxygruppe gesichert – änderte das Spektrum in viel größerem Maß. Die ms-$CH_3$-Gruppe hat starke Wirkung. Von entscheidender Bedeutung waren hier neue Methoden, Substituenten in unbesetzte β-Stellungen des Porphyrins einzuführen. Das gelang bei der Hämin-Synthese.

Als Beispiele unter vielen seien die Synthesen der wichtigen Pyrroporphyrin XV und Rhodoporphyrin XV gewählt (221). Sie gelangen ganz gezielt, nachdem die Seitenketten-Anordnung im Pyrroporphyrin durch Einführung einer Äthylgruppe zur bekannten Porphyrin-monopropionsäure gelungen war; s. unten. Entsprechend dem Synthese-Schema A-B mussten dabei als Nebenprodukte weitere Porphyrine auftreten, deren Abtrennung keine besonderen Schwierigkeiten bot, aber keine Isomeren. Die Ausbeuten sind dadurch zwangsläufig gering, besonders beim Rhodoporphyrin, dessen negativer β-Substituent dem Ringschluß abträglich ist.

Das C-Gerüst er Chlorophylle war damit bis auf 2 C-Atome bewiesen.

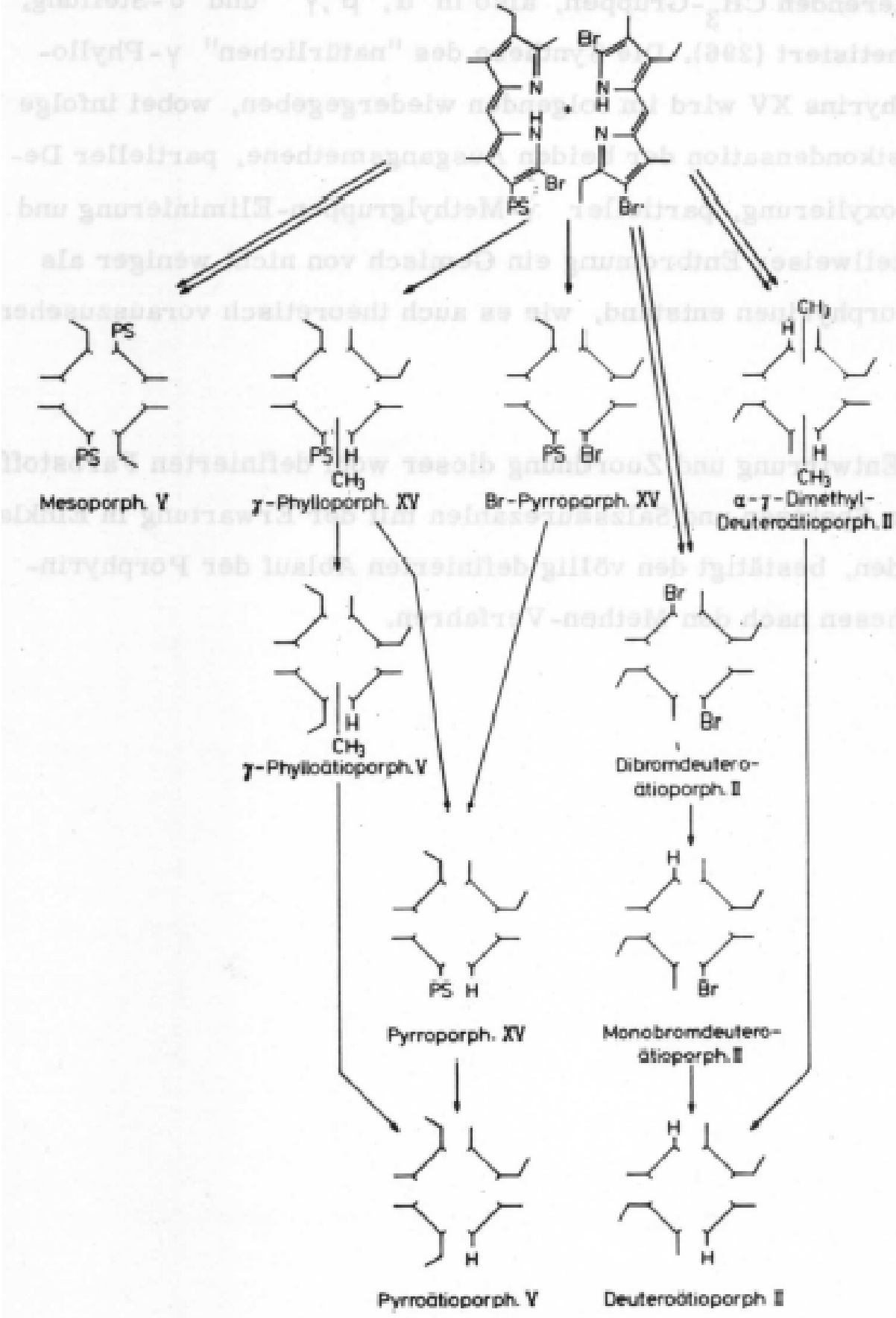
Die Anordnung der β-Substituenten im Chlorophyll wurde durch Einführen eines Acetylrestes in Pyrroporphyrin nach dem Vorbild der Häminsynthese bewiesen. Es entstand die bereits synthetisch dargestellte Porphyrin-monopropionsäure der Aetioporphyrin III-Reihe (215), die durch Verlust einer Carboxylgruppe des „natürlichen“ Mesoporphyrins entstanden gedacht war. Damit war die prinzipiell gleiche Substitution im Chlorophyll und Hämin aufgezeigt. Als Arbeitshypothese war diese Annahme den Syntheseplänen zugrunde gelegt, aber der strenge Beweis war notwenig.




Für die Synthese von weiteren Chlorophyllporphyrinen konnte man sich konzentrieren auf diejenigen, die dem richtigen Pyrroporphyrin entsprachen und zur Kontrolle auch einige zusätzliche Isomere. Von den 96 möglichen Phylloporphyrinen wurden einige dargestellt (233), zur weiteren Sicherung auch andere Porphyrine mit ähnlichem Bauprinzip (266) (255).

Zur Phylloporphyrin-Synthese wurden Dipyrrylmethene mit α-Äthylrest statt Methyl eingesetzt und so die 4 Isomeren mit bekannter Anordnung der β-Substituenten und der an den ms-Brücken variierenden $CH_3$-Gruppen, also in α, β, γ und δ-Stellung, synthetisiert (296). Die Synthese des „natürlichen“ γ-Phylloporphyrins XV wird im folgenden wiedergegeben, wobei infolge Selbstkondensation der beiden Ausgangsmethene, partieller Decarboxylierung, partieller γ-Methylgruppen-Eliminierung und nur teilweiser Entbromung ein Gemisch von nicht weniger als 10 Porphyrinen entstand, wie es auch theoretisch vorauszusehen war.

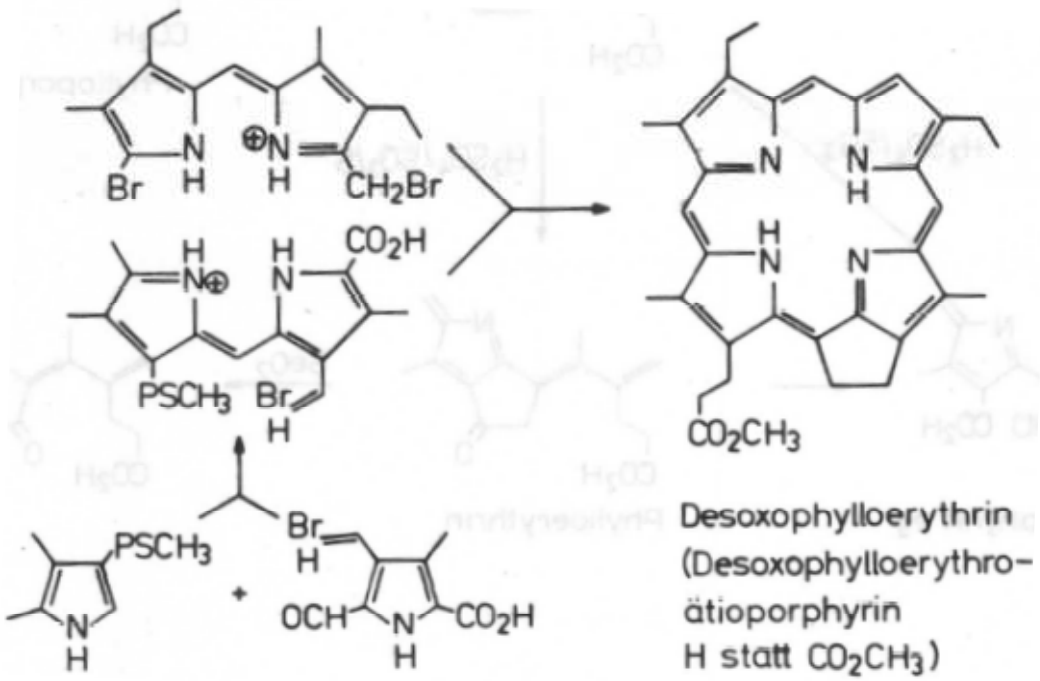
Die Entwirrung und Zuordnung dieser wohl definierten Farbstoffe, deren Spektren und Salzsäurezahlen mit der Erwartung in Einklang stand, bestätigt den völlig definierten Ablauf der Porphyrin-Synthesen nach den Methen-Verfahren.


Mesoporph. V
γ-Phylloporph. XV
Br-Pyrroporph. XV
α-γ-Dimethyl-Deuteroätioporph. II
γ-Phyloätioporph. V
Dibromdeutero-ätioporph. II
Pyrroporph. XV
Monobromdeutero-ätioporph. II
Pyrroätioporph. V
Deuteroätioporph. II

α-Phylloporphyrin XV stimmte, analog nach 2 Methoden hergestellt, entsprechend den Schnitten A und B überein. Die Synthesen der β- und δ-Verbindung geschah im Prinzip wie bei der γ-Verbindung.

Ob die spektroskopischen Unterschiede der Phylloporphyrine von den Pyrroporphyrinen nur ein Substituenten-Effekt waren oder ob ein modifiziertes Farbstoff-System vorlag, konnte nicht unmittelbar bewiesen werden. Eine Aethylenbrücke im 17-Ring war aufgrund der Synthese nicht sehr wahrscheinlich, aber auch nicht auszuschließen. Die Isolierung von α, γ –Dimethyl-deuteroporphyrin ohne Änderung des Farbstoff-Charakters war ein starkes Argument gegen die Deutung einer zweiten Äthylenbrücke zu einem 18-Ring.

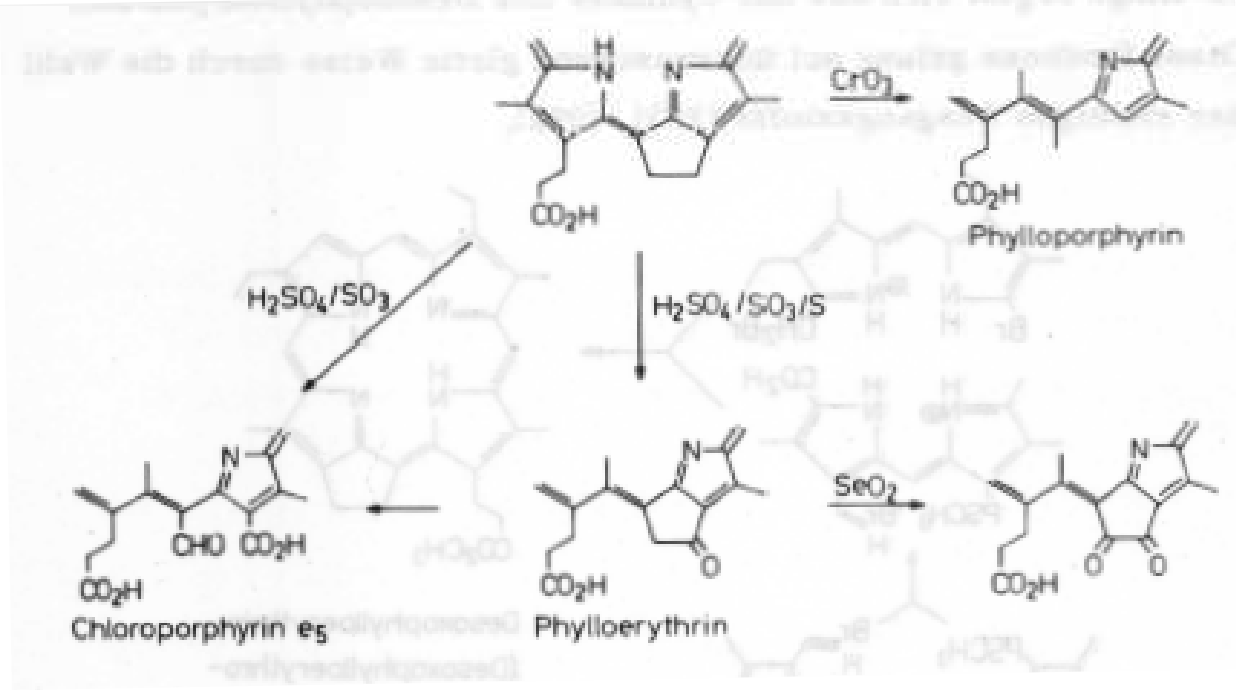
Der schlüssige Beweis der ms-Brücken-Substitution des Porphyin-16-Rings ergibt sich aus der Synthese des Desoxophylloerythrins.
Diese Synthese gelang auf überraschend glatte Weise durch die Wahl der richtigen Ausgangsstoffe (263) (292),




die in der Bernsteinsäureschmelze zum Porphyrin zusammentreten, unmittelbar unter Bildung und Reduktion des isocyclischen Rings. Solche Hydrierwirkungen der Bernsteinsäure sind öfters beobachtet worden. Analog wurde auch das Desoxyphylloerythroätioporphyrin die Grundsubstanz der Chlorophyllreihe, synthetisiert (349).

Synthesen modifizierter Desoxyphylloerythrine (352) waren von Bedeutung, vor allem für die b-Reihe das 3-Desmethyl-Desoxyphylloerythrin.

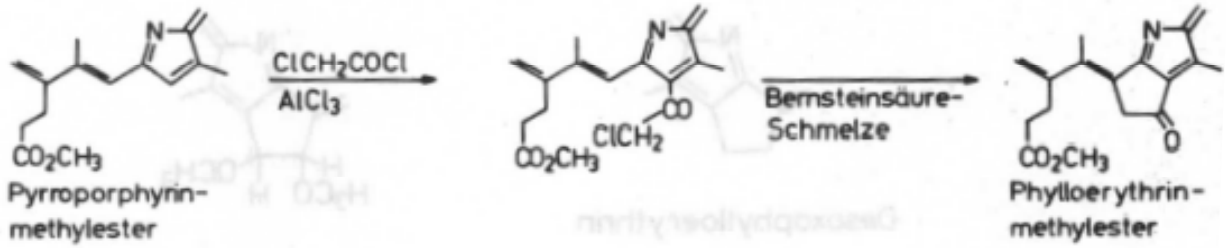
Mit rauchender Schwefelsäure konnte nun Desoxophylloerythrin zum Chloroporphyrin-e 5, Formylrhodoporphyrin, oxydiert werden (277).




dieses entstand analog aus Phylloerythrin. Diese Totalsynthese war ein wichtiger Schritt in Richtung einer Totalsynthese des Chlorophylls a.

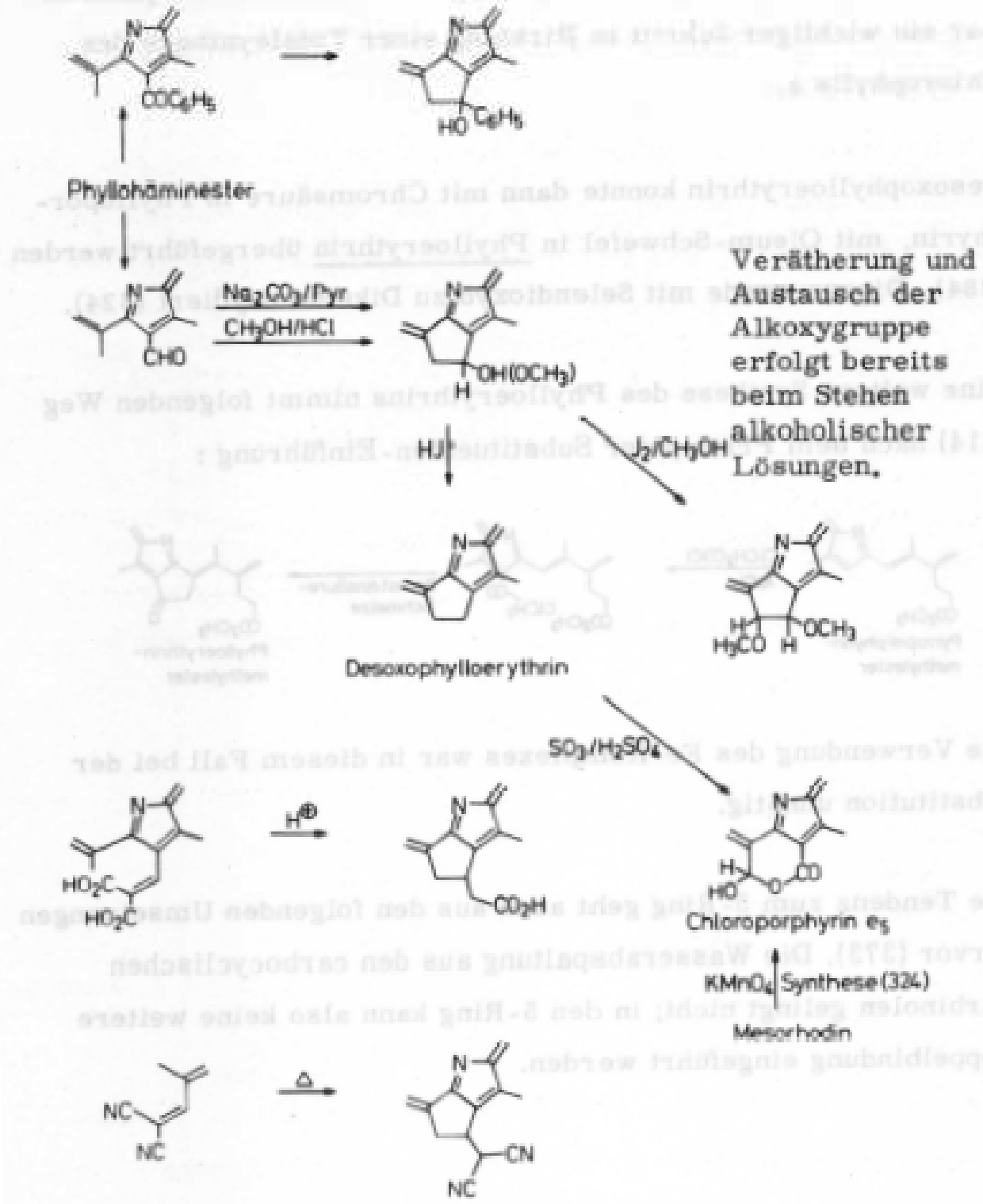
Desoxophylloerythrin konnte dann mit Chromsäure in Phylloporphyrin, mit Oleum-Schwefel in Phylloerythrin übergeführt werden (284). Dieses wurde mit Selendioxyd zu Diketon oxydiert (324).

Eine weitere Synthese des Phylloerythrins nimmt folgenden Weg (414) nach dem Prinzip der Substituenten-Einführung:



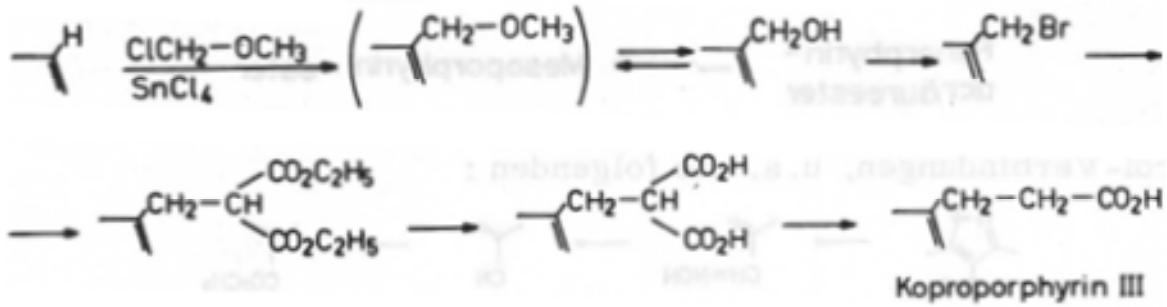

Die Verwendung des Fe-Komplexes war in diesem Fall bei der Substitution unnötig.

Die Tendenz zum 5-Ring geht auch aus den folgenden Umsetzungen hervor (373). Die Wasserabspaltung aus den carbocyclischen Carbinolen gelingt nicht; in den 5-Ring kann also keine weitere Doppelbindung eingeführt werden.



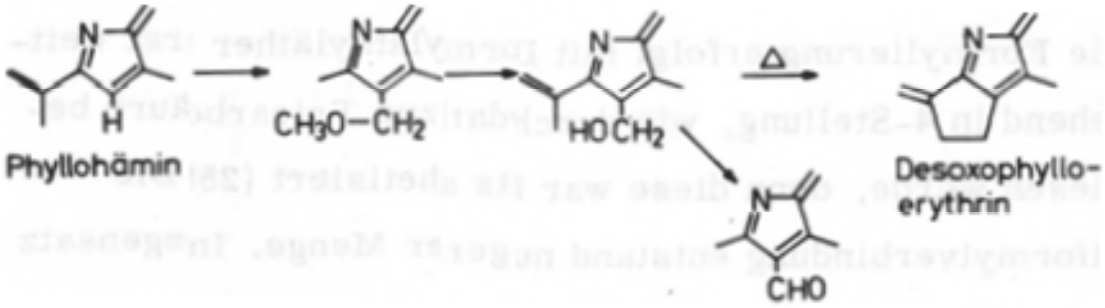

## 12.1. Aufbau von Seitenketten am Porphyrinkern

Um die bei der Hämin-Synthese aufgefundenen Methoden der β-Substitution von Porphyrinen zu erweitern, wofür besonders Deuteroporphyrin, Pyrroporphyrin und deren Isomere in Betracht kommen, konnte Koproporphyrin III aus Deuteroporphyrin aufgebaut werden (233). Das war eine wichtige Bestätigung der konstitutionellen Zusammenhänge.

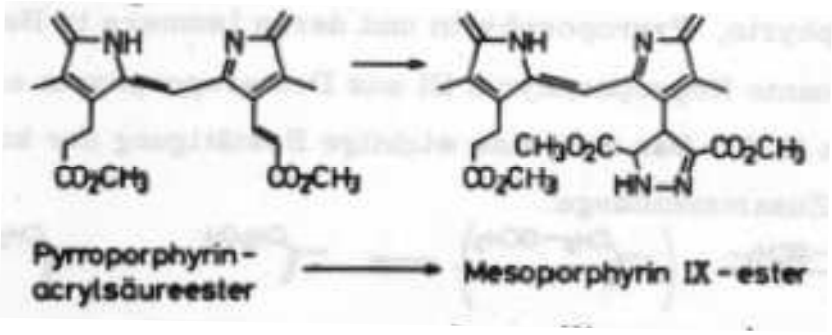



Auch der Aufbau des Mesoporphyrins aus Pyrroporphyrin gelang (253) in gleicher Weise, ein erster direkter Übergang aus der Chlorophyll-Reihe in die Hämin-Reihe.

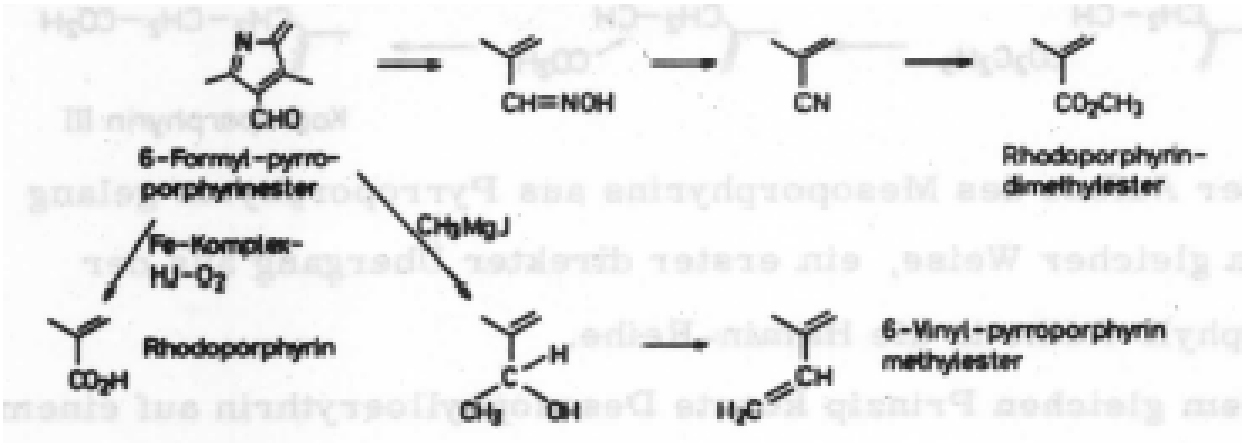
Nach dem gleichen Prinzip konnte Desoxophylloerythrin auf einem dritten Weg synthetisiert werden (320) und




von besonderer Wichtigkeit war dann die Überführung der Oxymethylgruppen in die Aldehydgruppen durch Permanganat-Oxydation. 6-Formylpyrro- und phylloporphyrin konnten so erhalten werden (334). Das Verhalten konnte auch zur Synthese von Mesoporphyrin IX aus Pyrroporphyrin über die Formylverbindung und Pyrroporphyrin-acrylsäure ausgeweitet werden (382); ein weiterer Direktübergang von der Chlorophyll- zur Häminreihe. Die genannte Acrylsäure addierte interessanterweise Diazoessigester ohne $N_2$-Eliminierung, zu einem Pyrrazolin-Derivat.

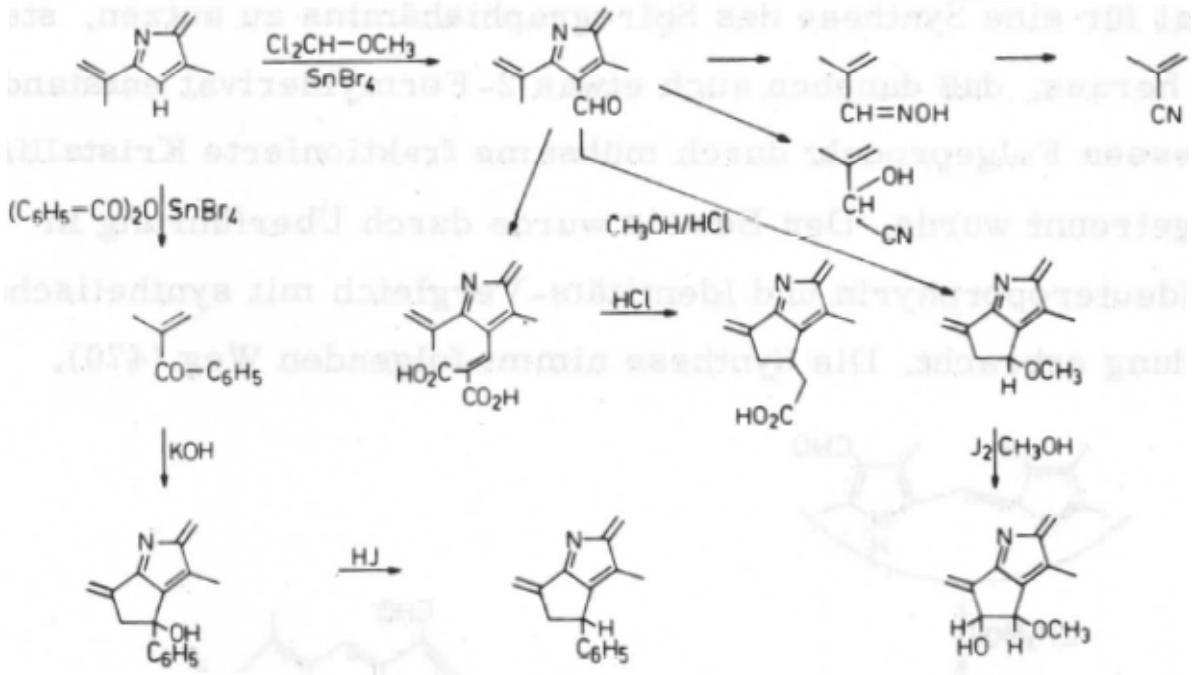



Weitere Aufbaureaktionen entsprechen vollkommen denen einfacher Pyrrol-Verbindungen, u. a. die folgenden:




In Deuterohämin ließ sich nur 1 Formylgruppe glatt einführen (382). Die Formylierung erfolgt mit Dichlormethyläthyläther zuerst weitgehend in 4-Stellung, wie durch Oxydation zur Tricarbonsäure bewiesen wurde, denn diese war bereits synthetisiert (258). Die Diformylverbindung entstand nur in geringer Menge. Im Gegensatz dazu gelang hier die partielle Acetylierung nicht (484).

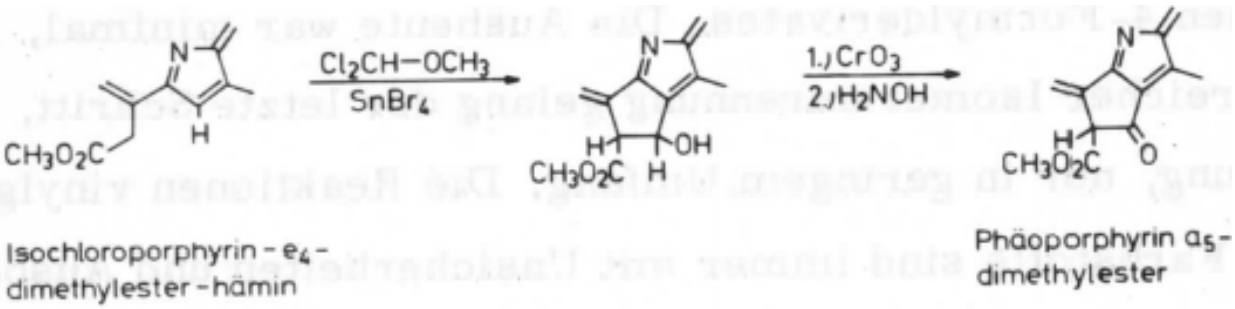
Mit der direkten Einführung einer Formylgruppe war in β-Stellung eine weitere wichtige Substitutions-Reaktion gefunden, die wiederum die Hämine entsprechender Porphyrine benutzt (334) und in der Folge




weitere Substituenten ergibt (373), insbesondere Ringschlüsse zu Desoxyphylloerythrin-Derivaten gelingen so mit ungewöhnlichen Mitteln.

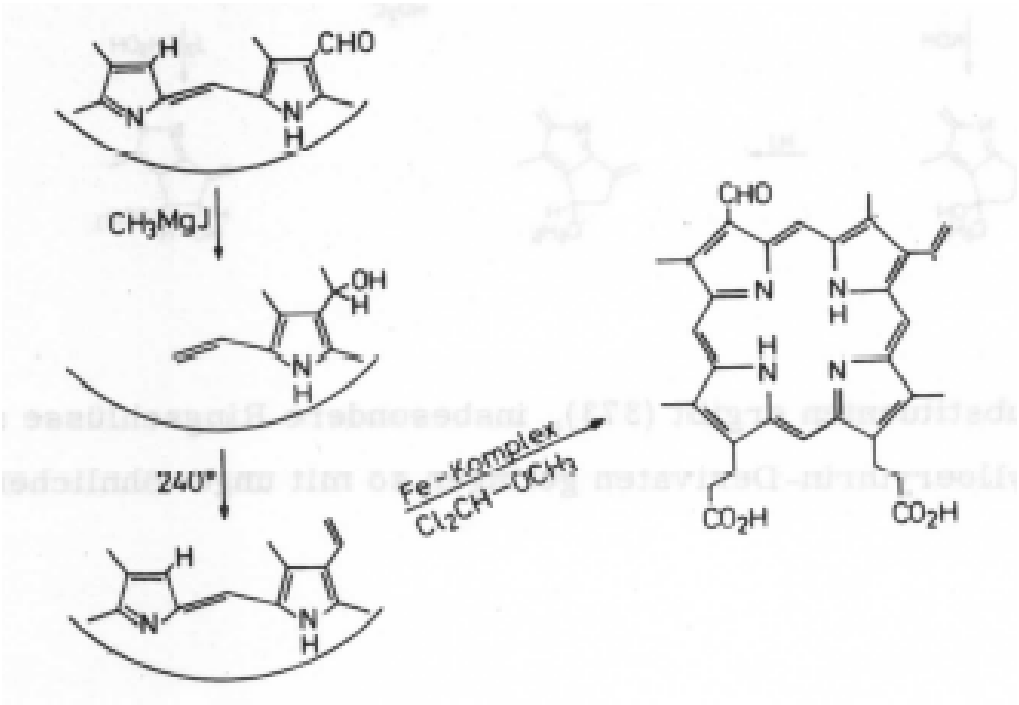
## 12.2. Synthese von Phäoporphyrin $a_5$

Eine ähnliche teilsynthetische Ringschlußreaktion war die folgende (376) (414):




## 12.3. Synthese des Spirographis-Porphyrins

Bei den Bemühungen, das 4-Formyldeuteroporphyrin als Ausgangsmaterial für eine Synthese des Spirographieshämins zu nutzen, stellte sich heraus, dass daneben auch etwas 2-Formyl-derivat entstanden war, dessen Folgeprodukt durch mühsame fraktionierte Kristallisation abgetrennt wurde. Der Beweis wurde durch Überführung in 2-Äthyldeuteroporphyrin und Identitäts-Vergleich mit synthetischer Verbindung erbracht. Die Synthese nimmt folgenden Weg (470)

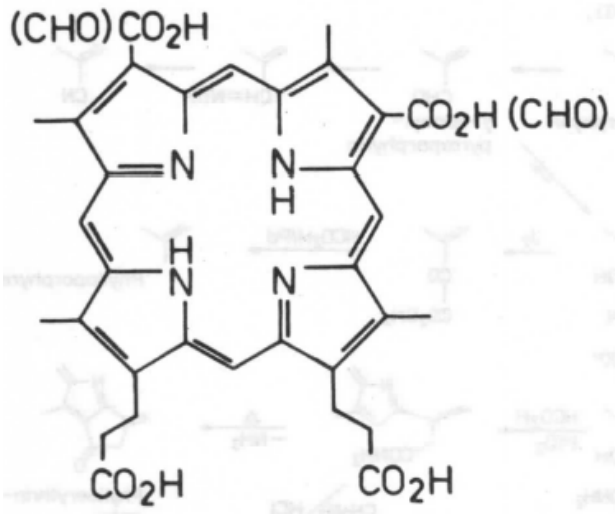



4-Hydroxyäthyl-deuteroporphyrinester musste durch fraktionierte Kristallisation isoliert werden, dann gelang auch die Isolierung des reinen 4-Formylderivates. Die Ausbeute war minimal, denn nach verlustreicher Isomerentrennung gelang der letzte Schritt, die Formylierung, nur in geringerem Umfang. Die Reaktion vinylgruppentragender Farbstoffe sind immer mit Unsicherheiten und Ausbeuteverlusten verbunden. Die Isolierung geschah

durch Säulenchromatographie, die Identifizierung durch Spektrum, Mischschmelzpunkt, kristallographischen Vergleich und Röntgen-Diagramm.

Eine zweite, etwas ergiebigere Synthese, war die partielle Oxydation der Vinylgruppen des Protoporphyrinesters zu Spirographisporphyrinester mit $H_2O_2/OsO_4$ und mit Kaliumpermanganat (484).

Die Oxydation des Hämins mit Permanganat in Pyridin zur Tetracarbonsäure (450) konnte am Fe-Komplex nicht zur Partialoxydation

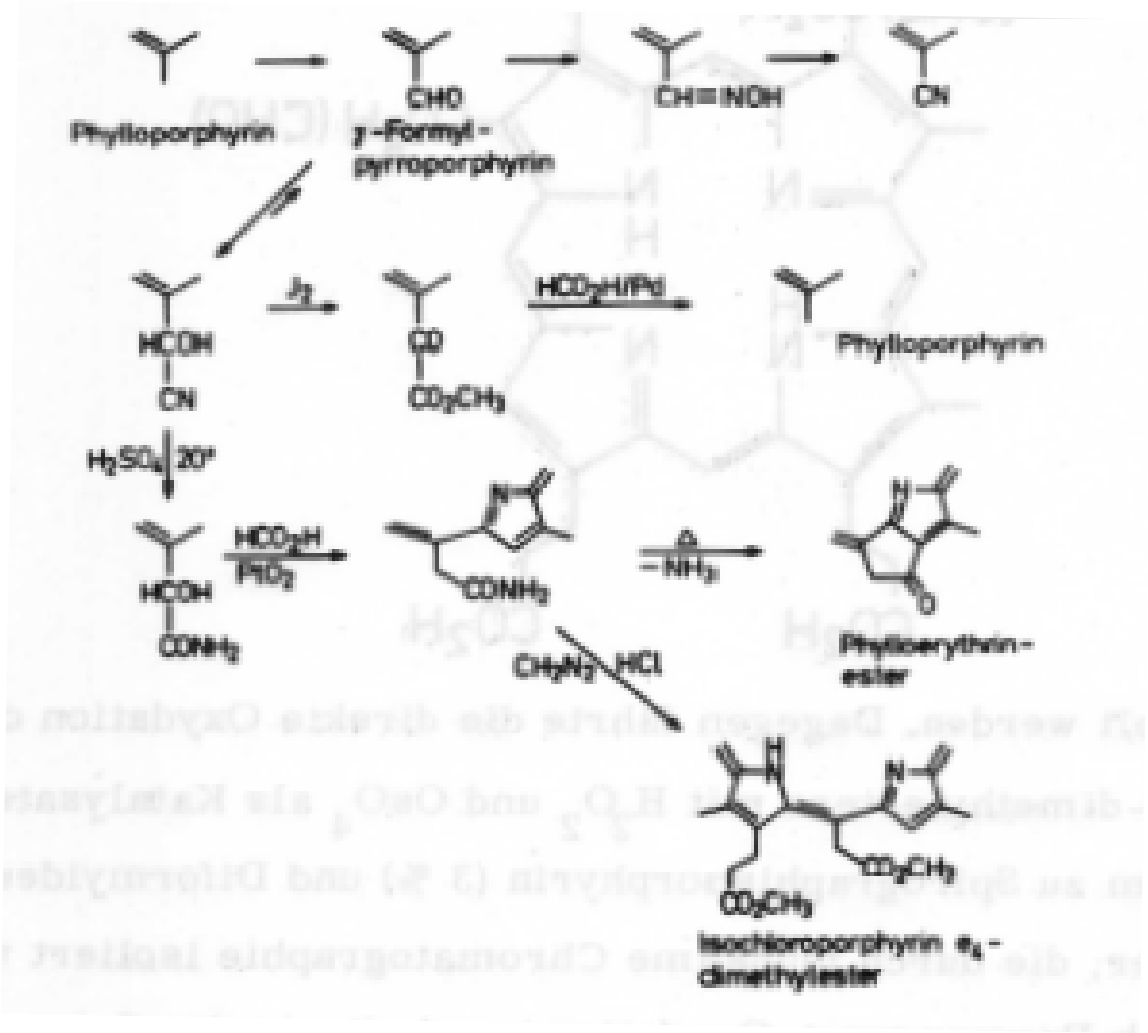



abgewandelt werden. Dagegen führte die direkte Oxydation des Protoporphyrindimethylesters mit $H_2O_2$ und $OsO_4$ als Katalysator in Chloroform zu Spirographisporphyrin (3 %) und Diformyldeuteroporphyrinester, die durch mühsame Chromatographie isoliert wurde (484). Auch Permanganat-Oxydation ergab direkt den Spirographisporphyrinester, in Spuren auch die Luftoxydation von Hämin in alkalischer Lösung.

Eine Bestätigung der gelungenen Synthesen war auch die Oximbildung und die positive Diazoessigesterreaktion.

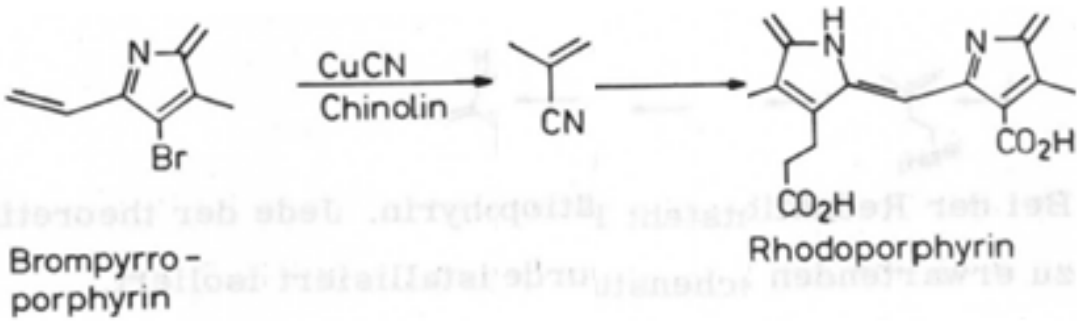
In ms-Stellung konnte eine Aldehydgruppe durch direkte Oxydation erhalten werden.

Durch die folgenden Reaktionen wurde die Totalsynthese des Isochloroporphyrins $e_4$ und damit auch des Phäoporphyrins $a_5$ vollzogen (440) (446). Gleichzeitig lernte man, unter Bestätigung der Konstitution der Zwischenprodukte, weitere interessante Porphyrinderivate kennen.

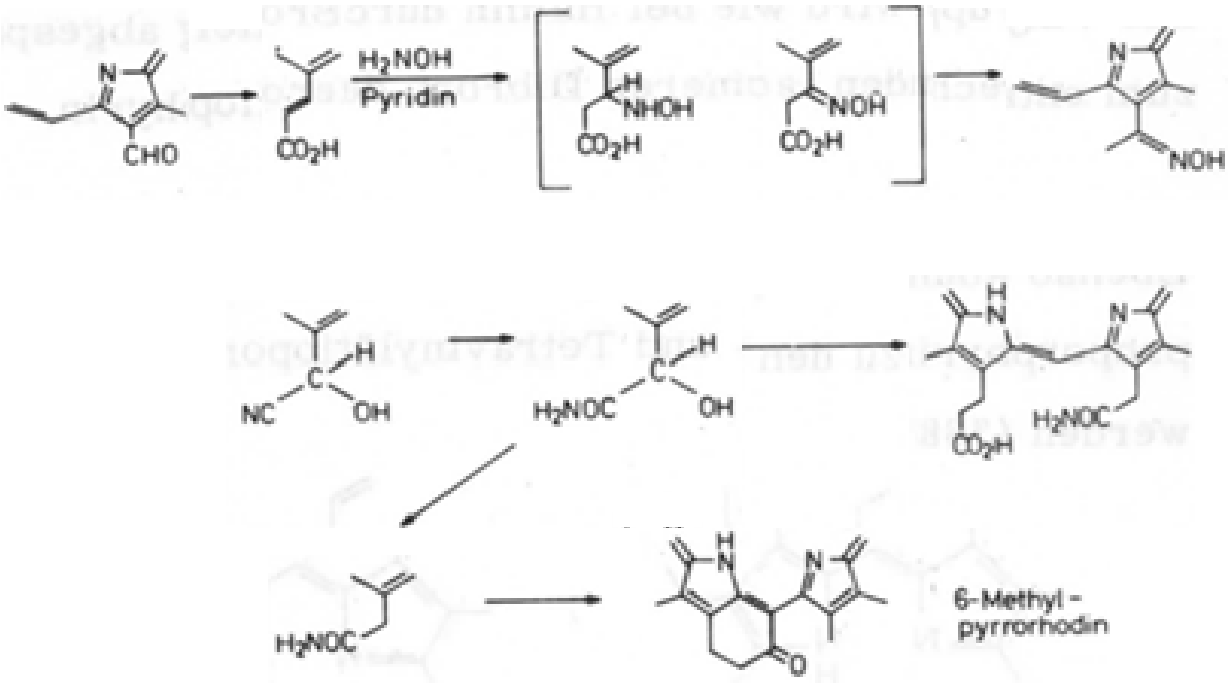



Das ms-Cyanhydrin erwies sich als so labil, dass es die größten Schwierigkeiten bereitete, die richtigen Verseifungsbedingungen zu finden. Diese Synthese bedeutet auch die Totalsynthese der Folgeprodukte des Phäoporphyrin $a_5$: 10-Oxy-phäoporphyrin $a_5$, Chloroporphyrin $e_7$-lacton, Phäoporphyrin $a_7$ und Lacton sowie Chloroporphyrin $e_6$.

Bemerkenswert ist auch der Austausch von β-ständigem Brom gegen den Nitrilrest, eine weitere Synthese des Rhodoporphyrins (414).

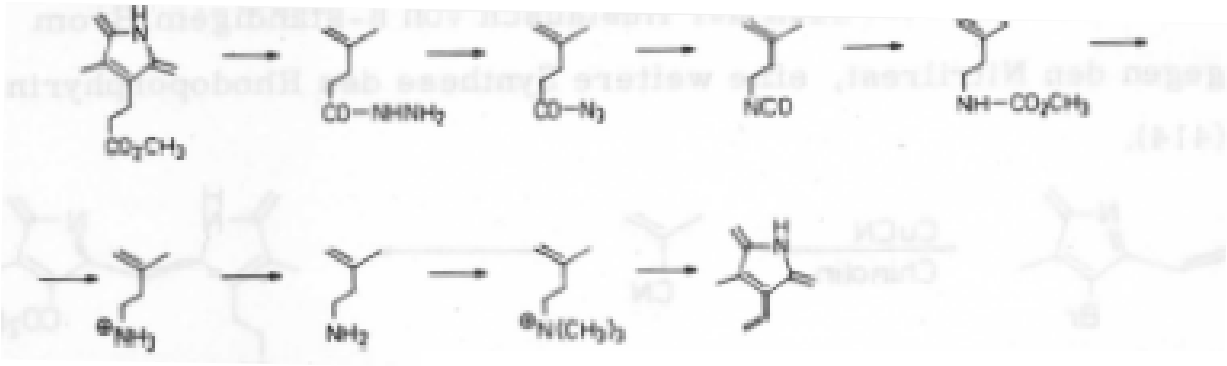


Weiterhin gelangen auch eine Reihe von Umsetzungen der β-Aldehydgruppe zu Acetyl- und Essigsäurederivaten (460).




## 12.4. Abwandlung von Seitenketten am Porphyrinkern

Der Abbau einer Propionsäureseitenkette zur Vinylgruppe gelang am Pyrroporphyrin auf folgendem Weg (337);

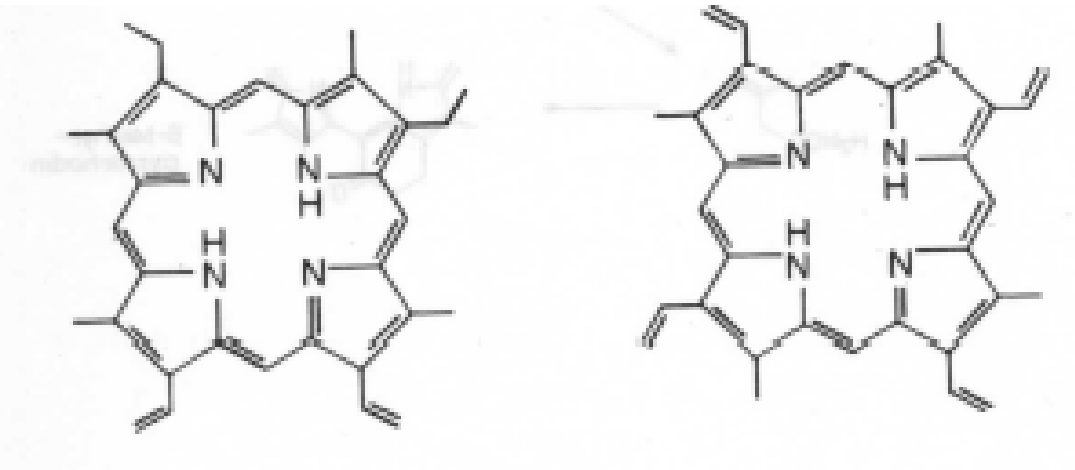


Bei der Reduktion entsteht Pyrroätioporphyrin. Jede der theoretisch zu erwartenden Zwischenstufen wurde kristallisiert isoliert.

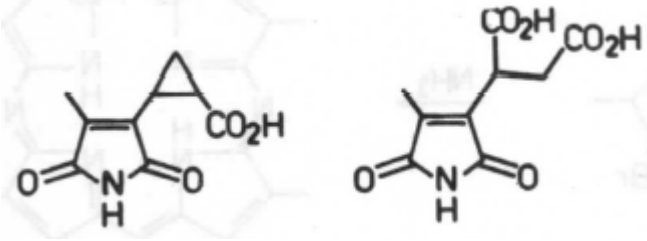
Das Aminoäthyl-hydrochlorid besitzt das Spektrum der Ätyhlporphyrine, das Vinylderivat das erwartete langwelligere Spektrum.

Die Vinylgruppe wird wie bei Hämin durch Bromierung abgespalten zum entsprechenden isomeren Dibrom-deuteroätioporphyrin.

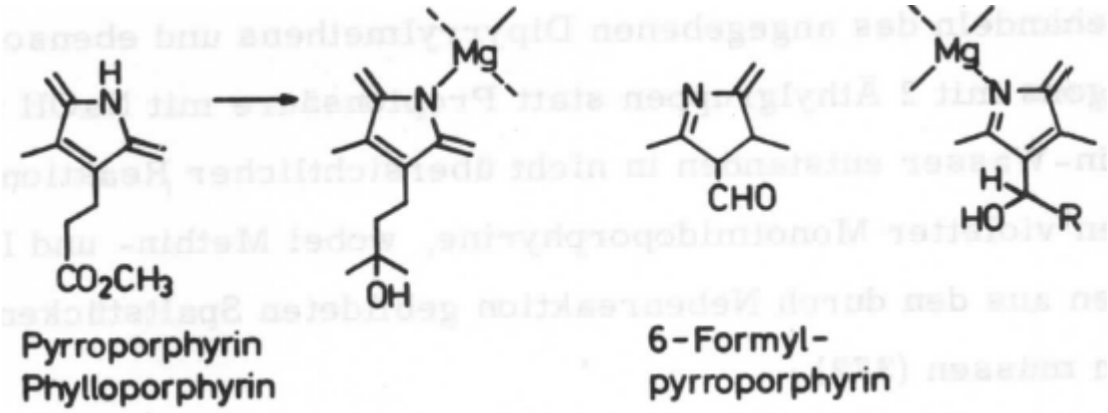
Ebenso konnte die Propionseitenkette des Mesoporphyrins und Koproporphyrins I zu den Di- und Tetravinylätioporphyrinen umgeformt werden (368).



Die wichtige Diazoessigester-Reaktion zum Nachweis der Vinylgruppen in Porphyrinen und grünen Chlorophyllderivaten (348) führt zu Farbstoffen, deren Chromsäure- Oxydation, ebenso wie die der synthetischen Bernsteinsäureporphyrine (351), abgewandelte Hämatinsäuren lieferte.



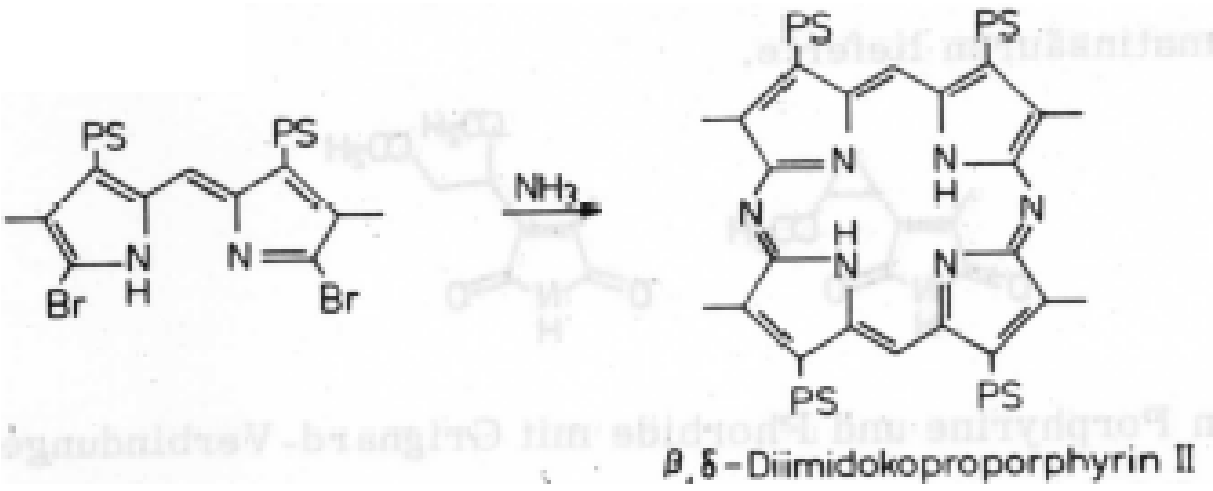
Setzt man Porphyrine und Phorbide mit Grignard-Verbindungen um, wobei zunächst in der glattesten Weise Mg-Komplexe entstehen, so folgen Umsetzungen mit Ester- und Aldehydgruppen (199) (320) (382).




Die Methode ist daher zur Gewinnung unversehrter Komplexe fragwürdig (326); das Ausbleiben von Synthesereaktionen ist im Einzelfall zu beweisen.

## 12.5. Imidoporphyrine, Azoporphyrine

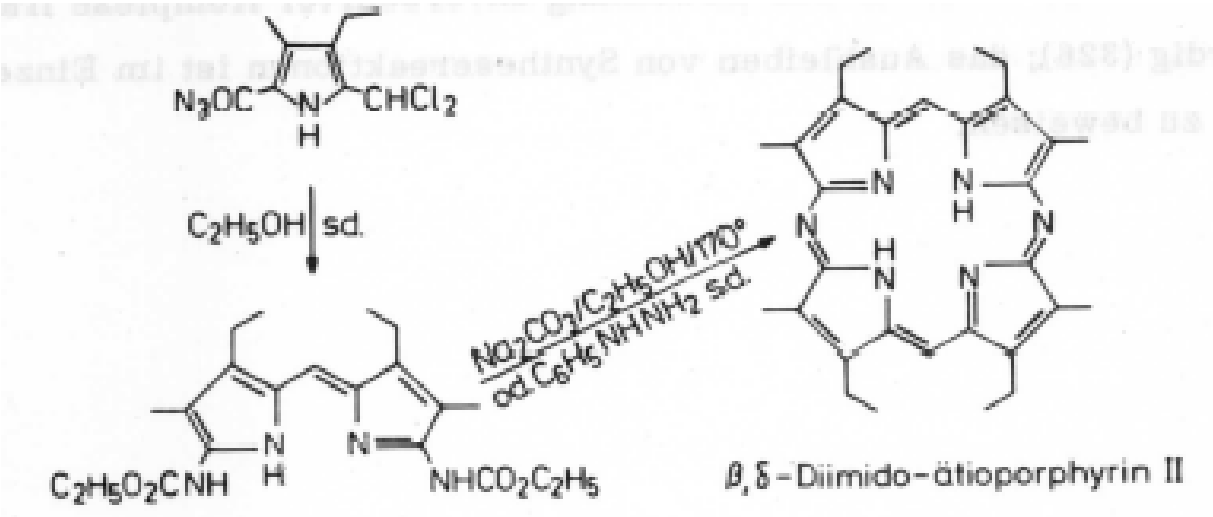
Übergänge zur Phtalocyaningruppe wurden durch Synthese von Imidoporphyrinen nach dem Prinzip der Porphyrinsynthese angestrebt (360).



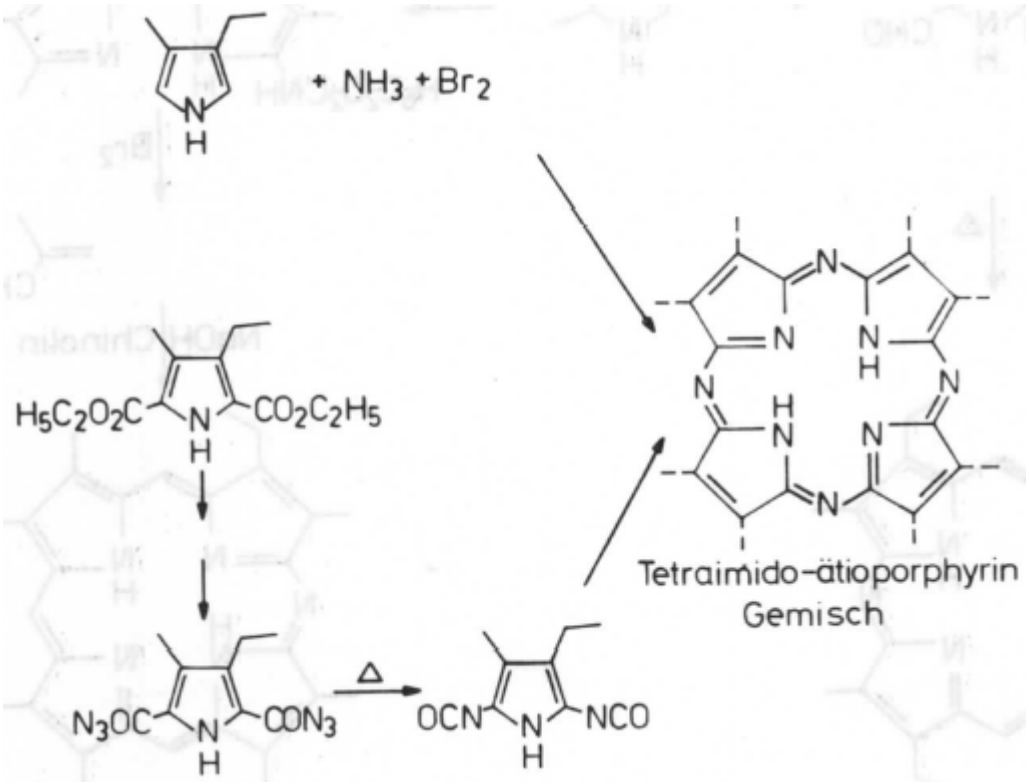

Das β-δ-Diimidokoproporphyrin II ist ein prachtvoll violetter Farbstoff, ebenso das Octaäthylderivat (435).

Bei Behandeln des angegebenen Dipyrrylmethens und ebenso des Analogons mit 2 Äthylgruppen statt Propionsäure mit NaOH in Pyridin-Wasser entstanden in nicht übersichtlicher Reaktion geringe Mengen violetter Monoimidoporphyrine, wobei Methin- und Imidobrücken aus den durch Nebenreaktion gebildeten Spaltstücken herrühren müssen (372).

Ein anderer Weg zu Diimidoporphyrin ist der folgende (383):



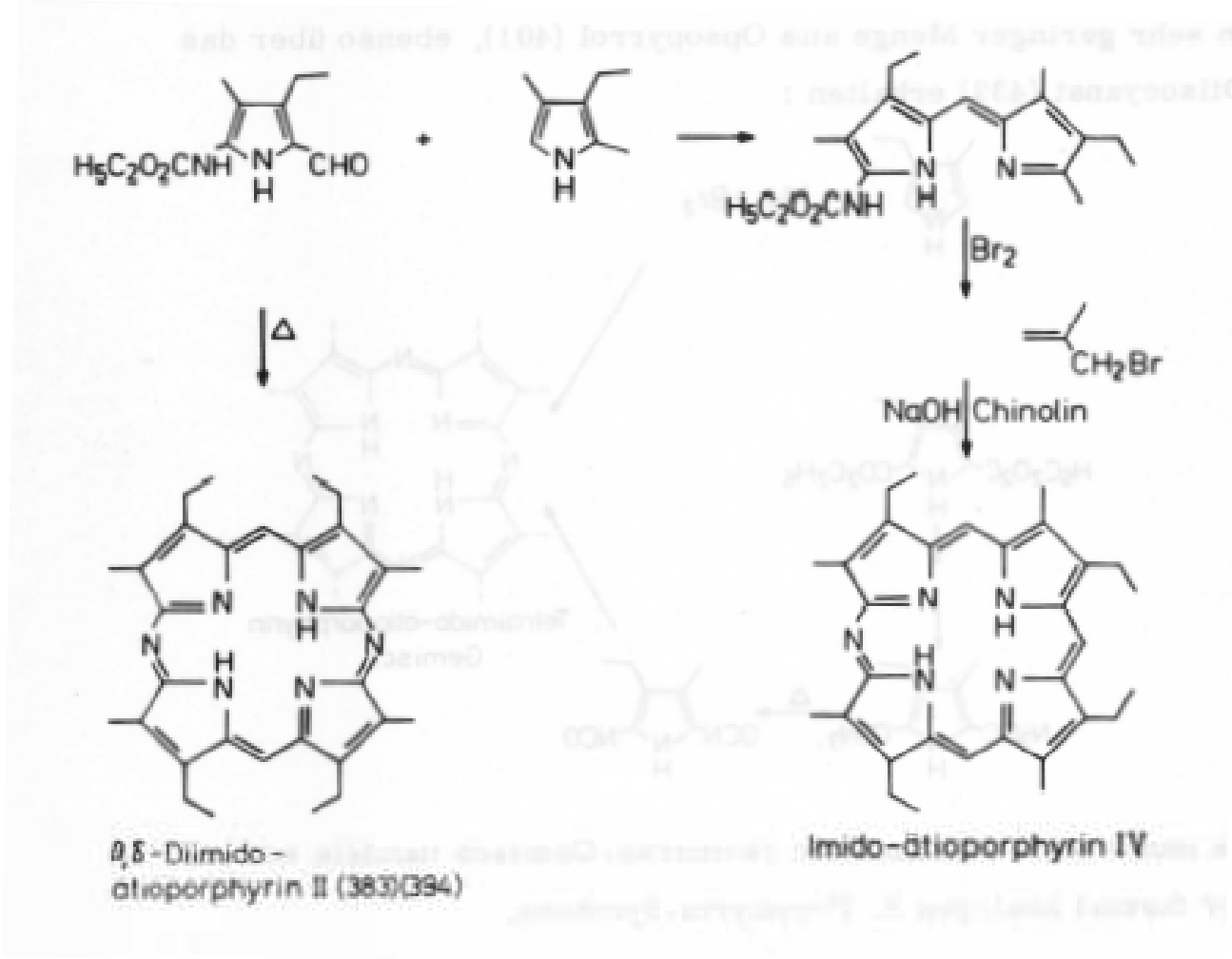

Das violette Tetraimido-ätioporphyrin wurde auf folgendem Weg in sehr geringer Menge aus Opsopyrrol (401), ebenso über das Diisocyanat (432) erhalten:




Es musste sich dabei um ein Isomeren-Gemsich handeln wie bei der formal analogen 3. Porphyrin-Synthese.

Die langewelligste Absorptionsbande hat sehr viel größere Extinktion als die der Porphyrine, bei wenig abweichender Wellenlänge. Mono- und Diimido-ätioporphyrin zeigen Mittelwerte. Die Imidoporphyrine geben erwartungsgemäß leicht Metallkomplexe (394). Mehrere Monoimidoporphyrine definierter Konstitution ergibt die folgende Methode über Aminodipyrrylmethene (432) (480a).

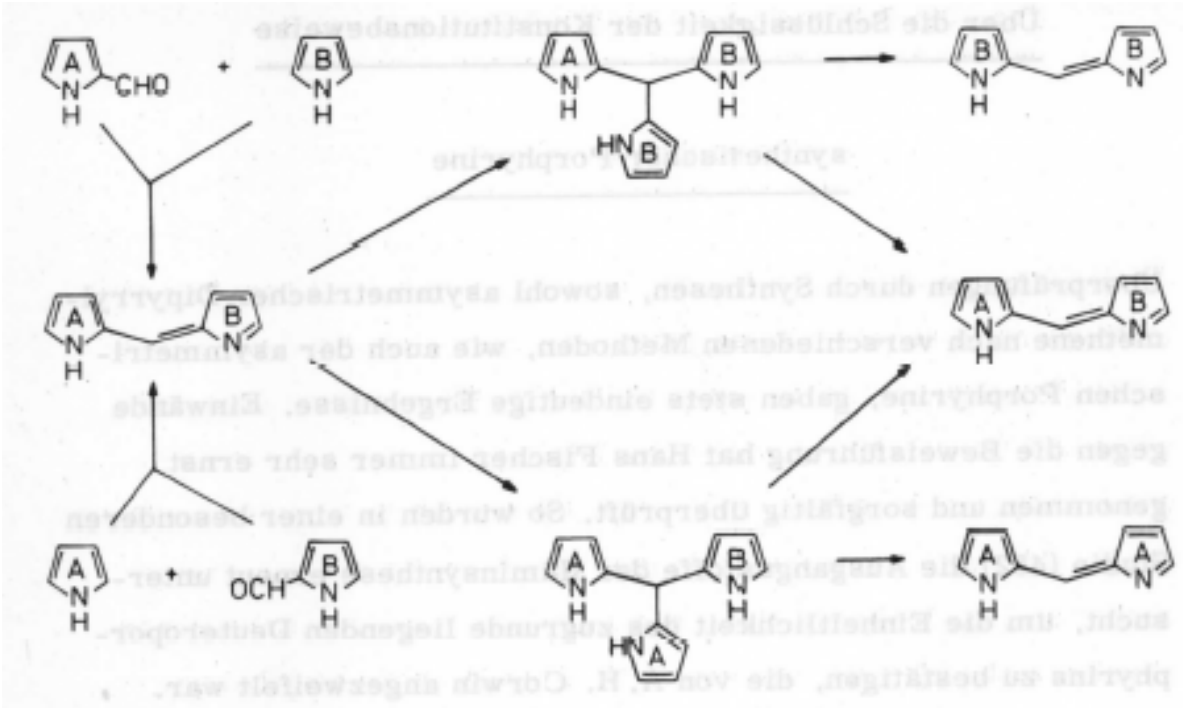
Auffällig ist die Tatsache, dass die Imidoporphyrine mit steigendem N-Gehalt geringere Basizität aufweisen.




## 12.6. Über die Schlüssigkeit der Konstitutionsbeweise synthetischer Porphyrine

Überprüfungen durch Synthesen, sowohl asymmetrischer Dipyrrylmethene nach verschiedenen Methoden, wie auch der asysmmetrischen Porphyrine, gaben stets eindeutige Ergebnisse. Einwände gegen die Beweisführung hat Hans Fische immer sehr ernst genommen und sorgfältig überprüft. So wurden in einer besonderen Studie (452) die Ausgangsstoffe der Häminsynthese erneut untersucht, um die Einheitlichkeit des zugrunde liegenden Deuteroporphyrins zu bestätigen, die von A. H. Corwin angezweifelt war.

Dieser hatte an Diypyrrylmethene Pyrrole zu Tripyrrylmethanen anlagern können, so dass die altbekannte Spaltung von Tripyrrylmethanen, die er in allen Fällen für die Primärprodukte hielt, im Fall asymmetrischer Substitution zu Methengemischen hätte führen können, nämlich die Pyrromethene A-B, B-B und A-A und damit Porphyringemische ergeben hätte.



Die Reaktionsweise wurde für diesen Fall wiederlegt, sie kann nicht verallgemeinert werden und ist nur in Sonderfällen möglich. Die Dipyrrylmethene mit β-Alkylgruppen, wobei die Propionsäuregruppen nur als eine modifizierte Alkylgruppe anzusehen ist, bilden unter den Bedingungen der Methenbildung aus Aldehyd und Pyrrol in stark saurer Lösung keine Tripyrrylmethane. Alle Porphyrinsynthesen nach dem ersten Verfahren gehen von derartigen Dipyrrylmethenen aus. Die Porphyrin-Synthese nach dem Methenverfahren hat also volle Beweiskraft in Bezug auf die Substituenten, ganz unabhängig von der Ausbeute.

Gegen die zum Teil sehr geringen Ausbeuten bei den Porphyrin-Synthesen und das Auftreten von Porphyrin-Gemischen ist eingewendet worden, dass dadurch der Synthese die Beweiskraft mangle. Dieser Einwand ist unbegründet, vor allem dann, wenn die Nebenprodukte nach dem Syntheseplan entstehen müssen und vollkommen klar anhand bekannter Umsetzungen zugeordnet werden können. Wie in den vorliegenden Beispielen ist die Selbstkondensation der beiden verschiedenen Dipyrrylmethene zu fordern; durch Auftreten von Decarboxylierungsreaktionen, partielle Entbromung von β-Br, Eliminierung von ms-Methylgruppen, wird die Beweiskraft noch erhöht, weil derartige Umsetzungen als leicht verlaufend nachgewiesen sind. Wenn Hans Fischer jeden einzelnen Tatbestand durch langatmige Begründungen jedesmal hätte belegen wollen, wären seine Veröffentlichungen auf einen gewaltigen Umfang angewachsen.
Die Nebenporphyrine bekräftigen die Exaktheit der Methoden.

Auch für die Einwände gegen die Beweiskraft analytischer Abbaureaktionen im Falle geringer Ausbeuten bei Chlorophyll gilt das gleiche. Wie auch bei der Synthese kommt alles darauf an, dass bestens definierte Ausgangsstoffe verwendet werden. Daß manchmal infolge der experimentellen Schwierigkeiten Korrekturen nötig werden, wird keinem Forscher erspart bleiben (452) (466) (192) (97a) (48a) (481) (482).

Mit vollem Recht werden auch bei anderen (Naturstoff-)Synthesen die Ausbeuten zunächst als nebensächlich angesehen, wenn Methode und Endprodukt definiert sind. Das sind allenfalls Schönheitsfehler oder Begrenzungen einer praktischen Auswertung.

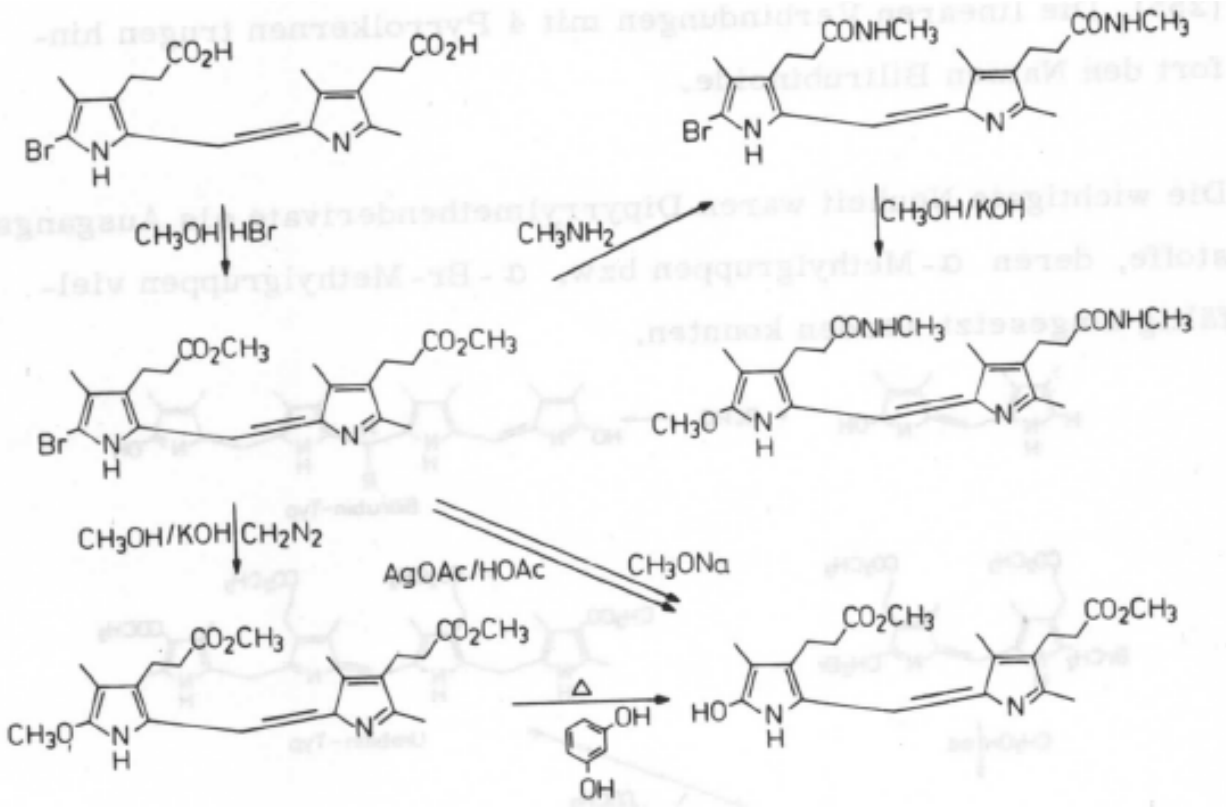
Bei zahlreichen Porphyrin-Synthesen überwiegen leider die Polykondensationen die Bildung des stabilen makrocyclischen Porphinrings. Es ist nie jemandem eingefallen, etwa die

Konstitution der synthetischen, carbocyclischen Makrocyclen wegen geringer Ausbeute anzuzweifeln. Hans Fischers Beweise sollten für den Einzelfall auch stets unter Berücksichtigung des riesigen Tatsachenmaterials angesehen werden. Das hat er selber immer getan, der die Ergebnisse seines gesamten Schaffens fast lückenlos verwendungsbereit im Gedächtnis hatte.

Die Konstitution wichtiger synthetischer Porphyrine wird außerdem durch den Aufbau von Chlorophyll-porphyrinen bestätigt, bei denen Substituenten eingeführt und der isocyclische Ring eingebaut werden. Rhodoporphyrin, Phylloerythrin, Desoxophylloerythrin, Phäoporphyrin $a_5$ wurden dadurch auf völlig unabhängige Weise mehrfach synthetisiert. Niemals haben sich gravierende Differenzen zwischen den synthetischen und analytisch gewonnenen Farbstoffen ergeben.

## 12.7. Synthese von Bilirubinoiden

Während sich kerngebundene Halogen bei einkernigen Pyrrolen in nucleophiler Reaktion nicht austauschen lässt, gelang das bei Br in Dipyrrylmethen, zum erstenmal an folgendem Beispiel (247):

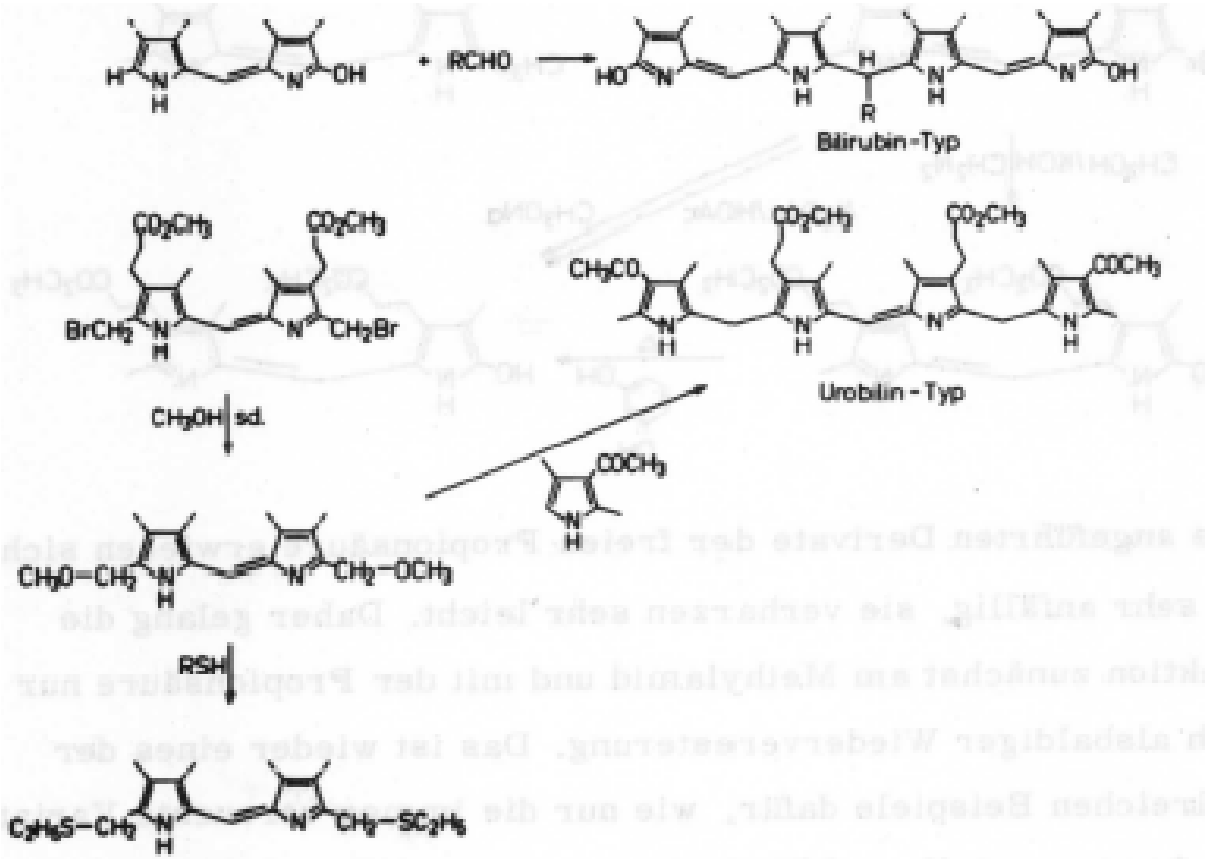



Alle angeführten Derivate der freien Propionsäure erwiesen sich als sehr anfällig, sie verharzen sehr leicht. Daher gelang die Reaktion zunächst am Methylamid und mit der Propionsäure nur nach alsbaldiger Wiederveresterung. Das ist wieder eines der zahlreichen Beispiele dafür, wie nur die immer versuchte Variation der Ausgangsstoffe und Methoden zum Ziel führt, bis die entscheidenden Faktoren erkannt sind.

Nach dem gleichen Prinzip konnten alle Komponenten des Xanthobilirubinsäuregemisches synthetisiert werden (299).

Als das Bauprinzip einmal erkannt war, gelang es auch nach Methoden, die im Prinzip zur Darstellung von Dipyrrylmethanderivaten führten, mehrere Pyrrolkerne linear zu verketten (245) (255). Die linearen Verbindungen mit 4 Pyrrolkernen trugen hinfort den Namen Bilirubinoide.

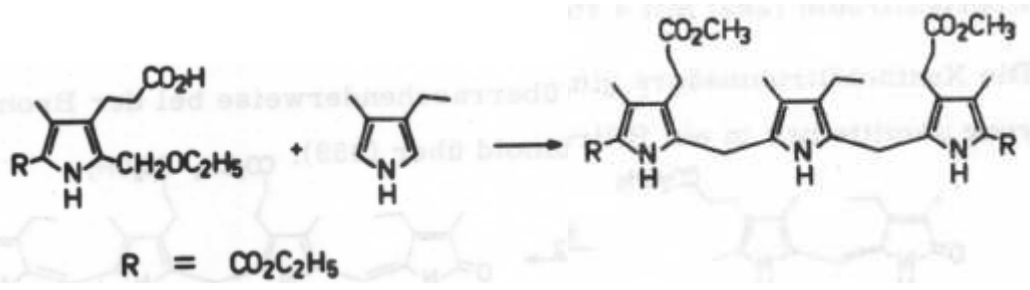
Die wichtigste Neuheit waren Dipyrrylmethenderivate als Ausgangsstoffe, deren α-Methylgruppen bzw. α-Br-Methylgruppen vielfältig umgesetzt werden konnten.



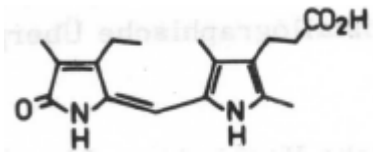

Analog reagierte das bromierte Methen des Kryptopyrrols. Alle diese synthetischen gelben Bilirubinoide gaben nun die typische Gmelin-Reaktion, d. h. ein markantes Farbenspiel beim Überschichten einer Chloroformlösung mit starker Salpetersäure, die salpetrige Säure enthält. Das Bauprinzip des Bilirubins war damit bestätigt.

Die Urobiline geben mit alkoholischem Zinkacetat die Urobilinreaktion, d. h. lebhafte Grünfluorescenz des Zn-Komplexes.

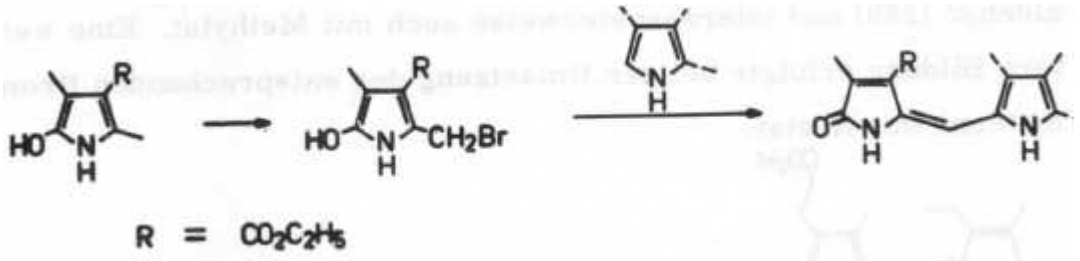
Mit Pyrrolen, die 2 unbesetzte α-Stellungen aufweisen, erhielt man so Tripyrrane (256).



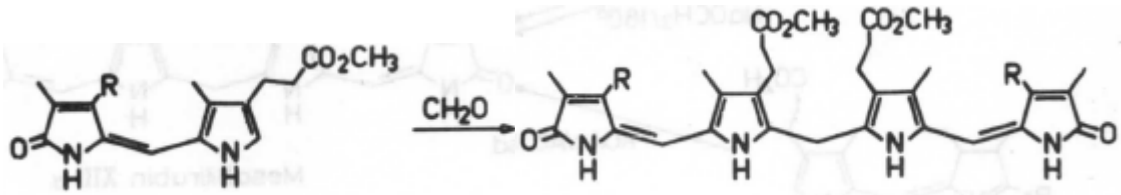
Nach dem Prinzip des Austauschs von Kern-Br mit Ag- bzw. K-Acetat konnte auch die Xanthobilirubinsäure,



mit $NaOCH_3$ ihr Methyläther synthetisiert werden (256). Analoge Verbindungen wurden auf folgendem Weg erhalten:



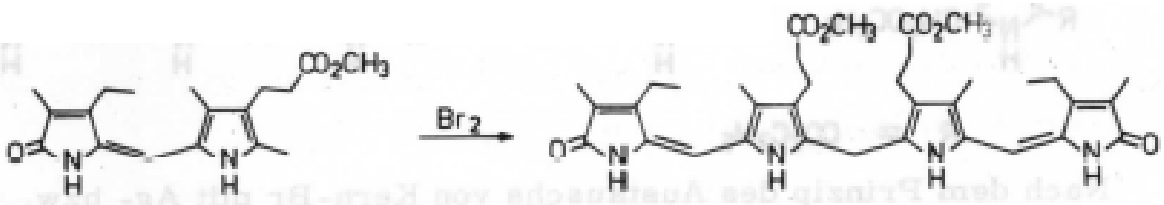

Mit Opsopyrrolcarbonsäure entstand daraus das Di-(Oxypyrromethen)-methan,




dessen Gmelin-Reaktion mit der des Bilirubins sehr große Ähnlichkeit hat.

Dieses Bilirubinoid gibt keine Ehrlich-Reaktion., wohl aber nach Reduktion zur Leukostufe, die auch die Urobilin-Reaktion zeigt, womit auch diese wichtige klinische Probe als Dehydrierung eines Leuko-pyrrolfarbstoffs gesichert wurde. Analog erhielt man auch Koprobilirubin (289) mit 4 Propionsäuregruppen.

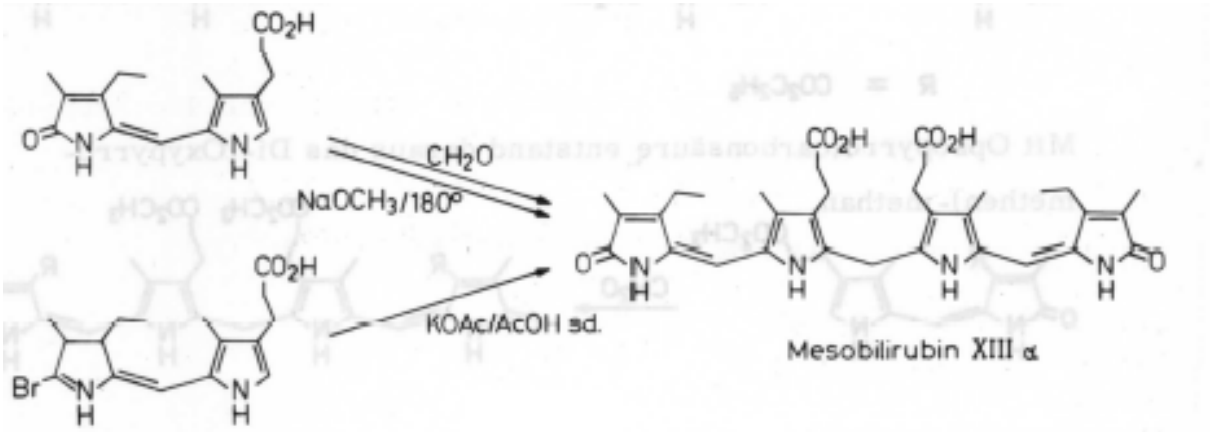
Die Xanthobilirubinsäure ging überraschenderweise bei der Bromierung unmittelbar in ein Bilirubinoid über (259).




Auch diese Verbindung wurde für das „natürliche Mesobilirubin gehalten, wobei die kristallographische Überprüfung nicht vor dem Irrtum schützte.

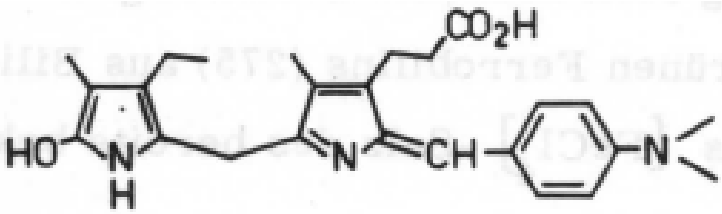
Die gleiche symmetrische Verbindung, Mesobilirubin-XIIIα, entstand durch Kondensation der Neoxanthobilirubinsäure mit Formaldehyd (299) und interessanterweise auch mit Methylat.

Eine weitere Bildung erfolgte bei der Umsetzung des entsprechenden Brommethens mit Acetat.

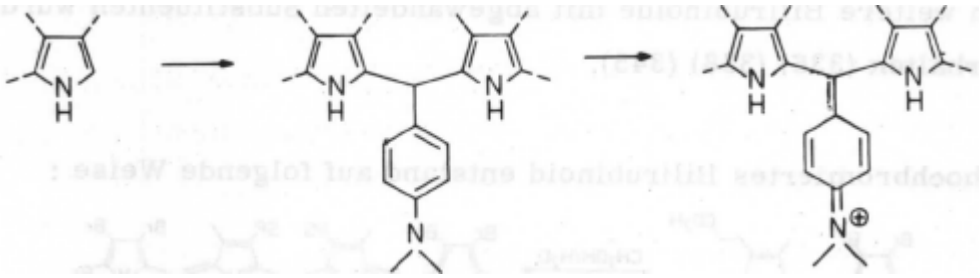



Dabei stellte sich wieder heraus, dass Isomere dieser Verbindungsreihe miteinander keine sehr deutlichen Mischschmelzpunktsdepressionen geben.

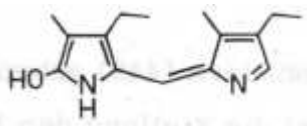
Die Ehrlich-Reaktion der Bilirubinoide ist nicht in allen Einzelheiten geklärt, aus einer synthetischen Leukoverbindung, der Neobilirubinsäure, konnte eine gelbe Verbindung, die ein rotes Hydrochlorid bildet.



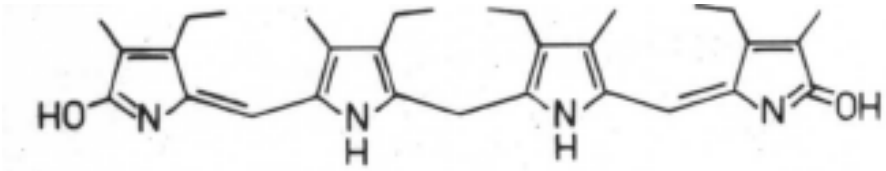

gefasst werden (274); ob in allen Fällen Molekülspaltung erfolgt, ist nicht bewiesen, denn die Reaktion (77)



zeigt, dass Farbstoff auch auf andere Weise gebildet werden kann. Überträgt man die Bromierungsreaktion eines Oxypyrromethens auf das Kryptopyrrol-Derivat (274) (427),




so kommt man zu Farbstoffgemischen, die sich vom Iso-Ätiomesobilirubin herleiten



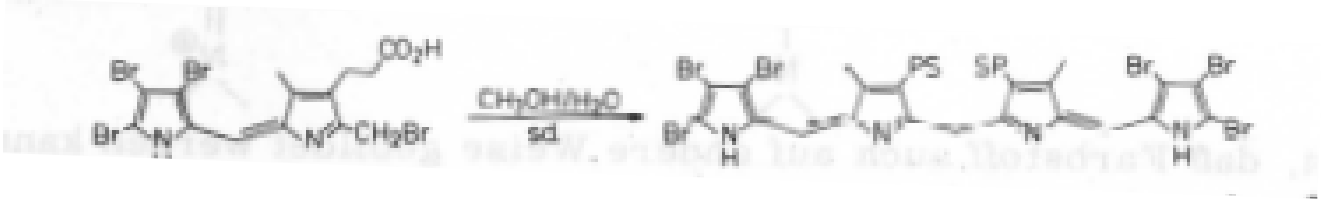
und aufzeigen, dass Verbindungen wie:

Ätioglaukobilin bzw. Tautomere davon, oder diesen nahe stehenden Farbstoffe, die Gmelin-Reaktion der Bilirubinoide bewirken.

In gleicher Richtung zielt auch die Gewinnung einer Eisen-Verbindung, des blaugrünen Ferrobilins (275) aus Bilirubin mit $FeCL_3$. Ihr liegt das $[FeCL_4]$–Salz des bereits bekannten Glaukobilins zugrunde.

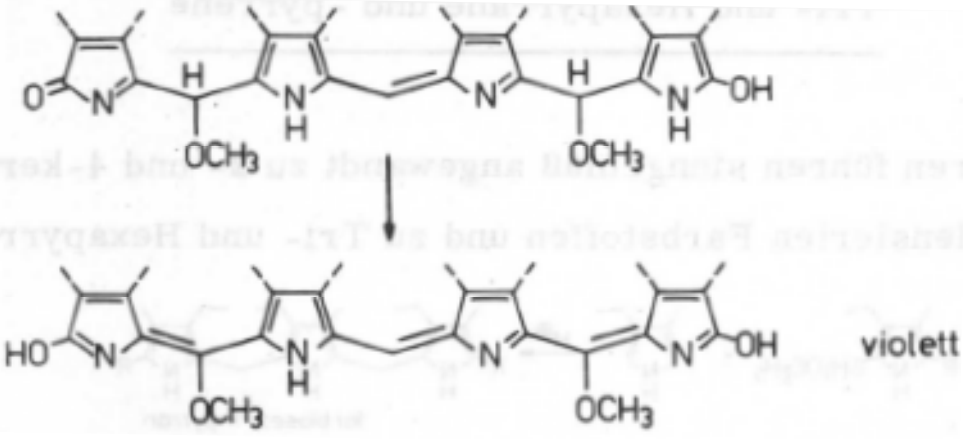
Auch weitere Bilirubinoide mit abgewandelten Substituenten wurden so erhalten (336) (338) (345).

Ein hochbromiertes Bilirubinoid entstand auf folgende Weise:

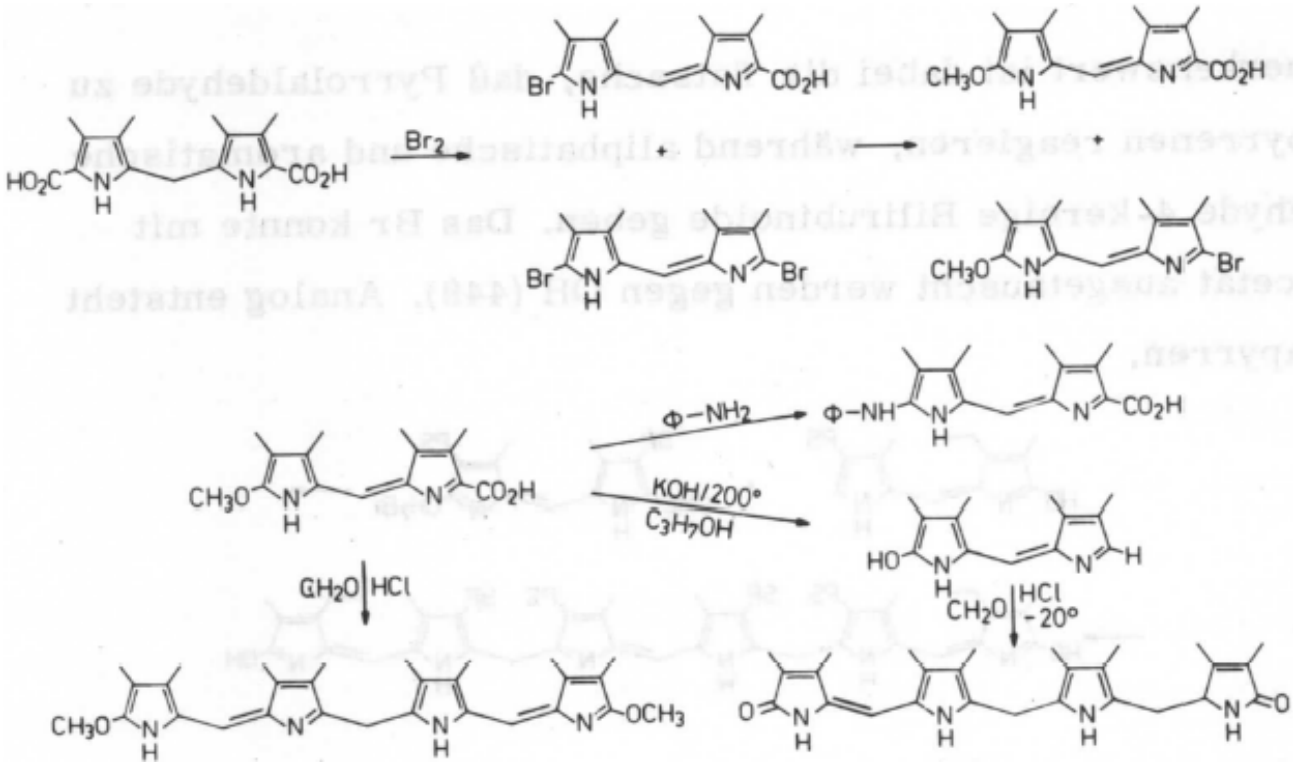


Bilirubinoide mit Nitrovinylgruppen –CH=CH-NO2 wurden ebenfalls gewonnen (427).

Zinkkomplexe von Glaukobilinen (449) geben mit Chinon in Methanol Dimethoxyderivate, wobei die Stellung der Methoxygruppen an Methinbrücken angenommen wurde.

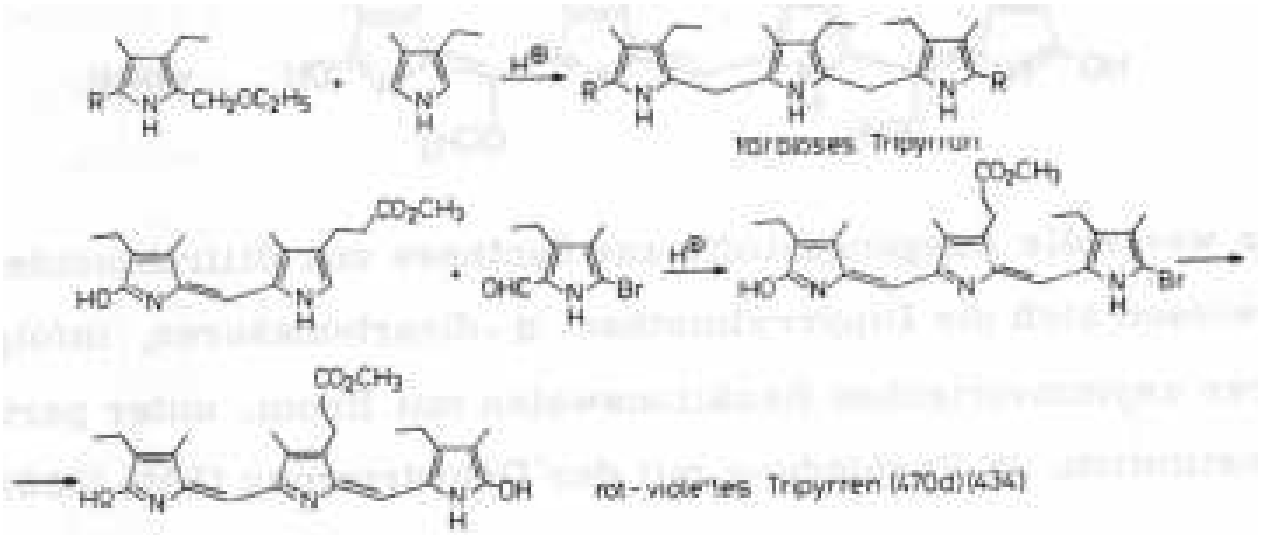


Als wertvolle Ausgangsstoffe zur Synthese von Bilirubinoiden erwiesen sich die Dipyrrylmethan-α-dicarbonsäuren, infolge ihrer asymmetrischen Reaktionsweise mit Brom, unter partieller Substitution, in Verbindung mit der Dehydrierung (338) (388).

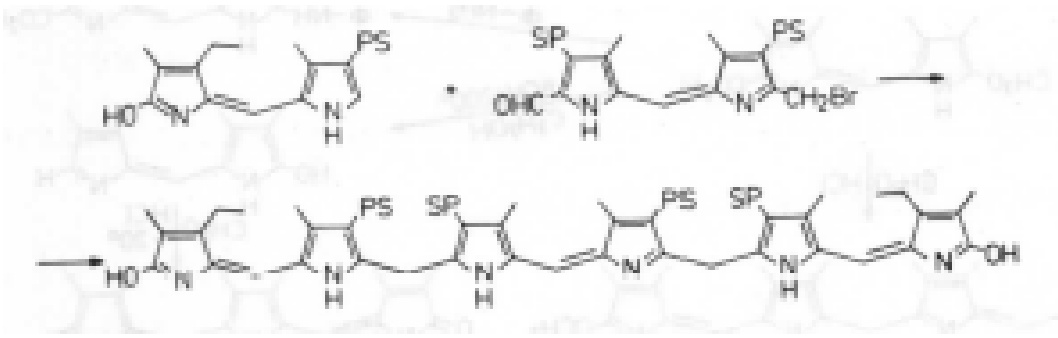


## 12.8. Tri- und Hexapyrrane und –pyrrene

Die Verfahren führen sinngemäß angewandt zu 2- und 4-kernigen linear-kondensierten Farbstoffen und zu Tri- und Hexapyrranen (256).



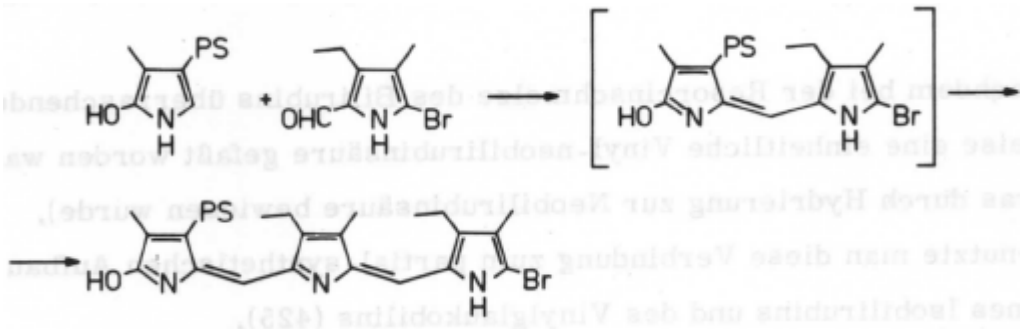
Bemerkenswert ist dabei die Tatsache, dass Pyrrolaldehyde zu Tripyrrenen reagieren, während aliphatische und aromatische Aldehyde 4-kernige Bilirubinoide geben. Das Br konnte mit K-Acetat ausgetauscht werden gegen OH (449). Aanalog entsteht Hexapyrren.



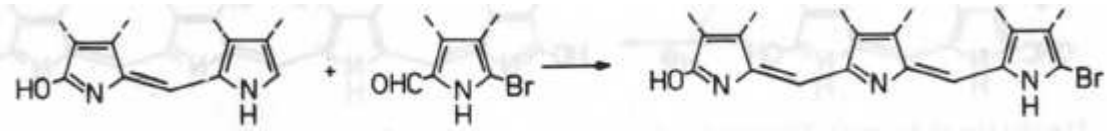
Der blaurote Farbstoff (408) lässt sich dehydrieren, wie es die Formel vorhersehen lässt, zu verschiedenen tiefgefärbten Stoffen, wobei ein Komplex mit 2 Cu-Atomen je Mol bemerkenswert ist. Die Hexapyrrene sind nicht sehr stabil, noch nicht alle Veränderungen sind geklärt. Bemerkenswerterweise konnte bei der katalytischen Hydrierung auch Porphyrin beobachtet werden.

Die Tripyrrene sind zur Deutung der gefärbten Oxydationsprodukte des Bilirubins wichtig; denn sie zeigen ganz ähnliche Farben wie die Bilipurpurine, denen daher der Tripyrren-Chromophor zukommen sollte. Ihre Zinkkomplexe mit charakteristischem Spektrum und Rotfluoreszenz stimmen in diesen Erscheinungen überein mit der Jod-Zink-Reaktion des Mesobilirubins.

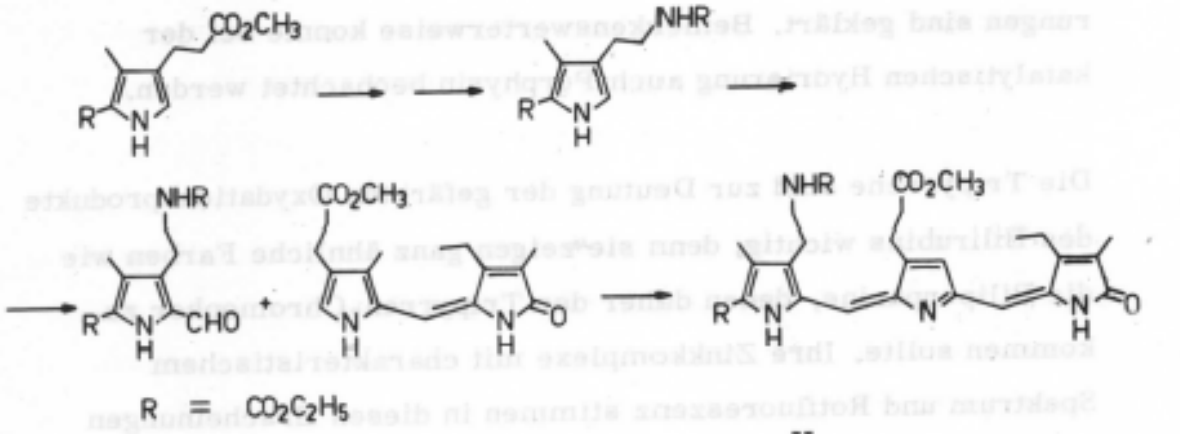
Eine unvorhersehbare Reaktion war die folgende:



Das erwartete Br-dipyrrylmethen ist offensichtlich höchst reaktionsfähig und reagiert mit der Aldehydgruppe eines weiteren Moleküls (434). Verbindungen mit verschiedenen substituierten Pyrrolkernen entstanden sinngemäß:

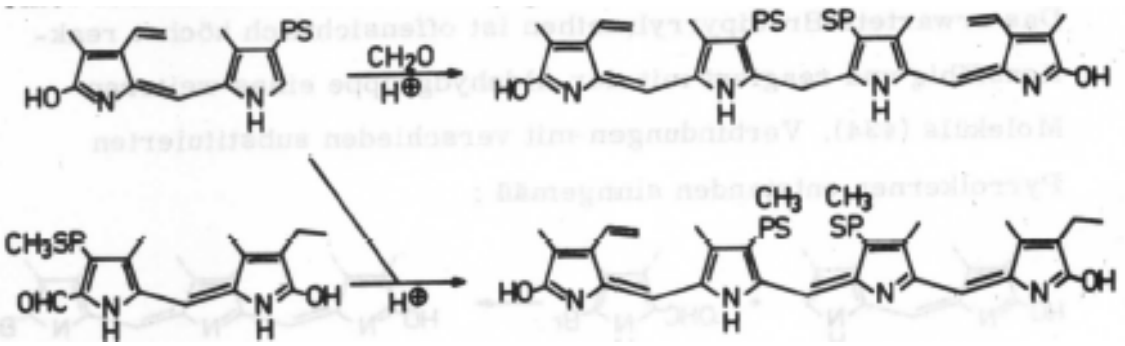


Ein Tripyrren mit Urethangruppe wurde auf die folgende Weise erhalten (493d):




Die Tripyrrene bilden Komplexe mit Zn und $Cu^{II}$ im Verhältnis 1:1, die , wie die Zn-Komplexe der 4-kernigen Bilirubinoide, durch charakteristische Absorptionsspektren ausgezeichnet sind (493e).

Nachdem bei der Resorcinschmelze des Bilirubins überraschenderweise eine einheitliche Vinyl-neobilirubinsäure gefasst worden war (was durch Hydrierung zur Neobilirubinsäure bewiesen wurde), benutzte man diese Verbindung zum partial-synthetischen Aufbau eines Isobilirubins und des Vinylglaukobilins (425).




Urobilinoide mit Nitrovinylgruppen entstanden wie folgt (427):

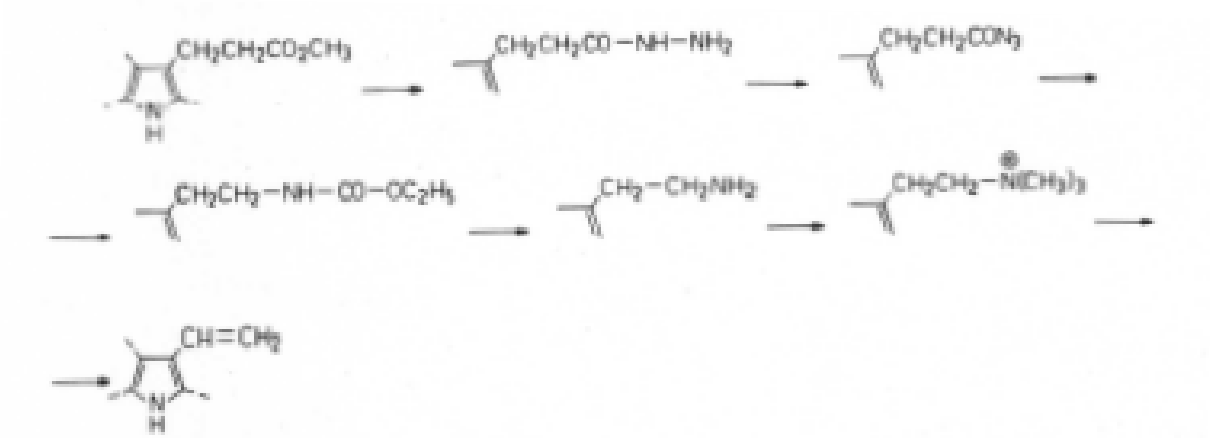
Zum Aufbau des Bilirubins mussten mehrere der Reaktionsschritte in Modell-Versuchen erst erprobt werdn. Nicht allein die Vinylgruppe, auch andere machen das Molekül empfindlich; so etwa die Propionsäuregruppe, während ihr Ester die Reaktionen überdauerte. Weiterhin mussten die beiden Oxy-opsopyrrolcarbonsäuren, die bei der Oxydation im Gemisch entstehen, getrennt und ihre Konstitution gesichert werden. Dies geschah durch Synthesen zu bekannten Verbindungen.

# 13. Bilirubin-Synthese

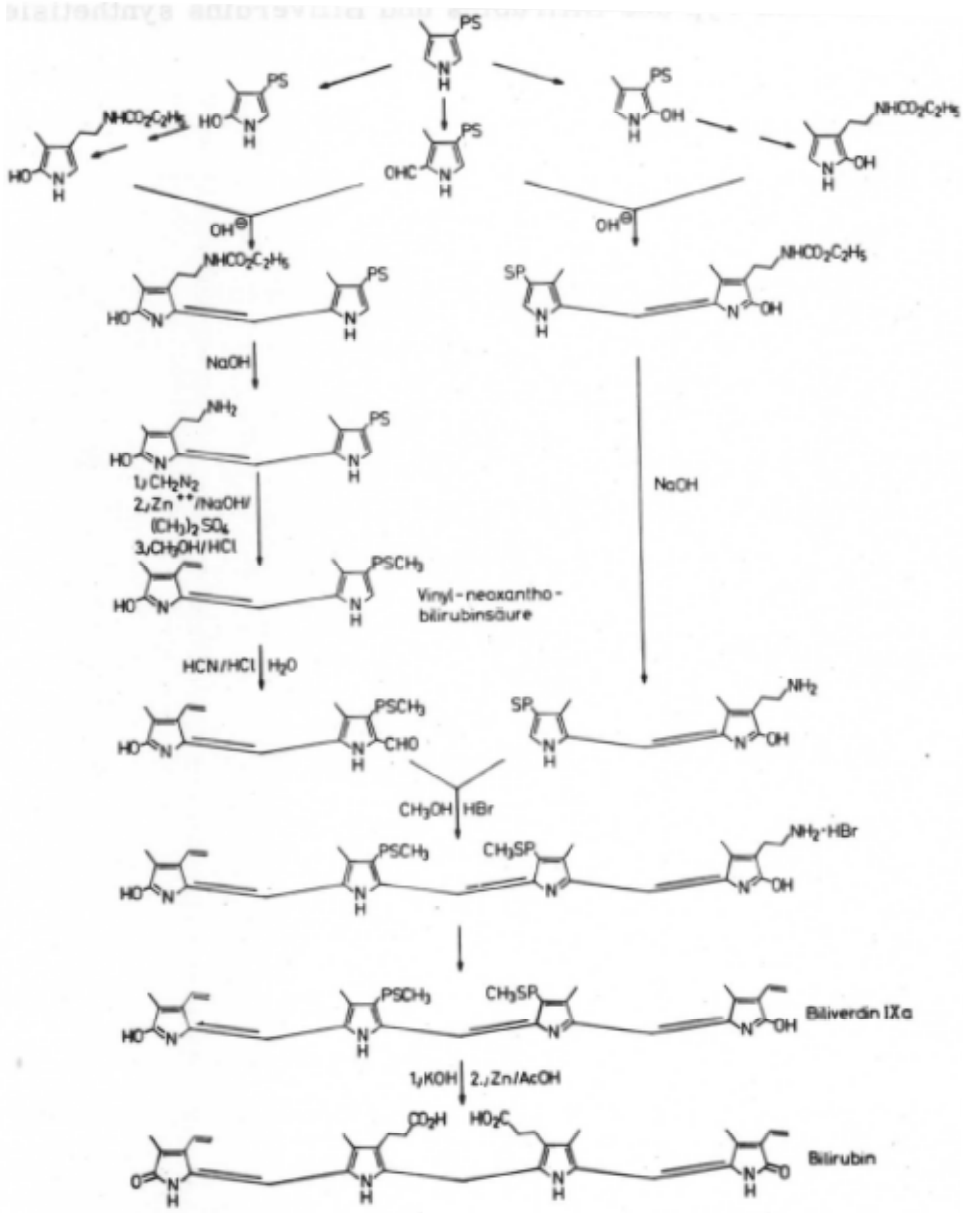
Die Probleme waren dieselben wie bei Hämin, es galt, Synthesen zu finden: 1. unter Erhaltung von Vinylgruppen oder 2. Bilirubinoide aufzubauen, in die β-Substituenten eingeführt werden konnten, oder 3. mit Substituenten, die die Synthese-Bedingungen überstanden und dann in Vinylgruppen übergeführt werden konnten.

B-Substitutionen an Bilirubinoiden konnten nicht erzwungen werden.

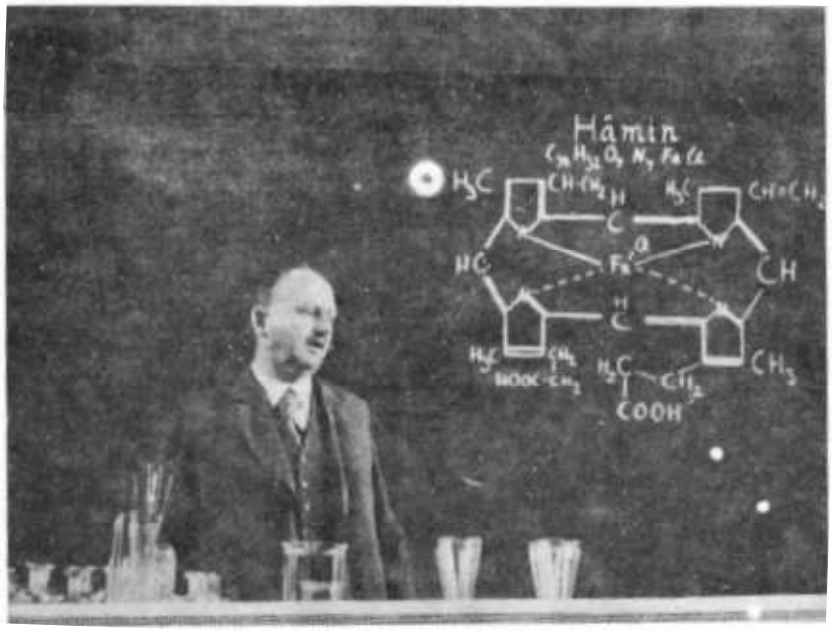
Die Synthese (471) gelang dann durch Kombination der Prinzipien 1. und 3., aufbauend auf Reaktionen, die vorausschauend an Pyrrol- β-propionsäuren bereits durchgeführt waren (226).



Die Azidbildung gelingt jedoch nicht bei sehr aktiven Pyrrolen, ie Urethane zu spalten und sie in Vinylverbindungen überzuführen, ist bei einfachen Pyrrolderivaten schwierig oder undurchführbar. Diese Reaktionen konnten dagegen bei mehrkernigen Verbindungen, ebenso wie auch in der Porphyrin-Reihe, erreicht werden. Die Totalsynthese des Biliverdins nimmt den folgenden Verlauf, wozu zu bemerken ist, dass die Reduktion des Verdins zum Bilirubin schon vorher gelungen war (464).




Mit den Zwischenprodukten der Synthese, den Oxymethenen, wurden durch Kondensation mit Formaldehyd und Ameisensäure zur Bestätigung ihrer Konstitution noch mehrere symmetrische Bilirubinoide vom Typ des Bilirubins und Biliverdins synthetisiert.



# 14. Porphyrine – Eigenschaften und Reaktionen

Porphyrine sind an ihren höchst charakteristischen Absorptionsspektren leicht und sicher zu erkennen; noch viel empfindlicher ist der Nachweis durch ihre Rotfluoreszenz, die zu Auffindung auch kleiner Mengen in biologischen Objekten, Vogeleierschalen, Gefieder von Nachtvögeln, Muschelschalen und dergl. gute Dienste tut. Die Fluoreszenz kann jedoch durch Begleitstoffe gelöscht werden.

Die Abtrennung und Einordnung in spektroskopische Gruppen gelingt in µg-Mengen. Absorptions- und Fluoreszenzspektren sind von A. Stern und Mitarbeiter ab 1935 (S1 – S29) in großer Zahl vermessen worden. Die verschiedenen Spektraltypen, die bereits mit dem Auge unterschieden werden können, sind dadurch einer exakten Betrachtung zugänglich.

Die Porphyrine sind zweiwertige Basen und geben gut kristallisierte Salze mit 2 Äquivalent starker Mineralsäure. Sie bilden Molekülverbindungen mit zahlreichen sauren, aromatischen Nitroverbindungen, mit Komplexsäuren auch in anderen Mol-Verhältnissen, ebenso mit Salzen von Schwermetallen. Sie bilden 2-wertige Salze mit Alkalimetall (278) und Komplexe mit vielen Schwermetallen.

Die Willstätter-Mieg'sche Methode zur Trennung von Chlorophyllderivaten, die Verteilung zwischen Äther und verdünnter Salzsäure, erwies sich auch als besonders geeignet für die Trennung synthetischer Porphyrine und ihre Isolierung aus Nebenprodukten. Die sehr brauchbare empirische Meßgröße, die Konzentration der HCl in Prozent, die Salzsäurezahl, auch Extraktionszahl, ist nicht einfach ein Maß der Basizität, da auch die Ätherlöslichkeit eingeht. So haben auffälligerweise die Tetrapropionsäuren, die Koproporphyrine, niedrigere Salzsäurezahlen als die Ätioporphyrine. Auch die eigenartige Fähigkeit der Porphyrine, stark übersättigte Lösungen zu bilden, ist praktisch von großer Bedeutung, das Phänomen wurde nie systematisch untersucht.

## 14.1. Salzsäurezahl

Die Salzsäurezahl der Pyrrolfarbstoffe gibt die Säure-Konzentration an, die einem gleichen ätherischen Volumen 2/3 des Farbstoffes entzieht; exakte Bestimmung (258). Sie ist zur Trennung und Charakterisierung unentbehrlich. Die chromatographische Methode erwies sich als eine sehr brauchbare Ergänzung, sie ist nicht mit freien Carbonsäuren ausführbar, wohl aber ihren Estern. Die Salzsäurefraktionierung gelingt dagegen bei Carbonsäuren, ihren Estern und ihren nicht sauren Derivaten.

Die oft angegebene Extraktionszahl bezeichnet die Konzentration an Salzsäure, die für präparative Trennung geeignet ist, was meist einen nahe der Salzsäurezahl oder wenig höheren Wert bedeutet, um mit geringerer Säuremenge auszukommen. Die Zahlen sind weitgehend unabhängig von der Farbstoff-Konzentration in Äther. Bei längerdauernder Salzsäurefraktionierung können Ester zum Teil verseift werden, daher die häufige Vorschrift der „Nachverseifung" mit Diazomethan.

Die Löslichkeiten von Pyrrolfarbstoffen in Äther sind vielfach gering, unreine Farbstoffe oder Gemische können jedoch stark (mehr als 100-fach) übersättigte Lösungen bilden, daher lassen sich von reinen, kristallisierten Farbstoffen oft nur mehr sehr verdünnte Lösungen herstellen. Zur spektroskopischen Messung muß oft in Pyridin gelöst, mit Äther verdünnt werden. Manche reinen Porphyrine, z. B. Protoporphyrin und Octamethylporphyrin, sind in

Äther fast bzw. völlig unlöslich. Ester sind besser löslich als die entsprechenden Carbonsäuren, sehr gut in Chloroform.

Die Salzsäurezahlen wurden nur selten exakt kolorimetrisch gemessen, da der einfache Vergleich durch Augenschein durchaus genügt. Meist läuft es auf Vergleich hinaus und zwar einesteils eines Farbstoffs mit HCl verschiedener Konzentrationen, andererseits verschiedener Farbstoffe mit der gleichen HCl-Konzentrartion. Eine Sammlung verschieden konzentrierter Säure von 0,5 – 5 % mit Abstufung von ½ %, >5 und 1 % Abstufung, tat gute Dienste.

Auf die exakten Zahlen soll hier nicht eingegangen werden, aber einige Regeln seien aufgezählt:

Nach abnehmender Salzsäurezahl lassen sich einordnen:
Ätioporphyrin >Mesoporphyrin > Koproporphyrin
Protoporphyrin > Mesoporphyrin
Porphyrin-Ester > als Porphyrin-Carbonsäuren
B-Halogen-, Acetyl-, Formyl-, Cyan-Porphyrin > β-H-Porphyrin

Isomere Porphyrine haben gleiche Salzsäurezahlen. Für die grünen Chlorophyllderivate gelten die gleichen Regeln.

Es ist eine Eigentümlichkeit der Porphyrinchemie, dass genauso gut wie g-Mengen mit Hilfe vieler Liter Äther gehandhabt werden, auch kleinste Mengen bis herab zu 1 µg sicher manipulierbar sind, was bei anderen Verbindungen erst die Papierchromatographie ermöglichte; s. auch (170).

Auch die chromatographische Trennung von Porphyrinen und andere Pyrrolfarbstoffen, vor allem an Aluminiumoxyd gelingt oft mit gutem Erfolg. Bei sauren Porphyrinen müssen die Ester Anwendung finden.

Die Papierchromatographie ist nach dem Kriege mit großem Erfolg auch zur Porphyrin-Trennung herangezogen worden. Vor allem gelingt es auch, die Isomeren aufzutrennen, was bis dahin in einzelnen Fällen nur durch fraktionierte Kristallisation möglich war.

Porphyrine mit 4 Absorptionsbanden im sichtbaren Spektrum und einer sehr starken im nahen UV (Soretband) sowie intensiver Rotfluoreszenz erkennt man völlig sicher und ohne Verwechslung. Die Extinktionskurve in Beziehung zur Substitution (A. Stern, Ztschr. f. physikal. Chem. A (S4) – (S29)) gibt wichtige Einblicke. Manche Substituenten, vor allem sehr stark polare, können die Spektren und Farben auch stark modifizieren. Temperatur-Effekte vgl. (211).

Die Schwierigkeiten bei der Elementar-Analyse sind bedeutend. Schon Willstätter hatte festgestellt, dass Schwermetall aus Reagentien und Gläsern sehr leicht komplex gebunden wird, es ist durch Umkristallisieren kaum mehr zu beseitigen, nur die Äther-Salzsäurefraktionierung führt zum Ziel, da Komplexe nicht basisch sind; damit lassen sich auch die als Nebenprodukte in Spuren, manchmal auch in größerer Menge bei Synthesen gebildeten Br-haltigen Porphyrine auf Grund ihrer viel höheren Salzsäurezahlen abtrennen. Alle diese Beimengungen müssen besonders die Prozentzahlen für C herabsetzen. In vielen Fällen sind daher bei Porphyrin-Analysen, ohne das besonders hervorzuheben, Asche- und Halogen-Bestimmngen als Kriterium der Reinheit ausgeführt worden.

Bei synthetischen Porphyrinen wurde oft eine Halogen-Kontrollanalyse als Routine-Methode ausgeführt, vielfach wird in den Veröffentlichungen davon gar nichts erwähnt. In (174) ist die

Isolierung eines Br-haltigen Nebenprodukts des synthetischen Ätioporphyrins I beschrieben. (Seine Herkunft ist leicht zu erklären; es wird auftreten, wenn dem Ausgangs-Kryptopyrrol, das meist als Übungspräparat hergestellt war, etwas 2,4-Dimethylpyrrol beigemengt war. Dieses muß entstehen, wenn bei der Darstellung des 2,4-Dimethyl-3-acetyl-5-äthoxycarbonyl-pyrrols infolge nicht ganz sorgfältiger Herstellung des Isonitrosoacetessigesters etwas 2,4-Dimethyl-3,5-diäthoxycarbonyl-pyrrol beigemengt war).

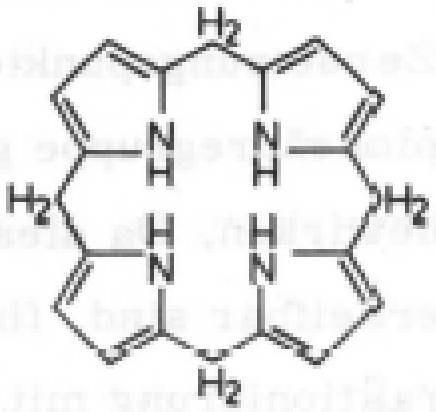
Die Aufnahmen von Halogen beim längeren Manipulieren von Porphyrinen oder grünen Chlorophyllderivaten mit Äther in Kontakt mit Salzsäuren, besonders in Licht, aber auch wenn Äther bereits Spuren von Peroxyden enthält, war von mir bereits bei den ersten Chlorophyll-Arbeiten erkannt worden. Klar ausgesprochen ist das in Abschnitt „Chlorophyll“ in „Handbuch der Pflanzenanalyse“ (G. Klein. Handbuch der Pflanzenanalyse. Wien Springer 1932, III. A. Treibs S. 1351 ff.). Die Beilstein-Probe zum Halogen-Nachweis mit dem glühenden Kupferdraht ist unsicher im Fall der Porphyrine, da deren flüchtigen Cu-Komplexe einen positiven Befund vortäuschen können (198). Die Halogenierung verrät sich durch Auftreten von Farbstoffanteilen mit hoher Salzsäurezahl. Dies Verhalten zu beachten, war Labortradition, gegen die aber ab und zu wohl verstoßen worden ist.

Eine Halogen-Kontrollanalyse ist auch bei Chlorophyllderivaten daher oft ausgeführt worden, manchmal wurde das auch vermerkt (198), S. 208). Ihre Unterlassung bereitete Schwierigkeiten bei der Deutung des Phylloerythrins, die erst behoben wurden, als L. Marchlewski (H. 185, 8 (1929)) die wichtige Entdeckung machte, dass diese von ihm bereits früher bearbeitete Porphyrin die seltene Fähigkeit besitzt, Kristall-Chloroform zu binden, was schon zuvor bei einem synthetischen Rhodin, einem carbocyclischen Keton, beobachtet worden war (200). Aetioporphyrine zersetzen sich rasch bei $400^{o}$. Beim Aufwerfen auf den heißen Metallblock (ein Prinzip, das später bei der bekannten Kofler-Bank Anwendung fand) werden oft einigermaßen definierte Zersetzungspunkte beobachtet (208).
Bereits eine veresterte Propionsäuregruppe genügt, um Schmelzbarkeit ohne Zersetzung zu bewirken. Da diese Ester sowohl durch Säuren, wie auch Alkalien verseifbar sind, findet sich häufig die Vorschrift, nach Salzsäurefraktionierung mit Diazomethan „nachzuverestern“. Unvollständige Veresterung kann zu hohe Schmelzpunkte verursachen (433).

## 14.2. Leukoporphyrine

Wie andere Farbstoffe sollten sich auch Porphyrine aus formalen Gründen zu Leukofarbstoffen reduzieren lassen. Das gelingt auch mit verschiedenen Mitteln (39) (41) (116) (202) (398). Die katalytische Reduktion des Phäophorbid a ergab die Leukoverbindung des Phäoporphyrins $a_5$, die im Gegensatz zum Porphyrin bei der Alkali-Behandlung die Carboxylgruppe am isocyclischen Ring verliert und bei der Luftoxydation Phylloerythrin liefert. Auf diese Weise wird die biologische Bildung dieses Porphyrins direkt nachgeahmt.

Die Leukoprophyrine sind sehr empfindliche Stoffe, die durch Ausnahme von 6 H-Atomen gebildet werden und sich durch Reoxydation wieder in die Ausgangsporphyrine zurückverwandeln. Das gelingt jedoch oft nicht quantitativ und nur unter merklichen Nebenreaktionen, vor allem auch unter Bildung isomerer Porphyrine.

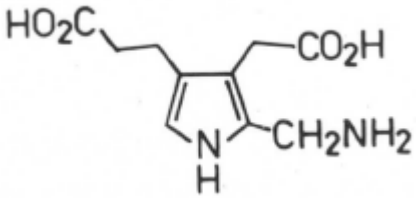


Da es sich hier im Prinzip um alkylsubstituierte α-Dipyrrylmethane handelt, von denen noch kein Vertreter dargestellt war, sind Spaltreaktionen und andere Sekundär-Reaktionen nicht zu vermeiden, es wurden auch komplizierte Porphyrin-Gemische erhalten (239), deren Bildungsweise im einzelnen ungeklärt ist.

Bei der Zink-Eisessig-Reduktion des Mesoporphyrins entstand über die Leukostufe eine Monopropionsäure (durch Rhodin-Bildung bewiesen), deren zweiter Propionsäurerest vielleicht zur Propylgruppe reduziert war (239): sie war jedoch nicht identisch mit den synthetisch bereiteten Vergleichsfarbstoffen, hatte also noch eine nicht geklärte weitere Veränderung erfahren.

Da auch eine Porphyrin-tripropionsäure nachgewiesen wurde und eine vom Mesoporphyrin IX verschiedene Dipropionsäure, ist damit gezeigt, dass die Leukoprophyrine tiefgreifender Umbau-Reaktionen des Gesamt-Moleküls unterliegen können, die von der Methode abhängen.

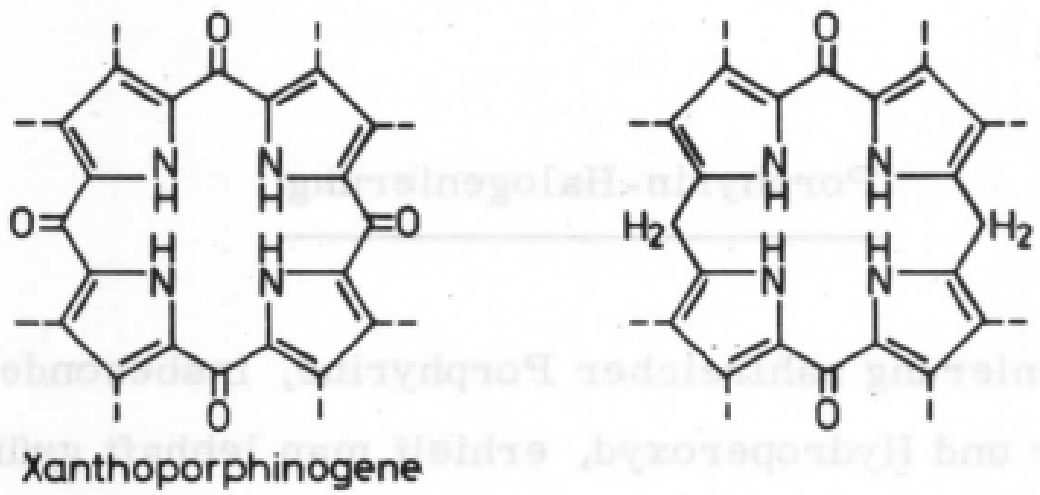
Dieses Verhalten oder Leukoporphyrine ist später besonders wichtig geworden und spielt eine Rolle bei der Biosynthese und Synthese von Hämin und Porphyrinen der I- und III-Reihe aus dem Pyrrolderivat Porphobilinogen, ihrer biologischen Vorstufe.



Die Synthese muß über die Leuko-Uroporphyrine I und III verlaufen. Isomerisierungen der einheitlichen Uroporphyrinogene aller Reihen sind nachgewiesen (D. Mauzerall, J. Amer. chem. Soc. 82, 2601, 2605 (1960)).

## 14.3. Xanthoporphinogen

Die Oxydation von Porphyrin mit $Pb^{IV}$ führt allgemein zu den gelben Xanthoporphinogenen, den Tetraketonen der Porphyrine (174) (196) (198) (202) (246) (250), deren Weiteroxydation ergibt bei Ätioxanthoporphinogen Methyläthylmalein-imid.




Ätioxanthoporphinogen ist durch besonders gute Kristallisation ausgezeichnet und bildet besonders zahlreiche Lösungsmittel-Addukte, ein oranges Mono-Natriumsalz, rote Mono-Hydrochloride und –bromide, braune und rote Perbromide mit 4 bzw. 2 $Br_2$.

Reduktion mit Natriumamalgam in saurer Lösung liefert das Porphyrin zurück, mit Zinkstaub lassen sich 2 Sauerstoffatome eliminieren, das farblose Reduktionsprodukt, das am treffendsten wohl symmetrisch formuliert wird, geht bei Schmelzen in Porphyrin über. Dies und der Übergang in Oxyporphyrin ist an anderer Stelle beschrieben. Da die Verbindungen keine Keton-Reaktionen geben, war die Konstitution zunächst nicht sicher. Als man jedoch später die Dipyrrylketone näher kennenlernte, war die Analogie gegeben; H. Fischer benutzte dann nur mehr die Ketonformeln, die ich als die allein möglichen angesehen hatte. Auch die Überführung in Monooxyporphyrin gelang schließlich (470a).

Mit Ozon konnte aus Ätioporphyrin ein farbiges Ozonid erhalten werden (314).

## 14.4. Porphyrin-Halogenierung

Durch Halogenierung zahlreicher Porphyrine, insbesondere mit HCl oder HBr und Hydroperoxyd, erhielt man lebhaft grüne Dihydrohalogenide von roten Tetrabrom- und –chlor-porphyrinen (44) (58) (72) (163) (185) (461). Als plausible Deutung ergab sich, nach der Bestätigung der Küster'schen Porphyrin-Formel, eine Substitution der vier ms-Brücken.

Die Br-Verbindungen werden durch Aceton enthalogeniert, in Tetrachlormesoporphyrin erwies sich ein Cl gegen OH austauschbar. In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, dass mit elementarem Brom zwar unbesetzte β-Stellungen in Porphyrinen, z. B. Deutero-, Pyrro-, Phylloporphyrin, leicht substituiert werden, 8-fach substituierte Porphyrine unter milden Bedingungen aber nicht angegriffen werden. Das Tetrachlor-ätioporphyrin konnte zum Ätioxanthoporphinogen oxydiert werden (278).
Es entsteht auch mit Chlorsulfonsäure und bildet Metallkomplexe (417). Beim Behandeln mit Pyridin kann über ein Dichlorderivat alles Chlor wieder zu Ätioporphyrin ausgetauscht werden.

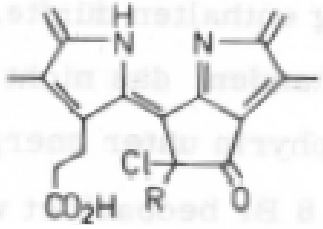
Mit HCl-Hydroperoxyd konnte auch die unbesetzte β-Stellung des Phylloporphyrins chloriert werden (467); da hierbei jedoch noch ein zweites Monochlorderivat entstand, scheint auch ms-Substitution ohne Angriff der unbesetzten 6-Stellung möglich zu sein. Vom Pyrroporphyrin erhielt man daher ein Tetrachlorderivat (461), das einen Kupferkomplex mit

nur 3 Cl bildete. Chloriert man Pyrrohämin mit $HCl/H_2O_2$, so spaltet sich Eisen ab zu einem Monochlorpyrroporphyrin, dessen Spektrum dem des Phylloporphyrins sehr ähnlich ist, das Cl also in ms-Stellung enthalten dürfte. Daneben ist offenbar ein Dichlor-Derivat entstanden, das nicht rein gefasst wurde. Bei Bromierung von Ätioporphyrin unter energischen Bedingungen konnte auch die Aufnahme von 8 Br beobachtet werden (278).

Die Halogenierung und Enthalogenierungsreaktionen können noch nicht in allen Einzelheiten überblickt werden, sie sind sehr von den speziellen Bedingungen abhängig (461).

Während ms-Halogen leicht eliminierbar ist, auch mit Lösungsmitteln, die im allgemeinen nicht reduzierend wirken, ist in β-Stellung verankertes Halogen fest gebunden. Es kann allgemein nach Busch mittels Hydrazinhydrat /Palladium-Kalziumcarbonat durch H ersetzt werden (198); dsgl. durch Kaliummethylat (297). Ebenso wie beim Hämin die β-Vinylgruppen bei der Bromierung eliminiert werden (213), können auch Acetyl- und Methoxyäthylreste durch Br ersetzt werden (197) (363). β-ständiges Halogen ist der nucleophilen Substitution zugänglich. 6-Brom-pyrroporphyrinester → 6-Cyan-pyrroporphyrinester (414). 6-Brom-γ-cyanpyrroporphyrin-methylester → 6-γ-Dicyan-pyrroporphyrin-methylester (467).

Chlorierung von Porphyrin mit isocyclischem Ring mit $HCl/H_2O_2$ ergab Monochlorderivate, die wohl am $C_{10}$ substituiert sind (463), denn das Spektrum und die Salzsäurezahlen sind nur wenig verändert.




R = H Monochlor-phylloerythrin

= $CO_2CH_3$ Monochlor-phäoporphyrin $a_5$

Zum Unterschied davon, wurde bei Mesomethylphäophorbid je ein Cl und ein O aufgenommen, die auch bei der Purpurinreaktion erhalten blieben.

## 14.5. Nitroporphyrine

Nitroporphyrine mit 1, 2 und 3 Nitrogruppen sind mehrfach dargestellt worden (138) (198) (247) (250) (269) (278) (320), diese Reaktionen sind noch nicht eindeutig geklärt. Gesichert ist wohl die Substitution der ms-Stellungen; dafür spricht auch die Möglichkeit, Maleinsäurederivate bei der Oxydation der Porphyrine mit Salpetersäure zu gewinnen (174) (204) (247). Die unsubstituierte 6-Stellung in Mononitro-phylloporphyrin wird nicht erfasst und lässt sich bromieren, ebenso wie auch Brom-phylloporphyrin zum gleichen Nitrobromphylloporphyrin nitriert werden konnte (461). Der Versuch, eine Nitrosierung zu erzielen, führte zum Nitro-rhodoporphyrin-dimethylester. Auch die Nitrosierung des Ätioporphyrins (198) (278) führe zu einer Verbindung, die vielleicht Nitrogruppen enthielt. Von Bedeutung ist der Befund, dass Nitropyrroporphyrin, beim Versuch, die Nitrogruppe zur Aminogruppe zu reduzieren, nur Pyrroporphyrin zurückbildete. Ebenso wird Dinitrokoproporphyrin über das Mononitroderivat zu Koproporphyrin I reduziert (247), Mononitrodeuteroporphyrin gibt, wie anderr Nitroporphyrine, bei der Bernsteinsäure-

Schmelze das Ausgangsporphyrin (461). Da das Nitromesoporphyrin mit Oleum kein Rhodin bildet, wird die Nitrogruppe am γ-Methin angenommen.

Beim Versuch, den isocyclischen Ring in Phäoporphyrin $a_5$ zu nitrosieren, ebenso bei Nitrosierungsversuchen des Chlorin $e_6$ konnten nur Oxydationen nachgewiesen werden (461).

## 14.6. β-Substitutionen

Unbesetzteβ-Stellungen in Pyrrolkernen des Porphyrinrings lassen sich allgemein bromieren und sulfurieren (A. Treibs, A. 506, 196 (1933)). Einige dieser Sulfonsäuren gaben Anlaß zum Auftreten ganz ungewöhnlich gefärbter Porphyrinderivate, lebhaft violett und tiefgrün wurden beobachtet.

Elektrophile Substitutions-Reaktionen, vor allem die Acetylierung und Formylierung, sind schon bei Besprechung der Porphyrin-Aufklärung und -Synthese behandelt worden. Das Porphyrin-Molekül kann danach als eine Art höheres aromatisches Moleküpl aufgefaßt werden. Es ist viel aromatischer im Reaktionsverhalten als etwa die in letzter Zeit synthetisierten Annulene, es kann auch als kondensiertes, modifiziertes heteroaromatisches System oder als 20-Annulen aufgefasst werden.

Zwischen den β-Stellungen der Pyrrolkerne und den ms-Stellungen besteht ein gradueller, aber kein prinzipieller Unterschied im Reaktionsverhalten. Einflüsse der Substituenten auf die Reaktionen und Spektren sind unter diesen Gesichtspunkten verständlich.

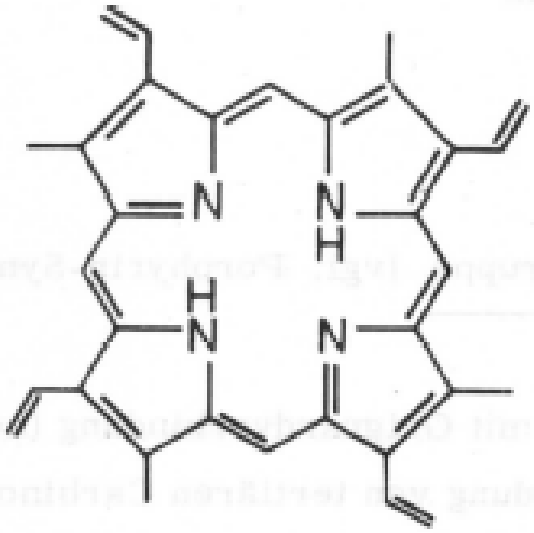
Das Porphyrin-Molekül als eine Art höheres aromatisches System war ein Leitbild zur Deutung und Auffindung neuer Reaktionen, was aber absichtlich nicht ausgesprochen worden ist, um unnötige Diskussionen zu vermeiden.

## 14.7. Die Propionsäuregruppen

Sie besitzt die Fähigkeit, mit Grignardverbindung (neben der Komplexbildung) unter Bildung von tertiären Carbinolen zu reagieren (198) (204).

Ganz allgemein ist ihre Fähigkeit, sowohl bei den Porphyrinen wie auch ihren Metallkomplexen, mit Acetanhydrid und Benzoesäur-anhydrid labile gemischte Säurehydride zu bilden, die wiederum durch thermische Spaltung unter Acetanhydrid-Verlust in Porphyrincarbonsäure-anhydride übergehen. Diese sind wieder verseifbar (208). Ihre Säurechloride konnten mit Aminosäuren umgesetzt werde, womit im Prinzip Porphyrinpeptide erschlossen sind (K. Zeile und P. Piutti, H. 218, 55 (1933)).

Wichtig war der systematische Abbau der Propionsäuregruppen zur Vinylgruppe. Der Curtius'sche Abbau der Propionsäuregruppe über Hydrazid, Azid, Urethan, Amin, Trialkylammoniumbase gelang im Porphyrin-Verband (337) (368). Eine ganze Anzahl von Vinylporphyrinen konnte so erhalten werden, unter anderem das Tetramethyl-tetravinylporphin aus Koproporphyrin I.



## 14.8. Porphyrin Metall-Komplexe

Schwermetallkomplexe zahlreicher Porphyrine wurden hergestellt, sie sind in vielen Arbeiten der analytischen und synthetischen Richtung beschrieben, ihr Bau entspricht dem des Hämins. Besonders bemerkenswert ist die Gewinnung von Silberkomplexen, ohne Zweifel mit 2-wertigem Ag (278). Willstätters Empfehlung, Komplexbildung zu vermeiden, alkalische Umsetzungen von Porphyrinen in Silbergeräten durchzuführen, besteht dennoch vollkommen zu Recht, Ag-Komplexe entstehen nicht unter diesen Bedingungen. Metallkomplexe können noch Perbromide bilden (213).

Vom Ätioporphyrin wurde ein Di-Kaliumsalz (278) (405) erhalten; das als salzartige Verbindung, nicht als Komplex erklärt wird.

Auch alle grünen Verbindungen bilden Komplexe.

Daß die Mg-Komplexbildung der Porphyrine und grünen Chlorophyllderivate mit Grignard-Verbindungen nach Willstätter auch zur Reaktion an Carbonyl- und Estergruppen führen kann, wurde (198) (204) gezeigt. Eine wertvolle Verbesserung zur Herstellung von Mg-Komplexen, der Phylline, war daher die Verwendung von Mg-Alkoholaten, die am bequemsten aus Alkyl-Grignard-Verbindung und Alkoholen erhalten wurden (216) (300). Sekundär-Reaktionen waren dann nicht zu befürchten (326) (342).

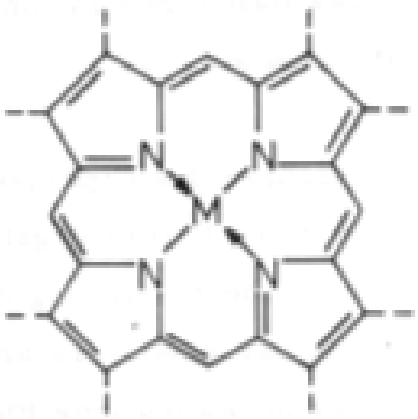
Mit dieser Methode konnte auch Mg in die grüne Reihe schonend eingeführt werden. Aus Methylphäophorbid a (das die ursprüngliche Methylgruppe am Carboxyl des isocyclischen Rings und eine zweite an der Propionsäuregruppe an Stelle des Phytols enthält) konnte so das Chlorophyllid a erhalten werden, das noch die "braune Phase" (326) zeigte und damit war ein wichtiger Schritt in der Teilsynthese des Chlorophylls vollzogen, obwohl das Prinzip der grünen Reihe noch nicht klar erkannt war. Dieselbe Reaktion gelang dann auch in der b-Reihe, die teilsynthetisches Chlorophyllid b ergab (342).

Von theoretischer Bedeutung ist unzweifelhaft die Tatsache, daß ein Großteil der Komplexe rot ist, ein Teil aber braun oder grünbraun. Für das Konstitutionsproblem wurde durch H. Fischer daraus keine Folgerung abgeleitet.

Rückwirkungen der Komplexbildung auf das Reaktionsverhalten sind oft beobachtet worden, besonders bei Reduktionen (414).

Zn-Pyrroporphyrinester → Mesopyrrochlorinester und
Oxydationen (387) mit $O_2$
Cu-Chlorin → Cu-Porphyrin.

Von besonderer Wichtigkeit ist die Aktivierung der aromatischen Substitution bei den Fe-Komplexen, die diese bei Vorliegen unbesetzter ß-Stellungen zu Friedel-Crafts Synthesen verschiedenster Art befähigen, wobei $SnCl_4$ und $SnBr_4$ als Katalysatoren am wirksamsten waren.




## 14.9. Dualismus der natürlichen Porphyrine

Für die Verschiedenheit der Substituenten-Anordnung in Hämin und andererseits Uroporphyrin-Koproporphyrin hatten sich frühzeitig Anzeichen ergeben (125), Hans Fischer hatte diese Möglichkeit stets berücksichtigt. Das Hämin des Porphyriepatienten Petry wies die normale Konstitution auf (139).

Als sich nach der eindeutigen Synthese des Koproporphyrins III Unstimmigkeiten im Schmelzpunkt des Esters ergaben, was für die Frage der Zahl und die sichere Identifizierung der Isomeren sehr wichtig war, beobachtete ich das Wiedererstarren nach raschem Schmelzen. Als man das ungewöhnliche Phänomen näher untersuchte, entdeckte man eine Dimorphie mit zwei Schmelzpunkten (205) (254) dieses Methylesters. Kurz darauf teilte Hijmans van den Bergh mit, daß er ein vom altbekannten abweichendes Koproporphyrin gefunden hatte, das sich beim direkten Vergleich in allen Stücken mit Koproporphyrin III als identisch erwies.

Damit war der Nachweis einer zweiten Art von Porphyrie erbracht, die sich in der Folge als häufiger vorkommend erwies. Da ein direkter Übergang Ätioporphyrinreihe I ↔ III als ausge-

schlossen gelten kann, muß der Organismus über zwei weitgehend unabhängige Synthesewege verfügen. Diskussion um Uroporphyrin I und III siehe (237). Als Begleiter des Uropqrphyrins I im Fall Petry konnte schließlich auch Uroporphyrin III abgetrennt werden (369).

Die Suche nach Isomeren des Hämins, die am Mesoporphyrin vorgenommen wurde (433), gab Anzeichen der Uneinheitlichkeit, die dann später nicht bestätigt werden konnte (439), weder Valenztautomerie, noch Stellungsisomerie wurden nachgewiesen.

Im Bewußtsein der anregenden Wirkung auf die Forschung hatte Hans Fischer keine Hemmungen, biologische Hypothesen mit medizinischen Aspekten auszusprechen und sprach z.B. von entwicklungsgeschichtlichem Atavismus.

Er liebte es, Betrachtungen anzustellen, wie etwa die formale Anlagerung von Ameisensäure an Vinyl zur Porpionsäure-Gruppe; das würde den Übergang von Protoporphyrin zum Koproporphytin III bedeuten (180) (182). In Wirklichkeit werden bei der Biosynthese des Hämins und Chlorophylls Propionsäureseitenketten zu Vinyl- und Äthylgruppen abgebaut. Diese Reaktionen hatte er aber bezeichnenderweise mit chemischen Mitteln durchgeführt und daher wohl auch als biochemisch möglich unterstellt.

Ebenso erwog er den Abbau der Vinyl- zur Formylgruppe, das ist der Übergang Hämin → Spirographishämin (484), ß-Oxydation der Propionsäuregruppe und Ringschluß, das bedeutet:

Übergang Protoporphyrin → Chlorophyllstruktur. Er war sich natürlich klar darüber, daß solche Annahmen rein spekulativ waren, wollte aber damit einer biogenetischen Forschung Wege aufzeigen; Beweise konnte man zu seiner Zeit nicht erbringen.

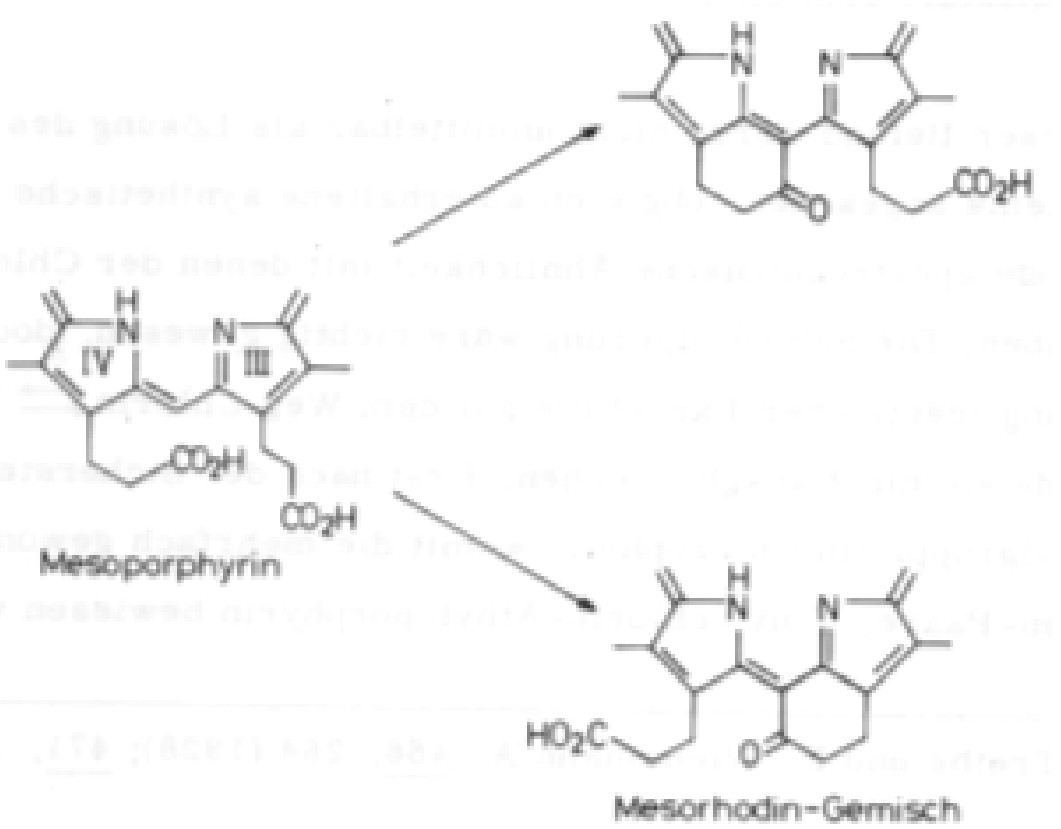
Bei allen experimentell nachprüfbaren Theorien und Arbeitshypothesen war er viel zurückhaltender, er verlangte, wie von anderen, auch von sich selber, Beweise und keine Spekulationen. Seine Leitgedanken sind dadurch nicht selten sorgfältig verborgen worden.

## 14.10. Synthetische Chlorine und synthetische Rhodine

Der Übergang Porphyrin → Chlorin und ebenso der Porphyrin → Rhodin war zum erstenmal bei der rein thermischen Behandlung von Porphyrinen beobachtet worden (198). Die Überführung von Porphyrinen in Chlorine durch Behandlung mit Alkoholat (209) (220) und beim Entbromen nach Busch (204) konnte wegen der analytischen Unsicherheiten erst nach längeren Bemühungen als Addition von 2 H-Atomen geklärt werden, wobei der Chromophor eine starke Veränderung erfährt, die in Farbe und Spektrum sehr ausgeprägt ist (231). Daß sich dabei 2 H-Atome unter Bildung eines Pyrrolin-Ringes addieren, wurde klarer durch die Beobachtung, daß Chlorin durch Behandeln des Mesohämins mit Natrium und Alkohol leichter entsteht, wobei eine teilweise gebildete höhere Reduktionsstufe erst durch Oxydation wieder in Chlorin übergeht.

Auch dieser Befund wurde nicht unmittelbar als Lösung des Chlorinproblems angesehen, obgleich so erhaltene synthetische Chlorine sehr große spektroskopische Ähnlichkeit mit denen der Chlorophyll- reihe haben. Die Schlußfolgerung wäre richtig gewesen, doch ohne Gewinnung identischer Farbstoffe auf dem Weg Chlorin → Porphyrin wurde sie nicht ausgesprochen. Erst nach der Sicherstellung der Vinylgruppe im Chlorophyll, womit die mehrfach gewonnenen Isomeren-Paare, Vinyl-chlorin-Äthyl-porphyrin bewiesen waren, war

das Chlorin-Problem für Hans Fischer geklärt. Bei der Bildung "synthetischer Rhodine" (198) war ein Mol Wasser aus einer Monopropionsäure ausgetreten und es sollte sich daher um einen neugebildeten 6-gliedrigen carbocyclischen Ring zur ms-Brücke mit Keton-Funktion handeln. Die Ähnlichkeit in Farbe und Spektrum mit den Rhodinen der Chlorophyll-b Reihe war nicht vollkommen, aber sie gab Anlaß, dort auf Carbonylfunktionen zu achten. Als allgemeine Bildungsreaktion wurde dann Behandeln mit $SO_3$-haltiger Schwefelsäure gefunden (199) (200) (220) (239) (297), mit Acetylchlorid-Aluminiumchlorid oder mit Chlorsulion-säure (417). Im Fall asymmetrischer Porphyrine, wie Mesopor-phyrin, entsteht ein Isomerengemisch (324) (424) (439). Mit Permanganat konnte es auch aus dem Hydrazid erhalten werden (368) (399) (424). Der Ringschluß erfolgt bei Porphyrinen mit mehreren Propionsäuregruppen in geeigneter Stellung im allgemeinen nur einmal. (220) (254) (255).



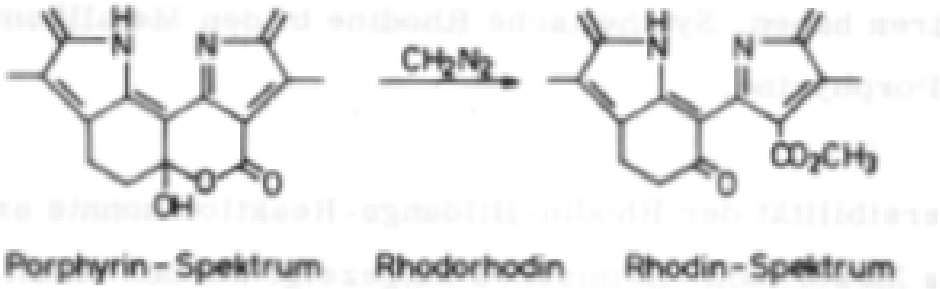

Diese Ketone bilden Oxime, dabei werden aber Farbe und Spektrum dem der Porphyrine im engeren Sinne wieder ähnlicher. Auch für die Klärung der sterischen Verhältnisse am Porphyrin-System war diese Reaktion von großer Bedeutung. Konstitutionell entsprechen die "synthetischen Rhodine" den Rhodinen der b-Reihe nicht. Es ergibt sich, daß Carbonylfunktionen am Porphyrinkern und besonders in ms-Stellung, stets starke Wirkungen auf die Absorptionsspektren haben. Synthetische Rhodine bilden Metallkomplexe wie die Porphyrine.

Die Reversibilität der Rhodin-Bildungs-Reaktion konnte am Beispiel des Mesorhodin-Gemisches aufgezeigt werden (424), dessen Cu-Komplex bei der Bernsteinsäureschmelze reines Mesoporphyrin zurückbildet. Die echten Rhodine der Chl'orophyll-Reihe sind dagegen Chlorine mit Aldehydfunktion in 3-Stellung.

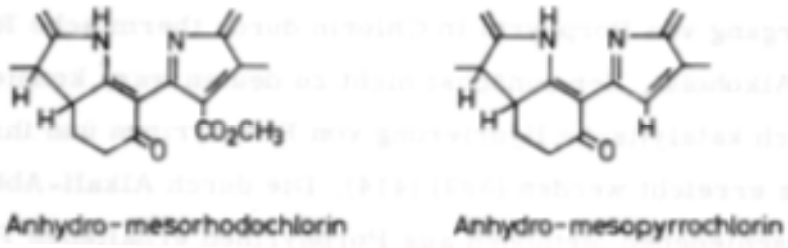
Der Übergang von Porphyrin in Chlorin durch thermische Reaktion und mit Alkoholat, der zunächst nicht zu deuten war, konnte dann auch durch katalytische Hydrierung von

Porphyrinen und ihrer Zinkkomplexe erreicht werden (399) (414). Die durch Alkali-Abbau und nach verschiedenen Methoden aus Porphyrinen erhaltenen Pyrro- und Phyllochlorine zeigen spektroskopische Unterschiede, was da mit erklärt wird, daß nicht die gleichen Pyrrolringe in hydrierter Form vorliegen. Ausgenend von Rhodoporphyrin und Chloroporphyrin $e_6$ wurden ebenfalls nur Isochlorine erhalten (493a), im letzteren Fall zwei verschiedene, vom Chlorin $e_6$ spektroskopisch b unterscheidbare Farbstoffe.

Der Rhodin-Ringschluß des Mesorhodochlorins, in diesem Fall mit Di-phosphorpentoxid, war von Dehydrierung zum Porphyrin-System begleitet und ergab Rhodorhodin (399).




Aufgrund seines abweichenden Verhaltens muß dieses als Lacton vorliegen, während die Veresterung den normalen Ketoester er gibt, ähnlich Erscheinungen bei Chloroporphyrin $e_5$ (298) und Phäoporphyrin $a_7$ (301) u. a. mit Oleum erfolgt nur normale Dehydratisierung zum Anhydro-mesorhodochlorin (als Ester isoliert) und Anhydro-mesopyrrochlorin.



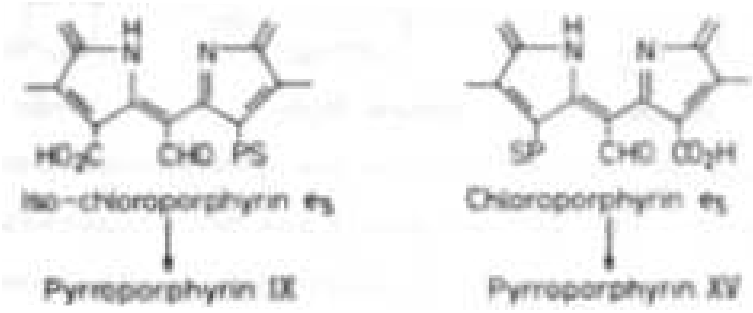

Von Interesse für eine theoretische Deutung des Porphyrin-Chromophors ist die starke, reversible Veränderung des Absorptionsspektrums von Porphyrinen bei höheren Temperaturen (211), es wird dem der Rhodme und Chlonne ähnlicher.

Auch die Existenz eines grünen Anhydrids der roten Rhodoporphyrin-y-carbonsäure (262) (285) (399) erweist die komplexe Natur des Chromophor-Problems, das mit Untersuchungen einzelner Vertreter der Reihe nicht lösbar ist.

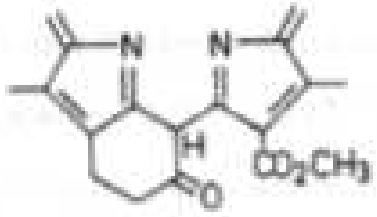
Diese besonderen Reaktionen finden sich bei Porphyrinen und Chlorinen mit 2 funktioneilen Gruppen in der 6- und ms-Stellung.

Durch Permanganat-Oxydation konnte das theoretisch vorauszusehende Mesorhodin-Gemisch, das nicht trennbar war, erkannt werden. Durch Überführen in Chloroporphyrin $e_5$ und, als Hauptprodukt, dessen Isomer, gefolgt vom Abbau zu den durch Synthese

bekannten Pyrroporphyrinen, wurde die Gemisch-Natur bewiesen. Bemerkenswert ist der dominierende Ringschluß der einen Propionsäuregruppe, wiederum ein Beispiel für die sehr spezifische Wirkung von Substituenten.

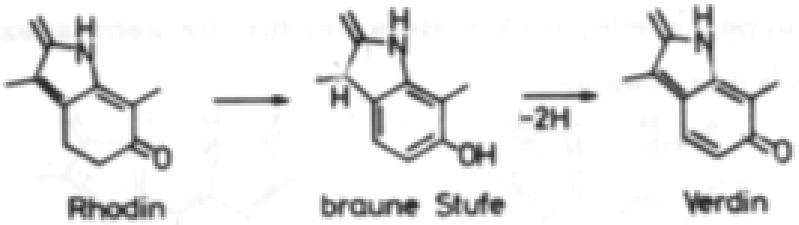



Die synthetischen 6-Ring-Rhodine sind weiteren Umsetzungen zugänglich. So wurde alsbald der Übergang in die grasgrünen Verdine sehr langwelliger Absorption gefunden, der mit Alkalien aber auch mit siedendem Eisessig vor sich geht (200) (399). Sie wurden zunächst als Enole oder durch Unterbrechung der Ringkonjugation gedeutet.

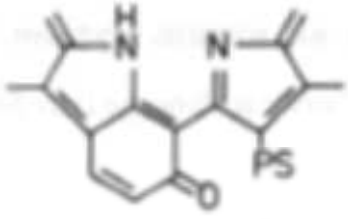


Am Verdin-Gemisch, aus Mesorhodin gelang es schließlich durch fraktionierte Kristallisation und Chromatographie Verdin I und II zu isolieren (425) (439) und Dehydrierung nachzuweisen. Einige ihrer Umsetzungen folgen, deren Klärung nur mit den Erfahrungen und mit Vergleichs Objekten aus dem Chlorophyll-Abbau möglich war.

Bei der Verdin-Bildung tritt eine braune, nicht isolierbare Zwischenstufe auf, die der "braunen Phase" beim Chlorophyll-Abbau entsprechen dürfte und folgendermaßen erklärt wird :

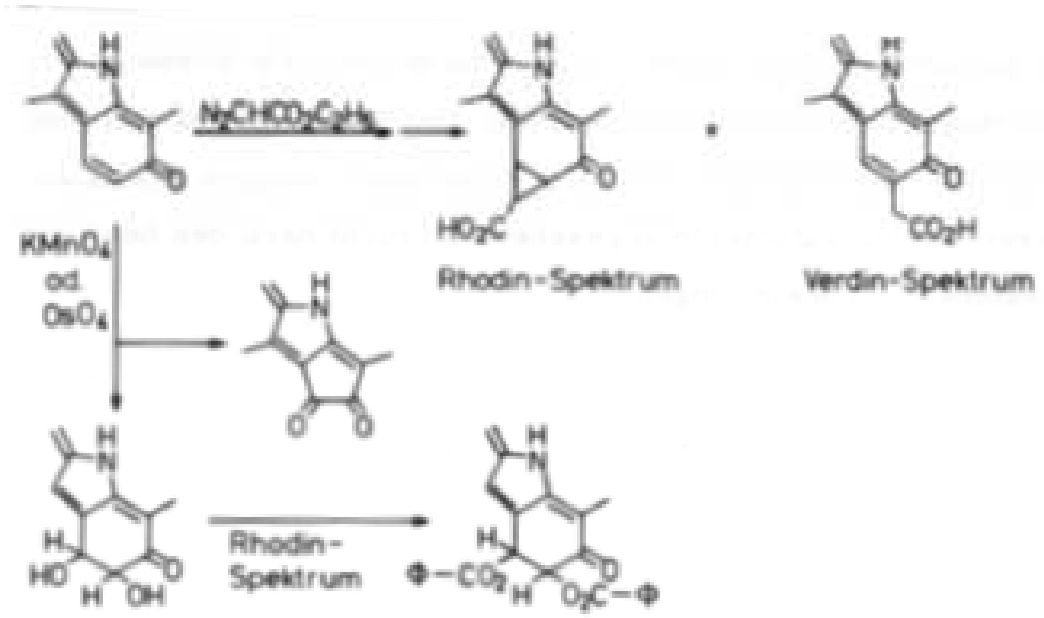



Die Zuordnung der beiden Verdine aus dem Rhodin-Gemisch von Mesoporphyrin ergibt sich eindeutig aus den Folgereaktionen. Die Oxydationsreaktionen und djie Diazoessigester-Reaktion bestätigen die Verdin-Doppelbindung, die auch den Spektralbefund gut erklärt.

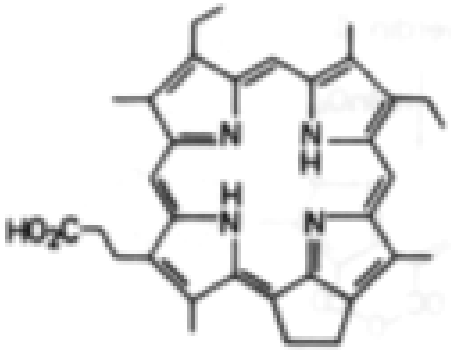


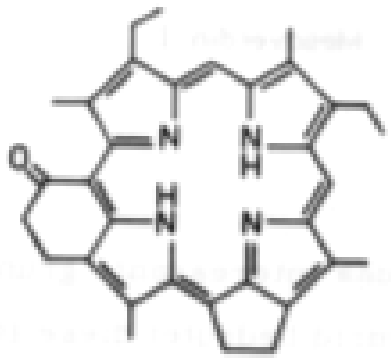
Für das Anhydrid bedeutet diese Bildungsweise (439) die Totalsynthese.

Zwecks Vereinfachung wurden Umsetzungen an Rhodinen und Verdinen durchgeführt, die keine Isomerien geben konnten. Das war nun auch tatsächlich der Fall und derartige Folgereaktionen synthetischer Porphyrine bestätigen immer wieder ihre Struktur und Einheitlichkeit.




Mit Hilfe der Rhodin-Reaktion gelang es auch an einem synthetischen Iso-desoxophylloerythrüv, einen zweiten carbocyclischen Ring am Porphyrin-System anzubauen (352).




Das theoretisch hochinteressante Bis-carbocyclische Rhodin konnte spektroskopisch einwandfrei charakterisiert werden, für die Isolierung scheint die erhaltene Menge allerdings nicht ausgereicht zu haben. Im Modell lassen sich ohne besondere Schwierigkeiten 3 carbocyclische Ringe ans Porphin fügen.

Modell-Vorstellungen beim isocyclischen Ring (359). Solche Modellbetrachtungen sind von H. Fischer nur als Hinweise für die Möglichkeiten gewertet worden. Das Problem des Chromophor-Feinbaus wurde immer im Sinne einer konkret realisier- baren Valenztautomerie angesehen und nicht nach den heutigen Mesomerie-Vorstellungen.

## 14.11. Oxydation von Porphyrinen zu Farbstoffen

Die Oxydation von Porphyrinen mit verschiedenen Oxydationsmitteln führte vielfach zu intensiv gefärbten Farbstoffen mit sehr markanten Absorptionsspektren, deren Eigenschaften jedoch oft der Bearbeitung große Schwierigkeiten bereiteten. Von besonderem Interesse mußten grüne Farbstoffe sein, die infolge ihrer Farbe und vor allem auch nach dem Bau ihrer Spektren mit den grünen Verbindungen der Chlorophyllreihe große Ähnlichkeit aufweisen. Die grundsätzliche Übereinstimmung der mehrbändigen Absorptionsspektren läßt den Schluß auf übereinstimmenden Chromophor durchaus gerechtfertigt erscheinen. Die Vielfalt neuer Beobachtungen verlockte immer wieder zur Bearbeitung, doch gerade die Fischer'sche Methode, alle Reaktionen an möglichst vielen Beispielen zu überprüfen, führte zu einer kaum mehr übersehbaren Fülle von Befunden. Die Oxydationen wurden nicht allein an den Porphyrinen der Häminreihe und synthetischen Modellen, sondern auch an zahlreichen Chlorophyllporphyrinen mit sehr verschiedenen Substituenten ausgeführt; dazu kamen dann auch Oxydationen in der grünen Reihe der Chlorophylle. Die Arbeiten wurden gerade im entscheidenden Stadium durch die kriegsbedingten Schwierigkeiten empfindlich gestört und kamen nicht mehr zur Vollendung.

## 14.12. Oxyporphyrine

Sauerstoff kann mit verschiedenen Methoden in das Porphyrin Molekül eingeführt werden. Erschwerend für die Deutung der Reaktionen sind geringe Ausbeuten und Bildung weiterer Farbstoffe, was sehr von den speziellen Bedingungen abhängt. Auch durch Salzsäurefraktionierung und Chromatographie ließen sich Nebenprodukte nicht immer gänzlich abtrennen.

Während die Umsetzung von Porphyrin mit Hydroperoxyd in starker Halogenwasserstoffsäure zu ms-Tetra-chlor- und brom-porphyrin führt, entstanden in

Schwefelsäure mit Hydroperoxyd oder Perschwefelsäure Mono-oxy-ätioporphyrine und Dioxy- mesoporphyrin (172) (231). Dieses Dioxyderivat verlor bei mehre- ren Reaktionen eine Oxygruppe. Farbe und Spektren dieser Verbindungen stehen denen der Chlorine nahe (S 14), insbesondere sind intensive I-(Rot)-Banden charakteristisch.

Recht ähnliche Absorption zeigen auch kristallisierte Tri- und Diozonide des Ätioporphyrins (314) und Photo-Oxydationsprodukte von Porphyrinen. Die Photo-Oxydation führt je nach Lösungsmittel und Art der Belichtung zur Aufnahme von 1, 2 oder 3 Atomen Sauerstoff (247) (300) (417). Protoporphyrin war weit lichtemp- findlicher wie gesättigte Porphyrine.

Die Spektren einiger Verbindungen, die durch Halogen-Bestim- mung oder durch Sauerstoff-Analyse als frei von Chlor definiert sind, werden in Tab. 10, 11, 12 zusammengefaßt.

Als Eintrittsort des Sauerstoffs zog man die Methinbrücken und auch Doppelbindungen im Chromophor in Betracht, ms-Oxydation konnte später durch Auffinden eines speziellen Photo-oxydations-Verfahrens bewiesen werden,, das von den Porphyrinen zu den Bilirubinoiden führt.

## 14.13. Dioxychlorine aus Porphyrinen

Die Criege'sche Oxydationsmethode mit Osmiumtetroxid führte zu grünen Dioxy-Verbindungen, deren Farbe und Spektren mit Chlorinen und Phorbiden größte Ähnlichkeit aufweist (448) (S27) (487) (493a). Die Dioxychlorine aus Ätio-, Meso-, Deutero-, Pyrro- und Phylloporphyrin stimmen visuell und in den Absorptionskurven mit grünen Chlorophyllderivaten so gut überein, daß der gleiche Chromophor angenommen werden muß. Danach sollte, entsprechend dem Mechanismus dieser Oxydationsreaktion, eine ß,ß - Doppelbindung des Chromophors 2 Hydroxylgruppen addiert haben, die sonach mit den "überzähligen" H-Atomen der grünen Chlorophyllderivate korrespondieren.

Hier bleibt die Frage offen, welcher Pyrrolkern dieser unsymmetrisch gebauten Porphyrine reagiert hat oder inwieweit Gemische vorliegen; im Fall des Phylloporphyrins wurden 2 isomere Dioxyderivate isoliert. Benzoylierung ergibt die erwartete Spektral- reaktion, wie sie in allen Fällen bei der Veresterung von Hydroxyl- gruppen am Molekül der Pyrrolfarbstoffe zu beobachten ist.

Mit Jodwasserstoff werden die Ausgangsporphyrine zurückgebildet, ein Beweis dafür, daß die Oxydation keinen tieferen Eingriff bewirkte.

Rhodoporphyrin und seine Derivate mit 6-ständiger Carboxylgruppe, wie Chloroporphyrin $e_4$, Chloroporphyrin $e_6$ (493a), Rhodoporphyrin-y-carbonsäure- anhydrid, geben Dioxyverbindungen mit stark abweichenden Farben, nämlich rot-violett und abweichende Spektren. Beim Phäoporphyrin $a_5$ wird der isocyclische Ring oxydativ aufgespalten und das Derivat der Rhodoporphyrin-y-carbonsäure gebildet. Diese Abweichungen werden nur durch die Substituenten in 6- und γ-ms-Stellung bewirkt.

Unter den nebenbei gebildeten Farbstoffen wurde vor allem nach solchen mit doppeltem Angriff, also einem Chromophor nach Art des Bacteriochlorophylls gefahndet. Farbstoffe mit sehr langwelliger Absorptionsbande wurden beobachtet, erwiesen sich aber als so veränderlich, daß die Isolierung nicht gelang.

Auch die Anwendung der Methode an Mesochlorinen (um störende Effekte der Vinylgruppen auszuschalten) führte nicht zum Ziel. Bei Vinylgruppen tragenden Phorbiden wurden 2-Glykolylderivate erhalten (487), die auch durch Permanganat-Oxydation zugänglich waren (469).

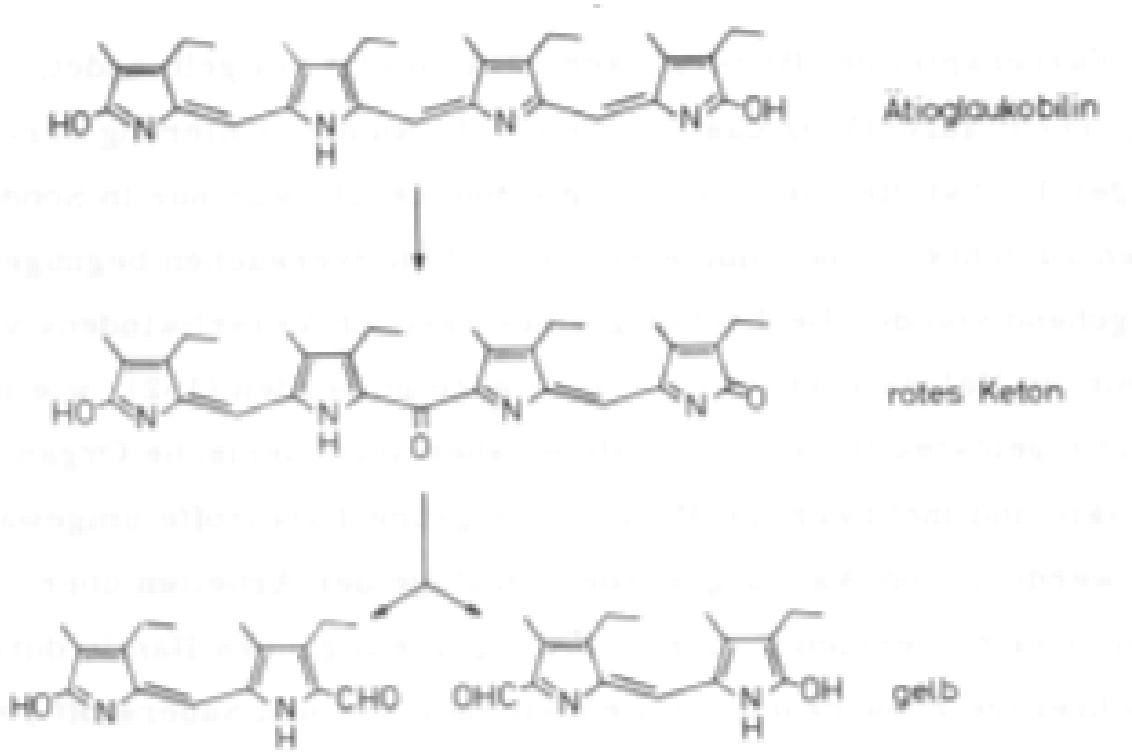
Die Oxygruppen der Dioxychlorine lassen sich reduktiv eliminieren. Durch katalytische Hydrierung der Dibenzoylverbindungen konnte die Bildung von synthetischen Isochlorinen nachgewiesen werden (493a), während bei Einsatz der Dioxyverbindungen die zugrunde liegenden Porphyrine als Leukoverbindungen entstanden.

Beim Behandeln der Dioxychlorine mit rauchender Schwefelsäure wird ein Mol Wasser abgespalten zu Anhydroverbindungen, wobei Farbe und Spektrum wieder Änderungen erfahren. Diese Reaktion ist kürzlich von A. W. Johnson und H. H. Inhoffen als Keton-bildung durch Pinakolin-Umlagerung, unter Abwandlung des Phorbin-Kohlenstoff-Gerüsts, aufgeklärt worden. Die mit $H_2O_2$ /$H_2SO_4$ erhaltenen Verbindungen gehören vermutlich auch in diese Reihe. Dafür spricht ihre Oxim-Reaktion, die mit Änderung des Spektrums verknüpft ist und die Schwierigkeit der Rückverwandlung in Ausgangsporphyrin, die nur in Spuren beobachtet wurde. Auch die Identität des aus Mesoporphyrin erhaltenen Farbstoffs (231) sowie der durch Photoreaktion erhaltenen Verbindung (417) mit dem Anhydroderivat des ($OsO_4$)-Dioxymesochlorins (487) beweisen ß-Angriff der Oxydationsmittel.

## 14.14. Der Übergang von Hämin zu Gallenfarbstoffen

Das Farbenspiel bei Blutergüssen, das zuletzt bei gelb endet, zeigt recht augenfällig das Problem auf. An die Isolierung derartiger Farbstoffe aus dem biologischen Objekt war nur in Sonderfällen zu denken, man mußte sich mit Modellversuchen begnügen. Ausgehend von der Beobachtung eines raschen Verschwindens von Hämin im Hefeextrakt (140), konnte gezeigt werden (152), wie in Pyridin gelöstes Hämin durch Hefe, aber auch tierische Organextrakte und mehrwertige Phenole, in grüne Farbstoffe umgewandelt werden. Von Warburg wurde, im Zuge der Arbeiten über seine Atmungsfermente, der Übergang in ein grünes Hämin durch gleichzeitige Einwirkung von Reduktionsmittel und Sauerstoff gefunden. R. Lemberg hatte ein kristallisiertes Biliverdin isoliert.

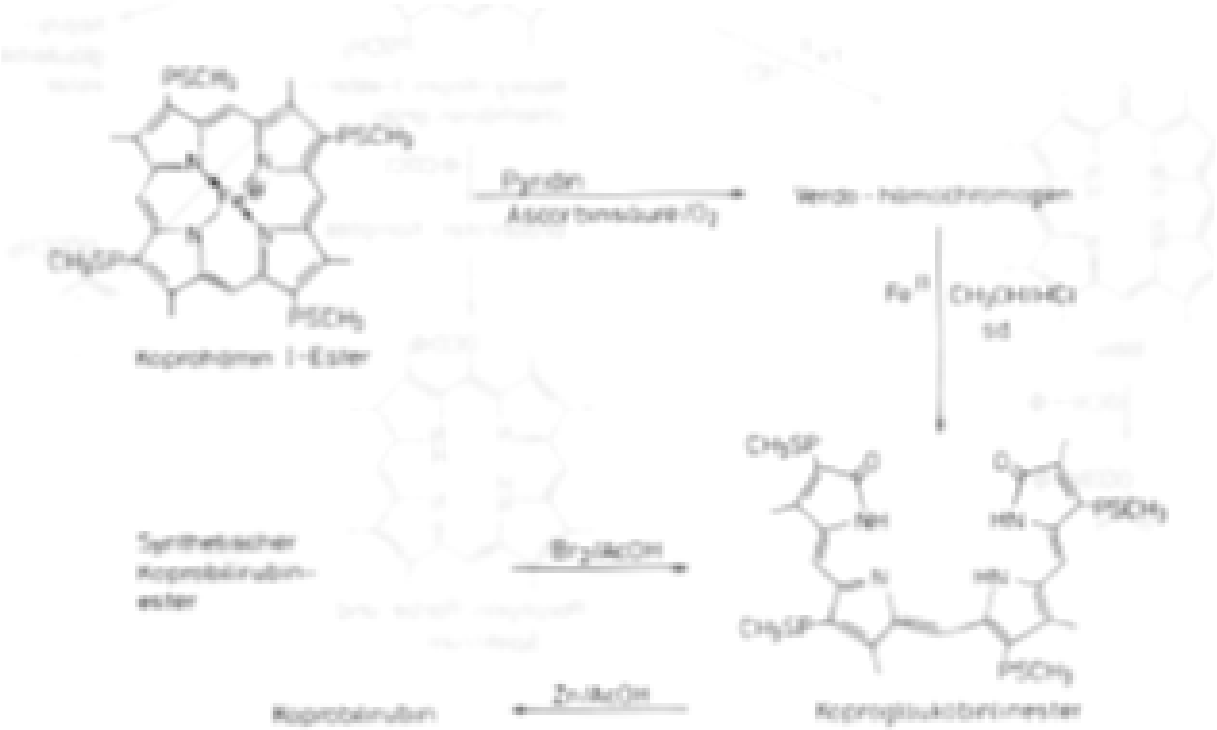
Die Reaktion ist, nachdem die Kenntnisse auf dem Gebiet der Bilirubinoide weiter fortgeschritten waren, am Hämin und vor allem auch als Modell mit synthetischen Porphyrin-Eisen-Komplexen mit geeigneten Substituenten, um Nebenreaktionen (durch die Vinylgruppen) und unnötige Isomerien zu vermeiden, eingehend bear- beitet worden. Durch Photooxydation (405) des Ätioporphyrin I-Na-Salzes in Pyridin entstand ein kompliziertes Farbstoff-Gemisch, das neben einem oxydierten Porphyrin, Bilirubinoide und deren Abbauprodukte enthielt. Der folgende Reaktions-Verlauf wurde wahrscheinlich gemacht.




Das rote Keton ist als solches nicht streng bewiesen; eine Verbindung vermutlich dieser Konstitution war, ebenfalls in geringer Menge, bereits synthetisch erhalten worden (274). Der Aldehyd, wahrscheinlich ein Isomeren-Gemisch, konnte mit den entsprechenden synthetischen Neoxantho-ätio-bilirubinsäuren zum Glaukobilin kondensiert werden.

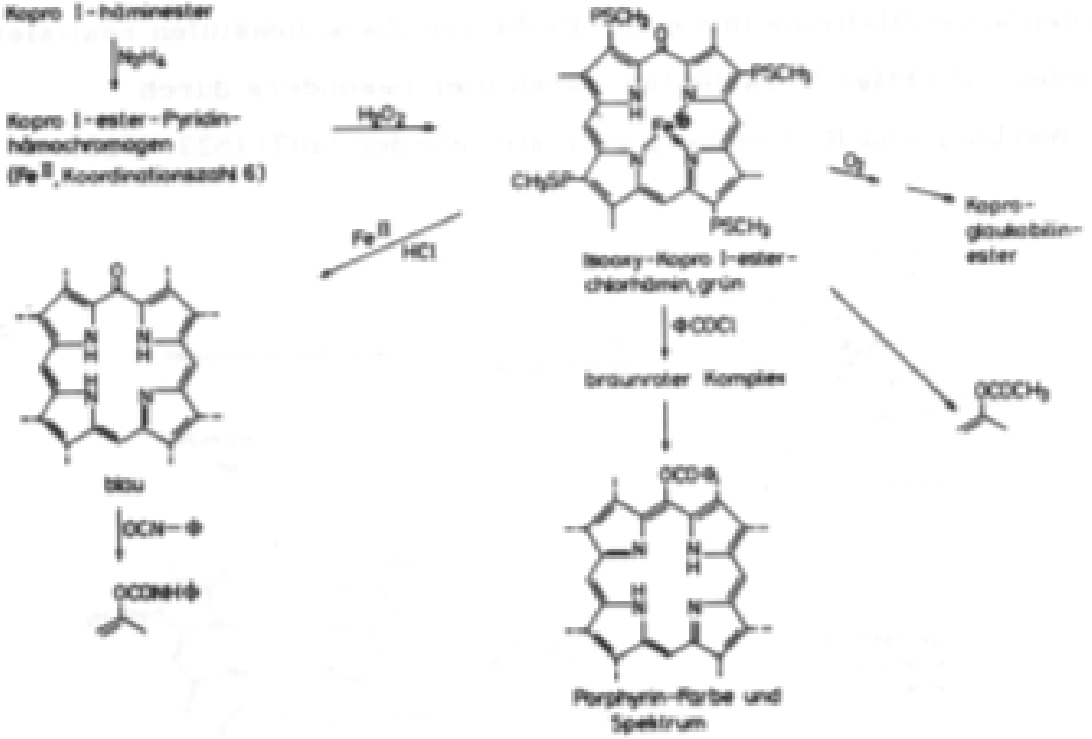
Die Photooxydation verschiedener Porphyrine, ohne Äthylat, ergab Sauerstoff-Aufnahmen von 1, 2 und 3 O-Atomen zu langwellig ab- sorbierenden Porphyrinderivaten, über deren Bau nur Vermutungen bestehen. Spektroskopisch nachweisbare Umsetzungen mit Hydroxyl-amin und Diazomethan lassen auf enolisierbare Ketogruppen schließen. Als wahrscheinlich wurde die O-Bindung an den Methinbrücken angesehen (417).

Bei zahlreichen weiteren Oxydationen konnte mit den Fe-Komplexen (den Bäminen) von synthetischen Porphyrinen der Übergang in die Gallenfarbstoff-Reihe mit einer Reihe von Zwischenstufen realisiert werden. Wichtige Vorarbeiten waren hier besonders durch O. Warburg und R. Lemberg geleistet worden (407) (S22) (S23).

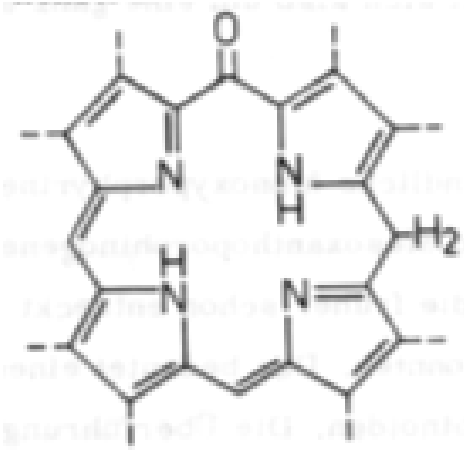


Nachdem durch die angegebenen Reaktionsfolgen ein identischer Farbstoff aus Porphyrin und entsprechendem Bilirubin erhalten war, gelang die gleiche Reaktion nach dem früheren Vorbild (152) mit Hefe als Reduktionsmittel (418).

Unter Ausarbeitung exakter Reaktionsbedingungen gelang die Reaktionsfolge:



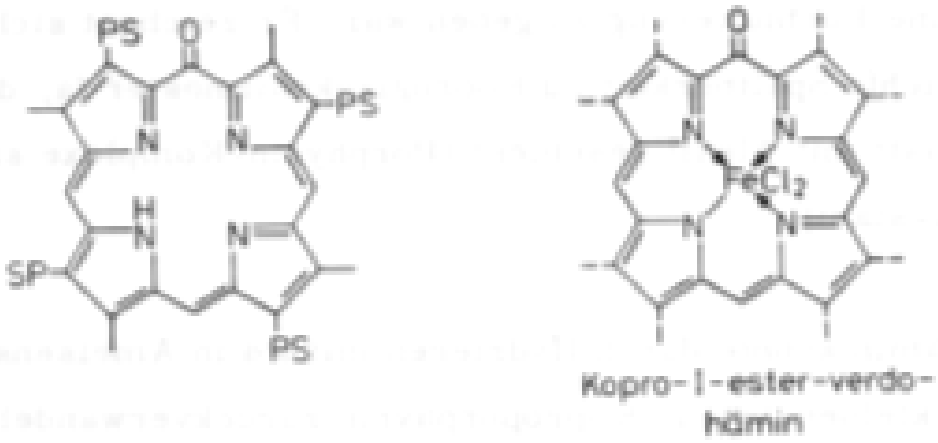
Auf die formelmäßige Wiedergabe der Eisenkomplexe hatte man verzichtet, der Name zeigt, daß man die Ketoform und nicht die Hydroxyform für gegeben ansah. Die Metallbindung mußte jedoch unkonventionell formuliert werden. Für das Oxyporphyrin bevorzugt H. Fischer, vor anderen, die folgende Formel, die sich im Modell leichter konstruieren ließ :



Die tiefe Farbe scheint mir aber damit nicht im Einklang zu sein. Da nur Reaktionen der Hydroxygruppe gelangen, nicht mit Keton- Reagentien, wird später die Hydroxyporphin-Formel bevorzugt (449a). Durch Behandeln mit Sauerstoff entsteht daraus Kopro I-ester-verdo-hämin, ein Fe-Komplex mit 2 Cl-Atomen, für den zunächst keine Formulierung zu geben war. Er zeichnet sich aus durch die leichte Spaltbarkeit zu Koproglaukobilinester Ia, die besonders glatt mit Alkali geschieht (Porphyrin-Komplexe sind völlig Alkali-stabil).

Das Verdohämin konnte durch Hydrieren mit Pd in Ameisensäure wieder zum kleinen Teil in Koproporphyrin zurückverwandelt werden (470a), sollte also den 16-Ring noch aufweisen. Besonders interessant war auch ein Dibenzoxykoproporphyrin I-ester, der aus dem Monobenzoxyderivat gewonnen wurde. Auch mehrere andere Porphyrine der Hämin- und Chlorophyllreihe (470b), (475b) konnten nach dem gleichen Verfahren in die Oxyderivate übergeführt werden; es handelt sich also um eine ganz allgemeine Reaktion.

Blaue, sehr lichtempflindliche Monoxyporphyrine entstehen auch (470a) aus den Ätio- und Mesoxanthoporphinogenen mit Brom- wasserstoff-Eisessig, die früher schon entdeckt waren (174), aber nicht gedeutet werden konnten. Das bedeutet einen andersartigen Übergang zu den Bilirubinoiden. Die Überführung in die kristalli- sierten Glaukobiline bereitete vielfach Schwierigkeiten. Dem Kopro I-ester-verdohämin liegt aufgrund der Analyse und Darstellung sowie seiner Reaktionen nach E. Stier (493b) das folgende Ketoprophyrin, ein Dehydrierungsprodukt des Oxypor- phyrins, zugrunde, das in Substanz nicht gefaßt werden konnte.




Kopro-I-ester-verdo-hämin

Das Verdohämin, das dem grünen Hämin von Warburg entspricht, wäre dann entsprechend zu formulieren. Die Eisen-Eliminierung im alkalischen Bereich ist verständlich, ihr folgt hydrolytische Spaltung des Makroringes.

# 15. Chlorophyll

## 15.1. Einleitung

Die Konstitutionsaufklärung von Hämin und Bilirubin hatte die größten Schwierigkeiten bereitet durch die Vielfalt schwer zu deutender Reaktionsprodukte, Reaktionen ohne vergleichbare Vorbilder und die Unmöglichkeit eines schrittweisen Abbaus, wie er bei Sterinen und Gallensäuren gelungen war. Das Chlorophyllproblem war um vieles komplizierter, da der Farbstoff bei chemischen Eingriffen noch weit reaktionsfähiger ist und zudem aus zwei schwer in definierter Form erhältlichen Komponenten besteht. Vor allem bilden die Chlorophylle zahllose Abbauprodukte.

An diesen Problemen waren alle frühen Bearbeiter gescheitert. Alle Konstitutionshypothesen waren rein spekulativ. M. Tswett hatte mit seiner chromatographischen Adsorptionsanalyse die Existenz von zwei Chlorophyllen bewiesen, Marchlewski steuerte Abbau-Reaktionen bei, die in einigen Fällen auch zu definierten Verbindungen geführt hatten und hat die chemischen Befunde in einer Monographie zusammengefaßt.

Aber erst Willstätter fand das Magnesium und Phytol und schuf mit seinen Methoden zur Trennung der Farbstoffe durch Lösungs- mittel-Verteilung bei den Mg-Komplexen und durch Äther-Salzsäure-Verteilung bei den Mg-freien Farbstoffen die Grundlage zur Darstellung einheitlicher Verbindungen. Die Bedeutung der Tswett'schen Chromatographie hatte er hingegen verkannt. Erst durch systematische Anwendung dieser Methoden wurde die Vielfalt der Reaktionsprodukte durchschaubar. Die im allgemeinen wichtigste Voraussetzung zur Erforschung eines Naturstoffs, die ReinIsolierung und Charakterisierung, war hier erst das Endergebnis umfangreicher Arbeiten Willstätters. Das Mg-freie Chlorophyll, Phäophytin, konnte zum erstenmal frei von Begleitstoffen erhalten und in die Komponenten a und b getrennt werden. Diese sind infolge des Phytol-Anteils wachsartig und zeigen wenig Kristallisations-Neigung. Jetzt war es auch erst möglich, die Übereinstimmung der Chlorophylle in den verschiedenen Pflanzen zu beweisen.

Von großer Bedeutung sind weiterhin vor allem auch die Arbeiten von Willstätter und Stoll über die Funktion des Chlorophylls, die Assimilation der Kohlensäure. Durch Bestimmung des assimilatorischen Quotienten wurde die Grundlage aller biologischen For- schung auf diesem Gebiet geschaffen. Willstätter beobachtete die Allomerisation benannten Veränderun- gen und die leichte Zerstörbarkeit vieler grünen Verbindungen, der "unstabilen Chlorine", bei scheinbar geringem Eingriff zu undefinierbaren, im Endeffekt vielfach völlig unlöslichen Zersetzungsprodukten. Dadurch wird die Ausbeute an kristallisierbaren Abbauprodukten oft sehr beeinträchtigt und viel kostbares Mate- rial geht verloren. Für die Schlüssigkeit der Beweise wurden dadurch oft Zweifel hervorgerufen. Von allergrößter Bedeutung war es, sichere und ergiebige Metho- den auszuarbeiten, zur Gewinnung je zweier Paare von gut cha- rakterisierten, kristallisierten Verbindungen der a und b Reihe, von Phäophorbid a und b durch saure Hydrolyse, von Chlorin $e_6$ und Rhodin $g_8$ durch alkalische Hydrolyse. Diese 4 Verbindungen aus der "grünen Reihe" sind die Schlüsselsubstanzen, von denen die gesamte Chlorophyllforschung ihren Ausgang nimmt. Wegen der Unmöglichkeit einer konstitutionellen Beschreibung war die Schaffung von Trivialnamen notwendig, wobei die Indices die Zahl der Sauerstoff-Atome im Molekül bedeuten. Dieses Nomenklaturprinzip hat Hans Fischer übernommen und weiter ausgebaut. Inkonsequenzen wurden später öfters korrigiert, aber nicht immer war es zweckmäßig, eingeführte Namen wieder abzuändern. Der Gang der Konstitutions-Aufklärung des Chlorophylls ist noch schwieriger zu verfolgen als der des Hämins und es ist auch unmöglich, exakt den Anteil aller Bearbeiter wiederzugeben.

Willstätter hatte sich genötigt gesehen, fast alle 'Befunde früherer Beobachter beiseite zu legen. Er hatte das Komplex-Mg sowie eine Phytol- und eine Methylestergruppe gefunden.

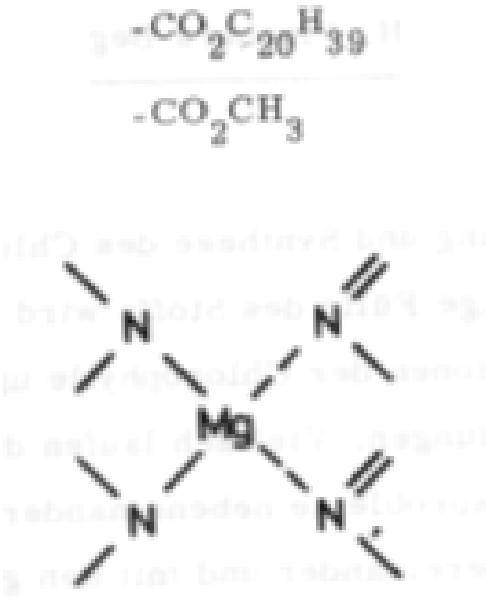
Auch in der "roten Reihe" waren durch Alkali-Behandlung einige gut definierte Individuen, vor allem die Dicarbonsäure Rhodoporphyrin und die Monocarbonsäure Pyrroporphyrin erhalten worden, womit grundsätzliche Unterschiede vom Hämin aufgezeigt waren. Die Beziehung zu einer zweiten, noch nicht ganz einheitlichen Monocarbonsäure, Phylloporphyrin, war noch unklar; eine Reihe weiterer als Mg-Komplexe gefaßter Verbindungen erwiesen sich als uneinheitlich.

Für die Beziehungen zum Hämin war der vergleichende Total-Abbau von Chlorophyll durch Oxydation und Reduktion wichtig. Marchlewski hatte bereits Hämatinsäure und "Hämopyrrol" (Gemisch!) gefunden und Willstätter erhielt Hämatinsäure aus Chlorophyllporphyrinen in einer Ausbeute entsprechend etwa einem Pyrrolkern, außerdem Methyläthylmaleinimid in einer Menge von wahrscheinlich mehr als einem Pyrrolkern. Die Reduktion von Chlorin e und Rhodin g-Gemisch mit Zinn und Salzsäure führte zu einem Basen-Gemisch, in dem Phyllo-, Krypto- und Hämopyrrol nachgewiesen werden konnten.

Zur Formulierung der Chlorophylle ergaben sich als bleibende Ergebnisse die Elementarzusammensetzung :

Chlorophyll a: $C_{55}H_{72}O_5N_4Mg + ½\ H_2O$
Chlorophyll b: $C_{55}H_{70}O_6N_4Mg$

Die Gruppierungen:




Von großer Bedeutung ist Willstätters Erkenntnis der Komplexbildung des Mg im Chlorophyll, wie auch des Fe im Hämin, als ausschließliche N-Metallbindung. Über die Konstitution der von ihm gefundenen Porphyrine konnter keine fundierten Vorschläge gemacht werden, noch weniger bei grünen Farbstoffen, die aus dem Gewirr der Abbauprodukte zu fassen waren. Anhand der Darstellungsmethoden und Substanzbeschreibungen konnten später, nach

Aufklärung der vielfältigen und komplizierten Reaktionen, einigen der von ihm und auch von Marchlewski isolierten Farbstoffe wohlbegründete Konstitutionen zugeordnet werden.

## 15.2. H. Fischers Beginn

Nach den großen synthetischen Erfolgen hatte Hans Fischer sich die Konstitutionsaufklärung und Synthese des Chlorophylls zum Ziel gesetzt. Die gewaltige Fülle des Stoffs wird im Folgenden aufgegliedert nach Reaktionen der Chlorophylle und damit zusammenhängender Fragestellungen. Vielfach laufen die Bemühungen um einzelne Konstitutionsprobleme nebeneinander her, sie stehen oft in Zusammenhang untereinander und mit den gleichzeitigen oder früheren synthetischen Arbeiten. Die Wechselwirkungen sind stets bedeutend, auch die Einzelprobleme sind viel zu kompliziert, um etwa im Verlauf einer Doktorarbeit und einer Veröffentlichung bewältigt zu werden.

Der Gang der Konstitutionsbeweise für die Chlorophylle ist langwierig und muß daher zum Schluß noch zusammenfassend dargestellt werden und Gleiches gilt für die sehr weit fortgeschrittenen Synthesen, die zwangsläufig in vielen Teilschritten erfolgten.

Zunächst wurde die Aufklärung besonders auf die a-Komponente abgestellt, ausgehend von Phäophorbid a und Chlorin $e_6$. Von Anb fang an zeigt es sich, daß Umsetzungen in der Reihe des Chlorophylls b viel schwieriger realisierbar waren; das ohnehin besonders mühsam zu gewinnende Ausgangsmaterial, Phäophorbid b und Rhodin g , gibt bei fast allen Reaktionen nur geringe Ausbeuten an definierten Reaktionsprodukten. An seine Reinheit mußte daher ein sehr strenger Maßstab angelegt werden, damit die erhaltenen Verbindungen richtig zugeordnet werden konnten. Man bemühte sich daher meist, Umsetzungen von Verbindungen der a-Reihe nach den dort bewährten Methoden nachzuvollziehen.

Hans Fischers Bestreben war von Anfang an nicht nur auf die Chlorophyllformel gerichtet, sondern, wie schon beim Hämin und Bilirubin, wollte er alle die komplizierten Reaktionen verstehen und auch das Problem "Absorptionsspektrum-Chromophor-Konstitution" lösen. Diese Arbeitsweise, jede auftretende Verbindung aufzuklären und möglichst viele neuartige Umsetzungsprodukte zu fassen, war äußerst fruchtbar. Nur so war es möglich, für die schwer zugänglichen Verwandten, das Proto- und Bacterio-Chlorophyll, die richtigen Vergleichsderivate zu besitzen. Ihre Konstitution konnte daher mit wenigen, gut gezielten Abbau-Reaktionen, die methodisch ausgearbeitet waren und deren Ergebnisse exakt gedeutet werden konnten, geklärt werden. Der Zeitaufwand war trotzdem bedeutend. Die vorhandenen Züchtungs-Methoden für Bacterien mußten erst zur Großproduktion weiter entwickelt werden. Lange Zeit waren in einem Kellerraum 20-30 große Glasballons mit eingehängten Glühbirnen als Heiz- und Lichtquelle aufgestellt. Mit einer großen Durchlauf Zentrifuge trennte man die Bacterien im kg-Maßstab aus tausenden von Litern Kulturlösung ab.

Bei der Farbstoff-Trennung und Reindarstellung mußte man viel Lehrgeld zahlen. Man wußte nicht, wieviel Absorptionsbanden und in welcher Intensitätsverteilung einheitlichen roten und grünen Farbstoffen zukommen, die von den schon eindeutig beschriebenen, dem Pyrroporphyrin, den Phäophorbiden, Chlorin e und Rhodin g, verschieden waren. Man ging von dem Grundsatz aus: Spektroskopische Identität beweist nicht die stoffliche Identität, sondern nur den gleichen Chromophor; spektrale Nicht-Identität beweist Verschiedenheit oder ein Farbstoff-Gemisch. Schmelz- und Mischschmelzpunkte, die bei einfachen Pyrrolderivaten und den Hämin-Abkömmlingen, soweit Ester vorliegen, sich bewährt hatten,

mußten auf ihre Beweiskraft geprüft werden. Die Willstätter'sche Salzsäurezahl war ein weiteres Kriterium und später kam noch das Röntgen-Pulverdiagramm hinzu.

Man war stets bemüht, die Isolierung, die chemische und physikalische Charakterisierung der Farbstoffe, zu vervollkommnen. Technische Verbesserungen, wie etwa die apparative Durchführung der Willstätter'schen Salzsäure-Fraktionierung zur Herstellung der Ausgangsmateriale, (Neumann-Apparaturen, nur in Firmenkatalog Heintz-Stützerbach abgebildet) und die Zwischenschaltung der Ba-Salze (442) zur Isolierung sind nicht gering einzuschätzen. War auch das Forschungsprogramm viele Jahre konzentriert auf Hämin, natürliche Porphyrine und Bilirubin, so stand das Chlorophyll stets im Blickfeld. Umgekehrt hatte ja auch Willstätter, dem die Wissenschaft grundlegende Kenntnisse über Chlorophyll verdankt, auch wichtige Beiträge zur Aufklärung des Hämins geleistet. Wie er bereits hervorhob, besteht ein für die Bearbeitung gravierender Unterschied. Das Kunstprodukt Hämin kristallisiert ausgezeichnet und wurde frühzeitig als reine Substanz und gutes Ausgangsmaterial erhalten, während die Reinisolierung des Chlorophylls oder eines ihm nahestehenden Farbstoffs jahrzehnte- lang von zahlreichen Forschern vergeblich versucht worden war. Erst als Endergebnis, nachdem man einige Abbau-Reaktionen sicher gestaltet hatte und die Gemisch-Natur, Komponente a und b, gesichert hatte, gelang ihm mit A. Stoll die Reindarstellung der beiden kristallisierten Chlorophylle. Entscheidend war, dabei Umwandlungs-Reaktionen, besonders durch Säure und Alkali-Wirkung, zu vermeiden. Die Monographie mit den gesammel- ten Ergebnissen und theoretischen Schlußfolgerungen war nicht dazu angetan, zur Bearbeitung dieses schwierigen Gebiets zu ermuntern. Das Problem hätte zwar sehr gereizt, umso mehr als Willstätter es in seiner Münchner Zeit später nicht wieder aufgegriffen hatte und nach frühzeitigem Resignieren auch kaum mehr in Angriff nehmen konnte. Abschreckend war vor allem die Notwendigkeit, in einem Unterrichtslaboratorium mit gewaltigen Mengen an Lösungsmitteln vor allem Äther und Alkohol zu hantieren und Hans Fischer glaubte lange Zeit nicht verantworten zu können, Batterien äthergefüllter Scheidetrichter zu benutzen. Die erste Aufgabe, die er mir stellte, war, nach Wegen zu suchen, Farbstoffe der Chlorophyll-Reihe ohne die Willstätter'sche Salzsäurefraktionierung zu trennen, was sich aber rasch als unmöglich erwies. Dabei wurde auch, vor der Wiedereinführung des Verfahrens durch R. Kühn, versucht, durch Tswett'sche Adsorptionsanalyse mit gemahlenem Zucker und mit Talkum Trennungen zu erzielen. Aufteilungen wurden beobachtet, aber an Arbeiten im größeren Maßstab konnte nicht gedacht werden. H. Fischer befürchtete auch, Doktoranden würden eine so lange Einarbeitungszeit in die Materie benötigen, daß ein Ertrag der Arbeit in angemessener Zeit nicht gesichert sei.

Schließlich forderte er mich auf, das Thema in Angriff zu nehmen und nach einigen Tastversuchen im Zusammenhang mit der begon- nenen Decarboxylierung von Porphyrinen der Hämin- und Chlorophyllreihe (127) (198) brachte eine Rücksprache mit R. Willstätter dessen wohlwollendes Einverständnis und eine reiche Förderung durch Überlassung wertvoller Chlorophyllpräparate, was eine große Starterleichterung bedeutete. Eine wertvolle Hilfe war später auch die A. Stoll zu verdankende Bereitstellung von Phäophytin, dem Mg-freien Chlorophyll, durch die Sandoz A. G. Basel. Um diese Zeit war auch F. G. Fischer mit Willstätters Hilfe imstande, die Konstitutionsaufklärung des Phytols zu vollenden, die bald durch die Synthese bestätigt wurde. Hans Fischer hatte auch wegen der Kostenfrage Bedenken. Durch seine Porphyr in-Synthesen waren die grundsätzlichen Voraussetzungen geschaffen; beim Chlorophyll auftauchende Fragestellungen gaben alsbald der Synthese neue Zielrichtungen. Als sich Ergebnisse einstellten, hatte, er bald nicht mehr die Geduld, unbeteiligt zuzusehen und der Wunsch, in größtem Stil zu beginnen, wurde unwiderstehlich. Als der Übergang der Dicarbonsäure Rhodoporphyrin in die Monocarbonsäure Pyrroporphyrin und der Nachweis einer unsubstituierten, bromierbaren Porphyrin-ß-Stellung (198) durch Abbau zum Bromcitraconimid die Kernstellung einer Carboxylgruppe des Rhodoporphyrins erwiesen hatte und sich Argumente für Substitutionen an den ms-Brücken-

atomen des Porphyrinringes ergeben hatten, war der weiteren analytischen, vor allem auch der synthetischen Forschung, der Weg gewiesen. Man bemühte sich, möglichst vielsietige Abbau-Resultate zu erzielen und daraus in steter Verbindung mit synthetischen Ergebnissen das Konstitutionsbild mosaikartig zusammenzusetzen.

Den vielverschlungenen Wegen und Irrwegen der Beweisführung kann man in diesem Rahmen unmöglich nachschreiten, aber die wichtigen Etappen sollen hier aufgezeigt werden.

Auch die historische Linie kann nicht immer streng eingehalten werden, es ist oft nötig, vorgreifend Befunde und Beweise einzuflechten. Die Leitgedanken sollen herausgestellt werden.

## 15.3. Phylloerythrin

Als natürliches, aus Chlorophyll durch biologischen Abbau entstandenes Porphyrin (130) erwies sich das aus Galle und Rinder-Faeces schon früh von E. Schunk und L. Marchlewski isolierte Phylloerythrin, das auch in menschlichem Faeces (67) (130) und Rindergallensteinen (217) gefunden wurde. Es konnte auch in Nachahmung seiner hypothetischen Bildung aus Chlorophyll durch Behandeln des Willstätter'schen Phäophorbids a mit Eisessig-Zn-Staub und Reoxydation der gebildeten Leukoverbindung gewonnen werden (206). Phylloerythrin ist später durch C. Rimington als Lichtsensibilisierender Faktor einer südafrikanischen Herdenkrankheit erkannt worden. Viele Versuche wurden unternommen - nicht alles ist veröffentlicht worden - das biologische Schicksal des Chlorophylls bei der Verdauung zu verfolgen (257), (276), (305), (313). Im Magendarmkanal erfolgen Umwandlungen, die denen im Laboratorium sehr ähnlich sind (366).

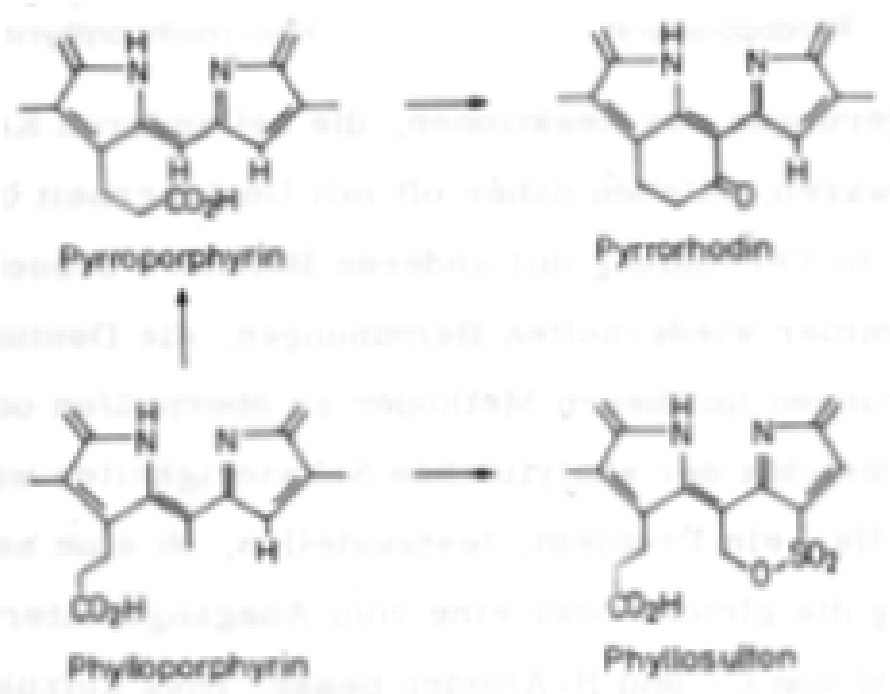
## 15.4. Porphyrine des alkalischen Chlorophyll-Abbaus

Bei der Ausweitung der Willstätter'schen Porphyrindecarboxylierung zu "Ätioporphyrin" hatten sich frühzeitig Zweifel ergeben an der Identität der aus verschiedenen Porphyrinen erhaltenen Farbstoffe (124); es sind tatsächlich verschiedene Decarboxylierungsprodukte (198). Der Name Ätioporphyrin blieb dem aus Mesoporphyrin und dem Isomeren aus Koproporphyrin vorbehalten, die weiteren, die njcht nur ß-Methyl und Äthylgruppen tragen, wurden durch Zusatzbezeichnungen zu einer Gruppe von Ätioporphyrinen vereinigt. Aber der Zusammenhang von Hämin und Chlorophyll wurde dadurch wieder zum Problem, das nur durch neue Abbauverfahren und synthetische Methoden einer Lösung zu geführt werden konnte. Die Beziehungen der beim Alkali-Abbau aus Chlorophyll a und b erhaltenen Monocarbonsäuren, Phyllo und Pyrroporphyrin, die zunächst als Isomere angesehen wurden, sollten sich als höchst wichtig erweisen (233); beide bilden sich mit alkoholischem Kali bei hoher Temperatur. Ersteres läßt sich in das Zweite umwandeln. Während Pyrroporphyrin, dessen Spektrum dem des Mesoporphyrins sehr ähnlich ist, mit rauchender Schwefelsäure ein "synthetisches Rhodin" Farbe ähnlich Rhodinen der Chlorophyll b-Reihe, modifiziertes Porphyrin-Spektrum liefert (200), gab das spektro skopisch stark abweichende Phylloporphyrin, für das aus analyti schen Gründen der Mehrgehalt einer CH -Gruppe in Erwägung (47, 48) gezogen war, ein Sulton (296). Für dieses CH in Phylloporphyrin blieb kaum mehr eine andere Möglichkeit als eine ms-Methylgruppe, die Formel des Phylloporphyrins mit ms-CH wurde keineswegs als selbstverständlich angenommen. Auch aus der Synthese (223) eines derartigen Porphy rins war sie nicht mit völliger Sicherheit zu folgern, da eine Pyrrol-a-äthylgruppe auch auf andere Weise hätte eingebaut sein können. Ob spektroskopische Unterschiede auf ein anderes Chromophor-System oder abweichende Substitution zurückzuführen waren, konnte noch nicht beurteilt werden. So versuchte man

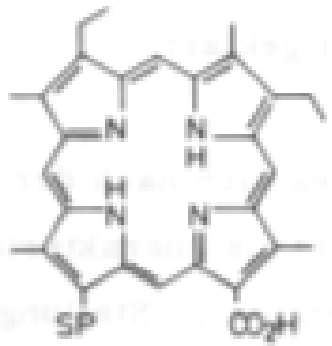
vergeblich, statt einer ms-Brücke -CH=, eine Brücke -CH=CH in den Makro-Ring einzubauen, wobei der Übergang zum Pyrroporphyrin eine Ringverengerung bedeutet hätte (243). Bei der Synthese der 4 möglichen ms-Methylpyrroporphyrine (296) wurde das γ-Derivat mit dem Phylloporphyrin identisch befunden. Doch muß hervorgehoben werden, daß dies erst möglich war, nachdem auf synthetischem Weg die ß-Substituenten der Chlorophyllprophyrine, insbesonders des Pyrroporphyrins, festgelegt waren.

Zur Konstitutionsaufklärung des in Farbe und Spektrum abweichenden Rhodoporphyrins war das verschiedene Verhalten der beiden Carboxylgruppen bei der Veresterung (im Gegensatz zur Dipropionsäure Mesoporphyrin) entscheidend wichtig, der Monoester konnte zu Pyrroporphyrinester thermisch decarboxyliert werden (208). Damit war die zweite Carboxylgruppe als kernständig gesichert, was später durch die Synthese bestätigt werden konnte. Auch der spektroskopische Effekt einer in ß-Stellung am Porphyrinkern sitzenden Carboxylgruppe war somit geklärt.

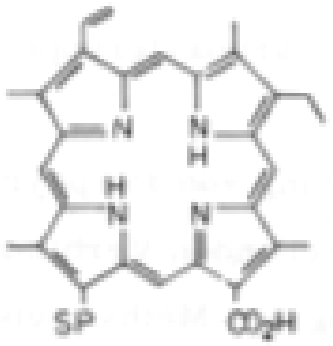
Die Sulfon-Bildung von Porphyrinen erwies sich nach der Synthese einiger entsprechenden Verbindungen (296) als charakteristisch für die Gruppierung ms-Methyl neben unbesetzter ß-Stellung.




Die zweite, beim alkalischen Abbau des Phäophorbids a gefundene Dicarbonsäure, Verdoporphyrin - es bildet ein grünes Hydrochlo- rid - war zunächst nicht ganz einheitlich und erwies sich nach langen Bemühungen schließlich als Vinyl-Rhodoporphyrin (363), das mit Diazoessigester reagiert und leicht in Rhodoporphyrin übergeht. Daß bei der Behandlung mit KOH in Methanol eine Methylgruppe eliminiert, eine Vinylgruppe zu Äthyl, zusätzlich, in der b-Reine eine Aldehydgruppe zu Methyl reduziert wird, war ganz ungewöhnlich und Anlaß dafür, den wahren Sachverhalt zu verschleiern und die Aufklärung lange hinauszuzögern.



Rhodoporphyrin



Vinyl-rhodoporphyrin

Schlußfolgerungen aus Reaktionen, die bei anderen Körperklassen eindeutig waren, blieben daher oft mit Unsicherheit behaftet und waren nur in Verbindung mit anderen Befunden brauchbar. Daher auch die immer wiederholten Bemühungen, die Deutungen und Formulierungen mit neuen Methoden zu überprüfen oder zu bestätigen. Angesichts der analytischen Schwierigkeiten war es in jedem Einzelfall ein Problem, festzustellen, ob eine neu erhaltene Verbindung die gleiche oder eine vom Ausgangsmaterial verschiedene Anzahl von C- und H-Atomen besaß. Dies aufzuklären war manchmal eine jahrelange Aufgabe, die nicht ohne Fehler und Enttäuschungen zu lösen war. Die Porphyrin-Formeln wurden durch Synthesen bewiesen, denen einige Hypothesen zugrunde gelegt waren. Pyrroporphyrin hat ein Absorptionsspektrum, das bis auf die feinsten Einzelheiten dem des Mesoporphyrins gleicht, aber um einen gerade noch meßbaren, im Vergleichsgitterspektroskop sichtbaren Betrag kurzwelliger ist. Aufgrund des Unterschiedes, Mindergehalt einer ß-Propion-säuregruppe, war die Annahme möglich, alle übrigen Substituenten könnten übereinstimmen. Aber auch die Substituentenanordnung konnte nach den Erfahrungen bei den synthetischen Porphyrinen durch das Spektrum nicht entschieden werden. Die 8 möglichen isomeren Monocarbonsäuren der 4 Ätioporphyrin-Reihen zeigten völlige spektroskopische Übereinstimmung untereinander, auch mit den Mesoporphyrinen und den Ätioporphyrinen.

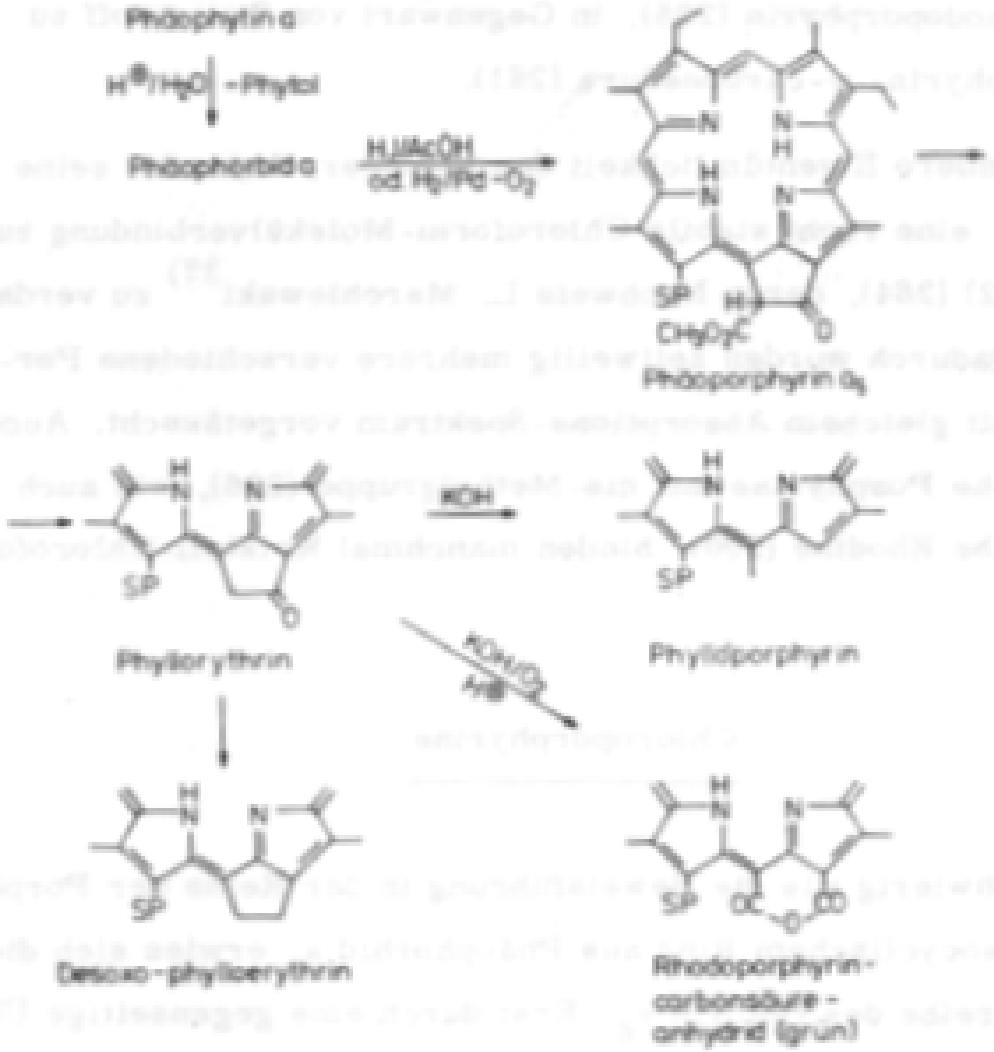
Die Anordnung der Substituenten wurde durch Einführen einer Äthylgruppe in Pyrroporphyrin zu einer der Monopropionsäuren nach dem Vorbild der Häminsynthese (215) mit der des Hämins prinzipiell übereinstimmend gefunden. Die so aufgebaute, 8-fach substituierte Verbindung war vorausblickend bereits synthetisiert worden. Damit war die gezielte Synthese des Pyrroporphyrins (24 Isomere) möglich und danach auch die des Rhodo- und Phylloporphyrins.

## 15.5. Der isocyclische Ring

Für den Nachweis des isocyclischen Ringes im Chlorophyll war die Auffindung der Ketoneigenschaften des Phylloerythrins durch Isolierung von Derivaten mit Ketonreagens von entscheidender Bedeutung (244). Dieser Befund wurde durch Darstellung eines Dioxims des Diacetyldeuteroporphyrins bestätigt. Die Oximbildung ist stets von starker spektroskopischer Änderung begleitet und so auch im Kleinstmaßstab leicht nachweisbar.

Die Stellung der Carbonylgruppe folgt aus dem Übergang in Rhodo- und Phylloporphyrin und war mit dem carböcyclischen 5-Ring zu erklären sowie durch zahlreiche Synthesen zu bestätigen. Durch reduktive Elimi- nierung des Carbonyls, die eigentümlicherweise mit HBr verläuft, was die theoretische Deutung nur erschwert, wurde dann auch der eigentliche

Grundkörper der Chlorophyllreihe, das Desoxophylloerythrin erhalten. Eine wichtige Zwischenstufe war das Phäoporphyrin $a_5$ (234), dessen definierte, einheitliche Isolierung die größten Schwierigkeiten bereitete (252). Phäoporphyrin $a_7$, $a_6$ und $a_4$, d.h. mit 7, 6 und 4 O-Atomen konnten schließlich als uneinheitlich erkannt werden (252) (261).

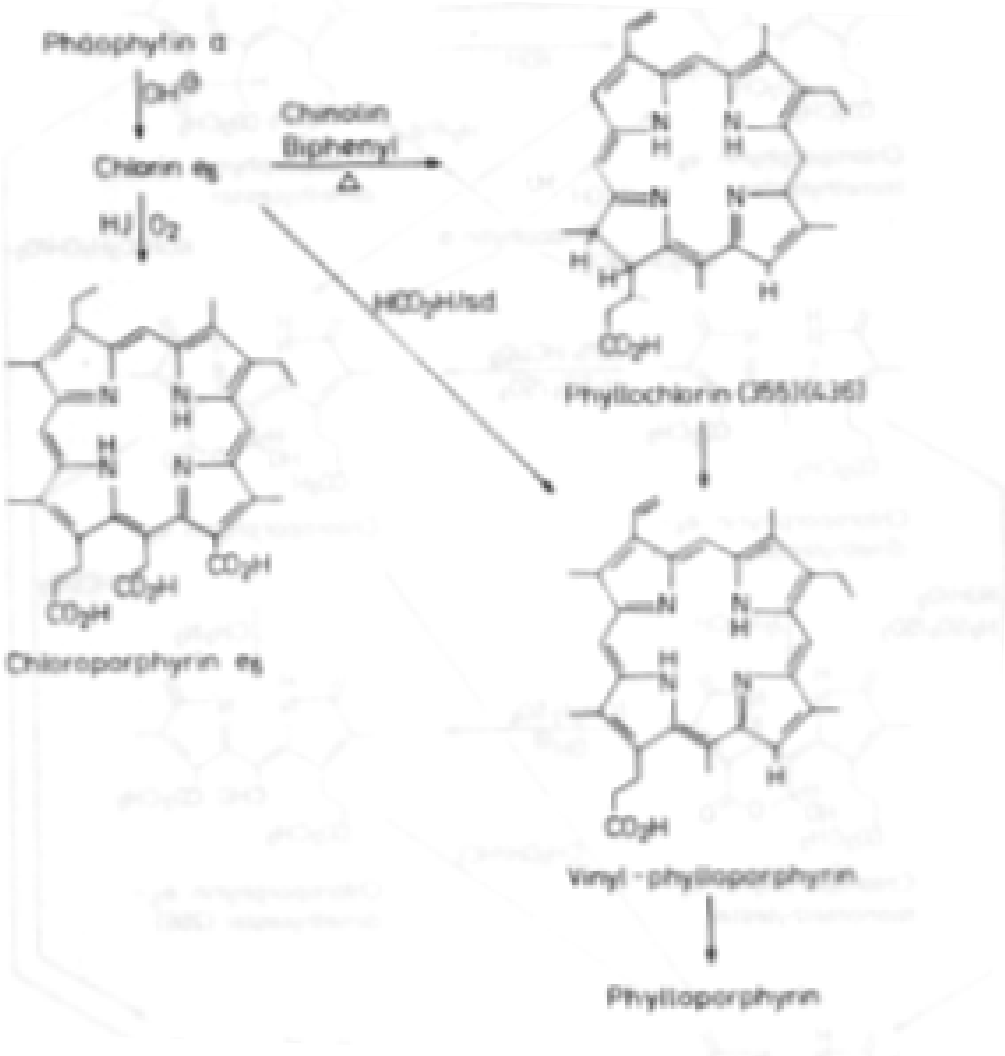


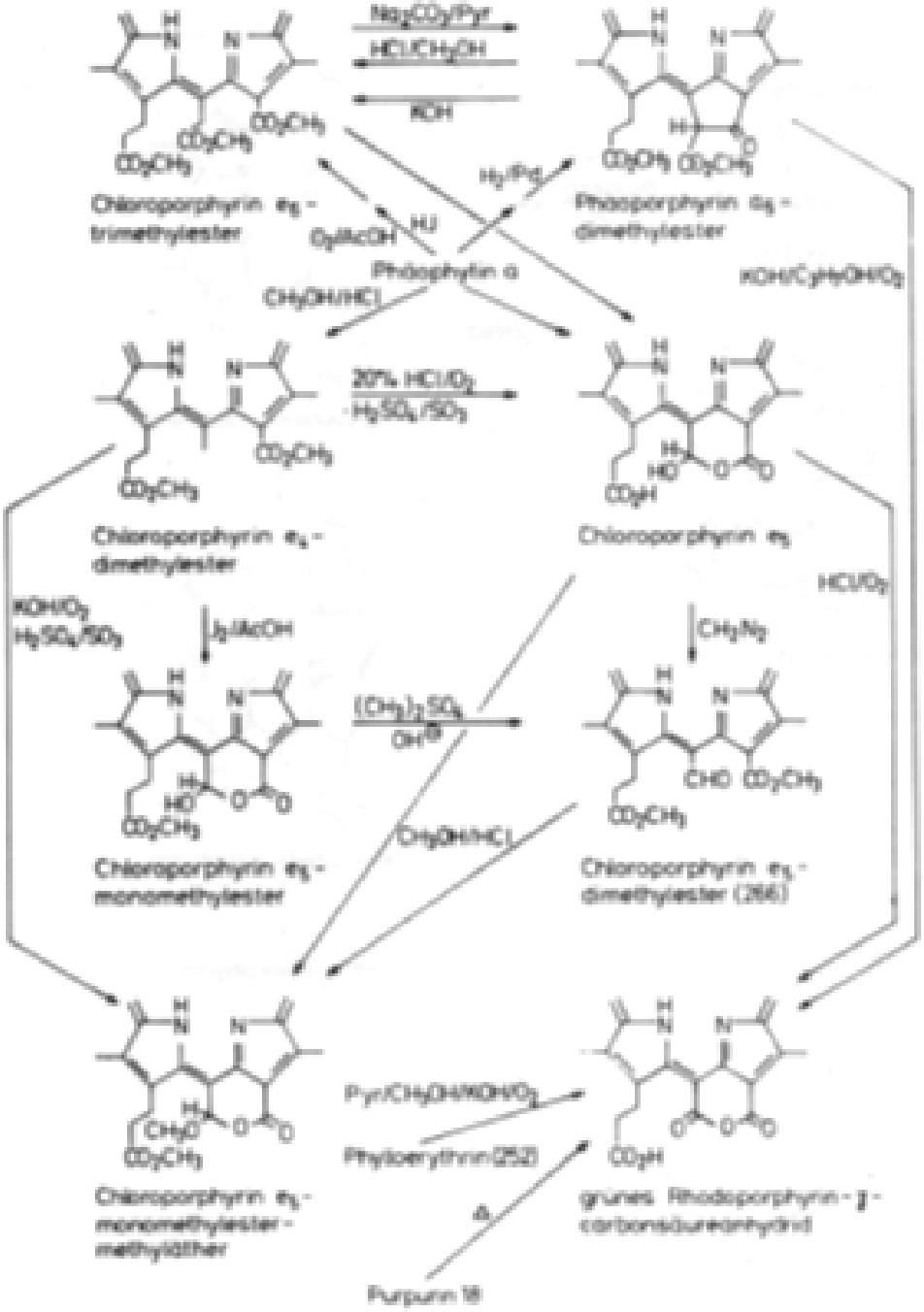
Die leichte Eliminierbarkeit der ringständigen, nur als Ester stabilen Carboxylgruppe ist durch die ß-Ketocarbonsäure-Struktur erklärt und ebenso war eine Hypothese einleuchtend, die biologische Bildung dieser Anordnung erfolge aus einem Propionsäurerest durch ß-Oxydation . Beim Verseifen wird stets spontan decarboxyliert zu Phylloerythrin.

Der alkalische Abbau des Phylloerythrins führt zu Phylloporphyrin und Rhodoporphyrin (225), in Gegenwart von Sauerstoff zu Rhodoporphyrin-γ-carbonsäure (261). Eine besondere Eigentümlichkeit des Phylloerythrins ist seine Fähigkeit, eine recht stabile Chloroform-Molekülverbindung zu bilden (222) (284), deren Nachweis L. Marchlewski zu verdanken ist. Dadurch wurden zeitweilig mehrere verschiedene Porphyrine mit gleichem Absorptions-Spektrum vorgetäuscht. Auch synthetische Porphyrine mit ms-Methylgruppe (296), wie auch synthetische Rhodine (200), binden manchmal Kristall-Chloroform.

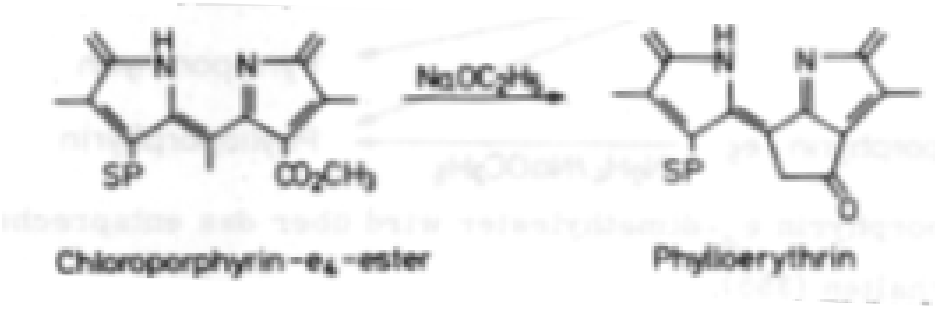
## 15.6. Chloroporphyrine

Ebenso schwierig wie die Beweisführung in der Reihe der Porphyrine mit isocyclischem Ring aus Phäophorbid $a_5$, erwies sich die der Abbaureihe des Chlorin $e_6$. Erst durch eine gegenseitige Überführung (252) gelang die Bestätigung einer unbewiesenen Annahme, daß die spektroskopisch unterscheidbaren Porphyrine der Chlorin $e_6$ Reihe den isocyclischen Ring nicht mehr besitzen. Es handelt sich um eine Claisen'sche Ester-Kondensation zum ß-Ketosäureester und dessen Rückspaltungj die richtigen Arbeitsbedingungen zu treffen, war die Kunst (455). Auch hier hatte die große Zahl der Verbindungen und die Schwierigkeit der Reindarstellung den Sachverhalt lange verschleiert; nun waren viele frühere Befunde (212) (222) (234) (244) (218) (219) (225) mit einem Mal (252) klar.

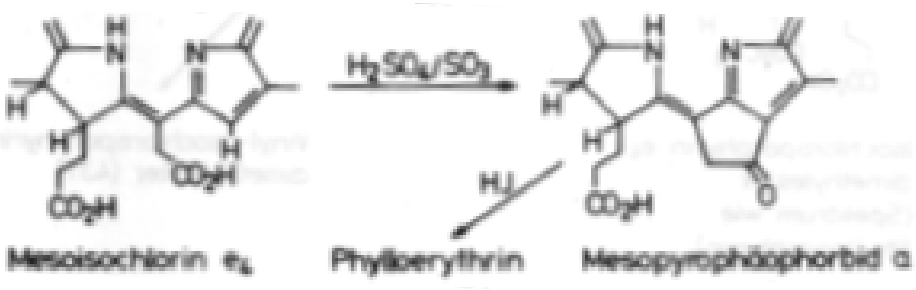





Alle Porphyrine mit isocyclischem Ring, Phäoporphyrine und die mit ms-Substituenten Chloroporphyrine (ihr Grundkörper ist das Phylloporphyrin), sind von den 7-und 8-fach ß-substituierten Porphyrinen im Absorptionsspektrum unterschieden und zeigen auch untereinander markante Differenzen. Die spektroskopische Zuordnung war sehr wichtig. Der Ringschluß zum isocyclischen System gelingt auch ohne die aktivierende Carbonsäuregruppe am ms-Methyl (373), ebenso auch in der Vinylreihe (428).



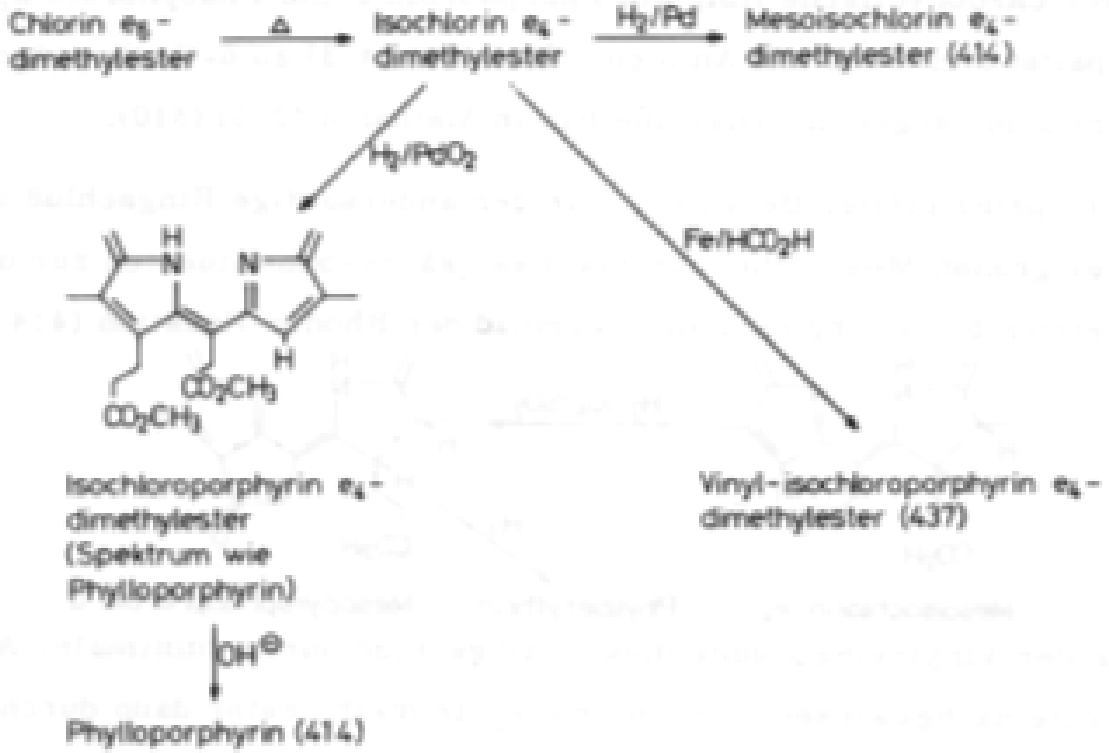

Der carbocyclische Ring am Phäophorbid a und Phäophorbid a spaltet sich auch mit Aminen (379) (430) (473) zu 6-Carbonsäure- amid und sogar mit Diazomethan in Methanol (285) (310). Von prinzipieller Bedeutung war der andersartige Ringschluß in der grünen Mesoreihe vom ms-Essigsäure-Substituenten zur unbe- setzten 6-Stellung nach dem Vorbild der Rhodin-Reaktion (414).



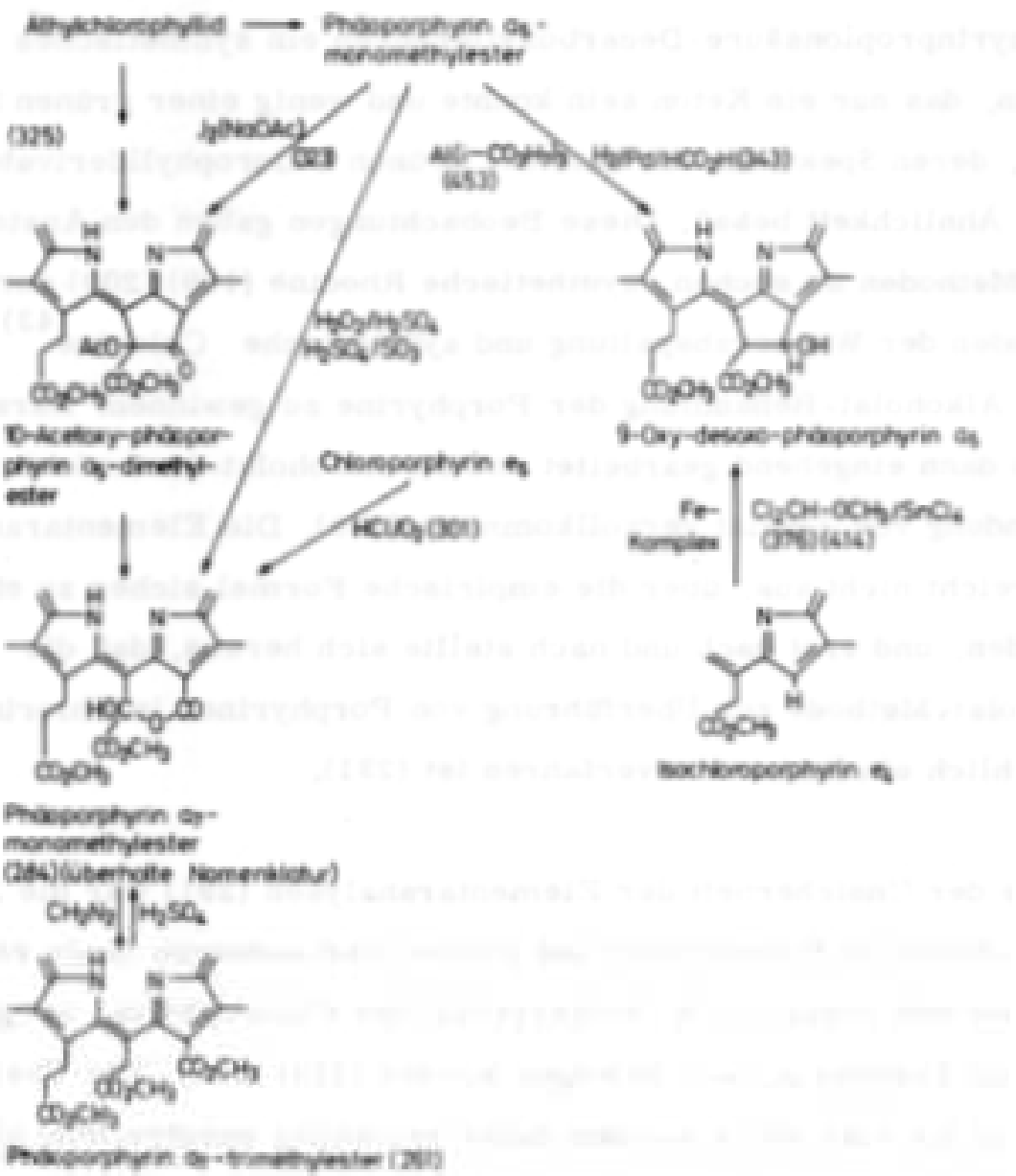

In der Vinylreihe Jeonnte dieser Ringschluß nur in minimaler Ausbeute nachgewiesen, am Chlorin e-trimethylester dann durch Behandeln mit Glykol unter primärer Umesterung aber glatt vollzogen werden, es entsteht Pyrophäophorbid a (355). Chloroporphyrin e bildet 2 verschiedene Dimethylester, außer dem Aldehydester einen Lactonester (298); außerdem existiert der entsprechende Hydroxylacton-monomethylester, der sich acylieren läßt (308).

Die Konstitution aller Chloroporphyrine ist außer durch die skizzierten Umwandlungen gesichert durch ihre Überführung in die Porphyrine des alkalischen Abbaus.

Isochloroporphyrin e-dimethylester wird über das entsprechende Chlorin erhalten (355).




Das "freie", unveresterte Porphyrin ist danach unstabil; auch Chloroporphyrin e ist nicht sehr beständig. Im Gegensatz daz sind die ms-Essigsäuregruppen in der Chlorin-Reihe stabiler. Die Oxydation und Reduktion von Phäoporphyrin a erschließt Derivate, die auch von den Chloroporphyrinen aus zugänglich sind.


Äthylchlorophyllid
Phäoporphyrin a5-monomethylester
(325)
J2(NaOAc)
(323)
Al(i-CO2H)3
(453)
H2/Pd/HCO2H(343)
H2O2/H2SO4
H2SO4/SO3
10-Acetoxy-phäoporphyrin a5-dimethylester
Chloroporphyrin e5
HClO3(301)
9-Oxy-desoxo-phäoporphyrin a5
Fe-Komplex
Cl2CH-OCH3/SnCl4
(376)(414)
Isochloroporphyrin e5
Phäoporphyrin a7-monomethylester
(284)(überholte Nomenklatur)
CH2N2
H2SO4
Phäoporphyrin a7-trimethylester (261)

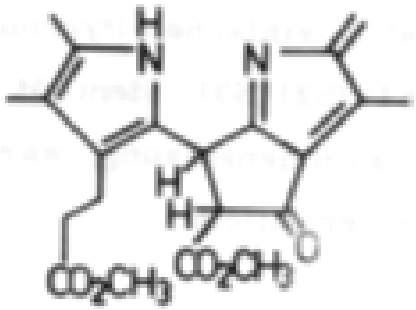
## 15.7. Das Problem der grünen Reihe

Es erwies sich als äußerst schwierig. Die erste Beobachtung der Bildung eines Chlorins aus einem Porphyrin wurde von mir bei der thermischen Decarboxylierung des Phylloporphyrins gemacht (198). Neben Phylloätioporphyrin entstand abweichend von allen anderen Porphyrinpropionsäure-Decarboxylierungen ein synthetisches Rhodin, das nur ein Keton sein konnte und wenig einer grünen Substanz, deren Spektrum mit dem der grünen Chlorophyllderivate große Ähnlichkeit besaß. Diese Beobachtungen gaben den Anstoß, nach Methoden zu suchen, synthetische Rhodine (199) (200) durch Methoden der Wasserabspaltung und synthetische Chlorine durch Alkoholat-Behandlung der Porphyrine zu gewinnen. Daran wurde dann eingehend gearbeitet und die Alkoholat-Methode durch Anwendung von Amylat vervollkommnet (209). Die Elementaranalyse reicht nicht aus, über die empirische Formel sicher zu entscheiden, und erst nach und nach stellte sich heraus, daß die Alkoholat-Methode zur Überführung von Porphyrinen in Chlorine tatsächlich ein Reduktionsverfahren ist (231). Infolge der Unsicherheit der Elementaranalysen (291) war die Zahl der H-Atome in Porphyrinen und grünen Verbindungen lange recht unsicher und sogar ein H-Mindergehalt des Chlorophylls, verglichen mit Porphyrin, war erwogen worden (225) (252). Die Übergänge in die rote Reihe wurden daher zeitweilig unzutreffend als Reduktion gedeutet. Oxydationen und Reduktionen wurden oft von Reagentien bewirkt, die diese Reaktionen normalerweise nicht bewirken, was alle Deutungen sehr erschwerte.

Das Chlorin-Prinzip wurde lange als Isoporphin erklärt, für Formulierungen hatte man wenig konkrete Ansatzpunkte. Als Hilfsmittel wurde hier auch die Calorimetrie herangezogen (273) (291), die zunächst an einfachen Pyrrolderivaten getestet wurde (271a), s. auch (Sl) (S2) (S3). Identität oder Verschiedenheit der empirischen Zusammensetzung, war so sicherer als mit der Elementaranalyse zu ermitteln. Auch die messende katalytische Hydrierung (311) (325) sowie die Bestimmung aktiver H-Atome nach Zerewitinoff (150) (179) (190) (371) diente der Erhellung des komplizierten Problems. Mesochlorin konnte auch durch Behandeln von Hämin sowie Tetramethylhämatoporphyrin-Eisensalz mit Natrium und Alkohol erhalten werden.

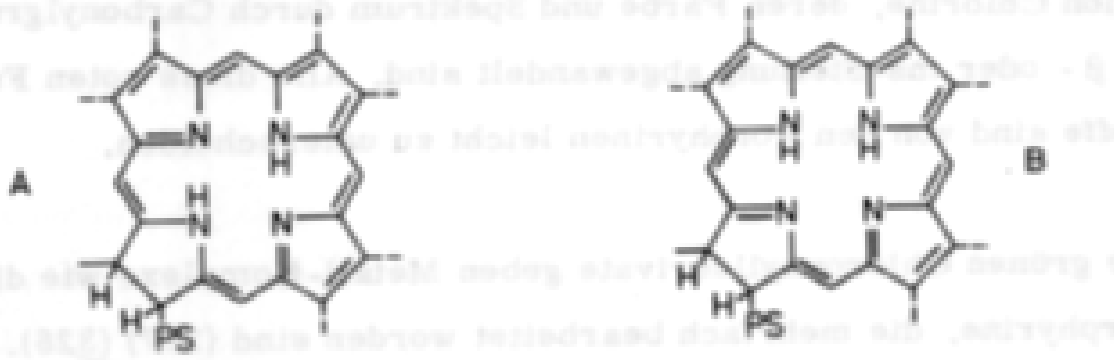
Welcher Pyrrolkern bei der Reduktion von Porphyrin erfaßt ist, hängt von den Substituenten ab, völlige Übereinstimmung mit dem racemisierten "natürlichen" Chlorin wurde am Phyllochlorin beobachtet, während in anderen Fällen spektroskopische Abweichungen gefunden wurden. Noch längere Zeit herrschte trotzdem über das grüne Prinzip keine Klarheit, Formeln mit semicyclischen Doppelbindungen (317c) (340) (342) wurden zur Erklärung herangezogen.

Erst im Zusammenhang mit der Entdeckung einer Vinylgruppe in grünen Chlorophyllderivaten, die leicht unter Übergang zu Äthylporphyrinen isomerisiert werden und durch Auffindung der optischen Aktivität, war Gewißheit gewonnen, daß 2 H-Atome unter Aufhebung einer Doppelbindung im Chromophor vorliegen mußten. Zunächst wurde das mit einem Dihydroporphin formuliert (354)



Aus Umwandlungen und Aufspaltungen des isocyclischen Rings der grünen Reihe unter Erhaltung der optischen Aktivität und aus der Tatsache, daß alle daraus entstandenen Porphyrine inaktiv sind, wurde dann gefolgert, daß die "überzähligen" H-Atome in ß-Stellung eines Pyrrolringes stehen müssen (364) (359). Als Stellung schied Kern II aus, der bei der Oxydation Methyläthylmaleinimid gibt, I war unwahrscheinlich, er wird bei der Oxydation zerstört. Längere Zeit blieb Kern III bevorzugt, bis dann schließlich der Sitz in Kern IV bewiesen wurde (451).

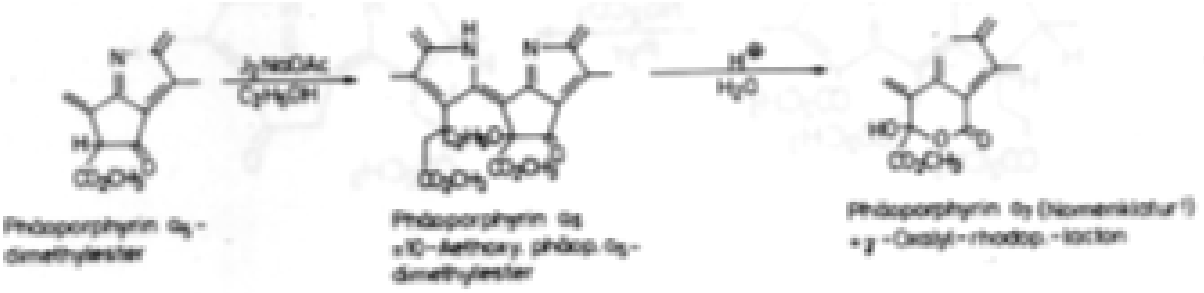
Die Auffassung der grünen Verbindungen als modifiziertes Chromo- phor-System mit einem Pyrrolinkern und einer langwelligen, sehr intensiven Absorptionsbande war nur mit großem Versuchsmaterial sicherzustellen.




Die Formel läßt erkennen, daß eine Pyrrol- ß ,ß -Doppelbindung reduziert sein kann, ohne eine Unterbrechung der Konjugation, B, oder mit Unterbrechung, A. Solche Doppelbindungssysteme hat H. Fischer als relativ stabil aufgefaßt. Metallkomplexe der beiden Formen sind nach heutigen Mesomerie-Vorstellungen identisch, ebenso die protonierten Farbstoffe. Zunächst nahm H. Fischer den Kern III als hydriert an, später wurde nachgewiesen, daß Kern IV hydriert ist. Nach B formuliert, sind die beiden H am Stickstoff nachbarständig. Die Chromophor-Schreibweise ist also rein konventionell und man war sich dessen stets bewußt. Verständlich ist vor allem auch die qualitativ nachgewiesene Existenz von Chlorin-Leukoverbindungen, die nicht mit denen der Porphyrine identisch sein können und sich in Chlorine rückoxydie- ren lassen sowie ihre Fähigkeit, durch geeignete Oxydationsmetho- den auch die Porphyrine zu bilden. Die Conant'schen Purpurine gehören (trotz ihrer namengebenden Farbe) der grünen Reihe an, wie auch die Willstätter'schen Rhodine der Chlorophyll b-Reihe. Sie sind in Bezug auf ihre Konstitution Chlorine, deren Farbe und Spektrum durch Carbonylgruppen in ß- oder ms-Stellung abgewandelt sind. Alle diese roten Farbstoffe sind von den Porphyrinen leicht zu unterscheiden.

Die grünen Chlorophyllderivate geben Metall-Komplexe wie die Porphyrine, die mehrfach bearbeitet worden sind (287) (3, 26). (Fast alle technischen "Chlorophylle" zur Nahrungsmittelfärbung sind nach undurchschaubarer Vorbehandlung erhaltene, stark veränderte Kupferkomplexe).

Nach Klärung der Abbau-Reaktionen der Chlorophyllporphyrine konnten auch die Substituenten der grünen Verbindung klargestellt werden. Vor allem konnten die den isocyclischen Ring entfaltenden Phäophorbide und die durch alkalische Behandlung unter Ringspaltung daraus hervorgegangenen Chlorine - die spektroskopische Unterschiede aufweisen - in Bezug auf ihre Substituenten mit den Porphyrinen verglichen werden. Ein markanter Unterschied im chemischen Verhalten stellte sich heraus. Das an der y-ms-Brücke sitzende C-Atom 10 erwies sich in der grünen Reihe bei den Ringverbindungen, wie den offenkettigen, als besonders leicht oxydabel, sowohl durch Sauerstoff wie auch verschiedene Oxydationsmittel. Die von Willstätter und Stoll ein- gehend untersuchte Phasenprobe, eine Farbreaktion zur Feststellung der Unversehrtheit des intakten Chlorophylls, beruht darauf; ein Farbenspiel grün → braun → grün bei Behandeln mit starkem Alkali. Ein wichtiger Beitrag zu diesem Problem kommt von J. B. Conant der durch Verseifen von Phäophorbid a das Purpurin 18 und Purpurin 7 erhielt, das durch Abspaltung von Oxalsäure in Rhodoporphyrin übergeht. Daß die so bewiesene Oxydation, vor allem der Mg-Komplexe, allgemein vor sich ging, konnte durch Behandeln von Phäophorbid a und Methylchlorophyllid mit verschiedenen Oxydationsmitteln in Gegenwart von Alkohol gezeigt werden (281) (301) (323) (327), die, wie auch beim Phäoporphyrin a-dimethylester das Phäoporphyrin $a_6$ ergab, weiter 10-Äthoxyphäoporphyrin $a_5$ und durch dessen Verseifung Phäoporphyrin $a_7$.



Einige Zeit glaubte man, eine derartige Konstitution mit C-OH entspräche auch dem Chlorophyll (285). Die komplizierte Umwandlung der Seitenketten, im wesentlichen eine Oxydation am C10 und Folge-Reaktionen, wie die durch Alkali bewirkte Ringöffnung, wurde schließlich als charakteristisch für grüne und rote Reihe erkannt (327) (342). Der Übergang grün → rot wurde noch nicht als Oxydationsprozeß gedeutet. Auch am Phylloerythrin gelingt die Oxydation am C10, jedoch nur schwer, da es sich nur um ein einfaches Keton handelt (356); leichter geschieht sie am Phäoporphyrin $a_5$.

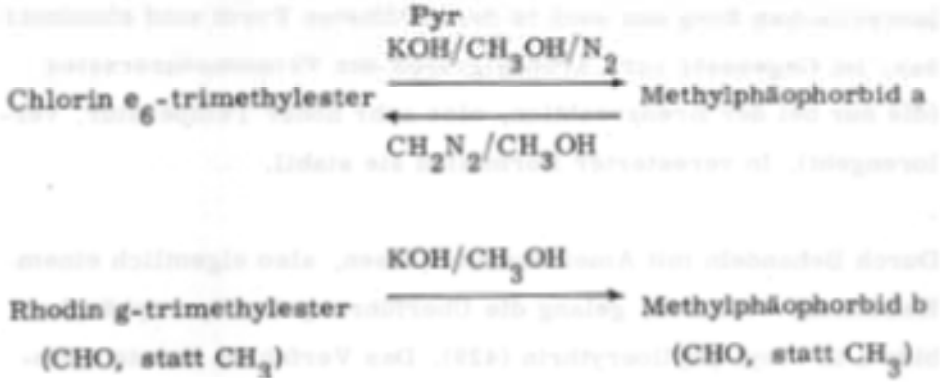
Daß die grüne und rote Reihe in Bezug auf die Art und Reaktion der Seitenketten einander weitgehend entsprechen, ging hervor aus der Übertragung der Ringschluß-Reaktion:

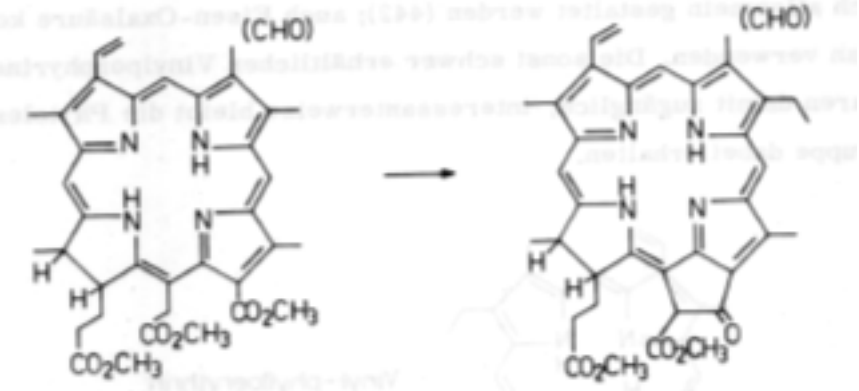
Chloroporphyrin $e_6$ ↔ Phäoporphyrin $a_5$ auf Chlorin e.

Chlorin e-trimethylester → Pyrrophäophorbid (273)

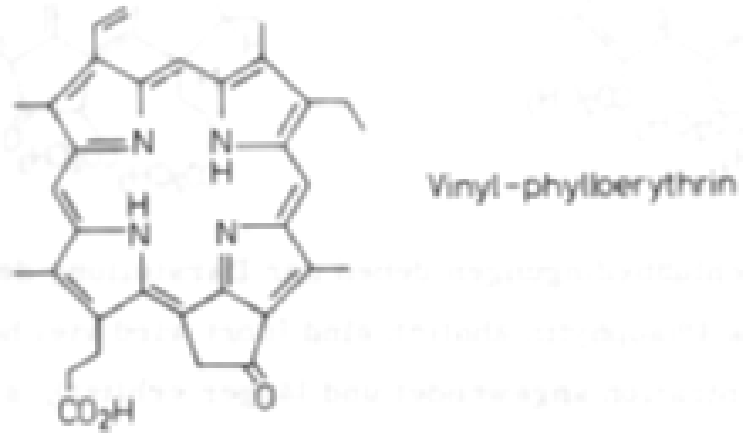
Auch Phäophorbid a verliert unter so milden Bedingungen die Carboxylgruppe am isocyclischen Ring.

Während sich in der grünen Reihe der isocyclische Ring sehr leicht alkalisch spalten läßt, ist die Cyclisierung viel schwieriger. Durch Variation der Bedingungen gelang der Ringschluß schließlich glatt; die gesamten C-Atome des Skeletts blieben erhalten (397) (455).



Da die Ringschlußbedingungen denen der Darstellung des Chlorin $e_6$ → Rhodin $g_7$ aus Phäophytin ähnlich sind (dort wird viel höhere Alkali-Konzentration angewendet und länger erhitzt), sind die Ausbeuten nicht so gut wie in der Porphyrin-Reihe. Für solche spezielle Aufbau- und auch Abbau-'Reaktionen war es sehr wesentlich, daß außer den Trimethylestern auch mehrere Di- und Monomethylester der Tricarbonsäuren erhalten werden konnten. Sowohl die Carboxylgruppe am Ring III, wie die am C10 im isocyclischen Ring und auch in der geöffneten Form sind eliminierbar, im Gegensatz zur Carboxylgruppe des Propionsäurerestes (die nur bei der Brenzreaktion, also sehr hoher Temperatur, verlorengeht). In veresterter Form sind sie stabil. Durch Behandeln mit Ameisensäure-Eisen, also eigentlich einem Reduktionsverfahren, gelang die Überführung des Pyrrophäophorbids a in Vinylphylloerythrin (429). Das Verfahren konnte ziemlich allgemein gestaltet werden (442); auch Eisen-Oxalsäure korinte man verwenden. Die sonst schwer erhältlichen Vinylporphyrine waren damit zugänglich, interessanterweise bleibt die Phytolestergruppe dabei erhalten.



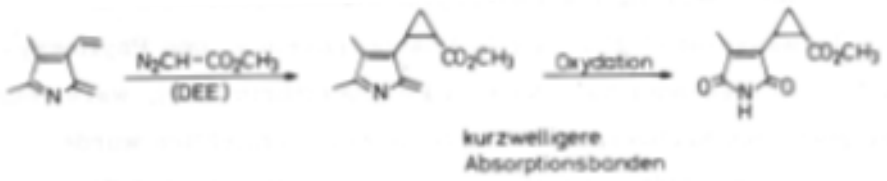

## 15.8. Das Problem der Vinylgruppen

Bereits beim Hämin hatte der Nachweis der beiden Vinylgruppen ganz besondere Schwierigkeiten bereitet. Die Existenz je einer Vinylgruppe in Chlorophyll a und b war Hauptursache dafür, das grüne Prinzip zu verschleiern, denn in den grünen Verbindungen sind die Vinylgruppen zunächst vorhanden, in den leicht entstehenden roten sind sie durch Hydrierung oder Isomerisierung sogar mit Reagentien, die im allgemeinen solche Reaktionen nicht bewirken, wie etwa KOH-$CH_3OH$, in Äthyl verwandelt. Die oft festgestellte Isomerie grüner mit roten Verbindungen war dadurch sehr schwer zu deuten. An die Möglichkeit von Vinylgruppen hatte man natürlich von allen Anfang an gedacht.

Der leichte Übergang von Phäophytin und Phäophorbid a mit kaltem Jodwasserstoff-Eisessig in Phäoporphyrin $a_5$ und Phylloerythrin, mit siedender Salzsäure in Phylloerythrin (261), waren nur geeignet, den Sachverhalt zu verschleiern. Schließlich wurde sogar gefunden (468), daß Hydrazinhydrat in Pyridin bei Zimmertemperatur oder 70° die Vinylgruppe ohne Änderung des Phorbidoder Chlorin-Systems zu Äthyl reduziert. Diese Reaktion gelang dann auch in präparativem Maßstab mit Protoporphyrin und Hämin, womit die volle Analogie wiederhergestellt war.

Vorsichtigerweise hatte Hans Fischer auch Äthyliden-, wie auch Methyliden-Strukturen in Betracht gezogen, die besondere Reaktionsfähigkeit besitzen konnten. Die Wirkung derartiger Gruppen im Chromophor mit gekreuzter Konjugation auf die Spektren war nicht

abzuschätzen. Porphyrine mit Vinylgruppen waren besonders schwer erhältlich, eine allgemeine Methode ist, die grünen Verbindungen mit Ameisensäure und Eisen-Metall zu behandeln. Die Entdeckung, daß Diazoessigester mit ungesättigten Seitenketten einfacher Pyrrole (351) und auch mit Vinylderivaten der Farbstoffe unter Bildung von Cyclopropancarbonsäureestern sicher und ohne weitere Veränderungen reagierte (329) (347) (348) (378), führte endlich zu einer zuverlässigen, universellen Nachweismethode, die zudem bei Porphyrinen, Chlorinen, Phorbinen mit markanten Spektraländerungen verbunden ist.

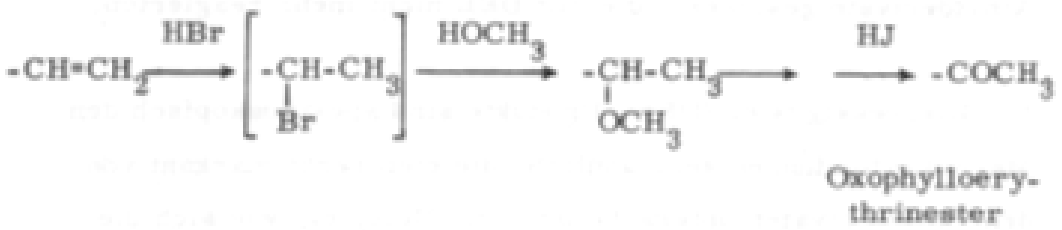



Protoporphyrin reagiert konsequenterweise 2 mal (348). Die durch katalytische Hydrierung erhaltenen Meso-Verbindungen der Phäophorbidund Chlorin-Reihe (311) (322) (325) (377) waren damit eindeutig als die den Vinylverbindungen entsprechenden Äthylderivate gesichert, die mit DEE nicht mehr reagierten. Die Diazoessigester (DEE)-Produkte sind spektroskopisch den Meso-Verbindungen sehr ähnlich, die sich recht markant von den Vinylderivaten unterscheiden, ein Beispiel, wie sich die Gesetzmäßigkeiten der Spektren in Abhängigkeit von den Substituenten immer mehr erkennen lassen. Durch den exakten Nachweis der Vinylgruppen und zwar je eine Vinylgruppe in den Abkömmlingen der Chlorophylle a und b war die Frage nach dem Problem der grünen Reihe genau gestellt.

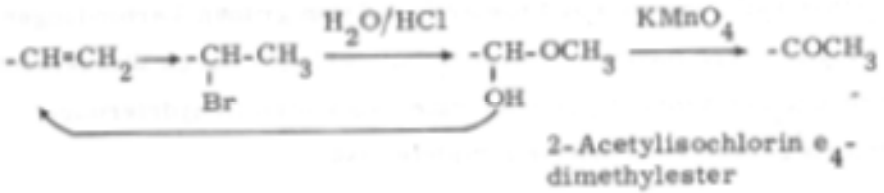
Die Isomerie "Phäophorbid a, mit Vinylgruppe → Phäoporphyrin $a_5$, mit Äthylrest", konnte nur bedeuten, daß den grünen Verbindungen ein Dihydroporphinsystem zugrunde lag, welches durch WasserstoffWanderung zur Vinylgruppe oder einer äquivaten DehydrierungHydrierungsreaktion Porphyrin bildete (348).

Ein wichtiger Beweis für die Isomerie der Paare: Methyl-phäophorbid a → Phäoporphyrin $a_5$-dimethylester und Chlorin $e_6$-trimethylester → Chloroporphyrin $e_6$-trimethylester war die calorimetrische Analyse durch A.Stern (S4).

Erst nach dem Nachweis gelang es, am Phäophorbid a die Vinylgruppe in Oxyäthylund Acetylrest überzuführen (353).



Als Endprodukt erhielt man über teilweise nicht einheitliche isolierbare Zwischenstufen den Oxophylloerythrinester. Dieser Übergang ist wichtig, hatte man doch gezeigt, daß Bacteriochlorophyll, statt der Vinylgruppe des Chlorophylls a, eine Acetylgruppe besitzt (343). Auch am Phäophorbid a (343) (453) und am Chlorin $e_6$ gelang die Überführung in den Acetylrest (412). Am Isochlorin $e_4$-dimethylester konnte dann die Reaktions-Umkehr



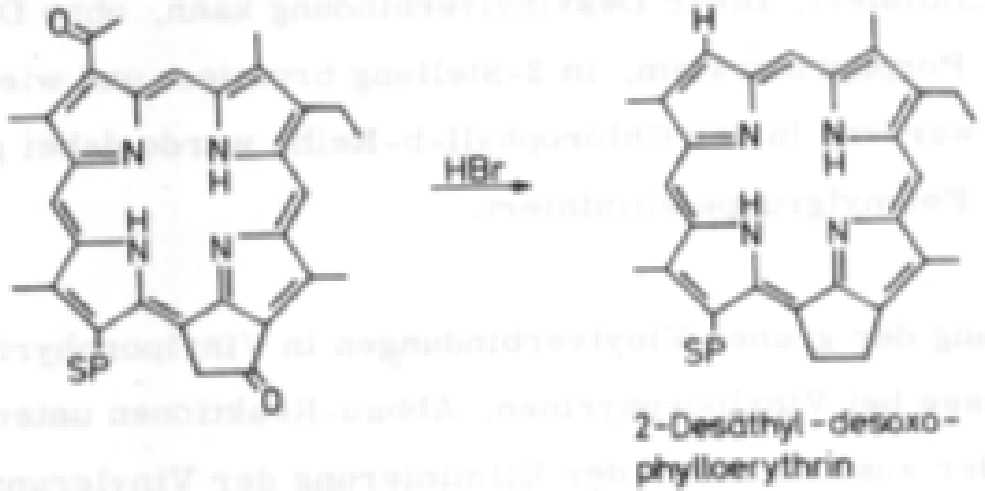

ohne Dehydrierung verwirklicht werden (437), desgleichen am Phyllochlorin (479).

Die Anlagerung von Wasser an die Vinylgruppe des Chlorins e nach dieser allgemeinen Methode und die Oxydation zum Acetylderivat bedeutet den Übergang eines Abbauproduktes von Chlorophyll a in ein solches des Bacteriochlorophylls.

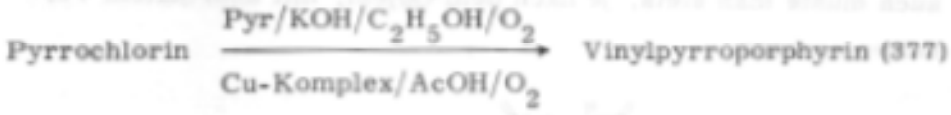
Die 2-Stellung der Vinylgruppe ergab sich durch Eliminierung des Acetylrestes aus Oxophylloerythrin (335) mit heißer Salzsäure zu 2-Desäthyl-phylloerythrin und 2-Desäthyl-pyrroporphyrin, welche unter gleichzeitiger Eliminierung des isocyclischen Rings entstanden.

Die Konstitution dieser beiden Porphyrine wurde durch Synthese (346) bestätigt.

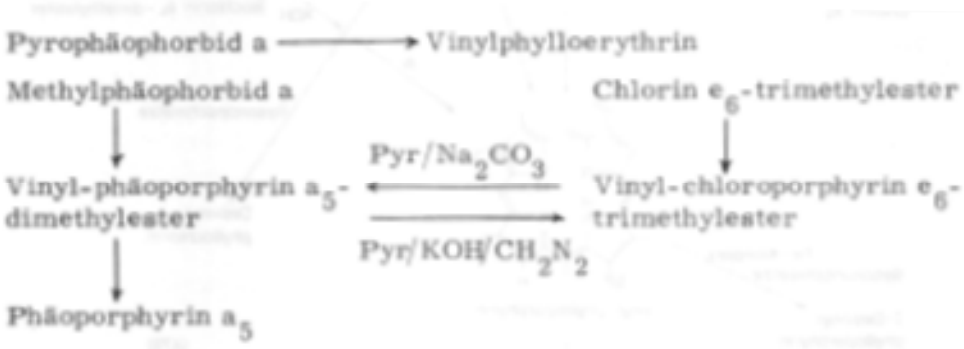
Mit HBr erhielt man das 2-Desäthyl-desoxophylloerythrin, eine leicht verständliche Spaltmethode, aber ein ungewöhnliches Reduktionsverfahren.



Auch diese Verbindung wurde, zur Bestätigung ihrer Konstitution synthetisiert (352); gleichzeitig damit auch die entsprechenden Porphyrine mit fehlenden ß-Substituenten in 1, 3 und 4-Stellung, da die Herkunft der Oxogruppe aus Vinyl noch nicht als völlig gesichert galt, eine Folge des ungewöhnlichen Oxydationsverfahrens. Der Beweis war jetzt erbracht; Wahrscheinlichkeitsbeweise wurden, wenn irgend möglich, auf diese Weise gesichert. Wie fein das Reaktionsvermögen in der Chlorophyllreihe auf konstitutionelle Unterschiede anspricht, zeigte sich beim Versuch, aus grünen Verbindungen die Vinylgruppe zu eliminieren, eine Reaktion, die relativ energische Bedingungen benötigt. Wie in der Porphyrinreihe wurden die reaktionsfähigeren Fe-Komplexe verwendet. Resorcinschmelze des Fe-Phäophorbids a führte zu 2-Desäthylpyrroporphyrin, die des Fe-Methylphäophorbid a, bei dem auch die Propionsäuregruppe verestert ist (und ebenso die des Fe-Pyrophäophorbid a), zum grünen 2-Desvinylpyrophäophorbid (411). Die carbocyclisch gebundene Carbomethoxygruppe wird also miteliminiert. Diese Desvinylverbindung kann, ohne Dehydrierung zum Porphyrinsystem, in 2-Stellung bromiert und wieder entbromt werden. In der Chlorophyll-b-Reihe wurde dabei gleichzeitig die Formylgruppe eliminiert. Überführung der grünen VinylVerbindungen in Vinylporphyrine, Ringschlüsse bei Vinylporphyrinen, Abbau-Reaktionen unter Erhaltung oder ausschließlich der Eliminierung der Vinylgruppen bereitete ganz enorme Schwierigkeiten (429). Für die Isomerisierung des Vinylchlorins bzw. Phorbid → Äthylporphyrin mit HJ ergibt sich die eigenartige Regel, daß nur bei 6-Carbonsäuren die Dehydrierung zu Porphyrin leicht erfolgt, dagegen nicht bei unsubstituierter 6-Stellung (387) (431). Mesodesoxopyrrophäophorbid a wird durch HJ nur zur Leukoverbindung reduziert, die nach Reoxydation Ausgangsmaterial ergibt (473). Behandeln mit konz. Salzsäure bei 110 dagegen führte zum Desoxophylloerythrin.

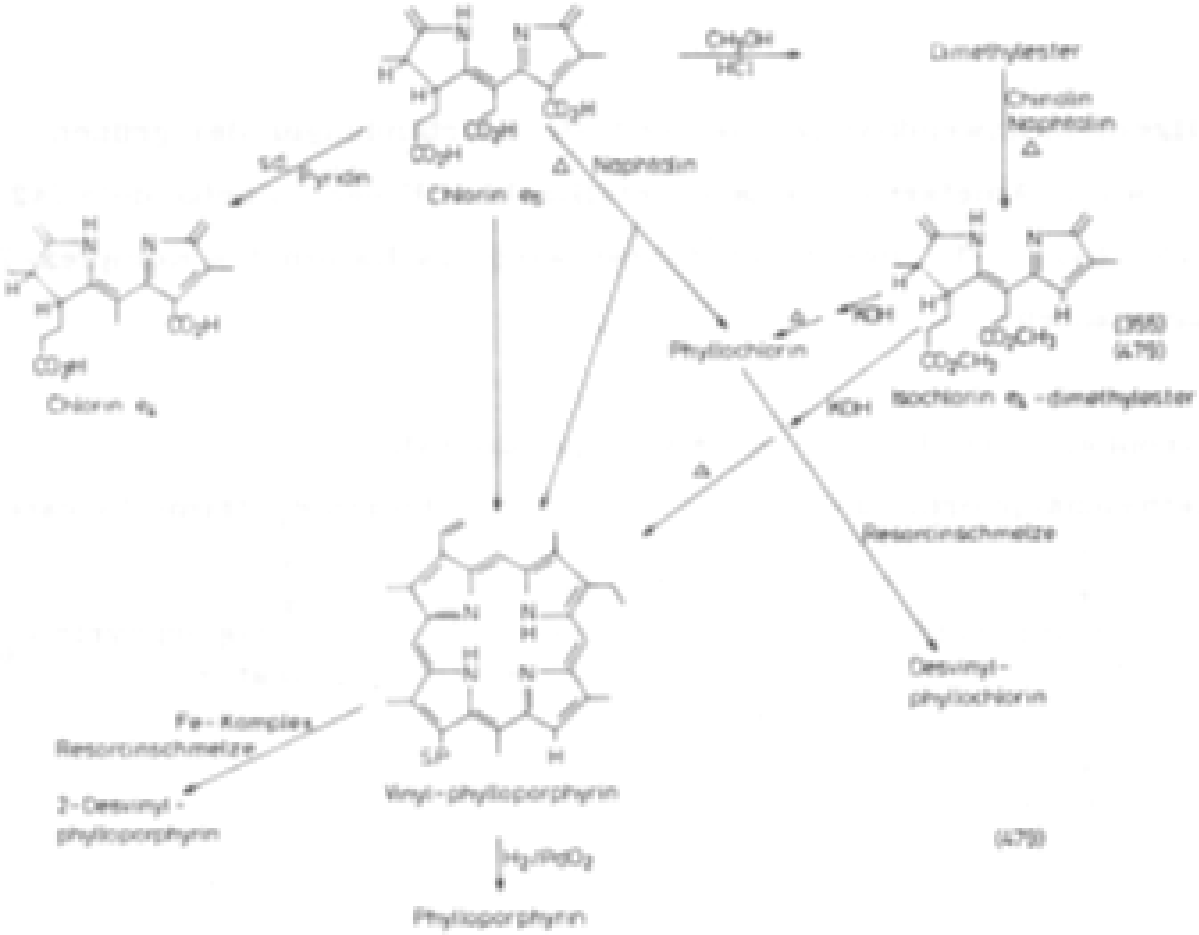



Allgemein anwendbar ist die Methode, Verbindungen der grünen Reihe mit Ameisensäure und metallischem Eisen zu behandeln (421) (429) (442). (Mit diesem Verfahren wird aus Hämin das Komplex-Fe abgespalten).



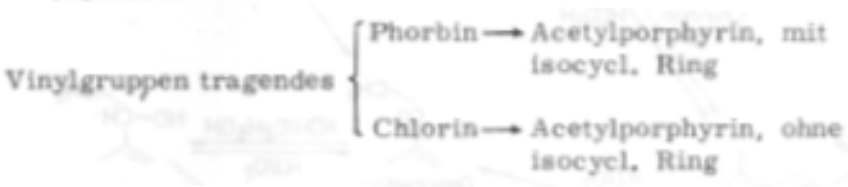

Spaltung und Ringschlußreaktion gelang auch mit diesen Vinylporphyrinen.

Der Seitenketten-Abbau in der grünen Reihe, ausgehend von Chlorin $e_6$ unter Erhaltung dieses Zustandes und der Vinylgruppe gelang erst vollständig nach der Klarstellung in der Porphyrinreihe. Vor allem verfolgte man bei derartigen Reaktionen die Absicht, alle Umsetzungen an allen möglichen Ausgangssubstanzen zu realisieren, damit die Beweisführung über alle Zweifel erhaben war; auch mußte man stets, je nach dem Objekt, mit anormalem Verhalten rechnen.

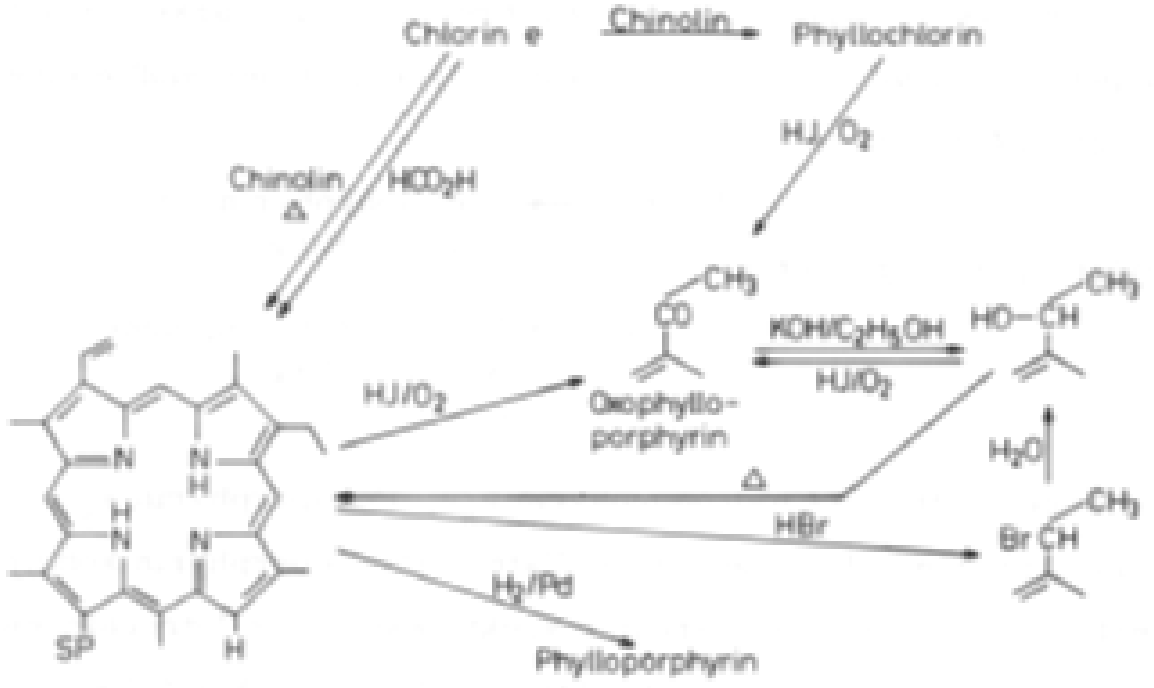



## 15.9. Oxo-Reaktion

Als eine fundamental neue, allgemeine Oxydations-Reaktion zahlreicher grüner Chlorphyllderivate und einiger Porphyrine., deren Mechanismus schwer zu deuten ist, wurde die Behandlung von Chlorinen und Phorbiden mit Eisessig-Jodwasserstoff, auch mit Jod, in der Kälte erkannt (322) (363) (436). Dabei entstehen OxoVerbindungen der Porphyrine, die zunächst als Aldehyde angesehen wurden und sich später als Ketone erwiesen. Da sie Porphyrine sind, kann kein ms-Carbonyl wie bei den Purpurinen vorliegen, Acetylreste dagegen können an ihrer Überführbarkeit in Vinylgruppen und Eliminierbarkeit erkannt werden. Daher mußte eine Vinylgruppe erfaßt sein.



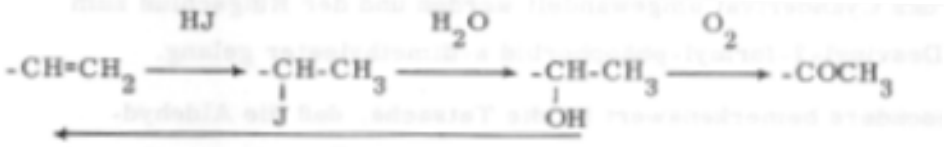

Die Oxoderivate von Chloroporphyrin $e_6$-, Phäoporphyrin $a_5$-, Rhodoporphyrin-, Phylloerythrin-Ester, Phylloporphyrin konnten so erhalten werden, die markante spektroskopische Verschiedenheiten aufweisen. Diese Oxo-Reaktion ließ sich auch auf die b-Reihe übertragen (328) (329). Die synthetische Darstellung von Porphyrinaldehyden (334) zeigte die Unterschiede deutlich auf. Oxophylloerythrin konnte dann durch HBr unter gleichzeitiger Eliminierung der Oxogruppe und Reduktion des Ringcarbonyl in 2-Desäthyl-desoxo-phylloerythrin umgewandelt werden (335), das durch Totalsynthese (352) identifiziert wurde. Damit ist die Oxo-Reaktion als allgemeine Vinylreaktion aufgeklärt. Die Synthese des 2-Desäthyl-pyrroporphyrins und Desäthyl-rhodoporphyrins (346) bestätigte diese Resultate. Am Beispiel des aus Phyllochlorin erhaltenen Oxophylloporphyrins und Vinylphylloporphyrins gelang es, alle Seitenketten-Umwandlungen der Häminreihe anzuwenden (436),




auch die Rückoxydation zur Acetylgruppe. Bemerkenswerterweise tritt hier die Oxo-Reaktion in der Porphyrin-Reihe auf. Auch mit Aluminiumisopropylat gelingt die Reduktion der Acetylgruppe zur Hydroxyäthylgruppe (453).

Diese Reaktionsfolge war vorauszusehen, aber sie zu realisieren ist ein schwieriges Werk und bedeutet eine Bestätigung aller Methoden und der daraus gezogenen Schlußfolgerungen. Erst nach vielfältiger Bearbeitung des Problems der Vinylgruppe, Oxoreaktionen, Übergang grün → rot, wird eine theoretische Deutung versucht (442).

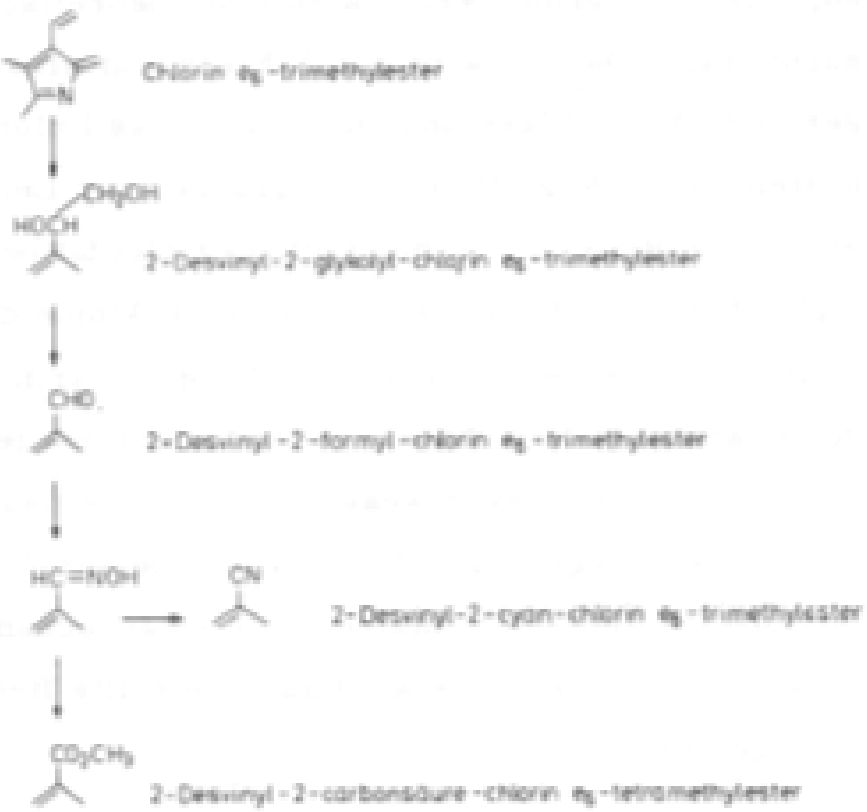
Danach wird durch Eisen und Ameisensäure, weniger glatt durch Eisen und Oxalsäure, das Chlorinund Phorb in System, ohne Angriff der Vinylgruppe, zur Leukostufe reduziert; durch Reoxydation mit Luft oder Oxydationsmitteln werden unter gleichzeitiger Eliminierung der ß-H-Atome des Rings IV, Vinylporphyrine der Chloround PhäoporphyrinReihe gebildet. Eine Mitwirkung von Kohlenoxyd ließ sich nicht feststellen. Bei Anwendung von Zink-Eisessig oder Ameisensäure, Eisen-Eisessig wurde dagegen auch die Vinylgruppe zur Äthylgruppe hydriert und im Endeffekt entstehen die entsprechenden Mesoderivate der Porphyrine. Dies wird auf abgestufte Redoxpotentiale zurückgeführt. Bei der Oxoreaktion konnten jetzt Hydroxyäthylporphyrine als Zwischenstufen isoliert werden,




wonach es sich um eine HJ-Additiou, Hydrolyse und Autoxydation handelt. In der Porphyrinreihe unterbleibt die Oxydation zum Acetyl in der Regel; man erhielt so 2-Oxy-chloroporphyrin $e_6$.

## 15.10. Oxydativer Abbau der Vinylgruppe

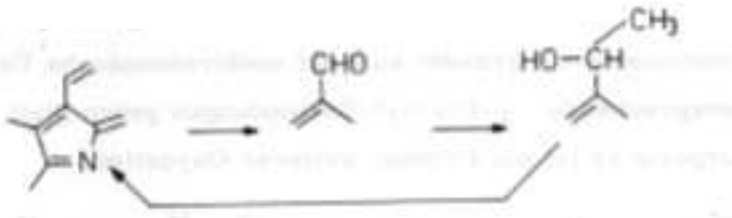
Oxydation der Vinylgruppe in Purpurin 7 hatte zur Tetracarbonsäure, Purpurin 9 geführt (400). Beim Behandeln von Chlorin $e_6$-trimethylester mit Permanganat in wässrigem Pyridin ließen sich auch Zwischenstufen fassen (469).




Bei den Phaophorbiden war dagegen der isocyclische Ring der Angriffspunkt, es entstehen Purpurine. Der Aldehyd konnte auch in das Cyanderivat umgewandelt werden und der Ringschluß zum 2-Desvinyl-2-formyl-phäophorbid a-dimethylester gelang. Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, daß die Aldehydgruppe in 2-Stellung keine spektroskopische Übereinstimmung mit dem isomeren Mesorhodin $g_7$-trimethylester bewirkt, dessen Aldehydgruppe in 3-Stellung steht. Für die Spektren ist also auch die gegenseitige Stellung der Substituenten sehr wesentlich. Behandeln mit Jodwasserstoff führte zum 2-Desäthyl-2-formylchloropornhyrin e6-trimethylester.

Am Pyrophäophorbid a, dessen isocyclischer Ring weniger oxydationsempfindlich ist, gelang die gleiche Oxydation der Vinylgruppe, 2-Glykolylund 2-Pormylderivate wurden isoliert. Dies gelang auch mit Chlorin $e_4$ und Isochlorin $e_4$-dimethylestern und Purpurin 7.

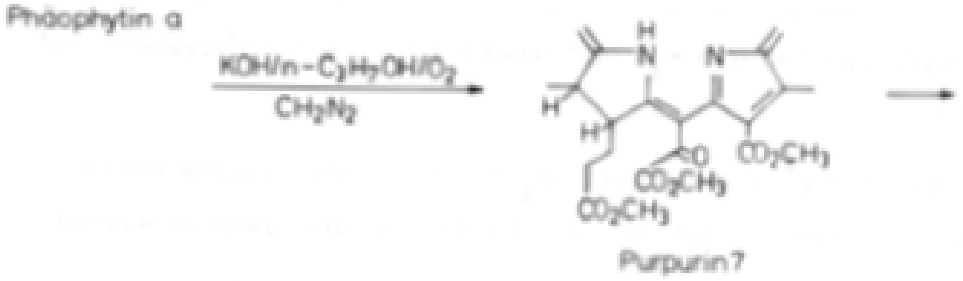
2-Desvinyl-2-formyl-isochlorin $e_4$-dimethylester konnte durch Grignard-Synthese in das α-Oxyäthylderivat übergeführt werden.



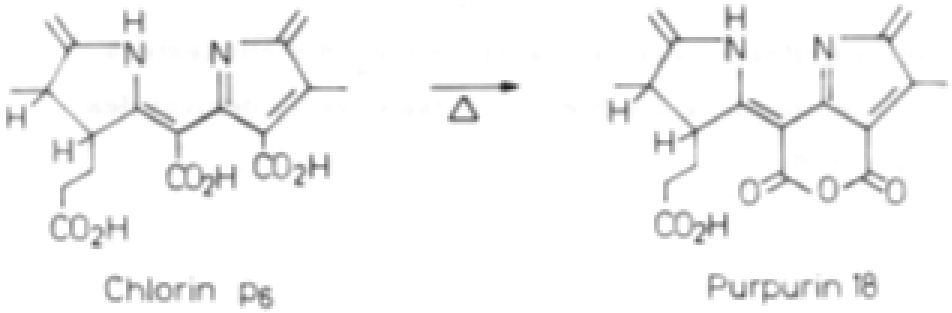

Wasserabspaltung führte dann zur Resynthese des Isochlorin $e_4$-dimethylesters. Auch mit Osmiumtetroxid erhielt man das Glykolylderivat des Pyrophäophorbids.

## 15.11. Die Conant'sche Purpurin-Reaktion

Längere Alkalibehandlung in n-Propanol bei Sauerstoff-Anwesenheit wurde von ihm als Oxydationsprozeß der ms-Substituenten nach Ringöffnung erkannt. Purpurin 7 sollte die folgenden Seitenketten tragen, gibt jedoch kein Oxim.

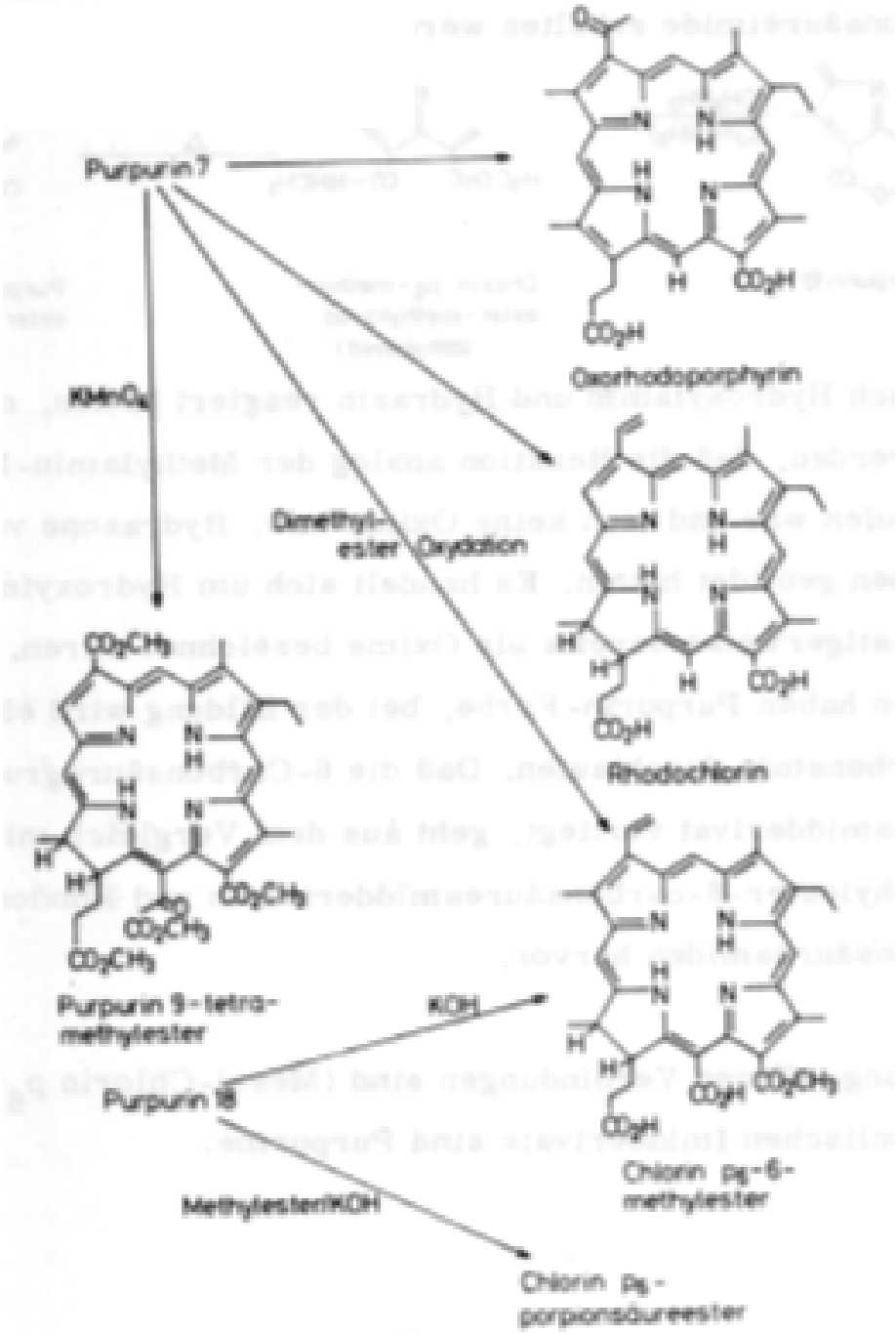



Der Konstitutionsbeweis gründet sich auf spektroskopische Vergleiche, entsprechende γ-Formyl-Verbindungen geben glatt Oxime. Purpurin 18 ist ein Produkt weiterer Oxydation.



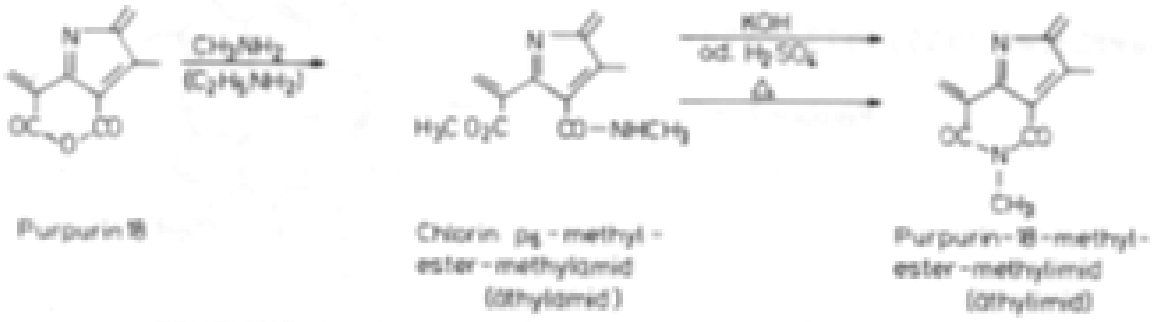

Purpurin 7 ist optisch aktiv (359), besitzt eine Vinylgruppe und wird durch Oxo-Reaktion zu Oxorhodoporphyrin abgebaut, mit Alkoholat verliert es nur die ms-Seitenkette und bildet ohne weitere Veränderung Rhodochlorin = Chlorin f Willstätters (322) (348).

Der oxydative Abbau der 2-Vinylgruppe zur Carboxylgruppe in Purpurin 7 zu Purpurin-9-methylester gelang mit Permanganat (400) (413). Auch der Diazoessigester reagiert (363) (378). Von den Chlorinen zeigt Chlorin $e_6$-trimethylester auch die Purpurin-Reaktion mit Alkali-Sauerstoff, wobei der Ringschluß zum Phäophorbid vorausgeht (455). Auch die Meso-Phorbide und Chlorine lassen sich in Purpurine überführen (325) (377) (398).



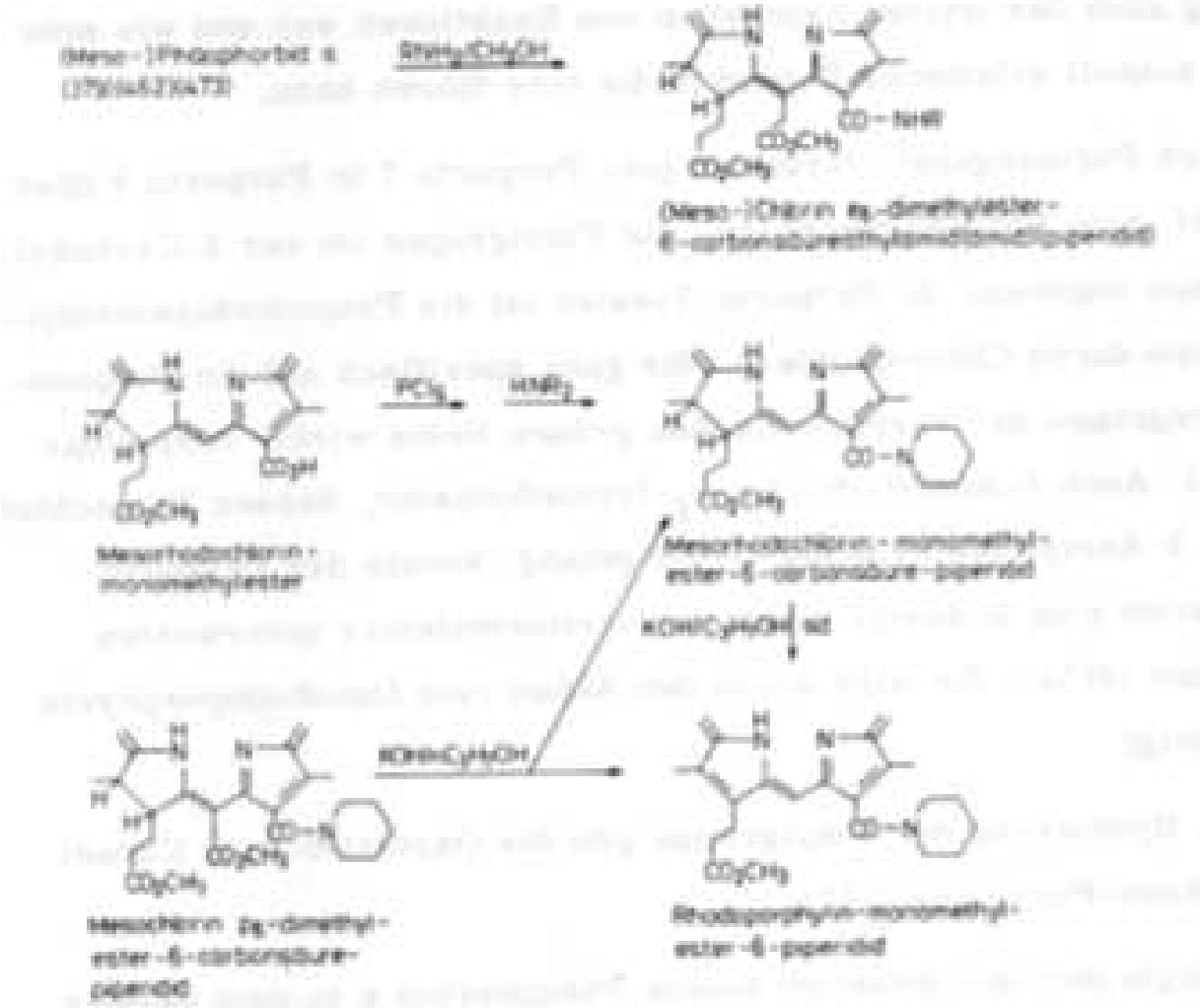

Läßt man Alkali länger einwirken, so geht der oxydative Abbau weiter zu Chlorin $p_6$ (218) (396); der Ester ist rot, das Anhydrid ist daö Purpurin 18 von Conant (irreguläre Nomenklatur), Verbindungen, die bereits L. Marchlewski in Händen hatte. Vom Purpurin 18 und ebenso vom Mesopurpurin 18 konnten Dicarbonsäureimide erhalten werden (462) (473).

Vom Purpurin 18 und ebenso vom Mesopurpurin 18 konnten Dicarbonsäureimide erhalten werden (462) (473).




Da auch Hydroxylamin und Hydrazin reagiert hatten, mußte bewiesen werden, daß die Reaktion analog der MethylaminReaktion verlaufen war und sich keine Oxime bzw. Hydrazone von Carbonylgruppen gebildet hatten. Es handelt sich um Hydroxyimide, die ungünstigerweise bereits als Oxime bezeichnet waren. Die Verbindungen haben PurpurinFarbe, bei der Bildung wird eine grüne Zwischenstufe durchlaufen. Daß die 6-Carbonsäuregruppe als Säureamidderivat vorliegt, geht aus dem Vergleich mit Chlorin $e_6$-dimethylester-6-carbonsäureamidderivaten und Rhodochlorin-6-carbonsäureamiden hervor.

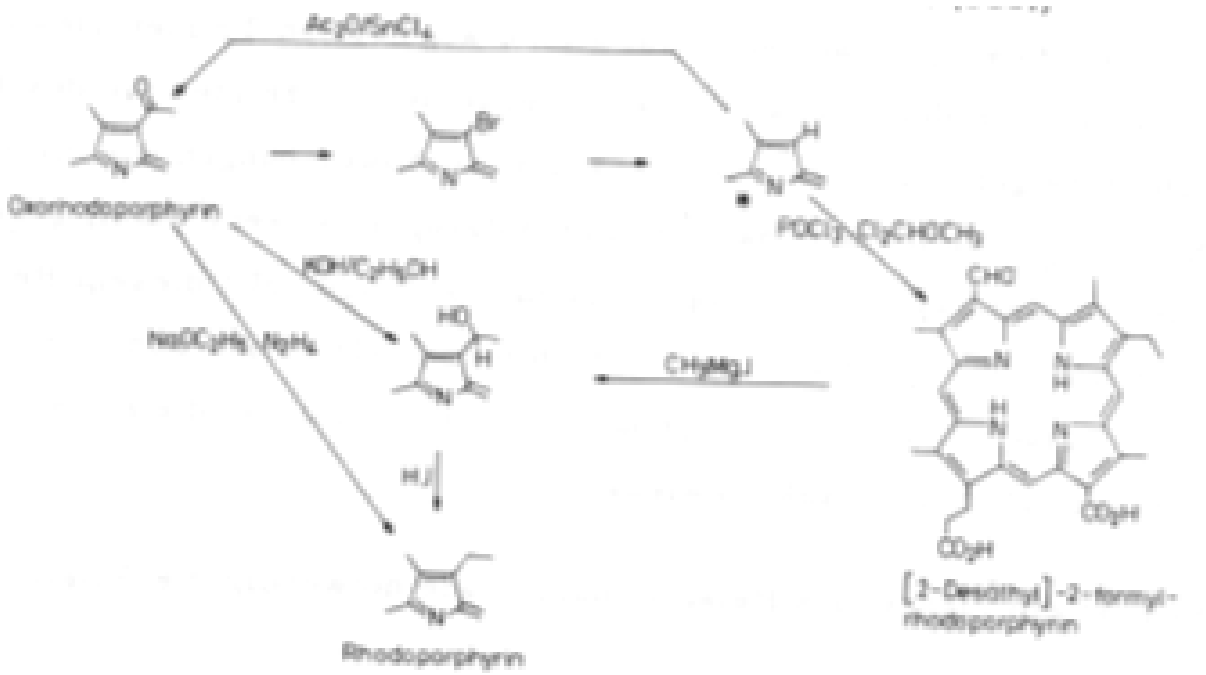
Die Ring-offenen Verbindungen sind (Meso)-Chlorin $p_6$-derivate, die cyclischen Imidderivate sind Purpurine.



Während bei den Säureamiden der Chlorin $e_6$ und der Mesochlorin $e_6$ Reihe die Absorptionsbanden fast gleich wie bei den Trimethylestern waren, sich in der Intensität aber unterschieden, zeigten die des Rhodochlorins ganz ähnliche spektroskopische Abweichungen wie die von Chlorin $p_6$. Die 6-Carbonsäurepiperididgruppe ist sehr stabil gegen konz. Schwefelsäure und propanolische Kalilauge. Mit diesem Reagens konnten nun die Rhodochlorinund Chlorin $p_6$-Derivate zum gleichen Rhodoporphyrin-piperidid abgebaut werden. Damit ist die Konstitution all dieser Derivate exakt bewiesen.

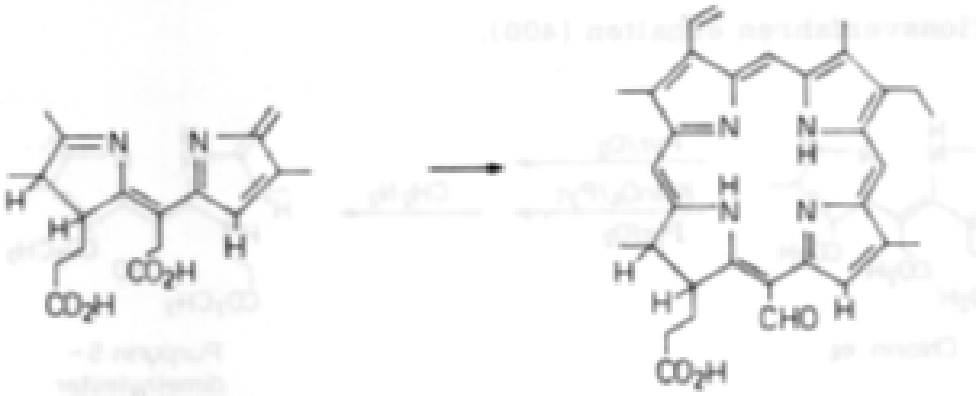
Dies ist ein glänzendes Beispiel dafür, wie notwendig die Aufklä rung auch der letzten Feinheiten von Reaktionen war und wie sehr ein schnell erhobener Befund in die Irre führen kann. Durch Permanganat-Oxydation geht Purpurin 7 in Purpurin 9 über (400), eine Tetracarbonsäure, die Vinylgruppe ist zur 2-Carboxylgruppe abgebaut. In Purpurin-7-ester ist die Propionsäuremethylgruppe durch Chlorophyllase, die ganz spezifisch auf die Propionsäuregruppe der carbocyclischen grünen Reihe wirkt, verseifbar (416). Auch 2-Acetylchlorin $e_6$-trimethylester, dessen Ringschluß zum 2-Acetyl-methylphäophorbid gelang, konnte der Purpurin Reaktion zum 2-Acetyl-purpurin 7-trimethylester unterworfen werden (475a). Sie wird durch den Abbau zum Oxorhodoporphyrin bestätigt.

Nach Hydrierung der Vinylgruppe gibt die Oxydation nach Conant die Meso-Purpurine (377).



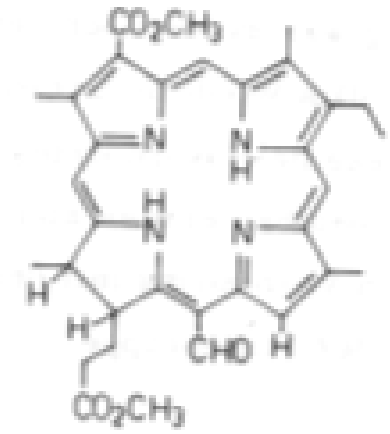

Mit Hilfe der Oxo-Reaktion konnte Phäophorbid a zu dem bereits bekannten (322) Oxorhodoporphyrin abgebaut werden (363), mit dem die skizzierten Reaktionscyclen gelangen. Die gekennzeichnete Des-Verbindung war synthetisch bereits dargestellt (346) und damit identisch. Die Wiedereinführung des Acetylrestes bedeutete .die Totalsynthese des Oxorhodoporphyrins. Von diesem spektroskopisch unterscheidbar erwies sich das 2-Formylporphyrin. Die Reaktionsfolge in Verbindung mit den Synthesen bewiesen endgültig die 2-Stellung der Vinylgruppe.

Das einfachste Purpurin und die Mesoverbindung entstanden durch Oxydation $e_4$ in Pyridin mit Sauerstoff, also nicht nach der Conant'schen Methode (400) (431).



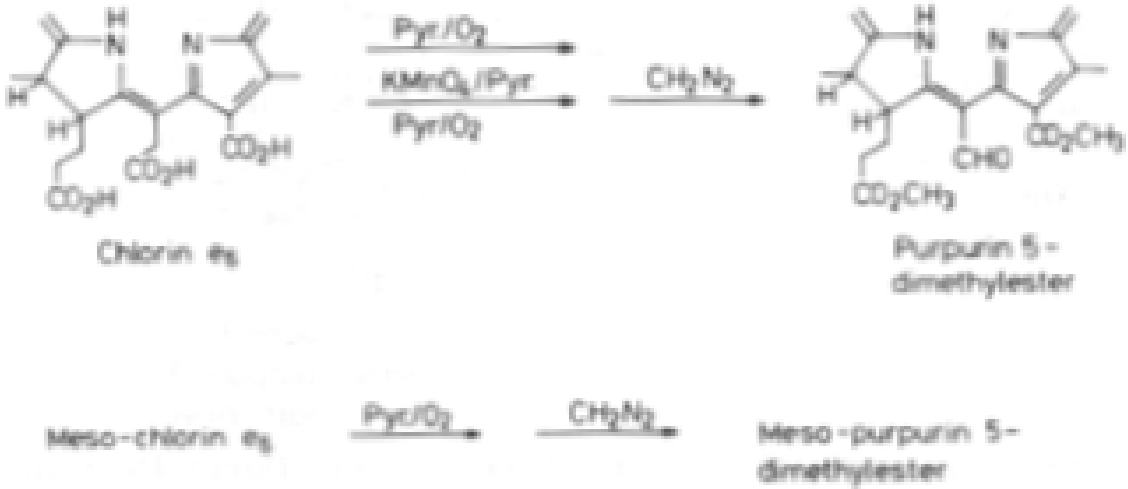
Purpurin 3
Meso-purpurin 3
(Äthyl, statt Vinyl)

Die Oxydation gelingt nicht mit dem Chlorinester. Durch Permanganat-Oxydation konnte die Vinylzur Carboxylgruppe abgebaut werden.



Purpurin 3-(2-desvinyl)-
2-Carbonsäure-dimethylester

Purpurin 5 und Mesopurpurin 5 werden durch verschiedene Oxydationsverfahren erhalten (400).




## 15.12. Die Willstätter-Stoll'sche Phasenprobe

Die Bedingungen des Auftretens markanter Farberscheinungen von Chlorophyll-Lösungen mit Alkalien, die bereits Molisch beobachtet hatte, konnten von Willstätter und Stoll genau erkannt werden.

Werden Lösungen von Chlorophyll, der Chlorophyllide und Phäophorbide in Äther mit konz. methanolischer Kalilauge unterschichtet, so gehen die Farbstoffe (a + b) zunächst mit brauner Farbe in die alkalische Sicht über, die Lösung wird dann bald rein grün: Phasenprobe. Bei den reinen Verbindungen der a-Reihe ist die intermediäre Verfärbung gelb. Bei denen der b-Reihe rot (Mischfarbe braun = braune Phase). Farbstofflösungen, die längere Zeit an der Luft gestanden waren, zeigen die Phasenprobe nicht, sie gehen sofort mit grüner Farbe ins Alkali. Spuren von Säure bewirken bereits Ausbleiben der „Allomerisation" genannten Veränderung.

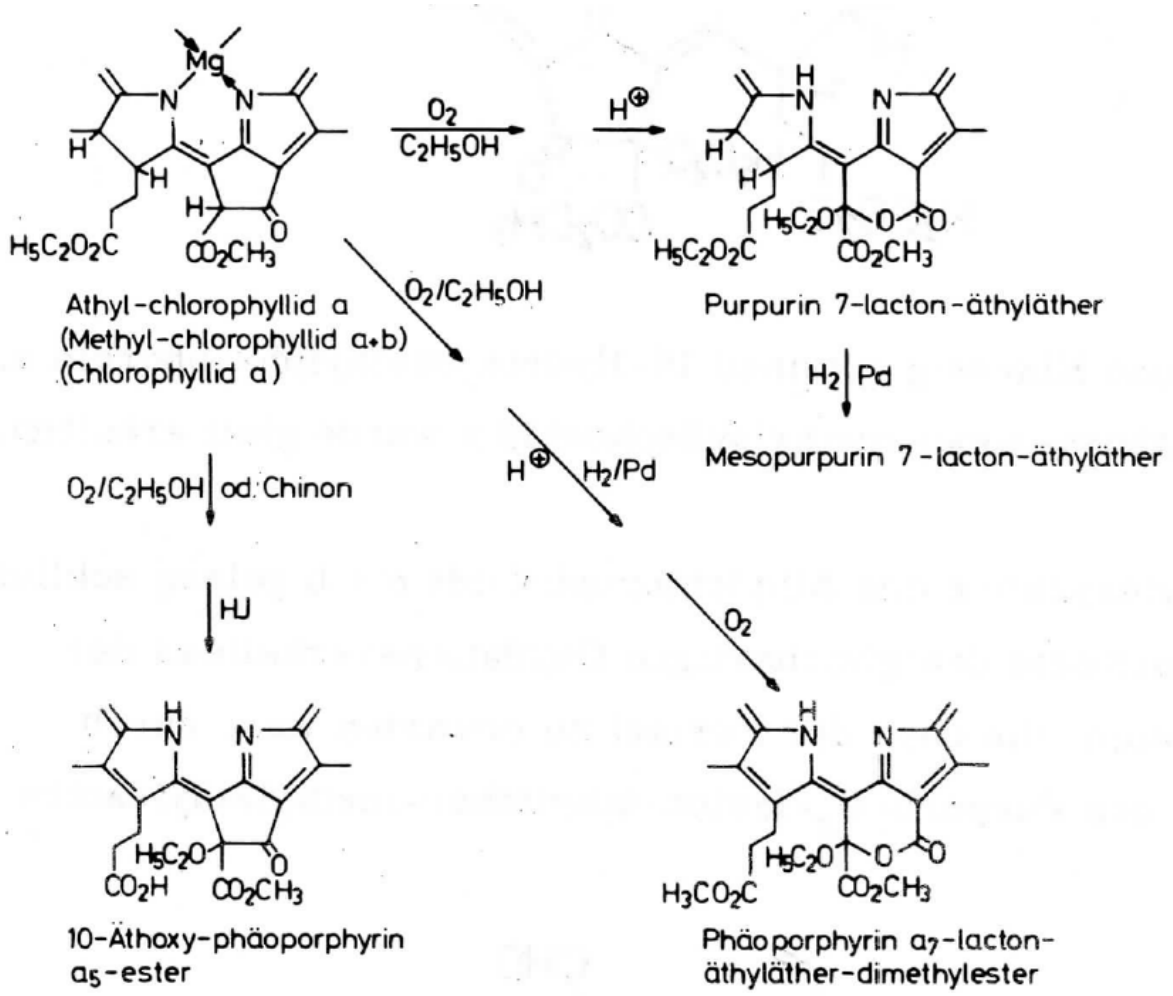
Eine exakte Deutung der Vorgänge war erst möglich, nachdem die Formeln der Chlorophylle und ihrer nahe stehenden Derivate weitgehend ermittelt waren. Die braune Phase ist eine Folge der alkalischen Spaltung des isocyclischen Rings und der Enolisierung der Carbonylgruppe (455). Der Allomerisationsvorgang ist eine Autoxydation, wie J. B. Conant (J. B. Conant, E. M. Dietz, C. F. Bailey und S. E. Kamerling, J. Amer. chem. Soc. 53, 2389 (1931)) erkannte. Die weiteren Einzelheiten, insbesondere der Angriffsort des Sauerstoffs und die genauen Bedingungen, wurden nach eingehender Bearbeitung geklärt.

Diese Autoxydationen führen nur unter ganz bestimmten Bedingungen zu definierten Reaktionen, sonst verlieren die Präparate ihre Kristallisationsfähigkeit, da offenbar sehr komplexe Gemische entstehen.

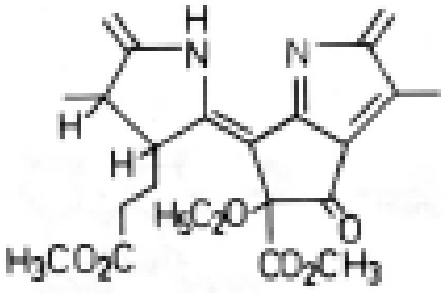
Willstätter und Stoll erkannten, dass es für die Erforschung der Chlorophylle entscheidend wichtig war, „Allomerisation" zu vermeiden.

Einer der wichtigsten Befunde Conants war der Nachweis, dass bei der Verseifung des Purpurin 7-esters Oxalsäure abgespalten wird, woraus auf eine Glyoxylsäure-Seitenkette in ms-Stellung geschlossen werden konnte, da derartige Reaktionen bei β-Substituenten nicht bekannt waren. Als Endprodukt entstand Rhodoporphyrin.

Der Verlauf der Autoxydation von Äthylchlorophyllid, die Phasenprobe, konnte durch Isolierung der entsprechenden Verbindungen wie folgt klargestellt werden (486) (488), in Ergänzung früherer Versuche (326). Bemerkenswert ist, dass das komplex gebundene Mg für die Aktivierung wesentlich ist. Um die Reaktionsprodukte zu isolieren zu können, musste es durch Säurebehandlung eliminiert werden, da die Salzsäurefraktionierung unvermeidlich war. Als Zwischenstufe kann ein 10-Hydroperoxyd angenommen werden.



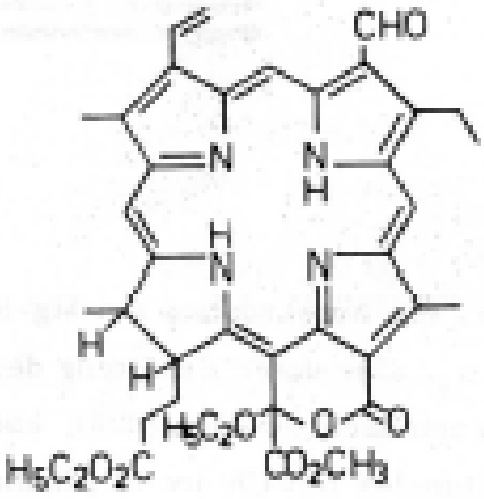

Während es gelungen war, die Autoxydation am Mg-Komplex zum 10-Äthoxyphäoporphyrin $a_5$, also unter Erhaltung des carbocyclischen Rings spektroskopisch nachzuweisen (326), konnte der Methylphäophorbid-Zn-Komplex mit Chinon in Äthanol, mit Jod und ebenso mit Sauerstoff, unter Erhaltung der β-H-Atome, zum 10-Äthoxymethylphäophorbid a oxydiert werden.



In Aceton und Eisessig entstand 10-Hydroxymethylphäophorbid a.

Auch in 10-Äthoxy-meso-methylphäophorbid a wurde glatt erhalten.

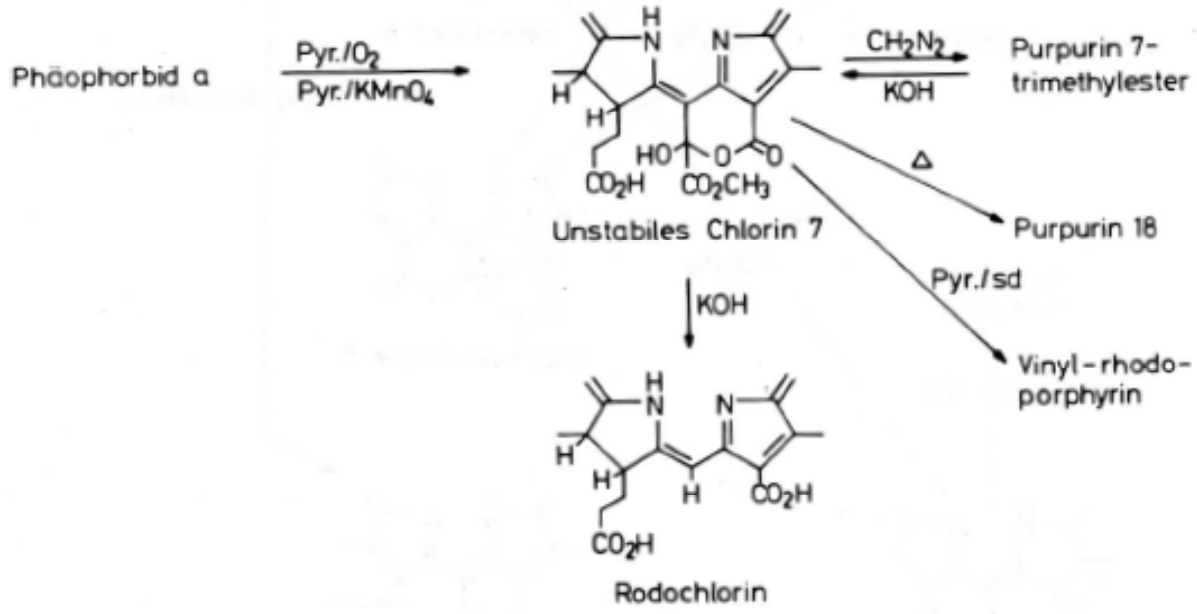
Bei der Autoxydation des Äthylchlorophyllids a + b gelang schließlich der Nachweis des gleichartigen Oxydationsverhaltens der b-Komponente, die nach der Formel zu erwarten war, durch Isolierung des Purpurin $b_8$-lacton-äthyläther-methyläthylesters (488).



## 15.13. Unstabile Chlorine

Die von Willstätter beobachtete braune Phase bei der Alkalibehandlung von „unversehrten" Chlorophyllderivaten mit isocyclischem Ring hängt eng zusammen mit der Conant'schen Purpurin-Reaktion. Hier wurden auch oft grüne Farbstoffe beobachtet, die sich bei Isolierungsversuchen veränderten und völlig verdarben, „unstabile Chlorine", wie sie Willstätter genannt hatte.

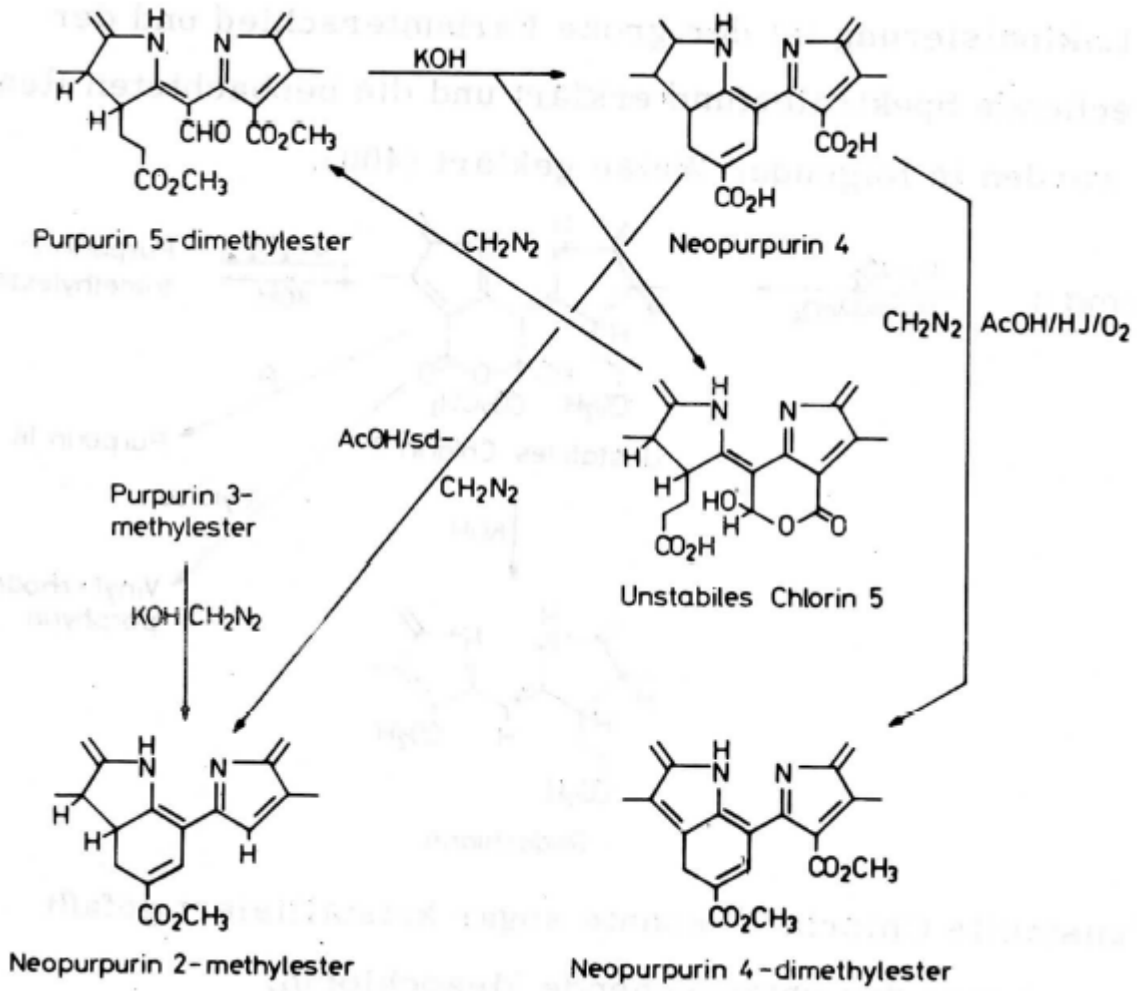
Purpurine 7 vermag ein solches „unstabiles Chlorin" zu bilden, durch Laktonisierung ist der große Farbunterschied und der entsprechende Spektralbefund geklärt und die beobachteten Reaktionen wurden in folgender Weise geklärt (400).



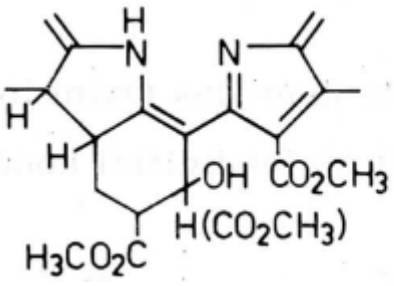

Das „unstabile Chlorin 7“ konnte sogar kristallisiert gefasst werden, ebenso das entsprechende Mesochlorin.

## 15.14. Neopurpurine

Behandelt man Purpurine, die ms- Formylgruppe tragen, mit verdünnter, nicht konzentrierte methanolischer Lauge, so findet Aldolreaktion, Crotonisierung und Ester-Verseifung statt zu den roten Neo-purpurinen. Ihre Absorptionsspektren sind von denen der Purpurine unterscheidbar, verraten aber ein ähnliches Bauprinzip; wie bei den synthetischen Rhodinen, liegen carbocyclische 6-Ringe vor (431) (437), mit einer Doppelbindung in Konjugation zum Chromophor.




Neopurpurine 4 wird mit Jodwasserstoff zum Neoporphyrin 4 isomerisiert, während beim entsprechenden Neopurpurin 2 aus Purpurin-3-methylester (ohne $CO_2CH_3$ in 6-Stellung) die Porphyrin-Isomerisierung nicht gelang. Das nicht veresterte Neopurpurin 4 decarboxyliert bereits in siedendem Eisessig zu Neopurpurin 2, dessen Bildung aus Purpurin 3 für die Konstitution beweisend ist. Das entsprechende Meso-neopurpurin 4 entstand analog aus Mesopurpurin 5 und bei der katalytischen Hydrierung der Vinylverbindung, wobei bis zur Leukostufe hydriert wird, aber ohne Absättigung der cyclischen Doppelbindung (438). Durch sehr vorsichtiges Behandeln der Purpurin-5- und -7-ester mit Alkali konnten auch die theoretisch zu erwartenden Hydroxyverbindungen ohne Verseifung gefasst werden (438).



Isopurpurin-5-dimethylester
Isopurpurin-7-trimethylester ($CO_2CH_3$)

Die Isopurpurine sind, infolge des Fehlens der konjugierten, isocyclischen Doppelbindung, grün mit Chlorinspektrum und isomer mit den Ausgangspurpurinen. Während unstabile

Chlorine bereits durch Diazomethan zu Purpurinestern gespalten werden, werden Isopurpurine durch dieses Reagens nicht verändert. Purpurin 3 bildet kein Isopurpurin, sondern nur Neopurpurin 2, die Carbomethoxygruppe in 6-Stellung ist zur Erhaltung der Hydroxygruppe notwendig.

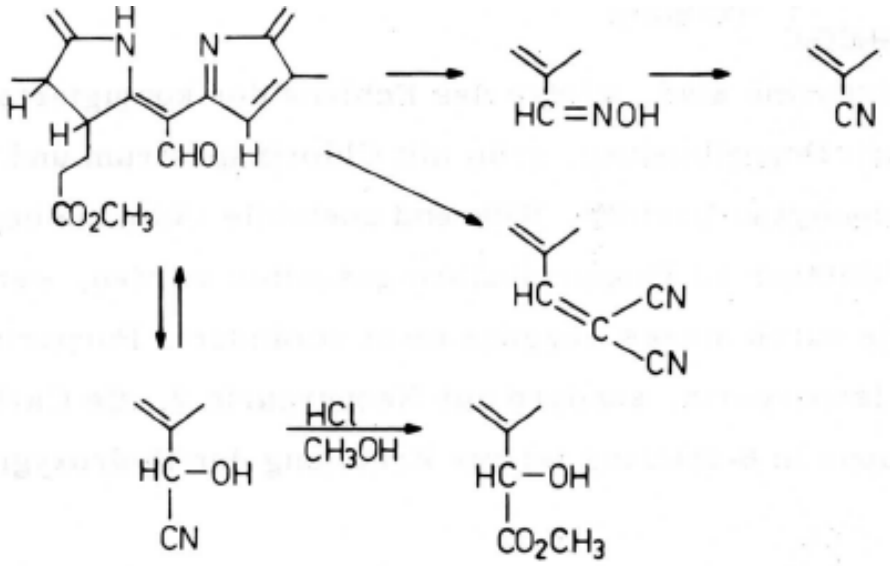
Beim Isopurpurin 7 gelingt es andererseits nicht, beim Verseifen auch Wasser abzuspalten zum Neopurpurinsystem, was durch sterische Effekte erklärt wird. Statt dessen bildet sich unstabiles Chlorin 7. Bei Isopurpurin 5 wird Neopurpuin 4 neben unstabilem Chlorin 5 gebildet.

In Purpurin 3 und 5 bleiben beim Kochen mit starkem methanolischen Kali Vinylgruppen erhalten, während die Formylgruppen abgespalten werden; durch Abbau entstehen:
2 Vinylpyrroporphyrin und 2-Vinyrhodoporphyrin (445).

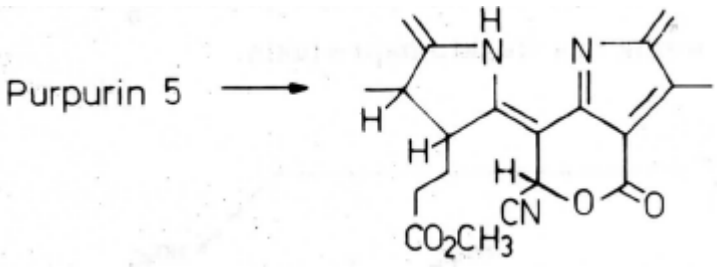
In der Kälte wurde dagegen 2 Vinyl-γ-formylpyrroporphyrin gebildet, mit schwächerem Alkali entstanden die Neopurpurine.

Das Reaktionsverhalten ist danach in hohem Grade von allen Substituenten und den speziellen Bedingungen der Reaktion abhängig.

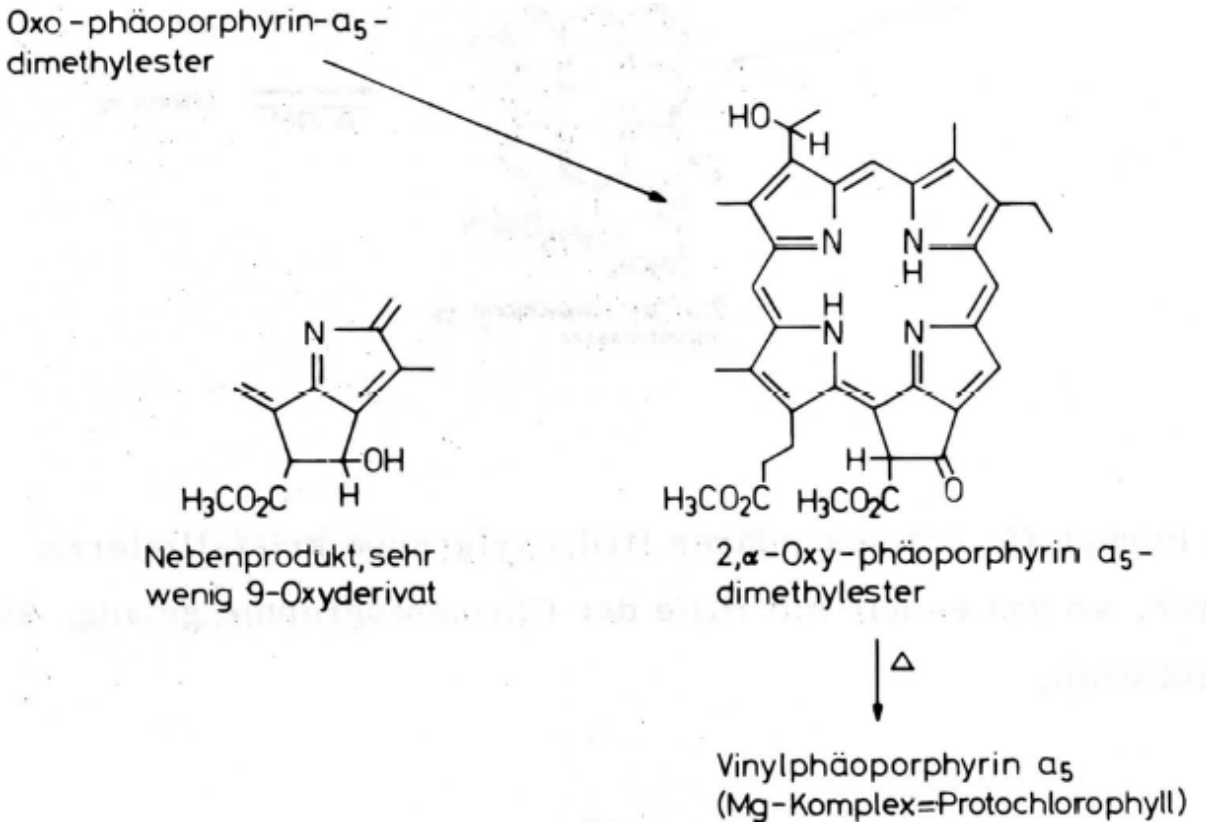
Die γ-Formylgruppe in Purpurin 3 konnte über das Oxim in das sehr stabile γ-Nitril übergeführt und mit Malondinitril kondensiert werden.




Die Cyanhydrin-Reaktion gelingt ebenfalls. Im Fall des Purpurin 5 beteiligt sich die 6-Methoxycarbonylgruppe.

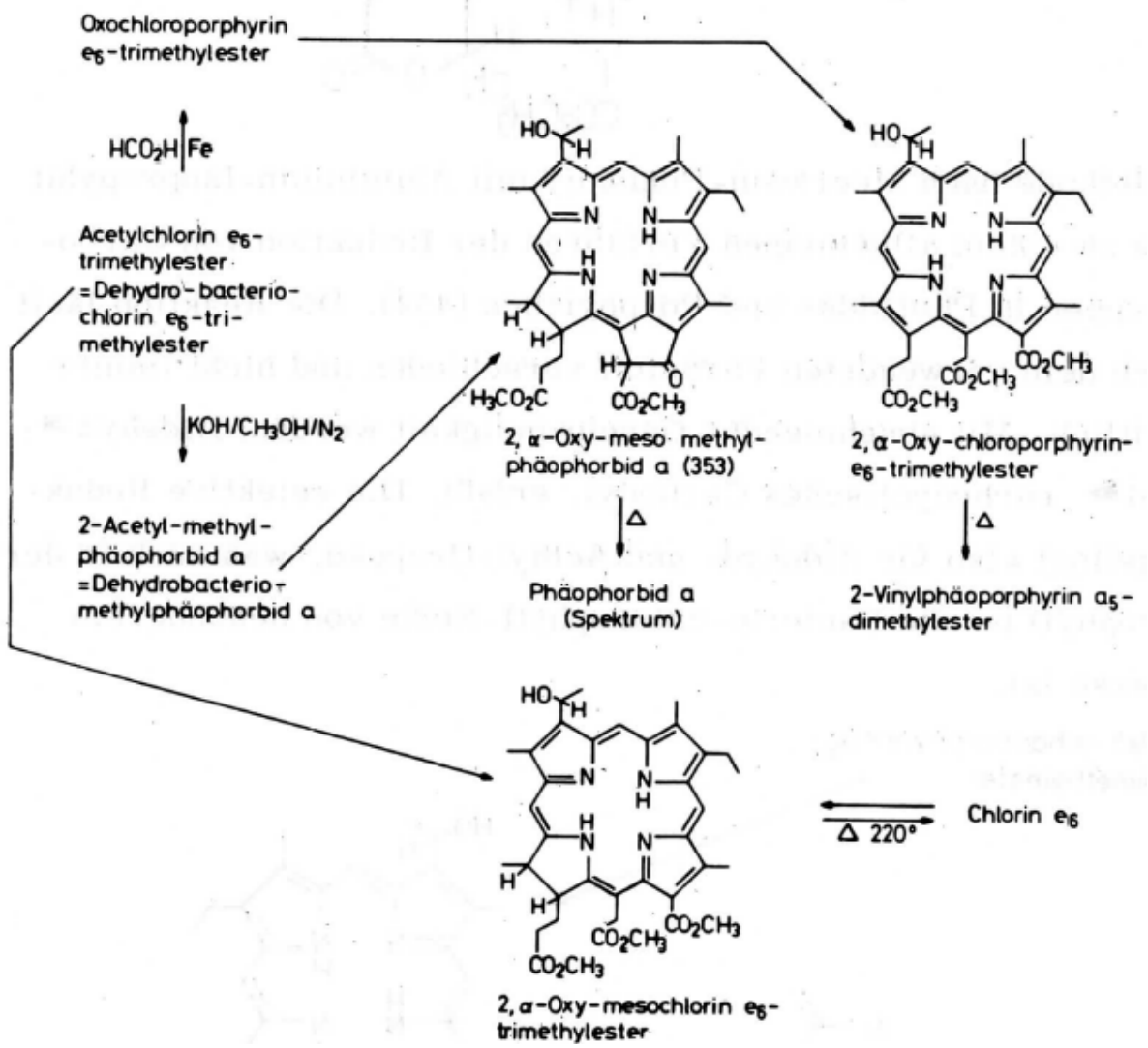


Die Methode nach Meerwein-Ponndorf mit Aluminium-Isoprophylat führte zu einem allgemeinen Verfahren der Reduktion von Carbonylgruppen in Phorbiden und Porphyrinen (453). Die Reaktion läuft je nach dem verwendeten Farbstoff verschieden und nicht immer einheitlich. Mit abnehmender Geschwindigkeit werden:Aldehyd >Acetyl carbocyclisches Carbonyl, erfasst. Die selektive Reduktion gelingt also für Aldehyd- und Acetyl-Gruppen, was auch in der Chlorophyll b- und Bacterio-chlorophyll-Reihe von besonderem Interesse ist.




Auch der Übergang:

Phäoporphyrin zu 9-Oxy-desoxo-phäoporphyrin $a_5$-dimethylester ergab nur sehr wenig des Reaktionsprodukts.




Alle Farbstoffe mit sekundärer Hydroxylgruppe kristallisieren schwer, so dass es nur mit Hilfe der Chromatographie gelang, sie zu isolieren.

# 16. Chlorophyll b

Chlorophyll b ist lebhaft grün, die Mg-freien Derivate sind dagegen, zum Unterschied von denen der a-Reihe, rotbraun bis blaustichig rot.

Die Reaktionen von Derivaten der b-Reihe (auch O. Warburg hat sich wegen der vermuteten Beziehung zu seinem Atmungsferment an der Erforschung beteiligt), vor allem des Phäophorbids b und Rhodins $g_7$ (die trotz abweichender Farbe der grünen Reihe zugehören), weisen viele Ähnlichkeiten mit denen der a-Reihe auf, aber sie verlaufen noch weniger glatt und geben sehr geringe Ausbeuten infolge von Nebenreaktionen, die zur Zerstörung der Hauptmenge führen (304). Daher wurde die b-Reihe erst dann intensiv bearbeitet, nachdem für die Abkömmlinge von Chlorophyll a gute Methoden und theoretisch klare Ergebnisse geschaffen waren. Der alkalische Abbau erbrachte wichtige Gemeinsamkeiten; die Bildung von Rhodo-, Pyrro- und Phylloporphyrin, die nur in geringen Mengen entstanden waren, bewies die gleichen Substituenten.

Conant und Warburg war der Carbonylgruppen-Nachweis am Phäophorbid b durch Oximbildung gelungen. Erst nach und nach stellte sich heraus, dass 2 Carbonylgruppen vorhanden waren (304), ein Dioxim wurde zuerst von Stoll und Wiedemann gewonnen.

Als Sitz der Carbonylgruppe kam eine ms-Brücke oder der Propionsäurerest in Betracht, denn bei der Totaloxydation war keine Hämatinsäure zu finden, aber auch kein Methyläthylmaleinimid (344). Auch die Jodwasser-Reduktion hatte nur sehr wenig Hämopyrrol und Hämopyrrolcarbonsäure ergeben (219) (344).

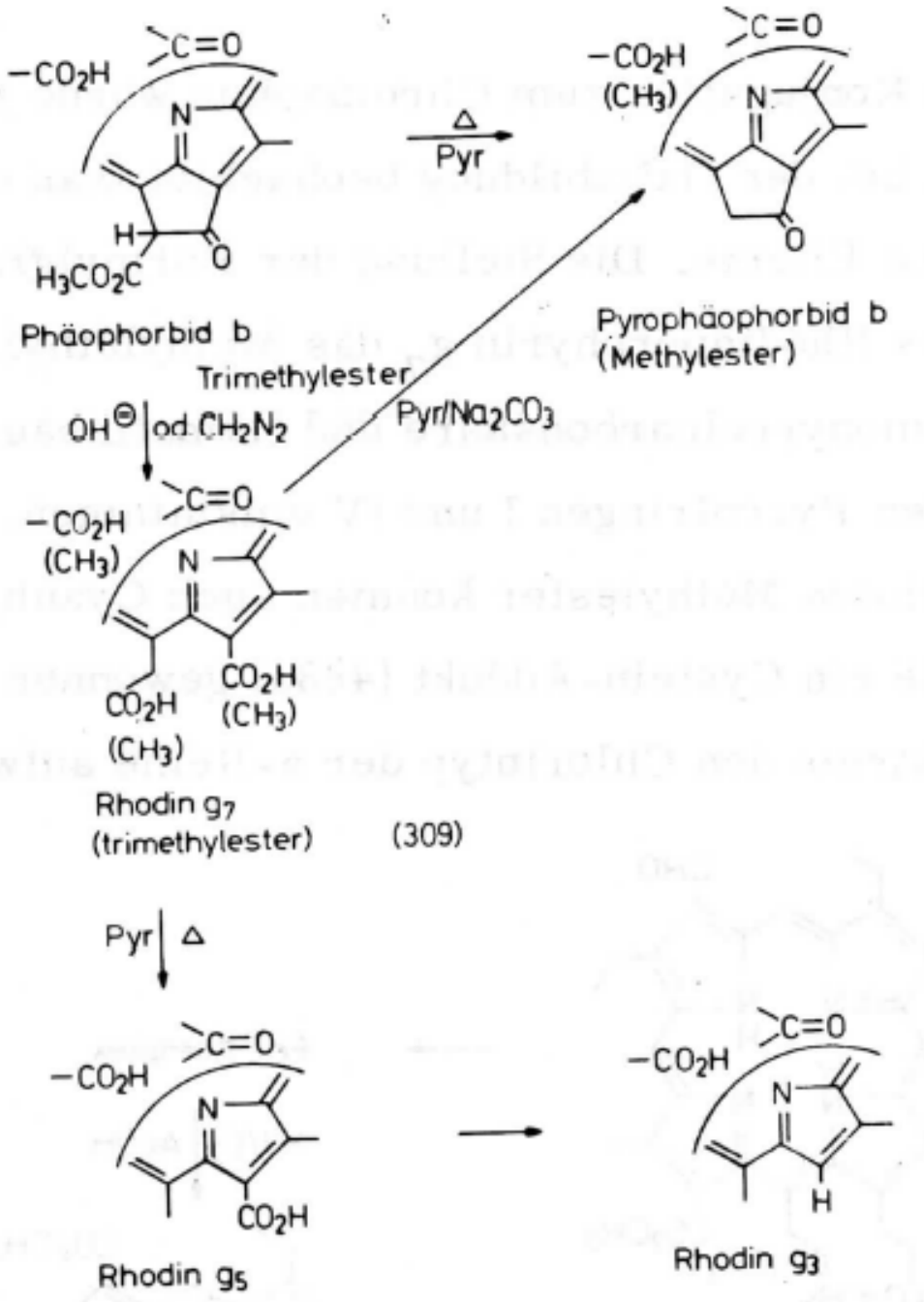
Schließlich ergab sich, dass sich die Formylgruppe der b-Derivate rasch und vollständig mit Ketonreagenziuen umgesetzt (304) (309), während die zweite Carbonylgruppe langsam reagiert, so dass Dioxime (A. Stoll und E. Wiedemann, Helv. chim. acta 17, 456 (1934)) zunächst nicht erhalten wurden. Auch Porphyrine der b-Reihe, wie z. B. Rhodinporphyrin $g_3$, bilden Oxime.

Alle Wege und Irrwege zur Aufklärung der Struktur sollen hier nicht erwähnt, vielmehr nur die entscheidenden Befunde aufgezählt werden. Der Mangel an Substanz trat oft erschwerend und einschränkend in Erscheinung, so dass nicht überall Klarheit herrscht.

Die Salzsäurezahlen der Farbstoffe der b-Reihe liegen stets höher als entsprechend der a-Reihe, dies ist, ebenso wie die starken spektroskopischen Unterschiede, eine Wirkung der Carbonylgruppen. Empfindliche Vinyl- und Formylgruppen erwiesen sich als Ursache für die Nebenreaktionen. Nach und nach konnten aus Rhodin $g_7$ und Phäophorbid b immer mehr Abbauprodukte, vor allem auch Porphyrine in völliger Analogie zu den a-Verbindungen erhalten werden.

In der „grünen“, wie auch der „roten“ (Porphyrin) Reihe mussten diese Beweise erbracht werden.

Zunächst war die Analogie des isocyclischen Rings und dessen Spaltung dem Beweis zugänglich (304) (309).

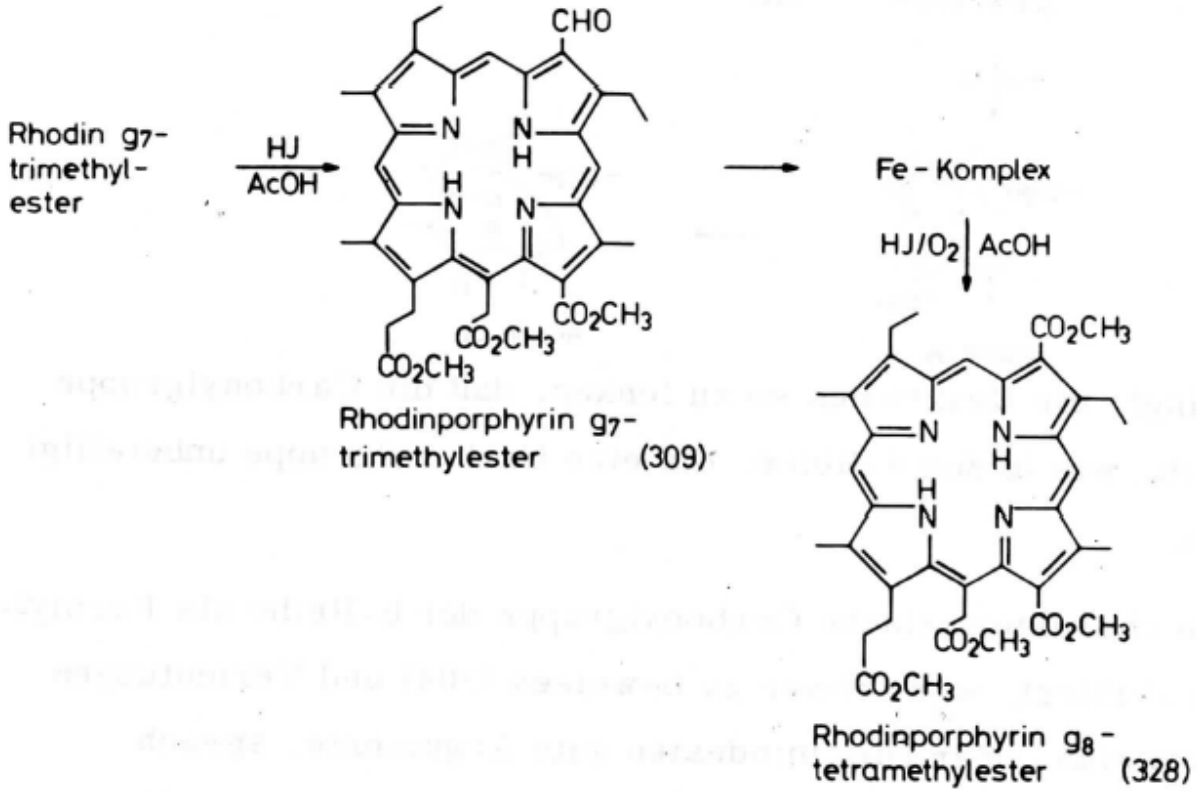



Es gelingt, die Reakionen so zu lenken, dass die Carbonylgruppe und auch, wie in der a-Reihe, die eine Carboxylgruppe unbeteiligt bleiben.

Daß die charakteristische Carbonylgruppe der b-Reihe als Formylgruppe vorliegt, war schwer zu beweisen (304) und Vermutungen ohne Beweise, oder zum mindesten gute Argumente, sprach H. Fischer meist nicht aus. Sie wurden zunächst am Ring IV angenommen (382) (329), dann in der 3-Stellung des Ring II nachgewiesen (344), als man sie zur Carboxylgruppe oxydieren und auch in Nitril überführen konnte (335) (347).

Auch Oxymethylen in Konjugation zum Chromophor wurde in Betracht gezogen, denn bei der Oximbildung beobachtet man erhebliche spektroskopische Effekte. Die Stellung der Formylgruppe folgte daraus, dass aus Rhodinporphyrin $g_7$ das Methyläthylmaleinimid, aus $g_8$ die Hämopyrrolcarbonsäure und Hämatinsäure erhältlich waren, die den Pyrrolringen I und

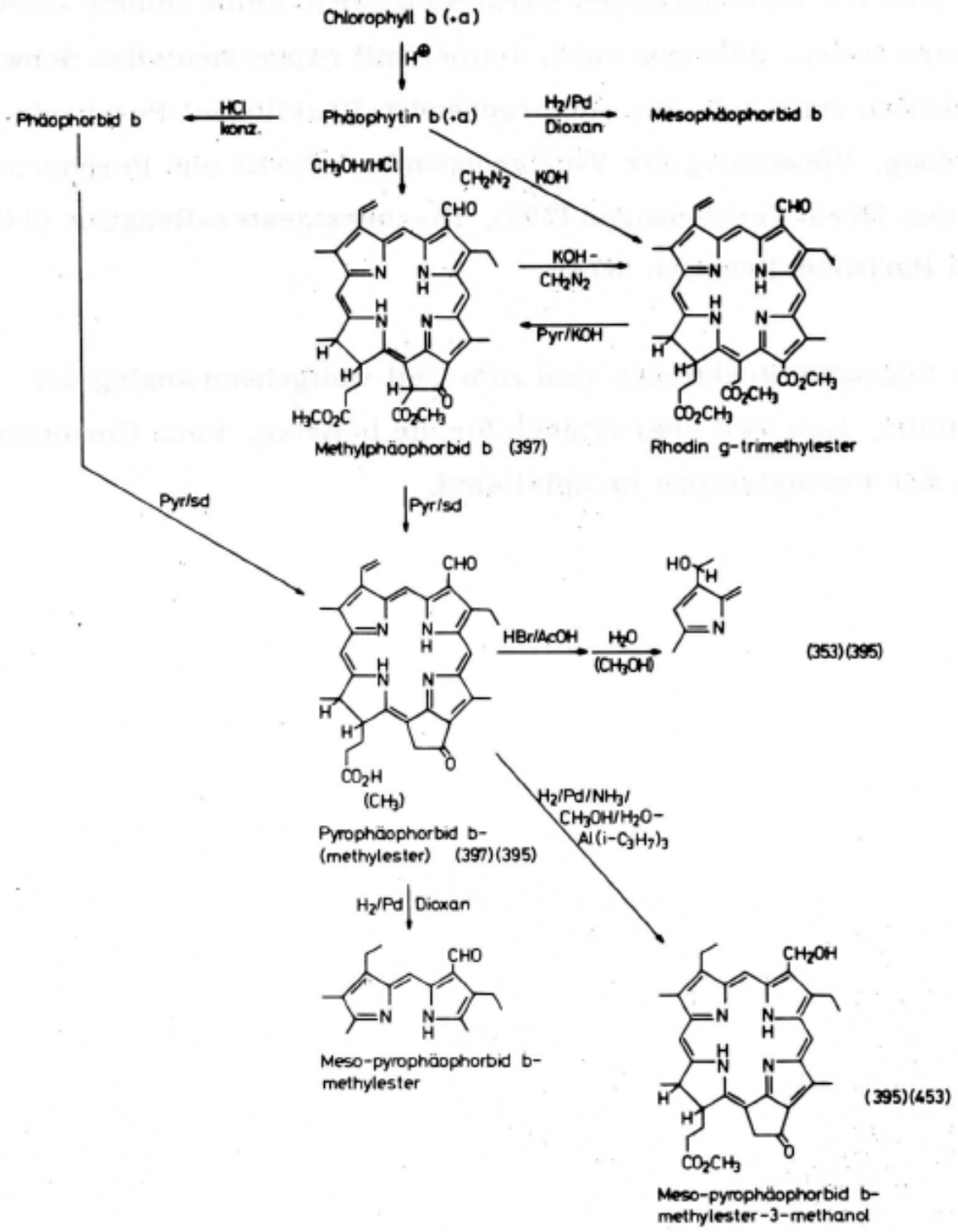
IV entstammen. Vom Phäophorbid b und seinem Methylester konnten auch Cyanhydrin und Acetal (304) sowie ein Cystein-Addukt (488a) gewonnen werden, deren Farbe und Spektrum den Chlorintyp der a-Reihe aufweist.



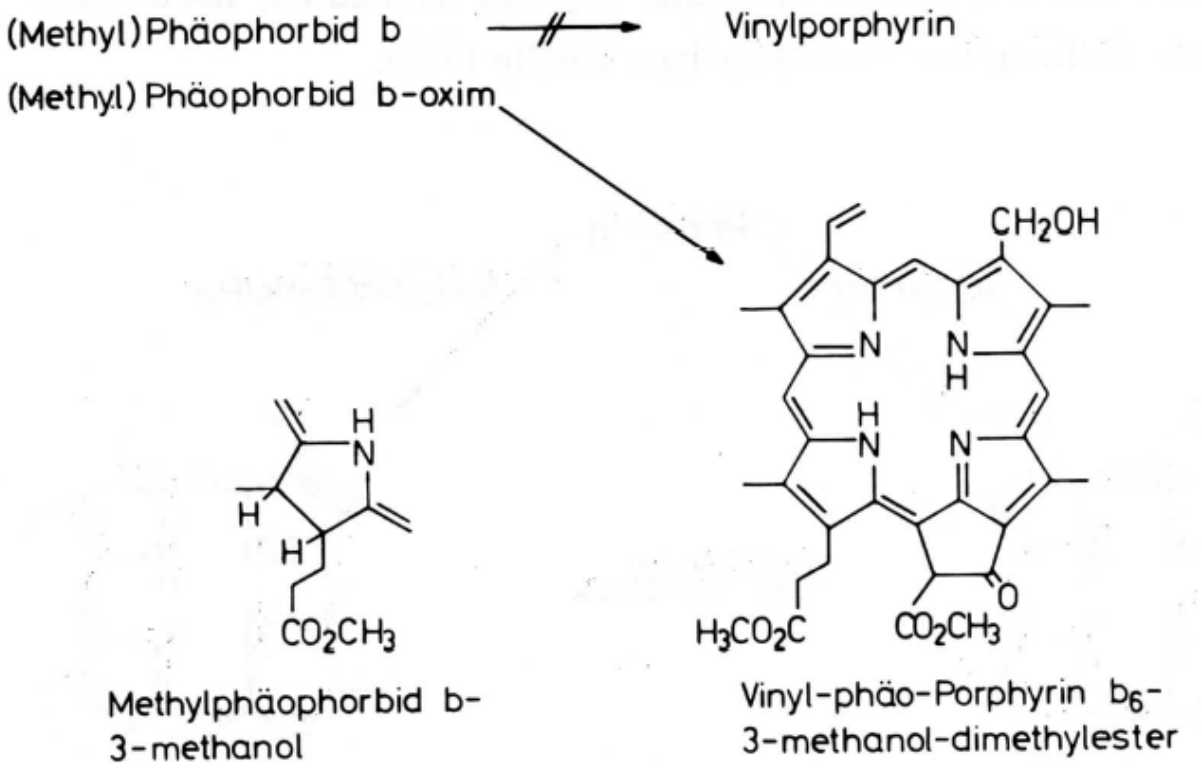

Carboxylgruppen wurden stets durch ihre Ester bestätigt.

Da jetzt die formelmäßigen Parallelen zur a-Reihe immer klarer zutage traten, gelangen auch, immer mit experimentellen Schwierigkeiten verknüpft, die entsprechenden Reaktionen: Porphyrin-Bildung, Umsetzung der Vinylgruppen bei Rhodin und Porphyrin zu den Meso-Verbindungen (395), Diazoessigester-Reaktion (348) und Purpurin-Reaktion (374).

Die folgenden Reaktionen sind zum Teil weitgehend analog der a-Reihe, zum Teil aber typisch für die b-Reihe, wenn Umsetzungen der Formylgruppe im Spiel sind.




Vinylporphyrine der b-Reihe konnten nach der bewährten Ameisensäure-Eisen-Methode nicht erhalten werden. In einem Fall gelang aber die Reaktion, indem man vom Oxim ausging (422).



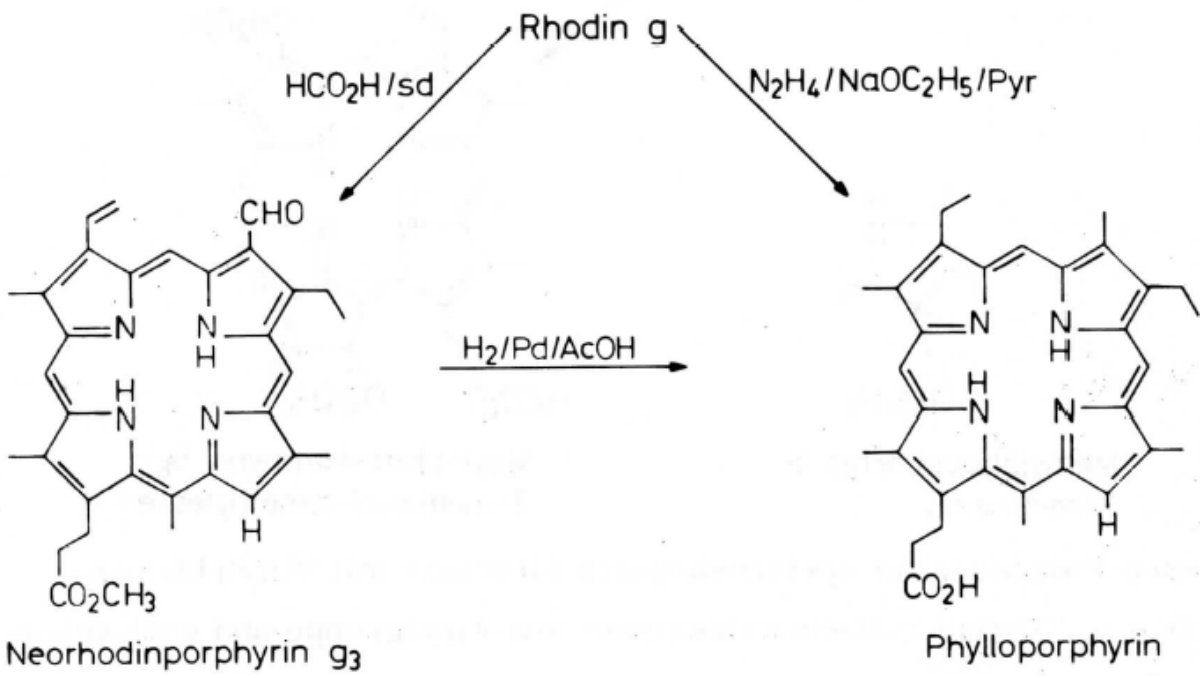

Methylphäophorbid b-3-methanol

Vinyl-phäo-Porphyrin $b_6$-3-methanol-dimethylester

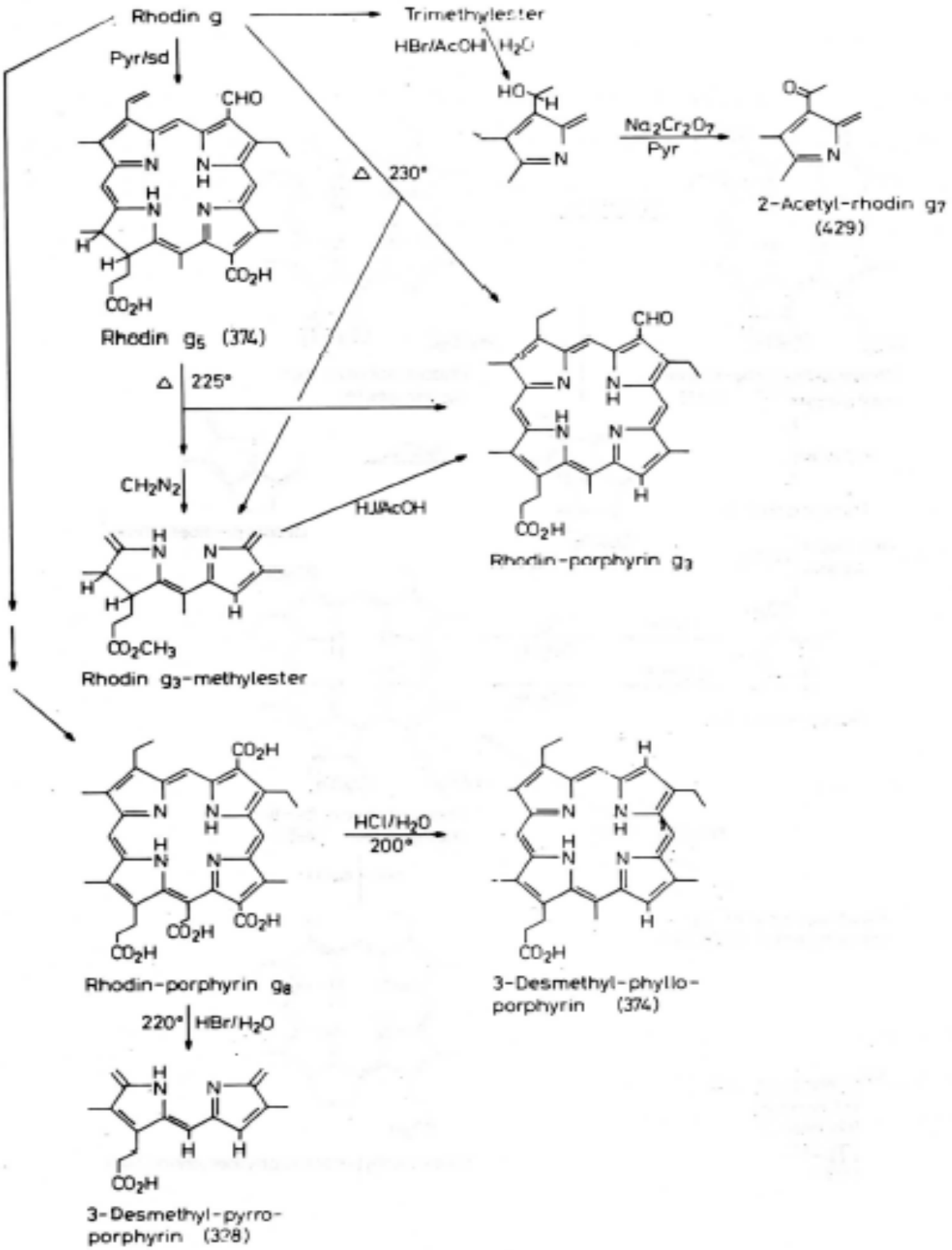
Dieses Porphyrin ist spektroskopisch identisch mit Vinylphäoporphyrin $a_5$. Grüne 3-Methanolderivate mit Vinylgruppen und cyclischer Ketogruppe waren mit Aluminiumisoprophylat zu erhalten (453).

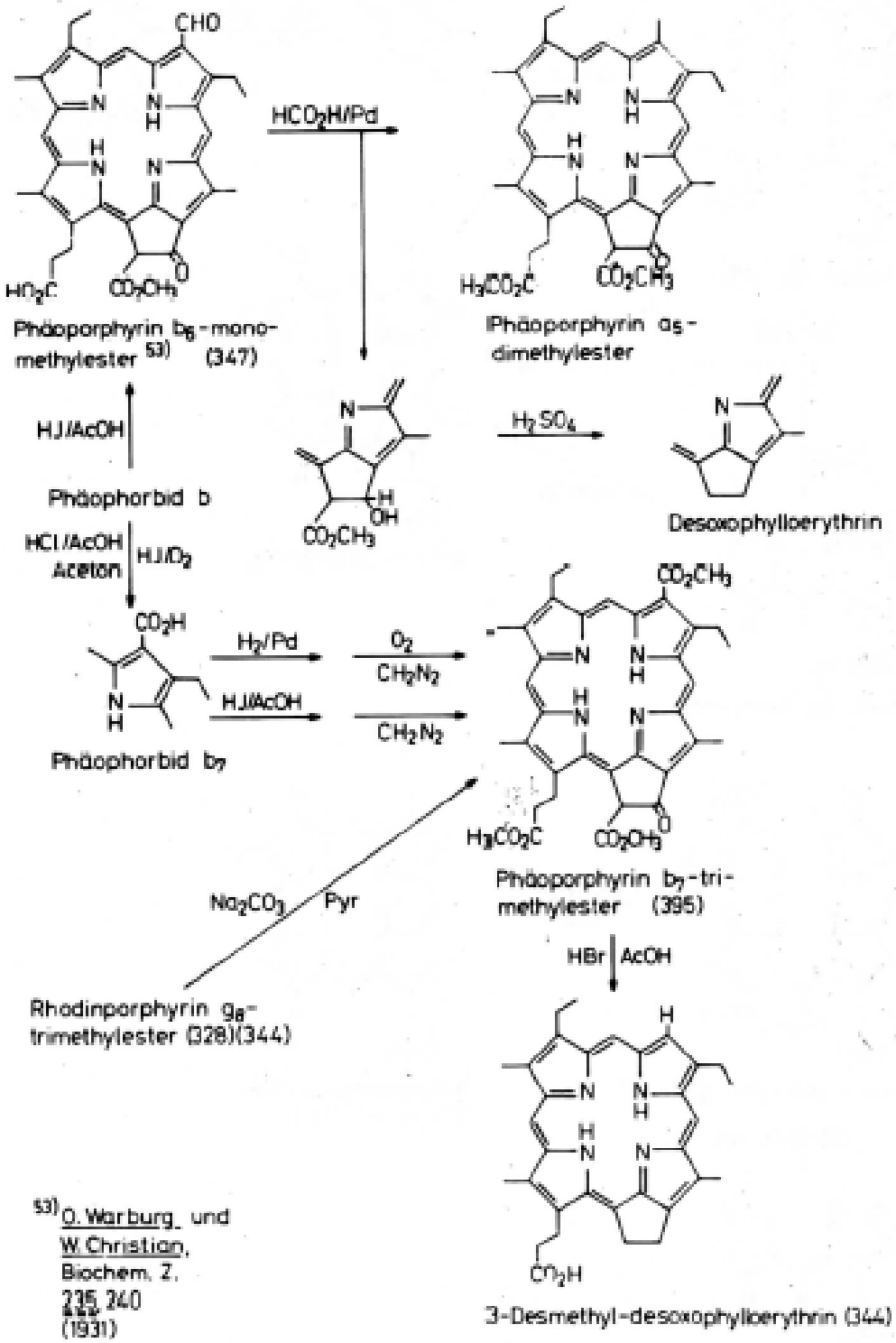
Die Hydrierung in Dioxan erfasst nur die Vinylgruppe, unter anderen Bedingungen auch die Aldehydgruppe, die zum Hydroxymethylderivat, das ein Spektrum der Phäophorbid a- und Chlorin a-Reihe aufweist, reduziert wird. Langsam wird auch die Ketogruppe zur Alkoholgruppe reduziert.

Besonders wichtig war auch die Reduktion der Formylgruppe zu Methyl, um den Substituenten zu bestätigen, denn der alkalische Abbau hatte die bekannten Porphyrine nur mit minimaler Ausbeute ergeben. Die Reaktion gelang dann in guten Ausbeuten, noch bevor man die Stellung der Formylgruppe kannte (329).




Auf ähnliche Weise gelang auch der gesuchte Übergang von Verbindungen der Chlorophyll b- zur a-Reihe (347), eine wichtige Bestätigung aller Konstitutionsaufklärung.

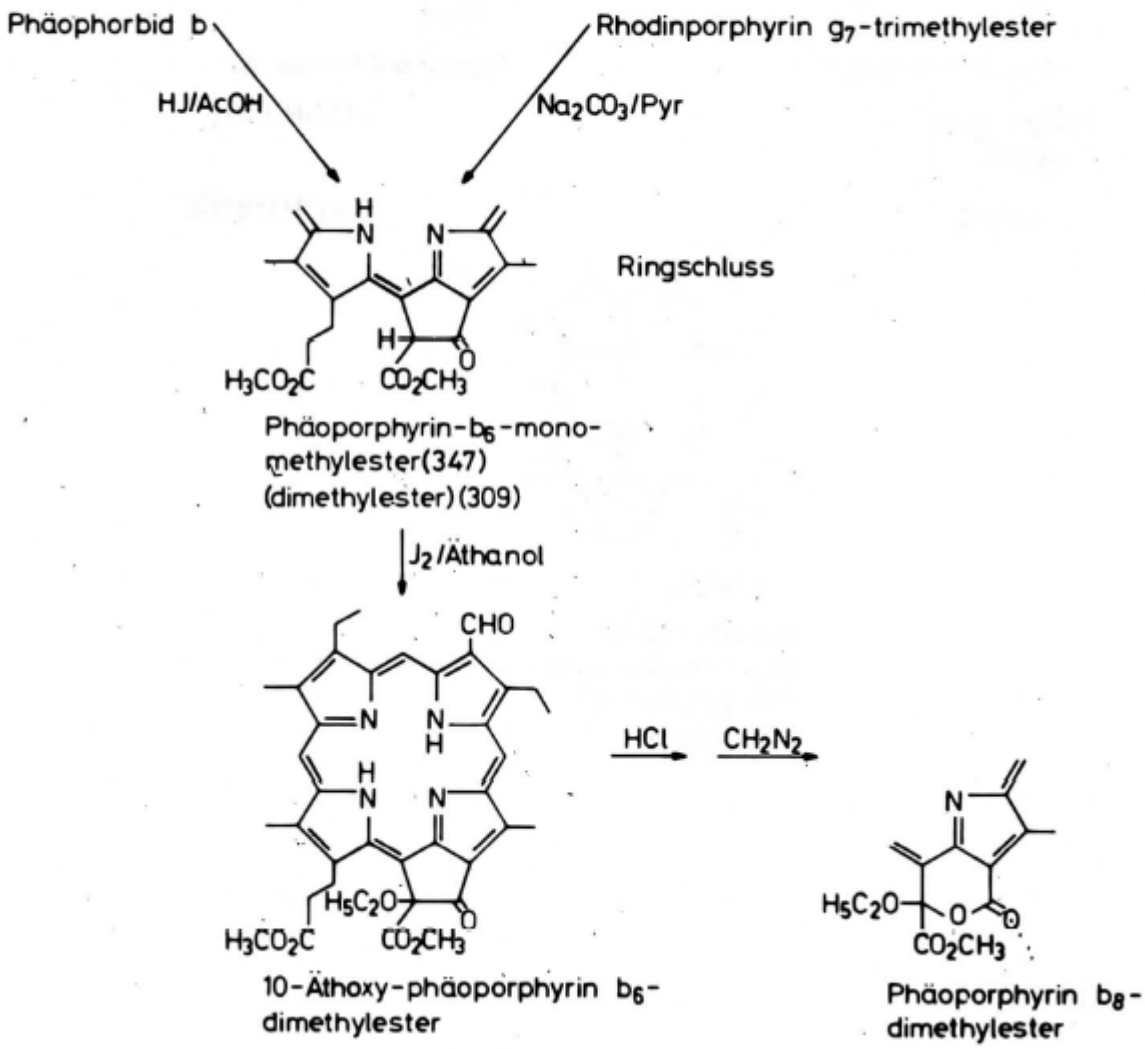

Rhodin g
Trimethylester
HBr/AcOH/H2O
Pyr/sd
Na2Cr2O7
Pyr
2-Acetyl-rhodin g7
(429)
Δ 230°
Rhodin g5 (374)
Δ 225°
CH2N2
H2/AcOH
Rhodin-porphyrin g3
Rhodin g3-methylester
HCl/H2O
200°
Rhodin-porphyrin g8
220° HBr/H2O
3-Desmethyl-phyllo-porphyrin (374)
3-Desmethyl-pyrro-porphyrin (378)



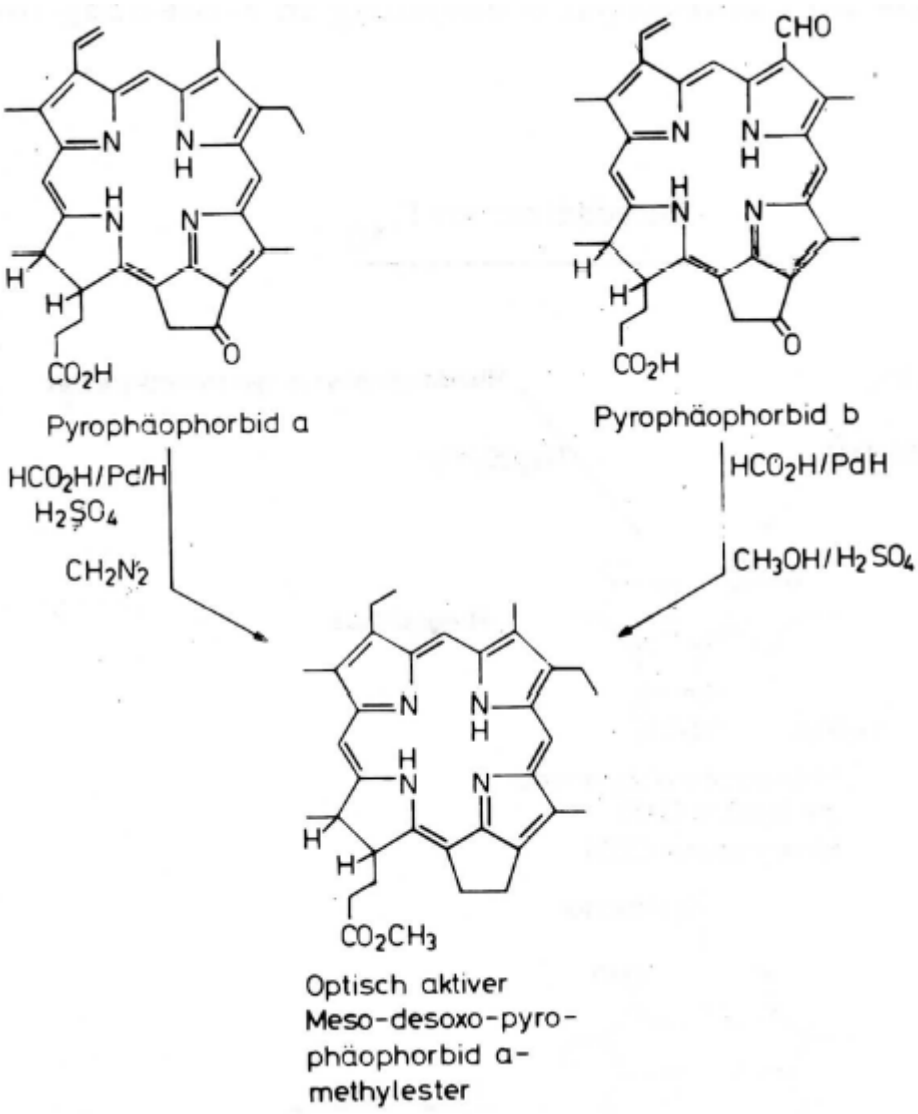

53) O. Warburg und W. Christian, Biochem. Z. 235, 240 (1931)

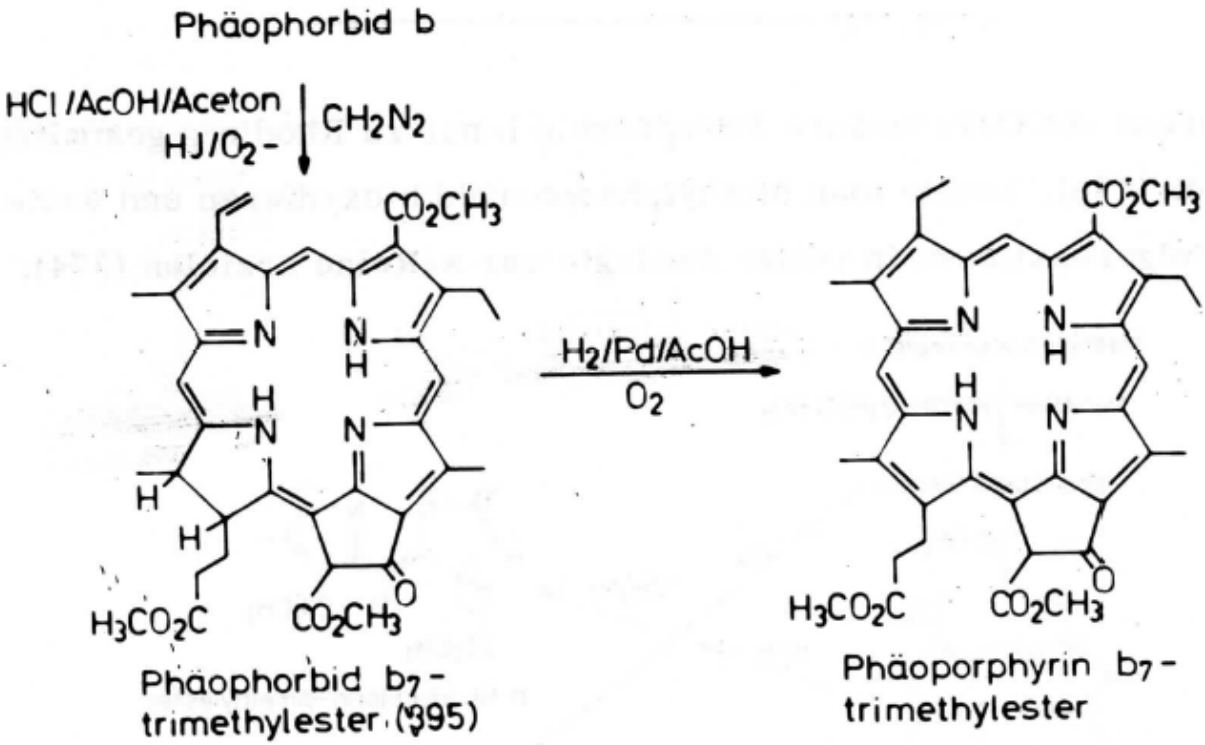
Die Struktur des 3-Desmethyl-desoxo-phylloerythrins wurde durch Synthese (335) (352) bestätigt und damit wiederum die Stellung der Formylgruppe im Chlorophyll b endgültig in 3-Stellung festgelegt.

## Oxydation an $C_{10}$

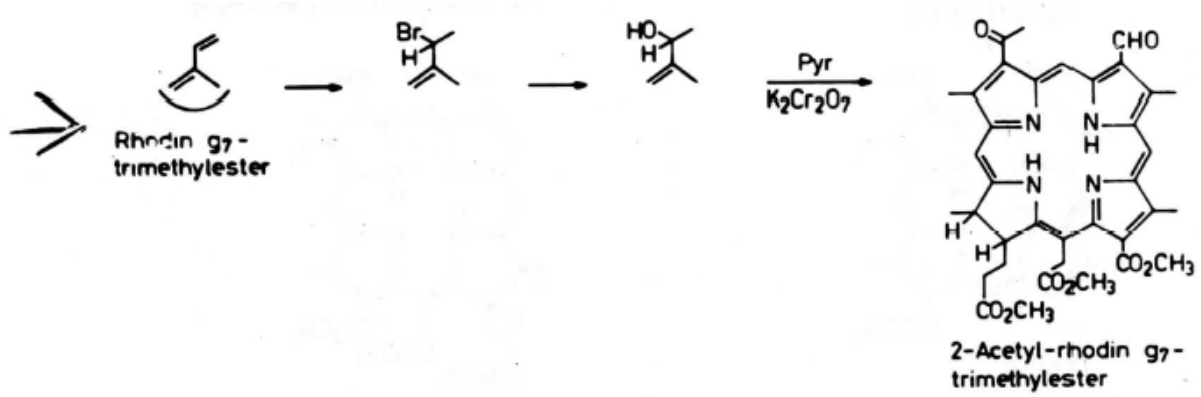



Der folgende Übergang bekräftigt den Zusammenhang mit der Chlorophyll a-Reihe besonders eindrucksvoll (473) (476):


CHO
Pyrophäophorbid a
Pyrophäophorbid b
HCO2H/Pd/H
H2SO4
CH2N2
HCO2H/PdH
CH3OH/H2SO4
Optisch aktiver
Meso-desoxo-pyro-
phäophorbid a-
methylester

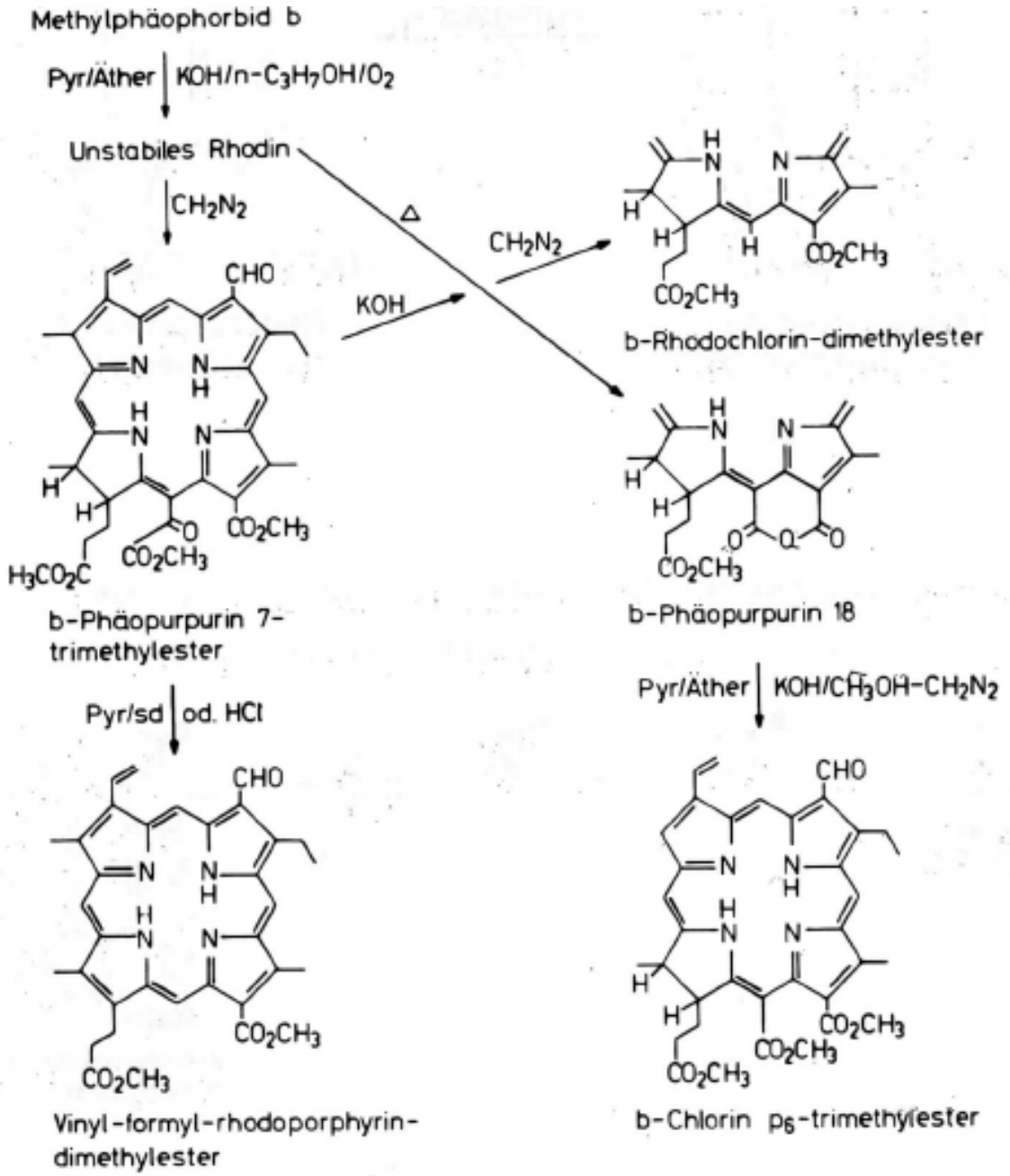


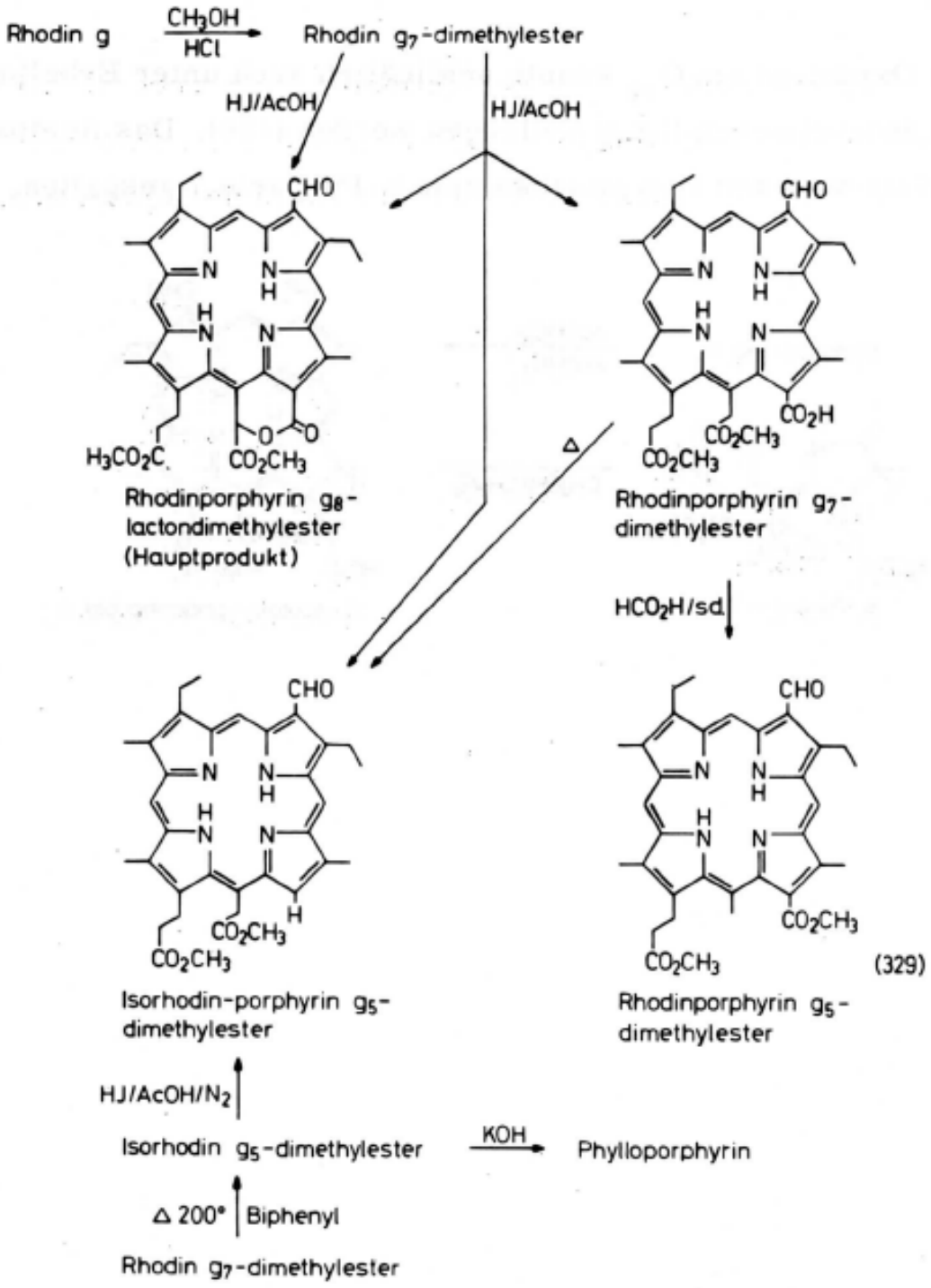

Unter Erhaltung des Rhodin-Zustandes konnte auch, wie in der a-Reihe, Vinyl- in Acetyl- übergeführt werden (429).



## 16.1. Purpurin-Reaktion in der b-Reihe

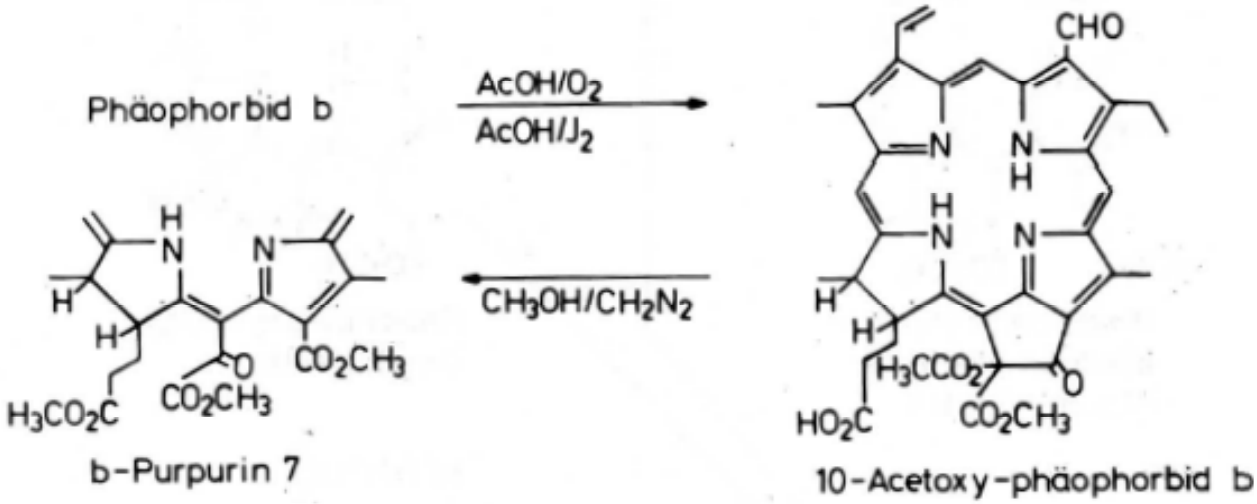
Während die Carbonsäure Phäophorbid nur zu Rhodin g gespalten wurde (430), konnte man Methylphäophorbid b oxydieren und weitere Folgereaktionen in voller Analogie zur a-Reihe erzielen (374).






Die Oxo-Reaktion der a-Reihe, Vinyl → Aceyl, ließ sich nicht auf die b-Reihe übertragen. Statt dessen wird, je nach den Bedingungen, mit HJ/$o_2$ und dem angewendeten Derivat, das $C_{10}$ -Atom oder die Formylgruppe oxydiert.

Die Oxydation am $C_{10}$ konnte schließlich auch unter Erhaltung des isocyclischen Rings vollzogen werden (496). Das Acetoxyderivat wird mit Diazomethan zum b-Purpurin 7 gespalten.

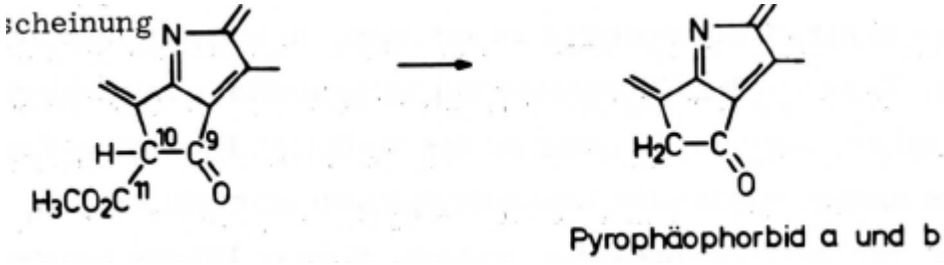



## 16.2. Optische Aktivität des Chlorophylls

Die Möglichkeit einer optischen Aktivität des Chlorophylls war seit langem erwogen worden, aber die Nachweismethoden waren unzulänglich (262) (279) (291). Bereits 1927 – 1928 hatte ich Modell-Versuche durchgeführt, um den Dimethyläther des Hämatoporphyrins in aktive Komponenten zu zerlegen, in (203) ist dies angedeutet. Zwar wurden Chininsalze mit verschiedener Löslichkeit erhalten, aber die Messung an den isolierten Porphyrin-Fraktionen mussten mit labilen Leukoporphyrinen versucht werden, die man mit Natriumamalgamen erhielt. Sichere Effekte konnten nicht nachgewiesen werden (A. Treibs und P. Dieter, Liebigs Ann. Chem. 513, 65 (134)).

A. Stoll und E. Wiedemann (Helv. Chim. Acta 16, 309 (1933)) gelang es, mit monochromatischem Licht schwache Linksdrehung nachzuweisen, die Lösungen verloren ihre Drehung bei längerem Stehen.

Mit weißem Licht konnten H. Fischer und A. Stern (354) (359) mit relativ hohen Farbstoff-Konzentrationen die Aktivität einer größeren Zahl von Derivaten des Chlorophylls a und b feststellen, die angegebene Racemisierung wurde aber nicht bestätigt. Bei dieser Messtechnik wird die Drehung im Wellenlängenbereich des Absorptionsminimums gemessen, also bei verschiedenen Farb – nicht bei gleichen Wellenlängen. Da die Pyrophäophorbide a und b, die durch kochendes Pyridin aus den Phäophorbiden erhalten werden (322) (261), besonders hohe Drehungen besaßen, konnte auf die Existenz weiterer Asymmetriezentren, außer dem $C_{10}$ des carbocyclischen Rings, geschlossen werden, da das Zentrum an $C_{10}$, das infolge einer möglichen Enolierung nicht in Erscheinung

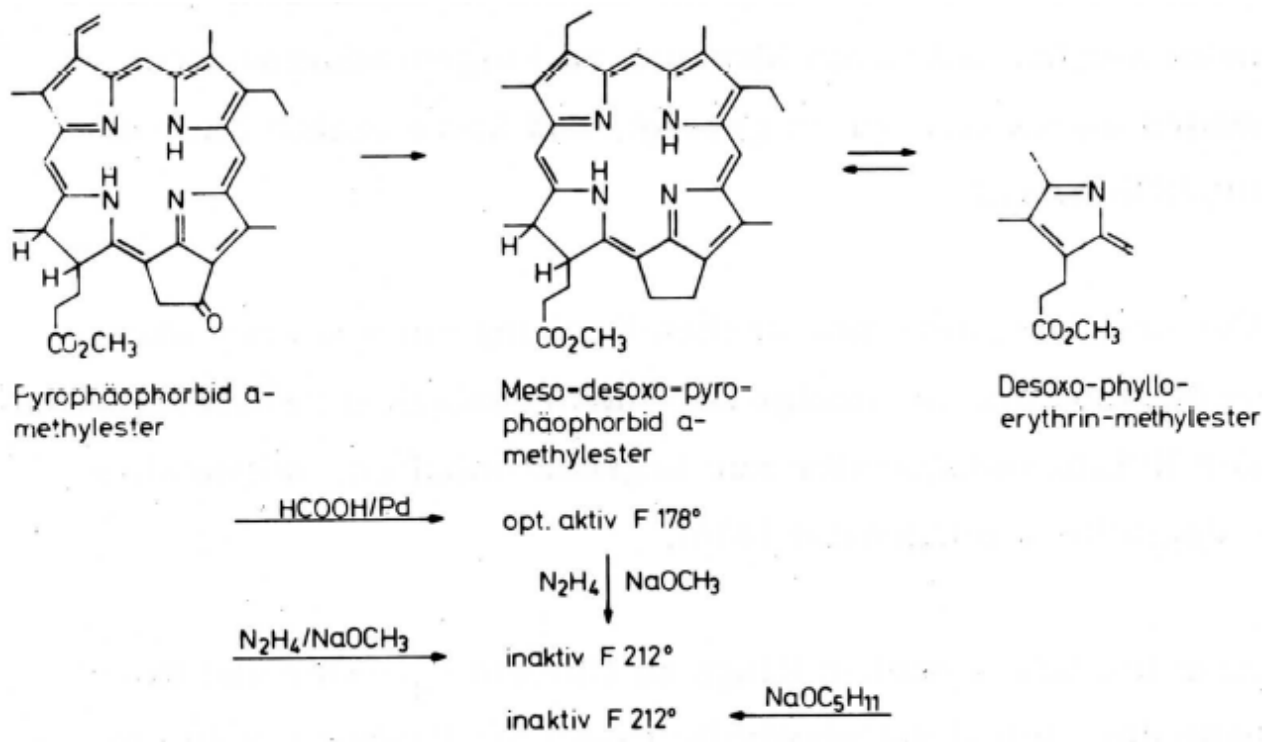



treten muß, dabei ausgeschaltet wird. Dabei wurde zunächst ein zweites Asymmetrie-Zenrum an der γ-Methingruppe mit Unterbrechung der Konjugation angenommen. Nach Klärung des grünen Prinzips waren 3 Asymmetriezentren bewiesen, außer $C_{10}$ noch die β-Stellungen in Ring IV unter Aufhebung der Doppelbindung $C_7$=$C_8$. Die optische Aktivität musste mit dem grünen Prinzip zusammen hängen, denn an Chlorophyllporphyrinen konnte nie Drehung beobachtet werden.

Die gemessenen spezifischen Drehungen waren zum Teil sehr groß, in anderen Fällen gering oder nicht vorhanden. Aus Überlegungen zur Stereochemie der Seitenketten und des isocyclischen Rings, die damals noch nicht messend erfaßt werden konnte und daher auch nicht eingehend diskutiert wurde, schloß man, dass natürliche Raceme unwahrscheinlich seien. An einem großen experimentellen Material konnte schließlich große Rotationsdispersions-Effekte gefunden werden und durch Messung an Folgeprodukten nicht drehender Farbstoffe wurde gezeigt, dass keine Inaktivität vorkommt (398) (454).

Die Heranziehung der spezifischen Drehung als weiteres Identifizierungsmerkmal ist infolge der meßtechnischen Schwierigkeiten und der Rotationsdisperion nur begrenzt möglich, wurde aber nach Möglichkeit ausgenutzt (455).

Spaltung des isocyclischen Rings zu Chlorin $e_6$-ester und Resynthese des Methylphäophorbids lassen die Drehung nicht verschwinden und bestätigen damit die bewiesenen Konstitutionen aufs beste. In der Behandlung mit Hydrazinhydrat und Natriummethylat wurde ein Mittel gefunden (473) (476), Verbindungen der grünen Reihe zu racemisieren. Die beiden Reagentien für sich allein wirken nicht in dieser Weise, das Alkali verhindert die Bildung von Säurehydrazid. Außer der Wolff-Kishner Reduktion der Phäophorbid-Cabonylgruppe erfolgt im angegebenen Beispiel Racemisierung und die Reduktion der Vinylgruppe, die bereits zuvor für diese Bedingungen bekannt war (468).



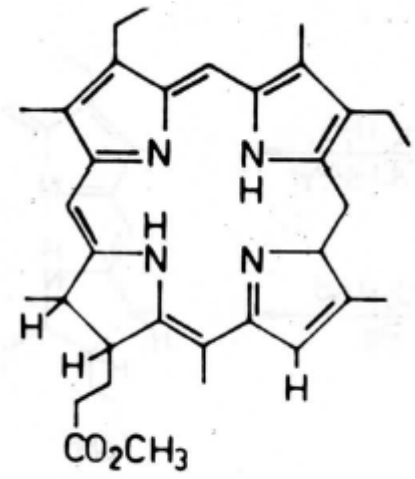

Für die aktiven Formen wurde, offenbar aus sterischen Überlegungen, trans-Stellung der H-Atome und damit auch der β-Stubstituenten als wahrscheinlich angenommen. R. P. Linstead hat dies später bewiesen.

Die Racemisierung gelang auch in der Chlorin-Reihe an Phyllochlorin, Meso-Rhodochlorin, Meso-pyrrochlorin.

In allen Fällen zeigte die Racemate höhere Schmelzpunkte als die Aktiv-Formen, die Spektren und Reaktionen waren identisch.

Von besonderer Bedeutung ist der Nachweis, dass bei der Anwenung der Chlorin-Reaktion auf die Porphyrine mit γ-ms-Substituent Desoxophylloerythrin und Phylloporphyrin ein Phorbid bzw. Chlorin entstand, das mit dem racemisierten identisch war.
Im Gegensatz dazu waren aus Pyrroporphyrin Gemische synthetischer Chlorine entstanden, die sich spektroskopisch von den „natürlichen“ unterschieden.

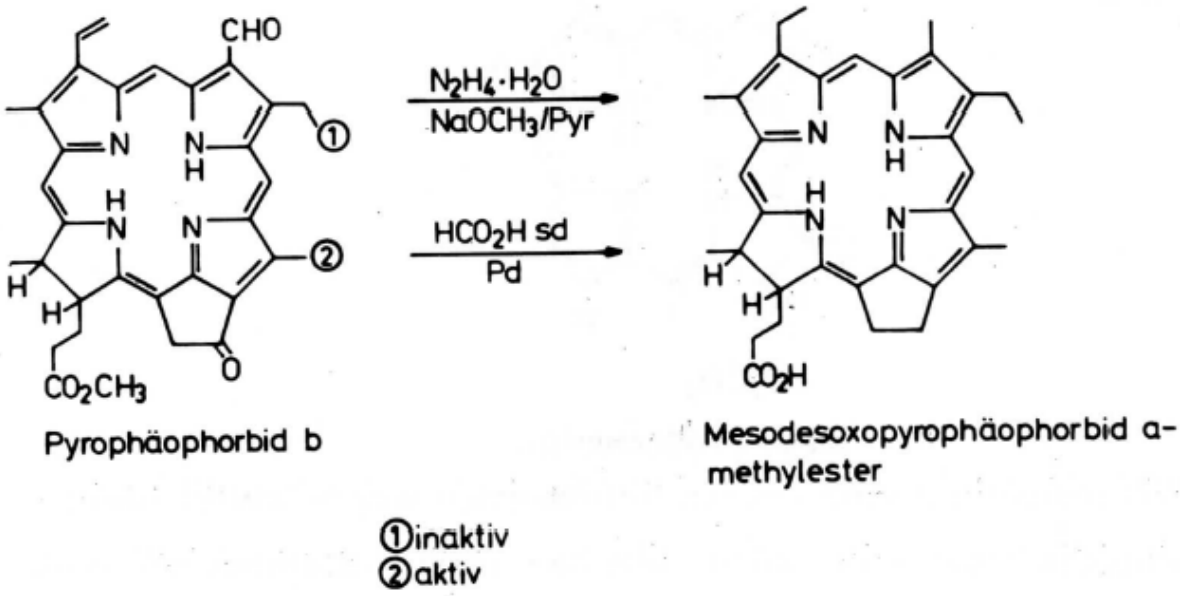
Die synthetischen Chlorine sind danach durch Wasserstoff-Aufnahme an der richtigen Stelle (7 und 8), ganz offenbar gelenkt unter der Wirkung von ms-Substituent und Propionsäure-Seitenkette, entstanden. Das bedeutet die Totalsynthese der racemischen Farbstoffe. Hans Fischer versäumt nicht, auf die Bedeutung der Befunde für die geplante Totalsynthese des Chlorophylls hinzuweisen.




Meso-Phyllochlorin

Als Verbindung mit einfacheren Seitenketten wurde wieder Mesopyrrochlorin genau untersucht. Mit der Amylat-Methode und dem Fe-Komplex des Pyrroporphyrins, mit der Äthylat-Methode und dem Porphyrin sowie bei der katalytischen Hydrierung des Porphyrins ergaben sich Isomere, die durch vielfach wiederholte Chromatographie abgetrennt wurden. Die Meso-pyrro-isochlorine I, II und III wiesen spektroskopische Unterschiede auf.

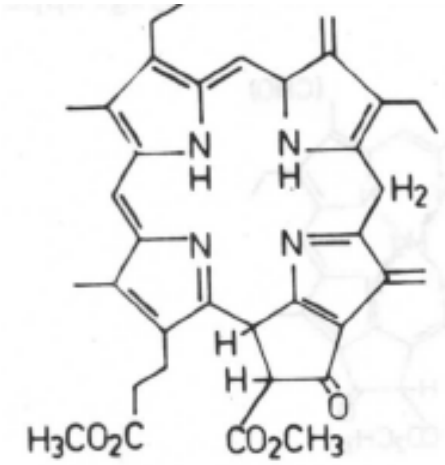
Zur Aufklärung dieser wichtigen Befunde war die Racemisierung von großer Bedeutung. Der Übergang Porphyrin → Chlorin ist also sehr abhängig von den Substituenten. Die Überführung von Pyrophäophorbid b in Desoxophylloerythrin durch Wolff-Kishner Reduktion bei 180° hatte die prinzipiell gleiche Substituenten-Anordnung der a- und b-Reihe bestätigt (325). Die mildere Behandlung mit Hydrazin-Natrium-methylat bei 115 – 120° führte nun unter Racemisierung zum inaktiven Mesodesoxopyrophäophorbid a-methylester (476). Bei 100° konnte auch das inaktive Mesodesoxopyrophäophorbid a, identisch mit dem aus Pyrophäophorbid a, erhalten werden.




Durch Behandeln mit Ameisensäure-Pd gelang dann auch die Reduktion von Vinyl- und Formylgruppe unter Erhaltung der Asymmetriezentren. Völlige Übereinstimmung, auch in Bezug auf das Drehvermögen, lieferte damit den Beweis der gleichen räumlichen Anordnung der Substituenten der Chlorophylle a und b.

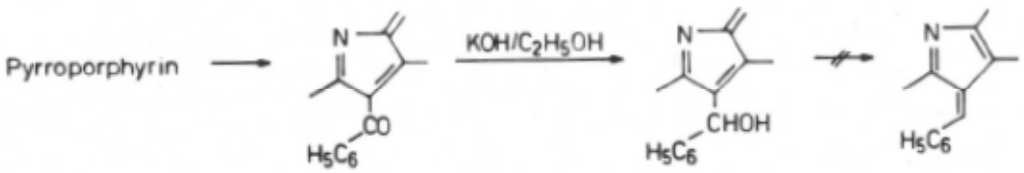
# 17. Die Chlorophyll-Formel

Um spezielle Reaktionen und spektroskopische Effekte zu deuten hat H. Fischer des öferen beim Chlorophyll Chromophore mit abweichender Konjugation in Betracht gezogen, wovon nur ein früher Formelvorschlag für Methylphäophorbid herausgestellt werden soll (302).



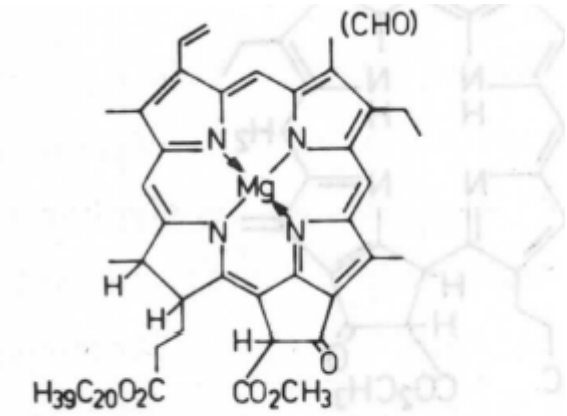

Weitere Methylen-Formeln für Chlorophyllderivate u. a. (317c) (340).

2-Äthyliden-Formeln wurden dann im Zusammenhang mit der Oxo-Reaktion in Betracht gezogen (335) (344), die Diazoessigester-Reaktion war aber mit der Vinylgruppe besser erklärt (347). Zur weiteren experimentellen Prüfung dieser Frage konnte die folgende Reaktionsfolge eine Antwort geben:




Das Phenyl-carbinol erwis sich jedoch als stabil, die gewünschte Wasser-Abspaltung trat nicht ein.

Als Ergebnis der langen Mühen um die Konstitution ergibt sich für Chlorophyll a und b die folgende Formel, die alle Reaktionen zu deuten gestattet. Der einzige Unterschied der beiden Komponenten ist die Aldehydgruppe, statt einer Methylgruppe, in 3-Stellung.

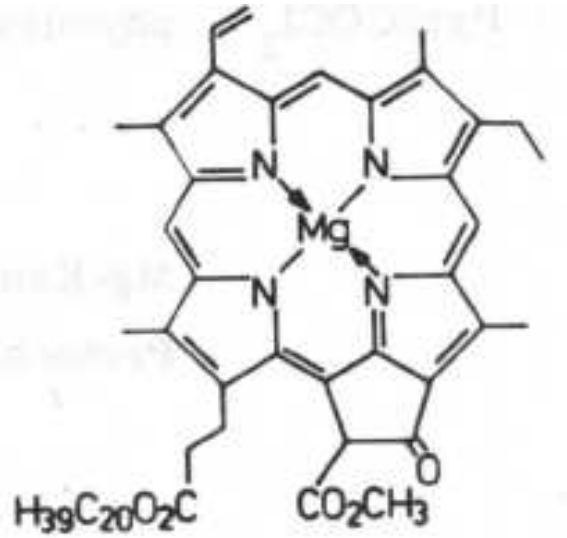



Chlorophyll a (und b, CHO statt $CH_3$)

## 17.1. Protochlorophyll

Das Protochlrophyll der dunkelblätter und der Samenhzäute vom Kürbis, ein grüner Farbsotff mit Rotfluoreszenz, der nur in sehr kleiner Menge beobachtet wird, war bereits als dem Chlrophyll nahe stehend erkannt. K. Noack hatte festgestellt, dass es der Mg-Komplex eines Porphyrins ist.

Nach weitgehender Aufklärung der chlorophyll-Struktur wandte sich H. Fischer auch diesem Geibet zu. Aufgrund spektroskopischer Vergleiche mit den zahlreichen inzwischen dargestellten Prophyrinen der chlorophyllreihe, konnte erkannt werden, dass der Phytolester de sMg-Kompelxes von Vinylphäoporphyrin vorliegt, das durch ein besonders langwelliges Absotpironsspektrum ausgezeichnet ist.




Es wurde auf folgendem Weg erhalten (323):

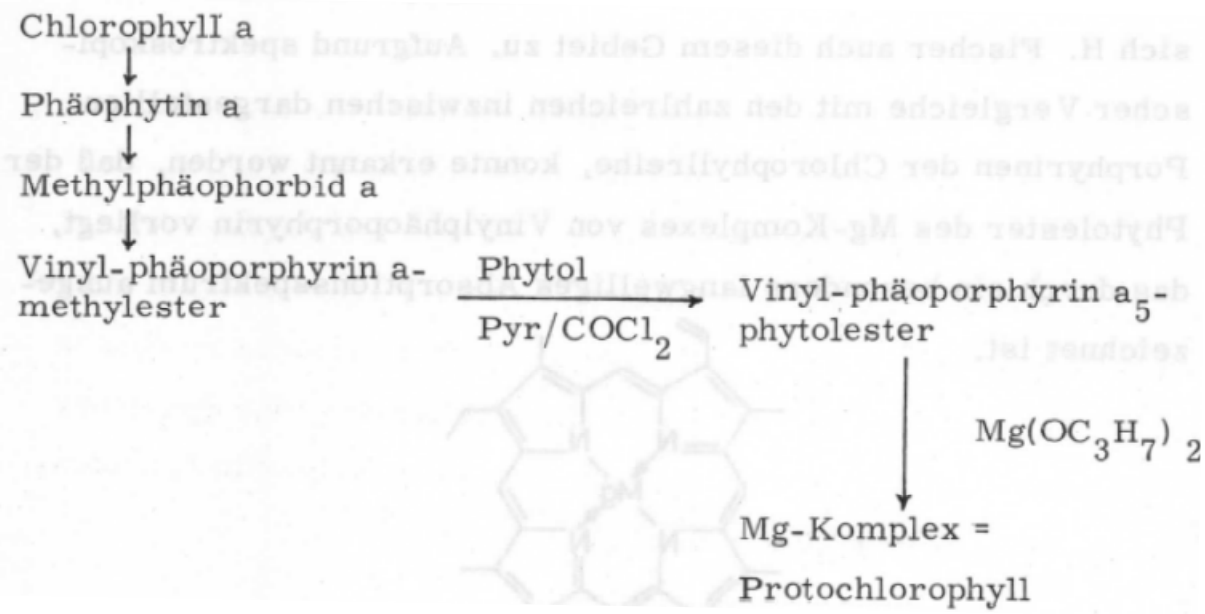
(Methyl)Phäophorbid a $\xrightarrow[Fe]{HCO2H}$ Vinylphäoporphyrin a

$Na_2CO_3$ ↑ Pyr

Vinyl-chloroporphyrin $e_6$-trimethylester

Der Identitäs-Nachweis (421) (429) ergab Übereinstimmung in allen Stücken, es konnte auch aus dem entsprechenden Vinylchlorophorphyrin aufgebaut werden.

Auch die Phäophytin-dehydrierung und die Einführung der Phytolestergruppe und des Magnesiums gelangen auf erprobte Weise (442), so dass ein vollständiger Übergang vom Chlorophyll a zum Prochlorophyll realisiert ist.



# 18. Bacteriochlorophyll a

Der Farbstoff der Purpurbacterien war durch frühere Bearbeiter als dem Chlorophyll nahe stehend erkannt worden, er enthält komplex gebundenes Mg und Phytol. Durch Abbau-Reaktionen, die im einzelnen nicht geklärt waren, konnte Bacteriochlorophyll zu grünen Farbstoffen und Porphyrinen abgebaut werden. Neben der a-Komponente sollte noch eine weitere existieren, die aber nicht gefunden wurde (429) (A.S. Holt hat inzwischen eine Reihe von verschiedenen Bacteriochlorophyllen aufgefunden, Can. J. Chem. 44, 88 (1966)).

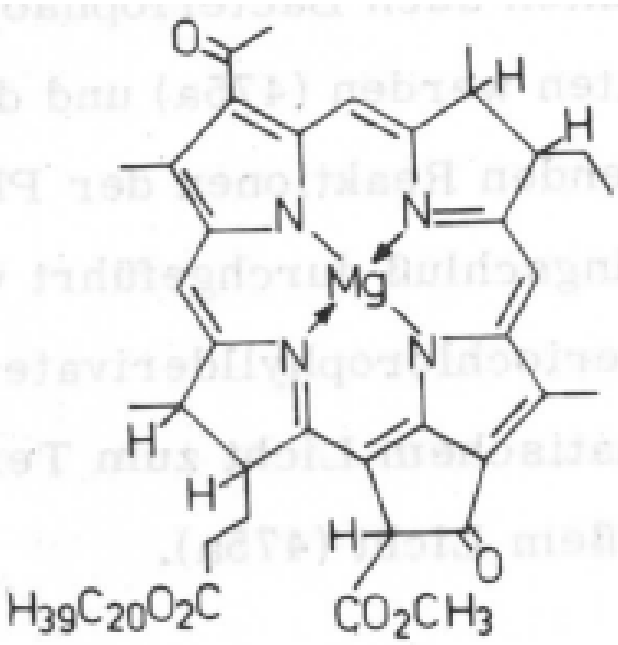
Bacteriochlorophyll ist in Äther intensiv violett, in Methanol grün und besitzt, wie auch seine Mg-freien Derivate, im sichtbaren Bereich ein weniger differenziertes Spektrum als Chlorphyll a, besonders die langwelligste Bande ist weit weniger intensiv und stark verbreitert (S. 29). Die Lösung von Bacteriophäophorbid in Äther ist grün, violett-tingierend, in Aceton grün, das Spektrum mit Bacterio-methylphäophorbid und Bacteriophäophytin fast identisch.

Aus salzsäurem Bacterien-Extrakt wurde Porphyrin erhalten, das spektroskopisch mit Oxophäoporphyrin $a_5$ und Oxophylloerythrin identisch war (322) (343), womit die Konstitution im Prinzip geklärt war. Das gleiche Porphyrin entstand mit Jodwasserstoff in der Hitze.

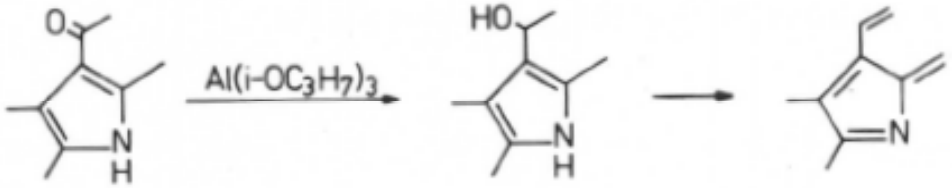
Da dem Kupferkomplex von Bacteriophäophorbid a durch Dehydrierung mit Sauerstoff 2 H-Atome entzogen werden konnten und zwar ohne Auftreten von Porphyrin, war ein zweiter Dihydropyrrolring sehr wahrscheinlich; er verliert seinen Wasserstoff besonders leicht (387) (403), vor allem bei den Metallkomplexen. Am Bacterio-methylphäophorbid a konnte nun durch oxydativen Abbau eine optisch aktive Succinimidbasen-Fraktion nachgewiesen werden (423) (475a), ein grundsätzlicher Unterschied gegenüber Chlorophyll a und b. Es sollte sich daher um ein Dihydrophorbid handeln, das außer den „überzähligen“ 2 H-Atomen in 7,8-Stellung an Kern IV, noch 2 weitere in 3,4-Stellung an Kern II besitzen sollte.

Mit Sauerstoff konnte es in schwefelsaurer Lösung zum bekannten 2-Acetyl-phäophorbid a dehydriert werden (412), wodurch der nahe Zusammenhang mit Chlorophyll a, vor allem auch Seitenketten-Identität bewiesen war (403) (415). Statt einer Vinylgruppe in 2-Stellung des Kern I war eine Acetylgruppe vorhanden. In gleicher Weise bildete Bacteriochlorin-trimethylester, das wie Chlorin $e_6$ erhalten wird, den 2-Acethylchlorin $e_6$-trimethylester, dessen Ringschluß zum 2-Acetyl-methylphäophorbid a = Dehydro-bacterio-methyl-phäophorbid a führte.

Die Konstitution des Bacteriochlorophylls a ist damit bewiesen.




Sie wird bestätigt durch Reduktion der Acetylgruppe und Überführung in Vinyl (343) (411) (415) (475a).




Bacterio-methylphäophorbid → Methylphäophorbid a

Acetyl-chlorin $e_6$-trimethylester → Chlorin $e_6$-trimethylester

Eine weitere Bestätigung bedeutet die Übertragung der Purpurin-Reaktion mit Pyridin und KOH in n-Propylalkohol, die über Bacteriopurpurin 7 (mit 2-Acetyl) zum Purpurin 9-tetramethylester führte, der aus Phäophorbid a erhalten worden war.

Die Isolierung unversehrter Derivate, unter Vermeidung von Autoxydation, erwies sich als sehr schwierig. Daher ist auch für einen exakten Nachweis von Begleitfarbstoffen ein sehr strenger Maßstab anzulegen. Schließlich konnten auch Bacteriophäophorbid und Bacteriochlorin rein erhalten werden (475a) und damit, in voller Analogie zu den entsprechenden Reaktionen der Phorbid- und Chlorin-Reihe, Spaltung und Ringschluß durchgeführt werden. Die optische Drehung der Bacteriochlorophyllderivate ist relativ gering und konnte mit monochromatischem Licht zum Teil nicht entdeckt werden, wohl aber mit weißem Licht (475a).

Als besonders günstiges Dehydrierungsmittel für Kern II erwies sich Chinon.

## 18.1. Einige Reaktionen grüner Chlorophyll-Derivate - Irrtümer

Bei unvollständiger Erfassung komplizierter Sachverhalte führt die Deutung fast unvermeidlich zu Irrtümern. Wie vielen anderen Forschern blieb das auch H. Fischer nicht erspart und uns begegnete eine Reihe von Fällen bei Konstitutionsaufklärungen und Synthesen.

Besonders langwierig war die Aufklärung der Bilirubinsäure und des aus Bilirubin erhaltenen „Nitritkörpers". Hier war die Kostbarkeit des Bilirubins ein großes Hemmnis. (Es wird heute mit Preise von 30 -40 CM je Gramm angeboten und war früher noch wesentlich teurer). Man hat mehrfach Chlorophyll-Abkömmlinge zunächst für einheitlich gehalten und dann als Gemisch erkannt oder umgekehrt vermutet, einen einheitlichen Farbstoff aufgetrennt zu haben, wie es beim Phylloerythrin geschah.

Das ist eine ganz natürliche Entwicklung, die früher oder später geklärt oder berichtigt werden konnte. Ursache war meist die geringe Menge an Substanz, die man in Händen hatte und das Bedürfnis, neue Befunde zu erklären. Die Deutung von Reaktionen der Pyrrole und Pyrrolfarbstoffe erforderte es, stets gänzlich unvorhergesehene Reaktionsweisen in Betracht zu ziehen. Daher wurden gern auch völlig unkonventionelle Formulierungen benutzt und manchmal zäh daran festgehalten.

Einmal ist unnötigerweise ein tiefgreifener Irrtum vorgefallen, der erst von R. B. Woodward (R. B. Woodward und V. Skaric, J. amer. chem. Soc. 83, 4674 (1961)) richtiggestellt worden ist. Durch Oxydation von Chlorinen mit $H_2O_2/H_2SO_4$, mit $Ag_2O$ und $KMnO_4$, Aufarbeitung durch Salzsäure-Fraktionierung erhielt man Farbstoffe, die als „Dioxychlorine" angesehen wurden (396) (400), insbesondere das Derivat des Mesochlorins $e_6$. Man glaubte, eine Substitution von H durch OH an den Asymmetrie-Zentren in den beiden Pyrrolin-β-Stellungen unter Erhaltung der optischen Aktivität durchgeführt zu haben. Dabei war natürlich angenommen worden, die an den tetraedrischen C-Atomen zu beiden Seiten der Chlorin- oder Phorbin-Ringebene herausgetretenen β-Substituenten könnten ihre Stellung nicht wechseln.

In Wirklichkeit war nach der Oxydation, als man mit starker wässriger Salzsäure aufarbeitete, ein nukleophiler Austausch von 1 Sauerstoff-Atom gegen Chlor erfolgt. Woodward hat gezeigt, dass δ-ms-Chlor-chlorin entstanden war, wobei die Asymmetrie-Zentren nicht beteiligt sind.

Die Täuschung konnte nur geschehen, weil man Vorsichtmaßregeln außer acht ließ, die zur Labortradition gehörten. Halogenierung von Chlorophyllderivaten unter der Wirkung des Lichtes wurde von mir bereits 1926 bei den ersten Vorversuchen erkannt. Dazu genügt eine längere Äther-Salzsäure-Fraktionierung im Sonnenlicht; in einem Handbuchartikel ist das ausgesprochen worden (G. Klein, Handbuch der Pflanzenanalyse, Bd. 3, 1351 (1932) auf S. 1374. Mein Beitrag war bereits Jahre vor dem Erscheinen geschrieben). Auf die Notwendigkeit, peroxydfreien Äther zu verwenden, ist öfters hingewiesen worden (296). Es wurde daher zur Tradition, bei der Elementaranalyse auch eine Halogenbestimmung als Blindanalyse auszuführen (198) (S7) (S22), weil Halogengehalt vor allem die C-Werte unbrauchbar macht. In Veröffentlichungen wurde das oft gar nicht erwähnt. Man wusste bereits, dass bei Porphyrin-Synthesen aus bromierten Pyrromethenen kleine Bromanteile in Porphyrin-Präparaten vorkommen und dass die Beilsteinprobe nicht sicher beweisend ist (174) (198).

Gegen diese Vorsichtmaßregel ist offenbar im vorliegenden Fall verstoßen worden. Auch bei der weiteren Bearbeitung der Reaktion (430) (438) (S27) (463) (477) (485), hat man die Substanzen wohl nicht auf Halogen hin untersucht.

Die Oxydation von Porphyrinen zu Oxyderivaten war vielfach gelungen, wobei kein Halogen aufgenommen wurde. Andererseits war das ms-Halogen in Porphyrinen sehr labil gebunden und leicht gegen Wasserstoff austauschbar, während der gezielte nukleophile Halogen-Austausch gegen Hydroxyl nicht gelang. Auch der umgekehrte Vorgang bei Chlorinen war daher nicht vorauszusehen.

Die spektroskopische Ähnlichkeit dieser falschen „Dioxychlorine“ mit halogenierten Chlorinen, mit deren Studium man begonnen hatte, wurde eigens hervorgehoben (463). Aus dem Monobrom-meso-rhodochlorin entstand mit Silberacetat ein Farbstoff vom Spektraltyp der „Dioxychlorine“ (480). Bei Belichtung in Äther in Gegenwart 20-proz. Salzsäure ergab sich ein Chlorierungsprodukt (495). Man war also den Dingen auf der Spur.

Im einzelnen sollen diese falschen „Dioxy“-Chlorine daher hier nicht behandelt werden. Es sei nur erwähnt, dass die Reaktion allgemein ist für die grünen Verbindungen mit und ohne isocyclischen Ring. „Dioxy“-phyllochlorinester wird durch bloßes Kochen in Eisessig in das Ausgangs-Phyllochlorin zurückverwandelt (485). Danach fand die gleiche Dehalogenierung statt, wie sie bei den ms-Tetrahalogen-porphyrinen mit heißen Lösungsmitteln mehrfach beobachtet wurde.

## 18.2. Halogenierung der grünen Chlorophyllderivate

Gewollte oder nicht beabsichtigte Chlorierungs- und Bromierungsreaktionen wurden in der späteren Chlorophyllforschung systematisch bearbeitet, in der Hoffnung, durch nukleophile Substitution Aufbaureaktionen durchführen zu können. Diese Arbeiten sind nicht zum Abschluß gelangt und nicht alle Konstitutionen der erhaltenen Halogenverbindungen wurden aufgeklärt.

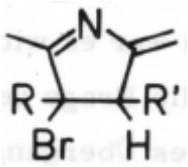
Nach den Erfahrungen der Häminreihe wäre es wenig sinnvoll gewesen, vinylgruppentragende Verbindungen für derartige Reaktionen einzusetzen. Andererseits war es wichtig, unbesetzte β-Stellungen zu bestätigen und die Frage der Weiterhalogenierung bei Mehrfachsubstitution sowie des Übergangs in die Porphinreihe zu klären. Um eine Deutung der Befunde anzubahnen, sind die Spektren der wichtigste Halogenderivate und einige ihrer Reaktionsprodukte tabellarisch erfasst. Tab. 13, 14.

H. Fischer war bemüht, Argumente für die H-Substitution in 7- oder 8-Stellung zusammenzutragen und sagt schließlich am Schluß in (480):

„Überblickt man die Ergebnisse dieser Arbeit, so erkennt man, dass trotz vieler aufgewendeter Arbeit und Mühe bestimmte Voraussagen über den Eintritt von Reaktionen in der Chlorophyllreihe zumeist nicht zu machen sind.“

Meso-rhodochlorin-ester konnte in Chloroform leicht zum braunen, optisch aktiven Monobromderivat umgesetzt werden (399), das sind Bedingungen unter denen 8-fach substituierte Porphyrine nicht angegriffen werden. Beim Versuch des Bromaustauschs mit KOH, beim Erhitzen und Behandeln mit HJ-Eisessig geht der Bromkörper glatt in Rhodoporphyrin über. Das sind wiederum Bedingungen, unter denen Porphyrin-β-Stellung gebundenes Brom nicht abgelöst wird.

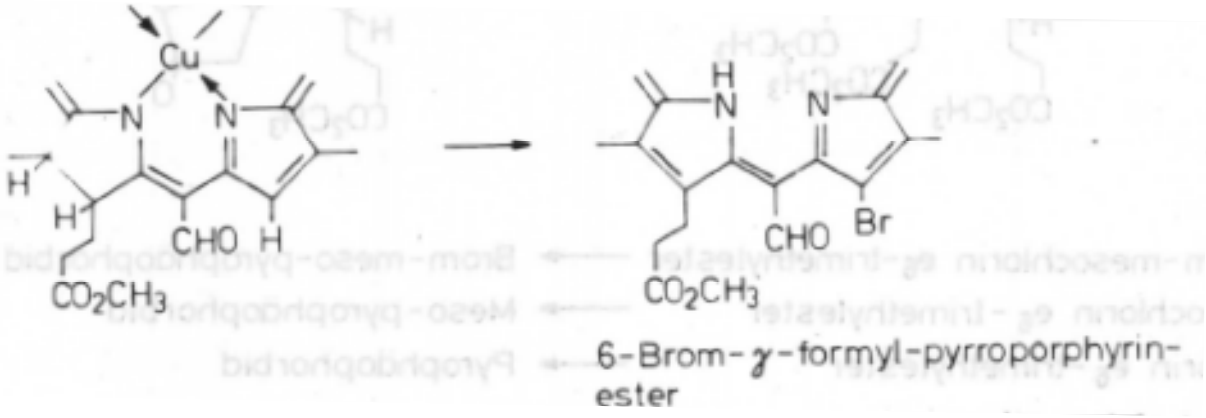
Diese Reaktionen wurden als Argument der Substitution eines der „überzähligen“ β-H-Atome durdh Br gedeutet.




Aber so einfach braucht der Reaktionsmechanismus wohl nicht zu sein.

Auf ungewöhnliche Wiese erhielt man einen Monobrom-meso-isochlorin $e_4$-dimethylester 1 (478) beim Versuch, eine Substitutionsreaktion des Cu-Komplexes des entsprechenden Chlorins mit Harnstoffchlorid und $SnBr_4$ als Katalystator durchzuführen. Bromierung mit $Br_2$ führte dageben zunächst zum Di-brom-Derivat (437) (480), daneben findet sich 6-Brom-isochloroporphyrin $e_4$-dimethylester.
Besonders vorsichtige Bromierung ergab dagegen eine Mono-Brom-Verbindung 2, die mit HJ und thermisch in Isochlorin $e_4$-dimethylester und Iso-chloroporphyrin $e_4$-dimethylester übergeht. Danach sollte die 6-Stellung nicht bromiert sein. Die Bromverbindung 2 konnte zum Cyanderivat umgeswetzt werden. Die Entbromung der Dibrom-Verbindung mit Hydrochinon führte zu einem dritten Monobromderivat, dem 6-Brom-meso-isochlorin $e_4$-dimethyl-ester 3, daneben zum entsprechenden Brom-porphyrin.

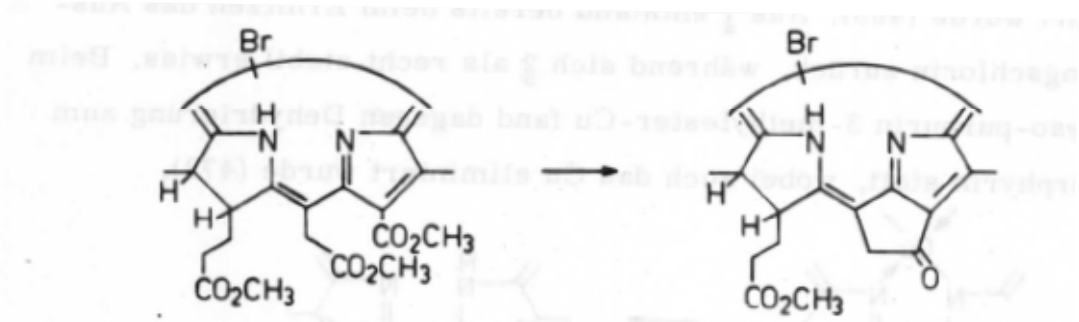
Auf die gleiche Weise erhielt man mit $SnBr_4$ ein Brom-meso-phyllochlorin 1 (478). Mit Brom entstand ein Dibrom-Derivat, das mit Hydrochinon in 6-Brom-meso-phyllochlorinester 2 übergeführt wurde (485). Aus 1 entstand bereits beim Erhitzen das Ausgangschlorin zurück, während sich 2 als recht stabil erwies. Beim Meso-purpurin 3-methylester-Cu fand dagegen Dehydrierung zum Porphyrin statt, wobei auch das Cu eliminiert wurde (478).




Chlorierung von Meso-methylphäophorbid a mit $H_2O_2$/HCl führte zu einer Chlor-oxy-verbindung (463), die mit KOH/n-$C_3H_7OH$ in der Kälte zum Chlor-oxy-mesopurpurin 7 aufgespalten werden konnte; die gleiche Verbindung entstand auch ausgehend von Meso-purpurin 7 durch Chlorierung. Die Ringspaltung mit heißem KOH ergab das „Dioxy“-Derivat des Mesochlorins (d. h., das Cl war nicht eliminiert).

Meso-chlorin $e_6$-trimethylester bildet mit $Br_2$, aber auch mit $SnBr_4$ in Acetanhydrid ein Monobromderivat, das durch Hydrochinon, ebenso durch katalytische Hydrierung und durch Erhitzen in Paraffinöl auf 190° in Chloroporphyrin $e_6$-trimethylester übergeht (480). Alkali ergab den Brom-purpurin 7-trimethylester, der aus dem Purpurin auch durch direkte Bromierung erhalten wurde. Acetanhydrid/KOAc bewirkte statt Br-Austausch Ringschluß

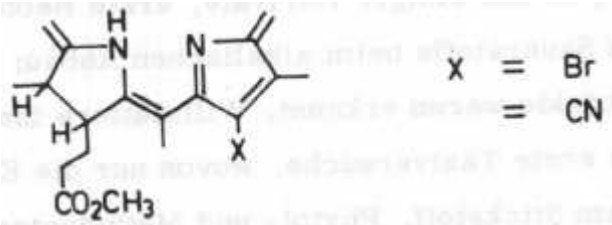
zum Brom-meso-pyrophäophorbid a, das mit Hydrochinon ebenfalls entbromt werden konnte. Die Methode ließ sich verallgemeinern.



Brom-mesochlorin $e_6$-trimethylester → Brom-meso-pyrophäophorbid
Mesochlorin $e_6$-trimethylester → Meso-pyrophäophorbid
Chlorin $e_6$-trimethylester → Pyrophäophorbid

Die Bromierung des optisch aktiven Meso-phyllochlorin-esters mit $Br_2$ und auch mit BrCN, ergab ebenfalls ein Dibromderivat mit verschiedenartig gebundenem Br (485), in voller Analogie zum Dibrom-mesochlorin $e_4$. Die Reaktion mit CuCN führte zum Cyan-mesophyllochlorin, ergab aber auch unter Austausch eines Br-Atoms das Dicyanderivat. Das war ein sehr verheißungsvoller Befund. Die Verseifung der Cyangruppen war nicht möglich. Mit HJ konnt die Mono-cyan-Verbindung in Cyan-phylloporphyrinester (373) übergeführt werden, womit die Konstitution als 6-Derivat gesichert war. Die Amylatmethode der Chlorin-Synthese versagte am Cyanporphyrin.

Auch hier konnte aus dem Dibromderivat mit Hydrochinon/Eisessig ein Br eliminiert werden, zum 6-Brom-meso-phyllochlorin, das auch durch HC1-Abbau des 6-Brom-meso-isochlorin $e_4$-dimethylesters entstand.



X = Br
= CN

Bei Versuchen zur Substitution des Meso-isochlorin $e_4$-dimethylesters mit Oxalylchlorid /$HgCl_2$ sowie mit verschiedenen Säurechloriden/$A1Cl_3$ erfolgte Chlorierung zum Monochlorderivat (495).

In ätherischer Lösung geschah in Gegenwart starker Salzsäure bei Belichtung eine Chlorierung. Auch den Chlor-meso-methylphäophorbid a-methylester erhielt man nach dieser Methode.

# 19. Warum war die Aufstellung der Chlorphyll-Formel so schwierig?

Wichtigste Vorarbeit war die von Willstätter entscheidend geförderte präparativ-analytische Methodik: Die Darstellung definierten Ausgangsmaterial, definierte erste Abbau-Reaktionen, Trennungsmethoden, Kriterien für die Einheitlichkeit von Farbstoffen, Vermeiden von Verunreinigungen, erste korrekte empirische Formeln des Chlorophylls und einiger Derivate, erste Beobachtungen über die Rolle des Sauerstoffs beim alkalischen Abbau: einige Seitenketten der Abbauprodukte waren erkannt. Willstätters theoretischen Deutungen waren erste Tastversuche, wovon nur die Komplexbildung der Metalle am Stickstoff, Phytol- und Methylestergruppe Bestand hatten. Die Methoden mußten nach allen Richtungen ergänzt und vervolllkommnet werden, nach ganz neuen musste gesucht werden. Bereits bei der Aufklärung der Hämin-Konstitution hatte sich gezeigt, dass gewohnte Anschauungen nicht über ihren Geltungsbereich verallgemeinert werden dürfen.

Die Übersichtlichkeit wird auch durch Nomenklaturschwierigkeiten sehr gestört; ohne Trivialnamen und ohne Unkorrektheiten geht es dabei nicht. Die rationellen Namensgebungen Willstätters mit Buchstaben und Zahlenindex für die Zahl der O-Atome konnten bei der Materialfülle nicht durchgehalten werden. Versuche, teilweise rationelle Bezeichnungen einzuführen, waren durch ihre Schwerfälligkeit und unter dem Zwang zu Korrekturen zum Scheitern verurteilt; Änderungen waren unvermeidlich.

Auf einige sprachliche Eigentümlichkeiten sei besonders hingewiesen. Der Begriff Mesoporphyrin (der Häminreihe) war längst festgelegt, als die ms-Brücken-Stellungen der Chlorophyll-porphyrine Bedeutung erlangten. Durch die Schreibweise, noch deutlicher etwa durch $\gamma$-ms, wurde Verwechslungen vorgebeugt.
Die den Vinylgruppen tragenden Phorbiden und Chlorinen entsprechenden Äthylderivate mussten in Analogie zur Namensgebung in der Häminreihe ebenfalls als Meso-Derivate benannt werden. In der Reihe der Chlorophyll-Porphyrine waren die Äthylderivate zuerst erhalten worden, bei denen mit Vinylgruppe, die später erst eine Rolle spielten, musste nun umgekehrt die Vinylgruppe bezeichnet werden, wenn nicht zu viele, längst eingeführte Namen geändert werden sollten.

Die Bezeichnung Pyrro-chlorin ist eine Ableitung nach dem Pyrro-porphyrin Willstätters; Pyro-phorbide sind durch Brenzreaktionen erhalten worden.

Die schwierigsten Probleme entstanden durch die langsam wachsende Erkenntnis, dass konstitutionell Veränderungen, z. B. Oxydationen, Reduktionen, Hydrierungen, Isomerisierungen, mit Reagentien eintraten, die das normalerweise nicht bewirken oder oft gegenteilige Effekte haben. Unzählige Widersprüche wurden dadurch geschaffen, die Menge der Befunde glich einem labyrinthischen Dschungel, ganz langsam nur und mit vielen Rückschlägen konnte Hans Fischer sich in die Vogelperspektive erheben und Übersicht gewinnen.

Von diesen Einzel-Reaktionen wusste man natürlich nicht, ob sie zum Struktur-Beweis beitrugen oder nur „nebenbei“ eine Erklärung erforderten. Oft genug kam es vor, dass die fortschreitenden Erkenntnisse die Akzente verschoben. Hans Fischer hat den Beweis dafür geliefert, dass die alten klassische präparative Arbeitsweise auch höchst komplizierte Sachverhalte bis ins Letzte zu erhellen vermag, wenn sie auch bei Tautomerie-Problemen keine Lösung bringt.

Die Arbeiten der letzten Jahre auf dem Chlorophyllgebiet können auch nicht mehr in analytische und synthetische aufgeteilt werden.

Die Fragen gingen ineinander über, hier gilt im besonderen Hans Fischers Wort „ Methode ist was zum Ziel führt."

Hans Fischer hatte eine unendliche Fülle von Einzelheiten im Kopf, stets griffbereit, aber er war kein Systematiker, der das alles säuberlich ordnet, ergänzt, verbessert, auswertet. Erst im Lauf der Arbeit bildeten sich korrekte Fragestellungen heraus und wenn eine Lösung sich anbahnte, dann erst wurde sie von Hans Fischer zu Papier gebracht und nun diskutiert. Nach diesen Gesichtpunkten wird versucht, den Gang des Konstitutionsbeweises anhand einiger großen Linien aufzuzeigen. Aber das ist nur ein kleiner Teil der wirklichen Problematik die sich langsam entwickelte, gelöst oder beiseite gelegt, wieder aufgegriffen wurde.

Viele Lösungen hatten neue Probleme zur Folge, einige, wie das „Konstitution-Absorptionsspektrum" fanden kein Ende.

Selbstverständlich kann erst nach Aufstellung der Formel der Versuch gemacht werden, die ganze Fülle der Teil-Probleme sichtbar zu machen. Aber wie bereits gesagt, seine Sache war das bedauerlicherweise nicht. Das soll jetzt geschehen, um die Größte seiner Leistungen zu zeigen und späteren Forschungen neue Ansatzpunkte zu geben. Auch dem Kenner der Materie hat er es sehr schwer gemacht. Er war viel eher geneigt, sein Licht unter als auf den Scheffel zu stellen.

Man erkennt alsbald, dass ohne die Lösung des Häminproblems und ohne eine Fülle von Porphyrin-Synthesen die Strukturerforschung unlösbar war.

Die folgende Aufzählung der Einzelprobleme kann nur in Stichworten erfolgen, ihre Lösung nur in prinzipiellen Andeutungen bestehen, ein Teil ist an anderer Stelle ausführlich behandelt. Manche sind von Hans Fischer nur ganz beiläufig erwähnt oder kaum je ausgesprochen worden, weil ihm die Fragestellung zu selbstverständlich war oder weil zur Zeit ihrer Atualität keine Antwort gegeben werden konnte. Die ganz überwiegende Zahl ist erst infolge seiner Befunde aufgetaucht oder konnte auf Grund dessen überhaupt erst präzise gestellt werden.

Die Ähnlichkeit der empirischen Formeln Hämin-Chlorophyll konnte nur Anlaß zu Vermutungen und Spekulationen geben. Die gleiche Anzahl von 34 C-Atomen der Chromopore war erst durch die Fischer'schen Hämin-Arbeiten bewiesen worden, Willstätter hatte noch $C_{33}$ für Hämin angenommen. Beide besitzen 4 N-Atome und wenig Unterschiede im H- und O-Gehalt. Die Auffindung von Methyläthylmaleinimid, Hämatinsäure, Phyllo-, Hämo-, Kryptopyrrol als Abbauprodukte durch Willstätter bewies weitere Ähnlichkeiten.

Ebenso wichtig wie die Erarbeitung von Methoden zur Ausführung definierter Reaktionen einer bestimmten Gruppe:

Vinyl-, Formyl-, carbocyclisches Carbonyl-,
Veresterung oder Verseifung einer bestimmten Carboxylgruppe,
Ringspaltung, Ringschluß
Reaktionen der labilen Carboxylgruppe $C_{11}$ am carbocyclischen Ring oder nach dessen Öffnung,

war es, Erfahrungen darüber zu gewinnen, wleche dieser Methoden andere reaktive Gruppen mit erfaßt oder sicher unberührt lässt. Da es dabei oft zu Reaktionen kam, für die kein Vorbild existierte, oder Wirkungen von Reagenzien gefunden wurden, die bei anderen Verbindungsklassen nicht eintraten oder anders verliefen, war man stets auf das

Ungewöhnliche gefasst. Was später als selbstverständlich erscheint oder als naheliegend gilt, war dies während der Aufklärung einer solchen Reaktion keineswegs. Was heute mit einem IR- oder NMR-Spektrum rasch erkennbar ist, mit den klassischen Methoden zu beweisen oder zu wiederlegen, war oft sehr mühsam und unsicher.

## 19.1. Die folgenden Konstitutions-Probleme zur Chlorophyll-Struktur waren zu lösen

Sie stehen untereinander zum Teil in engster Beziehung.

1) Beziehungen der Chlorophylle zu den Porphyrinen?

Die Monocarbonsäure Pyrroporphyrin (Bei den Porphyrinen sind hier immer die „natürlichen“ gemeint, die Isomeren-Nr. also weglassen), aus a und b, besitzt ein Spektrum, wenig abweichend, aber sehr ähnlich dem synthetisch gesicherten Spektraltyp Meso/Ätio/Kopro-porphyrin. Übereinstimmung der Choromphore ist damit bewiesen, über Einzelheiten können keine Aussagen gemacht werden.

2) Seitenketten der Chlorophyllporphyrine und ihre Anordnung?

Im Vergleich mit der genannten Spektralgruppe waren, in Anbetracht der empirischen Zusammensetzung, die Gruppen $CH_3$, $CH_2CH_3$, $CH_2CH_2COOH$ in ähnlicher Anordnung als wahrscheinlich anzusehen. Annahme von Substituenten wie im Mesoporphyrin, mit ungeklärten Unterschieden, war eine plausible Arbeitshypothese, die nur auf dem Weg der Synthese zu beweisen oder widerlegen war. Ein Riesenprogramm!

3) Die spektroskopische Abweichung des Pyrroporphyrins?

Auf Grund der Ähnlichkeit mit Deuteroporphyrin, das etwas größere Differenz vom Mesoporphyrin aufweist, konnte ich eine freie β-Stellung annehmen und durch Bromierung beweisen. Hans Fischer wollte es zunächst nicht glauben.

Ein β-Substituent konnte also stark abweichend gebaut und eliminiert worden sein.

Später gelang die Synthese Pyrroporphyrin → Mesoporphyrin.

4) Die Dicarbonsäure Rhodoporphyrin verliert beim alkalischen Abbau eine Carboxylgruppe, 1 C-Atom, zu Pyrroporphyrin.

Die Annahme, sie sei ein β-Substituent, war wahrscheinlich. Die Bestätigung war nach Klärung von 2) und 3) durch Synthese möglich.

5) Der Unterschied zwischen Pyrroporphyrin und Phylloporphyrin?

Bei großer spektroskopischer Verschiedenheit war erst auf Grund vieler Vergleichsanalysen ein Mehrgehalt von $1CH_2$ im Phylloporphyrin aufzuzeigen. Die Hypothese einer $CH_3$-Gruppe

in ms-Stellung war wahrscheinlich, ebenso deren Nachbarschaft zur β-COOH-Gruppe des Rhodoporphyrins.

Die Eliminierbarkeit der ms-$CH_3$-Gruppe durch Alkalien war höchst ungewöhnlich und nur geeignet, den Sachverhalt zu verschleiern. Der letzte Beweis war nur durch Synthese möglich.

Nach Lösung der Probleme 1) – 5) war erst der Weg frei für Fragestellungen zum Übergang grün → rot. Auch die ersten Fragen in Bezug auf das komplizierteste Problem, das der Spektren, das mit jedem neuen Befund zunächst schwieriger wurde, konnten gestellt werden.

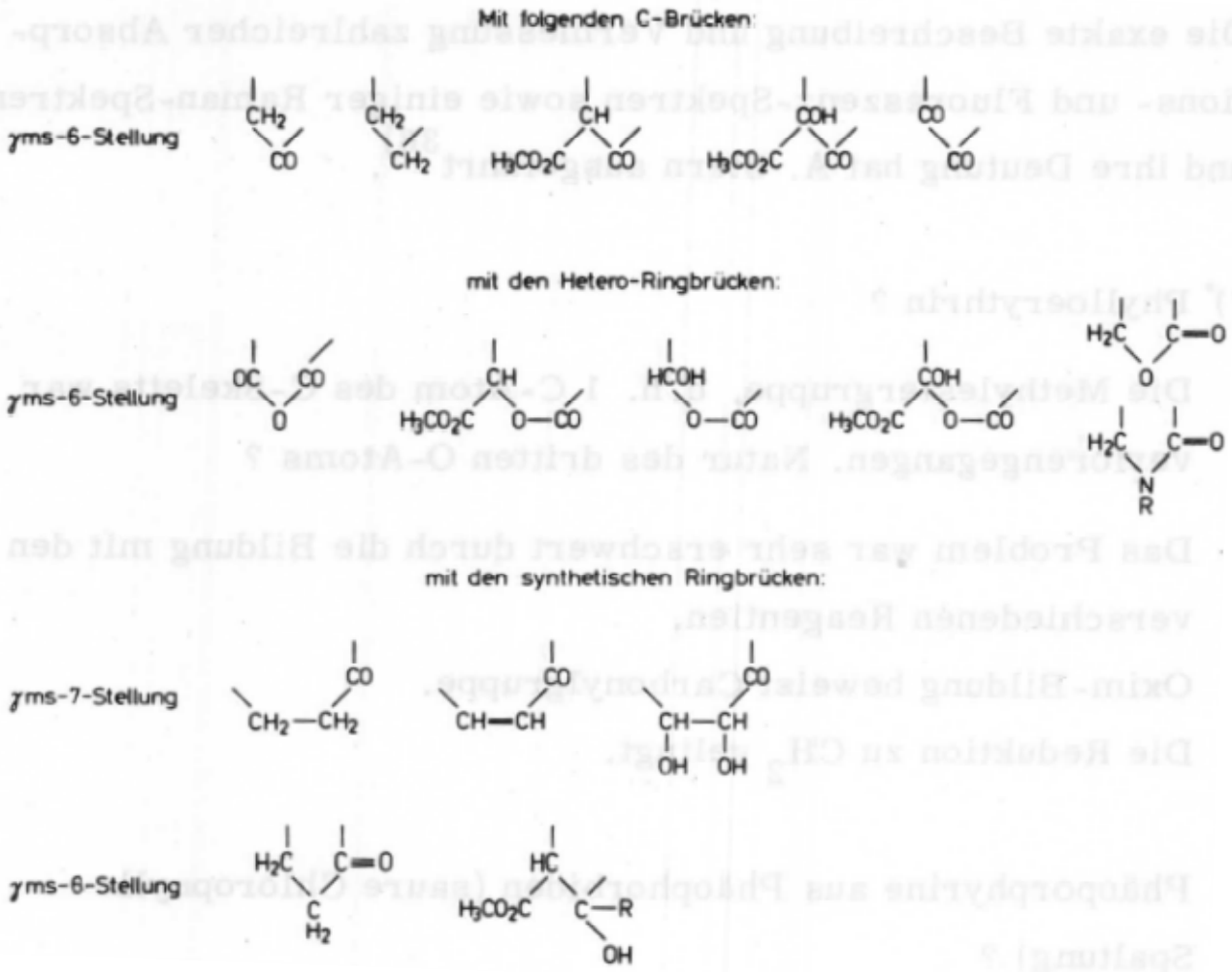
6) Spektren und Konstitution?

a) In der roten Reihe, im Sichtbaren ein 4-Bandenspektrum mit nach Rot abnehmender Extinktion. Nur durch Synthesen konnte die Wirkung bestimmmter konstitutioneller Abwandlungen, besonders Art und Wirkung der β- und ms-Substituenten, auf die Spektren konkret gestellt und beantwortet werden, vor allem von: H, Br, -CH=$CH_2$, $COCH_3$, COOH, CHO, CH=NOH, CN, $CH_2$COOH, COCOOH

b) In der grünen Reihe, 4- oder 5-Bandenspektrum mit besonders großer Extinktion zweier Banden im Rot und Blau. Größere Unterschiede in Farbe und Spektrum trotz prinzipiell gleichem Chromophor wirkten sehr erschwerend.

Die Wirkung der gleichen Substituenten auf die Spektren der Phorbide, Chlorine, Rhodine, Porphyrine musste mühsam tastend erschlossen werden. Synthetische Vergleiche fehlten, nur Partialsynthesen waren möglich. Die Zuordnung zur Reihe der Phorbine und der Chlorine wird immer mehr gesichert, aber nur in Verbindung mit präparativen Befunden.

c) Später kam dazu für beide Farbstoff-Reihen das Problem des isocyclischen Rings in aller Breite.




d) Die Probleme der spektroskopischen Wirkungen mehrerer dieser Substituenten und Brücken, Tautomerie-Effekte.

Nach Lösung des Konstitutionsprinzips der grünen Reihe, die Wirkung von anderen Substituenten OH statt H im Pyrrolinkern.

Die exakte Beschreibung und Vermessung zahlreicher Absorptions- und Fluoreszenz-Spektren sowie einiger Raman-Spektren und ihre Deutung hat A. Stern ausgeführt [36].

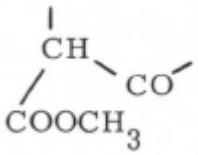
7) Phylloerythrin?

Die Methylestergruppe, d. h. 1-C-Atom des C-Skeletts war verlorengegangen. Natur des dritten O-Atoms?

Das Problem war sehr erschwert durch die Bildung mit den verschiedenen Reagentien. Oxim-Bildung beweist Carbonylgruppe. Die Reduktion zu $CH_2$ gelingt.

8) Phäoporphyrine aus Phäophorbiden (saure Chlorophyll-Spaltung)?

Nach Lösung der Probleme 4) 5) 6) ergibt sich fast zwangsläufig der isocyclische Ring mit der β-Ketosäure-Gruppierung, die mit einer Propionsäuregruppe des Hämins in 6-β-Stellung in naher Beziehung stehen muß.



Zwangsläufig ergibt sich das Problem der optischen Aktivität.

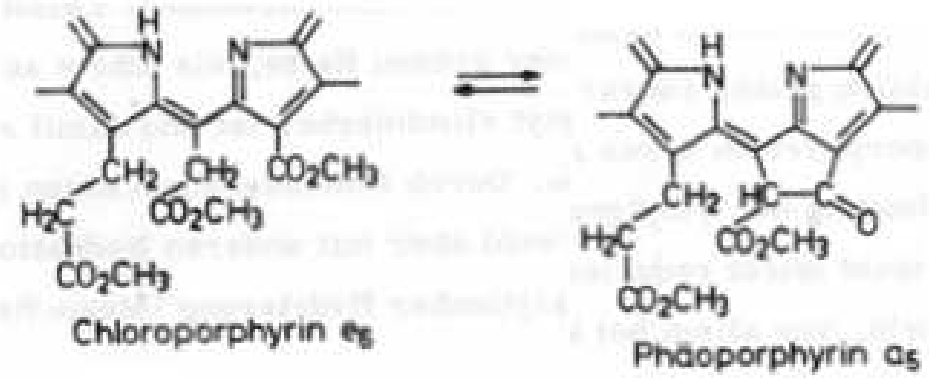
9) Chloroporphyrine aus Chlorinen (alkalische Chlorophyll-Spaltung)?

Mit der in 8) genannten Gruppe sind frühere Vermutungen über die Chloroporphyrine auf die wohlbegründete Ringspaltung zur Tricarbonsäure und Folge-Reaktionen zurückgeführt. Die Bildung des Phylloporphyrins ist geklärt. Die Reihenfolge der Decarboxylierung bietet eine Fülle von Problemen; Stabilität ms-Essigsäure < 6-Carbonsäure **<** 7-Propionsäure.

Die Gesetzmäßigkeit gilt für die grüne und rote Reihe und mußte an möglichst vielen Verbindungen bewiesen werden. Die 6-Carboxylgruppe allein lässt sich nur eliminieren, wenn die γ-Essigsäuregruppe verestert ist. Reihenfolge der Ester-Stabilitäten: γ-Essigsäure > 7-Propionsäure > 6-Carbonsäure. Die Partialveresterung erfordert Spezialmethoden.

10) Ringschluß – Ringöffnung in der roten Reihe?

Sie gelingt nach dem Prinzip der Esterkondensation in reversibler Reaktion.




Die Bildung von Phylloerythrin durch Verseifen der Estergruppe am isocyclischen Ring, Decarboxylierung einer β-Ketosäure ist erklärt.

11) Die Estergruppen im Chlorophyll?

Die verschiedene Verseifbarkeit der beiden Gruppen und die Umesterungsfähigkeit der Phytolestergruppe sind durch die verschiedene Bindung der Carboxylgruppen erklärt. Das Phytol muß an der Propionsäuregruppe als Ester gebunden sein.

Bei allen isocyclischen Verbindungen wird bei der Verseifung der Methylestergruppe die Carboxylgruppe $C_{11}$ abgestoßen.

12) Die Vinylgruppe?

Die Erkennung war besonders schwierig im Zusammenhang mit 13) und abnormem Verhalten. Bei alkalischem Abbau zu Porphyrinen bleibt sie zunächst erhalten in Vinylrhodoporphyrinen, wird aber bei höherer Temperatur durch KOH-Methanol zu Äthyl reduziert, eine ungewöhnliche Reaktionsweise.

Durch HJ kann sie zu Äthyl reduziert, bei anderer Reaktionsführung zu Acetyl oxydiert werden (Oxo-Reaktion). Letztere Reaktion gelang zuerst in der grünen Reihe, sie führte zu Oxoporphyrinen deren Acetyl eliminierbar ist und damit zur Auffindung der Vinylgruppe. Durch Ameisensäure-Eisen wird sie nicht leicht reduziert; wohl aber mit anderen Reduktionsmitteln, vor allem bei katalytischer Hydrierung (Meso-Reihe).

Mit Diazoessigester bildet sie Cyclopropanderivate der a- und b-Reihe (auch der Porphyrine), die spektroskopisch den Meso-Verbindungen ähnlich sind und so sicher erkannt werden können.

13) Der Pyrrolinkern verursacht, infolge Unterbrechungen der Konjugation und Änderung des 16-Ring-Chromophors, vermutlich die grüne Reihe?

Die Aufklärung war in Unkenntnis der Vinylgruppe, besonders infolge der Isomere:

(2-Vinyl-)-Phorbin bzw. (2-Vinyl)-Chlorin-Porphyrin der Mesoreihe (2-Äthyl) ein rechtes Vexierspiel, bis aus zahllosen Beobachtungen die richtigen ausgewählt werden konnten.

Die Isomerisierung mit Jodwasserstoff unter sehr milden Bedingungen unter partieller Verseifung des Methylphäophorbid a zur Meso-Verbindung, Phäoporphyrin $a_5$, ist vielleicht eine H-Übertragung zur Vinylgruppe, die katalytische Hydrierung erfasst die Vinylgruppe zunächst direkt und reduziert dann zum Leukofarbstoff, der bei der Luftoxydation oft Porphyrin bildet.

Vinylphäoporphyrin $a_5$ dagegen erhielt man mit dem scheinbaren Reduktionsmittel Ameisensäure-Eisen, wobei also im Endeffekt Dehydrierung beobachtet wird (Leuko-Zwischenstufe).

14) Ring-Öffnung und Ring-Schluß in der grünen Reihe?

Die Reaktion ist prinzipiell gleichartig wie bei den Porphyrinen, sie gelingt mit den entsprechenden Derivaten des Chlorophylls a und b und gleichen Methoden, ist aber schwierig zu beherrschen.

15) Desvinylierung in der grünen Reihe?

Sie gelingt durch Resorcinschmelze der Fe-Komplexe, wie beim Vorbild, Hämin.

16) Braune Phase?

Sie war von Willstätter und Stoll beobachtet, als Kennzeichen unversehrten Chlorophylls erkannt worden und wurde von Conant als alkalische Luftoxydation zum Carbonyl am $C_{10}$ (Purpurin) nach 5-Ring-Spaltung erwiesen. Positiver Befund bedeutet einen Farbstoff, der

bei der Isolierung und Lagerung nicht verdorben war und allein zur Darstellung Chlorin e und Rhodin g geeignet war.

Die erschöpfende, formelmäßige Erklärung war erst nach der Aufklärung aller übrigen Farbstoffe des alkalischen Abbaues möglich, ein sehr komplexes Problem.

17) Oxydation am $C_{10}$?

Sie erfolgt nicht allein nach der alkalischen Ringspaltung, 16), sondern noch leichter am intakten carbocyclischen System, wie an zahlreichen Beispielen gezeigt.

18) Absprengung des ganzen ms-Substituenten?

Sie gelingt nach Oxydation des $C_{10}$ und durch den alkalischen Abbau.

19) Bildung heterocyclischer 6-Ringe?

Grüne, auch rote Farbstoffe mit besonders hohem O-Gehalt wurden ausgehend von Phobiden, auch Chlorinen, erhalten. Schließlich ergab sich, dass nach Oxydation am $C_{10}$ zum Hydroxyl-, Carbonyl-, Carboxyl-derivat mit größter Leichtigkeit Ringschluß zur 6-Carboxylgruppe eintritt, unter Entstehung von 6 Ring-lacton-dicarbonsäure-anhydrid und –imid. Dabei können besondere spektroskopische Effekte auftreten.

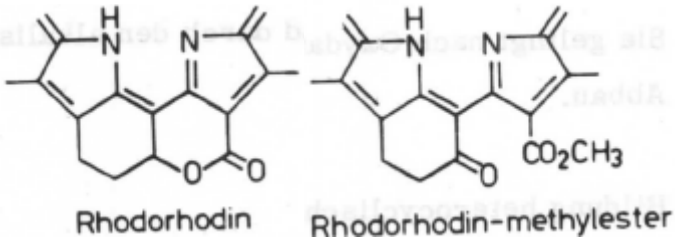
20) Abnorme Reaktionen?

Die Vinylgruppe aktiviert das ganze Molekül, viele Reaktionen aller Art sind erleichtert (auch Verharzungsreaktionen) im Vergleich mit entsprechenden Verbindungen, die 2-Äthyl oder 2-H aufweisen.

Gänzlich unvorhersehbar war die Oxo-Reaktion, der Übergang:
2-Vinyl-chlorin → 2-Acetyl-porphyrin, bei Einwirkung von $HJ/O_2$.

Die unversehrte 7-Propionsäure erleichtert Oxydation der γ-ms-Methylgruppe, im Gegensatz zu ihrem Ester.

Sogar die Bindung zweier 6-Ringe an der γ-ms-Brücke konnte nachgewiesen werden.




Das bedeutet den Anbau eines hydrierten Cumarins an den Chromophor.

21) Total-Oxydation?

Ebensowenig wie beim Hämin-Abbau gelingt es, durch Oxydation 2- oder 3-kernige Spaltstücke zu erhalten.

Mit starken Oxydationsmitteln wird der Chromophor zu Dicarbonsäure-imiden gespalten. Bei Porphyrinen:
Aus Ring II und I → Methyl-äthylmaleinimid
Aus Ring IV → Hämatinsäure (Maleinsäure-derivat)
Bei Phorbiden und Chlorinen:
Aus Ring II → Methyl-äthyl-maleinimid
Aus Ring IV → Hämotricarbonsäureimid (Bernsteinsäurederivat)

Bei Meso-Phorbiden und –Chlorinen liefert auch Ring I Methyläthyl-maleinimid.

In allen Fällen wird Ring III zerstört, desgleichen Ring I bei Vinylgruppen tragenden Farbstoffen.

22) Die Aldehydgruppe im Chlorophyll b?

Stoll und Widemann hatten zuerst ein Dioxim erhalten.

Als Aldehydgruppe wurde dieses zweite Carbonyl erkannt durch die Überführung in Carboxyl- und Nitrilgruppe. Die schon vorher bewiesene Reduktion zum Methyl durch so unkonventionelle Mittel wie KOH-Methanol, unter Bildung von sehr wenig Rhodo-, Phyllo- und Pyrroporphyrin, war mehr geeignet, die Dinge zu verschleiern. Mit Hydrazin-Alkoholat wurde dagegen Phylloporphyrin in guter Ausbeute aus dem Rhodin g gewonnen.

23) Optische Aktivität?

Stoll und E. Wiedemann haben zuerst eine optische Drehung nachgewiesen.

Die schwierige Messung wurde durch A. Stern wesentlich verbessert, der Nachweis großer Stabilität der Asymmetrie-Centren ausschließlich in β-Stellung eines hydrierten Pyrrolkernes des grünen Chromophors erbracht. Die Racemisierung gelang.

24) Die Einführung von Phytolestergruppen?

Es konnte eine Methode entwickelt werden, die Propionsäuregruppe von Phorbiden ohne weitere Veränderung im Molekül zu verestern.

25) Mg-Komplexe?

Die Willstätter'sche Auffassung der Bindung an den 4-N-Atomen hat sich bewährt. Seine Methode der Herstellung mit MgO in alkalischer Lösung kam für komplizierte Chlorophyll-Derivate nicht in Betracht. Bei seiner Methode der Komplex-Bildung mit Grignard'schen Verbindungen war mit Synthese-Reaktionen an Carbonyl- und Carboxyl-gruppen zu rechnen.

Das H. Fischer'sche Mg-Alkoholat-Verfahren führte zu unversehrten Komplexen.

## 19.2. Die Absorpitonsspektren der Pyrrolfarbstoffe

Die exakte Vermessung der Spektren von Porphyrinen und ihrer Komplexe wurde von H. Fischer nachdrücklich gefördert. Zunächst wurde das Gebiet nur abgetastet (136a) (A. Treibs, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 168, 68 (1927) u. A. Treibs, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 217, 26 (1933)); dabei stellte sich heraus dass der theoretische und apparative Aufwand nur durch einen Spezialisten zu bewältigen war. Diese Aufgabe übertrug er an seinen Schüler Adolf Stern (S 1 – S 29), der inzwischen zur physikalischen Chemie übergewechselt war und richtete ihm großzügig eine eigene Abteilung mit modernsten Geräten, vielfach Eigenkonstruktionen, ein. Da diese Forschungsarbeiten, stets im engsten Kontakt mit H. Fischer, unter dem Zwang äußerer Verhältnisse nicht mehr zu Ende geführt werden konnten, fehlt eine übersichtliche Zusammenschau. Teilzusamenfassungen unter Verwendung der Ergebnisse anderer Autoren sind in den Werken von Lemberg (R. Lemberg und J. W. Legge, Haematin Compounds and Bile Pigments. 1949. Inerscience, New York) und Falk (J. E. Falk, Porphyrins and Metalloporphyrins, 1964, Elsevier Publ. Comp., Amsterdam, London, New York) gegeben worden. Bis in die jüngste Zeit herrscht auf diesem Gebiet keine Klarheit, da vielfach die Empfehlung einer theoretisch übersichtlichen und exakten Wiedergabe der Spekren nicht befolgt wird, die von M. Pestemer und G. Scheibe (Angew. Chem. 66, 553 (1954)) stammt. Der wichtigste Schritt besteht darin, die Extinktion logarithmisch aufzutragen, wie sie bei Messungen im UV mit physikalischer Zielsetzung gebräuchlich war. Das hat den entscheidenden Vorteil, dass die schwächeren Absorptionsbanden, die für die chemische Deutung wesentlich sind, verstärkt, die dominierenden Hauptbanden abgeschwächt werden. „Im linearen Maßstab würden die schwachen Absorptionsbanden, die aber für die kontitutionelle Charakterisierung der Substanzen denselben Wert wie die starken Banden haben, gänzlich unterdrückt." Außerdem kommt der gleiche Kurvenzug, die typische Farbkurve, zustande, wenn man die Konzentration der gemessenen Lösung nicht kennt.

Im folgenden sollen daher einige charakteristische Spektren in dieser Darstellung wiedergegeben werden (Die Umzeichnung, berechnet nach den Stern'schen Tabellen-Werten, verdanke ich Herrn Dr. Karl Jacob). In späterer Zeit wurde empfohlen, nach dem Brauch der Physiker, nicht wie bisher die größeren Wellenlängen (kleinere Wellenzahlen) links anzuordnen, sondern umgekehrt zu verfahren. Hier wird vorgeschlagen, die alte Anordnung beizubehalten aufgrund der Tatsache, dass die Spektralapparate für okulare Messungen von alters her die Spektren in dieser Weise zeigen und daher bei okularen Messungen von H. Fischer und allen älteren Autoren die Banden-Numerierung zwangsläufig bei den größeren Wellenlängen begannen. Das musste auch geschehen, um bei künftig im UV aufzufindenden Banden (als die Fischer'schen Arbeiten im besten Zug waren, gab es dafür noch keine handelsüblichen Messgeräte) keine Umbenennung vornehmen zu müssen.

Es muß noch einmal betont werden, dass die okularen Messungen in ihrer Aussagkraft den exakten Extinktionsmessungen modernster Geräte gleichwertig sind. Sie besitzen einige wichtige Vorteile für den praktischen Betrieb:

Man kann (bei einiger Vorsicht) raschestens in Reagensgläsern abgezogene Farbstofflösungen messen, deren Konzentration der Erfahrene mit dem Taschenspektroskop unmittelbar im brauchbaren Bereich einstellt.

Äther, der für exakte Extinktionsmessungen wenig geeignet ist, kann angewendet werden. Man kann damit genaue Konzentrationen kaum einstellen, denn besonders die am besten

kristallisierten reinen Farbstoffe können nicht in reinem Äther unmittelbar gelöst werden. Man benötigt Hils-Verfahren, um ätherische Lösungen herzustellen oder verdünnt eine konzentrierte Lösung in Pyridin mit Äther. Bei der Salzsäure-Fraktionierung fallen Porphyrine und grüne Chlorophyllderivate in Äther an und, was sehr wesentlich ist, ätherische Lösungen zeigen viel schärfere Extinktionsbanden als solche mit allen anderen Lösungsmitteln. Einigermaßen nahe kommt ihm Dioxan, das daher als universelles Lösungsmittel von A. Stern gewählt worden ist.

Der unmittelbare Vergleich zweier Farbstofflösungen, durch Übereinander-projektion der Spektren. Der Fortschritt einer Trennung oder Reinigung kann so verfolgt, die Identität oder Verschiedenheit von einem anderen Präparat in Sekundenschnelle festgestellt werden.

Die logarithmische Darstellung der Extinktion hat noch einen bedeutenden Vorteil, der anscheinend noch nicht bemerkt worden ist. Die okulare Messung der Farbstoff-Absorptionsbanden ist nur sinnvoll bei so extrem starken Banden mit geringer Halbwertsbreite, „scharfen“ Banden, wie sie bei den meisten Pyrrolfarbstoffen vorkommen. Die logarithmische Kurve gibt eine dem visuellen Eindruck, der bekanntlich mit durch die gewaltigen Empfindlichkeits-Unterschiede des Auges in Abhängigkeit von der Wellenlänge bedingt ist, viel besser entsprechende Wiedergabe als die mit linearen Extinktionskoeffizienten.

Den zunächst nur auf den sichtbaren Teil des Spektrums bezogenen Spektraltypen mit willkürlichem Maßstab von A. Stern (S 8) kommt für den praktischen Gebrauch großen Bedeutung zu, da sie mit dem visuellen Eindruck harmonieren. In der logarithmischen Darstellung ist die Übereinstimmung noch besser. Da die Stern’schen, qualitativ zu wertenden Typen, häufig nach Zeichnungen aus zweiter und dritter Hand verzerrt weitergereicht wurden, wird empfohlen, künftig die folgenden typischen Farbkurven zugrundezulegen.
Den Stern’schen Typen könnten noch weitere angereiht werden, etwa der des Desoxyphylloerythrins 6 (S 5) mit annähernd gleich intensivem Band I und II, den er wohl deshalb nicht eigens hervorhob, weil nur ein Vertreter bekannt war. Beachtenswert ist aber der große Unterschied vom Ätio- und Phyllotyp, eine Wirkung des ms-substituierten makrocyclischen Systems.

Die wenigen Repräsentanten, Fig. 1-19, aus der großen Zahl der gemessenen Spektren sind ausgewählt nach dem Gesichtspunkt, die Wirkung der Substituenten auf Porphyrin- und Chlorinsystem zu zeigen, in 1-11; die Wirkung der Salzbildung mit starken Säuren in 12-13; dem abgewandelten Ring-Chromophor in 14-16; offenkettige Chromophore in
17-18. In 19 ist ein Beispiel gebracht für eine vielleicht nicht ganz einheitliche Verbindung (vgl. auch 7) mit einem schwachen, überzähligen Band bei 612 mμ und unmotiviertem Doppelband bei 492 und 484 mμ.

In den Spektren-Tabellen sind eine größere Zahl der wichtigsten natürlichen und synthetischen Porphyrine sowie solcher des Hämins und Chlorophyll-Abbaus und von Farbstoffen der grünen Reihen zusammengestellt. Nur die Banden-Schwerpunkte der Hauptbanden sind aufgeführt, dadurch wird Übersichtlichkeit erzielt. Nebenbanden sind bei klaren Spektren gut messbar, schwierig bei unscharfen Spektren und daher in der individuellen Erfassung nicht ohne Willkür nach Zahl und Schwerpunkt. Aus den Stern’schen Messungen geht klar hervor, welche Banden Hauptbanden sind, aus der Notierung der visuellen Absorptionsbanden ist das nicht immer klar ersichtlich, da die Schätzung individuell und konzentrationsabhängig ist.

Zum Verständnis der Beweisführung bei Reaktionen sind die Tabellen sehr nützlich.

Die schwache Ia-Bande von Abb. 1 des Ätiotyps ist visuell gut zu beobachten, die linke Schulter von Bande II und die rechte von IV werden als deutliche Vor- bzw. Nach-Banden aufgefasst. Das Auge unterscheidet auch die linke Schulter der Bande II von Abb. 12 als diskrete Bande, da in diesem Bereich die optimale Empfindlichkeit des Auges liegt.

Für die ausführliche Notierung der Spektren soll nur ein Beispiel gebracht werden.

Mesoporphyrin in Äther

| | | | |
|---|---|---|---|
| 625,5-620,1 | 614,5-610,4 | 598,1-595,1 | 583,1-573,6 |
| 623,3 I | 612,4 | 596,6 | 578,3 |
| 569,6-565,3 | 560,6-557,5 | (545,8) | 537,7-519,2 |
| 567,6 II | 559,0 | | 528,6 III |
| 510,0-480,3 | (468,0) | End-Absorption | 440,5 |
| 494,9 IV | | | |

Die Hauptbanden sind markiert, auf Intensitäts-Angaben wird verzichtet, da das die Durchnumerierung der Banden erfordert und deren Zahl ist auch konzentrations-abähngig. Die visuelle Bestimmung der Bandenmaxima ist messend und auch durch Mittelbildung aus den recht klaren Bandenbegrenzungen befriedigend erreichbar. Diese Messungen sind mit dem Zeiss-Gitterspektroskop nac Loewe-Schumm durchgeführt worden. Die photographische Wiedergabe solcher Spektren (172) gibt auch nicht annähernd ein Bild der Leistungsfähigkeit dieses Gerätes.

Mäßige Differenzen der Bandenlage ergaben sich daraus, dass bei der praktischen Messung oft Hilfslösungsmittel in wechselnder Menge vorhanden sind, wie Pyridin, Chloroform und Essigsäure, die im allgemeinen die Messung in ätherischer Lösung nicht viel beeinträchtigen, weniger als die Präparate-Qualität. Bei höheren Temperaturen erfahren die Spektren Verschiebungen nach längeren Wellen (211).

In anderen Lösungsmitteln, bei denen vielfach die Löslichkeit unzureichend ist, wie Alkoholen, Aceton, Essigester, Chloroform bei Estern der Farbstoffe, sind die Absorptionsbanden weniger scharf, die Maxima haben etwas abweichende Lagen, der Spektraltyp ist verändert. Das gilt leider auch besonders für das beste Lösungsmittel, Pyridin, in dem Banden sehr „verwaschen“ erscheinen (den Ausdruck benützte H. Fischer für sehr unscharfe Begrenzung).
In alkalischer Lösung sind die Spektren der Carbonsäuren sehr unscharf und nur im Notfall brauchbar, wenn anders keine Lösung erzielt wurde, der Typ entspricht dem in Lösungsmitteln.

## 19.3. Absorptionsspektren in Abhängigkeit von Chromophor und Substituenten

Die Ähnlichkeit der Spektren von Mesopyrrochlorin (Abb. 19) und Pyrroporphyrin ist trotz aller Unterschiede nicht zu übersehen. (Zum Vergleich kann hier Koproporhyrin Abb. 1 dienen). H. Fischer und A. Stern haben dieses Beispiel herausgegriffen, da weder isocyclischer Ring noch ms-Substituent vorhanden ist. (Zit. 2) II,/2 343 ff). Um dies deutlicher zu machen, wurde hier bereits im logarithmischen Maßstab verglichen.

Daraus wird geschlossen, dass die Konjugation im 16-Ring nicht unterbrochen ist; ein vergleichbares, offenkettiges Bilirubinoid, das Glaukobilin, weist nur 2 breite Absorptionsbanden auf; die sehr langwellig I-Bande bedingt die tiefe Farbe. Die Versuche, aus den Spektren Rückschlüsse auf Feinheiten des Baus der Chormophore zu ziehen, sind problematisch, trotz der Fülle des Beobachtungsmaterials. Die Stellung der charakteristischen β-H-Atome der Chlorine und Phorbide wurde am Pyrrol-Kern III postuliert, mit chemischen Methoden aber später am Kern IV bewiesen. Die nach und nach erworbenen Erkenntnisse der Einflüsse von Substituenten auf die Spektren waren sehr nützlich und konnten oft als Leitfaden zur Entwirrung des Reaktionsknäuels dienen.

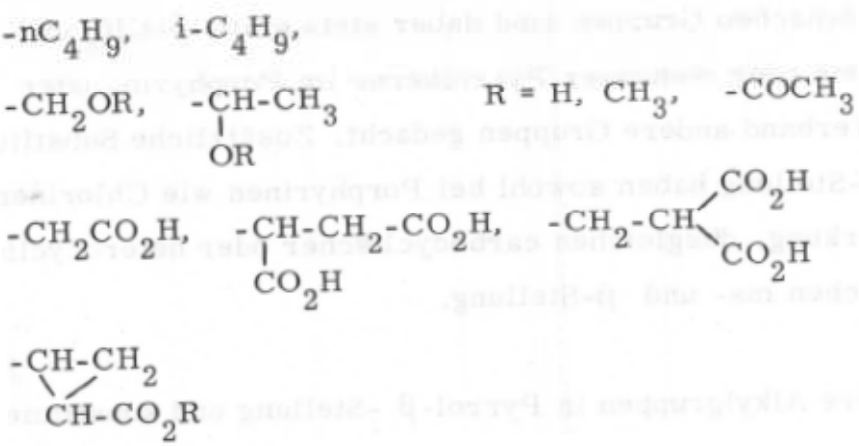
Der Einfluß der Substituenten wird zweckmäßig bezogen auf die Ätioporphyrine als Basis, da an dieses Bezugssystem nicht nur die natürlichen Porphyrine, die des Hämin- und Chlorophyll-Abbaus, sondern auch alle synthetischen anzuschließen sind. Substituenten-Effekte bei Porphyrinen und Chlorinen bzw. Phorbiden sind ähnlich, aber quantitativ oft verschieden. In den folgenden spektroskopischen Gruppen sind daher stets statt β-$CH_3$ und $–C_2H_5$ eines oder mehrere Pyrrolkerne im Porphyrin- oder Chlorin-Verband andere Gruppen gedacht. Zusätzliche Substituenten in ms-Stellung haben sowohl bei Porphyrinen wie Chlorinen oft starke Wirkung, desgleichen carbocyclischer oder heterocyclischer Ring zwischen ms- und β-Stellung.

Niedere Alkylgruppen in Pyrrol-β-Stellung und substituierten Alkylgruppen haben keine oder geringen Einfluß auf die Spektren.
$-CH_3$, $-C_2H_5$, $-nC_3H_7$.
$-CH_2-CH_2-CO\ X$, X = OH, $OHC_3$, $NH_2$, $NR_2$, $NHNH_2$, $N_3$
$-\ CH_2-CH_2-NH-CO_2R$, $-CH_2-CH_2-NH_2$

Die isomeren Ätioporphyrine sind daher spekroskopisch nahezu identisch, ebenso alle 8-fach β-substituierten Porphyrin Derivate, die obige Gruppen tragen, also u. a. die Porphyrin-mono-, di-, tri- und tetrapropionsäuren und viele ähnliche Porphyrine, die zur Kenntnis der Isomeren-Verhältnisse synthetisiert wurden. Für alle diese Porphyrine gelten annährend die Zahlen von Meso- und Kopro-porphyrin.

Etwas größer sind die spektroskopischen Differenzen bei Fehlen von 1 oder mehreren β-Substituenten, bei Vorkommen der folgenden Gruppen:

Br als β-Substituent verschiebt und verbreitert die Absorptionsbanden (und erhöht die Salzsäurezahlen bedeutend).



Die Vinylgruppe, statt Äthyl, lässt die Absorption langwelliger werden, ohne den Spektraltyp zu ändern.

Die β-Carboxylgruppe ändert den Spektraltyp von Porphyrinen, da sich außer der Wellenlänge auch die Extinktion der Banden in verschiedener Weise ändern

- $CO_2H$ = $-CO_2R$, davon abweichend –CO-$NR_2$; geringer ist die Wirkung von –CN.

Bedeutend ist die Wirkung von Carbonylgruppen.
- CHO > -CO-Ø > $-COCH_3$.
Oxim-Bildung verringert die Wirkung, ist daher leicht festzustellen. Der Rhodintyp der Farbstoffe der b-Reihe wird dabei weitgehend in Richtung Chlorin verändert.

Größer als in β-Stellung ist der Einfluß der Substituenten in der ms-Stellung. Bereits Alkylgruppen und substituierte Alkylgruppen geben andere Spektraltypen. Ring-Bildung zwischen ms- und β-Stellung beeinflusst die Spektren stark.

Mehrere wirksame Substituenten können sich verstärkend oder abschwächend beeinflussen.

Da bei den grünen Chlorophyllderivaten meist mehrere Substitutionen zusammentreffen und die am stärksten spektral wirksamen Substituenten noch stärkeren Einfluß haben als bei Porphyrinen, kommen dort sehr manigfaltige Absorptionsspektren zustande, die aber nicht leicht in weitere Untertypen einzuteilen sind. Besonders groß ist hier der Effekt der β-Formylgruppe, die aus dem Chlorin- den Rhodintyp ergibt, dem Phäophorbid a und Phäophorbid b korrespondieren.
ms-Carbonyl bildet den Purpurintyp.

Verbindungen mit isocyclischem Ring, die Phorbide, Phäoporphyrine, andererseits mit geöffnetem Ring, die Chlorine und Chloroporphyrine, unterscheiden sich, jedoch nicht in allen Fällen so viel, dass eine sichere Zuordnung möglich wäre. Weiter kompliziert wird das Bild durch Auftreten von synthetischen carbocyclischen 6-Ringen von der γ-ms-Stellung zur Pyrrol-β-Stellung und von heterocyclischen Ringen, vor allem Lactonringen. Das hatte zur Folge, dass mit fortschreitender Kenntnis der Strukturen Namensänderungen nötig waren. Manche erhalten gebliebenen Bezeichnungen sind dadurch nicht mehr folgerichtig, so sind z. B. Phäoporphyrine $b_8$-dimethylester und Phäoporphyrin $a_7$-monomethylester Lactone, der Trimethylester des letzteren ist offenkettig, gehört also eigentlich zu den Chloroporphyrinen.

Die einfacher gebauten Spektren der meisten Metallkomplexe von Porphyrinen, Chlorinen, Phorbiden sind für die Charakterisierung auch brauchbar. Gleiches gilt auch für die Salze mit Säuren. Zur Unterscheidung und zum Vergleich sind die Spektren der neutralen Farbstoffe weitaus geeigneter.

## 19.4. Fluoreszenz von Pyrrolfarbstoffen

Porphyrine fluoreszieren rot, in Lösung, vielfach auch in festem oder adsorbiertem Zustand. Unter den Komplexen fluoreszieren die des Mg besonders intensiv, viele anderen dagegen nicht. Ganz ähnlich verhalten sich die Farbstoffe der grünen Reihe. Die Fluoreszenz-Spektren sind je nach Substitution verschieden und weisen vielfach eine ganze Reihe von Banden auf. Bereits C. Dhere hatte gefunden, daß die langwelligste Absorptionsbande in ihrer Lage mit der dominierenden Fluoreszenzbande zusammenfällt. Von A. Stern wurde das an einer großen Zahl von Farbstoffen bestätigt. Die Fluoreszenzspektren von Porphyrinen mit gleichen Absorptionsspektren sind einander ähnlich. Aus der großen Ähnlichkeit der Fluoreszenzspektren von Porphyrin und Pyrrochlorin folgerte Stern eine weitgehende Übereinstimmung der Ringstruktur ren. Bilirubinoide fluoreszieren kaum, wohl aber eine Reihe ihrer Zinkkomplexe.

## 19.5. Anmerkungen zu den Tabellen

Die Nomenklatur wird manchmal etwas vereinfacht, um Beziehungen besser hervortreten zu lassen. Zum Beispiel wird "2-Acetyl- ....P. " statt “2-Desvinyl-2-acetyl-…..P.” geschrieben, denn dieses Prinzip war nicht immer konsequent durchgeführt, auch sollte der charakteristische Substituent der besprochenen Verbindung an erster Stelle stehen. Eine streng rationelle Nomenklatur wäre viel zu schleppend und ganz unanschaulich, auch darf nicht übersehen werden, daß historisch gewordene Namen nicht, ohne ein Tohuwabohu zu hinterlassen, geändert werden können, wodurch der Zugang zu den Quellen verschüttet würde.

Die Bezeichnungen "Phäophorbid", "Chlorin" waren längst geschaffen, bevor gefunden wurde, daß alle diese Verbindungen 2-Vinyl-Gruppen trugen, wonach die später entdeckten entsprechenden 2-Äthyl-Derivate konsequent die Zusatzbezeichnungen Meso-Phäophorbid, Meso-Chlorin erhielten. Bei den Porphyrinen war es umgekehrt, die zunächst geklärten waren 2-Äthyl-Derivate, daher mußten die später aufgefundenen die Zusatzbezeichnung (2-)-Vinyl-…….P. erhalten. Soweit die Farbstoffe im Handbuch (H. Fischer-H. Orth) verzeichnet sind, werden sie nach dem Register leicht aufgefunden. Die Zahlenwerte der Chlorophyll-Derivate, die, soweit schon vorhanden, von A.Stern kritisch ausgewählt waren, sind großenteils übernommen worden. Die Banden-Nummern mußten dabei zum Teil abgeändert werden, da manchmal bei Messung sehr verdünnter Lösungen schwache Hauptbanden nicht gemessen wurden, Nebenbanden dagegen noch beobachtet waren. Die Angaben, ob ein "scharfes" oder "verwaschenes" Spektrum vorliegt, ist oft nicht angegeben, daher mußte auf die Wiedergabe dieses Charakteristikums verzichtet werden. Bei den quantitativ vermessenen Spektren ist das klar zu sehen, da "Schärfe" dort geringer Halbwertsbreite von Absorptionsbanden gleichzusetzen ist. Die okularen Meßgenauigkeiten sind in diesem Fall, auch bei verschiedenen Personen, < 1 µm, in anderem Fall oft > 1 µm. Die Abschätzung der Intensitäten ist nicht immer exakt, sie ist individuell verschieden und auch konzentrationsabhängig. Bei den schwächeren Banden, Intensitätsskala III-V, kann daher der Spektraltyp etwas verfälscht erscheinen. Typenübergänge sind auch zum Teil reell. Nur die wichtigsten Farbstoffe sind ausgewählt, viele Derivate blieben unberücksichtigt.

Da die Spektren für die Schlüssigkeit der Beweisführung von überragender Bedeutung sind, werden alle wichtigeren Farbstoffe hier erfaßt. Literaturstellen sind nur für die neueren Veröffentlichungen angeführt. Als Lösungsmittel war fast in allen Fällen Äther verwandt. Nur die Hauptbanden werden verzeichnet.

Tab. 1 Spektren der Porphyrine aus Hämin und natürlicher Porphyrine (171), (268a), (268b), (317c)

| | In Äther | | | | Intensitäten | Typ | In 25 proz. HCl | | | Intensitäten |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | III | IV | | | I | IIa | II | |
| Proto-P. | 632,5 | 575,8 | 536,8 | 501,9 | IV, III, II, I | Ätio- | 602,4 | 582,2 | 557,2 | II, IIa, I |
| Hämato-P. | 624,8 | 569,0 | 530,4 | 496,5 | " | " | 595,8 | 575,6 | 551,7 | " |
| Meso-P. | 623,3 | 567,6 | 528,6 | 494,9 | " | " | 593,1 | 572,4 | 548,7 | " |
| Deutero-P. | 621,7 | 566,8 | 525,9 | 494,1 | " | " | 592,4 | 572,6 | 549,3 | " |
| Dibrom-deutero-P. | 625,8 | 570,2 | 530,7 | 499,8 | " | " | 599,2 | 577,8 | 555,9 | " |
| Proto-P.-DEE (348) | 626,6 | 571,4 | 531,5 | 501,2 | IV, III, I, II | " | | | | |
| Kopro-P. I | 623,9 | 568,2 | 529,3 | 497,9 | IV, III, II, I | " | 593,9 | 574,6 | 550,9 | |
| Uro-P. I-Ester | 626,1 | 581,4 | 537,3 | 500,8 | " | " | 596,9 | 576,6 | 553,6 | " |
| Chloroform (Äther unlöslich) | | | | | | | | | | |
| Spirographis-P. (375) | 639 | 581,0 | 554,5 | 514,0 | III, IV, II, I | Rhodo- | | | | |

Alle, mit Ausnahme des letzten Porphyrins weisen den Ätio-Typ auf. Die nicht sehr großen, aber mit Vergleichsspektren eindeutig feststellbaren und auch meßbaren Differenzen finden sich auch bei den Salzen und Metallkomplexen.

Tab. 2 Porphyrin-Komplexe

| | | | | | Intensitäten |
|---|---|---|---|---|---|
| Hämin | Pyridin/$N_2H_4$ | Hämochromogen | 557,2 | 526,2 | I, II |
| Mesohämin | " | " | 547,5 | 517,2 | I, II |
| Deuterohämin | " | " | 544,9 | 515,5 | I, II |
| Spirographishämin | | " | 585 | | |
| Ätio-P. I-Cu | Chloroform | | 561,9 | 525,1 | I, II |
| Uro-P. I-Cu | verd. $NH_3$ | | 565,4 | 528,2 | I, II |
| Mesophyllin | (Mg) Äther | | 580,4 | 541,6 | I, II |
| Proto-P.-Cu | Pyridin | | 574,6 | 536,3 | I, II |
| -Zn | " | | 588,9 | 550,4 | I= II |
| -Co | " | | 572,8 | 536,5 | I, II |
| -Ni | " | | 562,3 | 523,2 | I, II |

Tab. 3 Synthetische Porphyrine

| | | | | | Intensitäten | Typ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Porphin | 616, 8 | 564, 4 | 518, 3 | 486, 7 | IV, II, III, I | Phyllo- |
| Porphin-1, 4-dipropionsäure | 618, 4 | 564, 0 | 521 | 490, 2 | IV, III, II, I | Ätio- |
| 2, 3-Dimethyl-1, 4-diäthylporphin | 619, 1 | 564, 0 | 522 | 492, 5 | " | " |
| " " | | | | | | |
| -5, 6, 7, 8-tetra-bromderivat | 630 | 574, 5 | 540 | 509 | " | " |
| 1, 3, 5, 7-Tetramethyl-2, 4, 6, 8-tetravinyl-porphin | 641, 6 | 583, 5 | 546, 5 | 511, 5 | " | " |
| Diacetyldeutero-P. | 639, 7 | 583, 0 | 547, 4 | 515, 7 | " | " |
| 6-Benzoylpyrro-P. | 632, 1 | 577, 5 | 543, 9 | 507, 3 | III, IV, II, I | sehr unscharf |
| Iso-uro-P. II-octamethyle. | | | | | | Rhodo- |
| (2, 3, 6, 7-tetra-methylmalonsäure) | 624, 8 | 569, 4 | 529, 5 | 495, 6 | IV, III, II, I | Ätio- |
| Iso-uro-P. -octamethylester | | | | | | |
| (2, 3, 6, 7-tetra-bernsteinsäure) | 628, 1 | 572, 0 | 534, 0 | 501, 4 | " | " |
| 6-Formyl-phyllo-P. methyle. | 646 | 592, 8 | 561, 0 | 520, 7 | III, IV, II, I | Rhodo- |
| " " " oxim | 634, 9 | 585, 7 | 545, 4 | 508, 7 | IV, III, II, I | Ätio- |
| 6-Acetyl " " | 633 | 583, 5 | 547, 6 | 509.0 | IV, II, III, I | Phyllo- |
| 6-Formyl-pyrro-P. | 643, 7 | 580, 1 | 556, 1 | 517, 3 | III, II, IV, I | Rhodo- |
| " " "-oxim | 634, 5 | 576, 4 | 541, 1 | 505, 4 | III, IV, II, I | Rhodo- |
| 6-Acetyl " " | 638, 5 | 580, 3 | 547, 6 | 509, 2 | " | |
| Cyanhydrin-6-formyl-pyrro-P. | 623, 3 | 571, 3 | 547, 5 | 510, 3 | IV, III, II, I | Ätio- |
| 6-Cyan-pyrro-P. | 624, 7 | 569, 5 | 533, 4 | 496, 2 | III, IV, II, I | Rhodo- |
| 6-Acrylsäure " " | 639, 8 | 575, 0 | 549, 2 | 507, 2 | III, IV, II, I | Rhodo- |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6-Nitrovinyl " " | 625, 2 | 569, 7 | 533, 6 | 497, 6 | IV, I, II, III | Rhodin- | (?) |
| γ-Formyl - pyrro - P. -methyle. | 653, 2 | 590 | 551, 4 | 507, 5 | I, IV, III, II | Rhodin- | |
| " " " " -oxim | 628, 0 | 579, 4 | 533, 5 | 500, 1 | IV, I, II, III | Rhodin- | (?) |
| 6-Brom " " " " (467) | 627, 2 | 578, 0 | 542, 5 | 506, 6 | IV, III, II, I | - | |
| γ-Cyanhydrin " " " | 637, 6 | 581, 8 | 538, 5 | 508, 3 | IV, I, III, II | Rhodin- | (?) |
| γ-Glykolsäure " " " | identisch mit Phylloporphyrin (Tab. 6) | | | | | Phyllo- | |
| γ-Glyoxylsäure " " " | 629, 8 | 579, 3 | 535, 5 | 504, 1 | IV, I, III, II | Rhodin- | (?) |
| γ-Cyan " " " | 635, 4 | 583, 9 | 543, 0 | 509, 1 | I, III, IV, II | - | (?) |
| 6-Brom " " " (467) | 635, 7 | 584, 7 | 555, 5 | 517, 8 | I, III, IV, II | - | |
| γ-Hydroxymethyl " " " | 631, 6 | 580, 7 | 535, 8 | 502, 0 | IV, II, III, I | Phyllo- | |
| γ-Hydroxyäthylpyrro-P. -ester | identisch mit Phylloporphyrin | | | | | | |
| γ-Carbonsäure " " -dimethyle. | 627, 7 | 571, 9 | 532, 8 | 499, 1 | IV, III, II, I | Ätio- | |
| γ-Carbonsäureamid " " -ester | 625, 9 | 571, 4 | 531, 6 | 599, 3 | " | " | |
| γ-Nitrovinyl " " " ($+CH_2NO_2$) | 630, 8 | 581, 3 | 538, 7 | 504, 9 | IV, II, I, III | | |
| 6- γ - Dicyan - pyrro - P. -methyle. | 637, 6 | 585, 8 | 565, 7 | 523 | III, I, II, IV | | |
| γ-Cyanacrylsäure " " " | 637 | 583 | 540 | 505 | IV, II, I, III | | |
| γ-Dicyanvinyl " " " | identisch | | | | | | |
| γ-Cyanpropions. " " " | 631, 8 | 576, 0 | 539, 3 | 505, 3 | IV, II, III, I | Phyllo- | |
| γ-Acrylsäure " " " | 645 | 581, 5 | 545 | 509 | IV, II, I, III | | |
| γ-Propionsäure " " " | identisch mit Phylloporphyrin | | | | | | |
| γ-Dicyanäthyl " " " | fast identisch mit Phylloporphyrin | | | | | | |
| γ-Oxypropionsäure " " -dimethyle. | 630, 6 | 581, 0 | 539, 0 | 505, 1 | IV, II, III, I | Phyllo- | |
| γ-Dicyanvinyl-rhodo-P. -dimethyle. | 648, 1 | 587, 5 | 553, 5 | 512, 5 | IV, II, I, III | | |
| γ-Dicyanvinyl-rhodo-P. -lactonmethyle. | 645, 9 | 601, 8 | 578, 1 | 534, 5 | III, I, II, IV | | |
| 9-Cyan-9-carbmethoxy-desoxophyllo-erythrine. | 620, 2 | 567, 0 | 538, 3 | 506, 4 | IV, II, III, I | Phyllo- | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6-Nitrovinyl " " | 625, 2 | 569, 7 | 533, 6 | 497, 6 | IV, I, II, III | Rhodin- | (?) |
| γ-Formyl - pyrro - P. -methyle. | 653, 2 | 590 | 551, 4 | 507, 5 | I, IV, III, II | Rhodin- | |
| " " " " -oxim | 628, 0 | 579, 4 | 533 5 | 500, 1 | IV I, II, III | Rhodin- | (?) |
| 6-Brom " " " " (467) | 627, 2 | 578, 0 | 542, 5 | 506, 6 | IV, III, II, I | - | |
| γ-Cyanhydrin " " " | 637, 6 | 581, 8 | 538, 5 | 508, 3 | IV, I, III, II | Rhodin- | (?) |
| γ-Glykolsäure " " " | identisch mit Phylloporpyrin (Tab.4) | | | | | Phyllo- | |
| γ-Glyoxylsäure " " " | 629, 8 | 579, 3 | 535, 5 | 504, 1 | IV, I, III, II | Rhodin- | (?) |
| γ-Cyan " " " | 635, 4 | 583, 9 | 543, 0 | 509, 1 | I, III, IV, II | - | (?) |
| 6-Brom " " " (467) | 635, 7 | 584, 7 | 555, 5 | 517, 8 | I, III, IV, II | - | |
| γ-Hydroxymethyl " " " | 631, 6 | 580, 7 | 535, 8 | 502, 0 | IV, II, III, I | Phyllo- | |
| γ-Hydroxyäthylpyrro-P. -ester | identisch mit Phylloporphyrin | | | | | | |
| γ-Carbonsäure " " -dimethyle. | 627, 7 | 571, 9 | 532, 8 | 499, 1 | IV, III, II, I | Ätio- | |
| γ-Carbonsäureamid " " -ester | 625, 9 | 571, 4 | 531, 6 | 599, 3 | " | " | |
| γ-Nitrovinyl " " " ($+CH_2NO_2$) | 630, 8 | 581, 3 | 538, 7 | 504, 9 | IV, II, I, III | | |
| 6- γ - Dicyan - pyrro - P. -methyle. | 637, 6 | 585, 8 | 565, 7 | 523 | III, I, II, IV | | |
| γ-Cyanacrylsäure " " " | 637 | 583 | 540 | 505 | IV, II, I, III | | |
| γ-Dicyanvinyl " " " | identisch | | | | | | |
| γ-Cyanpropions. " " " | 631, 8 | 576, 0 | 539, 3 | 505, 3 | IV, II, III, I | Phyllo- | |
| γ-Acrylsäure " " " | 645 | 581, 5 | 545 | 509 | IV, II, I, III | | |
| γ-Propionsäure " " " | identisch mit Phylloporphyrin | | | | | | |
| γ-Dicyanäthyl " " " | fast identisch mit Phylloporphyrin | | | | | | |
| γ-Oxypropionsäure " " -dimethyle. | 630, 6 | 581, 0 | 539, 0 | 505, 1 | IV, II, III, I | Phyllo- | |
| γ-Dicyanvinyl-rhodo-P. -dimethyle. | 648, 1 | 587, 5 | 553, 5 | 512, 5 | IV, II, I, III | | |
| γ-Dicyanvinyl-rhodo-P. -lactonmethyle. | 645, 9 | 601, 8 | 578, 1 | 534, 5 | III, I, II, IV | | |
| 9-Cyan-9-carbmethoxy-desoxophyllo-erythrine. | 620, 2 | 567, 0 | 538, 3 | 506, 4 | IV, II, III, I | Phyllo- | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 9-Cyan-phylloerythrin-e. | 619, 4 | 566, 1 | 536, 9 | 504, 9 | IV, I, II, III | |
| 4-Formyl-deutero-P. -dimethyle. | 642, 0 | 577, 5 | 551, 7 | 513, 8 | III, II, IV, I | Rhodo-ähnlich (382) |
| " " " -oxim | 633, 0 | 575, 7 | 538, 5 | 502, 7 | IV, III, II, I | Ätio- |
| 4-Acrylsäure " " | 636, 2 | 574, 7 | 540, 5 | 502, 9 | III, IV, II, I | Rhodo- |
| 4-Cyan " " | 633, 4 | 572, 1 | 545, 7 | 509, 8 | " | " |
| 4-Carbonsäure " " -trimethyle. | 634, 5 | 575, 1 | 541, 2 | 504, 8 | " | " |

Tab. 4 Porphyrine des Chlorophyll-Abbaues

| | | | | | Intensität | Typ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alkalischer Abbau, aus a- und b-Komponente | | | | | | | |
| 2-Vinylrhodo-P. | 643,5 | 578,4 | 553,1 | 513,8 | III, IV, II, I | Rhodo- | |
| Rhodo-P. | 634 | 581 | 542 | 502,5 | " | " | |
| Oxo-rhodoporphyrin | 639,7 | 589,3 | 558,1 | 517,2 | III, II, IV, I | | (322) |
| Phyllo-P. | 630,7 | 574,9 | 536,0 | 500,5 | IV, II, III, I | Phyllo- | |
| Brom-phyllo-P. | 634 | 583 | 543,5 | 506 | IV, II, III, I | " | |
| Desvinyl(phyllo)-P.-methylester | 632,0 | 575,2 | 534,9 | 501,0 | IV, II, III, I | " | |
| Pyrro-P. | 622,5 | 567,6 | 526,2 | 493,1 | IV, III, II, I | Ätio- | |
| Brom-pyrro-P. | 621,5 | 567,3 | 533,5 | 498,5 | III, IV, II, I | Rhodo- | |
| Chlor- " " | 633,0 | 577,3 | 537,0 | 504,0 | IV, III, II, I | Ätio- | (461) |
| Mit isocyclischem Ring, a-Komponente | | | | | | | |
| Phäo-P. $a_5$-monomethylester | 636,6 | 581,5 | 563,7 | 523,0 | III, II, IV, I | Rhodo- | |
| 10-Oxy-phäo-P.-dimethylester | 632,2 | 585,0 | 560,8 | 521,0 | III, II, IV, I | " | |
| 2,α-" " " " | 638,1 | 588,3 | 561,2 | 521,7 | III, II, IV, I | | (442) |
| Oxo- " " " | 645,5 | 596,5 | 571,0 | 527,0 | " | " | |
| Vinyl- " " " | 640,3 | 592,3 | 566,7 | 526,1 | " | " | |
| 10-Chlor-" " " | identisch mit Phäoporphyrin $a_5$ | | | | | | (463) |
| 9-Oxy-desoxo-phäo-P. $a_5$-dimethylester | 617,6 | 566,6 | 536,0 | 503,9 | IV, I, II, III | - | |
| Phäo-P. $a_7$-monomethylester | 630,5 | 574,6 | 555,2 | 515,2 | III, I, IV, II | - | |
| Phylloerythrin | 636,8 | 583,5 | 561,8 | 521,4 | III, II, IV, I | Rhodo- | |
| 2,α-Chlor-phylloerythrin | 641,2 | 591,8 | 562,5 | 522,3 | III, II, IV, I | " | (442) |
| Oxo- " | 650,0 | 600,0 | 569,8 | 527,3 | " | " | |
| Vinyl- " | fast identisch mit Vinylphäoporphyrin $a_5$ | | | | | " | |
| Desoxo- " | 620,0 | 576,0 | 567,1 | 506,5 | IV, I, III, II | Eigener Typ | |
| Neo-P. 4-dimethylester (6-Ring) | 630,5 | 575,8 | 540,6 | 506,0 | IV, III, II, I | Ätio- | |
| Ohne isocyclischem Ring, a-Komponente | | | | | | | |
| Chloro-P. $e_6$-trimethylester | 632,4 | 582,8 | 543,6 | 508,5 | IV, II, III, I | Phyllo- | |
| 2,α-Chlor-chloro-P. $e_6$-trimethylester | 633,0 | 581,7 | 544,8 | 509,7 | IV, II, III, I | " | (442) (453) |
| Oxo- " " " | 641,4 | 588,0 | 558,6 | 518,2 | III, IV, II, I | Rhodo- | |
| Vinyl- " " " | 632,8 | 586,0 | 560,7 | 513,7 | IV, III, II, I | Ätio- | |
| Vinyl-chloro-P. $e_6$-dimethylester-methanol | 650 | 590,1 | 568,7 | 523,7 | III, II, IV, I | | (442) |
| Chloro-P. $e_4$ | sehr ähnlich -$e_6$ | | | | | Phyllo- | |
| Vinyl-chloro-P. $e_4$-dimethylester | 660 | 586,2 | 548,1 | 510,7 | IV, II, III, I | Ätio- | |
| Iso- " " " | mit Phylloporphyrin identisch | | | | | " | |
| 6-Brom-isochloro-P. $e_4$-dimethylester | 631,8 | 582,1 | 542,0 | 505,4 | IV, I, III, II | " | (376) |
| Chloro-P. $e_5$ (Lacton) | 632,2 | 581,1 | 553,2 | 514,0 | III, II, IV, I | Rhodo- | |
| Chloro-P. $e_5$-dimethylester | 639,3 | 586,2 | 552,6 | 512,3 | II, IV, III, I | | |
| Oxo-chloro-P. $e_5$ (Lacton) | 642,6 | 593,6 | 567,1 | 523,4 | III, II, IV, I | | |
| " " " dimethylester | 666,9 | 592,3 | 574,3 | 521,2 | II, III, IV, I | | |
| Vinyl-" " " | 635,2 | 587,7 | 558,0 | 516,2 | III, II, IV, I | | |
| Chloro-P. $e_7$-lacton-methylester | 633,1 | 578,3 | 557,5 | 518,0 | " | " | |
| Phäo-P. $a_7$-monomethylester (Lacton) | 630,5 | 574,6 | 555,2 | 515,2 | III, I, IV, II | | |
| " " -trimethylester (offenkettig) | 632,8 | 574 | 547,3 | 511 | IV, III, II, I | | |
| Rhodo-P.-γ-carbonsäure | 631,1 | 580,8 | 544,2 | 508,0 | IV, III, II, I | Ätio- | |
| " " " Anhydrid | 655,8 | 590,9 | 551,7 | 516,2 | I, II, III, IV, Ia | | |
| (grün) | | 605,1 | | | | | |
| γ-ms-Formyl-pyrro-P.-ester | 643,2 | 590,3 | 551,4 | 507,5 | I, IV, III, II | | |
| Br-γ-ms-" " " | 634,6 | 578,8 | 542,3 | 508,5 | I, IV, III, II | | (478) |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mit isocyclischem Ring, b-Komponente | | | | | | |
| Phäo-P. $b_6$-monomethyle. | 648,5 | 598,5 | 569,5 | 529,6 | IV, II, III, I | Phyllo- |
| " -dimethyle.- | | | | | | " |
| monoxim | 643,0 | 594,0 | 567,4 | 533,5 | III, IV, II, I | Rhodo- |
| " " -dimethyle.- | | | | | | |
| dioxim | 640,9 | 584,5 | 553,0 | 518,5 | IV, I, II, III | " |
| 10-Äthoxy-phäo-P. $b_6$-dimethyle. | 643,9 | 591,9 | 564,4 | 526,7 | IV, II, I, III | Phyllo- (?) |
| Phäo-P. $b_8$-dimethylester (Lacton) | 647,9 | 593,3 | 560,3 | 523,3 | I, IV, III, II | |
| Phäo-P. $b_7$-trimethyle. | 646,8 | 593,8 | 563,8 | 527,2 | IV, II, III, I | Phyllo- |
| " $b_4$-methyle. | 649,9 | 593,0 | 565,5 | 528,8 | IV, II, I, III | " |
| " $b_4$-dimethyle. | 646 | 593,5 | 559,8 | 524,7 | IV, II, III, I | " |
| Ohne isocyclischem Ring, b-Komponente | | | | | | |
| Rhodin-P. $g_7$-trimethyle. | 648,8 | 594,2 | 554,7 | 517,3 | IV, III, I, II | |
| " " " -oxim | 641,5 | 585,4 | 548,3 | 511,5 | IV, III, II, I | Ätio- |
| " $g_5$-dimethyle. | 651,9 | 595,3 | 558,3 | 521,0 | IV, I, III, II | |
| Iso- " " " | 648,7 | 595,6 | 556,0 | 517,4 | IV, III, I, II | |
| Vinyl-3-formyl-rhodo-P.-dimethyle. | 646,6 | 592,5 | 555,4 | 518,8 | " | |
| 3-Formyl " | 640,7 | 588,5 | 549,0 | 513,0 | IV, III, II, I | Ätio- |
| Rhodin-P. $g_8$-lacton-dimethyle. | 646,0 | 591,9 | 557,4 | 520,9 | IV, I, III, II | |

Tab. 5 Chlorophyll a-Derivate der grünen Reihe

| Mit isocyclischem Ring | I | II | III | IV | V | Intensitäten | Typ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Phäophytin a | fast identisch mit Phäophorbid a | | | | | | | |
| Phäophorbid a | 667,4 | 611,6 | 562,0 | 535,7 | 503,6 | I, V, IV, II, III | Chlorin- | |
| " -oxim | 667,3 | 610,7 | 558,5 | 532,8 | 501,6 | I, V, II, III, IV | " | |
| Meso " | 658,5 | 603,0 | 567 | 532,1 | 499,2 | I, V, IV, II, III | " | |
| " " -oxim | 661,4 | 604,5 | 556,6 | 530,1 | 501,8 | I, V, II, IV, III | " | |
| Methyl-" -DEE | 660,3 | 605,9 | 558,2 | 532,1 | 500,0 | I, V, IV, II, III | " | |
| 10-Oxy-methylphäoph. a | 660 | 609,3 | 560,3 | 532,0 | 500,1 | I, V, IV, II, III | " | |
| Methyl-pyrophäoph. a | 665,5 | 608,7 | 560 | 536,2 | 503,1 | I, V, IV, II, III | " | |
| " " -oxim | 667,0 | 611,0 | 560,8 | 533,6 | 503,7 | I, V, II, IV, III | " | |
| " " -DEE | 662,7 | 605,0 | 554,5 | 534,6 | 500,9 | I, V, IV, II, III | " | |
| 2-Desvinyl-pyrophäoph. a-methyle. | 658,9 | 603,9 | 556,6 | 534,5 | 501,3 | I, IV, V, II, III | " | |
| Meso-desoxo-pyrophäoph. a-methyle. | 640 | 612 | 584 | 541 | 524 493 | I, IV, III, V, II, IV | " | (473) |
| Ohne isocyclischem Ring | | | | | | | | |
| Chlorin e ($e_6$) | 665,8 | 610,3 | 559,5 | 532,0 | 499,0 | I, V, II, IV, III | " | |
| " -DEE | 658,8 | 602,2 | 554,5 | 527,3 | 496,5 | I, V, II, IV, III | " | |
| Meso-chlorin $e_6$ | 656,1 | 602,2 | 555,8 | 528,5 | 499,0 | V, I, II, III, IV | " | |
| Acetyl- " s. Tab. 8 | | | | | | | | |
| Chlorin $e_4$ | 664,5 | 606,8 | 556,4 | 531,5 | 500,0 | I, V, II, IV, III | " | |
| Meso-chlorin $e_4$ | identisch mit Mesochlorin $e_6$ | | | | | | | |
| Isochl. $e_4$-dimethyle. | 659,2 | 604,0 | 556,3 | 529,0 | 498,1 | I, V, II, IV, III | " | |
| Mesoisochl. $e_4$-dimethyle. | 647,9 | 693,9 | 548,2 | 521,3 | 493,2 | I, V, II, IV, III | " | (385) |
| 6-Methoxymethyl-mesoisochl. $e_4$-dimethyle. | 655,2 | 600,4 | 551,5 | 527,9 | 497,5 | I, V, IV, II, III | " | (478) |
| 6-Carbinol- " " " | 661,4 | 617,9 | 559,1 | 530,3 | 502,5 | I, V, IV, II, III | " | |
| 6-Formyl- " " " | 683,4 | 626,6 | | 539,9 | 504,6 | V, IV, I, II | | |
| 6-Acetyl- " " " | 653,6 | 597,8 | 558,5 | 522,0 | 494,2 | I, V, II, IV, III | " | (492) |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Phyllochl. - methyle. | 657, 5 | 604, 5 | 555, 4 | 530, 3 | 499, 9 | I, V, II, IV, III | Chlorin | (492) |
| Meso- Phyllochl. - methyle. | 648, 8 | 592, 0 | 546, 9 | 522, 5 | 494, 6 | " | " | |
| 2,α - Oxymethyl- mesophyllochl. - ester | 648, 1 | 593, 8 | 548 | 524, 1 | 495, 5 | I, V, II, IV, III | " | (479) |
| 2,β - Methoxy- " " | 651, 4 | 596, 1 | 549, 0 | 524, 2 | 495, 8 | I, V, II, IV, III | " | |
| Desvinyl- phyllochl. - methyle. | 647, 3 | 593, 5 | 547, 1 | 522, 6 | 493, 6 | I, V, IV, II, III | " | |
| 2- Acetyl- desvinyl- phyllochl. - methyle. | 671, 8 | 616, 6 | 541, 8 | | 506, 3 | I, V, III, II | " | |
| 2- Acetyl- " " " - oxim | 653, 1 | 597, 3 | 549, 2 | 524, 8 | 494, 9 | I, V, II, IV, III | " | |
| 2, 6- Diacetyl" " " | 673, 6 | 619, 5 | 562, 3 | 542, 0 | 505, 9 | I, V, IV, II, III | " | |
| " " " " - dioxim | 664, 1 | 601, 9 | 552, 9 | 526, 7 | 497, 2 | I, V, II, IV, III | " | |
| Rhodochlorin | 665 | 610 | 561 | 527, 5 | 495, 5 | I, V, IV, II, III | " | |
| Mesorhodochlorin | 654, 2 | 599, 4 | 551, 6 | 522, 0 | 492, 7 | I, V, II, IV, III | " | |
| Anhydro- mesorhodochlorin | 679, 5 | 622, 1 | 574, 9 | 535, 8 | 500, 0 | I, V, IV, II, III | " | |
| Pyrrochlorin | 652, 3 | 598, 8 | 548, 7 | 522, 6 | 490, 5 | I, V, II, IV, III | " | |
| Anhydro- Pyrrochlorin | 686, 0 | 528, 6 | 582, 3 | 536, 6 | 502, 5 | I, V, IV, II, III | " | |
| Purpurin 7- trimethylester | 687, 3 | 626, 8 | 551 | 541, 4 | 503, 0 | I, V, IV, II, III | " | |
| " " - DEE | 674, 7 | - | - | 537, 4 | 498, 9 | I, V, IV | | |
| " lacton- äthyläther | 668 | 612 | | 531 | 505 | I, V, IV, II | | |
| Meso " " | 671, 8 | 618, 5 | - | 538, 3 | 498, 9 | I, V, IV, II | " | |
| Purpurin 18 | 696, 8 | 639, 0 | 544, 4 | 508, 9 | 480, 1 | I, III, IV, V, II | | |
| Meso- Purpurin 18 | 680, 8 | 627, 6 | 537, 9 | 502, 3 | 474, 3 | I, III, IV, II, V | | |
| Purpurin 9- tetra- methylester | 698, 8 | - | 545, 0 | 505, 5 | 476 | I, III, IV, V | | |
| Purpurin 5- dimethylester | 687, 5 | 579 | 540, 6 | 503, 8 | 475, 8 | I, III, IV, V, II | | |
| Chlorin $p_6$ | 687, 2 | 616, 4 | 557 | 533, 1 | 498, 3 | I, V, IV, II, III | Chlorin- | |
| Meso " - trimethylester | 660, 4 | 603, 4 | 555, 7 | 526, 1 | 494, 6 | I, V, II, IV, Ia, III | " | |
| Purpurin 3- methylester | 681,0 | 626,7 | - | 574, 0 | 536, 0 | 501, 6 | I, V, IV, III | Rhodin- |
| " " - oxim | 668, 5 | 609, 5 | 540, 0 | | 500, 1 | I, V, III, II | " | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Meso-Purpurin 3-methylester | 673,3 | 615 | 530,4 | | 498,5 | I, V, III, II | Rhodin- (477) |
| 2-Carbonsäure-purp. 3-dimethylester | 690,2 | 630 | 537,7 | | 508,4 | I, V, III, II | |
| Neopurp. 4-dimethylester | 694,9 | 634,3 | 562,7 | 522,1 | 492,4 | I, III, II, IV, V | |
| Neopurpurin 2-methylester | 684,8 | 625,3 | 555,5 | 515,8 | 490,0 | " | |

## Chlorophyll b-Derivate der grünen Reihe

| Mit isocyclischem Ring | I | II | III | IV | V | Intensitäten | Typ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Phäophorbid b | 656,2 | 600,2 | 554,2 | 519,7 | | I, IV, II, III | Rhodin- |
| Methyl-Phäophorbid b-monoxim | 668,1 | 608,3 | 560,5 | 543,5 | 511,6 | I, V, II, III, IV | Chlorin- |
| " " -dioxim | 664,1 | 608,0 | 554,6 | - | 513 | I, V, II, III | " |
| " " -acetal | 664,2 | 605,0 | 557,6 | 537,1 | 507,4 | I, V, II, IV, III | " |
| " " DEE | 648,7 | 590,1 | 558,6 | 523,8 | | I, IV, II, III | Rhodin- |
| Meso- " | 645,2 | 590,8 | 555,9 | 521,1 | | I, IV, II, III | " |
| Phäophorbid $b_7$-trimethylester | 654,7 | 599,8 | 554,3 | 519,7 | | I, IV, II, III | " |
| Pyrophäophorbid b | 655,5 | 603,5 | 564 | 541,7 | 491 | I, IV, III, II, V | " |
| Meso-Pyrophäophorbid b | 645,2 | 592,1 | 558,8 | 523,2 | | I, IV, II, III | " |
| Pyrophäophorbid $b_5$-dimethylester | sehr ähnlich Phäophorbid b | | | | | | |
| Desformyl-pyrophäoph. b-methylester | 662,1 | 606,4 | 556 | 537,1 | 505,8 | I, V, IV, II, III | Chlorin- |
| " " -DEE | 657,2 | 601,8 | 554 | 535,2 | 503,5 | " | " |
| 2-Desvinyl-3-desformyl-pyrophäoph. a-methyle. | 654,0 | 599,7 | 551,2 | 535,0 | 502,0 | I, IV, V, II, III | " |
| " " -oxim | 654,9 | 559,7 | 550,2 | 532,0 | 500,2 | I, V, II, IV, III | " |
| 2,3-Dibrom " " | 668,1 | 609,1 | 550,0 | 516,5 | | I, III, IV, II | |

Ohne isocyclischem Ring

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Rhodin g ($g_7$) | 653,5 | 599,0 | 562,5 | 525,0 | I, IV, II, III | Rhodin- |
| " -DEE | 644,5 | 593,3 | 556,7 | 524,2 | I, IV, III, II | " |
| Meso-Rhodin g | 642,1 | 587,8 | 552,9 | 521,4 | I, IV, III, II | " |
| Rhodin $g_8$-tetramethylester | 652,6 | 596,6 | 552,4 | 516,7 | I, IV, II, III | " |
| Rhodin $g_5$-dimethylester | 646,6 | 592,8 | 556,4 | 523,6 | " | " |
| Rhodin $g_5$-γ-oxymethyl-lacton-methyle. | 652,5 | 597,9 | 556,9 | 523,8 | " | " |
| Isorhodin $g_5$-dimethylester | 649,3 | 594,3 | 559,9 | 525,1 | " | " |
| Rhodin $g_3$-methylester | dem Isorhodin $g_5$ sehr ähnlich | | | | | |
| b-Rhodochlorin-dimethyle. | 652,1 | 597,4 | 556,8 | 522,0 | " | " |
| b-Phäopurpurin-7-trimethyle. | 663,7 | 608,0 | 561,2 | 524,0 | I, IV, III, II | " |
| b-Phäopurpurin-18 | 672,8 | 619,7 | 558,2 | 520,3 | " | |
| b-Chlorin $p_6$-trimethyle. | 655,2 | 599,9 | 557,2 | 521,7 | " | " |
| Purpurin $b_8$-lacton-äthyl-äther | 660 | 608 | 568 | 525 | " | |

Tab. 6 Chlorophyllderivate mit abgewandelten Seitenketten

| | I | II | III | IV | V | Intensitäten | Typ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 9-Oxy-desoxo-methylphäophorbid a | 657,8 | 599,3 | 551,5 | 527,6 | 497,4 | I, V, II, IV, III | Chlorin- |
| 2,α -Oxy-meso-Phäoph. a | 666,5 | 610,1 | 560,3 | 534,8 | 502,2 | I, V, IV, II, III | " (478) |
| 2,α -Oxy-9-oxy-desoxo-methylphäoph. a | 647,2 | 591,1 | 545,8 | 525,4 | 494,4 | I, V, II, IV, III | " (453) |
| 2,α -Oxy-meso-pyrophäoph. a | 658,1 | 602,1 | 555,7 | 522,4 | 500,3 | I, V, IV, II, III | " |
| 9-Oxy-desoxo-pyrophäoph. a | 653,4 | 597,9 | 550,0 | 528,0 | 498,5 | I, V, II, III, IV | " (442) |
| 2,α -Oxy-meso-chlorin $e_6$-trimethyle. | 655,8 | 601,9 | 554,8 | 525,4 | 496,2 | I, V, II, IV, III | " (453) |
| 2-Acetyl-methylphäoph. a | ≡ Dehydro-Bacterio-methylphäophorbid a | | | | | | |
| Methylphäoph. b-3-methanol | 667,5 | 608,3 | | 535,5 | 508,1 | I, V, II, IV | " (413) |
| Cystein-Methylphäoph. b | 663,2 | 604,6 | 560,8 | 538,2 | 507 | I, V, II, IV, III | " (488a) |
| Meso-pyrophäoph. b-methyle.-3-methanol | 653,4 | 598,1 | 552,6 | 534,9 | 502,9 | I, V, IV, II, III | " |
| 9-Oxy-desoxo-meso-pyrophäoph. b " | 642,9 | 587,6 | 542,5 | 528,3 | 498,9 | I, V, IV, II, III | " (453) |
| Rhodin $g_7$-trimethyle.-3-methanol | 663,8 | 607,2 | 559,4 | 534,9 | 502,4 | I, V, II, IV, III | (453) |
| 2-Carbonsäure-chlorin $e_6$-tetramethyle. | 680,6 | 622,1 | - | 536,2 | 502,2 | I, V, IV, II | " |
| 2-Formyl- " -trimethyle. | 689,8 | 631,1 | 577,0 | 542,2 | 507,4 | I, IV, V, II, III | " |
| " " " -oxim | 671,5 | 614,0 | 565,5 | 533,7 | 500,9 | I, V, IV, II, III | " |
| 2-Glykolyl- " " | 656,5 | 600,2 | 531,8 | 523,7 | 494,9 | I, V, II, IV, III | " |
| 2-Cyan- " " | 677,4 | 623,3 | 572,7 | 537,6 | 504,5 | I, V, IV, II, III | " |
| 2-Formyl-chloroporphyrin $e_6$- " | 644,2 | 593,3 | 561,2 | 521,8 | | III, IV, II, I | Rhodo- |
| " " " -oxim | 640,0 | 589,0 | 552,5 | 516,1 | | III, IV, II, I | " |

Tab. 7 Säureamid-Derivate von Chlorinen

| | I | II | III | IV | V | Intensitäten | Typ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Chlorin $e_6$-dimethyle.-6-carbonsäureamid | 663,1 | 608,8 | 556,5 | 529,1 | 499,2 | I, V, IV, II, III | Chlorin- | (473) |
| " " " -äthylamid | fast identisch (ebenso mit Chlorin $e_6$-trimethylester) | | | | | | | |
| " " " -piperidid | " | " | | | | | | |
| Meso-chlorin $e_6$-dimethylester " | " | " mit Mesochlorintrimethylester | | | | | | |
| Chlorin $p_6$-dimethyle.-6-carbonsäureamid | 669 | 611 | | 528 | 496 | I, V, IV, II | " | (462) |
| " " " methylamid | fast identisch | | | | | | | |
| " " " piperidid | " | " | | | | | | |
| Meso-Chlorin $p_6$-dimethylesteramid | 658 | 601 | 553 | 525 | 494 | I, V, II, IV, III | " | |
| " " " " piperidid | ebenso | | | | | | | |
| " " -DEE methylamid | 662 | 605 | | 525 | 495 | I, V, II, IV | " | |
| Purpurin 18-methylester | 676 | 623 | 562 | 518 | | I, III, II, IV | | |
| " " " -imid | 690 | 632 | 539 | 503 | 476 | I, III, IV, II, V | | (473) |
| " " " -methoximid | 695 | 637 | 542 | 505 | 478 | " | | |
| " " " -methylimid | 704 | 644 | 546 | 508 | 480 | " | | |
| " " " -hydrazid | 715 | 658 | 552 | 513 | 485 | " | | |
| " " " -DEE | 699 | | 543 | 505 | 478 | I, III, IV, V | | |
| " " " " -oximid | 698 | 641 | 542 | 505 | 478 | I, III, II, IV, V | | |
| Meso-purpurin 18-methylester-methylimid | 692 | 633 | 540 | 505 | 477 | I, III, IV, II, V | | |
| " " " " -oximid | 700 | 640 | 545 | 507 | 481 | I, III, II, IV, V | | |
| " " " " -methoximid | 695 | 637 | 542 | 505 | 478 | I, III, IV, II, V | | |
| Meso-rhodochl.-methyle.-6-carbonsäure-piperidid | 647 | 593 | 546 | 518 | 488 | I, V, II, III, IV | | |
| Rhodo-porphyrin " " " | 624 | 567 | 532 | 497 | | IV, III, II, I | | |

Tab. 8 Bacteriochlorophyll-Derivate

| | I | II | III | IV | V | VI | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bacterio-methyl-phäophorbid a | 673, 5 | 618, 2 | 573 | 524, 7 | 490, 7 | 457, 5 | IV, I, V, VI, II, III |
| Bacterio-chlorin $e_6$-trimethylester | 667, 9 | 624, 8 | - | 520, 7 | 487, 3 | 456, 9 | IV, I, V, VI, II, (III) |
| Bacterio-purpurin 7-trimethylester | 681 | - | - | 529, 9 | - | 458, 1 | IV, V, (I) |
| Dehydro-bacterio-methyl-phäophorbid a ≙2-Acetyl-methylphäophorbid a | 684, 8 | 624 | 547, 2 | 515 | | | I, III, IV, II |
| Dehydro-bacterio-chlorin $e_6$-trimethyle ≙2-Acetyl-chlorin $e_6$-trimethyle. | 686, 3 | 623, 1 | 541 | 507, 2 | | | I, IV, III, II |

Tab. 9 Synthetische Chlorine, Rhodine, Verdine

| | I | II | III | IV | V | Intensitäten | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mesochlorin (aus Mesohämin) | 644, 0 | 590, 8 | 543, 6 | 521, 8 | 490, 4 | I, V, IV, II, III | |
| Ätio I-chlorin | fast identisch | | | | | | |
| Mesophyllochlorin | 645, 0 | 592, 2 | 546, 0 | 522, 2 | 494, 5 | I, V, II, IV, III | (473) |
| Mesopyrrochl. optisch aktiv und inaktiv (aus Chlorophyll) | 642 | 590 | 545 | 518 | 489 | " | |
| Mesopyrro-iso-chlorin I synth. | 642 | 590 | 545 | 522 | 492 | I, V, IV, II, III | |
| " " " II " | 646 | 594 | 546, 5 | 521 | 491 | I, V, II, IV, III | |
| " " " III " | 644 | 592 | 545 | 521 | 492 | " | |
| Meso-desoxopyrro-iso-phäophorbid a-methylester (aus Phylloerythrin) | 638 | 583 | 531 | 524 | 493 | " | |
| Anhydro-meso-rhodochlorin-ester | 679, 5 | 622, 1 | 574, 9 | 535, 8 | 501, 0 | I, V, IV, II, III | |
| " " pyrrochlorin | 676, 0 | 621, 2 | 573, 5 | 631, 9 | 499, 5 | I, V, IV, II, III | |
| Meso-isochlorin $e_6$-trimethylester I | 655, 8 | 624, 8 | 601, 6 | 554, 7 | 524, 9<br>495, 2 | I, VI, III, V, IV, II | (493a) |
| " " " II (aus Chloroporphyrin $e_6$) | 650, 4 | - | 592, 5 | 552, 3 | 520, 6<br>494, 5 | I, VI, III, V, IV | (493a) |
| Mesorhodin (2 Isomere aus Meso-P.) | 636, 6 | 583, 3 | 545, 5 | 510, 6 | | I, IV, III, II | |
| Deuterorhodin (aus Deutero-P.) | 635, 3 | 581, 0 | 544, 3 | 509, 7 | | " | |
| Iso-mesorhodin-methylester | 641, 4 | 588, 6 | 555, 2 | 516, 5 | | III, IV, II, I | Rhodo- (447) |
| " " " -oxim | 634 | 583, 9 | 545, 7 | 508, 8 | | " | |
| Rhodorhodin | 638, 3 | 575, 6 | 552, 5 | 514, 0 | | III, IV, II, I | Rhodotyp |
| " -methylester | 642, 1 | 581, 6 | 560, 8 | 518, 8 | | III, I, II, IV | |
| Pyrroverdin | 700 | | | | | | |
| " -oxim | 675, 7 | 618, 0 | 583, 9 | 546, 0 | 507, 5 | I; | |
| Iso-meso-verdin | 695, 0 | | | | | | |
| " " " -oxim | 686, 9 | 628, 4 | 565, 8 | 534, 4 | | I, II, III, IV | |

Tab. 10 Spektren der ms-Oxy-derivate von Porphyrinen

| | | I | II | III | IV | Intensitäten | Typ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ms-Iso-oxy-kopro-P. I-tetramethylester, blau | (Dioxan) | 639, 5 | 588, 5 | 540 | 500 | I, II;III, IV | | (418) |
| ms-Benzoxy-kopro-P. I-ester | | 627, 5 | 572, 9 | 533, 5 | 500 | IV, II, III, I | Phyllo- | (418) |
| ms-Dibenzoxy- " | " | 633, 6 | 580, 0 | 535, 7 | 503, 1 | " | " | (470a) |
| ms-Benzoxy-meso-P. | " | 628, 1 | 572, 2 | 531, 4 | 497, 7 | " | " | (470a) |
| ms- " -proto-P. | " | 636, 4 | 481, 0 | 538, 0 | 505, 4 | " | " | (470a) |
| ms-Oxy- " | " (nicht isoliert) | 647 | 591 | 545 | 506 | I, II;IV, III | | (470a) |
| ms-Oxy-meso-P. | (aus Xanthoporphinogen) | 639, 9 | 584, 9 | 539, 6 | 505, 6 | I, IV, III, II | | (470a) |
| ms-Hydroxy- " -dimethylester | " | 630, 6 | 576, 1 | 534, 2 | 502, 1 | IV, II, III, I | Phyllo- | (470a) |
| ms-Oxy-ätio-P. | " | 645, 0 | 584, 9 | 541, 1 | 498, 9 | I, II, IV, III | | (470a) |

Tab. 11 Oxyporphyrine

| | | I | II | III | IV | Intensitäten | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| a) | Hydroperoxyd-Oxydation | | | | | | |
| | Monooxy-ätio-p. II (Chloroform) | (686, 2) 641, 4 | 584, 5 | 548, 5 | 510, 4 | I, III, IV, II | (172) |
| | " " -octamethyl-p. " | 641, 6 | 585, 3 | 547, 9 | 509, 7 | " | |
| | Dioxy-meso-p. (Äther) | 641, 6 | 584, 3 | 540, 9 | 499, 2 | " | (231) |
| | Monooxy- " | identisch | | | | | |
| | Dioxy-ätio-p. I | identisch | | | | | |
| b) | Photooxydation | | | | | | |
| | Monooxy-ätio-p. I (Pyridin-Äther) | 642, 9 | 577, 9 | 554, 5 | 514, 1 | III, IV, II, I | (417) |
| | Trioxy-proto-p.-di-methyle. " | 669, 6 | 614, 2 | 563, 6 | 498, 0 | I, III, II, IV | (417) |
| | Dioxy- " " " | identisch | | | | | |
| c) | Ozonide | | | | | | |
| | Ätio-p.-triozonid Methanol | 643, 5 | 586, 7 | 536, 6 | 495, 6 | I, IV, III, II | (314) |
| | "-diozonid | 645, 0 (614) | 590, 5 | 523, 8 | 491, 5 | I, IV, III, II | |

Tab. 12 Dioxychlorine

in Pyridin-Äther

| | | I | II | III | IV | V | VI | Intensitäten |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dioxy-ätio-chlorin | grün | 646, 3 | 615, 1 | 593, 5 | 544, 3 | 523, 0 | 492, 8 | I, VI, III, V, II, IV |
| Dioxy-meso-chl.-dimethyle. | grün | 645, 5 | 615, 5 | 591, 5 | 545, 0 | 524, 0 | 493, 0 | I, VI, V, III, II, IV |
| Anhydro-dioxy-meso-chl. | rot | 642 | 615 | 585 | 541 | 510 | 483 | I, IV, V, III, II, VI |
| Dioxy-deutero-chl. | grün | 641, 3 | 611, 2 | 586, 8 | 541, 5 | 519, 8 | 491, 4 | I, VI, III, V, II, IV |
| Dioxy-mesopyrro-chl.-methyle. | grün | 643, 8 | 613, 8 | 590, 1 | 544, 9 | 524, 8 | 495, 3 | I, VI, III, V, II, IV |
| Anhydro-dioxy-mesopyrro-chl.-methyle. | blaurot | 641, 1 | 611, 6 | 582, 8 | 541, 2 | 506, 5 | - | I, IV, V, III, II |
| Dioxy-phyllo-chl.-methyle. $\frac{1}{a}$ | grün | 643, 3 | - | 589, 5 | 538, 3 | - | 504, 2 | I, VI, III, IV |
| Dioxy-phyllo-chl.-methyle. $\frac{2}{a}$ | grün | 649, 1 | 617, 5 | 594, 0 | 546, 6 | 524, 8 | 496, 8 | I, IV, III, V, VI, II |
| Dioxy-rhodo-chl.-dimethyle. | blaurot | 635, 4 | 605, 1 | 583, 0 | 545, 7 | 512, 1 | - | V, IV, I, III, II |
| Anhydro-dioxy-rhodo-chl.-dimethyle. | kirschrot | 637, 5 | 610, 6 | 580, 0 | 557, 3 | 521, 0 | - | IV, I, V, III, II |
| Dioxy-mesochl. $e_4$-dimethyle. | violett | 642, 5 | 590 | 546 | 509 | - | - | I, IV, II, III |
| Dioxy-mesochl. $e_6$-tri-methyle. | violett | 645, 2 | 591, 1 | 546, 5 | 509, 5 | - | - | I, IV, III, II |
| Dioxy-mesorhodo-chl.-γ-carbonsäure-trimethylester | violett | 643, 0 | 588, 0 | 564, 0 | 540, 0 | | | I, V, II, IV, III |
| Dioxy-mesorhodin-chlorin | grün | 671, 0 | 608, 4 | 540, 5 | 507, 3 | | | I, V, IV, II |

Tab. 13 Einige Halogen- und Cyanporphyrine

| | I | II | III | IV | Intensitäten |
|---|---|---|---|---|---|
| Chlor-phylloerythrin-methyle. | 635, 5 | 581, 0 | 560, 6 | 522, 6 | III, II, IV, I |
| " " " -oxim | 631, 2 | 575, 1 | 550, 0 | 514, 9 | III, IV, II, I |
| Chlor-phäo-porphyrin $a_5$-dimethyle. | identisch mit Chlor-phylloerythrin | | | | |
| Chlor-phyllo-p.-methyle. $\frac{I}{a}$ | 631, 5 | 586, 0 | 537, 8 | 505, 8 | IV, II, III, I |
| " " " $\frac{II}{a}$ | 643, 3 | 584, 7 | 541, 3 | 507, 6 | " |
| 6-Brom-γ-formyl-pyrro-p.-methyle. | 627, 2 | 578, 0 | 542, 5 | 506, 8 | IV, III, II, I |
| " -γ-cyan- " " | 635, 7 | 584, 7 | 555, 5 | 517, 8 | I, III, IV, II |
| 6-γ-Dicyan- " " | 637, 6 | 589, 6<br>582, 0 | 565, 7 | 523 | III, I, II, IV |

Tab. 14 Halogenierte Phorbide und Chlorine

| | I | II | III | IV | V | Intensitäten | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Chlor-meso-methylphäoph. a-methyle. | 665, 5 | 607, 7 | 561, 5 | 541, 6 | 507, 3 | I, IV, V, II, III | (495) |
| 2-Brom-pyrophäoph. a-methyle. | 676, 2 | 612, 6 | 551, 4 | 514, 3 | 480, 0 | III, I, IV, II, V | (411) |
| Brom-meso-pyrophäoph. a-methyle. | 667, 1 | 614 | 544, 1 | 513, 1 | - | I, III, IV, II | (480) |
| " " -chl. $e_6$-trí- " | 667 | 613 | - | 537 | 504 | I, V, IV, II | " |
| " " -purp. 7-tri- " | 681, 5 | - | - | 536, 9 | 504, 7 | I, V, IV | " |
| Di-" " -isochl. $e_4$-di- " | 666, 4 | 613, 5 | - | 535, 3 | 502, 9 | I, V, IV, II | (437) |
| " " " $e_4$-" " 1 | 654, 5 | 609, 7 | - | 530, 8 | 505, 3 | " | (478) |
| " " " $e_4$-" " 2 | 659 | 606 | 556 | 533 | 501 | I, V, IV, II, III | (480) |
| 6-" " " $e_4$-" " 3 | 653 | 598 | 550 | 522 | 496 | I, V, II, IV, III | " |
| Chlor- " " $e_4$-" " | 654, 4 | 606, 2 | 552, 0 | 529, 6 | 497, 0 | I, V, IV, II, III | (495) |
| Di-Brom-" -phyllochl. | 664, 7 | 611, 2 | 560, 1 | 536, 0 | 503, 6 | I, V, IV, II, III | (485) (S25) |
| " " " " 1 | 654, 5 | 609, 7 | - | 530, 8 | 505, 3 | I, V, IV, II | (478) |
| 6-" " " " | 651, 8 | 600, 2 | 550, 1 | 522, 5 | 494, 1 | I, V, IV, II, III | (485) |
| Tri-" -desvinyl-" " | 672, 1 | 615, 9 | 564, 7 | 535, 5 | 504, 6 | I, V, IV, II, III | (479) |
| " -meso-rhodochl. -di- " | 661, 1 | 610, 5 | 561, 0 | 533, 3 | 502, 0 | " | (399) |
| 6-Cyan- " -phyllochl. " | 654, 4 | 599, 7 | 551, 5 | 527, 8 | 497, 8 | I, V, II, IV, III | (485) |
| Di-" " " " | 668, 5 | 610, 9 | 561, 2 | 531, 6 | 499, 1 | I, IV, V, II, III | " |
| Cyan- " -isochl. $e_4$-di- " | 663 | 610 | 557 | 531 | 499 | I, V, IV, II, III | (480) |
| Chlor-oxy-meso-methylphäoph. a | 669, 3<br>636, 0 | 610, 5 | 565 | 543, 7 | 509, 8 | IV, I, V, II, Ia, III | (463) |
| " " " -purp. 7-trimethyle. | 657 | 630 | - | 537, 2 | 505, 2 | I, IV, V, II | |

Tab. 15 Imidoporphyrine (Azoporphyrine)

| | I | II | III | IV | V | VI | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mono-imidoätio-P. IV | 612 | 558, 0 | | | 531, 8 | 499, 5 | I, V; II, VI |
| β,δ -Diimido-kopro-P. II | 623, 6 | 597, 8 | 584, 5 | 570, 5 | 547, 2 | 516, 6 | I, V; II, III, IV, VI |
| Tetraimido-ätio-P. (Isomeren-Gemisch) | 624 | 598 | 573 | | 553 | 512 | I, V; II, III, IV |

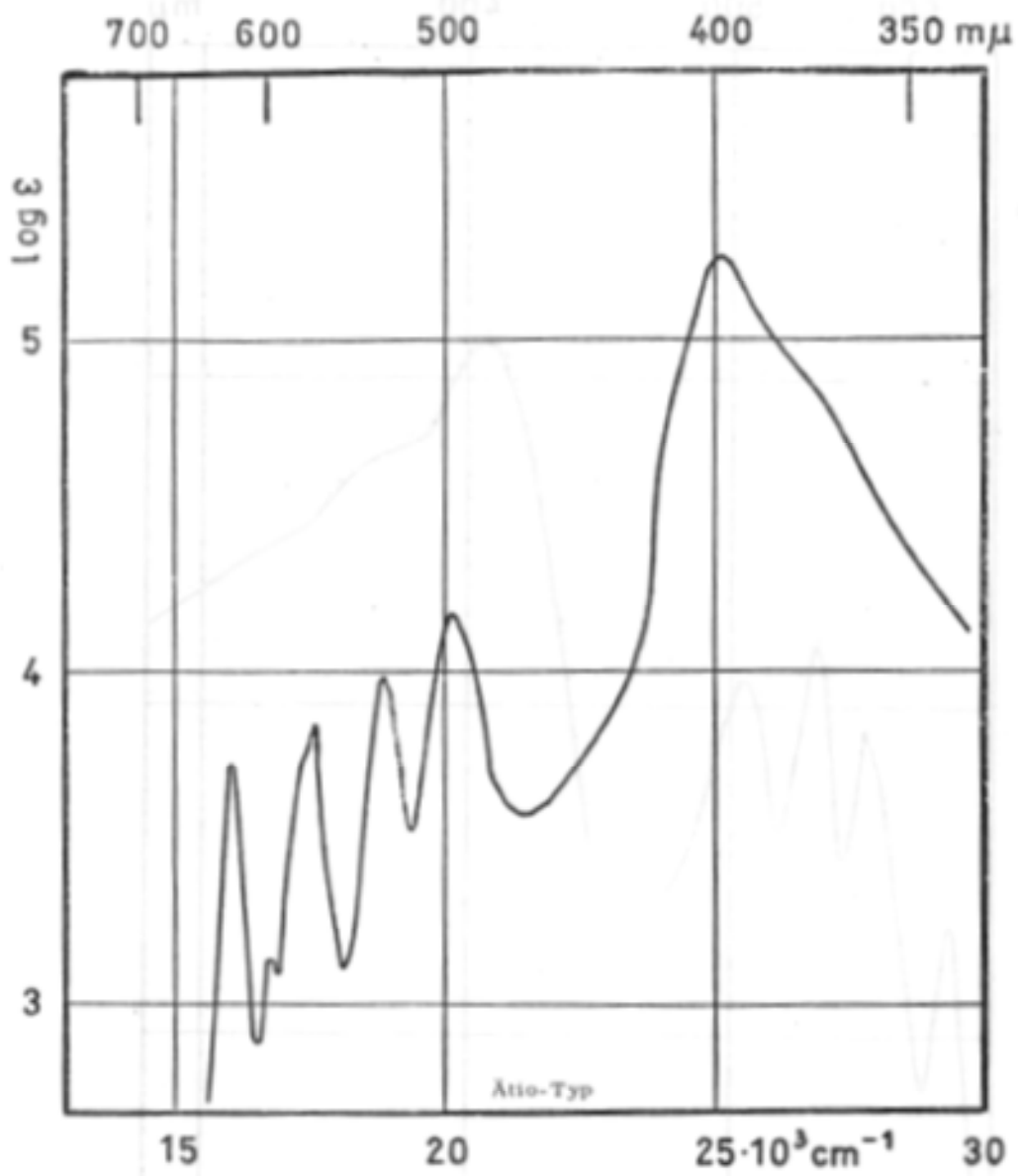
Tab. 16 Fluoreszenz-Spektren einiger Porphyrine und grüner Chlorophyllderivate in „Dioxan

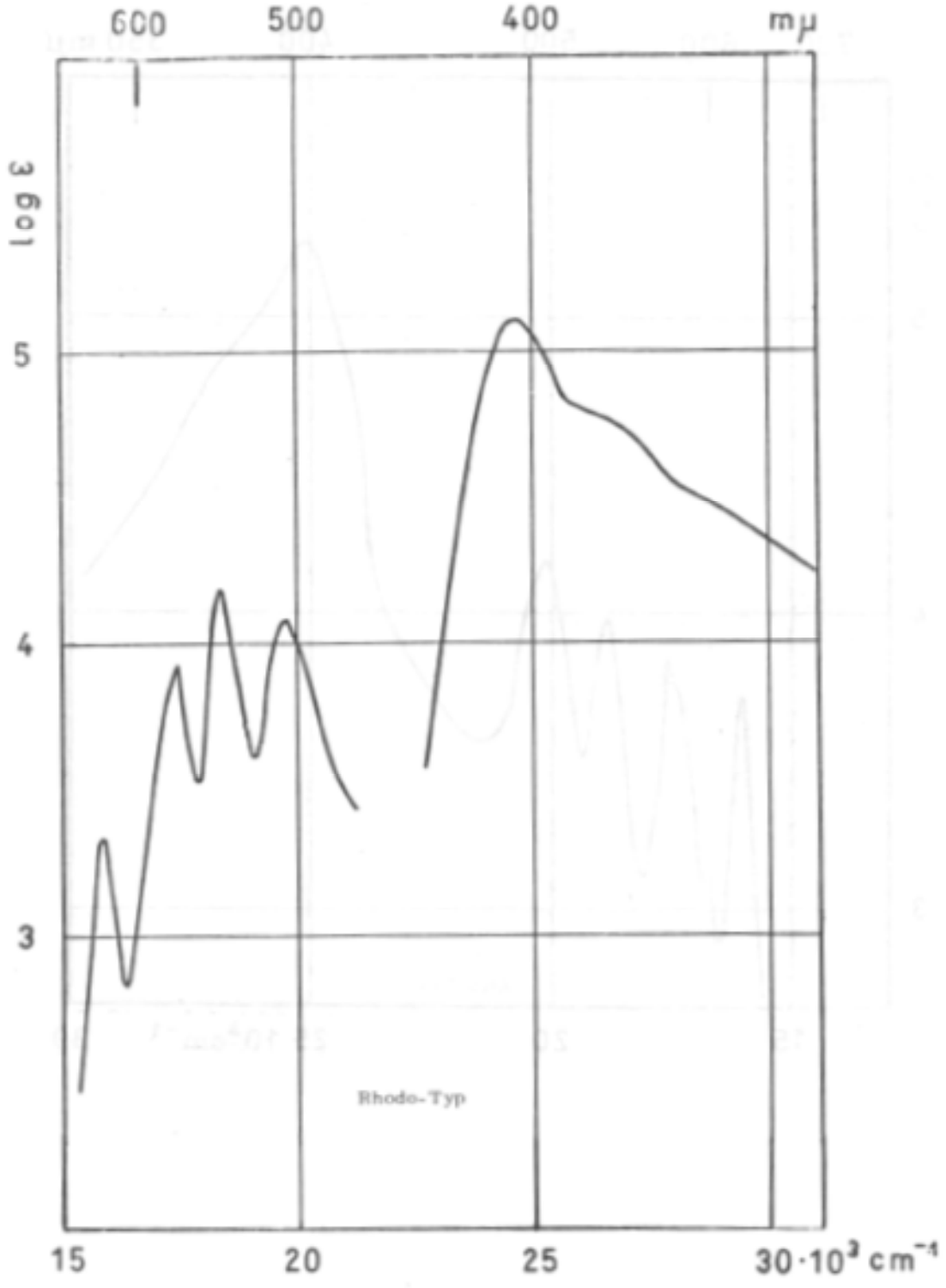
| | I | II | III | IV | V | VI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ätioporphyrin I | 596 | 622 | 653 | 670 | 690 | 723 |
| Kopro-p. I-tetramethylester | 597 | 623 | 654 | 671 | 691 | |
| Uro-p. I-octa-methylester | 600 | 626 | 658 | 676 | 695, 5 | |
| Proto-p. | 605, 5 | 632, 5 | 669, 5 | 704 | | |
| Rhodo-p. -dimethylester | | 633 | 658, 5 | 678, 5 | 699 | |
| Phäo-p. $a_5$-dimethylester | (598) | 638, 5 | (668) | 707, 5 | | |
| Porphin | 591 | 616, 5 | 644 | 657 | 669, 5 | 684 |
| Pyrroporphyrin | 595, 5 | 623 | 653 | 671, 5 | 690 | |
| Pyrrochlorin | | 636 | 655 | 674, 5 | 698 | 715 |
| Methylphäophorbid a | 681, 5 | 717, 5 | | | | |
| Methylphäophorbid b | 662 | 713, 5 | | | | |
| Chlorin $e_6$-trimethylester | 658, 5 | 677 | 728, 5 | | | |
| Rhodin $g_7$-trimethylester | 662 | 710, 5 | | | | |

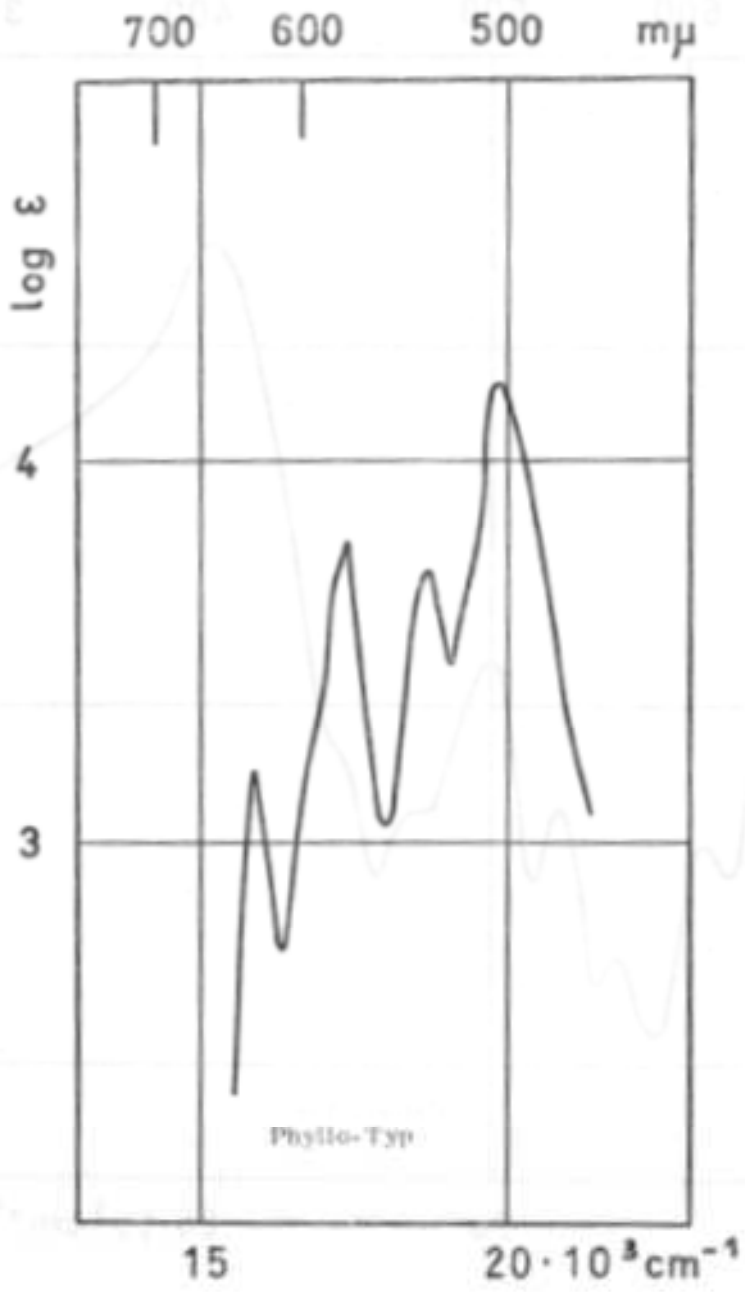
## Literaturstellen der umgezeichneten Spektren

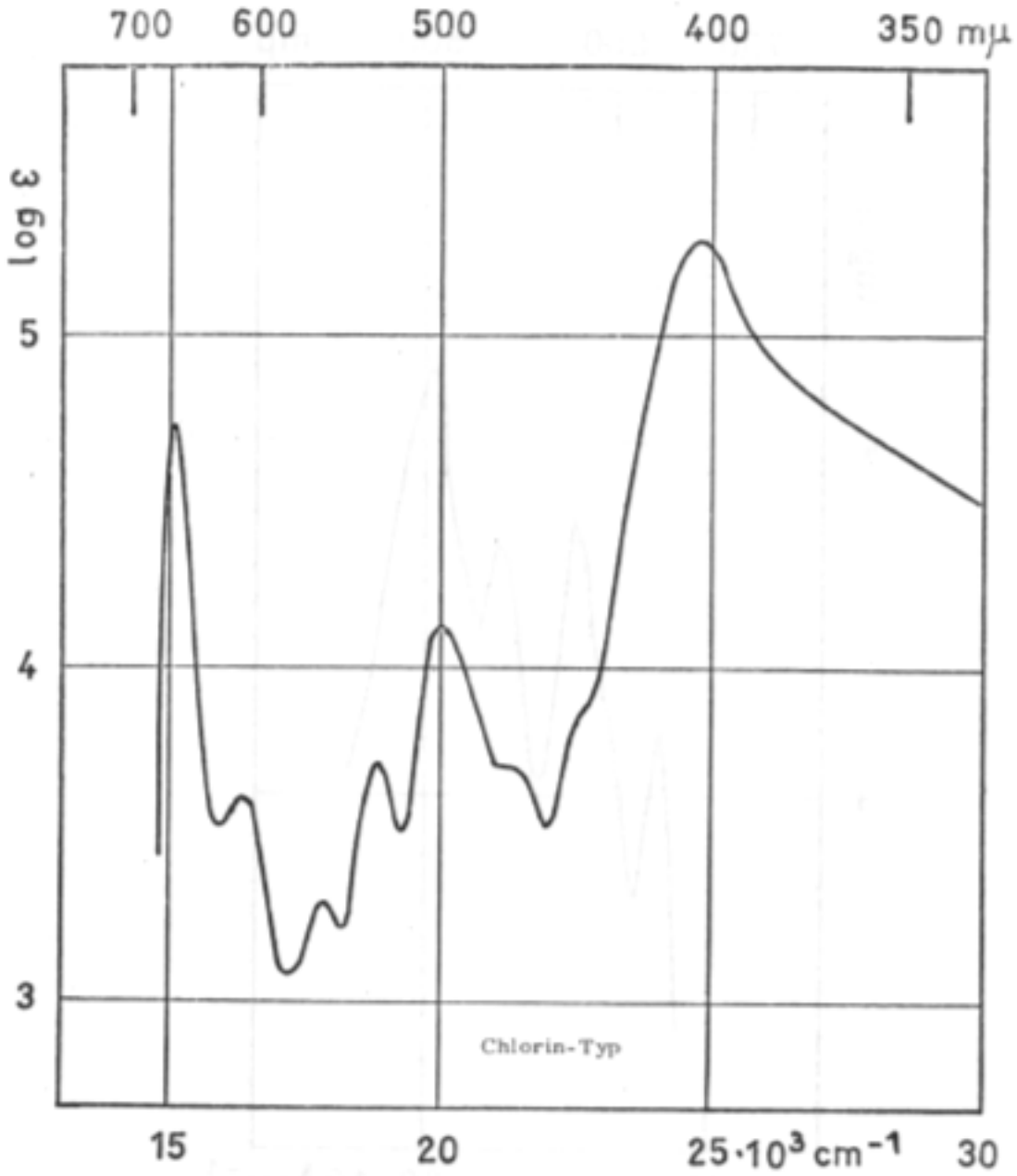
Wo nichts anderes vermerkt, sind die Spektren in Dioxan gemessen.

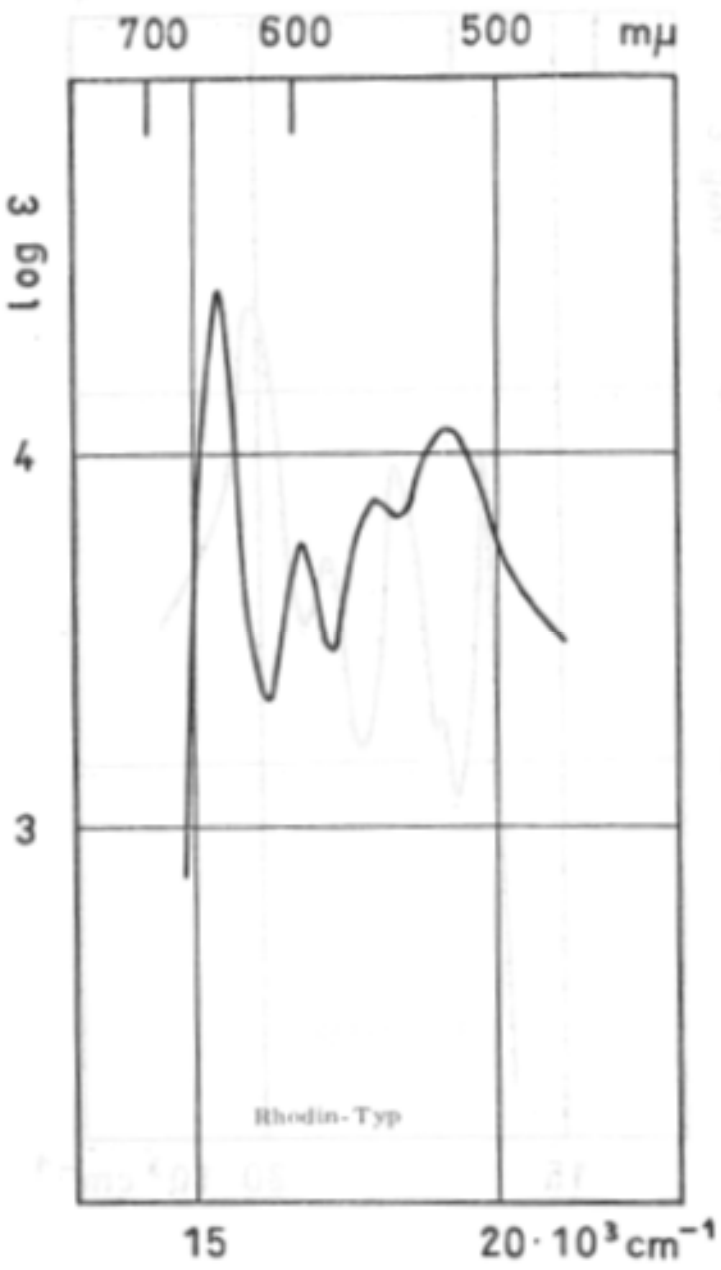
| | | |
|---|---|---|
| 1 | Koproporphyrin-II-tetramethylester | (S. 4), (S. 9), (S. 12) |
| 2 | Rhodoporphyrin-XV-dimethylester | (S. 4), (S. 12) |
| 3 | γ-Phylloporphyrin-monomethylester | (S. 5) |
| 4 | Chlorin-$e_6$-trimethylester | (S. 5), (S. 29) |
| 5 | Rhodin $g_7$-trimethylester | (S. 6) |
| 6 | Desoxophylloerythrin-monomethylester | (S. 5) |
| 7 | Phorphin (die kleine Vorbande ist wohl einer Verunreinigung zuzuschreiben). | (S. 7), (S. 12), (S. 28) |
| 8 | Phylloerythrin-methylester | (S. 5) |
| 9 | Diacetyl-deuteroporphyrin-IX-dimethylester | (S. 28) |
| 10 | ms-Monobenzoxy-koproporphyrin-I-tetramethylester | (S. 28) |
| 11 | ms-Dibenzoxy-koproporphyrin-I-tetramethylester | (S. 28) |
| 12 | Koproporphyrin-I-tetramethylester (3n HCl) | (S. 4) |
| 13 | Porphin (6n HCl) | (S. 7) |
| 14 | Bacteriomethylphäophorbid | (S. 29) |
| 15 | β,δ-Diimido-koproporphyrin-II-tetramethylester | (S. 7), (S. 12) |
| 16 | Tetraimido-ätioporphyrin (Pyridin) | (S. 16) |
| 17 | Mesobilirubin-IXa-dimethylester | (S. 22) |
| 18 | Glaukobilin-IXa-dimethylester | (S. 22), (S. 23) |
| 19 | Mesopyrrochlorin | (S. 13), (S. 29) |

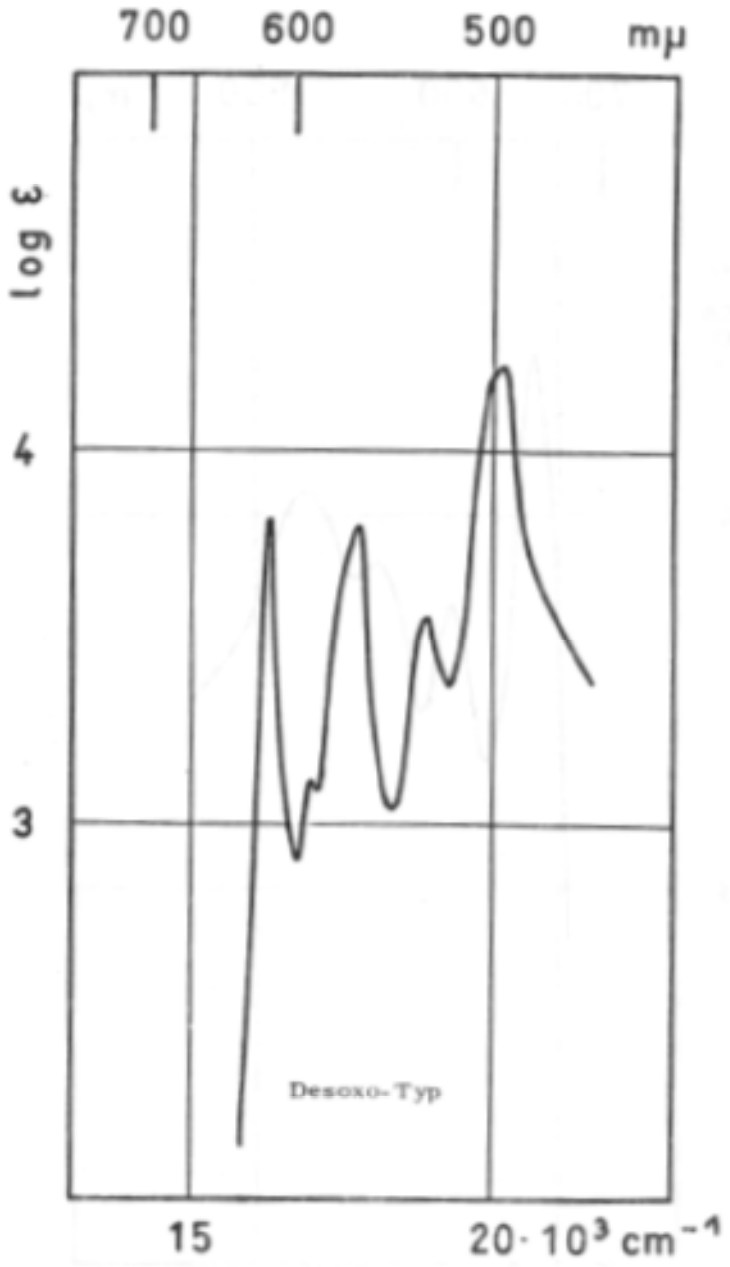

700
600
500
400
350 mμ
log ε
5
4
3
Atio-Typ
15
20
25·10³cm⁻¹
30

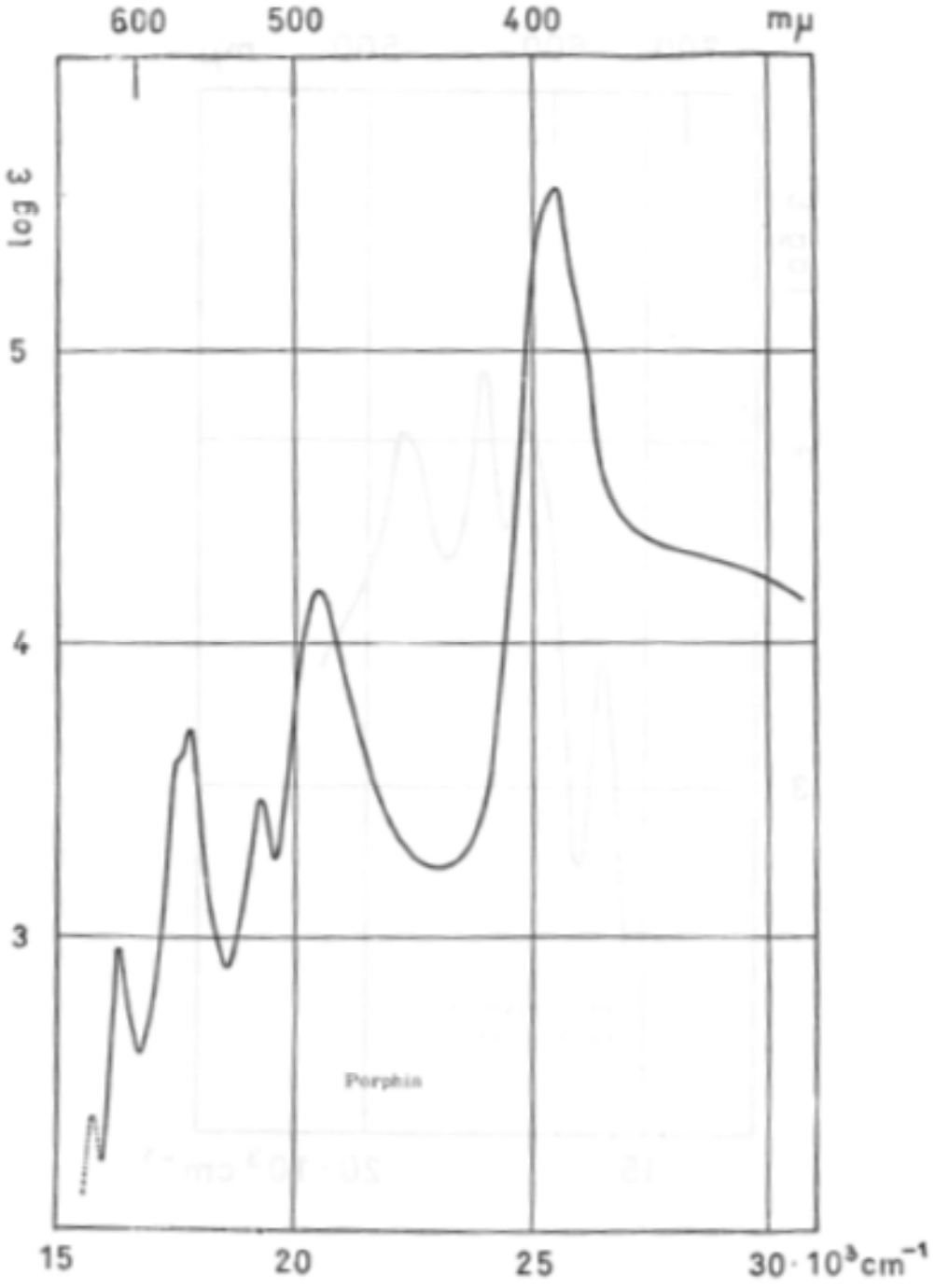

600
500
400
mμ
log ε
5
4
3
Rhodo-Typ
15
20
25
30·10³ cm⁻¹

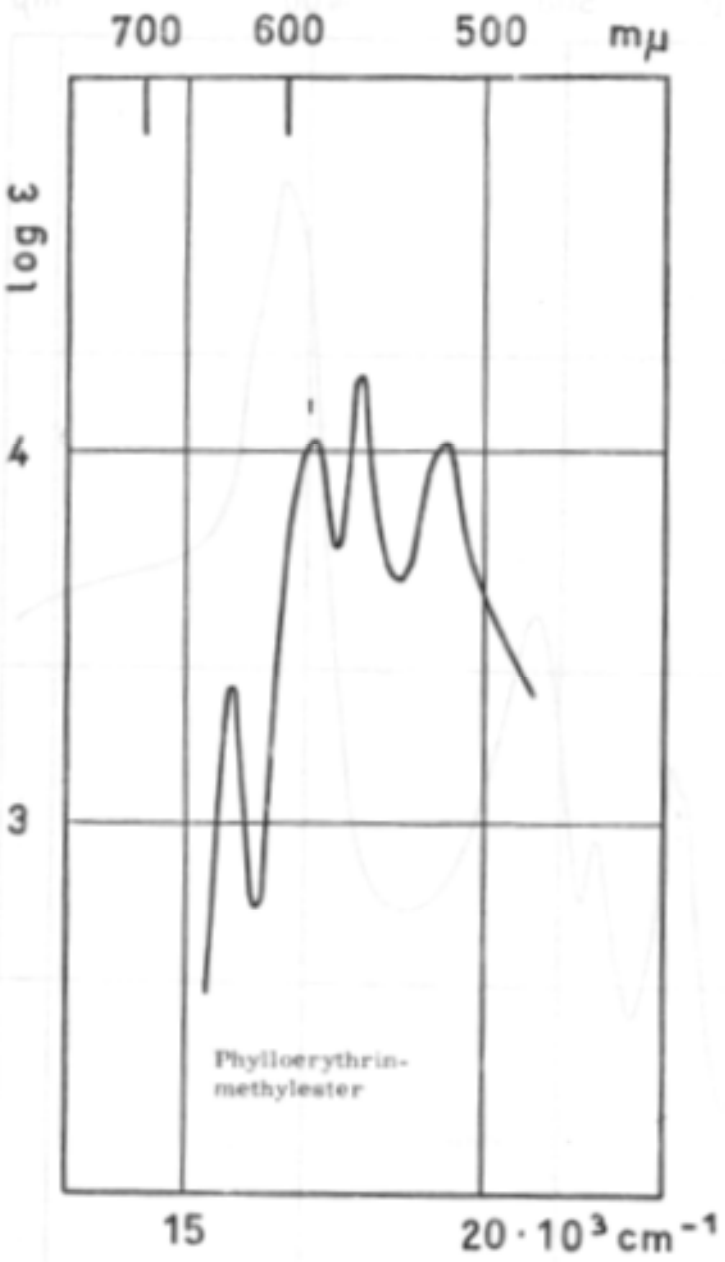

700
600
500
mμ
log ε
4
3
Phyllo-Typ
15
20 · 10³ cm⁻¹

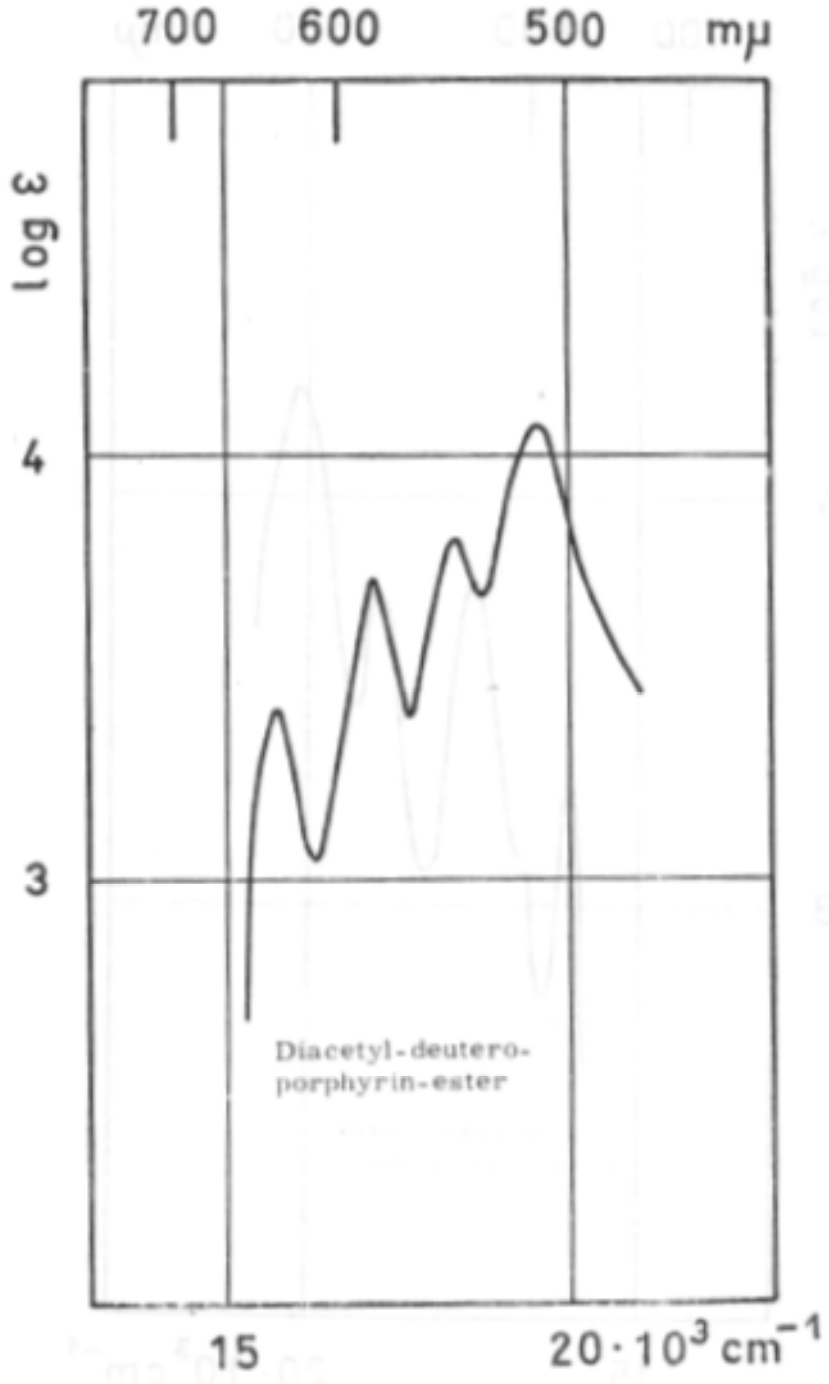

700
600
500
400
350 mμ
log ε
5
4
3
Chlorin-Typ
15
20
25·10³ cm⁻¹
30

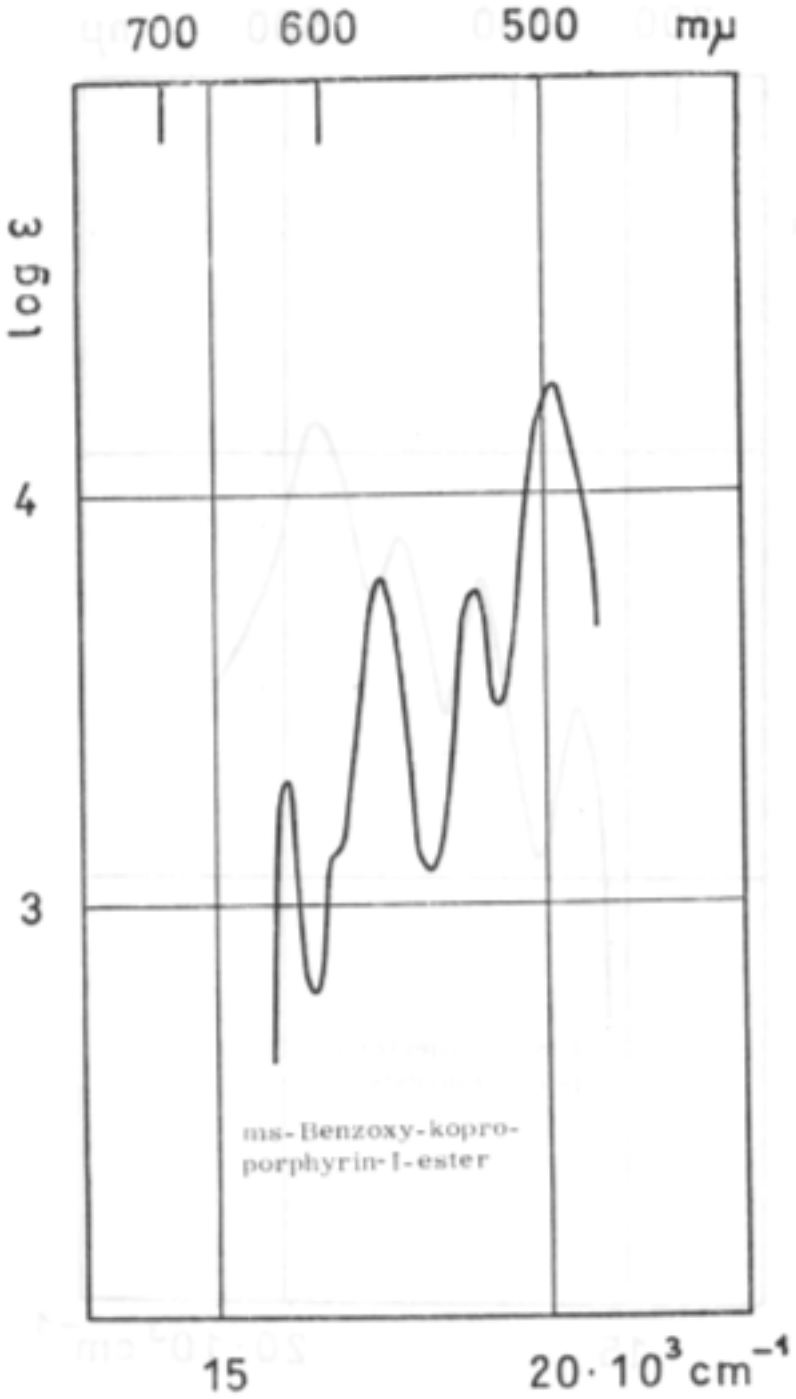

700
600
500
mμ
log ε
4
3
Rhodin-Typ
15
20 · 10³ cm⁻¹

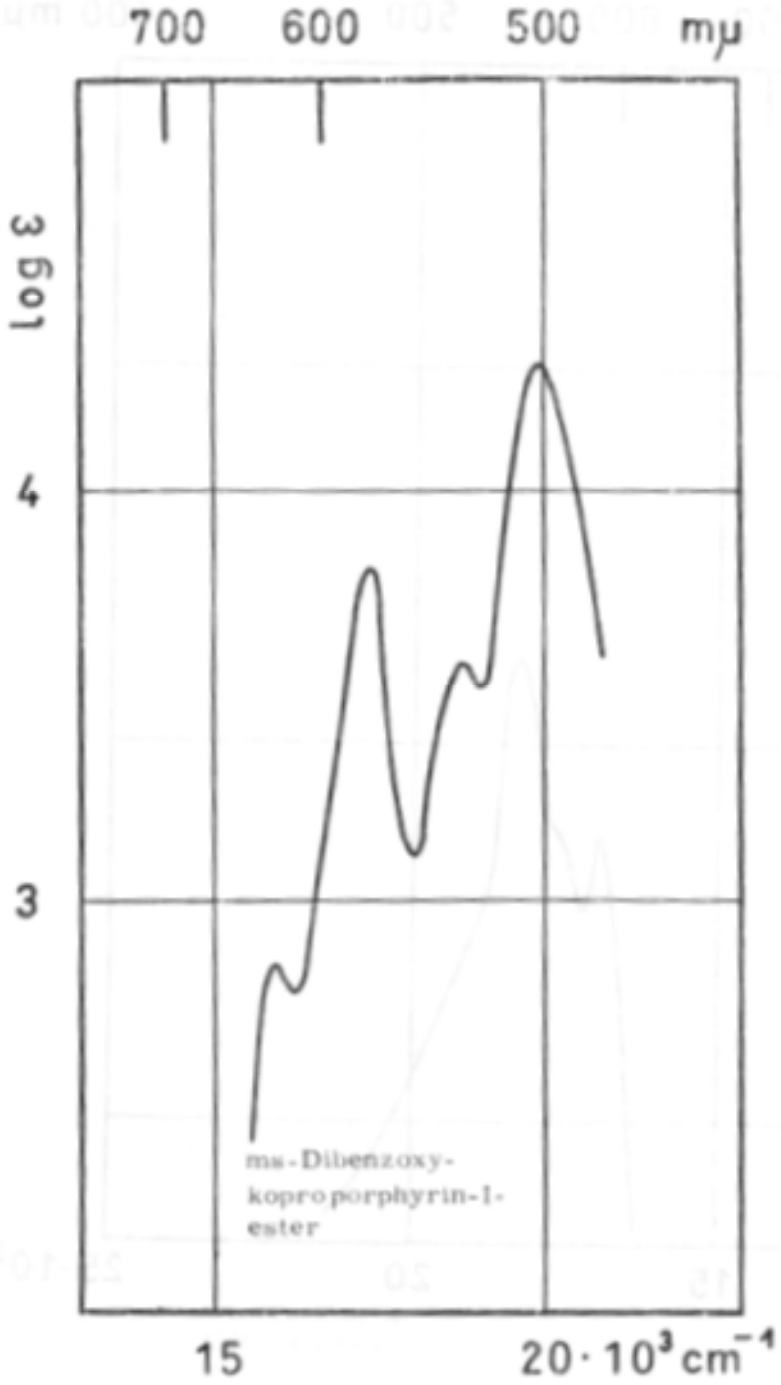

700
600
500
mμ
log ε
4
3
Desoxo-Typ
15
20·10³ cm⁻¹

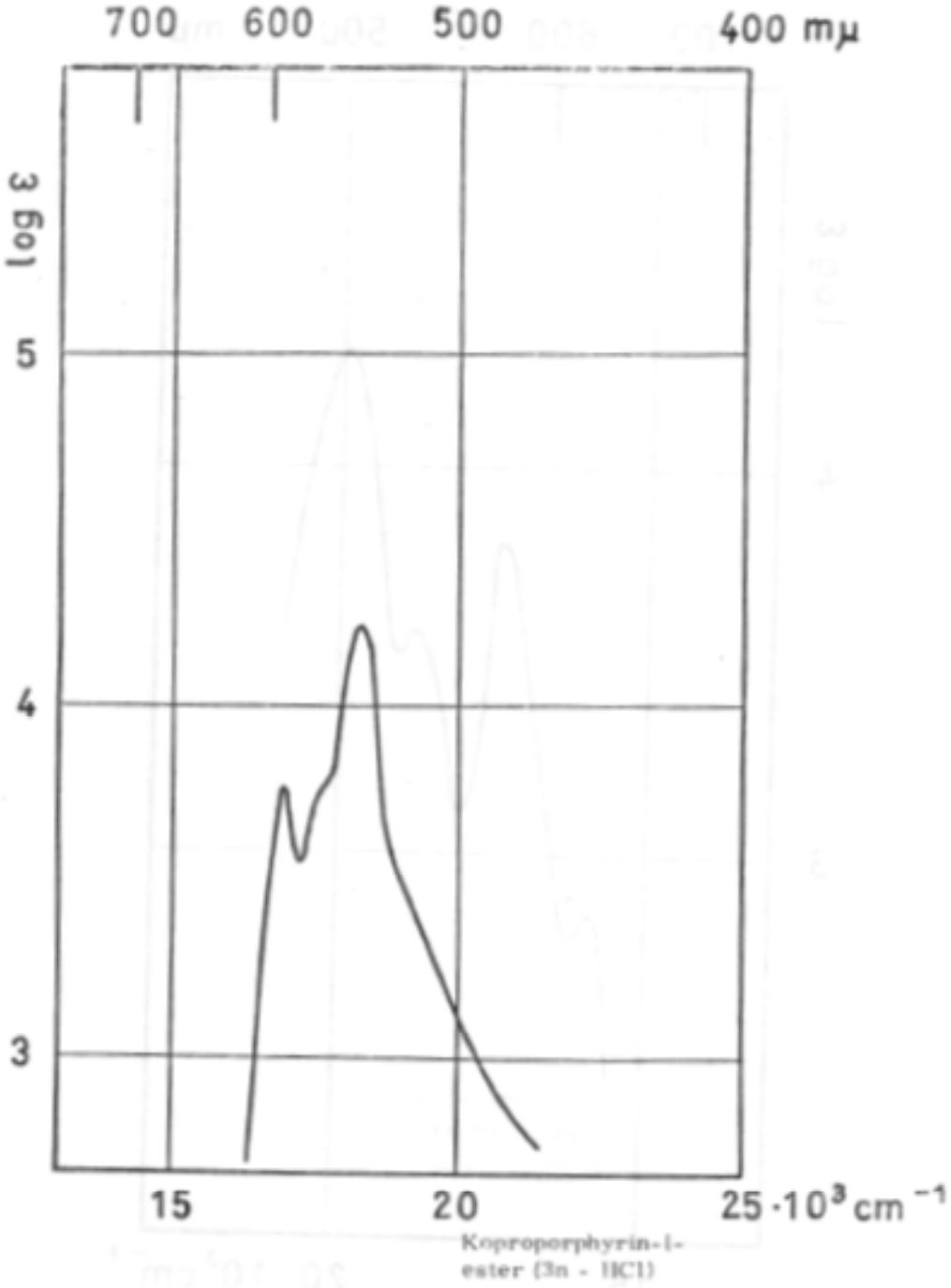

600
500
400
mμ
log ε
5
4
3
Porphin
15
20
25
30 · 10³cm⁻¹


700
600
500
mμ
log ε
4
3
Phylloerythrin-
methylester
15
20 · 10³ cm⁻¹

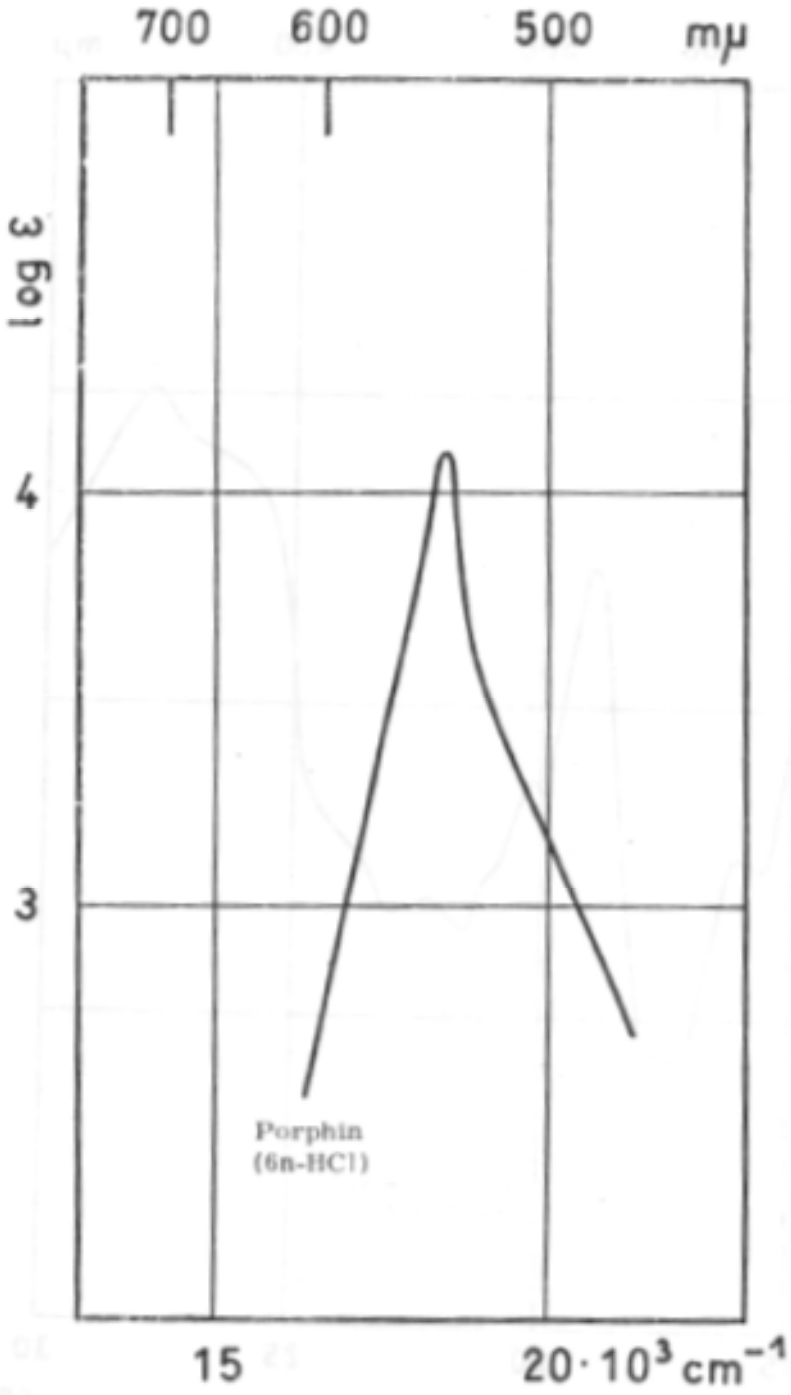

700
600
500
mμ
log ε
4
3
Diacetyl-deutero-
porphyrin-ester
15
20·10³ cm⁻¹


700
600
500
mμ
log ε
4
3
ms-Benzoxy-kopro-
porphyrin-I-ester
15
20·10³cm⁻¹

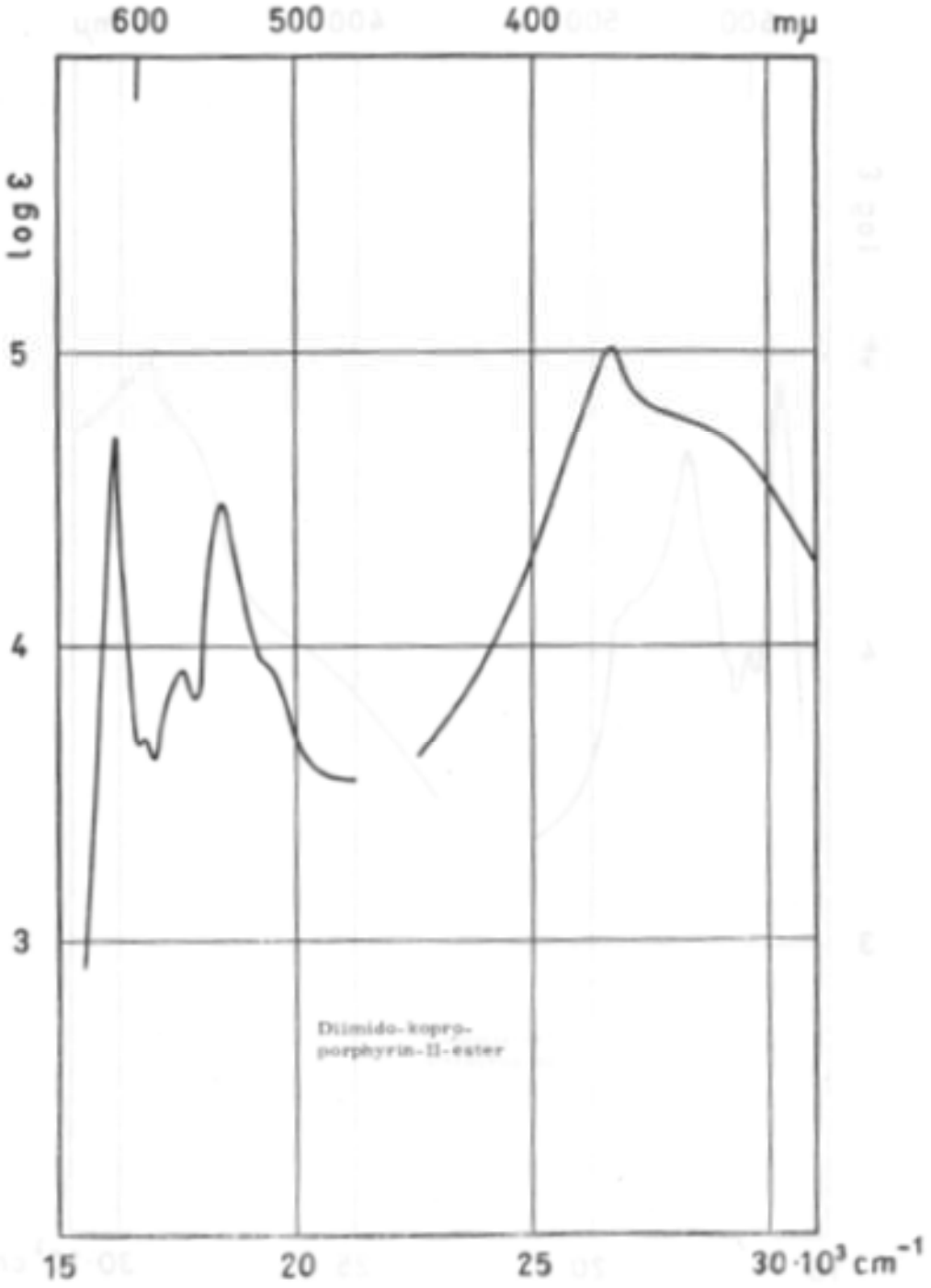

700
600
500
mμ
log ε
4
3
ms-Dibenzoxy-
kopro porphyrin-I-
ester
15
20 · 10³ cm⁻¹

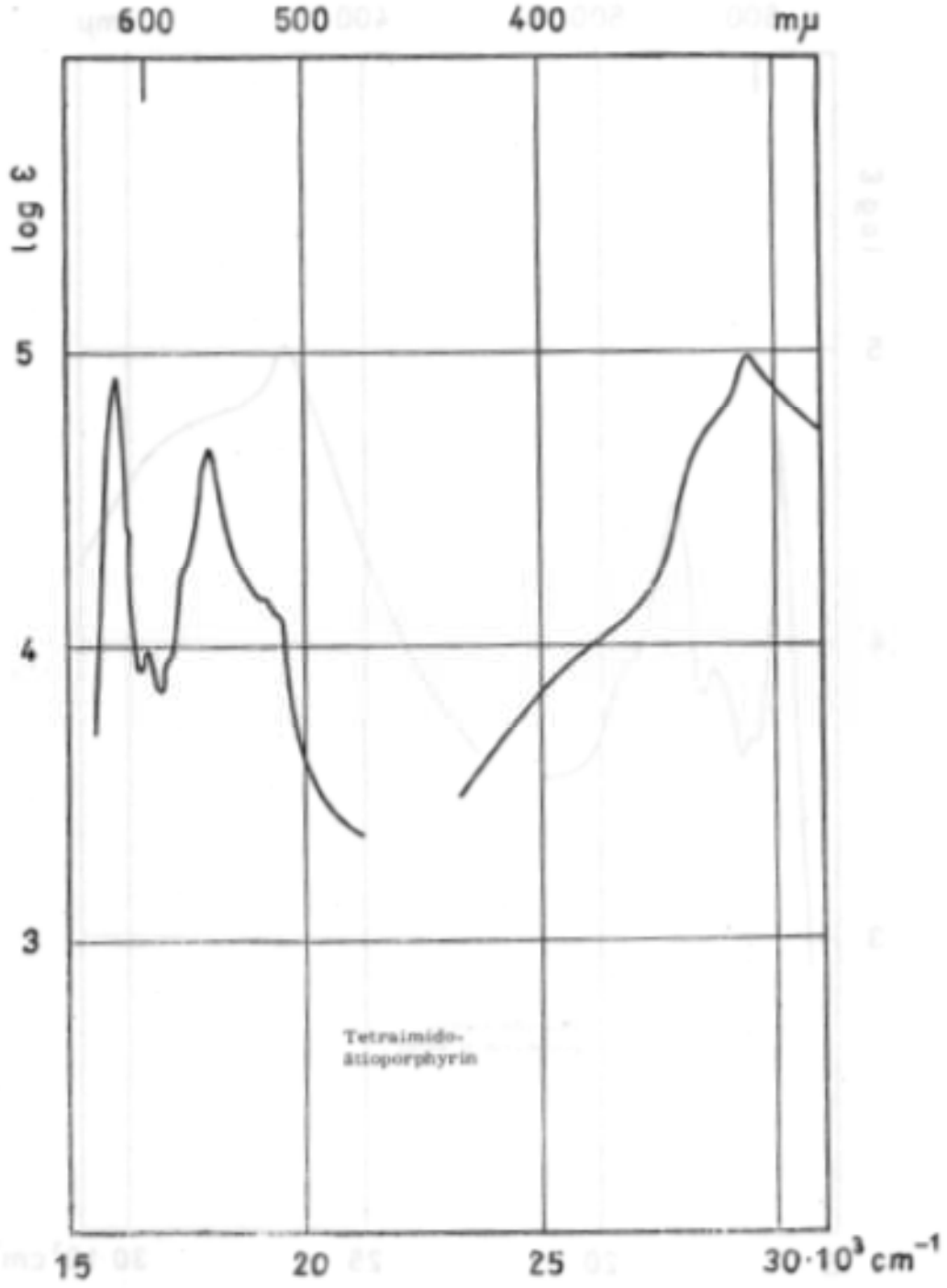


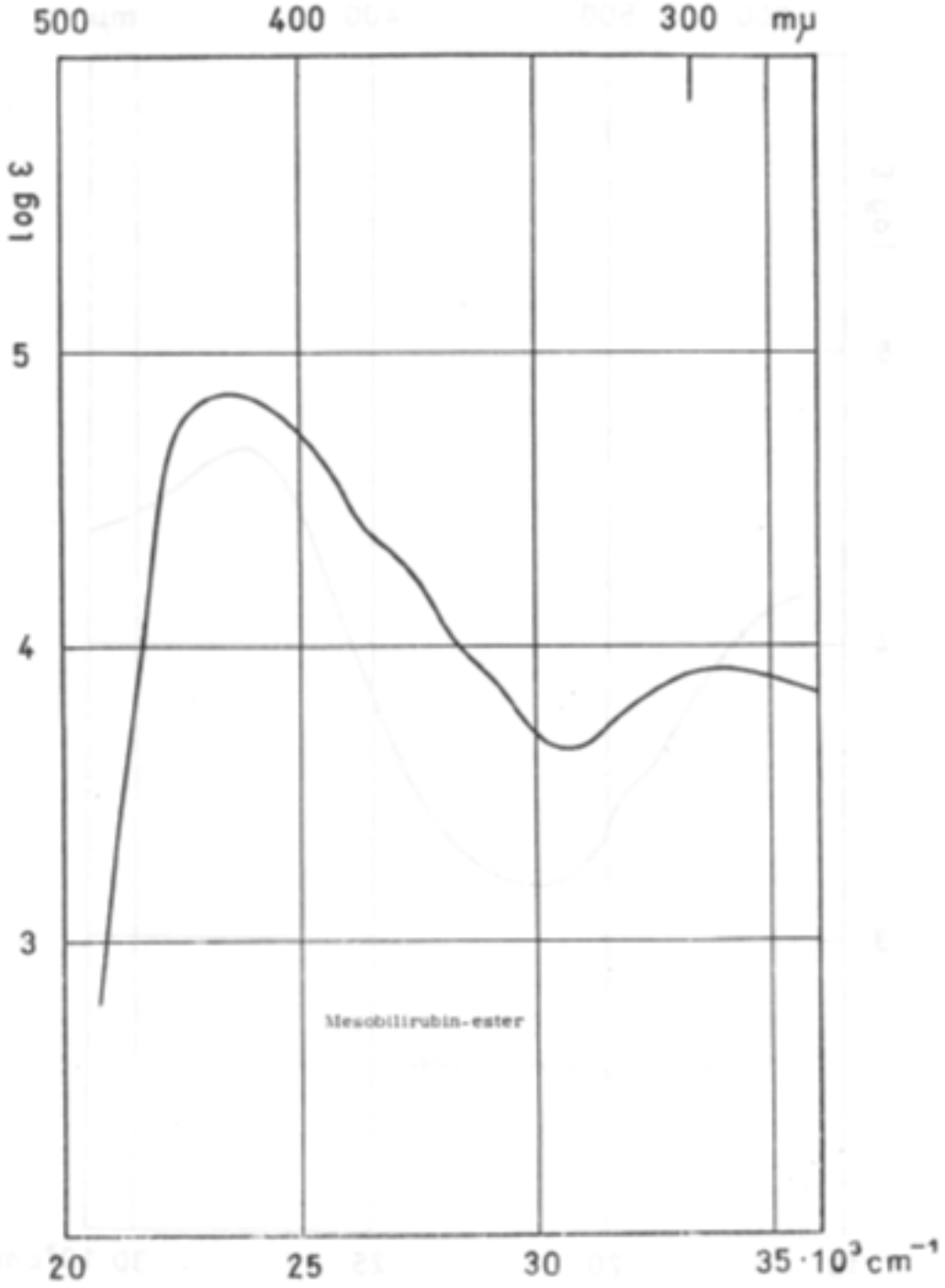

Koproporphyrin-I-ester (Zn - HCl)

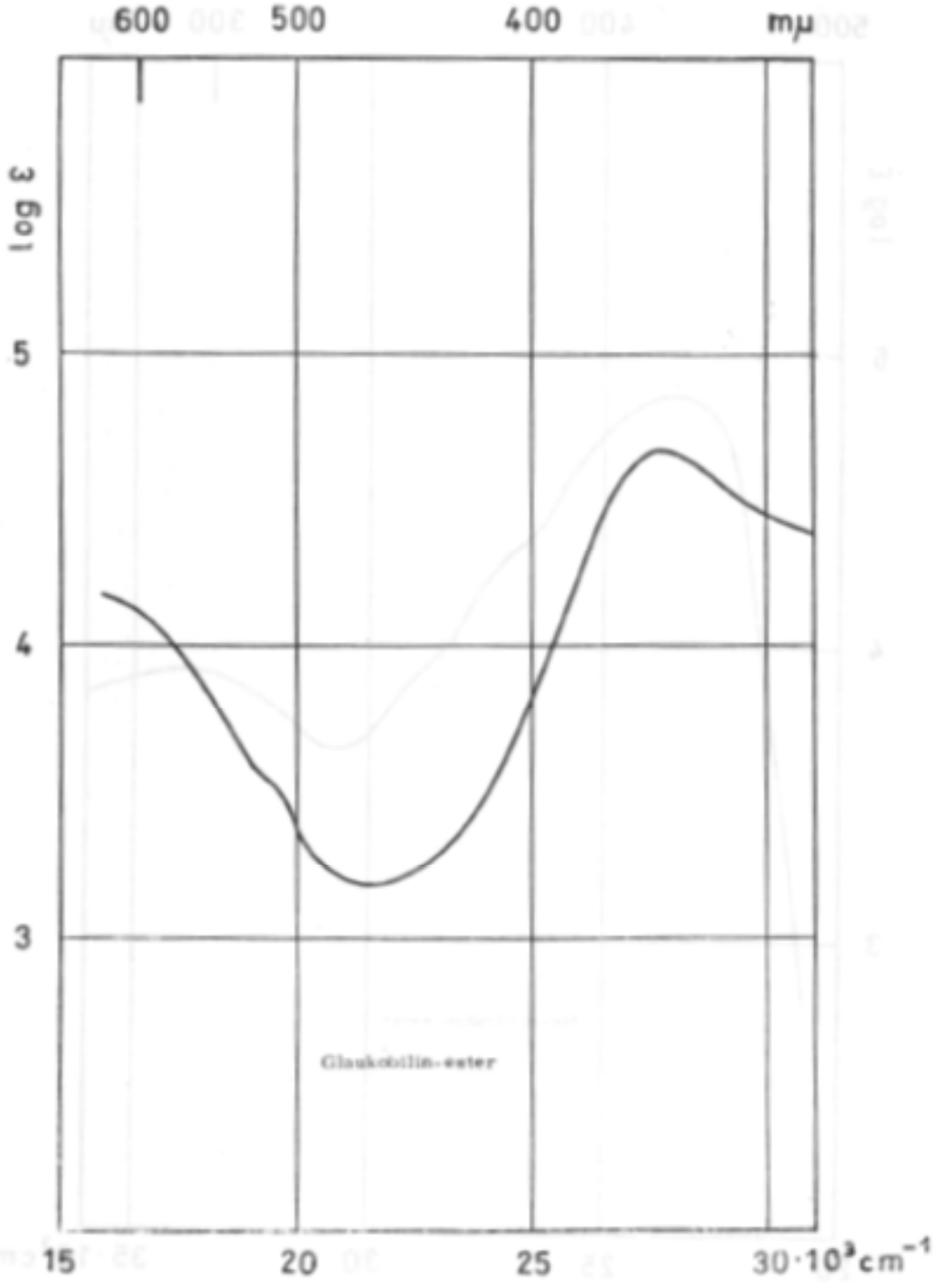

700
600
500
mμ
log ε
4
3
Porphin
(6n-HCl)
15
20·10³ cm⁻¹

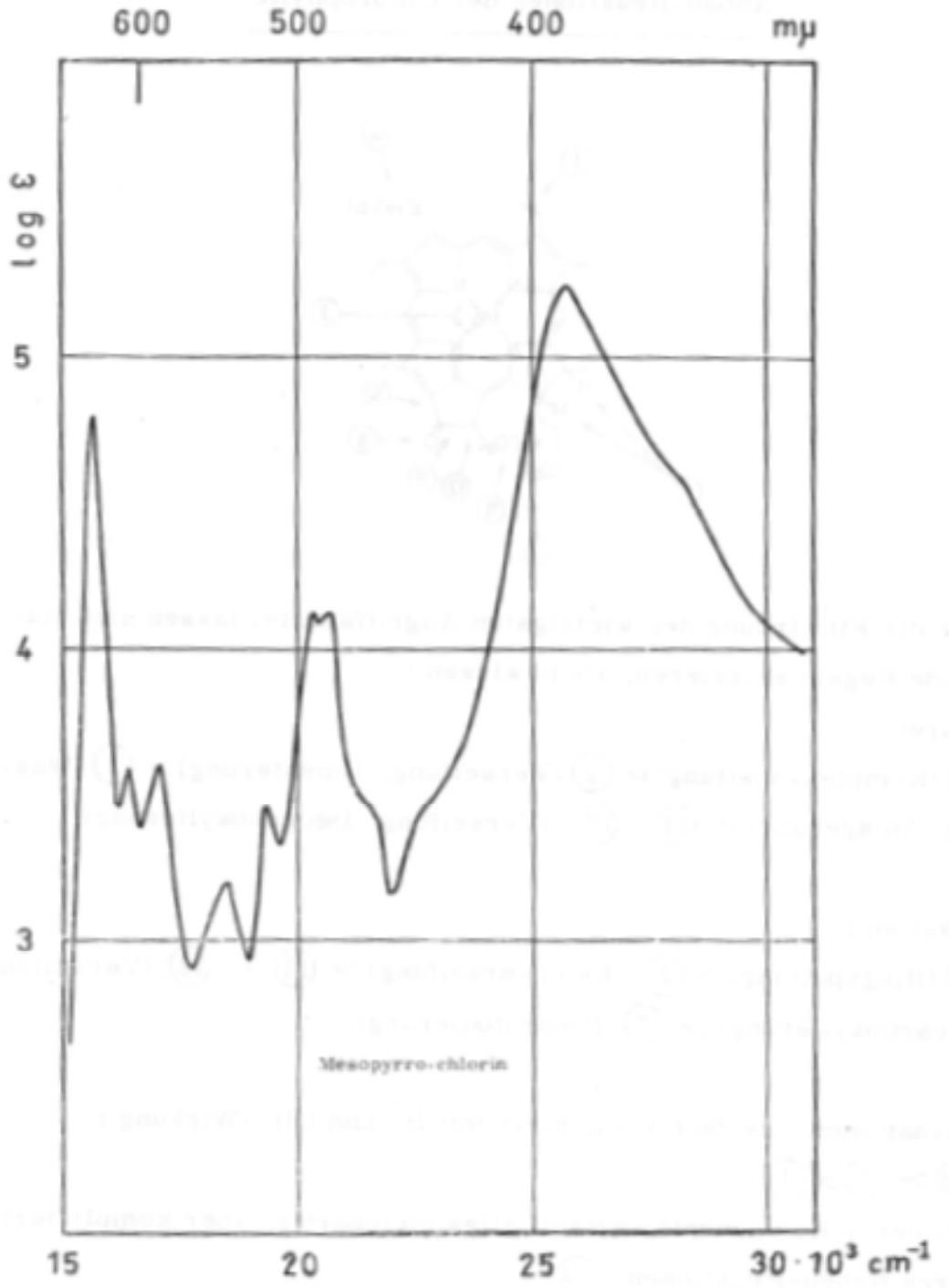
700
600
500
400
mμ
log ε
5
4
3
Bacterio-methyl
phäophorbid
15
20
25
30·10³
cm⁻¹


600
500
400
mμ
log ε
5
4
3
Diimido-kopro-
porphyrin-II-ester
15
20
25
30·10³ cm⁻¹

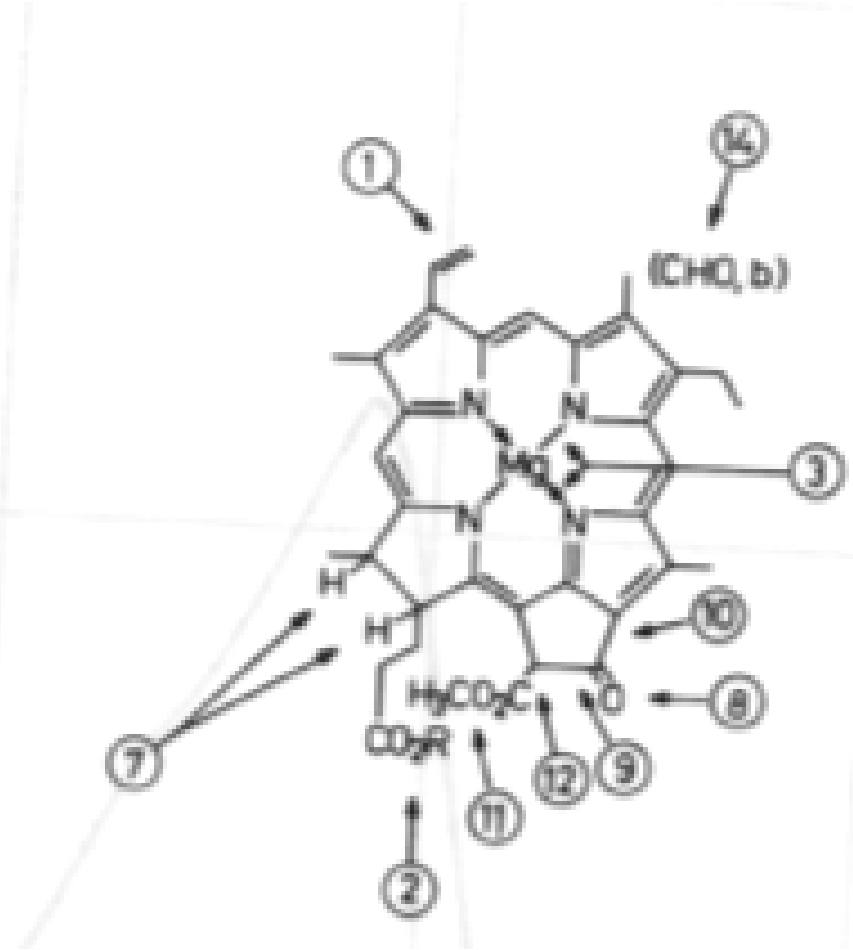

600
500
400
mμ
3 log
5
4
3
Tetraimido-
ätioporphyrin
15
20
25
30·10³ cm⁻¹


500
400
300
mμ
log ε
5
4
3
Mesobilirubin-ester
20
25
30
35 · 10³ cm⁻¹


600
500
400
mμ
log ε
5
4
3
Glaukotilin-ester
15
20
25
30·10³cm⁻¹


600
500
400
mμ
log ε
5
4
3
Mesopyrro-chlorin
15
20
25
30 · 10³ cm⁻¹

## 19.6. Abbau-Reaktionen der Chlorophylle




Für die Einwirkung der wichtigsten Angriffsmittel lassen sich folgende Regeln skizzieren. Es bewirken:

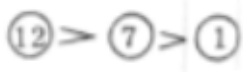
Säuren:

③ (Komplex-Spaltung) ⩾ ② (Verseifung, Umesterung) > ① (Wasser-Anlagerung) > ⑪ ⑫ (Verseifung, Decarboxylierung).

Alkalien:

⑨ (Ringspaltung) > ② (Esterverseifung) > ⑪ + ⑫ (Verseifung, Decarboxylierung) > ⑦ (Deprotonierung).

Oxydationen, vielfach kombiniert mit $H^+$ und $OH^-$-Wirkung :



Bei der b-Komponente verläuft alles gleichartig, aber kompliziert durch Neben-Reaktionen 14.

Für die vielfach mäßigen Ausbeuten an definierten Verbindungen sind wohl vor allem Seiten-Reaktionen, Polymerisation, Kondensation, Spaltung, Oxydation bei 1, 14, 9, 12 verantwortlich.

Bei Bacteriochlorophyll ist eine wesentliche Reaktionsweise der dehydrierende Übergang zu Derivaten des Chlorophyll a-Abbaues. Es machte große Schwierigkeiten, die im Prinzip gleichartigen Umsetzungen ohne Dehydrierung zu meistern.

Die folgenden Reaktionstabellen geben einen Überblick über die gesamte Konstitutions-Ermittlung der Chlorophylle, die analytische Chlorophyll-Chemie, wie sie sich nach ihrer Vollendung darbietet. Sie dürften ohne nähere Erläuterung verständlich sein, Einzelheiten sind der ausführlichen Besprechung zu entnehmen, wo sich auch die Literaturangaben finden.

Vielfach ist im Interesse knapper Darstellung auf Angaben, ob Carbonsäuren oder Ester, verzichtet, wenn es zum Verständnis des Reaktionsverhaltens nicht erforderlich ist. Qabei handelt es sich fast ausschließlich um Methylester, die zwecks besserer Handhabung zur Isolierung in kristallisierter Form dienten und sich zur Identifizierung durch Schmelz- und Misch-Schmelzpunkte allein eignen. Im Interesse der Kürze stehen die Symbole:

$\Delta$ = thermische oder thermisch-katalytische Reaktion
DEE= Diazoessigester-Reaktion der Vinylgruppe zum Cyclopropancarbonsäureester, der meist isoliert war. Aber auch die nur im spektroskopischen Maßstab ausgeführte Reaktion besitzt volle Beweiskraft, da Farbstoffe ohne Vinyl dabei keine spektroskopische Änderung erfahren.
O = Vielzahl von Oxydationsmitteln
H = Vielzähl von Reduktionsmitteln
$H_2$ = Katalytische Reduktion
$H^+$ = Säure-Katalyse, verschiedenster Ausführung
$OH^-$ = Basen-Katalyse, verschiedenster Ausführung

Einige Reaktionen erfordern die Anwendung von Metallkomplexen oder verlaufen damit glatter, zwecks Vereinfachung ist darauf keine Rücksicht genommen.

Aus den Tabellen ersieht man die zunächst verwirrende Vielfalt der Reaktionen. Diese waren zum Teil auch ungewollt eingetreten. Als das Reaktions-Verhalten entschleiert und die Methodik ausgearbeitet war, sind sie aber oft, um die Theorie zu bestätigen, bewußt und oft mit viel Mühe durchgeführt worden.

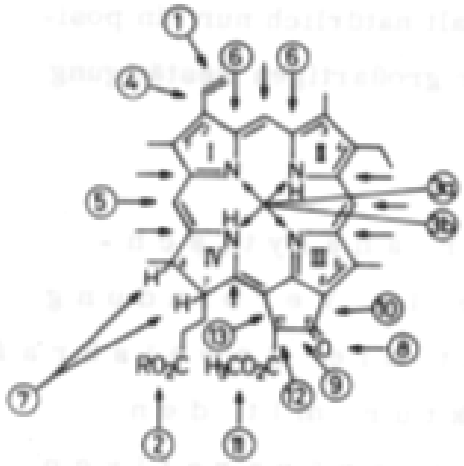
Man erkennt auch, daß die Ausbeuten an Reaktionsprodukten für die Theorie nebensächlich sind (vorausgesetzt, daß definierte Ausgangsmaterialien Anwendung fanden), für die Durchführung von Folgereaktionen aber sehr wichtig sein mußten.

Das Studium der Tabellen zeigt aufs deutlichste, wie H. Fischer nicht rastete und ruhte, bis alle Umsetzungen, die an einer repräsentativen Verbindung gefunden und erklärt waren, an allen anderen, die ihrer Struktur nach dazu befähigt sein müßten, auch vollzogen waren, oder umgekehrt, solange die Deutung noch nicht klar war, wurde durch Einbeziehung möglichst vieler Ausgangsstoffe in eine Reaktion wichtige Voraussetzungen zur Erklärung geschaffen. Wenn die spezielle Reaktion nach der Theorie nicht auftreten sollte, dann wurde der negative Ausfall der Versuche auch als A r g u m e n t verwertet. Als B e w e i s galt natürlich nur ein positives Ergebnis. Das alles führte zu einer großartigen Bestätigung seiner theoretischen Auffassungen.

A u f d e r G e s a m t h e i t a l l e r a n a l y t i s c h - e x p e r i m e n t e l l e n B e f u n d e i n V e r b i n d u n g m i t d e n S y n t h e s e n b e r u h t d i e B e w e i s k r a f t f ü r d i e C h l o r o p h y l l s t r u k t u r m i t d e n M e t h o d e n d e r k l a s s i s c h e n p r ä p a r a t i v e n o r g a n i s c h e n C h e m i e u n d d e n k l a s s i s c h e n p h y s i k a l i s c h e n M e s s u n g e n .

Spezielle Fragen, die unendlich viel Scharfsinn und Arbeit erforderten, hätte man natürlich mit der modernen Meßtechnik viel schneller und sicherer erfaßt. Jede Kürzung des Riesenstoffs würde ein völlig verzerrtes Bild geben, durch Unterstreichen sollen die markantesten und allerwichtigsten Verbindungen und Methoden herausgehoben werden. Um künftiger Forschung die Wege zu ebnen, muß der ganze, so schwer überschaubare Stoff, ausgebreitet werden.

## Reaktionspunkte



① Aktive Doppelbindung
leicht hydrierbar
oxydierbar
polymerisierbar

② Carbonsäure-Reaktionen

③ a protonierbar
b deprotonierbar
a, b Komplexbildung

④ Vinyl eliminierbar

⑤ Halogenierung

⑥ Oxydation,
Hydrierung

⑦ Dehydrierung

⑧ Keton-Reaktionen

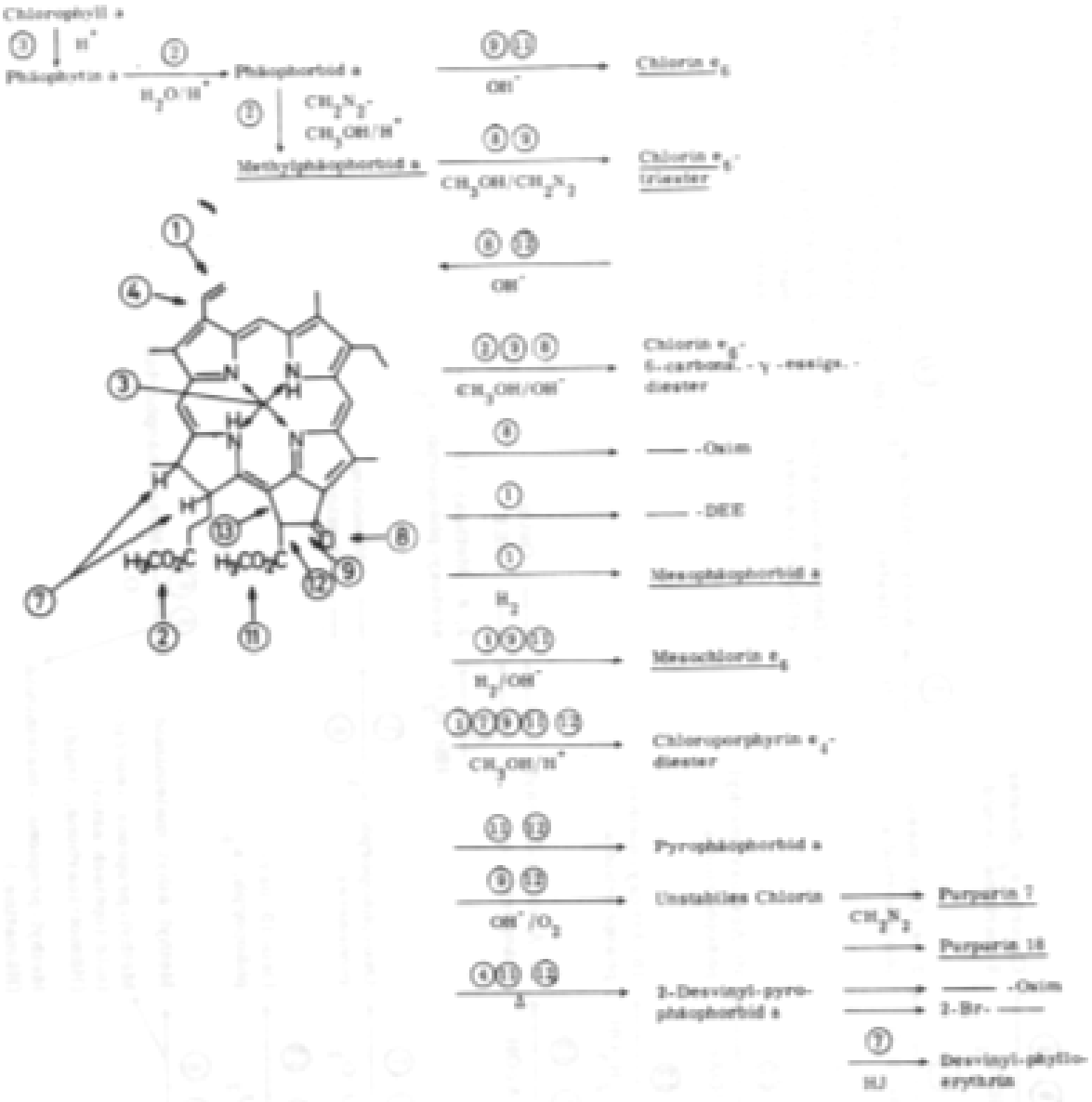
⑨ Alkali-Ringspaltung,
8-Ester-Ringschluß

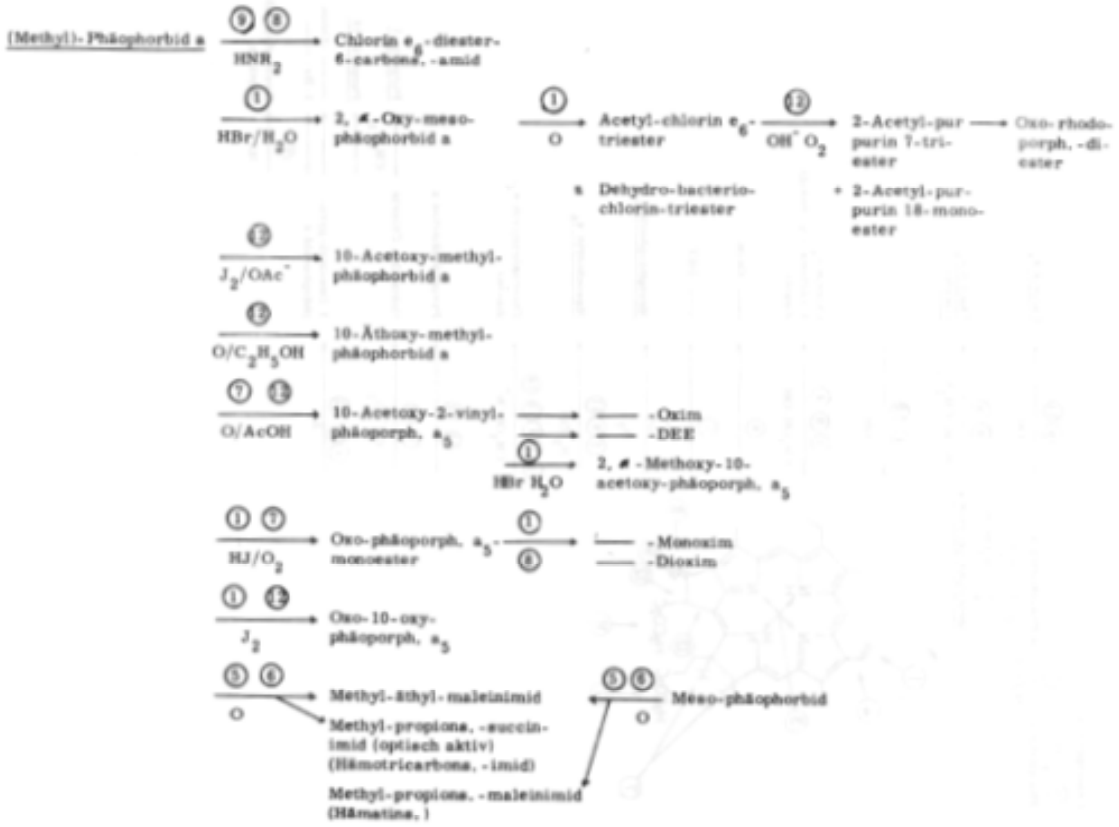
⑩ + ⑨ Decarboxylierung

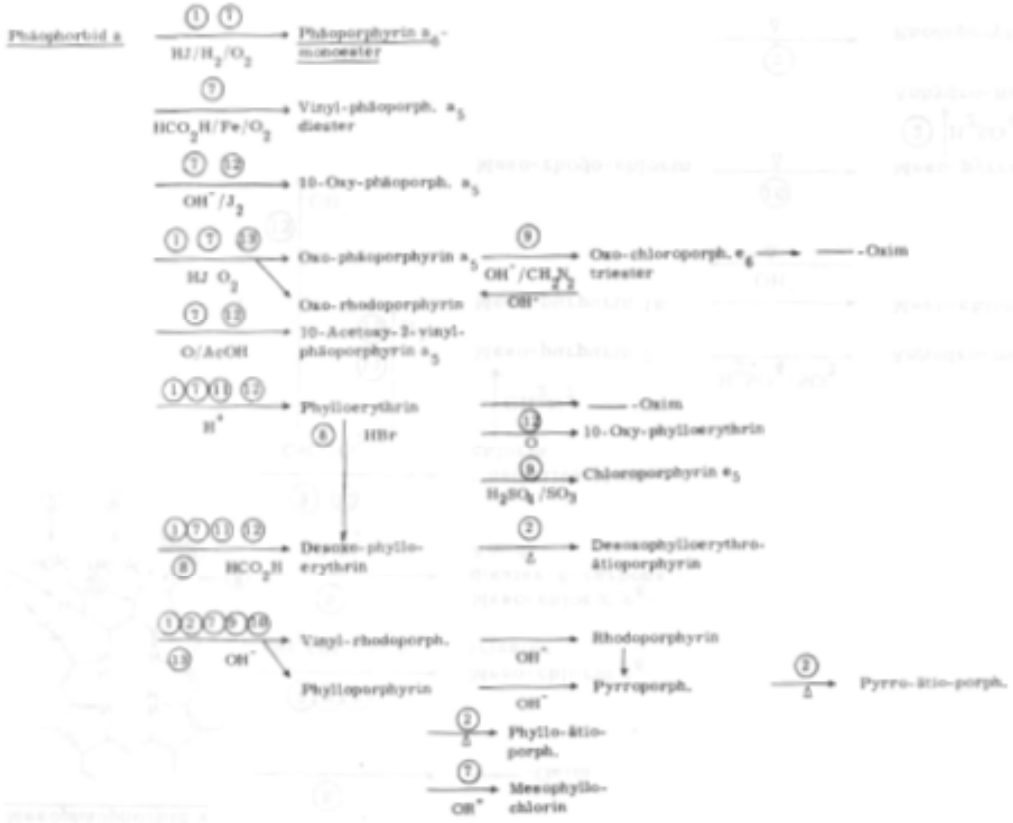
⑪ Ester relativ (säure-
alkali-) stabil
Decarboxylierung

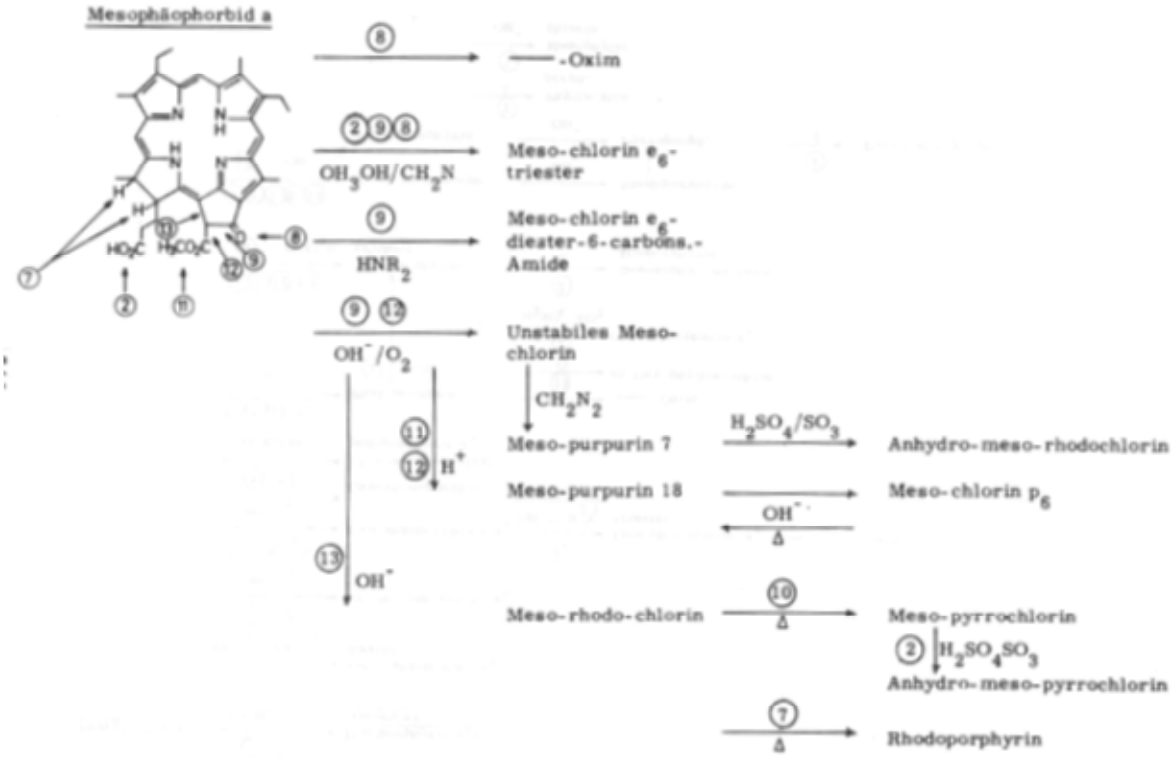
⑫ Oxydation

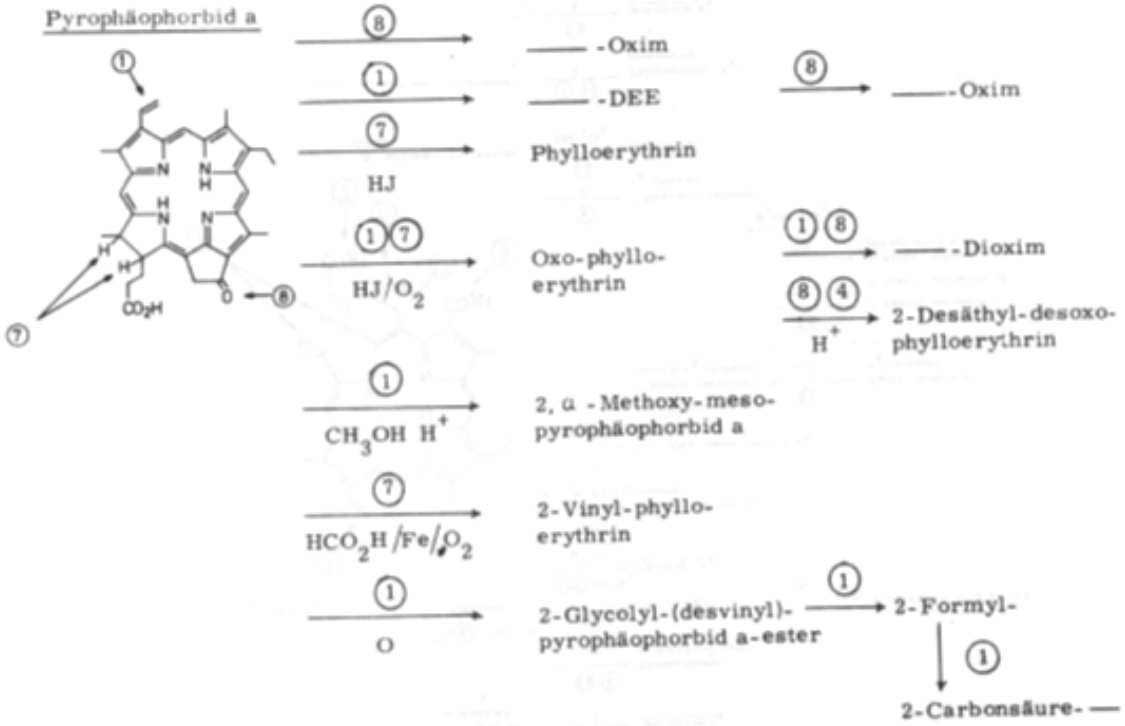
⑬ + ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ Alkalispaltung

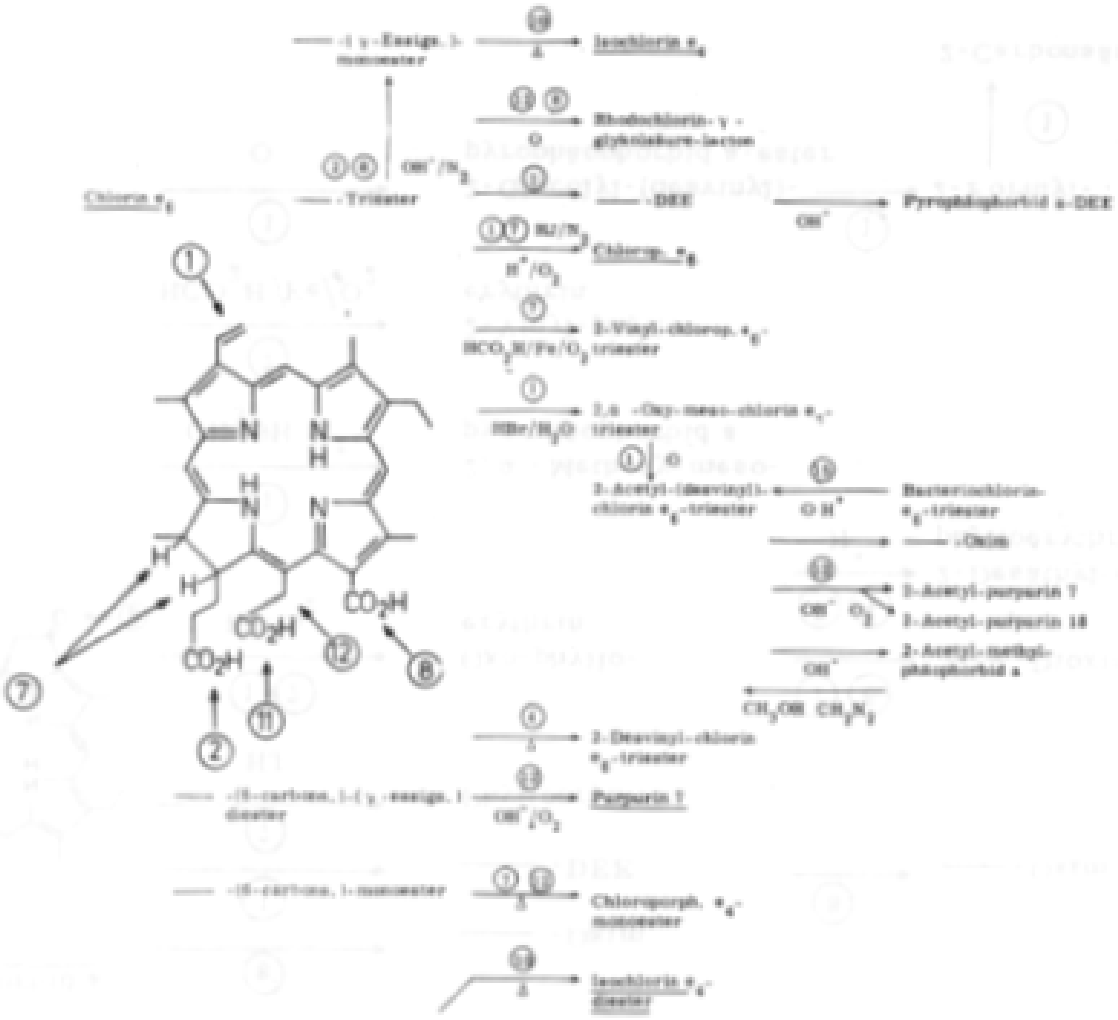

Chlorophyll a
H+
Phäophytin a
H2O/H+
Phäophorbid a
CH2N2-
CH3OH/H+
Methylphäophorbid a
OH-
Chlorin e6
CH3OH/CH2N2
Chlorin e6-triester
OH-
CH3OH/OH-
Chlorin e6-6-carbonat.-γ-essigs.-diester
-Oxim
-DEE
H2
Mesophäophorbid a
H2/OH-
Mesochlorin e6
CH3OH/H+
Chloroporphyrin e4-diester
Pyrophäophorbid a
OH-/O2
Unstabiles Chlorin
CH2N2
Purpurin 7
Purpurin 18
Δ
2-Desvinyl-pyrophäophorbid a
-Oxim
2-Br-
HJ
Desvinyl-phyllo-erythrin

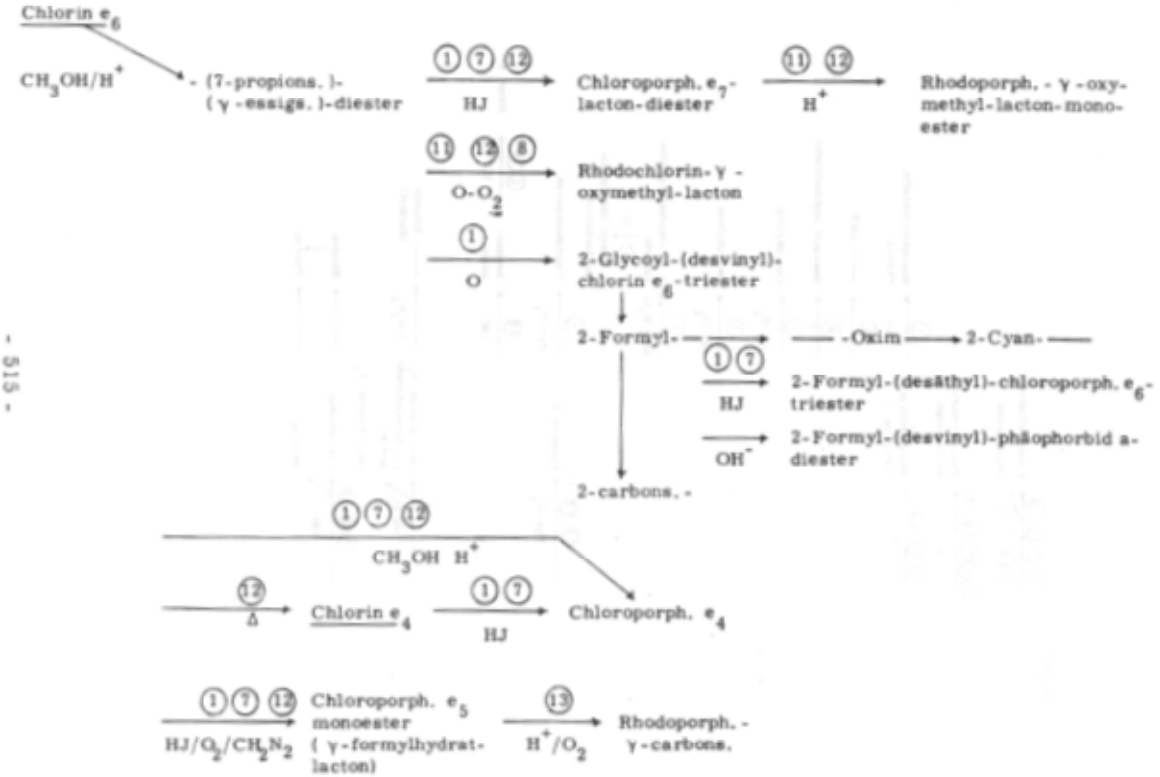

(Methyl)-Phäophorbid a
⑨ ⑧
HNR2
Chlorin e6-diester-6-carbons., -amid
①
HBr/H2O
2, ⌀-Oxy-meso-phäophorbid a
①
O
Acetyl-chlorin e6-triester
⑫
OH⁻ O2
2-Acetyl-purpurin 7-triester
Oxo-rhodoporph., -diester
s Dehydro-bacteriochlorin-triester
+ 2-Acetyl-purpurin 18-monoester
⑬
J2/OAc⁻
10-Acetoxy-methyl-phäophorbid a
⑫
O/C2H5OH
10-Äthoxy-methyl-phäophorbid a
⑦ ⑭
O/AcOH
10-Acetoxy-2-vinyl-phäoporph. a5
—— -Oxim
—— -DEE
①
HBr H2O
2, ⌀-Methoxy-10-acetoxy-phäoporph. a5
① ⑦
HJ/O2
Oxo-phäoporph. a5-monoester
①
⑥
—— -Monoxim
—— -Dioxim
① ⑭
J2
Oxo-10-oxy-phäoporph. a5
⑤ ⑥
O
Methyl-äthyl-maleinimid
Methyl-propions., -succinimid (optisch aktiv) (Hämotricarbons., -imid)
Methyl-propions., -maleinimid (Hämatins., )
⑤ ⑥
O
Meso-phäophorbid

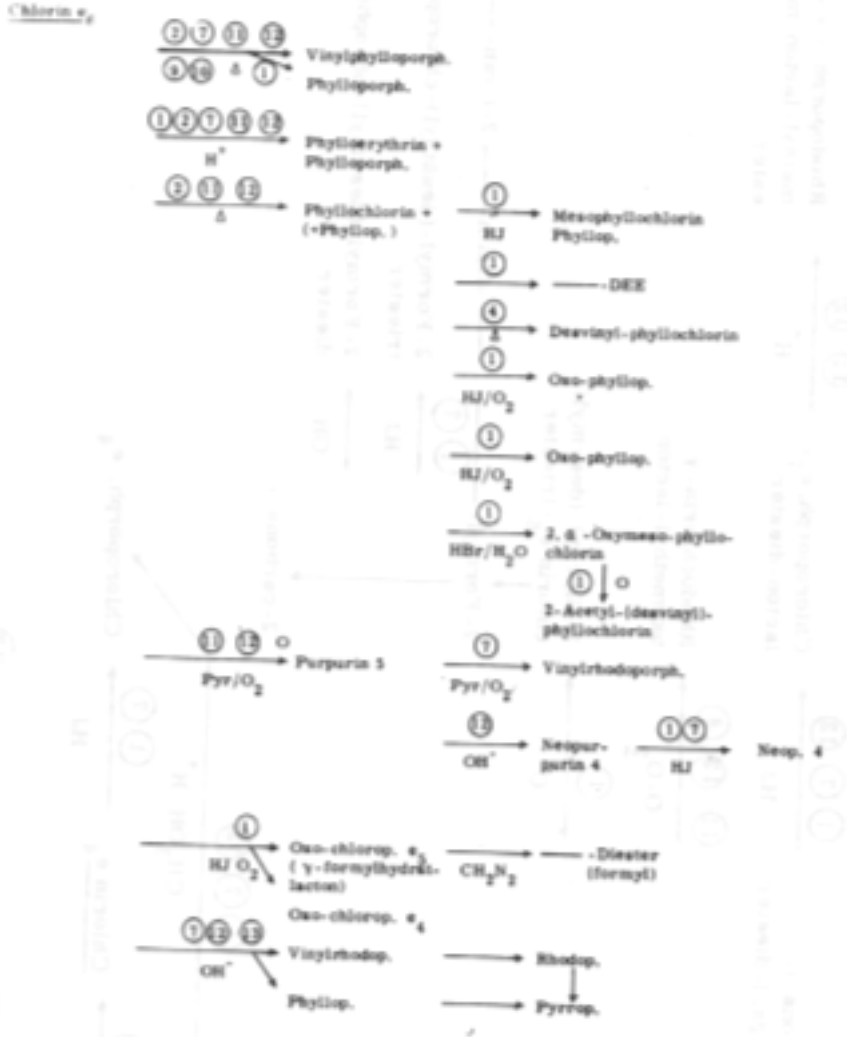

Phäophorbid a
HJ/H2/O2
Phäoporphyrin a5-monoester
HCO2H/Fe/O2
Vinyl-phäoporph. a5 diester
OH⁻/J2
10-Oxy-phäoporph. a5
HJ O2
Oxo-phäoporphyrin a5
Oxo-rhodoporphyrin
OH⁻/CH2N2
Oxo-chloroporph. e6
-Oxim
triester
O/AcOH
10-Acetoxy-2-vinyl-phäoporphyrin a5
H⁺
Phylloerythrin
HBr
-Oxim
O
10-Oxy-phylloerythrin
H2SO4/SO3
Chloroporphyrin e5
Desoxo-phyllo-erythrin
HCO2H
Δ
Desoxophylloerythro-ätioporphyrin
Vinyl-rhodoporph.
OH⁻
Rhodoporphyrin
Phylloporphyrin
Pyrroporph.
Δ
Pyrro-ätio-porph.
Phyllo-ätio-porph.
Mesophyllo-chlorin

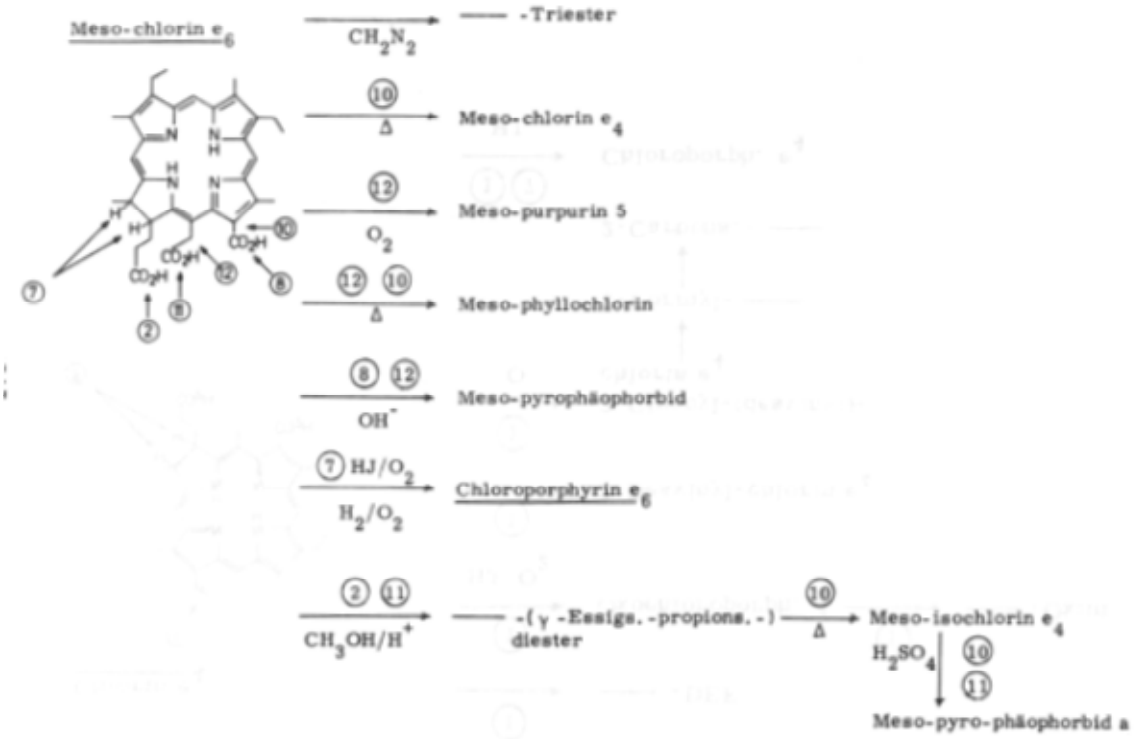

Mesophäophorbid a
⑧
-Oxim
②⑨⑧
$OH_3OH/CH_2N$
Meso-chlorin $e_6$-triester
⑨
$HNR_2$
Meso-chlorin $e_6$-diester-6-carbons.-Amide
⑨ ⑫
$OH^-/O_2$
Unstabiles Meso-chlorin
$CH_2N_2$
⑪ ⑫ $H^+$
Meso-purpurin 7
$H_2SO_4/SO_3$
Anhydro-meso-rhodochlorin
Meso-purpurin 18
Meso-chlorin $p_6$
$OH^-$
Δ
⑬ $OH^-$
Meso-rhodo-chlorin
⑩
Δ
Meso-pyrrochlorin
② $H_2SO_4SO_3$
Anhydro-meso-pyrrochlorin
⑦
Δ
Rhodoporphyrin

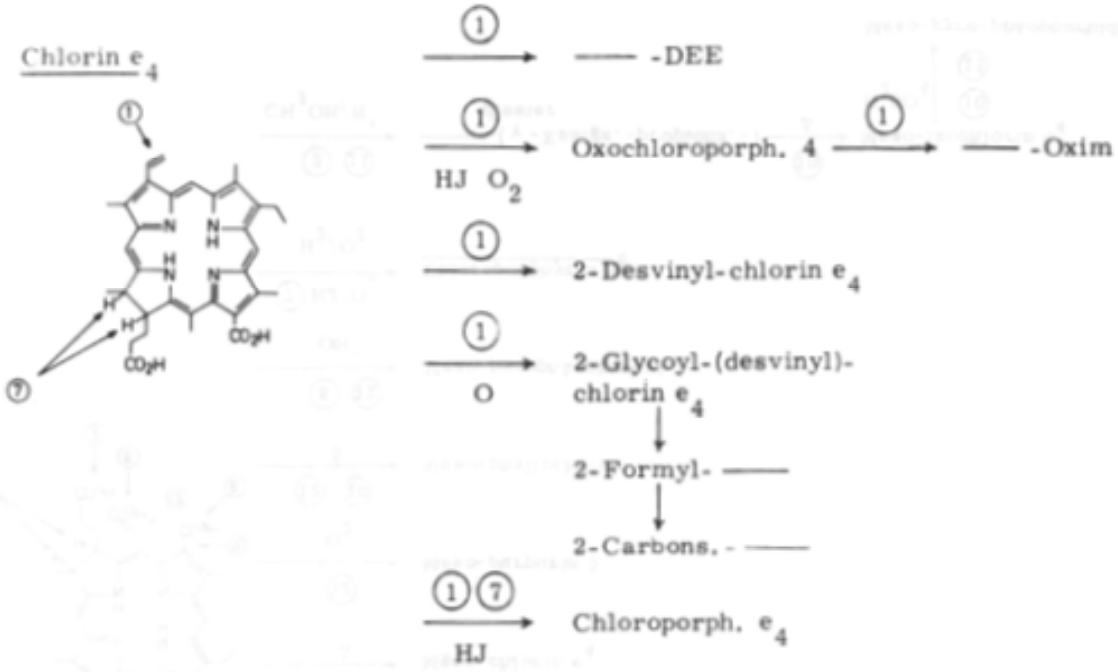

Pyrophäophorbid a
⑧
——-Oxim
①
——-DEE
⑧
——-Oxim
⑦
Phylloerythrin
HJ
①⑦
HJ/O2
Oxo-phyllo-erythrin
①⑧
——-Dioxim
⑧④
H+
2-Desäthyl-desoxo-phylloerythrin
①
CH3OH H+
2,α-Methoxy-meso-pyrophäophorbid a
⑦
HCO2H/Fe/O2
2-Vinyl-phyllo-erythrin
①
O
2-Glycolyl-(desvinyl)-pyrophäophorbid a-ester
①
2-Formyl-
①
2-Carbonsäure-——

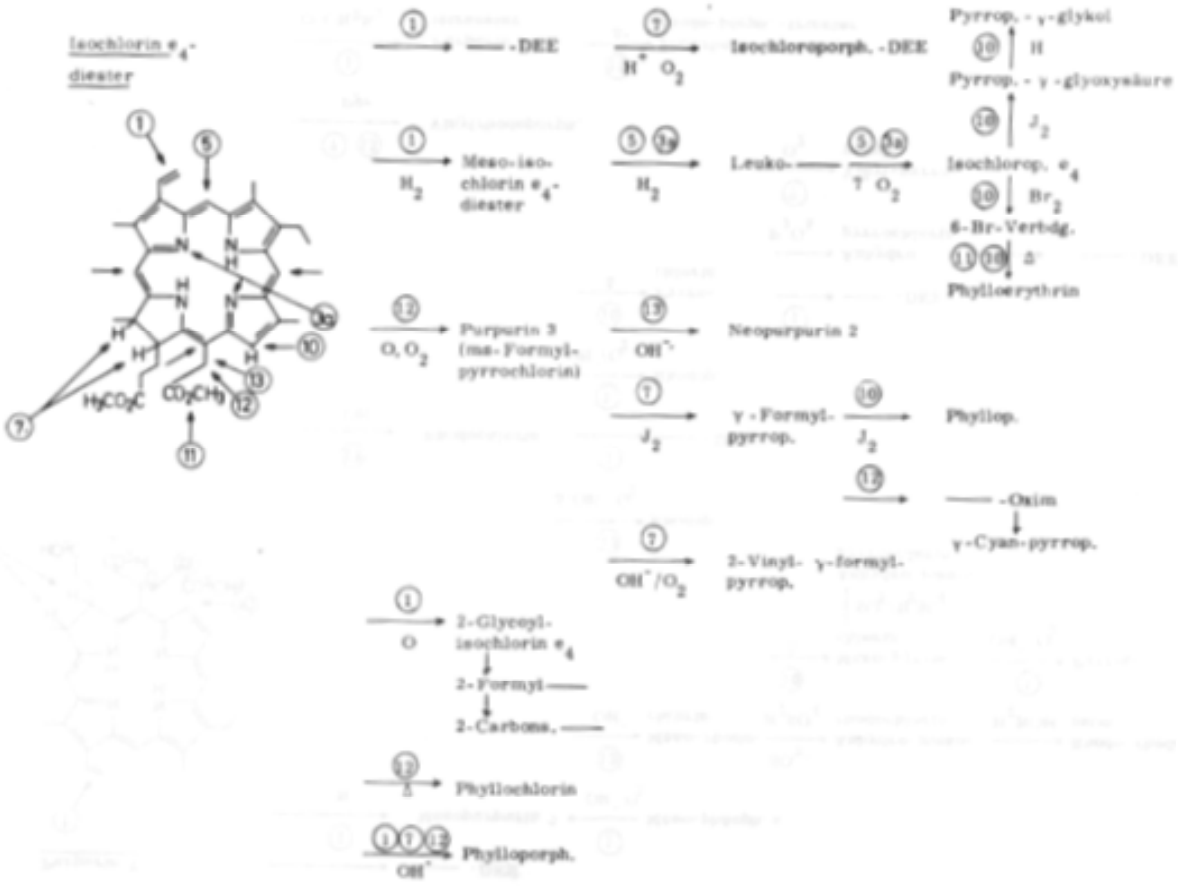

Isochlorin e4
Rhodochlorin-γ-glykolsäure-lacton
Chlorin e6
-Triester
-DEE
Pyrophlophorbid a-DEE
Chlorop. e6
2-Vinyl-chlorop. e6-triester
2,6-Oxy-meso-chlorin e6-triester
2-Acetyl-(desvinyl)-chlorin e6-triester
Bacteriochlorin-e6-triester
-Oxim
2-Acetyl-purpurin 7
2-Acetyl-purpurin 18
2-Acetyl-methyl-phlophorbid a
2-Desvinyl-chlorin e6-triester
Purpurin 7
Chloroporph. e4-monoester
Isochlorin e4-diester

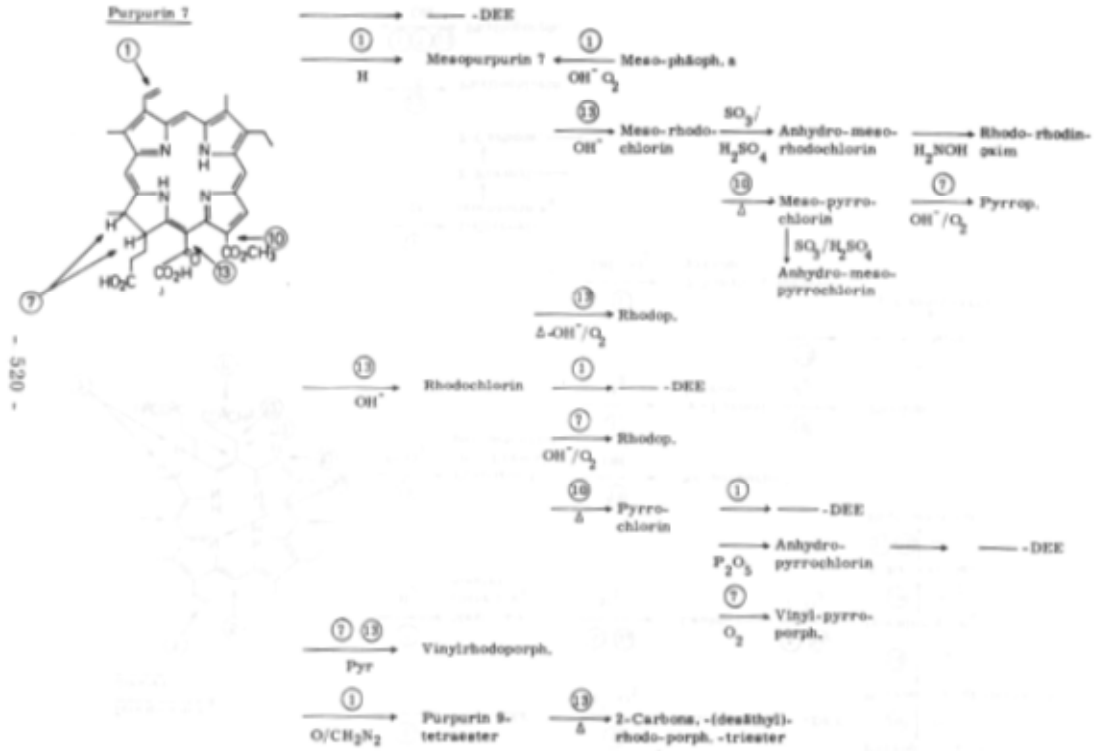

Chlorin e6
CH3OH/H+
- (7-propions.)-(γ-essigs.)-diester
① ⑦ ⑫
HJ
Chloroporph. e7-lacton-diester
⑪ ⑫
H+
Rhodoporph. - γ-oxymethyl-lacton-monoester
⑪ ⑫ ⑧
O-O2
Rhodochlorin-γ-oxymethyl-lacton
①
O
2-Glycoyl-(desvinyl)-chlorin e6-triester
2-Formyl-
-Oxim
2-Cyan-
① ⑦
HJ
2-Formyl-(desäthyl)-chloroporph. e6-triester
OH-
2-Formyl-(desvinyl)-phäophorbid a-diester
2-carbons.-
① ⑦ ⑫
CH3OH H+
⑫
Δ
Chlorin e4
① ⑦
HJ
Chloroporph. e4
① ⑦ ⑫
HJ/O2/CH2N2
Chloroporph. e5 monoester (γ-formylhydrat-lacton)
⑬
H+/O2
Rhodoporph.-γ-carbons.

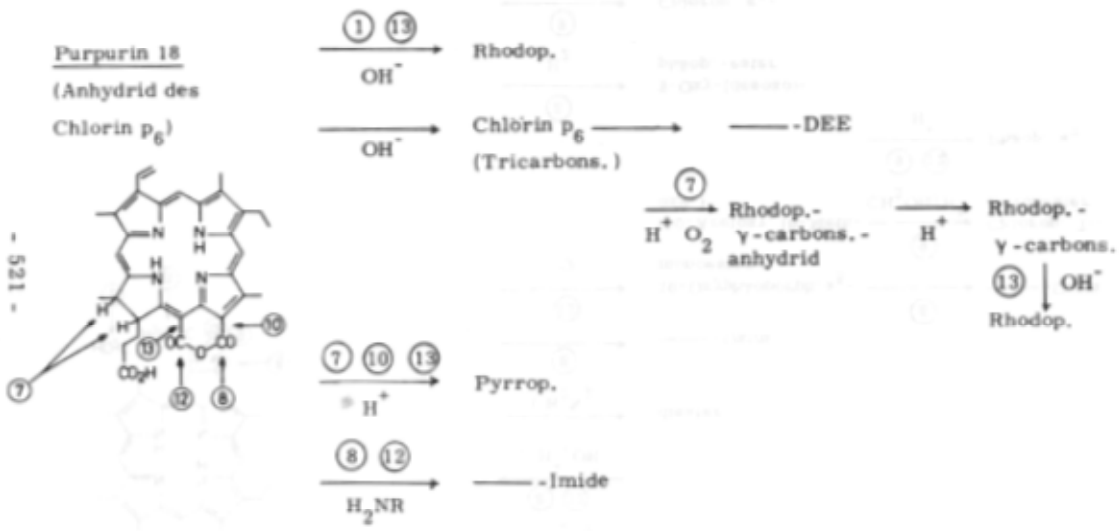



Meso-chlorin e6
CH2N2
-Triester
10
Δ
Meso-chlorin e4
12
O2
Meso-purpurin 5
12 10
Δ
Meso-phyllochlorin
8 12
OH-
Meso-pyrophäophorbid
7 HJ/O2
H2/O2
Chloroporphyrin e6
2 11
CH3OH/H+
-{γ-Essigs.-propions.-}diester
10
Δ
Meso-isochlorin e4
H2SO4
10
11
Meso-pyro-phäophorbid a

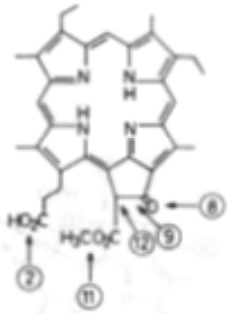

Chlorin e4
①
⑦
CO2H
CO2H
① —— -DEE
① HJ O2 Oxochloroporph. 4 ① —— -Oxim
① 2-Desvinyl-chlorin e4
① O 2-Glycoyl-(desvinyl)-chlorin e4
2-Formyl- ——
2-Carbons.- ——
①⑦ HJ Chloroporph. e4


Isochlorin e4-diester
Isochloroporph.-DEE
Pyrrop.-γ-glykol
Pyrrop.-γ-glyoxylsäure
Isochlorop. e4
6-Br-Verbdg.
Phylloerythrin
Meso-iso-chlorin e4-diester
Leuko-
Purpurin 3 (ms-Formyl-pyrrochlorin)
Neopurpurin 2
γ-Formyl-pyrrop.
Phyllop.
-Oxim
γ-Cyan-pyrrop.
2-Vinyl-γ-formyl-pyrrop.
2-Glycoyl-isochlorin e4
2-Formyl-
2-Carbons.-
Phyllochlorin
Phylloporph.


Purpurin 7
- 520 -
-DEE
Mesopurpurin 7
Meso-phäoph. a
Meso-rhodochlorin
Anhydro-meso-rhodochlorin
Rhodo-rhodin-oxim
Meso-pyrrochlorin
Pyrrop.
Anhydro-meso-pyrrochlorin
Rhodop.
Rhodochlorin
-DEE
Rhodop.
Pyrrochlorin
-DEE
Anhydro-pyrrochlorin
-DEE
Vinyl-pyrroporph.
Vinylrhodoporph.
Purpurin 9-tetraester
2-Carbons, -(desäthyl)-rhodo-porph. -triester


Purpurin 18
(Anhydrid des
Chlorin p6)
- 521 -
Rhodop.
Chlorin p6
(Tricarbons.)
-DEE
Rhodop.-γ-carbons.-anhydrid
Rhodop.-γ-carbons.
Rhodop.
Pyrrop.
-Imide

Phäoporphyrin $a_5$-monoester



② ⑨ ⑧ → $CH_3OH/H^+$ → Chloroporphyrin $e_6$

$CH_2N_2$ → triester

⑧ ⑫ ← $\Delta, H^+, OH^-$

$CH_2N_2$ → diester

⑧ → ——-Oxim

⑫ → O → 10-Oxyphäoporph. $a_5$-monoester

⑧ → ——-Oxim

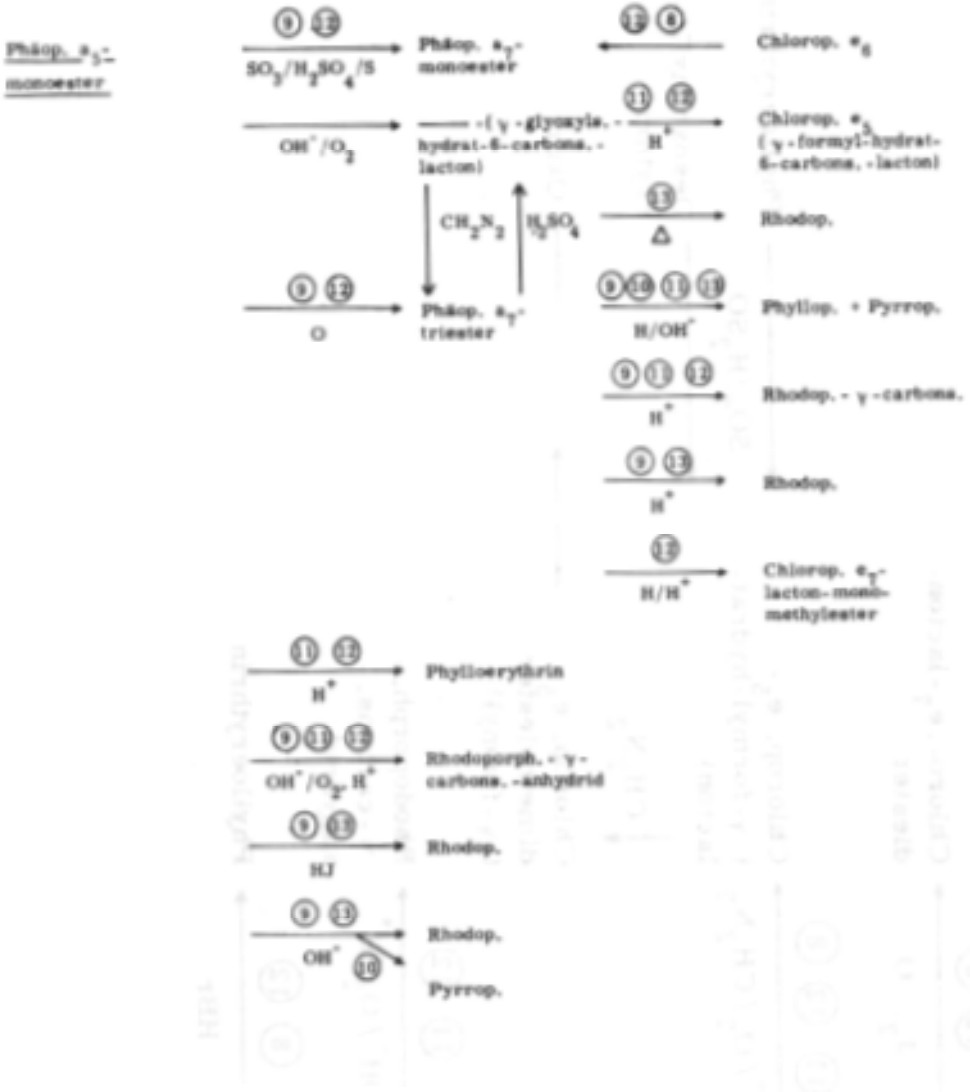
⑨ → $CH_3OH/H^+$ → [10-Acetoxy, 10-Methoxy-] → Chlorop. 7-lactonester

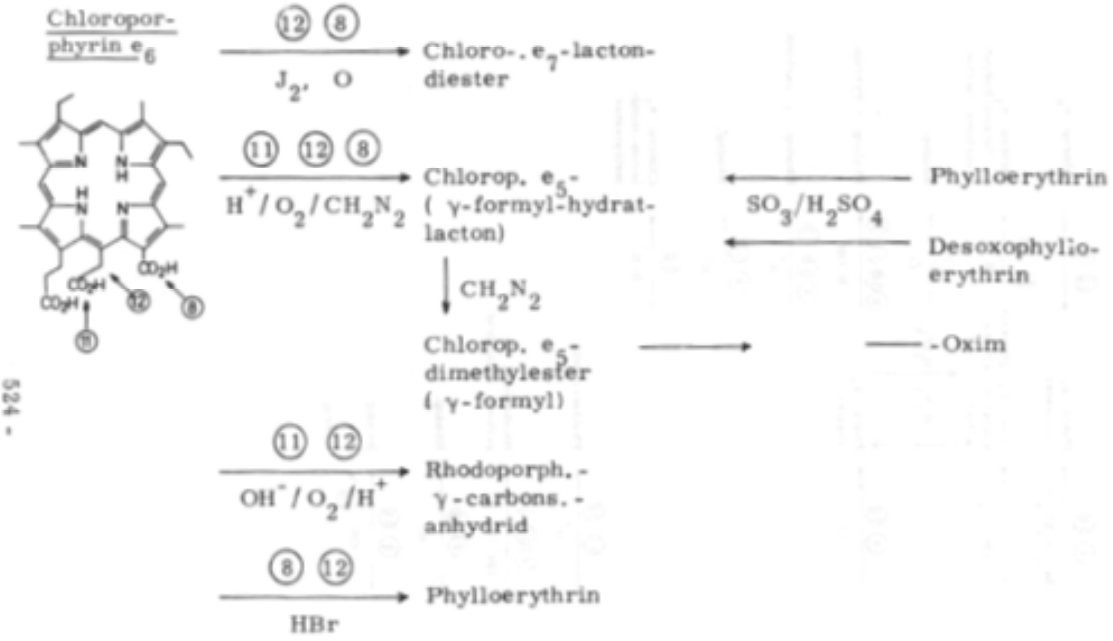
⑨ ⑫ → $H^+$ → Phäop. $a_7$

⑧ → $H_2$ → 9-Oxy-(desoxo)-phäop.-ester

⑨ → $NH_3$ → Chlorop. $e_6$-6-säureamid

⑨ ⑫ → $OH^-$ $O_2$ → Rhodop.-carbons.-anhydrid


Phäop. a5-monoester
⑨ ⑫
SO3/H2SO4/S
Phäop. a7-monoester
⑮ ⑥
Chlorop. e6
OH⁻/O2
-( γ -glyoxyle.-hydrat.-6-carbona.-lacton)
⑪ ⑫
H⁺
Chlorop. e5 ( γ -formyl-hydrat-6-carbona.-lacton)
CH2N2
H2SO4
⑬
Δ
Rhodop.
⑨ ⑫
O
Phäop. a7-triester
⑨ ⑭ ⑰ ⑲
H/OH⁻
Phyllop. + Pyrrop.
⑨ ⑪ ⑫
H⁺
Rhodop.- γ -carbona.
⑨ ⑬
H⁺
Rhodop.
⑫
H/H⁺
Chlorop. e7-lacton-monomethylester
⑪ ⑫
H⁺
Phylloerythrin
⑨ ⑪ ⑫
OH⁻/O2, H⁺
Rhodoporph.- γ -carbona.-anhydrid
⑨ ⑱
HJ
Rhodop.
⑨ ⑬
OH⁻
⑩
Rhodop.
Pyrrop.


Chloropor-
phyrin e6
12 8
J2, O
Chloro-. e7-lacton-
diester
11 12 8
H+ / O2 / CH2N2
Chlorop. e5-
( γ-formyl-hydrat-
lacton)
Phylloerythrin
SO3/H2SO4
Desoxophyllo-
erythrin
CH2N2
Chlorop. e5-
dimethylester
( γ-formyl)
-Oxim
11 12
OH- / O2 /H+
Rhodoporph.-
γ-carbons.-
anhydrid
8 12
HBr
Phylloerythrin

524 -

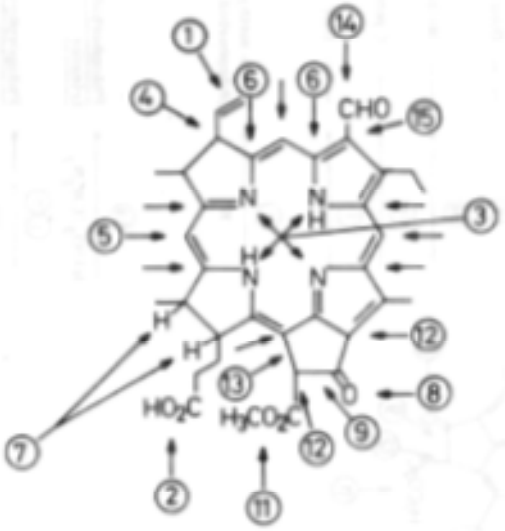
Chlorophyll b

③ $H^+$

Phäophytin b

② $H^+$

Phäophorbid b

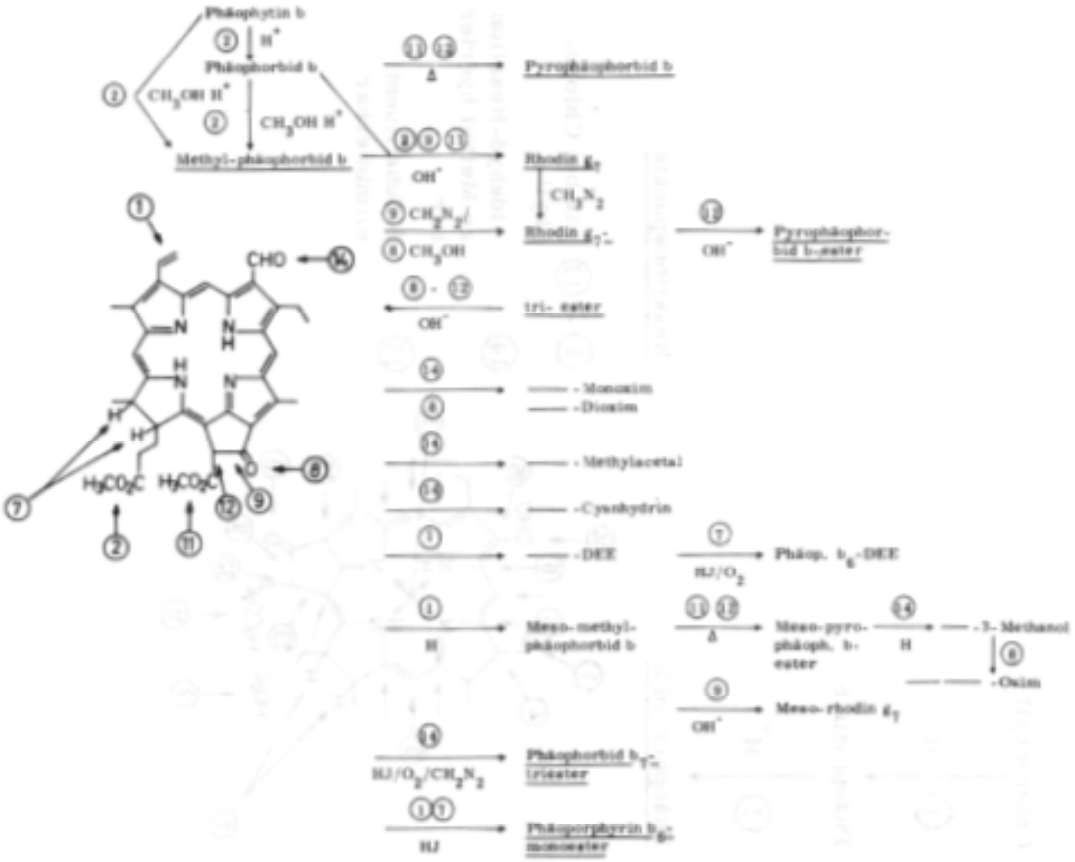


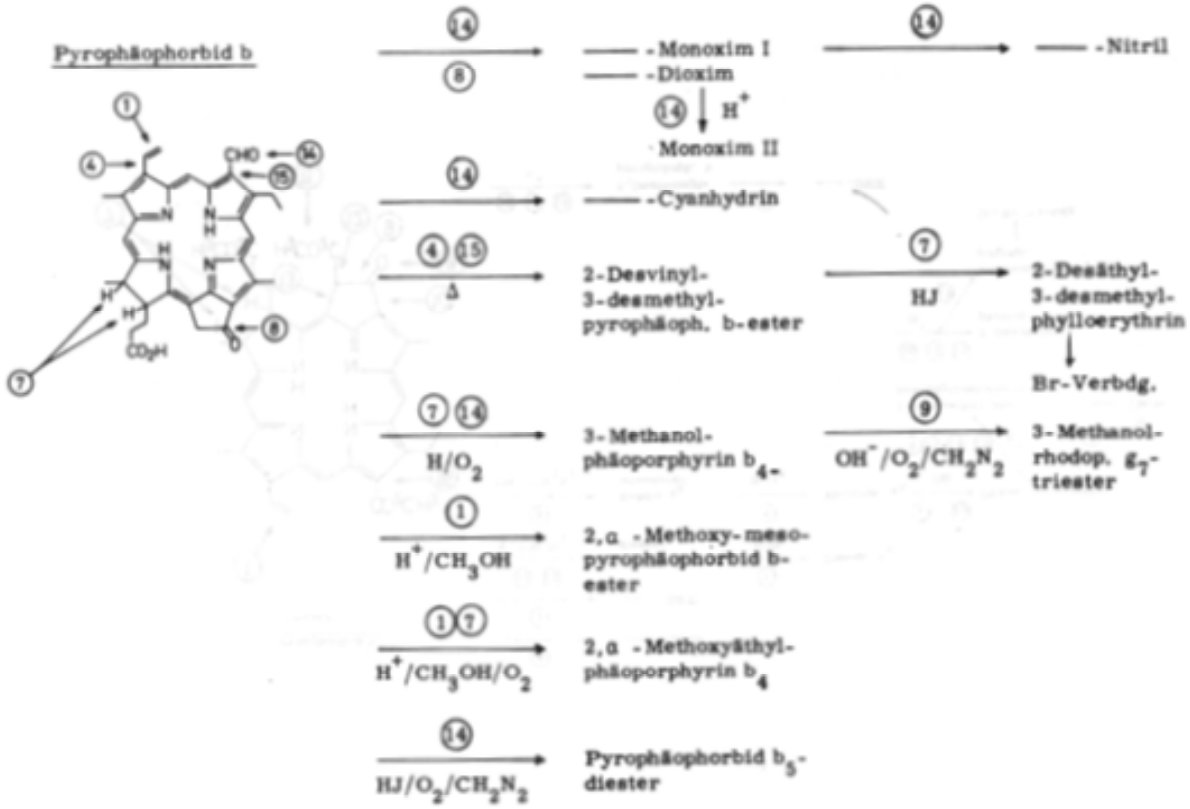

Reaktionspunkte

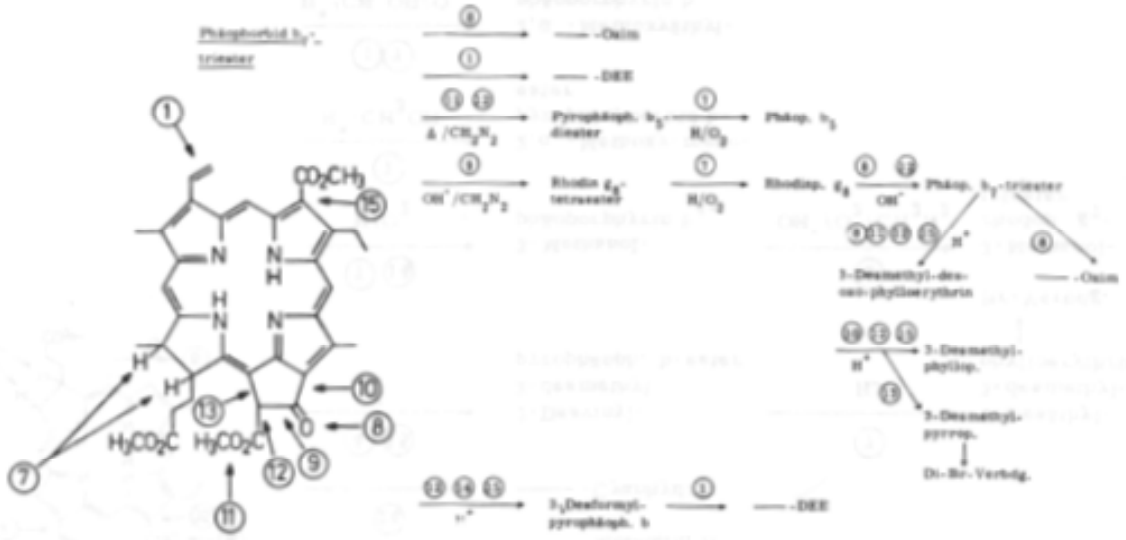
① - ⑬ wie bei Chlorophyll a

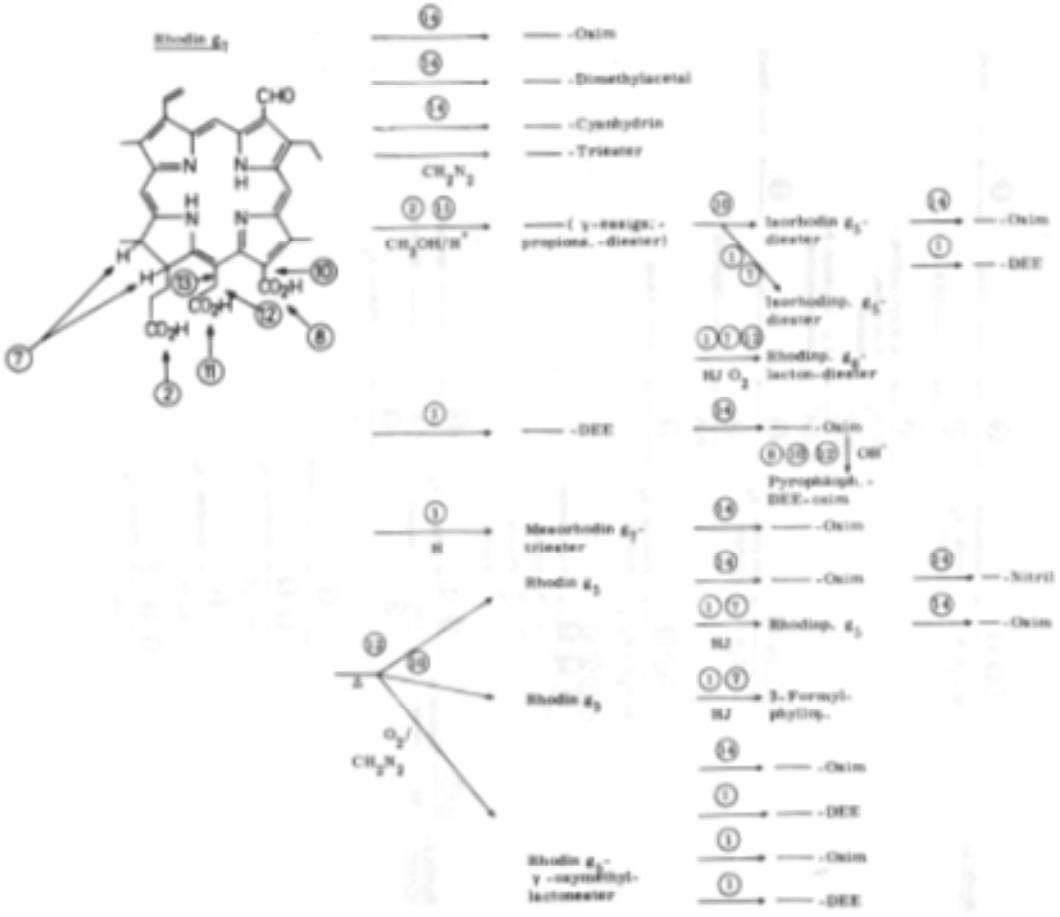
⑭ Aldehyd-Reaktion zu Methyl hydrierbar

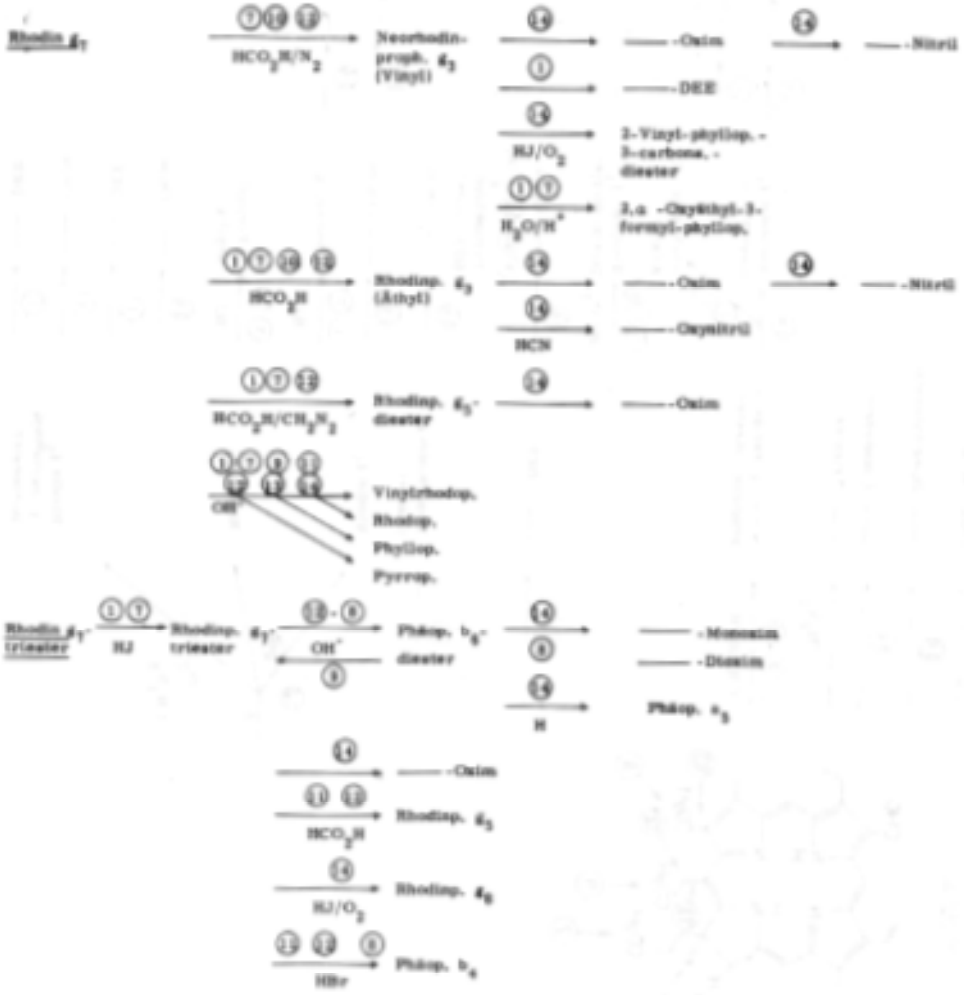
⑮ 3-Substituent eliminierbar

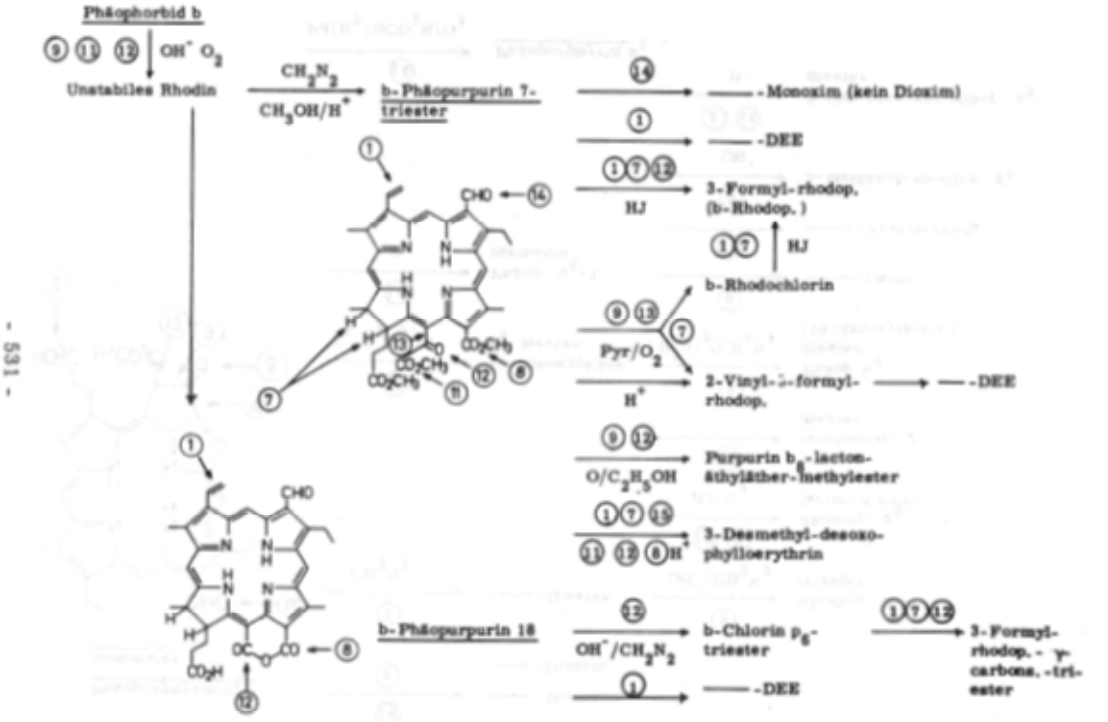

Phäophytin b
Phäophorbid b
Methyl-phäophorbid b
Pyrophäophorbid b
Rhodin g7
Rhodin g7-
Pyrophäophorbid b-ester
tri- ester
- Monoxim
- Dioxim
- Methylacetal
- Cyanhydrin
- DEE
Phäop. b6-DEE
Meso-methyl-phäophorbid b
Meso-pyro-phäoph. b-ester
-3- Methanol
-Oxim
Meso-rhodin g7
Phäophorbid b7-triester
Phäoporphyrin b6-monoester
CHO
H3CO2C
H3CO2C


Pyrophäophorbid b
-Monoxim I
-Dioxim
Monoxim II
-Nitril
-Cyanhydrin
2-Desvinyl-3-desmethyl-pyrophäoph. b-ester
2-Desäthyl-3-desmethyl-phylloerythrin
Br-Verbdg.
3-Methanol-phäoporphyrin b4-
3-Methanol-rhodop. g7-triester
2,a -Methoxy-meso-pyrophäophorbid b-ester
2,a -Methoxyäthyl-phäoporphyrin b4
Pyrophäophorbid b5-diester
HJ
Δ
H/O2
H+/CH3OH
H+/CH3OH/O2
HJ/O2/CH2N2
OH-/O2/CH2N2

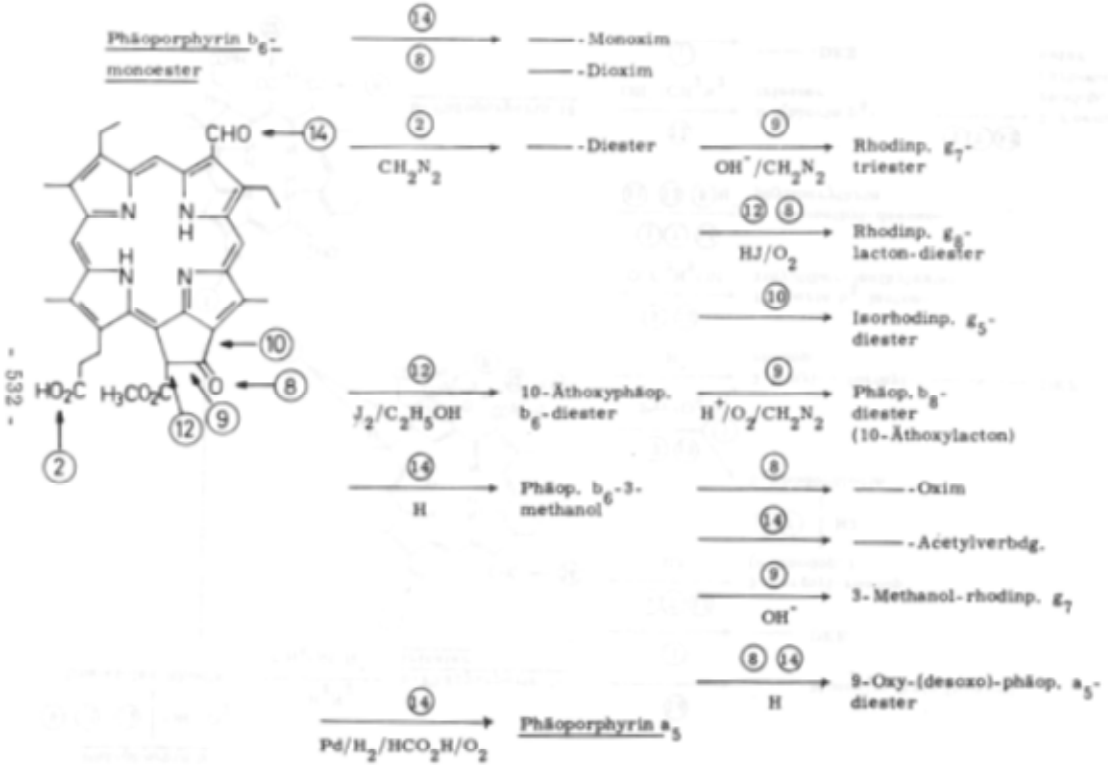


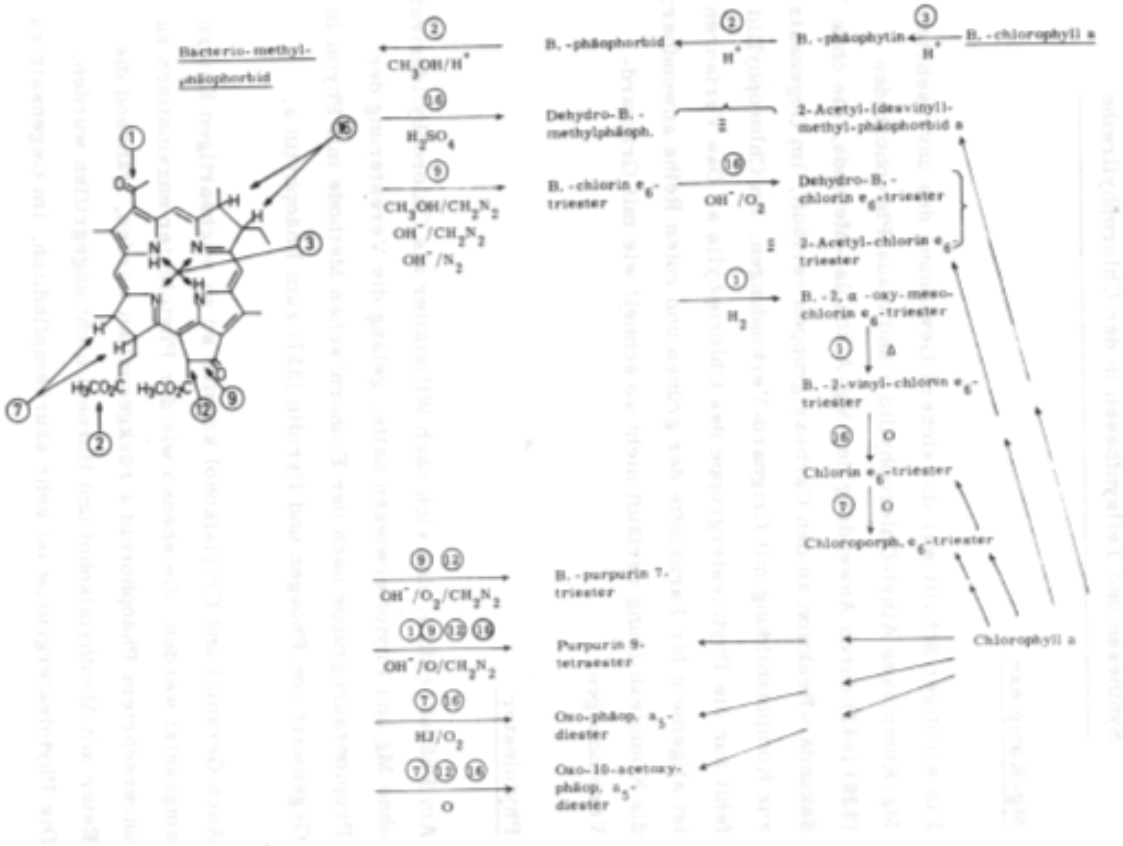

Rhodin $g_7$
CHO
-Oxim
-Dimethylacetal
-Cyanhydrin
-Triester
$CH_2N_2$
$CH_3OH/H^+$
( γ-enzigs; -propions. -diester)
Isorhodin $g_5$-diester
Isorhodinp. $g_5$-diester
Rhodinp. $g_5$-lacton-diester
HJ $O_2$
-Oxim
-DEE
-DEE
-Oxim
$OH^-$
Pyrophtoph. -DEE-oxim
H
Mesorhodin $g_3$-triester
-Oxim
Rhodin $g_5$
-Oxim
-Nitril
Rhodinp. $g_5$
HJ
-Oxim
Rhodin $g_3$
3-Formyl-phyllop.
HJ
$O_2$/ $CH_2N_2$
-Oxim
-DEE
Rhodin $g_5$-γ-oxymethyl-lactonester
-Oxim
-DEE


Rhodin $g_7$
$HCO_2H/N_2$
Neorhodin-proph. $d_3$ (Vinyl)
-Oxim
-Nitril
-DEE
$HJ/O_2$
2-Vinyl-phyllop.-3-carbons.-diester
$H_2O/H^+$
2,4 -Oxyäthyl-3-formyl-phyllop.
$HCO_2H$
Rhodop. $d_2$ (Äthyl)
-Oxim
-Nitril
HCN
-Oxynitril
$HCO_2H/CH_2N_2$
Rhodop. $d_1$ diester
-Oxim
OH
Vinylrhodop.
Rhodop.
Phyllop.
Pyrrop.
Rhodin $g_7$ triester
HJ
Rhodop. triester $d_7$
OH
Phäop. $b_5$ diester
-Monooxim
-Dioxim
H
Phäop. $a_5$
-Oxim
Rhodop. $d_5$
$HCO_2H$
Rhodop. $d_6$
$HJ/O_2$
Phäop. $b_6$
HBr


Phäophorbid b
⑨ ⑪ ⑫ OH⁻ O₂
Unstabiles Rhodin
CH₂N₂
CH₃OH/H⁺
b-Phäopurpurin 7-triester
⑭ ——-Monoxim (kein Dioxim)
① ——-DEE
①⑦⑫ HJ 3-Formyl-rhodop. (b-Rhodop.)
①⑦ HJ b-Rhodochlorin
⑨⑬ ⑦ Pyr/O₂ H⁺ 2-Vinyl-3-formyl-rhodop. ——-DEE
⑨⑫ O/C₂H₅OH Purpurin b₆-lacton-äthyläther-methylester
①⑦⑫ ⑪⑫⑧H⁺ 3-Desmethyl-desoxo-phyllocrythrin
b-Phäopurpurin 18
⑫ OH⁻/CH₂N₂ b-Chlorin p₆-triester
①⑦⑫ 3-Formyl-rhodop.-γ-carbons.-triester
① ——-DEE




Phäoporphyrin b₆-monoester
⑭ ——-Monoxim
⑧ ——-Dioxim
② CH₂N₂ ——-Diester
⑨ OH⁻/CH₂N₂ Rhodinp. g₇-triester
⑫⑧ HJ/O₂ Rhodinp. g₈-lacton-diester
⑩ Isorhodinp. g₅-diester
⑫ J₂/C₂H₅OH 10-Äthoxyphäop. b₆-diester
⑨ H⁺/O₂/CH₂N₂ Phäop. b₈-diester (10-Äthoxylacton)
⑭ H Phäop. b₆-3-methanol
⑧ ——-Oxim
⑭ ——-Acetylverbdg.
⑨ OH⁻ 3-Methanol-rhodinp. g₇
⑧⑭ H 9-Oxy-(desoxo)-phäop. a₅-diester
⑭ Pd/H₂/HCO₂H/O₂ Phäoporphyrin a₅


Bacterio-methyl-phäophorbid
B. -phäophorbid
B. -phäophytin
B. -chlorophyll a
Dehydro-B. -methylphäoph.
2-Acetyl-(desvinyl)-methyl-phäophorbid a
B. -chlorin e6-triester
Dehydro-B. -chlorin e6-triester
2-Acetyl-chlorin e6-triester
B. -2, α -oxy-meso-chlorin e6-triester
B. -2-vinyl-chlorin e6-triester
Chlorin e6-triester
Chloroporph. e6-triester
B. -purpurin 7-triester
Purpurin 9-tetraester
Chlorophyll a
Oxo-phäop. a5-diester
Oxo-10-acetoxy-phäop. a5-diester

# 20. Synthesen und Teilsynthesen in der Chlorophyllreihe

## 20.1. Mg-Komplexe

Ein wichtiger Schritt war die sichere Gewinnung des unversehrten Mg-Komplexes Äthyl-Chlorophyllid a und b aus Phäophorbiden (326) (442) durch Anwendung der Mg-Alkoholat-Methode, die ohne Sekundär-Reaktion an den Carboxylgruppen verläuft, im Gegensatz zur Komplexbildung mit Grignard-Verbindungen. Im Chlorophyllid fehlt nur die Phytolestergruppe des Chlorophylls a. Das Verianren ist allgemein für Farbstoffe der grünen und roten Reihe anwendbar; die Komplexbilduhg. verläuft nicht so schnell wie mit Grignard-Verbindungen.

## 20.2. Phytolester

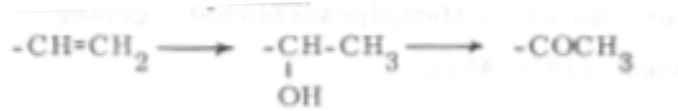
Am Phäophorbid a, das sich nach Willstätter als Chlorophyllderivat ohne Mg und Phytol erwiesen hatte, gelang die Veresterung der Propionsäuregruppe nach der Einhorn" sehen Methode mit Phytol in Gegenwart von Phosgen und Pyridin (357) zum Phäophytin a. Auch Geraniol und Cetylalkoho] konnten so zu wachsartigen Estern umgesetzt werden, die ebenso wie der Phytolester enzymatisch zu unversehrtem Phäophorbid a rückgespalten wurden, während die Ester mit Menthylalkohol und Borneol nicht angegriffen wurden. Die Phytolestergruppe ist sehr säureempfindlich, im Gegensatz zu Propionsäuremethylestern.

## 20.3. Carbocyclischer Ring

Der Ringschluß Chlorin $e_6$-trimethylester zu Methylphäophorbid a und von Rhodin $g_7$-trimethylester zu Methylphäophorbid b gelang auf übliche Weise mit Alkali (397) (455).

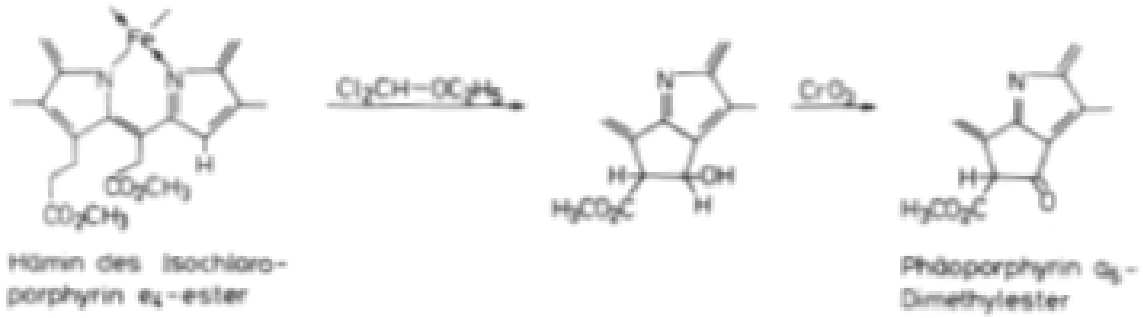
## 20.4. Bacteriochlorophyll-Abkömmlinge

Am Chlorin e-trimethylester konnte durch Addition von HBr an die Vinylgruppe Hydrolyse zum auffällig stabilen Carbinol und Permanganat-Oxydation

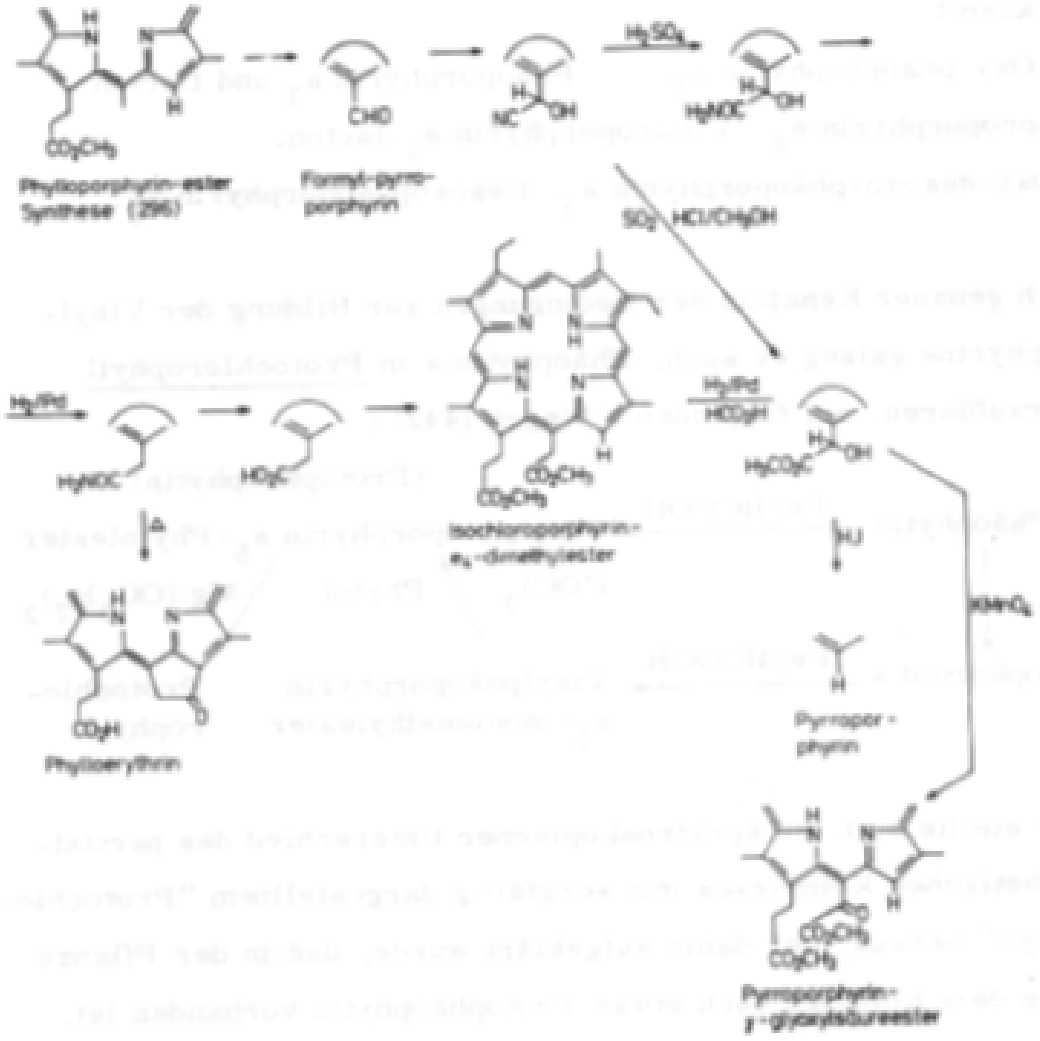



die 2-Acetylgruppe erzeugt werden, eine Reaktion, die am Hämatoporphyrin bis dahin nicht gelungen war. Der so erhaltene Acetylchlorin $e_6$-ester war identisch mit dem aus Bacteriochlorophyll erhaltenen. Auch der Ringschluß zum Acetyl-methylphäophorbid a, Dehydrobacteriophorbid a gelang (412). Nur die schwer zu messenden spezifischen Drehungen wichen davon ab.

## 20.5. Teil- und Totalsynthese von Phäoporphyrin $a_5$ über Isochloroporphyrin $e_4$




Die Synthese des ms-Formylpyrroporphyrins gelang durch Jod-oxydation der Methylgruppe (440). Mit ihm konnten wichtige Aufbaureaktionen durchgeführt werden (446).

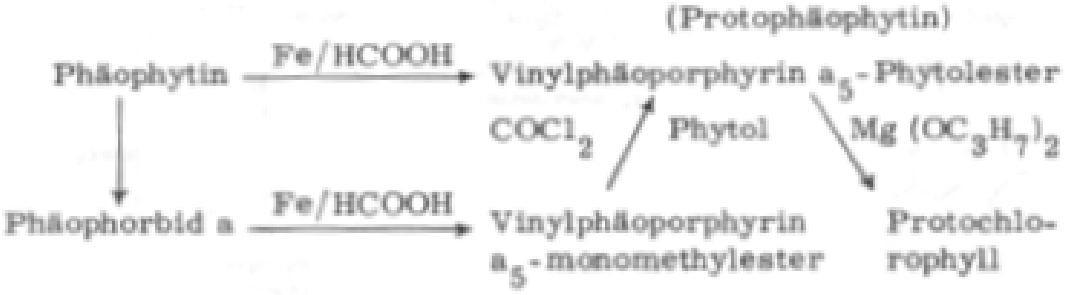


Das ms-Cyanhydrin spaltet sehr leicht HCN ab, im Gegensatz zu dem in 6-Stellung wird der ms-Substituent leicht abgesprengt oder oxydiert.

Mit der Totalsynthese von Isochloroporphyrin $e_4$ und damit des Phäoporphyrins $a_5$ (446) 456) ist auch gleichzeitig die Totalsyn these einer Reihe weiterer Porphyrine des Chlorophyll-Abbaus verknüpft:

10-Oxy-phäoporphyrin $a_5$, Phäoporphyrin $a_7$ und Lacton, Chloroporphyrin $e_6$, Chloroporphyrin $e_7$-lacton, 9-Oxy-desoxo-phäoporphyrin $a_5$, Desoxophäoporphyrin $a_5$.

Nach genauer Kenntnis der Bedingungen zur Bildung der Vinylporphyrine gelang es auch, Phäophytin a in Protochlorophyll überzuführen, auf folgenden 2 Wegen (442):

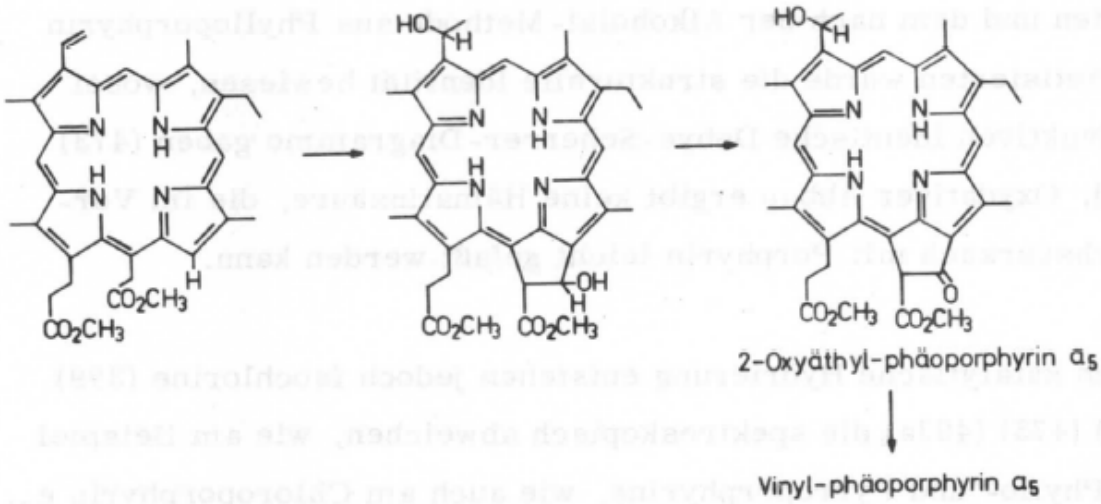



Hier stellte sich ein spektroskopischer Unterschied des partialsynthetischen Komplexes mit sorgfältig dargestelltem "Protochlorophyll" heraus, der dahin aufgeklärt wurde, daß in der Pflanze neben dem Komplex auch etwas Protophäophytin vorhanden ist.

## 20.6. Formylierung in 6-Stellung eines Vinylporphyrins

In der gesättigten Reihe war die Reaktion gelungen (334) (373).

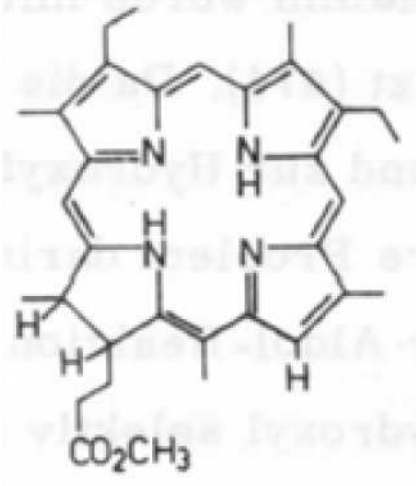
Vinyl-isochloroporphyrin $e_4$-hämin wurde mit Dichlormethyläthyläther und $SnBr_4$ umgesetzt (474). Da die Vinylgruppe auch Halogenwasserstoff anlagert und zur Hydroxyäthylgruppe hydrolysiert wird, besteht das weitere Problem darin, dies Gruppe intakt zu lassen und das aus der Aldol-Reaktion des Formylderivats hervorgegangen cyclische Hydroxyl selektiv zu oxydieren, was mit Bichromat-Pyridin gelang.




Die Oxyäthylverbindung war bereits aus der Vinylverbindung durch vorsichtiges Behandeln mit Jodwasserstoff und Hydrolyse dargestellt (422) worden. Die thermische Wasserabspaltung zum Vinylderivat, Vinyl-phäoporphyrin $a_5$, konnte nur mehr spektroskopisch bestätigt werden, was hier ein vollgültiger Beweis ist.

## 20.7. Synthesen von Verbindungen der grünen Reihe

Schlüsselsubstanz ist das Meso-Phyllochlorin.

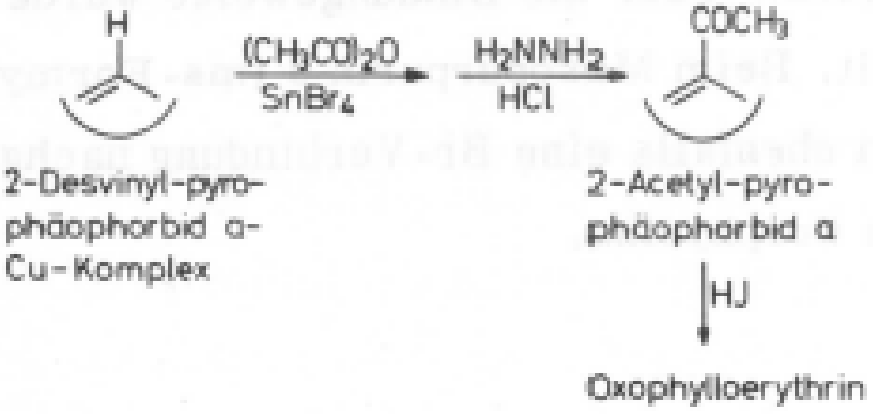


Durch sorgfältigen Vergleich des optisch aktiven mit dem racemisierten und dem nach der Alkohol-Methode aus Phylloporphyrin synthetisierten wurde die strukturelle Identität bewiesen, wobei die Inaktiven identischen Debye-Scherrer-Diagramme gaben (473) (479). Oxydativer Abbau ergibt keine Hämatinsäure, die im Vergleichsversuch mit Porphyrin leicht gefasst werden kann.

Durch katalytische Hydrierung entstehen jedoch Isochlorine (399) (448) (473) (493a), die spektroskopisch abweichen, wie am Beispiel des Phyllo- Pyrroporphyrins, wie auch am Chloroporphyrin $e_6$, gezeigt wird. Die Amylat-Methode versagte an Phäoporphyrin $a_5$, da der isocyclische Ring den Eingriff nicht übersteht.

## 20.8. Einführung von Substituenten in 2- und 6-Stellung

In der grünen Reihe blieben die Schwierigkeiten nicht aus, leicht trat Dehydrierung ein zu Porphyrin. Der Eisenkomplex erwies sich als ungeeignet, der besonders stabile Cu-Komplex konnte in kleinem Umfang acetyliert werden, wobei die Cu-Abspaltung wieder Probleme aufgab.



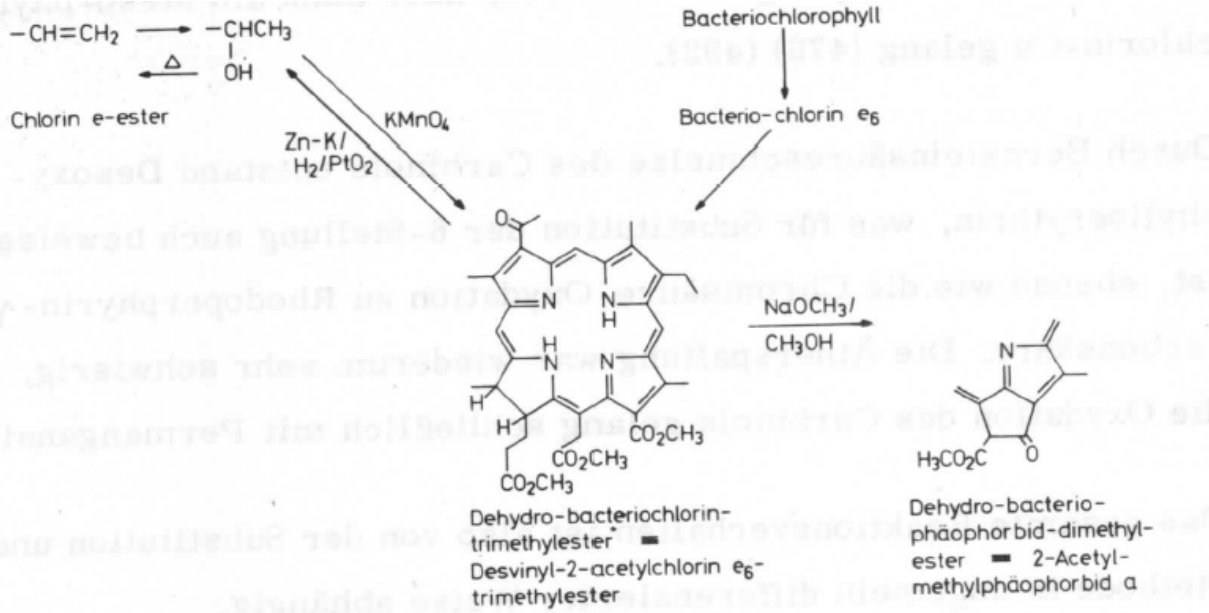

Sie gelang schließlich durch Behandeln mit Hydrazin und anschließend mit konzentrierter Salzsäure. Die Überführung in das Oxoporphyrinderivat bestätigte den Synthesenverlauf (474).

Als günstigerer Acetylierungskatalysator allgemeiner Anwendbarkeit erwies sich $SnCl_2$ (492). Das Absorptionsspektrum des Acetylpyrophorbids hat Ähnlichkeit mit dem von Purpurinen. Bei beiden Darstellungsmethoden wurden doppelte Schmelzpunkte beobachetet, ein weiteres Kriterium der Übereinstimmung; auch die spektroskopische Oximprobe ergab übereinstimmend ein Chlorinspektrum.

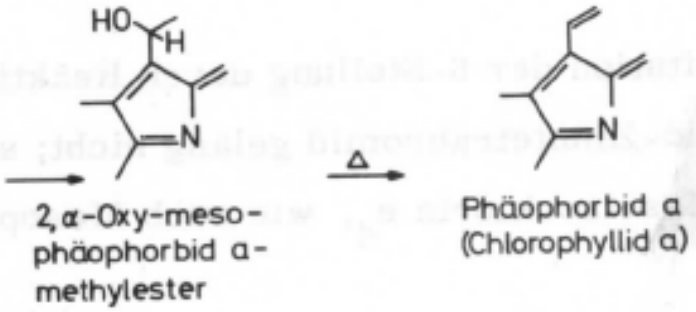
Bei weiteren derartigen Substitutionsreaktionen in 6-Stellung von Mesochlorinen mit Carbaminsäurechlorid und $SnBr_4$ wurde auch statt Substitution eine Bromierungsreaktion beobachtet. Die Monobromderivate des Mesoisochlorins $e_4$ und des Meso-phyllo-chlorins enthielten das Br in labiler Bindung, es wurde bereits beim Schmelzen oder Kochen mit Eisessig unter Rückbildung der Chlorine wieder eliminiert, kann daher nicht in der 6-Stellung gebunden sein (478). Über die Bindungsweise wurde keine Hypothese aufgestellt. Beim Mesopurpurin 3 (ms-Formylchlorin) wurde am Oxim ebenfalls eine Br-Verbindung nachgewiesen, in dem Fall aber eines Porphyrins.

## 20.9. Teilsynthese von Dehydrobacterio-phäophorbid und Phäophorbid a

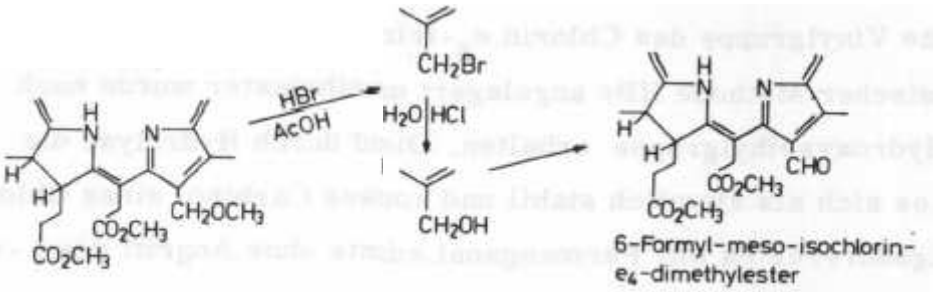
An die Vinylgruppe des Chlorin $e_6$-trimethylester wurde nach klassischer Methode HBr angelagert und durch Hydrolyse die a-Hydroxyaethylgruppe erhalten. Dieses Carbinol eines Chlorins erwies sich als ziemlich stabil und konnte ohne Angriff des γ-ms Essigsäureesters mit Permanganat zum Acetyl oxydiert werden (412) (453) (475a).




Die Carbonylgruppe konnte durch Oxim bestätigt werden. Auch die Rückverwandlung in Chlorin e-ester gelang durch katalytische Hydrierung und thermische Dehydratisierung. Der Ringverschluß erfolgte auf übliche Weise wie beim Chlorin e, desgleichen die Überführung in Phäophorbid a.




Am Meso-isochlorin $e_4$-Ester-CU-Komplex konnte schließlich eine Substitution mit Chlormethyläther erzielt werden, die bei Chlorinen mit




besetzter 6-Stellung negativ verliefen, aber auch am Meso-phyllo-chlorin-Cu gelang (478) (492).

Durch Bernsteinsäureschmelze des Carbinols entstand Desoxyphylloerythrin, was für Substitution der 6-Stellung auch beweisend ist, ebenso wie die Chromsäure-Oxydation zu Rhodoporphyrin-γ-carbonsäure. Die Ätherspaltung war wiederum sehr schwierig, auch die Oxydation des Carbinols gelang schließlich mit Permanganat.

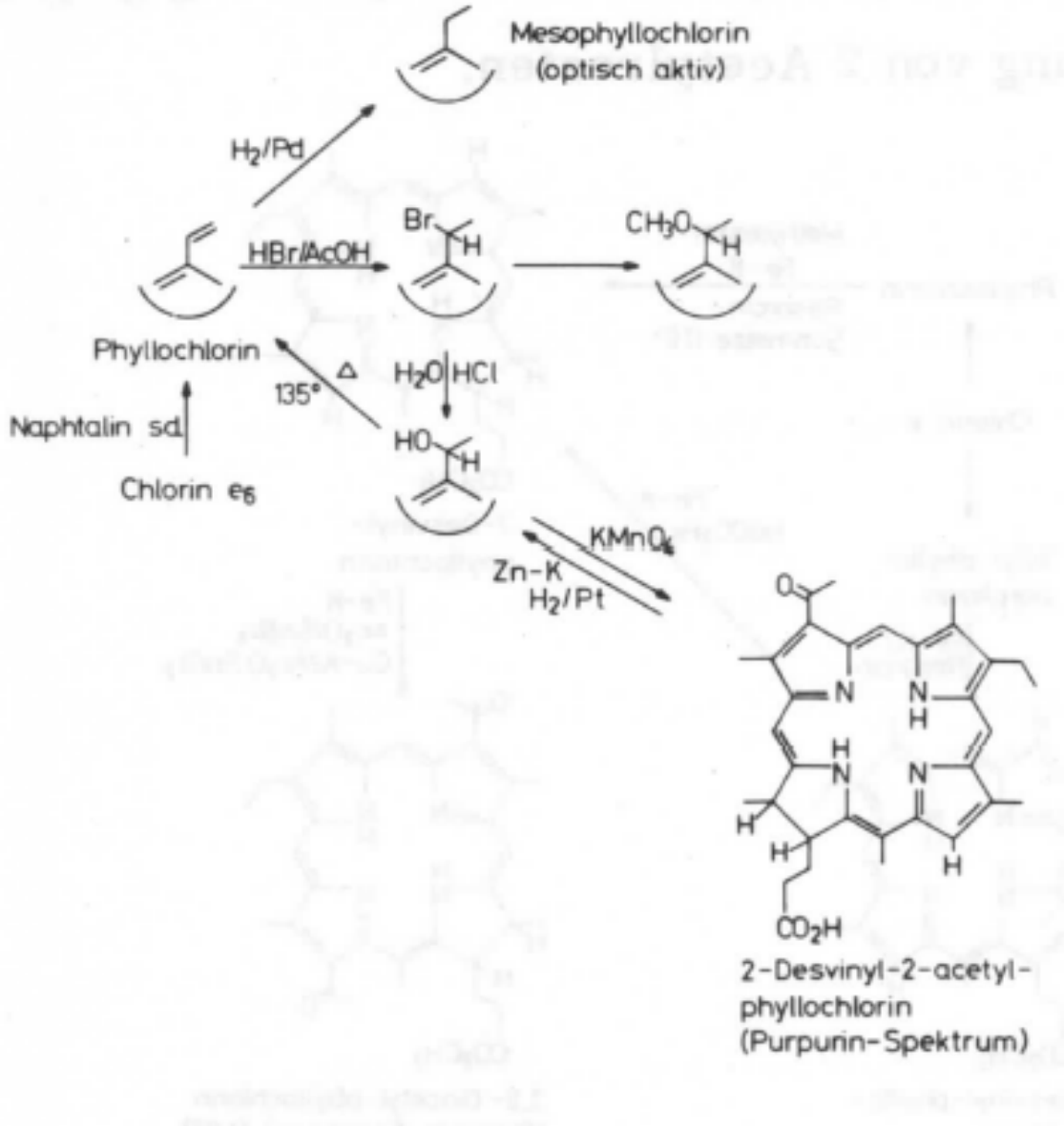
Das gesamte Reaktionsverhalten ist also von der Substitution und Methode in ungemein differenzierter Weise abhängig.

Die Formylverbindung ist sehr reaktionsfähig, Beobachtungen, u. a. bei der Einwirkung von Äthylamin, werden als Ringschlüsse gedeutet.

Substitution der 6-Stellung durch Reaktion mit Carbaminsäure-chlorid-Zinntetrabromid gelang nicht; sowohl bei Cu-Komplex von Mesoisochlorin $e_4$, wie auch Mesophyllochlorin und Mesopurpurin 3 wurden Mono-Bromderivate erhalten, wobei keine Reaktion der unbesetzten 6-Stellung angenommen wird.

## 20.10. Teilsynthese des 2-Desvinyl-2-acetyl-phyllochlorins

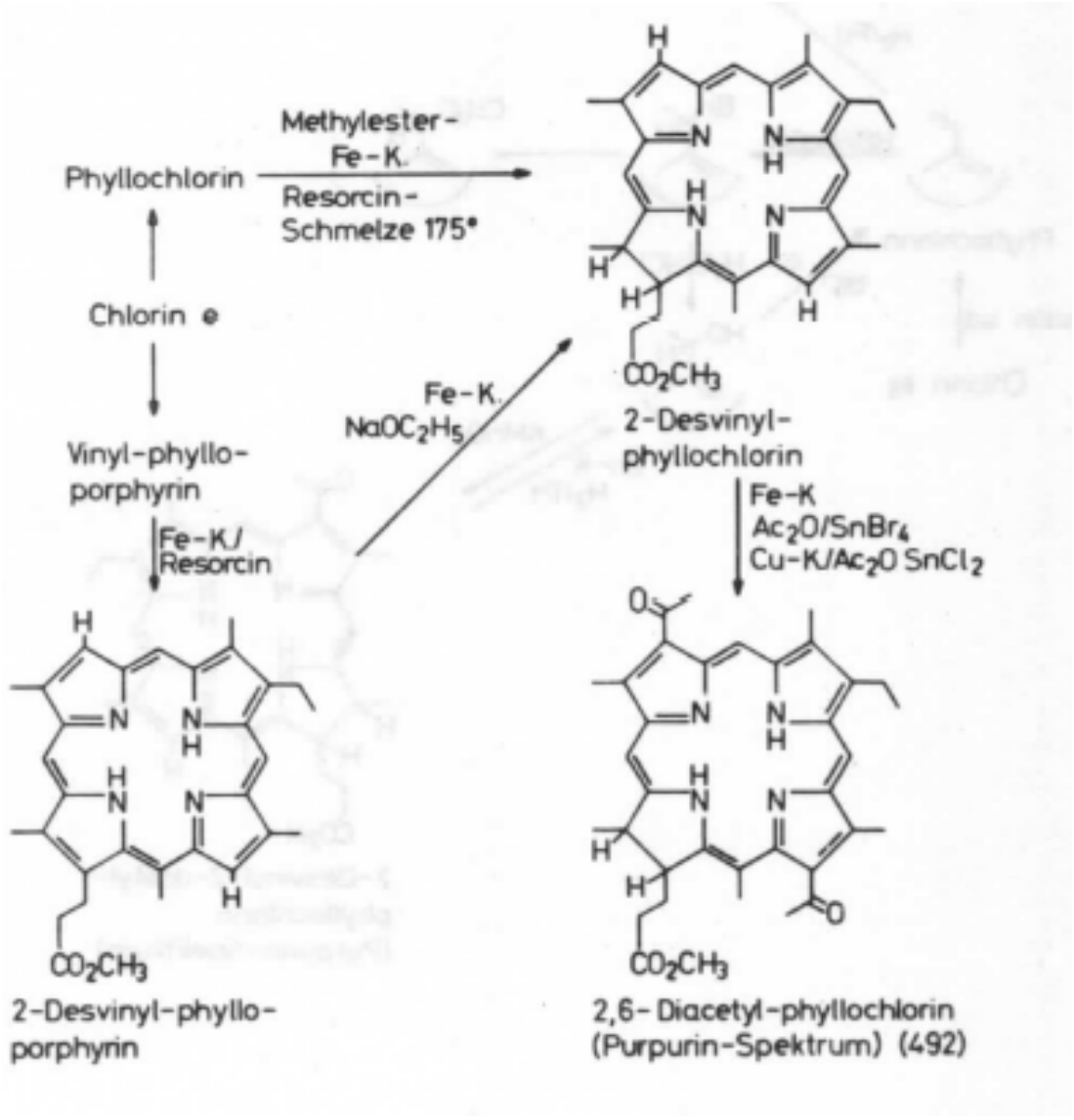
In Analogie zu einer Reihe von Vorbildern konnten die folgenden Reaktionen (479) der Vinylgruppe des Phyllochlorins realisiert werden.




Da der Syntheseplan die Einführung eines Acetylrestes in 2-Stellung vorsah, wurde die Überführung der 2-Vinylgruppe des Phyllochlorins in 2-Acetyl zu Vergleichszwecken durchgeführt; sie gelang nach bewährter Methode, die HBr-Addition musste aber unter peinlichem Luft-Auschluß durchgeführt werden.

## 20.11. Teilsynthese des Desvinyl-phyllochlorins

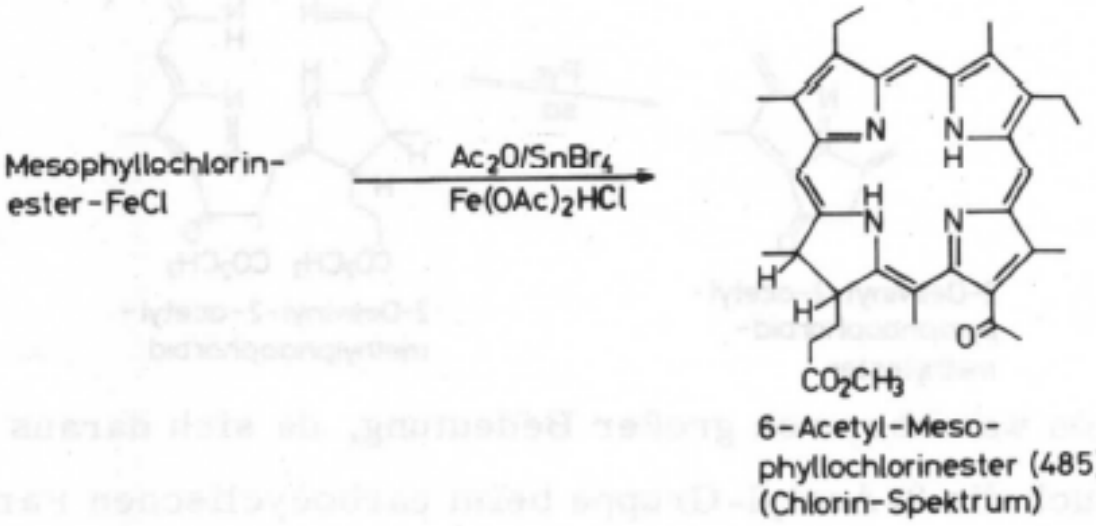
Resorcinschmelze des Phyllochlorin-Fe-Komplexes führt zum Desvinylphyllochlorin (479), bei der Acetylierung gelang zunächst nur die Einführung von 2 Acetylresten.



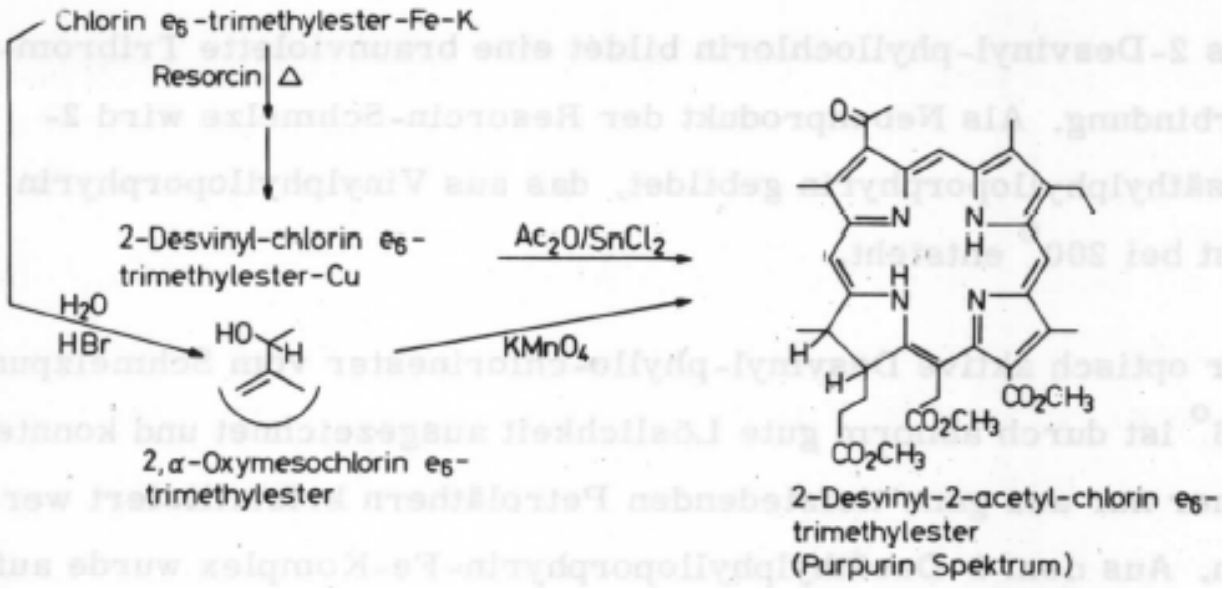

Das 2-Desvinyl-phyllochlorin bildet eine braunviolette Tribromverbindung. Als Nebenprodukt der Resorcin-Schmelze wird 2-Desäthylphylloporphyrin gebildet, das aus Vinylphyllo-porphyrin erst bei 200° entsteht.

Der optisch aktive Desvinyl-phyllo-chlorinester vom Schmelzpunkt 156° ist durch abnorm gute Löslichkeit ausgezeichnet und konnte daher nur aus ganz tiefsiedenden Petroläthern kristallisiert werden. Aus dem 2-Desäthylphylloporphyrin-Fe-Komplex wurde auf übliche Weise nach der Amylat-Methode der inaktive 2-Desvinyl-phyllochlorin-methylester vom Schmelzpunkt 142° erhalten (479).

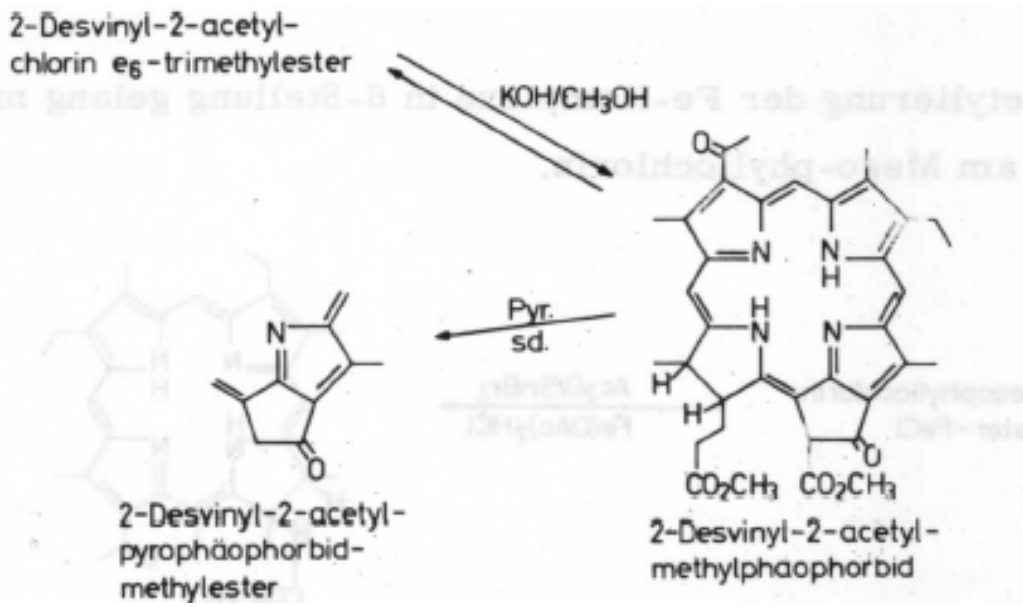
Die Acetylierung der Fe-Komplexe in 6-Stellung gelang mit Schwierigkeit am Meso-phyllochlorin.



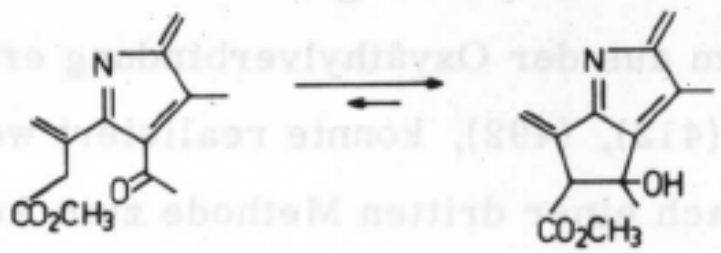

Auch die 2-Acetylierung in der Chlorin-Reihe, die durch Identität mit dem aus der Oxyäthylverbindung erhaltenem Derivat bestätigt wurde (412) (492), konnte realisiert werden. Ringschluß führte dann nach einer dritten Methode zum Acetyl-pyrophäophorbid a.




Der Ringschluß an dieser Acetylverbindung bereitete große Schwierigkeiten, da leicht wieder Rückspaltung erfolgt.



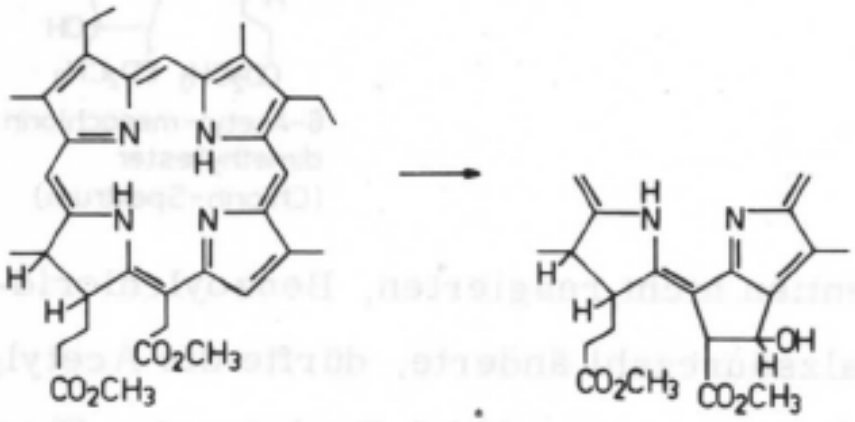

Die Reaktion war aber von großer Bedeutung, da sich daraus ergab, dass auch die 2-Acetyl-Gruppen beim carbocyclischen Farbstoff purpurinähnliche Farbe und Spektrum bewirkt. Die Chlorinspektren der 6-Acetylderivate des Isochlorins $e_4$ werden auf einen reversiblen Ringschluß zurückgeführt;



damit im Einklang ist das Ausbleiben von Reaktionen mit Ketonreagentien.

Für die beabsichtigte Totalsynthese des Chlorophylls, die auf die Synthese von Chlorin $e_6$ bzw. Phäophorbid hinausläuft, während alle weiteren Schritte bereits ausgeführt waren, wurde dem Isochlorin $e_4$ eine entscheidende Bedeutung beigemessen (489).

In der vorletzten von H. Fischer 1944 noch selber fertig redigierten Veröffentlichung (492), die erst 1947 erschien, heißt es am Ende des theoretischen Teils: „Im übrigen haben wir uns für die Synthese des Chlorin $e_6$ bzw. Mesochlorin $e_6$ wieder den Versuchen mit Dichloräther zugewandt, die nach vorläufigen Ergebnissen von Erfolg begleitet zu sein scheinen. Das Kondensationsprodukt mit Meso-isochlorin $e_4$-dimethylester hat Phäophorbidtyp, ist gut kristallisiert und der Ester schmilzt bei 198°. Die Analyse stimmt auf einen Formylkörper, für den auf Grund des spektroskopischen Befundes Ringstruktur in Frage kommt. Eine genaue Beschreibung kann aus äußeren Gründen erst später erfolgen."

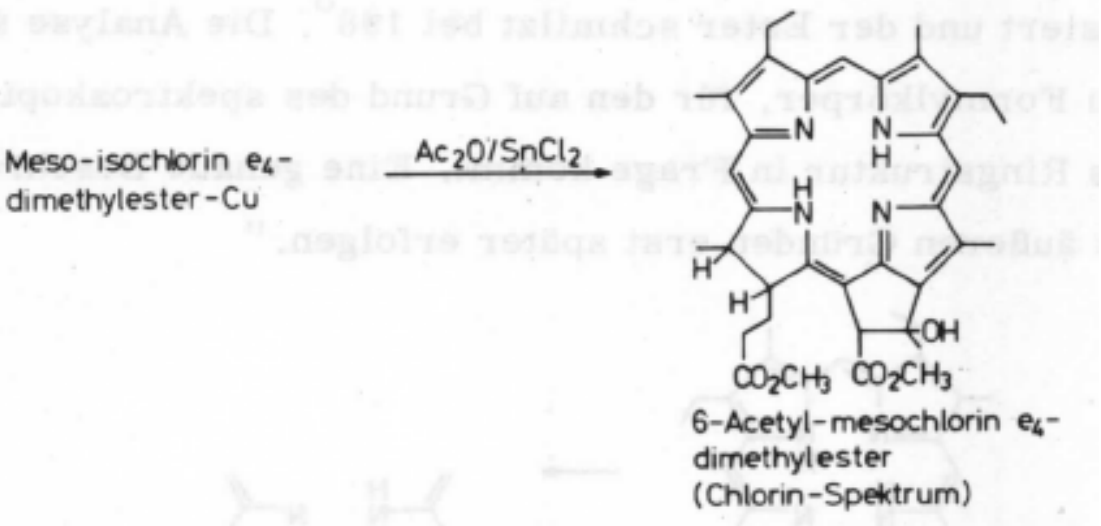


Die eingehende Bearbeitung der Reaktionen des Isochlorins $e_4$ war vielfach durch die zeitbedingten Verhältnisse gestört (492).

Ein Laboratorium nach dem anderen war zertrümmert oder ausgebrannt, die Röntgengeräte, für Identizitätsbeweise so wichtig, waren atomisiert worden. Durch Zerstörung von Apparaten, Präparaten und Versuchsunterlagen waren die späteren Forschungen schwer beeinträchtigt. Analysen konnten nur mehr in bescheidenem Umfang in Weihenstephan durchgeführt werden.

In den letzten Veröffentlichungen konnten für die Versuchsbeschreibungen die für H. Fischer selbstverständlichen Anforderungen nicht mehr eingehalten werden.

Am Mesoisochlorin $e_4$ lernte man eine 6-Acetylverbindung kennen.



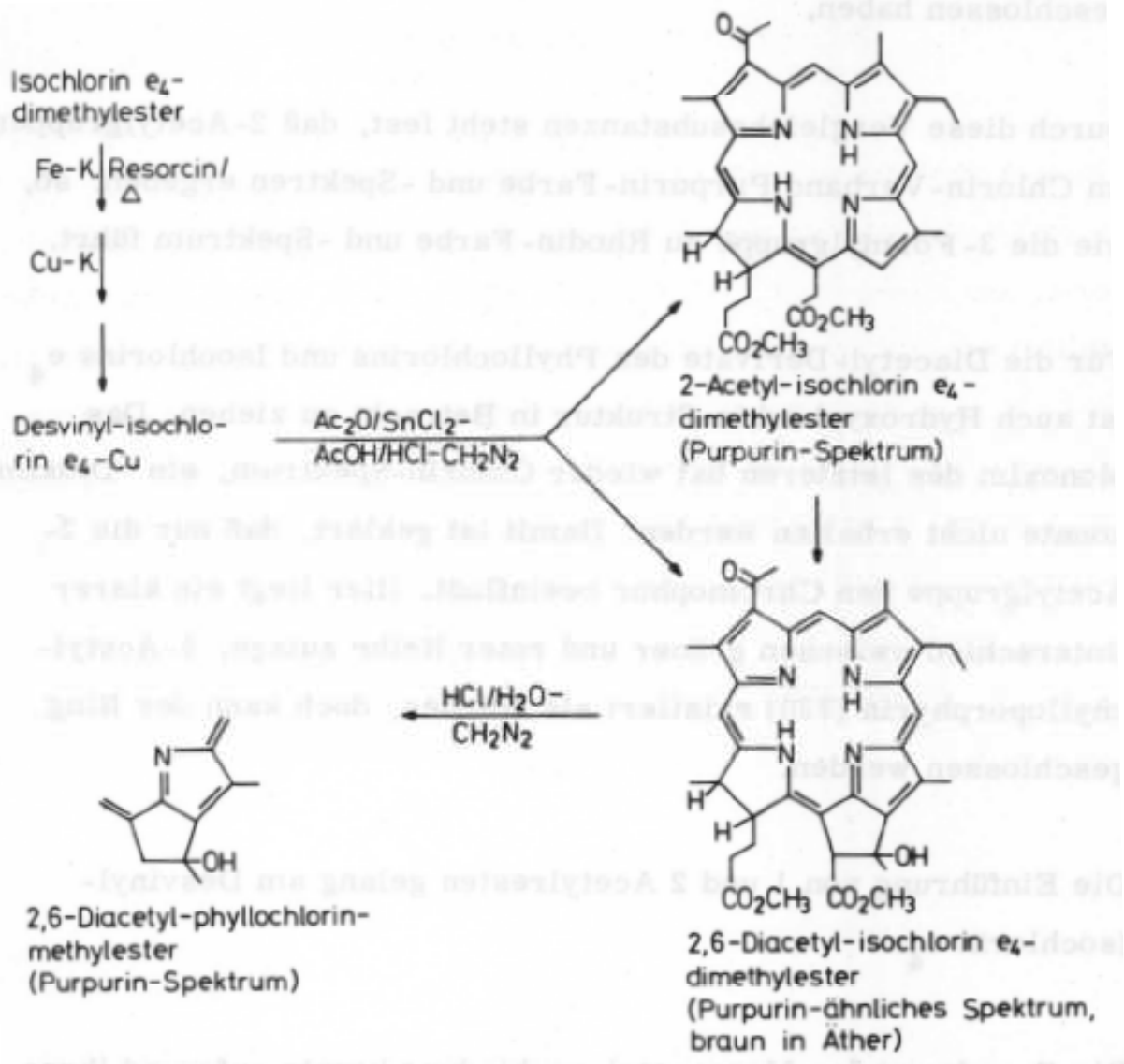

Da Keton/Reagentien nicht reagierten, Benzoylchlorid/Reaktion Spektrum und Salzsäurezahl ändert, dürfte die Acetylgruppe mit dem ms-Essigsäurerest unter Aldol-Reaktion den Phorbin-Ring geschlossen haben.

Durch diese Vergleichssubstanzen steht fest, dass 2-Acetylgruppen im Chlolrin-Verband Purpurin-Farbe und –Spektren ergeben, so, wie die 3-Formylgruppe zu Rhodin-Farbe und –Spektrum führt.

Für die Diacetyl-Derivate des Phyllochlorins und Isochlorins e4 ist auch Hydroxyphorbin-Struktur in Betracht zu ziehen. Das Monoxim des letzteren hat wieder Chlorin-Spektrum, ein Dioxim konnte nicht erhalten werden. Damit ist geklärt, dass nur die 2-Acetylgruppe den Chromophor beeinflusst. Hier liegt ein klarer Unterschied zwischen grüner und roter Reihe zutage, 6-Acetyl-phylloporphyrin (320) existiert als solches, doch kann der Ring geschlossen werden.

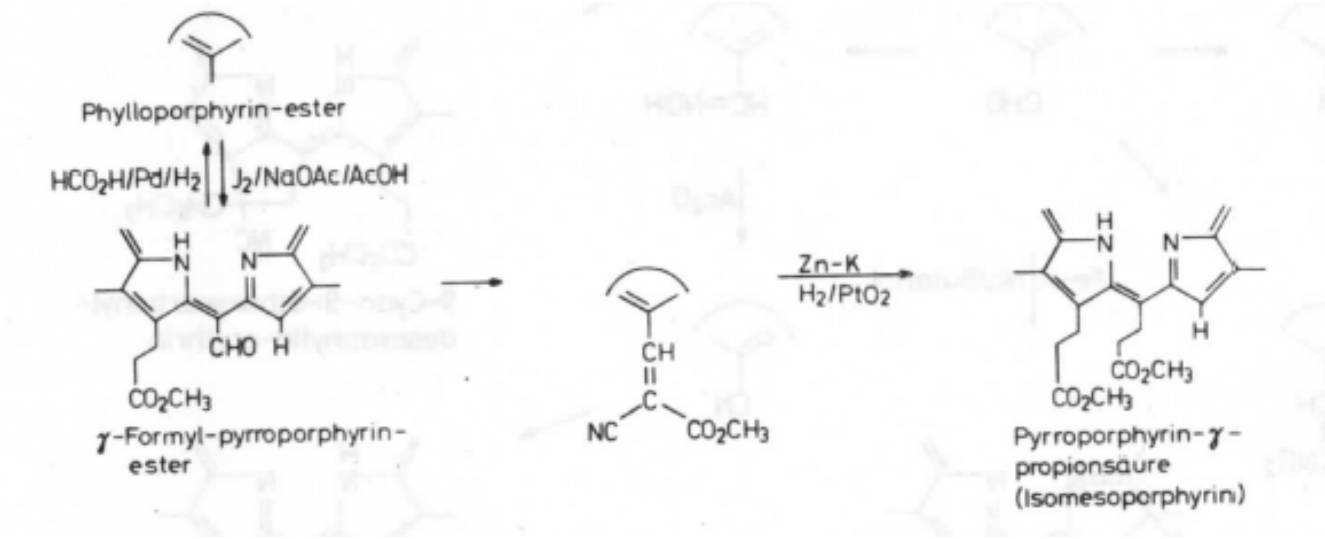
Die Einführung von 1 und 2 Acetylresten gelang am Desvinyl-Isochlorin e4.

Die Zuordnung der Monoacetyl-verbindung konnte aufgrund ihres Purpurin-Charakters getroffen werden.



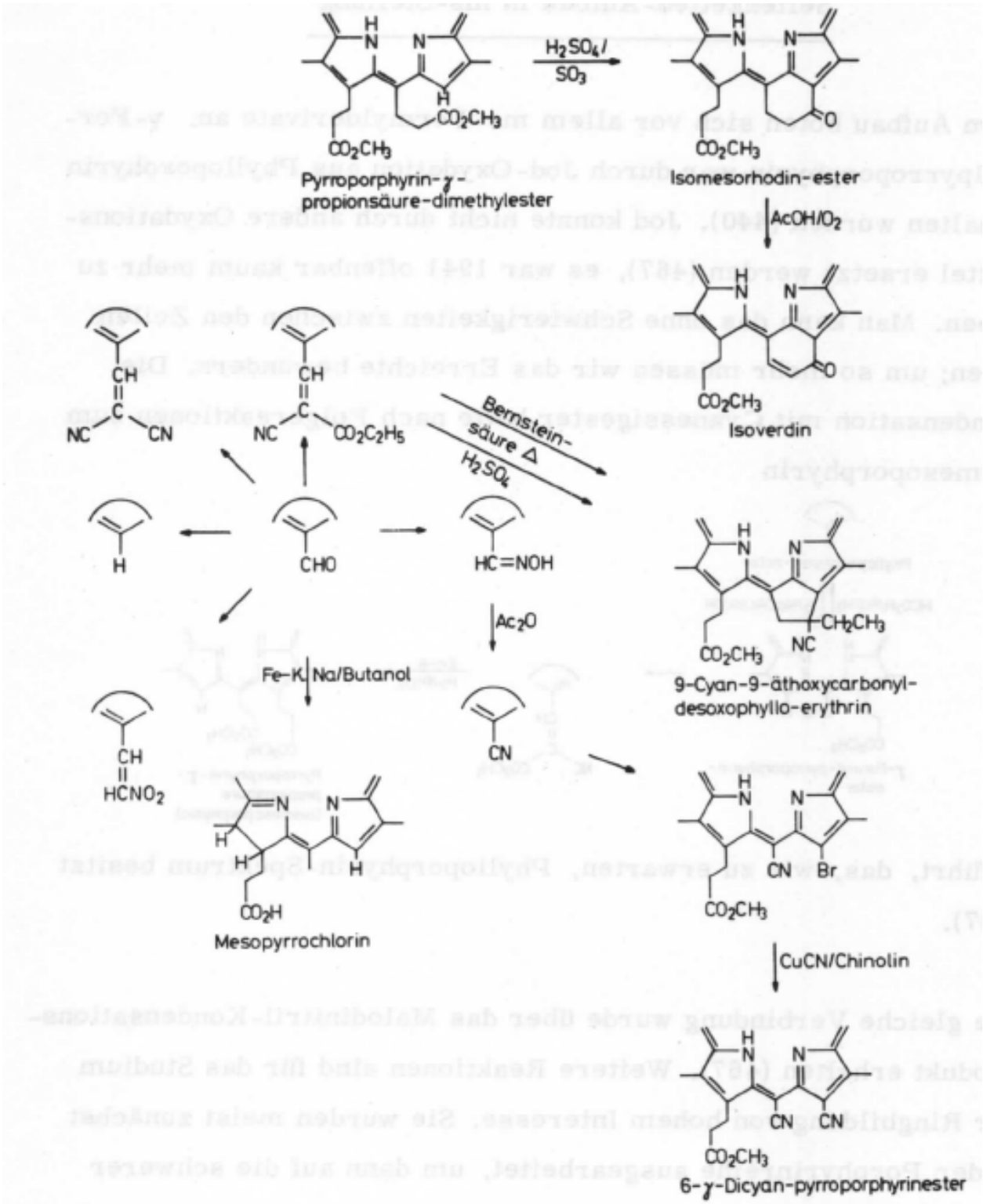
## 20.12. Seitenketten-Aufbau in ms-Stellung

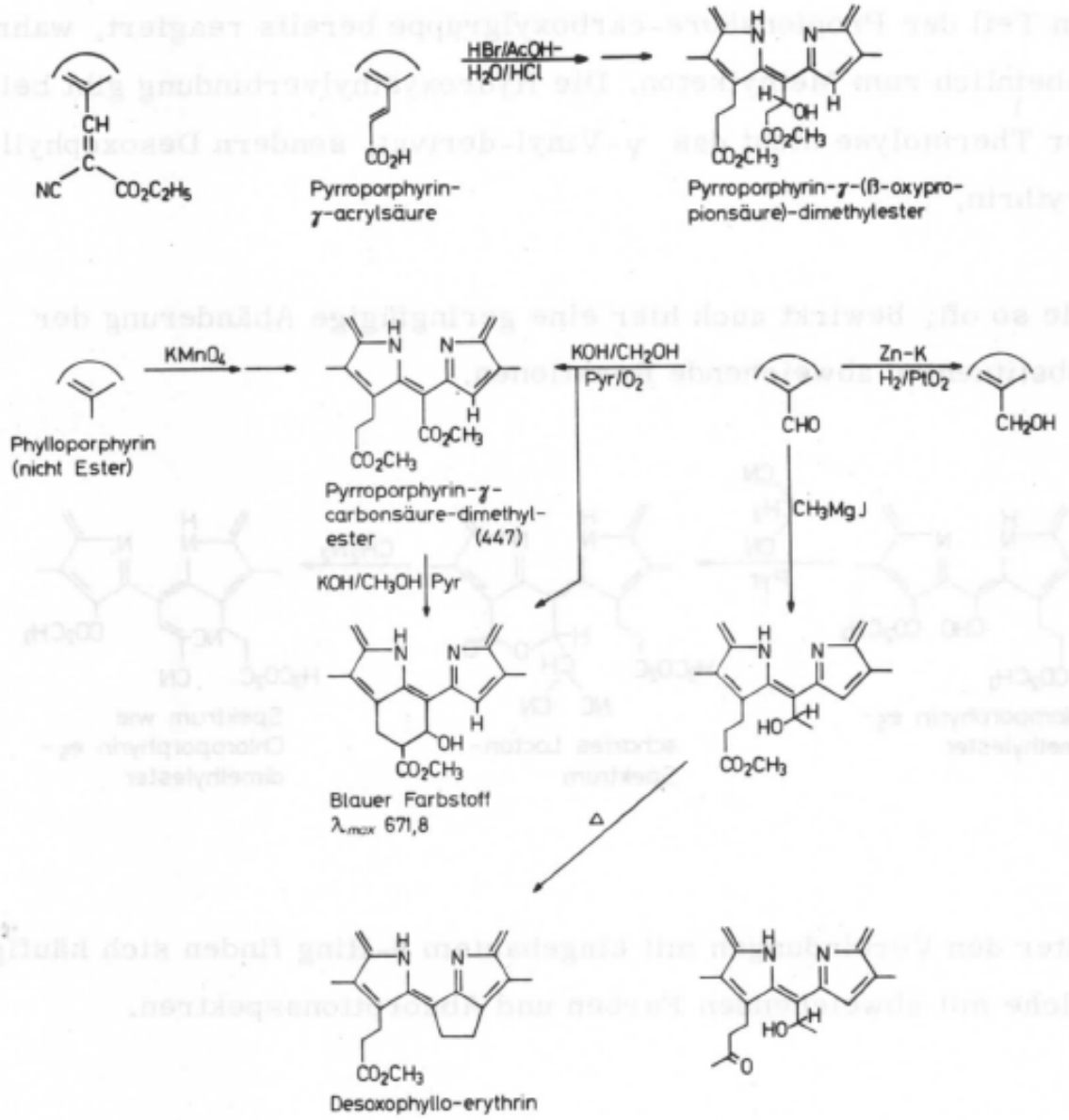
Zum Aufbau boten sich vor allem ms-Formylderivate an. γ-Formylpyrroporphyrin war durch Jod-Oxydation aus Phylloporphyrin erhalten worden (440). Jod konnte nicht durch andere Oxydationsmittel ersetzt werden (467), es war 1941 offenbar kaum mehr zu haben. Man kann das ohne Schwierigkeiten zwischen den Zeilen lesen; um so mehr müssen wir das Erreichte bewundern. Die Kondensation mit Cyanessigester hatte nach Folgereaktionen zum Isomesoporphyrin




geführt, das, wie zu erwarten, Phylloporphyrin-Spektrum besitzt (447).

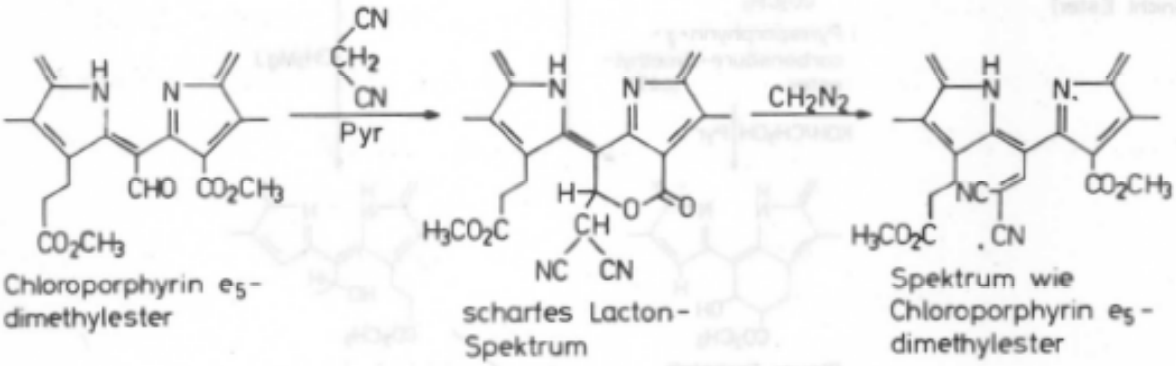
Die gleiche Verbindung wurde über das Malodinitril-Kondensationsprodukt erhalten (467). Weitere Reaktionen sind für das Studium der Ringbildung von hohem Interesse. Sie wurden meist zunächst in der Porphyrinreihe ausgearbeitet, um dann auf die schwerer zugänglichen, diffizileren grünen Farbstoffe übertragen zu werden.


Pyrroporphyrin-γ-propionsäure-dimethylester
$H_2SO_4$/$SO_3$
Isomesorhodin-ester
AcOH/$O_2$
Isoverdin
Bernstein-säure Δ
$H_2SO_4$
$Ac_2O$
Fe-K, Na/Butanol
9-Cyan-9-äthoxycarbonyl-desoxophyllo-erythrin
Mesopyrrochlorin
CuCN/Chinolin
6-γ-Dicyan-pyrroporphyrinester




Auch bei ganz kurzer Reaktionszeit des Grignard-Reagens hatte ein Teil der Propionsäure-carboxylgruppe bereits reagiert, wahrscheinlich zum Methylketon. Die Hydroxyäthylverbindung gibt bei der Thermolyse nicht das γ-Vinyl-derivat, sondern Desoxophylloerythrin.

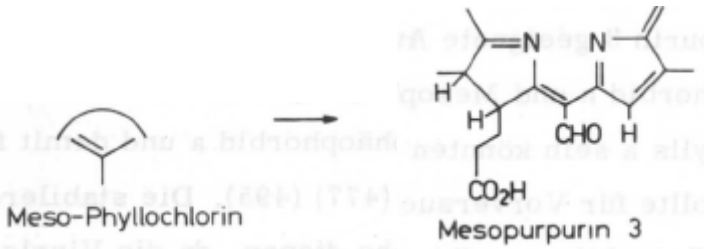
Wie so oft, bewirkt auch hier eine geringfügige Abänderung der Substituenten abweichende Reaktionen.



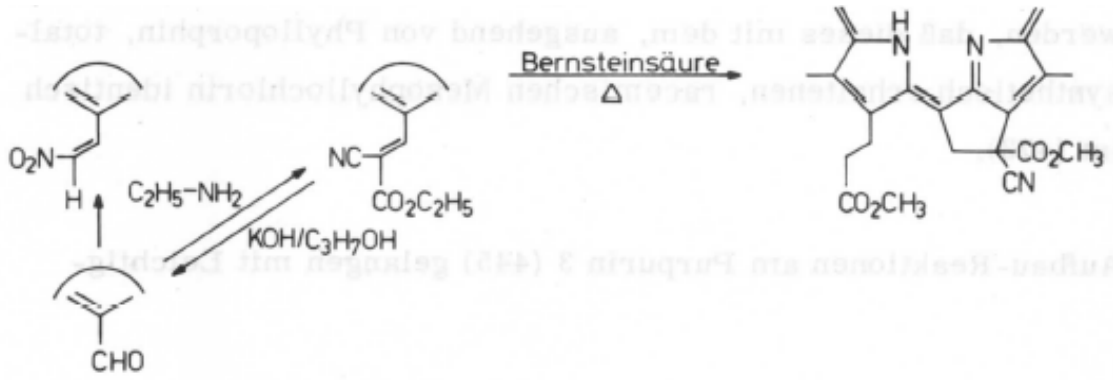

Unter den Verbindungen mit eingebautem 6-Ring finden sich häufig solche mit abweichenden Farben und Absorptionsspektren.

## 20.13. Synthese von inaktivem Meso-Purpurin 3

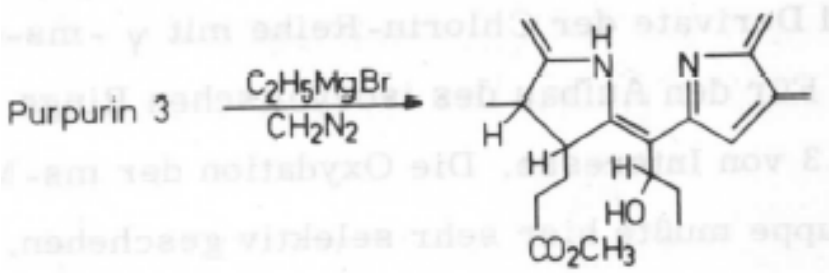
Purpurine sind Derivate der Chlorin-Reihe mit γ-ms-Carbonylsubstituenten . Für den Aufbau des isocyclischen Rings war besonders Purpurin 3 von Interesse. Die Oxydation der ms-Methylgruppe zur Aldehydgruppe musste hier sehr selektiv geschehen. An der ms-Essigsäure, dem Isochlorin $e_4$ und Mesoisochlorin $e_4$, woraus Purpurin 3 und Mesopurpurin 3 auf analytischem Wege erhalten waren, ist diese Oxydation durch die aktivierende Wirkung der Carboxylgruppe sehr erleichtert. Die Oxydation der Methylgruppe gelang dann am Mesophyllochlorin mit Permanganat, während der Ester versagt hatte (477).




Aus analytischem Phyllochlorin dargestellt, wurde die richtige optische Drehung beobachtet. Am synthetischen, aus Phyllohämin mit Amylat erhaltenen, entstand inaktives Mesopurpurin 3, dessen Totalsynthese damit vorliegt. Die Aldehydgruppe erwies sich als sehr kondensationsfähig zu ms-Vinylchlorinderivaten; der Ringschluß verlief unter Dehydrierung zum Porphyrinderivat.




Die Grignard-Synthese mit unverestertem Purpurin 3 erfaßte nur die Formylgruppe

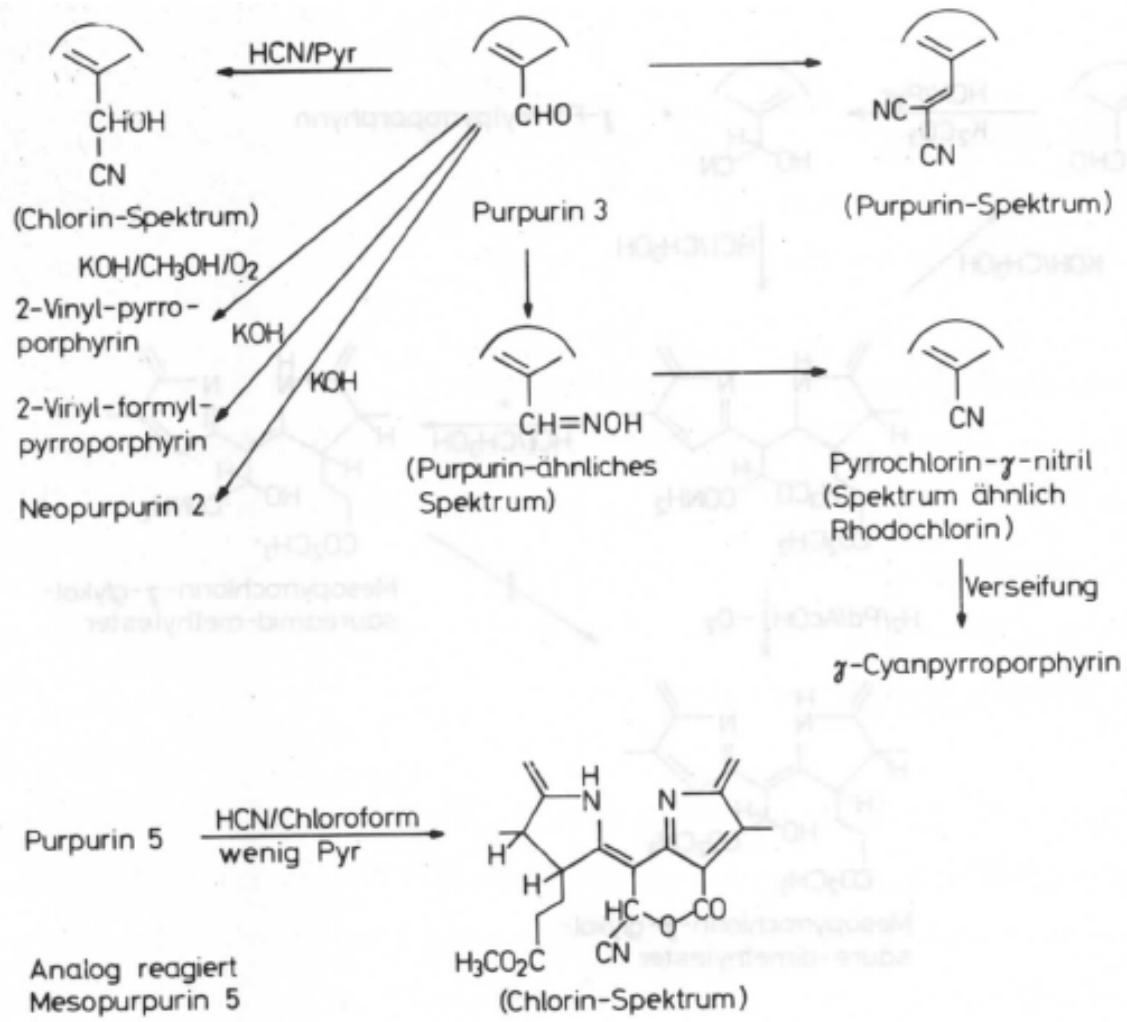



Auch die Kondensation mit Nitromethan und Cyanessigester gelang; letztere ergab, im Gegensatz zu Mesopurpurin 3, eine sehr lichtempfindliche Verbindung.

H. Fischer spricht klar als Arbeitshypothese aus, dass Purpurin 3 und Mesopurpurin 3 geeignete Ausgangsstoffe für die Totalsynthese von Phäophorbid a und Mesophäophorbid a und damit für die des Chlorophylls a sein könnten (477) (495). Die stabilere Meso-Verbindung sollte für Vorversuche dienen, da die Vinylgruppe Anlaß zu Sekundärreaktionen gibt.

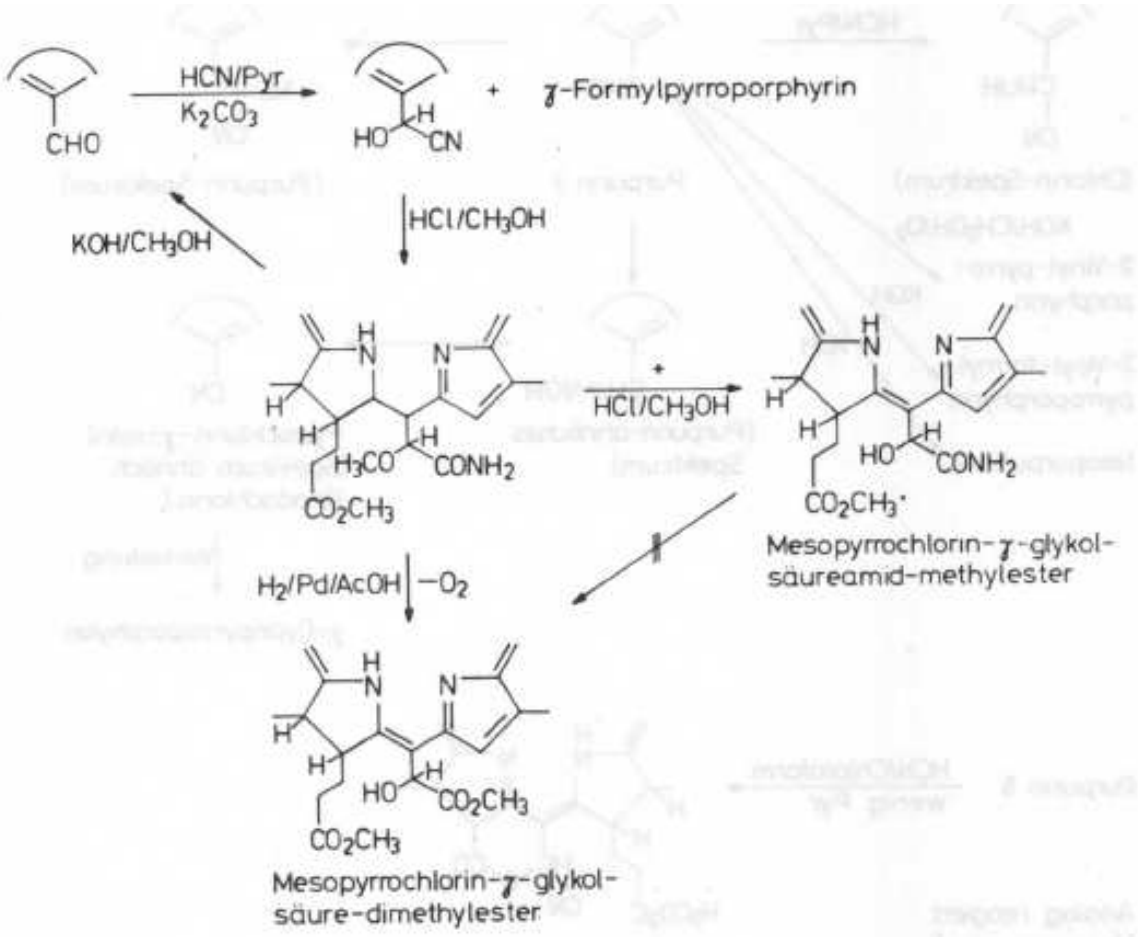
Auch das noch nicht dargestellte Desvinyl-phyllochlorin und Mesophyllochlorin waren als Ausgangsstoffe vorgesehen (479). Mit der Methode der Racemisierung des aus Phäophorbid dargestellten Mesophyllochlorins mittels Hydrazin konnte bewiesen werden, dass dieses mit dem , ausgehend von Phylloporphin, totalsynthetisch erhaltenen, racemischen Mesophyllo-chlorin identisch ist (473).

Aufbau-Reaktionen am Purpurin 3 (445) gelangen mit Leichtigkeit, wenn man die speziellen Bedingungen fand, aber die erhaltenen Nitrile konnten ohne tiefgreifende Veränderungen nicht verseift werden. Auch die Porphyrinnitrile hatten sich als schwer verseifbar erwiesen.




Die Reaktionen erwiesen sich dennoch als sehr nützlich zur Deutung der Spektren bei Chlorin-Substitutionen. Etwas weiter kam man dann am Mesopurpurin 3.

Mesopurpurin-3-methylester lagerte Blausäure zum alkalilabilen Cyanhydrin an (445) (489). Dieses hat Mesoisochlorinspektrum und zerfällt besonders leicht unter Dehydrierung zum Porphyrinaldehyd.



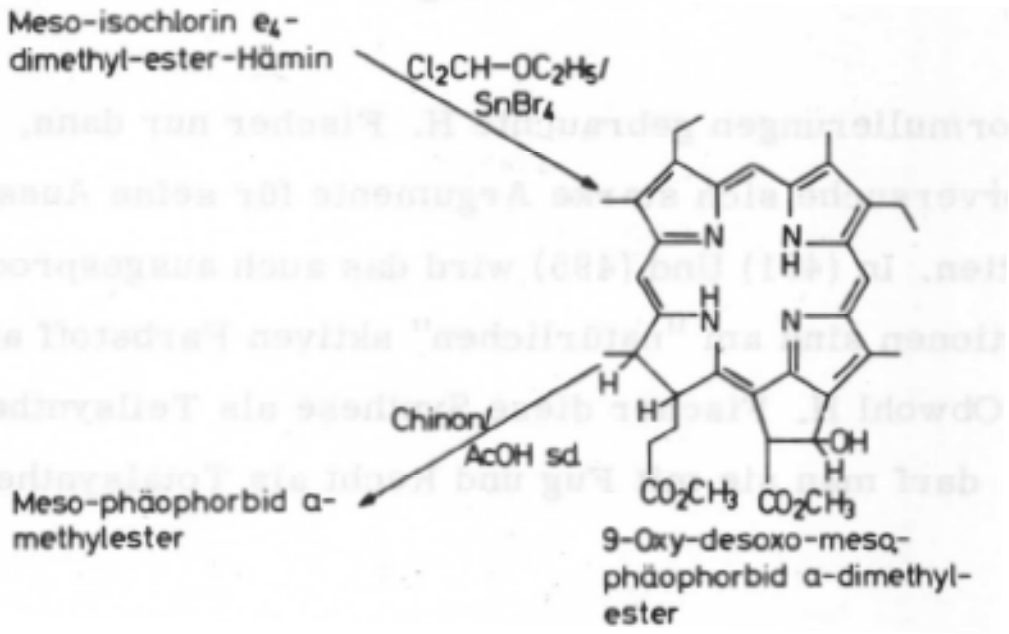

Mit HCl-Methanol erhielt man daraus das Glykolsäureamid und den wesentlich reaktionsfähigeren Methyläther. Die Säureamide konnten nicht direkt verseift werden, wohl aber der Äther durch katalytische Hydrierung über die Leuko-Verbindung.

H. Fischer spricht die Erwartung aus, dass die totalsynthetische, inaktive und die durch Abbaureaktionen erhaltenen, aktive Mesopyrrochlorin-γ-glykolsäure sich „ohne weitere Schwierigkeiten“ zum Mesochlorin $e_4$ reduzieren ließe. Die schweren Zerstörungen im Institut vereitelten die Vollendung dieser Versuche.

Solche Formulierungen gebrauchte H. Fischer nur dann, wenn durch Vorversuche sich starke Argumente für seine Aussage ergeben hatten. In (491) und (495) wird das auch ausgesprochen. Die Reaktionen sind am „natürlichsten“ aktiven Farbstoff ausgeführt worden. Obwohl H. Fischer diese Synthese als Teilsynthese bezeichnet, darf man sie mit Flut und Recht als Totalsynthese gelten lassen.

## 20.14. Teilsynthese des Mesophäophorbid α-methylesters

Der Ringschluß am Chlorin $e_4$-System gelang schließlich mit der bewährten Kondensationsmethode (491) (495) und anschließender Chinon-Dehydrierung.



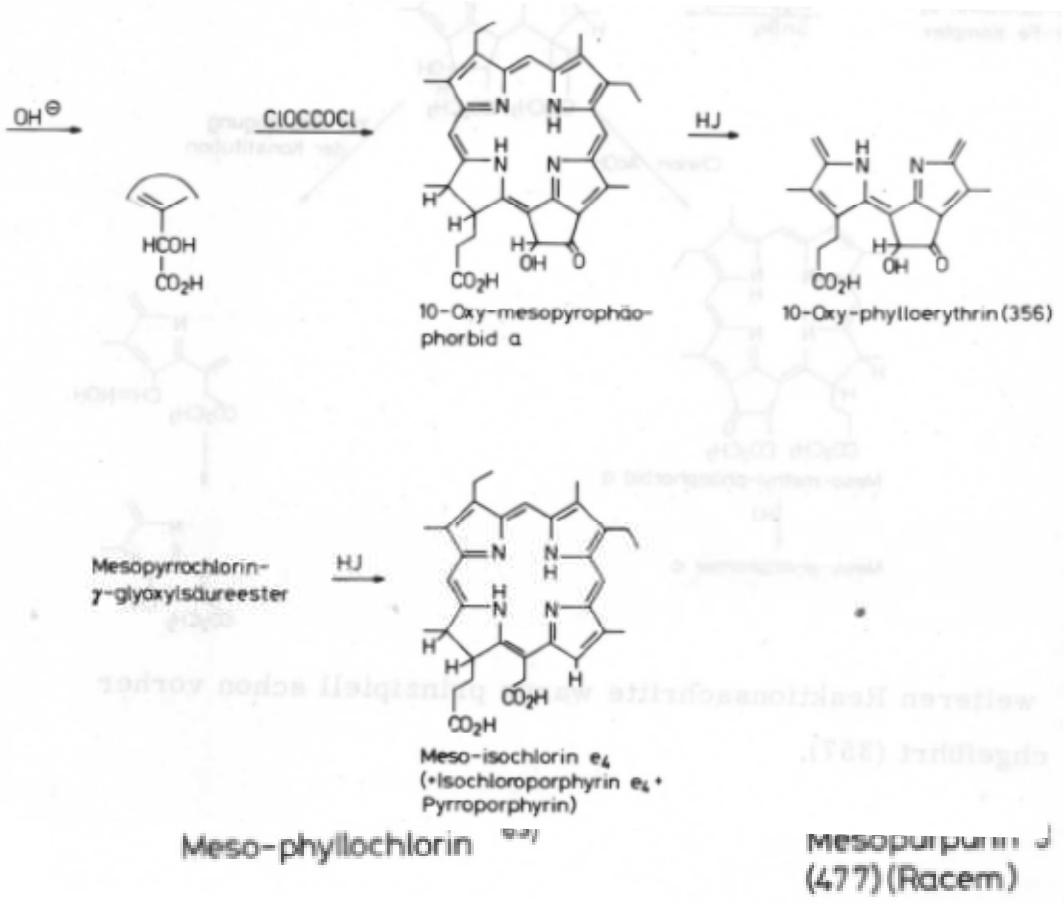

Das Endprodukt konnte nicht mehr kristallisiert erhalten werden, an seinem Vorliegen besteht jedoch kein Zweifel, denn die qualitativ durchgeführten Abbau-Reaktionen ergaben die geforderten Ergebnisse; Abbau mit HJ führte zum Phäoporphyrin $a_5$, der alkalische Abbau zum Mesochlorin $e_6$.

Wenn H. Fischer und seinen Mitarbeitern noch einige Arbeitsmöglichkeiten vergönnt gewesen wären, hätte man in kurzer Zeit auch die restlose präparative Totalsynthese des Mesochlorophylls durchgeführt. Bei so entscheidenden Problemen hätte er sich nie mit den Beweisen aus Spektroskopie, visueller Farbe, Salzsäurezahl, Abbaureaktionen zu gut charakterisierten Produkten begnügt, sondern alle zu Gebote stehenden Kriterien eingesetzt und, was für ihn das Wichtigste war, seine Ergebnisse so beschrieben, dass sie reproduziert werden konnten.

Er schließt die Arbeit mit den Worten ab: „Trotz der Ungunst der Verhältnisse hoffen wir hierüber in absehbarer Zeit berichten zu können."

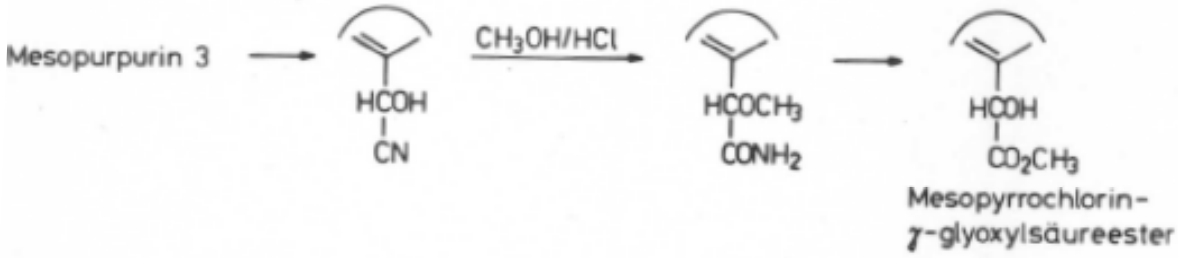
## 20.15. Die Synthese des Mesochlorophylls

Die großenteils schon gebrachten Einzelschritte sollen nochmals kritisch zusammengefasst werden.



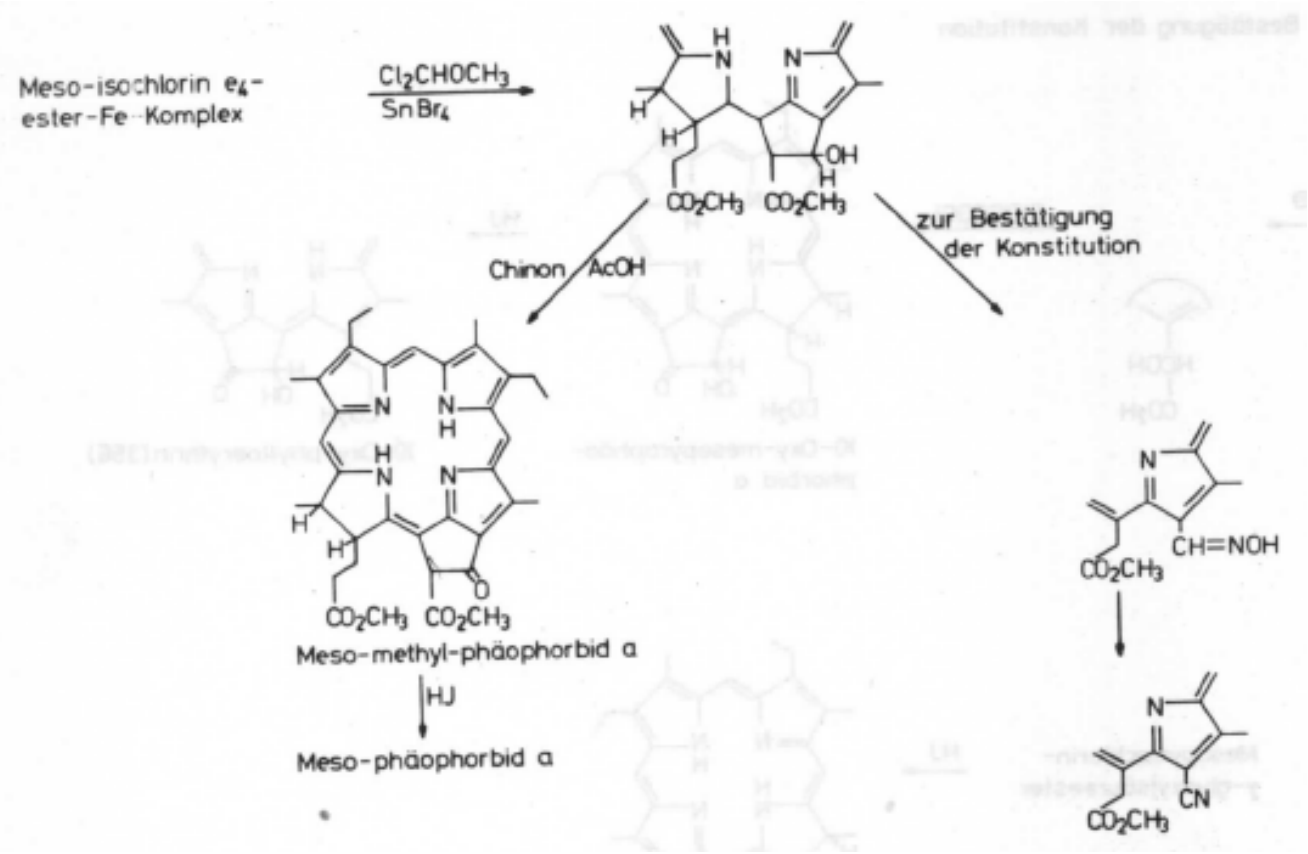

Meso-phyllochlorin (A. Treibs und E. Wiedemann, Liebigs Ann. Chem. 471, 146 (1929).

Die folgenden Aufbaureaktionen geschahen mit der optisch-aktiven „analytischen“ Verbindung (489).

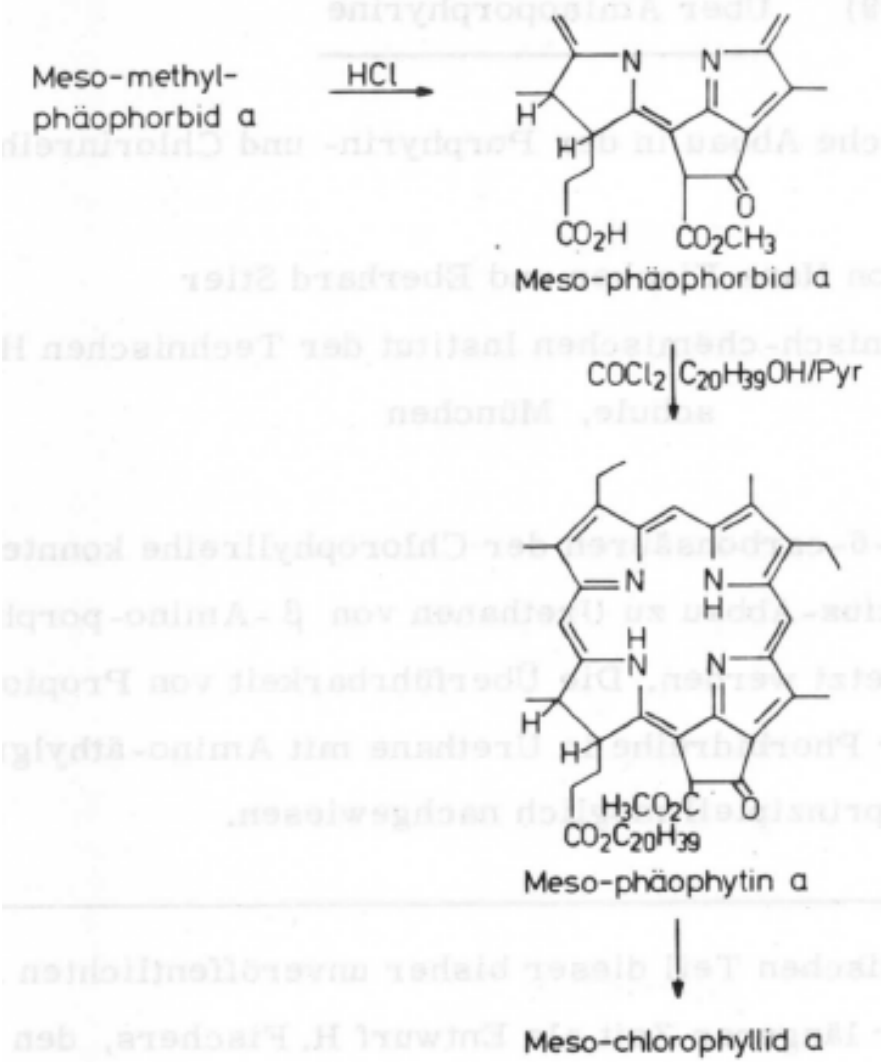


Die Ausbeute bei dieser Reaktion war nicht ausreichend zur Isolierung, aber der Nachweis des Isochloroporphyrin $e_4$ beweist Reduktion am $C_{10}$.

Der schwierige Übergang zum Mesophäophorbid a gelang wie folgt (491):




Die weiteren Reaktionsschritte waren prinzipiell schon vorher durchgeführt (357).




Die Einführung des Mg als Komplexmetall ist Willstätter und Stoll durch sorgfältige Dosierung des Methylmagnesiumjodids bei Phäophytin a gelungen ohne Angriff der Phytol- und Methylestergruppe. Weiter steht die Magnesiumalkoholat-Methode zur Verfügung (326) (342).

## 20.16. Über Aminoporphyrine

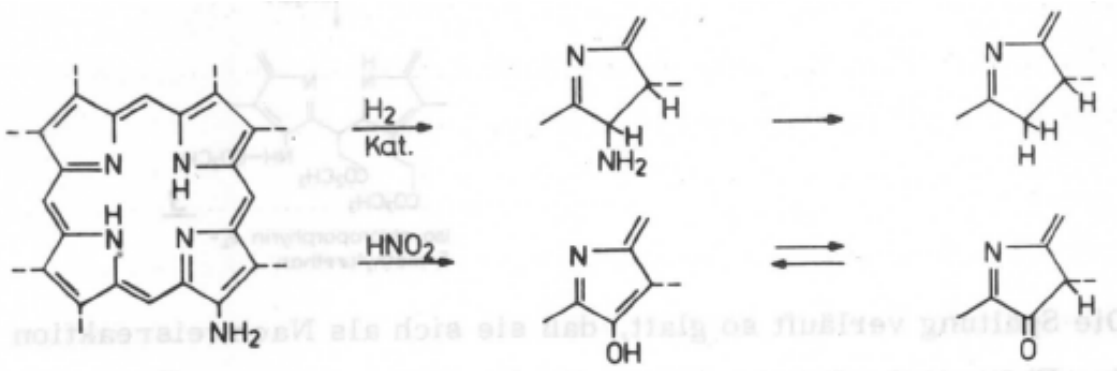
Der Curtius'sche Abbau in der Porphyrin- und Chlorinreihe (Den theoretischen Teil dieser bisher unveröffentlichten Arbeit fand ich vor längerer Zeit als Entwurf H. Fischers, den experimentellen erst kürzlich. Der Entwurf war in Unordnung geraten, da H. Fischers Schreibtisch als Nachwirkung einer Bombenexplosion sich in seine Bestandteile aufgelöst hatte. Herr Dr. E. Stier steuerte noch einige Ergänzungen bei. Die Zielsetzung der Arbeit, die hier nur als Kurzfassung gebracht wird, ist in einem Bericht von E. Stier vom 2.12.1941 genau umrissen. Die Reinheit der neubeschriebenen Verbindungen ist nicht in allen Fällen so gut belegt wie das üblich war, und auch nicht alle wünschenswerten Analysen konnten ausgeführt oder wiederholt werden. Herr. Dr. Stier war „aus äußeren Gründen sehr behindert" (A. Treibs).

Von Hans Fischer und Eberhard Stier aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule, München:

Porphyrin-6-carbonsäuren der Chlorophyllreihe konnten durch Curtius-Abbau zu Urethanen von β-Amino-porphyrinen umgesetzt werden. Die Überführbarkeit von Propionsäuren der Phorbidreihe in Urethane mit Amino-ähtylgruppen wurde als prinzipiell möglich nachgewiesen.

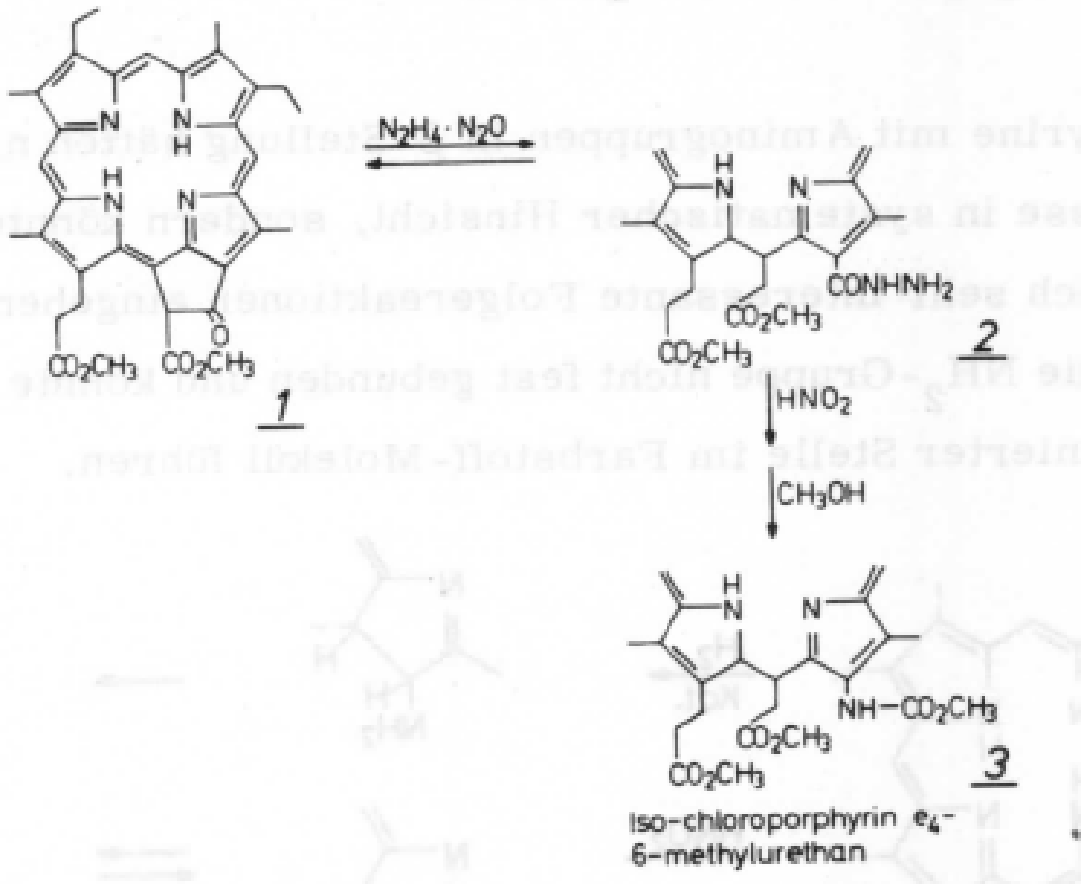
Durch Curtius'schen Abbau von Porphyrin-propionsäuren war man zu w-Aminoäthyl-Porphyrinen gelangt ((337) (368)). Die Versuche zur Ringsynthese von Aminoporphyrinen mit Aminogruppen am Chromophor waren dagegen nicht erfolgreich (238).

Porphyrine mit Aminogruppen in β-Stellung hätten nicht allein Interesse in systematischer Hinsicht, sondern könnten wahrscheinlich auch sehr interessante Folgereaktionen eingehen. Vielleicht wäre die $NH_2$-Gruppe nicht fest gebunden und könnte zu Reaktionen an definierter Stelle im Farbstoff-Molekül führen.




Als Ausgangsmaterial zu Versuchen bot sich zunächst Rhodoporphyrin an, dessen Dihydrazid (368) und das Propionsäure-monohydrazid (368) aus dem Di- und Monomethylester (208) bekannt waren. Weiterhin waren aminolytische Spaltungen von Phäoporphyrin $a_5$ durchgeführt ((285) u. (379)), deren Reaktionsverlauf erst später bewiesen worden war (473).

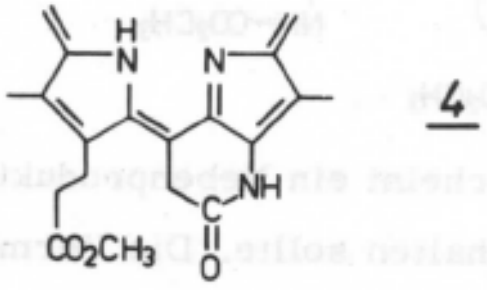
Die Spaltung des Phäoporphyrin $a_5$ 1, mit Hydrazinhydrat, verlief tatsächlich im gleichen Sinn, aber viel schneller wie mit Aminen und Phenylhydrazin zu Hydrazid 2, was sich aus den Folgereaktionen ergibt.




Die Spaltung verläuft so glatt, dass sie sich als Nachweisreaktion des Phäoporphyrins $a_5$ eignet, die durch die markante Änderung des Absorbtionsspektrums erkannt wird. Auch die Ringschlußreaktion zurück zum Phäoporphyrin $a_5$, durch Kochen mit Pyridin und Soda, verläuft sehr gut.

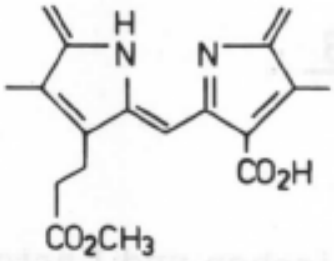
Über das nicht isolierte Azid erhielt man aus dem Chloroporphyrin $e_6$-säure-6-hydrazid 2 das Isochloroporphyrin $e_4$-6-methylurethan 3, das durch sehr starke Basizität ausgezeichnet ist. Bei der Äther-Salzsäurefraktionierung wird es durch Salzsäuren sehr niederer Konzentration extrahiert und ist dann in reinem Zustand ätherunlöslich. Die Urethangruppe ist gegen Salzsäure sehr stabil.

Neben dem Urethan 3 bildet sich ein Porphyrin mit dem typischen Spektrum von ringtragenden Farbstoffen, dem daher wahrscheinlich die Konstitution 4 als Lactam zukommt.

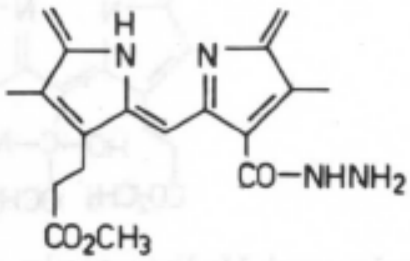



Stabilde Lactame von Porphyrin-6-carbonsäuren sind in größerer Zahl bekannt ((462) (473)), ihre Spektren ähneln denen der Phäoporphyrine.

Auch vom Rhodoporphyrin konnte über das nach Zeile (K. Zeile und P. Piutti, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 218, 52 (1933)) erhaltene Säurechlorid des Monomethylesters 5 das 6-Carbonsäure.monodydrazid 6 gewonnen werden.

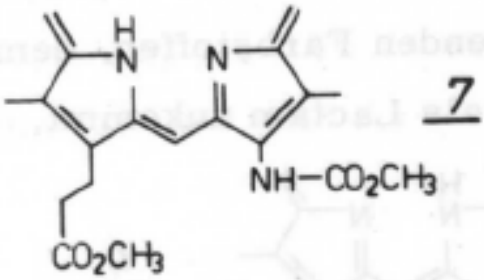



5




6

Das Carbonsäurechlorid von 5, das nicht isoliert wurde, bildet mit Wasser das dimolekulare Säureanhydrid von 5, das bereits auf anderem Weg dargestellt war. Das Anhydrid wird mit Hydrazinhydrat zu 6 und 5 zerlegt, wie man erwartete. 6 wurde in gleicher Weise wie 2 zum Pyrroporphyrin-methylester-6-methyl-urethan 7 abgebaut.




7

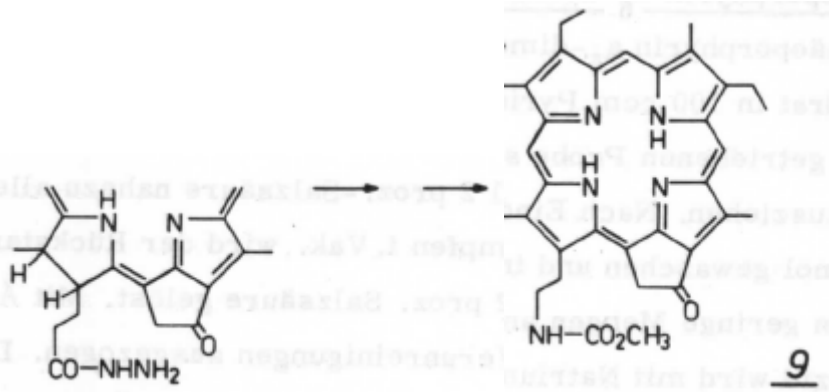
Auch in diesem Fall erscheint ein Nebeprodukt, das nach dem Spektrum einen Ring enthalten sollte. Die Vermutung, dass ein 5-Ring-lactam unter Beteiligung der $\gamma$-ms-Brücken entstanden sei, wird allerdings durch die Analyse nicht gestützt, die eine Isomerie mit dem Urethan 7 aufzeigt. Mit einigem Vorbehalt kann dafür die Konstitution eines Lactam-Methanol-Adduktes 8 vorgeschlagen werden.

8

Stabile Acetale und Halbacetale am isocyclischen und Lactonring von Chlorophyllporphyrinen sind in großer Zahl bekannt.

Zur Übertragung des Curtius'schen Abbaus auf die Reihe der grünen Chlorophyllderivate wurde zunächst Mesopyro-phäophorbid als Modell gewählt, um den Abbau der Propionsäuregruppe zur w-Aminoäthylgruppe kennenzulernen.

Das Säurehydrazid wurde, wie bei den Porphyrinen, über das Säurechlorid hergestellt und den weiteren Reaktionen ohne Isolierung der Zwischenprodukte unterworfen. Bei kurzer, schonender Einwirkung des Hydrazins konnte man erwarten, dass die Ketogruppe nicht mitreagiert. Säurehydrazid und Urethan konnten nicht kristallisiert erhalten werden. Das Rohprodukt wurde daher katalytisch zum Leukofarbstoff reduziert, der bei der Reoxydation mit Luft das erwartete kristallisierte Urethan des Phylloerythroätioporphyrins 9 lieferte. Die Reaktion war also tatsächlich zum Teil in der erwünschten Weise verlaufen.




9

Hoffnungsvolle Vorversuche zur Gewinnung von Urethan-chlorinen mit kernständiger Aminogruppe gelangen noch mit Chlorin $e_4$, und zwar mit dessen Propionsäuremethylester, der mit methanolischer Salzsäure erhalten werden konnte. Seine Konstitution wurde durch thermischen Abbau bei 165° zum Phyllochlorin-methylester bestätigt. Analog erhielt man auch den Rhodochlorin-monomethylester und durch dessen Hydrierung den des Mesorhodochlorins, um Reaktionen der Vinylgruppe auszuschalten.

Mit beiden Monomethylestern gelang die Überführung in die Säurechloride und definierten 6-Säureamide, die spektroskpooisch mit dem Chlorin $e_6$-dimethylester-6-säureamid übereinstimmten, das durch Aminolyse von Methylphäophorbid erhalten war [6)] und dessen Curtius'scher Abbau zu keinem Ergebnis geführt hatte (430).

Beschreibung der Versuche:

Chloroporphyrin $e_6$-dimethylester-6-säurehydrazid (2).
2 g Phäoporphyrin $a_5$-dimethylester (1) werden mit 10 ccm Hydrazinhydrat in 100 ccm Pyridin etwa 5 Min. gekocht. Aus einer in Äther getriebenen Probe soll 2 proz.-Salzsäure nahezu allen Farbstoff ausziehen. Nach Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand mit Methanol gewaschen und in 2 proz. Salzsäure gelöst. Mit Äther werden geringe Mengen an Verunreinigungen ausgezogen. Das Hydrazid wird mit Natriumacetat gefällt und ist in Äther fast unlöslich.

Isochloroporphyrin $e_4$-dimethylester-6-methylurethan (3).
0.75 g des Hydrazids 2 werden, in 200 ccm Äther-gesättigter 2 proz.-Salzsäure gelöst, bei -5° mit Natriumnitrit bis zur positiven Jodstärke-Reaktion vesetzt. Nach 1 Stde. Nimmt man mit 800 ccm Chloroform in Anteilen auf; mit 0,1 proz.-Natronlauge werden geringe Mengen verseiften Porphyrins ausgezogen. Die nach Versetzen mit einigen Tropfen Pyridin auf 100 ccm eingeengte Lösung wird mit 25 ccm Methanol 2 Stdn. erhitzt, unter Zustatz von

weiterem Methanol wird das Chloroform herausgekocht. Nach 1 Tag sind 450-500 g eines Porphyrin-Gemisches auskristallisiert.

Zwecks Trennung wird, in Dioxan gelöst, in 4 l Äther gegossen; 0,5 proz.-Salzsäure zieht 3 aus. Es wird mit Hilfe von Natriumacetat in Äther getrieben, die ätherische Lösung nach Einengen in eine methanolische verwandelt. 350 mg (46 Proz.) an Urethan 3 fallen in derben Kristall-Parallelogrammen aus, Schmp. 235°.

$C_{37}H_{43}N_5O_6$ (653,7) Ber. C 67, 97 H 6,63 N 10,71 3 $OCH_3$ 14,24
Gef. 68,14 6,85 11,09 14,89

Elektronenspektrum in Pyridin-Äther:
I. 636,9 Ia. 609,2 II 581,0 III 542,3 IV 506,6 End-Abs. 446
Intensitäten: IV, II, III, I; Ia.
Das Spektrum weist bei kurzwelliger Verschiebung den Typ von Chloroporphyrin $e_6$ und $e_4$ auf.

Iso-chloroporphyrin $e_4$-6-amino-lactam (4).
Im Äther verbleibt nach Extraktion des Urethans 3 ein zweites Porphyrin, das, nach Abnahme eine Zwischenfraktion mit 1-2 proz.-Salzsäure, mit 4 proz. Salzsäure ausgezogen wird; ein Rest davon wird noch mit 8 proz. Salzsäure aufgenommen. Nach Überführen in Äther, dann in Methanol, wie beim Urethan beschrieben, kristallisieren 50 mg (6,6 Proz.). Zur Analyse aus Chloroform-Methanol, dann Pyridin-Methanol umkristallisiert, erscheinen lange Parallelogramme mit abgerundeten Ecken, Schmp. 262°.
$C_{34}H_{37}N_5O_3$ (563,7) Ber. 1 $OCH_3$ 5,39; Gef. 6,07

Elekronenspektrum in Pyridin-Äther:
I. 539,0 II 592,8…586,0 (2 Maxima) III 563,1 IV 524,5
End-Abs. 451. Intensitäten: III, II, IV, I.
Das Spektrum hat, mit kleinen Verschiebungen, den Typ des Phäoporphyrin $a_5$.

Rhodoporphyrin-monomethylester-6-säureanhydrid.
200 mg Rhodoporphyrin-monomethylester werden in 10 ccm Phosphoroxychlorid 10 Min. auf 50° erhitzt. Nach Abdestillieren i. Vak. wird der Rückstand mit wässrigem Dioxan behandelt, dann mit 300 ccm Chloroform aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser werden mit verd. Sodalösung Spuren des Ausgangs-Porphyrins ausgezogen. Nach dem Verdrängen des mit Chlorkalzium getrockneten Chloroforms durch Methanol kristallisiert das Anhydrid in einer Ausbeute von 120 – 150 mg.

Pyrroporphyrin-6-methylurethan (7).
Rhodoporphyrin-mono-methylester-6-säurehydrazid. 1 g Rhodoprophyrin-monomethylester wird in 50 ccm Phosphoroxychlorid bei 50° gelöst, nach Abdampfen i. Vak. wird der Rückstand sofort mit 10 ccm Hydrazinhydrat kurz auf dem Waserbad erwärmt; das rohe Hydrazid wird mit Waser ausgeflockt. Nach zweimaligem Ausziehen mit ingesamt 300 ccm 2 proz.-äthergesättigter, eiskalter Salzsäure wird auf 600 ccm verdünnt und mit Äther etwas Rhodoporphyrin ausgezogen.

Die Lösung des Hydrazids wird nun mit Nitritlösung bis zur Jodstärke-Reaktion behandelt. Das zum Teil ausgeflockte Azid wird in 400 ccm Chloroform übergeführt, nach Einengen die Lösung in eine methanolische verwandelt und eingedampft. Das Urethan wird nun in Dioxan gelöst und in 4 l Äther eingetragen und mit Diazomethan nachverestert. Es wird jetzt mit 1 proz.-Salzsäure ausgezogen und in in Äther getrieben. Nach dem Einengen verwandelt man

die Lösung in eine methanolische. Die ausgefallenen hellroten Nadelbüschel sinterten bei 248° ohne bei weiterem Erhitzen zu schmelzen.
$C_{34}H_{39}N_5O_4$ (581,6) Ber. C 70, 20 H 6,76 N 12,04 2 $OH_3$10,67
Gef. 68,83 6,80 13,90 8,72 68,78 6,60

Elekronenspektrum in Pyridin-Äther:
I 625,2 II 578,8…570,6 III 533, 1 IV 499,3 End-Abs. 451
Ijntensitäten: IV, I, III, II.
Der Spektraltyp ist ähnlich dem des Pyrroporphyrins.

6-Amino-pyrroporphyrin-methylester-γ-carbonsäure-lactam-hydrat-monomethylester (8).-
Aus dem Restäther wird nach Abtrennung des Urethans mit 1,5 proz.-Salzsäure erschöpfend ausgezogen, das verbleibende Porphyrin mit dem Spektraltyp der Phäoporphyrine wird bereits durch 2 proz.-Salzsäure zum Teil aufgenommen und quantitativ mit 4-6 proz. ausgezogen. Die Isolierung mit Äther-Methanol geschieht wie beim Urethan beschrieben in einer Ausbeute von 50 mg. Nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol und Pyridin-Methanol erschienen verwachsene Kristalle vom Schmp. 290° (unscharf).

$C_{33}H_{35}N_5O_3$ (549,6) Ber. C 72,10 H 6,42 N 12,74 1 $OCH_3$ 5,65
$C_{34}H_{39}N_5O_4$ (581,6) 70,20 6,76 12,04 2 10,67
Gef. 70,66 6,17 11,83 11,09 70,20 6,66

Elektronenspektrum in Pyridin-Äther:

I 637,0 II 583,0---575,5 III 546,3 IV 508,8 Ends-Abs. 440,
Intensitäten: III, IV, II, I.

Phylloerythro-ätio-7-(äthyl-w-methylurethan)-porphyrin (9).
Meso-phäophorbid a-säurehydrazid.
Es wird wie beschrieben hergestellt und alsbald dem Abbau unterworfen wie bei den Porphyrinen beschrieben. Das Urethan konnte nicht in Kristallen erhalten werden.

Zur Darstellung des entsprechenden Porphyrins wurden daher 200 mg des amorphen Urethans aus Mesophäophorbid in 15 ccm Eisessig mit Pd hydriert, bis eine noch orangefarbige Leukostufe erreicht war. Die Reoxydation zum Porphyrin geschah durch Eingießen in 2 l Äther, 24 Stdn. Stehenlassen. Nach Abfiltrieren verdorbener Anteile, Auswaschen der Essigsäure mit verd. Lauge, Abtrennen einer Vorfraktion mit 4 proz.-Salzsäure, nimmt 8 proz. – Salzsäure das Urethan 9 auf. Dieses wird mit Natriumacetat in 3 l Äther übergeführt. Nach dem Einengen fielen 50 mg aus und wurden mit Chloroform-Methanol, dann Pyridin-Aceton umkristallisiert, Nadelbüschel vom Schmp. 332°, die jetzt in Äther sehr schwer löslich sind.

$C_{34}H_{37}N_5O_3$ (563,7) Ber. C 72,44 H 6,62 N 12,43 1 $OCH_3$ 5,51
Gef. 71,94 6,78 12,47 5,28

Elektronenspektrum in Pyridin-Äther:
I 640,4 II 590,4 III 562,3 IV 521,9 End-Abs. 450,
Intensitäten: III, II, IV, I.
Der Spektraltyp entspricht dem Phylloerythrin.

# 21. Hans Fischer-Anekdoten

Das Bild der Persönlichkeit Hans Fischers wäre nicht vollständig, würden nicht einige der ungezählten Anekdoten erzählt, die sich um ihn ranken und die er inspiriert hat. Der Geist, den er ausstrahlte, soll deutlich werden, die Atmosphäre, die er geschaffen hatte.

Weil er gegen sich und andere robust sein konnte, muß besonders betont werden, wie oft ein rücksichtsvolles Zartgefühl zu spüren war. Um das zu überspielen, liebte er ein kräftiges Scherzwort und konnte aus der Situation heraus eines bon mot wegen weit übers Ziel schießen. Falsch wäre es gewesen, eine überspitzte Formulierung als seine wahre Meinung hinzunehmen.

Die Anhänglichkeit der Schüler an den Meister und die mitreißende Wirkung seiner Forscherpersönlichkeit, von der sich jeder willig ins Joch spannen ließ, seine väterliche Fürsorge, kamen in unzähligen Aussprüchen und Begebenheiten zum Ausdruck. Wenn auch manches nicht druckfähig war, verletzend war niemals, was er sagt.

---

Hans Fischer ging – vor seiner Ehe – immer in sehr anspruchsloser Aufmachung und pflegte im Laboratorium einen alten Rock zu tragen, an den er den Daumen abstreifte, ganz gleich, ob er ein Reagensglas mit Schwefelsäure oder mit Lauge geschüttelt hatte. Nach einiger Zeit war dieses Prachtstück dann auch mit Löchern verziert und einmal kam sogar der blanke Ellenbogen zum vorschein. So trifft ihn ein Student, der von auswärts kam, um die Hochschule zu wechseln und fragt ihn auf dem Gang: „Sie, wo treff ich denn da den Fischer?“ „Hier gleich ist die Sekretärin!“ Hans Fischer sperrt rasch die Tür auf, verschwindet in seinem Zimmer und amüsiert sich köstlich über das verdutzte Gesicht des Studenten, der von der Sekretärin zu ihm hereingewiesen wird.

---

Ausgerechnet als er, in seiner früheren Zeit, einmal einen neuen, ungewohnt flotten Anzug zum erstenmal trug, passierte es. In der Vorlesung führte er die Darstellung des Knallquecksilbers in ziemlich großem Maßstab vor, die kochende Salpetersäure ergoß sich als Fontaine über ihn, total ruinierte Kleidung und eine böse Verätzung mitten auf dem Kopf, die sein schon gelichtetes Haar vermindern half, waren die Folge. Das Gesicht war ziemlich verschont geblieben, die Fassung hatte er nicht verloren.

---

Als Vorlesungsassistenten wählte Hans Fischer gern einen Mitarbeiter, den er zum Frühaufsteher erziehen wollte. Das war der arbeitsreichste Posten, den er zu vergeben hatte, denn lange vor Beginn, im Sommer um 8 Uhr, mußte der Assistent die letzten Vorbereitungen von ein Dutzend Versuchen treffen, die an Hand eines eigenen Manuskripts aufzubauen waren. Aber er ersparte sich jegliche Vorbereitung zur Doktorprüfung. Wenn die Vorlesung über Indigo fällig war, wobei ein halbes Dutzend Synthesen ausführlich besprochen wurde, gehörte es zu den Dienstpflichten des Assistenten, am Abend zuvor eine Flasche Wein zu trinken, damit die Probe auf Harnindican positiv ausfiel.

---

Hans Fischer fährt Wieland in seinem Auto spazieren. Man kehrt in einem schönen Hotel ein, um sich zu erfrischen. Der Direktor wendet sich an den vorausgegangen H. Wieland: „Bitte sagen Sie Ihrem Chauffeuer, er soll……“ Böse Zungen aber haben behauptet, Hans Fischer habe immer im Grandhotel gespeist, während H. Wieland gerne im schlichten Gasthof einkehrte.

---

Hans Fischer besucht Wieland in der Sommerfrische am Walchsee und führt seine Kinder in die Konditorei. „Haben die Vier einen Appetit entwickelt! Ein ordentliches Loch haben sie in meinen Geldbeutel gerissen!“---“Das sollten Sie sich überlegen, wenn Sie einmal ans Heiraten denken; haben Sie eine Wurst – sooo groß – ist sie nachher nur mehr – so groß.! Aber einige Ehen hat er doch gestiftet.

---

Der Besitzter einer noddeutschen Zuckerfabrik fragt Hans Fischer, ob er ihm einen tüchtigen und tatkräftigen Chemiker als Schwiegersohn und künftigen Inhaber des Betriebes empfehlen könne. „Ja, der --- wird gerade fertig mit seiner Arbeit.“ Ins Vorzimmer: „Holen Sie mal den X.“. Einen richtigen Oberbayern unvorbereitet einer solchen Situation aussetzen, das hätte er nicht tun sollen. Der wurde so energisch, daß es um ein Haar zur Katastrophe gekommen wäre.

---

Hans Fischer fährt im Wagen, als eine Dame unvorsichtig auf die Straße tritt; er bremst, ruft eine unfreundliche Bemerkung und fährt weiter. Einige Tage später kommt ein ausgefeilt boshafter Brief: „Sehr geehrter Herr Geheimrat, wollen Sie doch bitte so freundlich sein, Ihren Chauffeur für seine Groheit energisch zurechtzuweisen…“

---

Zu einem ungeschickten Radfahrer: „Du Hund!“

---

Prof. H. Kämmerer und Frau sind mit anderen zum Abendessen bei Hans Fischer eingeladen, aber als er nicht kommt, ruft Hans Fischer schließlich an: „So? Sie warten auf uns- nein, hier wird gegessen!“ – „Wir können anfangen, er kommt gleich, ich hatte schon Angst um ihn, er fährt gern auf der linken Straßenseite.“

---

Hans Fischer nimmt zur Olympiade nach Garmisch ein junges Ehepaar mit. An einem Wäldchen hält er „Meine Damen, die letzte Gelegenheit.“

_____

Der zerstreute Professor.
H. Wieland wird 1942 zum 65. Geburtstag durch einen Vortrag von Otto Hahn über Atomspaltung geehrt. Nebeneinander sitzen H. Fischer und H. Wieland.
O. Hahn bringt seine Glückwünsche vor, aber an die falsche Adresse, er gratuliert Hans Fischer unter großem Hallo. „Man möge mir verzeihen, wenn 2 Koryphäen nebeneinander sitzen kann man Geburtstage schon verwechseln“.

_____

Hans Fischer: „Ich gehe gerne mit Wieland spazieren, da kann man stundenlang wandern und schweigen.“

_____

Als Wielands Jüngster vor dem Abitur stand, meinte Hans Fischer: „Wenn ich jetzt das Abitur machen müßte, würde ich glatt durchfallen!“ H. Wieland: „Ich auch.“

_____

Als ihn ein Kollege fragt, ob es opportum sei, mit R. Willstätter zu verkehren „Das kann mir niemand verbieten. Wir haben schwer gestritten, aber ich schätze ihn.“

_____

Hans Fischer hält in Frankfurt vor der Deutschen Chemischen Gesellschaft einen Festvortrag und, man bemerkt es, in sehr vornehmer Aufmachung. F. Kögl: „Mein Werk! Er wollte doch seinen Vortrag im Smoking halten, da habe ich ihn in ein Leihhaus gezerrt und mit Gehrock und allem nötigen ausstaffiert.“

_____

In Darmstadt bei einem Vortrag haben die „Münchner“ aus der näheren und weiteren Umgebung die vorderen Reihen gefüllt. Hans Fischer betritt den Hörsaal: „Da ist ja schon der ganze Verein!“

_____

Bei der Nachsitzung wird es höchste Zeit zum Zug. Sagt der Herr Direktor „Mein Maybach steht Ihnen zur Verfügung.“ – „Mich fährt der H. mit seinem alten DKW hin; der bringt noch ganz andere Sachen fertig.“

_____

Zu Amandus Hahn: „Haben Sie den Faust gelesen?“ – „Aber selbstverständlich!“ – „Das liest man doch nicht.“ – „Was lesen Sie denn?“ – „Die Annalen und die Welt am Sonntag!“

---

1941 begeht man H. Fischers 60. Geburtstag, die Nachfeier findet in den < Vier Jahreszeiten > statt. – Der Portier will den Mann, der in Pelerine und Gamaschen bei strömendem Regen vom Fahrrad steigt, nicht herein lassen, „Geschlossene Gesellschaft!“ – „Was ist denn los?“ – „Hier wird Herr Geheimrat Professor Doktor Hans Fischer gefeiert!“ – Der Radler drückt ihm den Kleppermantel in die Hand. – „Die warten ja schon auf mich.“

---

In der ersten Vorlesung seines 2-semestrigen Cyclus begrüßt Hans Fischer die jungen Studenten, die zum erstenmal organische Chemie hören und insbesondere auch die nicht gerade zahlreich erschienenen Damen. „Nach meiner Erfahrung ziehen allerdings die meisten später doch das Mutterglück der Chemie vor.“

---

„Herr K., Sie sind doch morgen zur Diplomprüfung vorgemerkt; da bekomme ich Besuch, wollen wir den Termin nicht vorverlegen?“ – „Ja; wann denn?“ – „Am besten heute“ – „Ich will noch schnell nach Hause.“ – „Kommen Sie nur gleich, im dunklen Anzug können Sie auch nicht mehr wie in der Lederhose.“

---

Als die anorganische Chemie an der Reihe ist, wird er dann gefragt, bei wem er zu promovieren gedenke. K., der seine Arbeit bei Hans Fischer schon begonnen hat: „Ist das eine Prüfungsfrage?“ – Hans Fischer, nachdem er durchgefallen ist: „Das hat doch mit der Dr.-Arbeit nichts zu tun! Wenn Sie noch mal durchgeworfen werden, soll Sie der Teufel holen!“

---

Hans Fischer ist gerade damit beschäftigt, einige Ratten mit Farbstoffspritzen zu versehen, wozu die Tiere einzeln angeschnallt werden. Der Vertreter einer Studenten-Verbindung erscheint im feierlichen schwarzen Anzug, um ihm eine Einladung zu überreichen. Bevor er ein Wort anbringen kann, packt Hans Fischer eine unruhige Ratte, „Da halten Sie mal!“. Der Chargierte hält mit weitausgestreckten spitzen Fingern die Ratte an der Schwanzspitze baumelnd und wartet geraume Zeit, bis er von dem Untier erlöst wird. Ein Anblick für Götter!

---

Chef: „Wo ist denn der H.?“ – „Der war gerade noch da.“ – Chef tunkt den Finger ins Wasserbad: „Der scheint aber schon lange Weg zu sein, das Wasserbad ist schon ganz kalt“.

_____

Der Assistent meldet dem Chef, dass Minke, der Stier von Dornbirn, die Natriumpresse abgebrochen hat (ein armdickes, gusseisernes Stativ). Chef: „Ich bin dafür, dass der Th. 5 MK Strafe zahlt, sonst reißt er uns die nächste aus Gaudi auch noch ab.“

_____

Der Chef bringt eine Literflasche nicht auf: „Herr Th.!“ – „Ja, Herr Geheimrat, dös wern mer glei ham.“ – Gibt ihm die Flasche, Stöpsel und Hals behält er zurück. – Chef: „Treten Sie als Kraftmensch im Zirkus Krone auf, dann verdienen Sie mehr Geld als mit der Chemie.“

_____

Bringt einer dem Chef seinen Bericht. Chef: „Geben Sie her, ich gehe sowieso gerade …..“

_____

Chef zieht einen Papierfetzen aus der Westentasche: „Können Sie das lesen?“ – „Nein Herr Geheimrat!“ Chef: „Ich auch nicht mehr“.

_____

Hans Fischer hat’s eilig mit dem Essen und geht nur mal schnell in die „Heimat“. Die alte Anni sagt: „Was mächst?“ und später auf die Frage wer das war, „Wird scho so a Gschäftsreisender gwesn sei.“ Sie war eine gute Haut; aber so kann man sich täuschen.

_____

Der verzweifelte Assistent „Das hat der Dante unter all seinen Höllenqualen vergessen: Ein Labor vol lauter junge Dutterer.“ „Wissen Sie, da müssen Sie schon dahinter her sein, die Studenten gehorchen dem Gesetz des kleinsten Zwangs!“

_____

Ferienpräparate:
„Die sind doch alle froh, wenn sie hier in München sein können, da hat jeder sein Gspusi und außerdem ist das Oktoberfest.“

_____

Ein Praktikant will sein Präparat abschließen: „Herr Geheimrat, ich wäre jetzt mit dem …..fertig, darf….?“ Hans Fischer (ihm zuvorkommend): „Ja, dann können Sie ja noch 30 g davon machen.“

_____

Für Radfahrer war die Toreinfahrt der Hochschule polizeilich verboten. Ein Polizist im Hinterhalt erwischt gerade einen armen Sünder und schreibt ihn auf. Hans Fischer braust mit seinem geliebten Fahrrad schnell vorbei, schickt den Labordiener auf die Straße: „Paulus, warnen Sie die Studenten!“. Eine Aufgabe so recht nach dem Herzen diese unübertrefflichen Instituts-Faktotums.

_____

B. stürmt zum Chef: „So kann’s jetzt nicht mehr weitergehen, jetzt hat schon wieder einer die ganze Kartothek durcheinander geschmissen.“
Chef: „So, so“.
B. ab ins Privatlabor. „Herr J., wer war denn an der Kartothek?“
J. „Grad vor 5 Minuten war der Chef drüber“.

_____

Im steckengebliebenene Aufzug drückt er nacheinander sämtliche Knöpfe. – „Wenn es nicht auf einmal geht, vielleicht geht’s fraktioniert.“

_____

„Wo ist denn der Oe.?“ Fragt Hans Fischer an einem regnerischen Sonntagvormittag. „Heute ist doch Sonntag, Herr Geheimrat!“
„Ja was will der denn sonst machen?“

_____

Hausgeister.
„Sagen Sie aber nichts zu der da vorn, sonst läuft sie gleich zu der da hinten und die zu der da drüben und wir haben den Spektakel.“

_____

Beim Schmelzpunkt; die heiße Flüssigkeit spritzt. „Herr Geheimrat, das war Schwefelsäure, was Ihnen auf den Kopf gespritzt ist.“
„Nein, nein das war nur Paraffinöl“ --- aber dann hört er rasch auf „Es war doch Schwefelsäure“.

_____

Laborantenspäße:
Einer hat dem anderen jeden Tag etwas ins Bier getan, Yohimbim, Chloralhydrat u. dgl. Hans Fischer, Kläger und Beklagten verwechselnd, zum Vergifteten: „Tun Sie es nicht wieder.“

_____

Im Starnberger Schwimmbad überrascht er einige Assistenten. „Das Wasser ist aber heute kalt“ begrüßt er sie. „Aber Herr Geheimrat, das hat doch 22o“, „Das dürfen Sie nicht glauben, alle öffentlichen Thermometer gehen falsch.“

_____

„Was destillieren Sie denn da?“ „Ja, ja, Lösungsmittel.“- „Schenken Sie mir mal was davon ein, ich wills gleich probieren.“ - - - „Das nächste Mal lassen Sie aber mehr Kühlwasser laufen.“

_____

Am Montag früh, nachdem es am Samstag gegossen hatte, fragt er einen nach dem anderen: „Wo waren Sie denn gestern?“Wir waren nicht zum Schilaufen, weil es so hoffnungslos aussah.“
„Ha, ha, ha! Ich sage Ihnen, die Stocker-Abfahrt war phänomenal, das müssen Sie möglichst schnell nachholen.“

_____

„Wo ist denn der W.?“ – „?“ – „Gehen Sie doch mal ins <Weiße Kreuz> und fragen Sie ihn, ob er nicht herüberkommen kann oder ob es ihm lieber wäre, wenn ich ihn drüben aufsuche!“.

_____

Auf dem Bahnsteig trifft er seinen Doktoranden J. mit Frau.
Hans Fischer: „Gut, dass ich Sie treffe, Sie könnten einmal …… und lassen Sie die Substanz von Herrn Stern vermessen und ….“
Der Zug setzt sich in Bewegung, Hans Fischer springt in letzter Sekunde auf.

_____

Der Doktorand zeigt auf dem Uhrglas einige mühsam isolierte Kriställchen; Hans Fischer leckt sie weg.“Es ist doch keine Bernsteinsäure“.

_____

„Die Rötung der Haut bei Kutschern und Bierfahrern kommt vom Porphyrin-Gehalt des Bieres, das ist einfach eine schwache Sensibilisierung.“

_____

„Wissen Sie, wenn die Sache so aussieht, ist es meistens Mist.“

_____

Als der Chlorophyll-Stoffwechsel der Seidenraupen bearbeitet wurden, kam aus Frankreich ein Paket an.
Frau H. „Da fragt ein Herr vom Zollamt: was ist denn das ? <ropencot> ?“- „Wo kommt’s denn her?“ – „von Jean Roche aus Lyon” – „Sagen Sie ihm das braucht man nicht französisch auszusprechen, das ist <Raupensch…..>„.

_____

Duftiges.
Hans Fischer bedankte sich in einer Veröffentlichung ergebenst für die Erlaubnis, 1005 Stühle in einem unbenutzten Fabrikraum verarbeiten zu dürfen. Damals soll er einmal aus der Trambahn an die Luft gesetzt worden sein.

Noch Schlimmerers hatte L. und G. erduldet, als sie Ballons mit faulem Blut verarbeiteten; wochenlang war man nicht gesellschaftfähig.

_____

Was wird aus dem Bilirubin der Galle? „Haben Sie schon einmal probiert, wie bitter die schmeckt? Brr! – Aber in so einer Klinik gibt es immer Patienten, denen nicht viel fehlt. Wenn Sie so einem homo rusticus ein paar Maß Bier versprechen, was glauben Sie, wie schnell der 1/2 l Galle drunten hat?“

_____
Muschel-Porphyrin.
Die größte Menge fand sich in einem Sammlungsstück, dessen Provenienz von einem Zoologen als persischer Meerbusen lokalisiert wurde. Wie kann man die erhalten? Einer seiner Mitarbeiter, ein Angehöriger des Jesuitenordens, lässt seine Beziehungen spielen, ein großer Sack voll Muscheln ist das Ergebnis.

_____

Rinder-Gallensteine sind teuer, und Hans Fischer hat seine Verbindungen, um sie zu erhalten. Sie sind ein Handelsartikel, weil sie in der chinesischen Apotheke als Medikament und auch als Amulett benützt werden; die müssen aber schön geformt sein. Hans Fischer hatte ein Abkommen mit der Exportfirma; für ganze Steine erhielt er doppelt so viel zerbrochene und Pfeifen, das sind röhrenförmige Steine; für beide Teile ein glänzendes Geschäft.

Wie sehen die Hühner aus, wenn man Eiern Porphyrin injiziert?
Es gab nur barbarische Düfte.

Wie kommt man in den Besitz von Möweneierschalen, die mit Protoporphyrin gesprenkelt sind? Im Biergarten an der Ostsee gabe es bei Pauken und Trompeten ein großes Möweneier-Essen, billig wie nie und gerne lieferte man die Schalen ab. Hans Fischer zahlte die Zeche.

Bei jedem erreichbaren Vieh wurde untersucht, was mit dem Hämin und Chlorophyll geschieht.
Ausgerüstet mit 2 Flaschen (weit- und enghalsig) kommt Paulus zurück vom Zirkus Krone.
„Jetzt hab i den ganzen Vormittag mitn Aufseher am Löwenkäfig g'wart, aba moanens vielleicht, oana hätt mögn?" Auch vor dem Assistenten H. hat der Löwe keinen Respekt gehabt. Wie er seine Flasche hinhält, hat ihn der Löwe scharf anvisiert, die Flasche blieb leer. Wer kann sich schon rühmen, von einem Löwen angefeuchtet worden zu sein.

Assistenten als Rohstoffquelle.
Die Absicht, das Schicksal bestimmter Nahrungsmittel auf dem Weg alles Irdischen zu verrfolgen, führte zu den schönsten Versuchsanordnungen. – Nachdem H. tagein-tagaus Fische verzehrt hat, einmal gekocht, dann gebraten und nur mit Schaudern daran denkt, sagt Hans Fischer am Spektroskop: „Sie müssen aber noch viele Fische essen!" – Jetzt durfte der gute Adi nur Spinat essen, dann wochenlang kein grünes Blättchen anrühren und nun mußte er sich 8 Tage lang nur von Täubchen ernähren.
- Da wurde eine Schar hungriger Blutegel ungarischer Nationalität auf Assistenten-Unterarme losgelassen , aber nicht um antike Heilmethoden zu praktizieren, sondern um festzustellen, wie sie im Lauf der Zeit Hämin verarbeiten.

Hans Fischer steht unschlüsig vor dem Privatlabor, sagt zu einem gerade vorbeigehenden Assistenten: „Da arbeitet der…..mit seiner Laborantin, gehen Sie mal zuerst hinein, besser stören Sie die beiden, als wenn ich hereinplatze."

M. hat am Wintersonntag abends nach langer Bemühung ein Chlorophyllderivat endlich in prachtvollen Kristallen unter dem Mikroskop. Hans Fischer steht plötzlich daneben, „Lassen Sie mal sehen! Wunderschön…..war die Aussicht vom Brauneck."

S. und F. photographieren am Sonntag Abend ihre Kristalle, Schritte nähern sich der Dunkelkammer. „Draußenbleiben!“ – „Halt!!!“ – „Raus, Hergottsakrament!!!“ – sanfter: „Entschuldigen Sie, Herr Geheimrat.“ – „Oh bitte, bitte“

_____

S. hat am Stativ einen Kolben hängen mit der Aufschrift < Argon >.
Chef eines Tages: „Was machen Sie denn mit dem Argon?“
S. grinst: „Da sind schon mehrere darauf reingefallen.“

_____

Bei der Besprechung mit Hans Fischer fliegen plötzlich 2 Motten auf. „Schnell, fangen sie die, ich die andere.“

_____

M. und S. arbeiten seufzend noch am Sonntag Abend an der Fertigstellung der Publikation.
Der Chef erscheint: „Was gibt’s Neues“ – Schaut durch das Mikroskop – „Fabelhaftes Wetter heute auf dem Wendelstein --- das scheint mir eher ein gesprungener Lack zu sein – übrigens mit dem Schnee ist’s noch nicht weit her --- wir werden ja sehen – fabelhaft gezogen hat er heute, der Ford.“

_____

„Gehen Sie mal zur…, zur… künfigen Frau von dem X.“

_____

„Herr Y. gehen Sie doch mal in den Schüttelraum. Aber klopfen Sie, die zwei sind nicht gern gestört --- und schauen Sie nach der Hydrierung!“

_____

Man wollte den herannahenden H. Fischer gerade einmal nicht im Labor haben.
Beratung: er wurde eingeschlossen in der Retirade.
Als das Poltern beängstigend wurde, schlich einer hin – aufgesperrt und davon. Er war doch flinker und konnte nicht mehr identifiziert werden.

_____

Gelegentlich der Fahrt zur Wiener Tagung klagt U-Beppi bewegt, dass er so unter dem Föhn zu leiden habe. Hans Fischer hört zu und sagt versöhnlich lächelnd: „Ich war doch auch in Innsbruck und habe nie etwas davon gemerkt; wissen Sie, die Österreicher sind halt faul!“ Aus Rach aber führte der Österreicher Beppi Statistik über Barometerstand und Laune des Chefs und fand eine klare Parallelbeziehung.

---

Nach Doktor-Prüfungen war es üblich, den Kandidaten zu ehren mit einer Tafel auf dem Arbeitsplatz, geschmückt mit der bildlichen Darstellung seiner Schandtaten, einer Batterie Bierflaschen und einer dampfenden Schüssel voll Würsten. Das gabe manchmal Scherben und Hans Fischer verbot es. In Zukunft war das Institut dann auffällig leer, bis Hans Fischer einmal vor der nicht ganz geschlossenen Eisentür zum Röhrenkeller laute Reden und Schreie vernahm. „Geheimrat Paulus“, der die Vorbereitungen besorgt hatte, führte das große Messer und feierte „seinen“ Schüler in donnernder Rede. Lachend stieg Hans Fischer hinab ins spätlich erleuchtete Verließ und ließ sich künftig gerne zu den Katakombenfesten einladen.

---

Ansischtskarten von der anderen Seite des Globus mit der Aufschrift „An den königlich bayerischen Brotzeitmacher Paulus in Deutschland“ wurden von den erfahrenen Postleuten richtig zugestellt.

---

„Ja das war noch eine Chemie, wie wir den Petry in der Reißen hatten, da ist mancher blaß und grün geworden, aber das Chlorophyll…“ – „Paulus reden Sie keine Blödsinn.“

---

Zur Feier der 20.000 Mirkoanalyse wurde im Trockenschrank eine Torte gebacken. Paulus: „Endlich wird hier mal was Bessres gekocht.“

---

Als er mir die Aufgabe stellte, die Porphyrin-Isomerien unabhängig abzuleiten und ich eine übersehen hatte, konnte er sich diebisch darüber freuen. „Ha, ha, ha!“

---

Aus Kneip-Zeitungen.

Hans Fischers Arbeitszimmer. Das Interessanteste in diesem Raum sind jedoch zweifellos die hohen gelben Schränke. Wenn ihre Türen geöffnet werden, offenbart sich dem Besucher eine Pracht, gegen die alle Kostbarkeiten Indiens wie Kitsch eines Raffke anmuten. In allen

Farben glitzern und gleißen hier in ganz ungeheuren Mengen die herrlichsten Porphyrine, Methen und andere Edelsteine. Droht dem Institut eine Finanzkrise, so werden alle diese Kostbarkeiten zu einer Musterkollektion vereinigt. Mit dem kompletten Musterkoffer unter dem Arm begibt sich dann der Direkektor auf Reisen. In allen größeren Städten des In- und Auslandes werden diese Kostbarkeiten ausgestellt und gegen hohe Eintrittsgebühren dem staunenden Volk erklärt.

---

Wie wir soeben erfahren, soll im S.S. 1931 an der TH München ein Lehrstuhl für allgemeine pathologische Parteipolitik errichtet werden. Die neue Abteilung wird Herrn Prof. Gerhart übertragen.

---

Ob wohl das Porphyrin färbt so
Schön rot des Pavians Popo?

---

50 Jahrfeier der Münchner Chemischen Gesellschaft.

…
„So geht er durch die Räume hin
„Hundert Versuche schon im Sinn,
„Kaum zehn davon verwirklicht werden.
„Von zehn gehn zwei,
„Das ist dem Fischer einerlei
„Und ehe zweie fertig wären
„Sieht man ihn zwanzig neu gebären.“
…

---

„Wenn das Labor 1 die Zeitung gemacht hätte, wäre sie viel besser geworden!!“

Das Labor 2 dem Labor 1 in Stammbuch:

Ihr „wäret“ und „hättet“ und „wennet“
In grauester Theorie!
An euren Plänen und Träumen
Gezweifelt haben wir nie!

Wir haben und taten und streben
Mit fröhlichem, heiterem Sinn!
Wir steh’n mit zwei Füßen im Leben
Und mitten im Fasching drin!

Daß ihr aus Wolken phantastischer Träume

Aus nebligen Plänen in irdischer Räume
Euch wieder errettet, wenn auch mit Schmerzen
Das wünschet in Freundschaft von Herzen
Das Labor der Praktiker, Täter und Männer
Dem Labore der „Wärer“ und „Hätter“ und „Wenner“!

_____

„Die hätten mich gerne zum Rektor machen wollen; da wäre ich ja nicht mehr zum Arbeiten gekommen. Und schaun Sie sich einmal den Z. an, was der in den zwei Jahren einen Bauch bekommen hat – von all den Festessen, die er hat mitmachen müssen!“

_____

Hans Fischer kommt ganz geknickt, nachdem man ihm einen Antrag niedergestimmt hat:
„…so was…!; … wie kann man nur so…!; na ja! 50 Professoren – 50 Meinungen. Mit denen kann man nichts Vernünftiges anfagen!“

_____

„Herr Geheimrat! Sehen Sie mal die Annonce! da drucken die einen Abschnitt aus einer Arbeit vom X, was im Malzkaffee alles drin steckt. Der schreibt doch sonst nicht so läppisches Zeug.“ – „Hm! Damit verdient er viel Geld!“

_____

Hans Fischer und Th. Bucherer unterhalten sich, als es keinen Kaffee mehr gibt, was man tut, um sich frisch zu erhalten.
Hans Fischer: „Ich nehme Koffein-Tabletten“. Bucherer: „Ich dusche mich recht oft kalt.“ Am nächsten Tag hatte Hans Fischer einen Schnupfen, Th. Bucherer Kreislaufstörungen.

_____

Mit Fritz Wrede, dem Bonvivant und Freund des Komponisten Reger, im vegetarischen Restaurant. „Eigentlich ist mir Fleisch doch lieber. In den Jahren, als ich noch in der Klinik war und keine Lust hatte, lang zu warten, brachte mir die Kellnerin meinen Kalbs- und Schweinsbraten, den sie mir reserviert hatte, wenn ich nur die Tür aufmachte.“ Dem Genießer schauderte es.—Hatte er Muse dazu, wusste Hans Fischer ein ausgesuchtes Mahl und einen guten Tropfen zu schätzen.

_____

F. Wrede erzählt Schwänke <Aus meinen gesammelten Werken>.

Am strahlenden Weihnachtstag begrüßt er auf der Promenade einen Professor und dessen Gattin „Sie führen wohl auch Ihre Weihnachtsgans spazieren, Herr Kollege?“ – „Damit haben Sie sich aber sehr beliebt gemacht!“.

_____

Ein Mitarbeiter hatte eine Stellung angenommen, wurde aber noch einige Monate zum Abschluß seiner Arbeiten zurückgehalten. Er nutzte die Zeit auch zum Studium des Arbeitsprogrammes der Firma, ließ sich von Studenten Ausgangsmaterial herstellen und konnte dann eine fertige, patentfähige Farbstoff-Synthese mitbringen. Kein Wunder, dass er schließlich bis zur Leitung des Unternehmens aufstieg.

_____

Als NS-Studentenschaft gegründet wurde, mussten natürlich auch Professoren und Studenten der Chemie mit deren Weisheit beglückt werden. Nachdem er sie gebührend hat warten lassen, fordert ihr uniformierter Wortführer in zackiger Rede: „Die wissenschatliche Geminschaftsarbeit!!“. Von den lachenden chemischen Kollegen musste er sich belehren lassen, so etwas hätte man schon längst und zog wütend ab. Hans Fischer strahlte über das ganze Gesicht.

_____

Der Propagandist.
„--- Wo doch unser Führer so tierlieb ist! Schauen Sie mal das Bild mit dem Hund! Aber der Wieland lässt Schulkinder Schmetterlinge fangen und der Fischer hat Mäuse in Massen umgebracht!“. ---- „Das Pflaster? Das ist von der letzten Saalschlacht mit der Kommune: Alle sollen sie verrecken!“

_____

Supernazi R. von der Hochschulverwaltung (nach der Röhm-Affaire): „Mit den Herrn von der Chemie werden wir abrechnen, mir graut’s nicht, in Blut zu waten.“

_____

Hans Fischer hat sich bei K. Hitlers <Mein Kampf> geliehen.
„Herr Geheimrat, was Sie unbedingt lesen müssen, habe ich rot angestrichen.“ --- „Gar so schlimm ist das aber doch nicht.“ K. zu Hans Fischer: „Das Volk ist schon am Anfang darauf hereingefallen; die Intelligenz, wie mir scheint, jetzt nach 5 Jahren.“

_____

SA-Mann, der im braunen Haus ein- und ausging, zu Hans Fischer: „Wenn Sie so weitermachen, können wir Sie nicht mehr halten.“

---

Sch. geht aus äußeren Gründen völlig unvorbereitet ins Vorexamen und fordert Hans Fischer auf, ihn gar nicht erst zu prüfen, sondern gleich durchfallen zu lassen.“So was schenkt man nicht her, Sie werden doch einen alten Herrn haben, der Ihnen ein Attest schreibt, kommen Sie nach 14 Tagen wieder.“Als er dann eine halbe Stunde geprüft hat, fragt er ganz unvermittel“Wissen Sie, was das rote Nordlicht (1935) von neulich bedeutet?“ --- „Das war das Schlusslicht vom Dritten Reich. – Ha, ha, ha!“

---

Hans Fischer ringt mit einem Studentenvertreter von der hässlichen Sorte um das Stipendium für eine Studentin.“Die sollen heiraten und unserem Führer Kinder schenken!“ – „Ja kennen Sie sie denn? Dann gehen Sie mal ins Labor; gleich am zweiten Arbeitstisch; sie ist immer da.“ --- Wir geben’s ihr“.

---

1938 erschien in der berüchtigten SS-Zeitung <Das schwarze Korps> ein Artikel <Weiße Juden>, worin bekannte Physiker wie Sommerfeld, Heisenberg, Schrödinger persönlich herabgewürdigt wurden. Dieser Artikel wurde in wissenschaftlichen Kreisen als Vorbote für üble Repressalien angesehen, genauso wie die Ausstellung <Der ewige Jude>, worin sogar Leute wie Otto Hahn angegriffen wurden. Danach erschien im <Schwarzen Korps> noch ein Artikel, worin die alten Geheimräte aufgefordert wurden, sich der neuen Zeit anzupassen. In der Vorlesung zeigte Hans Fischer die Zeitung vor und sagte: „Meine Herren, ich bin der Herr Geheimrat; wir fahren fort!“

---

Ein strammer SA-Mann erklärte: „Ein paar melkende Kühe wie den Fischer, Wieland und Windaus halten wir uns schon, aber zu sagen haben sie nichts.“

---

Hans Fischer besucht einen früheren Mitarbeiter, der sich aus politischem Anlaß ins Ausland begeben hat. Nachher findet dieser, gut versteckt, einen ansehnlichen Geldbetrag.

---

Als während des Krieges das Arbeiten mit Lösungsmitteln gefährlicher zu werden drohte, bat mich Hans Fischer, etwas Äther im Freiland-Lager unterzubringen, weil es in der Hochschule doch nicht ganz geheuer sei. Angerollt kam dann so etwa 1 Tonne Äther in Glasballons, eine seiner beliebten kleinen Untertreibungen.
Eine Brandbombe hielt dann immerhin 10 m Respekts-Abstand ein.

---

Die Assistenten bedrängen Hans Fischer, das Institut doch endlich zu evakuieren.“Mir hat doch der General der Flugabwehr gesagt, es kann nichts passieren.“ – „Woher will der das denn wissen?“ „Ich habe Chemie gelernt und weiß, was geht und was nicht, und der General hat ja hoffentlich auch seine Sache gelernt.“
Bald danach war das Institut rauchgeschwärzt und ein Trümmerhaufen.

---

H. kommt nach seiner Soldatenzeit zurück ins Institut; Hans Fischer fragt ihn in allen Einzelheiten, ob er dies und jenes Pyrrol schon gemacht habe. Er entschuldigt sich, das wisse er nicht mehr, das sei schon länger als 2 Jahre her. Hans Fischer entrüstet: „Dann werden Sie nie ein guter Chemiker.“

---

Im Krieg kommt F.K. zum Studienurlaub.
Hans Fischer an seinem 64. Geburtstag: Sie haben gerade Ihre Häuptlings-Uniform an, fahren Sie doch mal nach Weihenstephan, vielleicht kriegen wir daraufhin ein Labor.“Als er gegen Abend erfolgreich zurück ist: „Na, dann können Sie jetzt noch Ihre Prüfungen erledigen.“So geschah es, streng wie immer.
Die Weihenstephaner: „Ist das Euer Labordiener?“

---

H.: „Herr Geheimrat, wegen der Sache müssen wir aber zum Ortsgruppenleiter.“Hans Fischer missmutig: „Also los, gehen wir.“H.: „Da müssen wir aber <Heil Hitler> sagen und den Arm heben.“Hans Fischer: „Ich nicht, machen Sie das!“ Nach längerem Disput: „Ich gehe voraus und sage Heil Hitler und Sie heben dann den Arm.“

---

„Ich habe mit der Mutter ausgemacht, dass er in der Nähe der Hochschule wohnen muß, dann kann ihn der Mihm wecken, wenn er bis um 9 Uhr nicht im Labor erscheint.“Die Methode hatte Erfolg.

---

„Das Weib ist vor mir auf die Knie gefallen! Ich soll ihr helfen, damit er nicht von ihr lässt; einen Rennwagen hat sie ihm zur Verfügung gestellt. Fällt mir gar nicht ein, sie könnte ja seine Tante sein!“

---

Manch einen hat Hans Fischer noch durchgezogen, der zu scheitern drohte. Drei promovierten gemeinsam, nachdem sie zusammen 25 Semester an ihren Doktorarbeiten beschäftigt waren. Einer war durch andere Dinge zu sehr von der Arbeit abgehalten worden;

der zweite besaß zu viel Geld und spielte lieber golf oder ging auf Anstand, um einen Auerhahn zu schießen; der dritte war bienenfleißig im Labor, aber ein zu großer Freund der Musik, der lieber in seinen Partituren als in Chemiebüchern studierte; ein Tag ohne Konzert war ihm ein verlorener Tag. – Geschenkt wurde ihnen nichts.

---

X. kommt in sehr gedrückter Stimmung: „Ich will heiraten, mein Mädchen erwartet ein Kind.“ – „Da machen Sie aber zu einer Dummheit noch eine zweite.“ Am 1. des Monas sieht X. zu seinem Erstaunen, dass er statt 1/4 Assistent jetzt Voll-Assistent geworden ist.

---

Eine Mutter klagt, ihr Sohn sei kürzlich mit einem Rausch aus dem Institut heimgekehrt. Er tröstet sie: „Ich habe auch getrunken und bin doch Geheimrat geworden, da hat er immer noch Aussichten.“

---

Hans Fischer soll über die Zulassung zum Chemiestudium eines durch Kinderlähmung schwer Behinderten entscheiden. Er stellt eine 10 L-Flasche auf den Schrank „Holen Sie sie herunter“. Ohne zu zögern, schiebt der Kandidat den Tisch herbei, stellt einen Stuhl auf den Tisch, einen anderen davor und schon ist die Aufgabe gelöst. Er wurde ein ausgezeichneter Chemiker.

---

L. arbeitet immer bis spät in die Nacht hinein, erscheint aber dafür auch meist um 11 Uhr erst im Labor. „Ja können Sie nicht einmal 6 Wochen um 8 Uhr da sein?“ – Das Erziehungswerk scheint gelungen. Doch dann fragt Hans Fischer vergeblich nach ihm und erhält dann die Antwort: „Die 6 Wochen sind um.“

---

Ein ewiger Student aus dem guten alten München.

Der Huber Schorschl war ein Chemie-Beflissener wie alle anderen; 1925 hatte er es soweit gebracht, von Hans Fischer als Doktorand angenommen zu werden. Zu seinem Glück fehlte nur eines, die Diplom-Prüfung. Sie war in allen Fächern mit Anstand gelungen, aber als die organische Chemie fällig war, meldete sich das schwache Herz – 1 Semester Aufschub. „Sorgen Sie dafür, dass der Huber sich zur Prüfung einschreiben lässt“, sagt Hans Fischer ahnungsvoll zu seinen Spezln. Aber der drohende Termin hemmte die Tätigkeit im Laboratorium. Wenn er schon arbeitete, dann gewaltig; wie ihn die Freunde zum Frühschoppen verleiten wollten, kam die klassiche Antwort: „I hab koa Zeit, i doktorier grad.“ Im Prüfungszimmer, Auge in Auge mit Hans Fischer, versage das Herz noch grausamer, „I konn net!“ Und so war es auch im übernächsten Semester.“Wenn sich der Huber einmal zeigt, dann schleifen Sie ihn sofort zu mir her, ich prüfe ihn im Laborkittel, ganz egal, ob

Prüfungstermin ist oder nicht!“ sagt mir Hans Fischer. Als ich ihm das arme Opfer nach längerer Zeit dann zuführe – es hatte sich in der Zwischenzeit, dank dem guten Münchner Bier, ein ansehnliches Bäuchlein zugelegt – erlitt dieses eine gut gespielte Herzattacke – und ward nicht mehr gesehen. –Alle paar Jahre auf der Straße „I kumm nächstens“. –1946 „Eins von meine Häuser hab i durchbracht. I hab g’hört, Sie machen jetzt die Organische Chemie, da kunnt i ja mei Prüfung fertig macha, mir fehlt ja nur mehr s’Organische’- „Ja kommen Sie nur“.

_____

Allerlei Käuze im Schlepptau der Wissenschaft.

Als ein theoretisierender chemischer Dilletant eine dicke „Abhandlung“ in Fachzeitschriften nicht unterbrachte und Hans Fischer um ein Gutachten bat, nachdem er bei Willstätter bereits abgeblitzt war, übergab er mir die Sache, zusammen mit dem herrlichen Brief Willstätters, den jener als Empfehlung aufgefasst hatte; aber natürlich ohne Erfolg. Zum Schluß erschien das Elaborat als Sonderbeilage der „Münchner Neuesten Nachrichten“, aber nun erweitert, als Knalleffekt geschmückt mit einer prächtigen Porphyrin-Formel á la Picasso. Es gibt Dinge zwischen Himmel und Erde, wovon sich unsere Schulweisheit nichts träumen lässt; oh wie schön, wenn Tageszeitungen auch ein Herz für die Forschung haben! Aber es gab doch großen Ärger, als sich herausstellte, dass einer seiner Mitarbeiter dabei ein wenig Pate gestanden hatte; um ein Haar hätte er es ihm nicht verziehen. Eine zeitlang war der Autor, ein entgleister Architekt N., dann der Schrecken der Münchner chemischen und physikalischen Gesellschaften, bis der furiose Diskussionsredner oft genug an die Luft gesetzt worden war. Das war nur der schlimmste <Auch-Wissenschaftler> der ihn heimsuchte und den er mir aufgeladen hatte.

_____

Ein anderer „Theoretiker“, R., war ihm beinahe ebenbürtig, er avancierte zum chemischen Sachverständigen des Gauleiters von Bayern. „Ha, ha, dann sind die richtig bedient!“

_____

Der hartnäckigste wollte nur mit H. Fischer zu tun haben, er besaß gedruckte Visitenkarten mit dem Prädikat <Nobelpreiskandidat>.

_____

„Schauen Sie sich einmal das Patent an!“ sagt Hans Fischer etwas melancholisch. Ein würdiger alter Herr sucht einen Mitarbeiter, um in seinem kleinen Laboratorium den wichtigsten Versuch noch einmal zu wiederholen, damit man das Verfahren der Industrie anbieten kann. Bei näherer Betrachtung stellt sich heraus: in einem Kanonenofen soll eine alte Wasserstoff-Flasche, gefüllt mit Öl, geschmort werden.

_____

Hans Fischer übergibt mir zwei uralte, distinguierte Herren mit langen weißen Bärten „Vielleicht kann sich da einer etwas verdienen.“Nach längerer Wechselrede, wobei einer den

Satz des anderen vollendet, ist das Problem erklärt. <Wenn man Butan darstellt, einmal aus 2 Äthylresten und dann aus Propyl und Methyl, so müssen die beiden Butane doch verschieden sein>.
Man will Geld springen lassen zur Untersuchung dieser großen Idee, aber nur dieser Idee.

Es war wirklich sehr schwer nicht zu sagen, die beiden Butan müssten einander noch viel ähnlicher sein als eineiige Zwillinge.
Sie konnten es nicht fassen, dass Atome kein Erinnerungsvermögen haben.

# 22. Liste der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

A = Liebigs Annalen der Chemie
B = Chemische Berichte
H = Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie

| | | |
|---|---|---|
| 1.) | H. Fischer<br>Beiträge zur Kenntnis der 4-Oxy-1,2-toluylsäure. | Dissertation (1904)<br>Universität Marburg |
| 1a) | Theodor Zincke und H. Fischer<br>Untersuchungen über Oxytoluylsäuren.<br>I. Mittig. Über 4-Oxy-l, 2-toluylsäure. | A. 350, 247 (1906) |
| 2.) | H. Fischer<br>Zur Kenntnis des carcinomatösen Mageninhalts. | Dissertation<br>München<br>Universität (1908) |
| 2a) | H. Fischer<br>Zur Kenntnis des carcinomatösen Mageninhalts. | D. Arch. f. klin. Med.<br>93, 98 (1908) |
| 3.) | H. Fischer<br>Notiz zum optischen Verhalten des Tryptophans. | H. 55, 74 (1908) |
| 4.) | H. Fischer<br>Zur Kenntnis der Pepsinverdauung. | D. Arch. f. klin. Med.<br>94, 457 (1908) |
| 5.) | Otto Neubauer u. H. Fischer<br>Über das Vorkommen eines peptidspaltenden Fermentes im carcinomatösen Mageninhalt und seine diagnostische Bedeutung. | D. Arch. f. klin. Med.<br>97, 499 (1909) |
| 6.) | H. Fischer<br>Zur Frage der Bindung der Purinbasen<br>im Nucleinsäuremolekül. | H. 60, 70 (1909) |
| 7.) | H. Fischer<br>d-Leucyl-1-tryptophan. | B. 42, 4320 (1909) |
| 8.) | H. Fischer<br>Notiz zum Verhalten des d-Leucyl-1tryptophans gegen autolytische Fermente. | B. 43, 1963 (1910) |
| 9.) | Otto Neubauer u. H. Fischer<br>Beiträge zur Kenntnis der Leberfunktionen. | H. 67 230 (1910) |
| 10.) | Emil Fischer u. H. Fischer<br>Über einige Derivate des Milchzuckers und der Maltose und über 2 neue Glukoside. | B. 43, 2521(1910) |
| 11.) | H. Fischer<br>Synthese des ß-Methollactosids und sein Verhalten im Organismus. | H. 70, 256 (1910) |
| 12.) | H. Fischer<br>Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe. I. Mittlg. | H. 73, 204 (1911) |

| | | |
|---|---|---|
| 13.) | Otto Neubauer u. H. Fischer<br>Zur Frage der Verwertbarkeit der Glyzyl-Tryptophanprobe für die Diagnose des Magenkarzinoms. | Münchner Med. Wochenschr. Nr. 13 (1911) |
| 14.) | H. Fischer und E. Bartholomäus<br>Zur Hämopyrrolfrage. | B. 44, 3313 (1911) |
| 15.) | H. Fischer und F. Meyer-Betz<br>Zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs. II. Mittlg. Über das Urobilinogen d. Urins u. das Wesen der Ehrlich“ sehen Aldehyd-Reaktion | H. 75, 232 (1911) |
| 16.) | H. Fischer und P. Meyer<br>Zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs. III. Mittlg. Über Hemibilirubin u. die bei der Oxydation des Hemibilirubins entstehenden Spaltprodukte. | H. 75, 339 (1911) |
| 17.) | H. Fischer und P. Meyer<br>Isolierung von Choleinsäure, Stearinsäure u. Cholesterin aus Rindergallensteinen. | H. 76, 95 (1911) |
| 18.) | H. Fischer u. F. Meyer-Betz<br>Berichtigung zur II. Mittlg. Zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs. | H. 76, 330 (1912) |
| 19.) | H. Fischer und E. Bartholomäus<br>Über Azofarbstoffe substituierter Pyrrole. | H. 76, 478 (1911) |
| 20.) | H. Fischer und E. Bartholomäus<br>Einwirkung von Natriumalkoholat auf Pyrrolderivate. I. Mittlg. | H. 77, 185 (1912) |
| 21.) | H. Fischer und E,. Bartholomäus<br>Erwiderung an Herrn Marchlewski. | H. 78, 420 (1912) |
| 22.) | H. Fischer und E. Bartholomäus<br>Einwirkung von Natrimalkoholat auf Pyrrolderivate. II. Mittlg. | H. 80, 6 (1912) |
| 23.) | H. Fischer und F. Meyer-Betz<br>Zur Kenntnis der Porphyrinbildung. I. Mittlg. | H. 82, 96 (1912) |
| 24.) | H. Fischer und F. Krollpfeiffer<br>Einwirkung von Phtalsäureanhydrid auf einige Pyrrolderivate. | H. 82, 266 (1912) |
| 25.) | H. Fischer und H. Röse<br>Zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs. IV. Mittlg. | H. 82, 391 (1912) |
| 26.) | H. Fischer und E. Bartholomäus<br>Experimentelle Studien über die Konstitution des Blut- u. Gallenfarbstoffs. | H. 83, 50 (1913) |
| 27.) | H. Fischer<br>Bemerkung zu der Publikation W. Küsters „ Beiträge zur Kenntnis des Bilirubins und Hämins“. | H. 83, 170 (1913) |

| | | |
|---|---|---|
| 28.) | H. Fischer und E. Bartholomäus<br>Synthesen des Phyllopyrrols. Ein Beitrag zur Hämopyrrolfrage. | B. 45, 466 (1912) |
| 29.) | H. Fischer und E. Bartholomäus<br>Gewinnung von Phonopyrrolcarbonsäure aus Hämin. | B. 45, 1315 (1912) |
| 30.) | H. Fischer und H. Röse<br>Über Bilirubinsäure, ein neues Bilirubin-Abbauprodukt. | B. 45, 1579 (1912) |
| 31.) | H. Fischer und E. Bartholomäus<br>Synthesen von 2,4 – Dimethylpyrrol-5-essigsäure und 2,4 Dimethylpyrrol-5-propionsäure. | B. 45, 1919 (1912) |
| 32.) | H. Fischer und E. Bartholomäus<br>Die Lösung der Hämopyrrolfrage. | B. 45, 1979 (1912) |
| 33.) | H. Fischer und H. Rose<br>Über den Abbau des Bilirubins und der Bilirubinsäure. | B. 45, 3274 (1912) |
| 34.) | H. Fischer und F. Meyer-Betz<br>Über das Verhalten des Hemibilirubins beim Gesunden und Leberkranken. | Münchner Med. Wochenschr. Nr. 15 (1912) |
| 35.) | H. Fischer<br>Über einen einfachen (spektroskopischen) Nachweis des Hemibilirubins im pathologischen Harn. | Münchner Med. Wochenschr. Nr. 47 (1912) |
| 36.) | H. Fischer<br>Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe. | Z. Bl. f. Physiologie XXV, Nr. 23 (1912) |
| 37.) | H. Fischer<br>Über Urobilin und Bilirubin. | Habilitationsschrift Universität München (1912) |
| 38.) | H. Fischer und A. Hahn<br>Synthese des 2, 3, 4-Trimethylpyrrols und des 2, 3, 4-Trimethyl-5-äthylpyrrols. | H. 84, 254 (1913) |
| 39.) | H. Fischer, E. Bartholomäus und H. Rose<br>Zur Kenntnis der Porphyrinbildung. II. Mittlg. Über Porphyrinogen und seine Beziehungen zum Blutfarbstoff und dessen Derivaten. | H. 84, 262 (1913) |
| 40.) | H. Fischer und H. Röse<br>Einwirkung von Natriummethylat auf Bilirubinsäure, Bilirubin und Hemibilirubin. | B. 46, 439 (1913) |
| 41.) | H. Fischer und E. Bartholomäus<br>Über Porphyrinogen. Vorläufige Mittlg. | B. 46, 511 (1913) |
| 42.) | H. Fischer<br>Erwiderung auf die Bemerkungen von O. Piloty im 5. Heft dieser Berichte. | B. 46, 1574 (1913) |

| | | |
|---|---|---|
| 43.) | H. Fischer und A. Hahn<br>Über die Molekulargröße des Hämins | B. 46, 2308 (1913) |
| 44.) | H. Fischer und H. Röse<br>Über Tetrachlor-mesoporphyrin. | B. 46, 2460 (1913) |
| 45.) | H. Fischer und H. Röse<br>Einwirkung von Alkoholaten auf Hämin und seine Derivate. I. Mittlg. | H. 87, 38 (1913) |
| 46.) | H. Fischer und E. Bartholomäus<br>Experimentelle Studien über die Konstitution des Blut- und Gallefarbstoffs. II. Mittlg. | H. 87, 255 (1913) |
| 47.) | H. Fischer und H. Röse<br>Einwirkung von Alkoholaten auf Hämin und seine Derivate. II. Mittlg. Überführung von Hämin in Mesohämin | H. 88, 9 (1913) |
| 48.) | H. Fischer und H. Röse<br>Isolierung von Carotin aus Rindergallensteinen. | H. 88, 331 (1913) |
| 49.) | H. Fischer und W. Zimmermann<br>Einige Beobachtungen über Pyrrole. | H. 88, 163 (1913) |
| 49a) | H. Fischer<br>Pyrrole. (Berichtigung zu 49) | H. 91, 308 (1914) |
| 50.) | H. Fischer und H. Röse<br>Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe. V. Mittlg. Über die Konstitution der Bilirubinsäure u. des Bilirubins. | H. 89, 255 (1913) |
| 50a) | F. Meyer-Betz<br>Untersuchungen über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hämatoporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffs. | D. Arch.klin.Med. 112, 476 (1913) |
| 51.) | H. Fischer und H. Röse<br>Gewinnung der Isophonopyrrolcarbonsäure aus Hämin und eine neue Isolierungsmethode der sauren Spaltprodukte des Hämins und Bilirubins. | B. 47, 791 (1914) |
| 52.) | H. Fischer und K. Eismayer<br>Zur Kenntnis des Blutfarbstoffs. | B. 47, 1820 (1914) |
| 53.) | H. Fischer und K. Eismayer<br>Experimentelle Studien über die Konstitution des Blut- und Gallenfarbstoffs. | B. 47, 2019 (1914) |
| 54.) | H. Fischer<br>Über Mesobilirubin. | B. 47, 2330 (1914) |
| 55.) | H. Fischer<br>Notiz über Lithofellinsäure | B. 47, 2728 (1914) |

| | | |
|---|---|---|
| 56.) | H. Fischer (J. Bäumer, K. Eismayer)<br>Bemerkung zu der Abhandlung von O. Piloty, W. Krannich und H. Will: Zur Konstitution des Blutfarbstoffs. | B. 47, 3266 (1914) |
| 57.) | H.Fischer<br>Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe. VI. Mittlg. Über Mesobilirubin und Mesobilirubinogen. | Ztschr. f. Biologie 65, 163 (1914) |
| 57a) | Amandus Hahn<br>Über die oxydative Spaltung des Hämins und das Hämopyrrol. | Ztschr. f. Biologie 64, 142 (1914) |
| 58.) | H. Fischer und A. Hahn<br>Über Brommesoporphyrin und die Reduktion von Blut- und Gallenfarbstoff bei Gegenwart von kolloidalem Palladium. | H. 91, 174 (1914) |
| 59.) | H. Fischer und H. Röse<br>Über die Destillation einiger Pyrrolcarbonsäuren. | H. 91, 184 (1914) |
| 60.) | H. Fischer<br>Bemerkung zu dem Aufsatz Dr. Charnas. Über kristallisiertes Urobilinogen aus Faeces. | Wiener Med. Wochenschr. Nr. 11 (1914) |
| 61.) | H. Fischer<br>Über Polymerisationen bei tri- und tetraalkylierten Pyrrolen. | B. 48, 401 (1915) |
| 62.) | H. Fischer<br>Über das Urinporphyris, I. Mittlg. | H. 95, 34 (1915) |
| 63.) | H. Fischer<br>Zur Kenntnis des Bilirubins. | H. 95, 78 (1915) |
| 64.) | H. Fischer<br>Zur Kenntnis der Lithofellinsäure. | B. 49, 2413 (1916) |
| 65.) | H. Fischer<br>Über das Kotporphyrin. II. Mittlg.<br>Über das Uroporphyrin. | H. 96, 148 (1915/16) |
| 66.) | H. Fischer<br>Über die Einwirkung von Brom auf einige Pyrrolderivate. | Sitz. Berichte d. Bayer. Akd. d. Wissenschaften 1915, S. 401 |
| 67.) | H. Fischer<br>Zur Kenntnis des Phylloerythrins (Bilipurpurins). | H. 96, 292 (1912) |

| | | |
|---|---|---|
| 68.) | H. Fischer und G. *A.* v. Kemnitz<br>Über die Einwirkung einiger Porphyrine auf Paramaecien. | H. 96, 309 (1916) |
| 69.) | H.Fischer<br>Über die Giftigkeit, die sensibilisierende Wirkung u. das spektroskopische Verhalten der natürlichen Porphyrine. Abbau des Urin- zum Kotporphyrin. | H. 97, 109 (1916) |
| 70.) | H. Fischer<br>Beobachtungen am frischen Harn und Kot von Porphyrinpatienten. | H. 97, 148 (1916) |
| 71.) | H. Fischer<br>Über die Konstitution des Kotporphyrins. | H. 98, 14 (1916) |
| 72.) | H.Fischer<br>Über die Konstitution des Urinporphyrins. Gewinnung einer carboxylierten Hämatinsäure aus Urinporphyrin. | H. 98, 78 (1916) |
| 73.) | H.Fischer<br>Über Porphyrinurie. | Münchner Med. Wochenschr. 63, 377 (1916) |
| 74.) | H.Fischer<br>Die natürlichen Porphyrine und ihre Bedeutung für die Pathologie. | Wiener klinische Wochenschr. Nr. 32 (1916) |
| 75.) | H. Fischer<br>Über Blut- und Gallenfarbstoff. | Ergebnisse d. Physiologie 15, S. 185 (1916) |
| 75a) | Nachtrag | S. 791 |
| 76.) | H.Fischer<br>Notiz zur Pregl'schen Mikrostickstoffbestimmung. | B. 51, 1322 (1918) |
| 77.) | H. Fischer und V. Luckmann<br>Über Eisensalze der Dipyrrylphenylmethanfarbstoffe und über Triphenylpyrrylmethane. | H. 115, 77 (1921) |
| 78.) | H. Fischer und H. Barrenscheen<br>Über Azofarbstoffe des Bilirubins. I. Vorl. Mittlg. | H. 115, 94 (1921) |
| 79.) | H. Fischer und W. Zerweck<br>Zur Kenntnis der Pyrrole. I. Mittlg.<br>Über Pyrrolaldehyde. | B. 55, 1942 (1922) |
| 80.) | H. Fischer und W. Zerweck<br>Zur Kenntnis der Pyrrole. II. Mittlg. Nitrierung von substituierten Pyrrolen. | B. 35, 1949(1922) |
| 81.) | H. Fischer und M. Kaan<br>Über Eisensalze der Dipyrrylphenylmethanfarbstoffe und über Triphenylpyrrylmethane. | H. 120, 267(1922) |
| 82.) | H. Fischer und M. Herrmann<br>Einige Beobachtungen über Pyrrole und Oxypyrrole. | H. 122, 1(1922) |

| | | |
|---|---|---|
| 83.) | H. Fischer, K. Schneller und W. Zerweck<br>Zur Kenntnis der Pyrrole. III. Mittlg.<br>Über Ketone, Ketonsäureester und Ketonsäurenitrile substituierter Pyrrole. | B. 55, 2390 (1922) |
| 84. ) | H. Fischer und F. Reindel<br>Über Hämatoidin. | Münchner Med. Wochenschr. 69, 1451 (1922) |
| 85.) | H. Fischer und F. Rothweiler<br>Über die katalytische Hydrierung von alkyl- substituierten Pyrrolazofarbstoffen. I. Mittlg. | B. 56, 512(1923) |
| 86.) | H. Fischer und W. Zerweck<br>Zur Kenntnis der Pyrrole. IV. Mittlg. Über Pyrrolaldehyde (II) und über Pyrrolnitrile. | B. 56, 519(1923) |
| 87.) | H. Fischer, B. Weiss und M. Schubert<br>Einige Umsetzungen des *2,* 4-Dimethylpyrrols. | B. 56, 1194(1923) |
| 88.) | H. Fischer und M. Schubert<br>Synthetische Versuche mit Blutfarbstoffspaltprodukten und Komplexsalzbildung bei Dipyrrylmethenen. I. Mittlg. | *B. 56,* 1202(1923) |
| 89.) | H. Fischer und F. Reindel<br>Über Hämatoidin. | H. 127, 299(1923) |
| 90.) | H. Fischer und G. Niemann<br>Zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs. 7. Mittlg. | H. 127, 317(1923) |
| 91.) | H. Fischer und E. Loy<br>Synthetische Versuche über die Konstitution des Gallenfarbstoffs. I. Mittlg. | H. 128, 59(1923) |
| 92.) | H. Fischer und O. Schaumann<br>Zur Kenntnis der natürlichen<br>Porphyrine. I. Über das Porphyrin der Eisenia Foetida. | H. 128, 162(1923) |
| 93.) | H. Fischer und J. Hilger<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. II. Über das Turacin | H. 128, 167(1923) |
| 94.) | H. Fischer und K. Schneller<br>Beitrag zur Kenntnis des Blutfarbstoffs. I. Mittlg. | H. 128, 230(1923) |
| 95.) | H. Fischer und K. Schneller<br>Über einige Pyrrolderivate. | H. 128, 240 (1923) |
| 96.) | H. Fischer und K. Schneller<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. III. Über exogene Porphyrinbildung und Ausscheidung | H. 130, 302 (1923) |
| 97.) | H. Fischer und K. Pistor<br>Triindolylmethane, sowie Aldehyde, Ketone, Ketonsäureester und Ketonsäurenitrile substituierter Indole. | B. 56, 2313 (1923) |
| 97a) | Berichtigung (zu 97) | B. 57, 356 (1924) |

| | | |
|---|---|---|
| 98.) | H. Fischer und H. Ammann<br>Einige Umsetzungen des 2,4 –Dimethyl-3-acetylpyrrols und über Tripyrrylmethane (I) | B. 56, 2319 (1923) |
| 99.) | H. Fischer und K. Smeykal<br>Einige neue am Stickstoff substituierte Pyrrolaldehyde und über Oxindolaldehyde. | B. 56, 2368 (1923) |
| 100.) | H. Fischer und M. Schubert<br>Über Tetrapyrryläthane (I). | B. 56, 2379 (1923) |
| 101.) | H. Fischer und H. Scheyer<br>Einwirkung von Brom auf substituierte Pyrrole und Synthese in α-Stellung bromierter Dipyrrylmethen-Farbstoffe. | A. 434, 237 (1923) |
| 102.) | H. Fischer und F. Kögl<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. (IV). Über das Oophyrin. | H. 131, 241 (1923) |
| 103.) | H. Fischer und W. Zerweck<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. V. Mittlg. Über Koproporphyrin im Harn und Serum unter normalen und pahtologischen Bedingungen. | H. 132, 12 (1923) |
| 104.) | H. Fischer und J. Müller<br>Synthetische Versuche über die Konstitution des Gallenfarbstoffs. II. | H.132, 72 (1923) |
| 104a) | Joachim Müller<br>Nachtrag zu: Synthetische Versuche über die Konstitution des Gallenfarbstoffs. II. | H. 135, 108 (1924) |
| 105.) | H. Fischer und F. Kögl<br>Einige Umsetzungen der Acetbrommaltose. | A. 436, 219 (1923) |
| 106.) | H.Fischer<br>Heterocyklische Verbindungen IV. Farbstoffe mit Pyrrolkernen. | Handbuch d. Biochemie<br>Bd. I, 351 (1923) |
| 107.) | H.Fischer<br>Über Porphyrinurie und natürliche Porphyrine. | Münchner Med. Wochenschr. 70<br>D, 1143 (1923) |
| 108.) | H. Fischer und K. Smeykal<br>Zur Kenntnis der Di- ß -pyrrylmethene. (I). | B. 57, 544 (1924) |
| 109.) | H. Fischer und B. Weiss<br>Synthese der Kryptopyrrolcarbonsäure. | B. 57, 602 (1924) |
| 110.) | H. Fischer und M. Schubert<br>Synthetische Versuche mit Blutfarbstoff- Spaltprodukten und Komplexsalzbildung bei Dipyrrylmethenen. (II). | B.57, 610 (1924) |
| 111.) | H. Fischer und C.Nenitzescu<br>Synthesen der Phyllopyrrolcarbonsäure. | A. 439, 175 (1924) |

| | | |
|---|---|---|
| 112.) | H. Fischer und H. Scheyer<br>Einwirkung von Halogen auf substituierte Pyrrole; Dipyrryläthan und Synthese eines Farbstoffs aus vier Pyrrolkernen (II). | A. 439, 185 (1924) |
| 113.) | H. Fischer und M. Heyse<br>Über Tripyrrylmethane. | A. 439, 246 (1924) |
| 114.) | H. Fischer und K. Schneller<br>Zur Kenntnis der natürlichen Poryphyrine. VI.Mittlg. Über die Verarbeitung der Porphyrine in Organen. Nachweis eines Porphyrins in der Hefe. | H. 135, 253 (1924) |
| 115.) | H. Fischer und W. Zerweck<br>Über den Harnfarbstoff bei normalen und pahtologischen Verhältnissen und seine lichtschützenden Wirkung. Zugleich einige Beiträge zur Kenntnis der Porphyrinurie. | H. 137, 176 (1924) |
| 116.) | H. Fischer und W. Zerweck<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. VII. Mittlg. Über Uroporphyrinogen-hepta-methylester und eine neue Überführung von Uro- in Koproporphyrin. | H. 137, 242 (1924) |
| 117.) | H. Fischer und G. Niemann<br>Zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs (VIII). Mesobiliviolin, Mesobiliviolinogen und die Kondensation von Mesobilirubinogen mit Aldehyden unter Bildung von neuen Spaltprodukten. | H. 137, 293 (1924) |
| 118.) | H. Fischer und J. Hilger<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. VIII. Mittlg. Über das Vorkommen von Uroporphyrin bei den Turacusvögeln und über den Nachweis von Koproporphyrin in der Hefe. | H. 138, 49 (1924) |
| 119.) | H. Fischer und F. Kögl<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. IX. Mittlg. Über Ooporphyrin aus Kiebitzeierschalen und seine Beziehungen zum Blutfarbstoff. | H. 138, 262 (1924) |
| 120.) | H. Fischer und J. Hilger<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. X. Mittig. Über Blutfarbstoff in der Hefe; Nachweis von Porphyrin in Pflanzen. | H. 138, 288 (1924) |
| 121.) | H. Fischer<br>Bemerkung zu der Abhandlung von Schumm und Papendieck Bd. 136, Heft 5 und 6 | H. 138, 307 (1924) |
| 122.) | H. Fischer, H. Kämmerer und A. Kühner<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XI. Mittlg. | H. 139, 108 (1924) |
| 123.) | H. Fischer und H. Fink<br>Über Koproporphyrinsynthese durch Hefe und ihre Beeinflussung. (I. Mittlg. ) | H. 140, 57 (1924) |

| | | |
|---|---|---|
| 124.) | H. Fischer und J. Hilger<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XII. Mittlg.<br>Ätioporphyrin aus Uroporphyrin | H. 140, 223 (1924) |
| 125.) | H.Fischer<br>Über den Dualismus des Blutfarbstoffs und über Porphyrine. | Strahlentherapie<br>18, 185 (1924) |
| 125a) | H.Fischer<br>*A* propósito de algunas porfirinas | Revista Médica<br>Nr. 12 (1924) |
| 126.) | H. Fischer und J. Klarer<br>Synthese der Xanthopyrrolcarbonsäure. | A. 442, l (1925) |
| 127.) | H. Fischer und R. Müller<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XIII. Mittlg.<br>Überführung von Hämoporphyrin in Mesoporphyrin und dessen Abbau zum Ätioporphyrin. | H. 142, 120 (1925) |
| 128.) | H. Fischer und F. Lindner<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XIV. Mittlg. Über Ooporphyrin und seine Überführung in den Ester des Hämins. | H. 142, 141 (1925) |
| 129.) | H. Fischer und R. Müller<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XV. Mittlg. Über die Tetramethylhämatoporphyrinester und ihre Überführung in Ooporphyrinester. | H. 142, 155 (1925) |
| 130.) | H. Fischer und H. Hilmer<br>Zur Kenntnis des Phylloerythrins. Bemerkungen zur Abhandlung Dr. Kémeris: Über einen neuen porphyrinartigen Bestandteil normaler menschlicher Faeces. | H. 143, 1 (1925) |
| 131.) | H. Fischer und C. Nenitzescu<br>Einwirkung von Formaldehyd u. substituierten Alkoholen auf Pyrrolderivate u. eine neue Synthese der Kryptopyrrolcarbonsäure. | A. 443, 113 (1925) |
| 132.) | H. Fischer und H. Beller<br>Synthese eines Tetrapyrryläthylens und einiger derivate des 2,3-Dimethylpyrrols. | A. 444, 238 (1925) |
| 133.) | H. Fischer und H. Fink<br>Über Koproporphyrinsynthese der Hefe und ihre Beeinflussung.(II.) | H. 144, 101 (1925) |
| 134.) | H. Fischer und F. Lindner<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XVI. Mittlg. Über Kämmerers Porphyrin. | H. 145, 202 (1925) |
| 135.) | H. Fischer und C.Nenitzescu<br>Synthese der carboxylierten Kryptopyrrolcarbonsäure und einiger Methene, zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Ehrlich' schen Dimethylamidobenzaldehydreaktion. | H. 145, 295 (1925) |

| | | |
|---|---|---|
| 136. ) | H. Fischer und G. Niemann<br>Zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs (IX). | H. 146, 196 (1925) |
| 136a) | Georg Niemann<br>Der Absorptionskoeffizient des Mesobilirubinogens und des Koproporphyrins sowie über einige Spektralerscheinungen der Poryphyrine. | H. 146, 181 (1925) |
| 137.) | H. Fischer und R. Müller<br>Über Quecksilber- und Arsenverbindungen einiger Pyrrole (I). | H. 148, 155 (1925) |
| 138.) | H. Fischer und J. Hilger<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XVII. Mittlg. Neue Überführung von Uro- in Koproporphyrin und über einige Derivate dieser Porphyrine. | H. 149, 65 (1925) |
| 139.) | H. Fischer, H. Hilmer, F. Lindner u. B. Pützer<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XVIII. Mittlg. Chemische Befunde bei einem Fall von Porphyrinurie (Petry). | H. 150, 44 (1925) |
| 140.) | H. Fischer und H. Fink<br>Über Koproporphyrinsynthese durch Hefe und ihre Beeinflussung. (III. Mittlg. ) Koproporphyrinester aus Reinkulturen von Saccharomyces anamensis. | H. 150, 243 (1925) |
| 141.) | H. Fischer und B. Walach<br>Synthese des 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-3-vinylpyrrols und seine Überführung in Krypotpyrrol. | B. 58, 2818 (1925) |
| 142.) | H. Fischer<br>Über Blutfarbstoff und einige Porphyrine. | Zs. f. angewandte Chemie 38, 981 (1925) |
| 143.) | H. Fischer und A. Stern<br>Über substituierte Pyrrolalkohole, Pyrrolthioaldehyde und ein Pyrrylamin. | A. 446, 229 (1926) |
| 144.) | H. Fischer und A. Treibs<br>Beitrag zur Kenntnis des Cholesterins. | A. 446, 241 (1926) |
| 145.) | H. Fischer und B. Walach<br>Synthese der 2,4-Dimethyl-5-äthylpyrrol-3-propionsäure. | A. 447, 38 (1926) |
| 146.) | H. Fischer und J. Klarer<br>Synthese des Tetra- [2-äthyl-3-propionyl-4-methylpyrryl] -äthylens, der Xanthopyrrolcarbonsäure und Umsetzung einiger Pyrrole. | A. 447, 48 (1926) |
| 147.) | H. Fischer und P. Halbig<br>Synthese α-freier Dipyrryläthane-methene, Pyrrolaldehyde und über Dialdehyde bimolekularer Pyrrole. | A. 447, 123 (1926) |
| 148.) | H. Fischer und P.Ernst<br>Über eine neue Gewinnung von Pyrrol-? Aldehyden sowie über stabile Tripyrrylmethane. | A. 447, 139 (1926) |

| | | |
|---|---|---|
| 149.) | H. Fischer<br>Bemerkung zur III. Mittlg, über Koproporphyrinsynthese und ihre Beeinflussung. | H. 152, 144 (1926) |
| 150.) | H. Fischer und J. Postowsky<br>Bestimmung des „aktiven Wasserstoffs“ im Hämin und Bilirubin, einigen ihrer Derivate und in Pyrrolen. | H. 152, 300 (1926) |
| 151.) | H. Fischer und P. Ernst<br>Einwirkung von Pyridin und Bromcyan auf einige Pyrrole. | B. 59, 138 (1926) |
| 152.) | H. Fischer und F. Lindner<br>Über den Umbau des Blutfarbstoffs durch Hefe. | H. 153, 54 (1926) |
| 153.) | H. Fischer und H. Hilmer<br>Über Koproporphyrin-Synthese durch Hefe und ihre Beeinflussung. | H. 153, 167 (1926) |
| 154.) | H. Fischer und B. Pützer<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XIX. Mittlg., Überführung von Hämin in Protoporphyrin und eine neue Darstellung von Mesoporphyrin. | H. 154, 39 (1926) |
| 155.) | H. Fischer und O. Wiedemann<br>Über einige Umsetzungen des ß-Methyl*ß'*-carbäthoxypyrrols | H. 155, 52 (1926) |
| 156.) | H. Fischer und F. Schubert<br>Über 2-Methyl-3-carbäthoxypyrrol, seine Umsetzung zu einem stabilen Tripyrrylmethan und Tetrapyrryläthan sowie weitere Synthesen. | H. 155, 72 (1926) |
| 157.) | H. Fischer<br>Bemerkung zu den Richtigstellungen Schumms. | H. 155, 96 (1926) |
| 158.) | H. Fischer und F. Schubert<br>Synthese von Pyrrolketonen nach Friedel-Crafts. | H. 155, 99 (1926) |
| 159.) | H. Fischer und J. Klarer<br>Synthese des Ätioporphyrins, Ätiohämins und Ätiophyllins. V. Mittlg. Über halogenierte Pyrrole und Porphyrinsynthesen. I | A. 448, 178 (1926) |
| 160.) | H. Fischer und P. Halbig<br>Synthese des Iso-ätioporphyrins, seines „Hämins“ und „Phyllins“. VI. Mittlg. Über halogenierte Pyrrole und Porphyrinsynthesen. II. | A. 448, 193 (1926) |
| 161.) | H. Fischer und B. Walach<br>Über 2, 3, 4-Trimethylpyrrol, seine Umsetzung zu Methenen und gebromten Methenen und über eine Synthese des ß-ß' -Dimethylpyrrols. (VII halogenierte Pyrrole) | A. 450, 109 (1926) |

| | | |
|---|---|---|
| 162.) | H. Fischer und A. Treibs<br>Über den Abbau des Blutfarbstoffs und Wiederaufbau von Porphyrinen aus Opsopyrrol und Opsopyrrolcarbonsäure. Zugl. III. Mittlg. Über Porphyrinsynthesen. | A. 450, 132 (1926) |
| 163.) | H. Fischer und P. Halbig<br>Über Iso-ätioporphyrin, sein Tetrabromderivat, seinen oxydativen und reduktiven Abbau und eine Synthese des Iso-mesoporphyrins und Opsopyrrols. IV. Mittlg. Über Porphyrinsynthesen. | A. 450, 151 (1926) |
| 164.) | H. Fischer und B. Walach<br>Synthese des Octamethylporphyrins, des Methylanalogen des Ätioporphyrins, VI. Mittlg. Über Porphyrinsynthesen. | A. 450, 164 (1926) |
| 165.) | H. Fischer und J. Klarer<br>Über Ätioporphyrin aus Kryptopyrrol und Hämopyrrol. VII. Mittlg. Über Porphyrinsynthesen. | A. 450, 181 (1926) |
| 166.) | H. Fischer und H. Andersag<br>Synthese des Kopro- und Isokoproporphyrins. VIII. Mittlg. Über Porphyrinsynthesen. | A. 450, 201 (1926) |
| 167.) | H. Fischer und F. Schwerdtel<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XX. Mittlg. Über Porphyrine in Pflanzen. | H. 159, 120 (1926) |
| 168.) | H. Fischer und F. Lindner<br>Zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs. (X). Überführung von Gallenfarbstoff und Bilirubinsäure in Mesoporphyrin. Gewinnung von Hämopyrrol aus Mesobilirubinogen. Zugl. V. Mittlg. Über Porphyrinsynthesen. | H. 161, 1 (1926) |
| 169. ) | H. Fischer und F. Lindner<br>Zur Kenntnis der natürlichen. Porphyrine. XXI. Mittlg. Über Deuterohämin und Deuteroporphyrin. | H. 161, 17 (1926) |
| 170. ) | H. Fischer<br>Neuere Methoden der Isolierung und des Nachweises von Porphyrinen. | Abderhalden's Handbuch d. biolog. Arb. Methoden (1926) Abt.I, Teil 11, S. 16 |
| 171. ) | H. Fischer und A. Treibs<br>Tabellen über tierische Farbstoffe. | Tabulae Biologica III, 339 (1926) |
| 172.) | H. Fischer, P. Halbig und B. Walach<br>Über eine neue Porphyrinsynthese, Oxydation von Porphyrinen und einige kleinere Beobachtungen. IX. Mittlg. Über Porphyrinsynthesen. | A. 452, 268 (1927) |
| 173.) | H. Fischer und P. Heisel<br>Synthese des Iso-uroporphyrins und der carboxylierten Hämatinsäure. X. Mittlg. Über Porphyrinsynthesen. | A. 457, 83 (1927) |
| 174.) | H. Fischer und A. Treibs<br>Über Ätio-xantho- und Mesoxanthoporphinogen. XI. Mittlg. Über Porphyrinsynthesen. | A. 457, 209 (1927) |

| | | |
|---|---|---|
| 175.) | H. Fischer und H. Andersag<br>Synthese des ß-Isokoproporphyrins und der Opso-pyrrolcarbonsäure. XII. Mittlg. Über Porphyrinsynthesen. | A. 458, 117 (1927) |
| 176.) | H. Fischer und G. Stangler<br>Synthese des Mesoporphyrins, Mesohämins und über die Konstitution des Hämins. XIII. Mittlg. Über Porphyrinsynthesen. | A. 459. 53 (1927) |
| 177.) | H. Fischer und A. Treibs<br>Synthesen der Hämopyrrolcarbonsäure. | B. 60, 377 (1927) |
| 178.) | H. Fischer und F. Kotter<br>Abbau von Hämatoporphyrin zu Tetramethylbrombromoxäthylporphyrindipropionsäure. | B. 60, 1861 (1927) |
| 179.) | H. Fischer und E. Walter<br>Bestimmung des aktiven Wasserstoffs im Hämin, einigen Derivaten und in Pyrrolen. (II. Mittlg.) | B. 60, 1987 (1927) |
| 180.) | H. Fischer<br>Über Porphyrine und ihre Synthesen. | B. 60, 2611 (1927) |
| 181.) | H. Fischer<br>Über Blutfarbstoffe und Porphyrine. | Forsch. u. Fortschritte III, Nr.8, S. 60 (1927) |
| 181a) | H. Fischer<br>Über Blutfarbstoffe und Porphyrine. | Die Technische Hochschule München Nr. 6 und 8 (1927) |
| 182.) | H. Fischer und F. Lindner<br>Eine einfache Darstellungsmethode des Tetramethylhämatoporphyrin-Eisensalzes. | H. 168, 152 (1927) |
| 183.) | H. Fischer und G. Hummel<br>Über Bromporphyrin I und Tetramethylhämatoporphyrin-Eisensalz. | H. 175, 75 (1928) |
| 184.) | H. Fischer und F. Schwerdtel<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XXII. Mittlg. Gewinnung von Hämin aus Hefe. | H. 175, 248 (1928) |
| 185.) | H . Fischer, H. Grosselfinger u. G. Stangler<br>Synthese von Porphin-monocarbon-säuren und einigen ihrer Komplexsalze. XIV. Mittlg. Über Porphyrinsynthesen. | A. 461, 221 (1928) |
| 186.) | H. Fischer, E.Sturm u. H. Friedrich<br>Synthesen ß-ß' substituierter Pyrrole und Porphyrin-Synthesen aus einfachen Pyrrolen. XV. Mittlg. Über Porphyrin-Synthesen. | A. 461, 244 (1928) |
| 187.) | H. Fischer und H. Wasenegger<br>Versuche zur Synthese von Porphyrinen mit Nitrilfunktion. XVI. Mittlg. Über Porphyrin-Synthesen. | A. 461, 277 (1928) |

| | | |
|---|---|---|
| 188.) | H. Fischer und B. Pützer<br>Einige Beobachtungen über Pyrrole und Komplexsalze. | B. 61, 1068 (1928) |
| 189.) | H. Fischer, H. Beller und A. Stern<br>Über einige Umsetzungen des 2-Methyl-3- carbäthoxypyrrols, des 2-Methylpyrrols und des 2, 3-Dimethylpyrrols. | B. 61, 1074 (1928) |
| 190.) | H. Fischer und P. Rothemund<br>Bestimmung des aktiven Wasserstoffs im Hämin, einigen Derivaten und in Pyrrolen. III. Mittlg. | B. 61, 1268 (1928) |
| 191.) | H. Fischer<br>Bemerkung zu meinem vor der D. Chem. Ges. gehaltenen Vortrag. | B. 61, 1596 (1928) |
| 191a) | R.M. Mayer<br>Über den Porphyrin- und Blutfarbstoffwechsel der Hefezelle (5. Mittlg.) | H. 177, 48 (1928) |
| 192.) | H. Fischer und G. Hummel<br>Nachtrag zu unserer Mittlg, über Bromporphyrin I und Tetramethyl-hämatoporphyrin-Eisensalz. | H. 177, 321 (1928) |
| 192a) | R.M. Mayer<br>Über den fermentativen Charakter der Koproporphyrin-Synthese durch Hefe. Die zellfreie Koproporphyrinvermehrung (6. Mittlg.) | H. 179, 99 (1928) |
| 193.) | H. Fischer und K. Zeile<br>Vorarbeiten zur Häminsynthese I. | A. 462, 210 (1928) |
| 194.) | H. Fischer und W. Lamatsch<br>Synthesen der Opso- und Hämopyrrolcarbonsäure. Neue Synthese von Koproporphyrin II. | A. 462, 240 (1928) |
| 195.) | H. Fischer und G. Stangler<br>Synthese von drei Tetraäthylporphintetrapropionsäuren (homologe Koproporphyrine). Xanthoporphinogen aus Atioporphyrin III und einer homologen Opsopyrrolcarbonsäure. XVIII. Mittlg. Über Porphyrin-Synthesen. | A. 462, 251 (1928) |
| 196.) | H. Fischer, H. Friedrich, W. Lamatsch, H. Morgenroth<br>Synthesen von Koproporphyrin I und II sowie Mesoporphyrin II, V und XII. XIX. Mittlg. Über Porphyrin-Synthesen. | A. 466, 147 (1928) |
| 197.) | H. Fischer und A. Kirstahler<br>Synthese des Deuterohämins und Deuteroporphyrins. (XX. Mittlg. Über Porphyrin-Synthesen. | A. 466, 178 (1928) |
| 198.) | H. Fischer und A. Treibs<br>Zur Kenntnis der Chlorophylle I. Über Ätioporphyrine aus Blatt- und Blutfarbstoffporphyrinen. I. Mittlg. | A. 466, 188 (1928) |

| | | |
|---|---|---|
| 199.) | H. Fischer, A. Treibs und J. Helberger<br>Über den Rhodinen ähnliche Körper. | Sitz.Ber.d.Bayer. Akad. d. Wiss. 1928) S. 141 |
| 200.) | H. Fischer, A. Treibs und J. Helberger<br>Zur Kenntnis der Chlorophylle. II. Mittlg. Über Rhodine und Verdine. | A. 466, 243 (1928) |
| 200a) | Fritz Schwerdtel<br>Nachtrag z. Arbeit E. Pollak: „Umwandlung von Blutfarbstoff in Gallenfarbstoff. | Bioch.ZS.201, 435 (1928) |
| 201.) | H. Fischer<br>Konstitution der eiweißfreien Farbstoffkomponenten und ihre Derivate. (Chlorophyll) | Handbuch d. normalen u. pahtolog.Physiol.VI. Bd./1. Hälfte S. 164 (1928) |
| 202.) | H. Fischer und R. Bäumler<br>Synthese des Oktaäthylprophyrins. XXI. Mittlg. Über Porphyrin-Synthesen. | A. 468, 58 (1929) |
| 203.) | H. Fischer und K. Zeile<br>Synthese des Hämatoporphyrins, Protoporphyrins und Hämins. XXII. Mittlg. Über Porphyrin-Synthesen. | A. 468, 98 (1929) |
| 204.) | H. Fischer und G. Hummel<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XXIII. Mittlg. Über Bromporphyrin I und seine Überführung in Deuteroporphyrin. | H. 181, 107 (1929) |
| 205.) | H. Fischer, K. Platz u. K. Morgenroth<br>Synthese von Koproporphyrin III und IV, ein Beitrag zur Kenntnis de Porphyrie. XXIII. Mittlg. Über Pophyrin-Synthesen. | H. 182, 265 (1929) |
| 206.) | H. Fischer und R. Bäumler<br>Überführung von Chlorophyllderivaten in Phylloerythrin. | Sitz.Ber.d.Bayer. Akad.d.Wiss. S. 77 (1929) |
| 207.) | H. Fischer<br>Synthese des Hämins. | Münch.Med.Wochen-schr. 76, 461 (1929) |
| 208.) | H. Fischer, G. Hummel und A. Treibs<br>Über Acetate der Porphyrine und Hämine und über die Konstitution des Rhodoporphyrins. | A. 471, 237 (1929) |
| 209.) | H. Fischer und H. Helberger<br>Synthese von Chlorinen. VI. Mittlg. Zur Kenntnis des Chlorophylls. | A. 471, 285 (1929) |
| 210.) | H. Fischer<br>Synthese des Hämins. | Naturwiss. 17, 611 (1929) |

| | | |
|---|---|---|
| 210a) | H. Fischer<br>Synthese des Hämins. | Forsch. u. Fortschr. 5, 53 (1929) |
| 211.) | H. Fischer und A. Schormüller<br>Synthese dreier Pyrroporphyrine, eines Rhodoporphyrins sowie Pyrro-ätioporphyrins und Deuteroporphyrins. XXIV. Mittl. Über Porphyrin-synthesen. | A. 473, 211 (1929) |
| 212.) | H. Fischer und R. Bäumler<br>Über Phäo- und Phyllerythroporphyrin. VII. Mittlg. Zur Kenntnis der Chlorophylle. | *A.* 474, 65 (1929) |
| 213.) | H. Fischer, A. Treibs und G. Hummel<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XXIV. Mittlg. Über Hämatoporphyrin. | H. 185, 33 (1929) |
| 214.) | H. Fischer, E. Baumann und H.J. Riedl<br>Über die halogenierten Methene des Kryptopyrrols und ihre Konstitution. | A. 475, 205 (1929) |
| 215.) | H. Fischer, H.K. Weichmann u. K. Zeile<br>Synthesen der Porphin-monopropionsäuren VI, III und I sowie Überführung von Pyrroporphyrin in Porphinmonopropionsäure III. XXV. Mittlg. Über Porphyrin-Synthesen. | A. 475, 241 (1929) |
| 216.) | H. Fischer und A. Kirrmann<br>Synthesen von Mesoporphyrin I, IV, XIII und XIV. XXVI. Mittlg. Über Porphyrin-Synthesen. | A. 475, 266 (1929) |
| 216a) | H. Fischer und A. Kirrmann<br>Synthese de quelques mésoporphyrines. | C.r. 189, 467 (1929) |
| 216b) | Albert Kirrmann<br>La Synthese des Porphyrines. | Bull. Soc. Chim. Conférence Soc. Chim. de France 11.4. 1930. |
| 217.) | H. Fischer und R. Hess<br>Vorkommen von Phylloerythrin in Rindergallensteinen. | H. 187, 133 (1930) |
| 218.) | H. Fischer und O. Moldenhauer<br>Über Chlorine und davon abgeleitete Chloroporphyrine. | A. 478, 54 (1930) |
| 219.) | H. Fischer, A. Merka u. E. Plötz<br>Verhalten von Chlorophyllderivaten gegen Jodwasserstoff-Eisessig und gegen Schwefelsäure. X. Mittlg. Zur Kenntnis der Chlorophylle. | A. 478, 283 (1930) |
| 220.) | H. Fischer, K. Platz, H. Helberger u. H. Niemer<br>Synthese einer Porphin-tripropionsäure, ihres Chlorins und Rhodins sowie über Koprorhodin und Ätiochlorin. XXVII. Mittlg. Über Porphyrin-Synthesen. | A. 479, 26 (1930) |

| | | |
|---|---|---|
| 221.) | H. Fischer, H. Berg und A. Schormüller<br>Synthesen der Chlorophyllporphyrine Rhodo- und Pyrroporphyrin sowie des Pyrro-ätioporphyrins. XXVIII. Mittlg. Über Porphyrin-Synthesen | A. 480, 109 (1930) |
| 222.) | H. Fischer und R. Bäumler<br>Über Phäoporphyrine. XI. Mittlg. Zur Kenntnis der Chlorophylle. | A. 480, 197 (1930) |
| 223.) | H. Fischer und H. Helberger<br>Synthese eines Phylloporphyrins, Phylloätioporphyrins und einiger Verwandten. XXIX. Mittlg. Über Porphyrin-Synthesen. | A. 480, 235 (1930) |
| 224.) | H. Fischer und K. Jordan<br>Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XXV. Mittlg. Über Konchoporphyrin sowie Überführung von Protoporphyrin aus Malz in Mesoporphyrin IX. | H. 190, 75 (1930) |
| 225.) | H. Fischer und O. Moldenhauer<br>Über Phäoporphyrine aus Chlorine und über Pseudophylloerythrin. | A. 481, 132 (1930) |
| 226.) | H. Fischer, O.Süs und F.G. Weilguny<br>Über den Curtius'schen Abbau in der Pyrrolreihe I. | A. 481, 159 (1930) |
| 227.) | H. Fischer und W. Kutscher<br>Vorarbeiten zur Ringsynthese von Porphyrinen mit substituierten und ungesättigten Seitenketten. II. Mittlg. | A. 481, 193 (1930) |
| 228.) | H. Fischer und P. Rothemund<br>Über Pyrrolnitrile und einige ihrer Umsetzungen. | B. 63, 2249 (1930) |
| 229.) | H. Fischer und E. Jordan<br>Synthese einiger Porphyrine vom Ätioporphyrin-III-Typ sowie einer Tetramethyl-tripropionsäureporphins. (XXX. Mittlg. Über Porphyrin-Synthesen). | H. 191, 36 (1930) |
| 230.) | H. Fischer, H. Helberger, G.Hummel<br>Zur Kenntnis der Porphyrine. XXVI. Mittlg. Über „Hämoporphyrin". | H. 191, 251 (1930) |
| 231.) | H. Fischer, H. Gebhardt u. A.Rothaas<br>Über Mesochlorin und Oxymesoporphyrine. XIII. Mittl. Zur Kenntnis der Chlorophylle. | A. 482, 1 (1930) |
| 232.) | H. Fischer und H. Berg<br>Synthesen weiterer Porphyrine. XXXI. Mittlg. Über Porphyrin-Synthesen. | A. 482, 189 (1930) |
| 233.) | H. Fischer und H. J. Riedl<br>Einführung des Oxymethyl, Methylmalonsäure und Propionsäurerestes in Porphyrine. XXXII. Mittlg. Über Porphyrin-Synthesen. | A. 482, 214 (1930) |

| | | |
|---|---|---|
| 235.) | H. Fischer und A. Schormüller<br>Synthese des Pyrro-ätioporphyrins I, II, III, IV, VI u. VIII sowie eines Dimethyl-diäthylporphins. | A. 482, 232 (1930) |
| 236.) | H. Fischer, A. Treibs und K. Zeile<br>Zur Kenntnis des Hämins, Hämatins und Protoporphyrins. | H. 193, 138 (1930) |
| 237.) | H. Fischer und R. Siebert<br>Synthese des Iso-uroporphyrins I. | A. 483, 1 (1930) |
| 238.) | H. Fischer und K. Zeile<br>Über einige Pyrrolverbindungen m. Aminogruppe und ungesättigter Seitenkette. | A. 483, 251 (1930) |
| 239.) | H. Fischer und A. Rothaas<br>Überführung von Mesoporphyrin IX in eine Porphyrin-monopropionsäure sowie über einige Porphyrin-Synthesen. | A. 484, 85 (1930) |
| 240.) | H. Fischer und O. Süs<br>Über ein Bromvinylpyrrol und seine Urnsetzungen. | A. 484, 113 (1930) |
| 241.) | H. Fischer<br>Hämin, Bilirubin und Porphyrine. | Naturwissensch. Jahrg. 18, 1026 (1930) |
| 242.) | H. Fischer<br>Hämin, Bilirubin und Porphyrine. | Chemikerzeitung 54, 713 (1930) |
| 243.) | H. Fischer und A. Treibs<br>Farbstoffe mit Pyrrolkernen | Oppenheimer Hand-Buch d.Biochemie 2. Aufl.Ergänz. Bd. 1930, S. 72 |
| 244.) | H. Fischer, O. Moldenhauer u. O. Süs<br>Über Phyllo- und Pseudophylloerythrin. | A. 485, 1 (1931) |
| 245.) | H. Fischer und R. Hess<br>Über Neo-, Xantho-neobilirubinsäure und Partialsynthese des Mesobilirubins und Mesobilirubinogens (Urobilinogens). | H. 194, 193 (1931) |
| 246.) | H. Fischer, A. Treibs und K.Zeile<br>Über den Mechanismus der Eiseneinführung in Porphyrine und Isolierung von kristallisierten Hamen. | H. 195, 1(1931) |
| 247.) | H. Fischer und W. Fröwis<br>Synthese von Oxypyrromethenen und über einige Derivate des Koproporphyrins I. | H. 195, 49 (1931) |
| 248.) | H. Fischer und P. Viaud<br>Synthese einiger Pyrrole und Dipyrryläthanone. | B. 64, 193 (1931) |
| 249.) | H. Fischer und P. Rothemund<br>Zur Kenntnis der Zerewitinoff-Bestimmung bei Häminen und Pyrrolfarbstoffen (IV. Mittlg. ) | B. 64, 201 (1931) |

| | | |
|---|---|---|
| 250.) | H. Fischer, M. Goldschmidt und W. Nüssler<br>Synthese der Tetramethyl-tetra-propylporphine I-IV und von Oktapropylporphin. | A. 486, 1 (1931) |
| 251.) | H. Fischer, H. Beyer u. E. Zaucker<br>Beobachtungen bei der Ringsynthese der 3-Methyl-4-acetylpyrrol-5-carbonsäure. | A. 486, 55 (1931) |
| 252.) | H. Fischer, O. Moldenhauer u. O. Süs<br>Zur Konstitution des Chlorophylla. Über Phäophorbid, Methylphäophorbid und Chlorine. | A. 486, 107 (1931) |
| 253.) | H. Fischer und H. J. Riedl<br>Überführung von Chlorophyll- Pyrroporphyrin in Mesoporphyrin aus Hämin. | A. 486, 178 (1931) |
| 254.) | H. Fischer und J. Hierneis<br>Neue Synthese von Koproporphyrin III und Koprorhodin II. | H. 196, 155 (1931) |
| 255.) | H. Fischer und A.Kürzinger<br>Über bilirubinoide Farbstoffe und über Koproporphyrin IV. | H. 196, 213 (1931) |
| 256.) | H. Fischer und E. Adler<br>Synthese der Bilirubin- und Xanthobilirubinsäure und ihrer Isomeren sowie Synthese von Tripyrranen und bilirubinoiden Farbstoffen. | H. 197, 237 (1931) |
| 257.) | H. Fischer und A.Hendschel<br>Über Phyllobombycin und den biologischen Abbau der Chlorophylle. I. Mittlg. Über den Mechanismus der Phylloerythrinbildung im Organismus. | H. 198, 33 (1931) |
| 258.) | H. Fischer und A. Kirstahler<br>Synthese des Deutero-ätioporphyrins, des Deuterorhodins und zweier Tetramethyl-monoäthyldipropionsäureporphyrine. Synthetische Aufklärung der Hämoporphyrinfrage. | H. 198, 43 (1931) |
| 259.) | H. Fischer und E. Adler<br>Synthese des Mesobilirubinogens und der Neobilirubinsäure, eines Mesobilirubins und einer Neoxanthobilirubinsäure sowie von (l, 8)-Dioxy-tripyrro-dienen. | H. 200, 209 (1931) |
| 260.) | H. Fischer und H. Orth<br>Über Pyrroketone aus Blutfarbstoff-Spaltprodukten und ihre Überführung in Chlor- pyrro- methene. | A. 489, 62 (1931) |
| 261.) | H. Fischer, L. Filser, W. Hagert u. O. Moldenhauer<br>Über neue Entstehungsweisen der Chlorophyllporphyrine und ihre Konstitution. | A. 490, 1 (1931) |
| 262.) | H. Fischer, O. Süs und G. Klebs<br>Zur Kenntnis von Chlorophylla. | A. 490, 38 (1931) |

| | | |
|---|---|---|
| 263.) | H. Fischer und J. Riedmair<br>Synthese des Desoxo-phylloerythrins, der Grundsubstanz des Chlorophylls. | A. 490, 91 (1931) |
| 264.) | H. Fischer und L. Nüssler<br>Synthese von Hämin III. | A. 491, 162 (1931) |
| 265.) | H. Fischer und J. Hierneis<br>Über Heptamethyl- monopropionsäureporphin, ein am Brücken-Kohlenstoff carbäthoxyliertes Pyrromethen sowie einige Pyrrole. | A. 492, 21 (1931) |
| 266.) | H. Fischer und H. K. Weichmann<br>Synthesen von 6-Äthyl-phylloporphyrin und γ-Methylmesoporphyrin. Synthetisch analytische Beiträge zur Kenntnis von Chloroporphyrin $e_4$ (Phylloporphyrin. 6. carbonsäure) | A. 492, 35 (1931) |
| 267.) | H. Fischer<br>Über Hämin und Beziehungen zwischen Hämin und Chlorophyll. | Ztschr.angew. Chem. 44, 617 (1931) |
| 268.) | H. Fischer<br>Über Hämin und Beziehungen zwischen (1931) Hämin und Chlorophyll. | Les Prix Nobel (1931) |
| 268a) | Alfred Kirstahler<br>Blutfarbstoff und Derivate. | Tabulae Biologicae Periodicae VII, 48 (1931) |
| 268b) | Alfred Kirstahler<br>Chlorophyll a und b, ihre Umwandlungs- bzw. Abbau-Produkte | Tabulae Biologicae Periodicae VII, 232 (1931) |
| 269.) | H. Fischer und E. Thurnher<br>Über Iso-uropophyrin II sowie Curtius'sche Abbau der Pyrrolreihe. | H. 204, 68 (1932) |
| 270.) | H. Fischer und E. Haarer<br>Über Uroporphyrin aus Muschelschalen. | H. 204, 101 (1932) |
| 271.) | H. Fischer und M. Hussong<br>Synthese einiger Pyrrole und ihre Umsetzungen. | A. 492, 128 (1932) |
| 271a) | Paul Rothemund und H. Beyer<br>Colorimetrische Bestimmungen bei einfachen Pyrrolen. | A. 492. 292 (1932) |
| 272.) | H. Fischer, H. Baumgartner und E. Plötz<br>Über Tetrapyrryläthane, Pyrroldiketone und Pyrroläthanone. | A. 493, 1 (1932) |
| 273.) | H. Fischer und H. Siebel<br>Überführung von Chlorin e-trimethylester in Desoxypyrro-phäophorbid. | A. 494, 73 (1932) |
| 274.) | H. Fischer und E. Adler<br>Über „Ätiomesobilirubin“ und das Wesen der Gmelin' schen Reaktion. | H. 206, 187 (1932) |

| | | |
|---|---|---|
| 275.) | H. Fischer, H. Baumgartner und R. Hess<br>Über Ferro- und Glaukobilin. | H. 206, 201 (1932) |
| 276.) | H. Fischer und A. Hendschel<br>Über Phyllobombycin und Probophorbide. | H. 206, 255 (1932) |
| 277.) | H. Fischer, J. Heckmaier und J. Riedmair<br>Überführung von Desoxophylloerythrin in Chloroporphyrin $e_5$ sowie über Chloroporphiyrin $e_4$ | A. 494, 86 (1932) |
| 278.) | H. Fischer und W. Neumann<br>Über einige Derivate von Ätioporphyrin I. | A. 494, 255 (1932) |
| 279.) | H. Fischer, P. Hartmann u. H. J.Riedl<br>Synthese des<br>2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-3-bernsteinsäurepyrrols. | A. 494, 246 (1932) |
| 280.) | H. Fischer und H. J. Riedl<br>Synthese von 1,4,5,8-Tetraäthyl–2,3,6,7-tetramethylmalonsäureporphyrin. | H. 207, 193 (1932) |
| 281.) | H. Fischer, L. Filser u.E. Plötz<br>Über Phäoporphyrin $a_6$, die Allomerisation des Chlorophylls sowie über eine neue Methode der Einführung von Magnesium in Chlorophyllderivate. | A. 495, 1 (1932) |
| 282.) | H. Fischer und M. Neber<br>Synthesen α-substituierter Pyrrole. | A. 496, 1 (1932) |
| 283.) | H. Fischer und R. Duesberg<br>Über Porphyrine bei klinischer Pharmaexperimenteller Porphyrie. | Archiv f. exper. Pathol. Pharmakol. 166, 95 (1932) |
| 284.) | H. Fischer und J. Riedmair<br>Synthese des Phylloerythrins, Überführung von Phäoporphyrin $a_5$ in Phäoporphyrin $a_7$. | A. 497, 181 (1932) |
| 285.) | H. Fischer, W. Gottschaldt u.G.Klebs<br>Über Phäopurpurin 18 und seine Identifikation mit Phyllopurpurin. Über Chlorin $p_6$ und eine neue Darstellungsmethode für Chlorin e-trimethylester. | A. 498, 194 (1932) |
| 286.) | H. Fischer, F. Broich, St. Breitner, L. Nüssler<br>Über Chlorophyll b. | A. 498, 228 (1932) |
| 287.) | H. Fischer und H. Weichmann<br>Über komplexe Eisensalze von Chlorophyllporphyrinen und Purpurinen. | A. 498, 268 (1932) |
| 288.) | H. Fischer, A.Schormüller u. R. E. Windecker<br>Über Acetaldehyd-, Aceton- und Phoronkondensationsprodukte von Pyrrolen. | A. 498, 284 (1932) |
| 289.) | H. Fischer und E. Adler<br>Synthese eines Koprobilirubins und Vorarbeiten zur Bilirubin-Synthese. | H. 210, 139 (1932) |

| | | |
|---|---|---|
| 290.) | H. Fischer, T. Joshioka u. P. Hartmann<br>Synthese des 2, 4 -Dimethyl-3-äthyl- 5-oxypyrrols sowie neue Synthese der Xanthobilirubinsäure bzw. Bilirubinsäure. | H. 212, 146(1932) |
| 290a) | William H. Strain<br>Über 2-Methyl-3-cyanpyrrol. | A. 499, 40 (1932) |
| 291.) | H. Fischer und H. Siebel<br>Über Phäophorbid a, Chlorin e und Chlorophyll a. | A. 499, 84 (1932) |
| 292.) | H. Fischer und J. Riedmair<br>Zur Synthese des Desoxophyllerythrins und über Bromvinylpyrrole. | A. 499, 288 (1932) |
| 293.) | H. Fischer, A. Kirstahler u. B. v. Zychlinski<br>Synthese der Stamnsubstanz des Protoporphyrins und des Hämins. | A. 500, 1 (1932) |
| 294.) | H.Fischer<br>Die Konstitution der eiweißfreien Farbstoffkomponenten und ihrer Derivate (Chlorophyll). | Hdb. d. norm. u. pathol. Physiol. 18, 148 (1932) |
| 295.) | H. Fischer und W. Neumann<br>The Chemistry of the Animal Pigments. | Annual Review of Biochem., I, 527 (1932) |
| 296.) | H. Fischer, W. Siedel u. L. Le Thierry d'Ennequin<br>Synthese der vier isomeren Phylloporphyrine. | A. 500, 137, (1933) |
| 297.) | H. Fischer und P. Pratesi<br>Über Pyrrorhodin und einige Derivate. | A. 500, 203 (1933) |
| 298.) | H.Fischer, J. Heckmair u. E. Plötz<br>Über Chlorin $e_4$ , Chloroporphyrin $e_5$ und Iso-phäoporphyrin $a_5$. | A. 500, 215 (1932) |
| 300.) | H. Fischer und M. Dürr<br>Synthese des l, 3, 5, 8-Tetramethyl - 2, 4-dipropenyl-6, 7-dipropionsäurehämins. | A. 501, 107 (1933) |
| 301.) | H. Fischer und W. Hagert<br>Über Neophäoporphyrin $a_6$ über Oxymethylphäophorbid, seine Dihydroverbindung und Allo-phäoporphyrin $a_7$. | A. 502, 41 (1933) |
| 302.) | H.Fischer<br>Über Chlorophyll a. | A. 502, 175 (1933) |
| 303.) | H. Fischer und H. Orth<br>Über Pyrroketone. II. Mittlg. | A. 502, 237 (1933) |
| 304.) | H.Fischer, St. Breitner, A. Hendschel und L. Nüssler<br>Über Chlorophyll b. II. Mittlg. | A. 503, 1 (1933) |

| | | |
|---|---|---|
| 305.) | H. Fischer u.A. Hendschel<br>Gewinnung von Chlorophyllderivaten aus Elefanten- und Menschenexkrementen. | H. 216, 57 (1933) |
| 306.) | H. Fischer und H, Baumgartner<br>Über Dihydromeso-bilirubin. | H. 216, 260 (1933) |
| 307.) | H. Fischer und J. Riedmair<br>Über Iso-phäoporphyrin $a_6$. | A. 505, 87 (1933) |
| 308.) | H. Fischer, J. Heckmaier u. W. Hagert<br>Über Chloroporphyrin $e_7$ -lacton, über Phäoporphyrin $a_7$ und ihre Decarboxylierung zu Oxymethyl-rhodoporphyrinlacton bzw. Chloroporphyrin $e_6$ . Beiträge zur Chemie der Chloroporphyrine. XXXV. Mittlg. | A. 505, 209 (1933) |
| 309.) | H. Fischer , A. Hendschel u. L. Nüssler<br>Nachweis des isocyklischen Ringes im Chlorophyll b. | A. 506, 83 (1933) |
| 310.) | H. Fischer und J. Riedmair<br>Über die Aufspaltung von Chlorophyll a und seinen Derivaten-durch Diazomethan. Kristallisiertes allomerisiertes Äthylphäophorbid a. | A. 506, 107 (1933) |
| 311.) | H. Fischer und E. Lakatos<br>Katalytische Hydrierung in der Chlorophyllreihe. | A. 506, 123 (1933) |
| 312.) | H. Fischer und K. Zeile<br>Bemerkung zu der Arbeit von Alfred Herzog „Über die prosthetische Gruppe des Blutfarbstoffes, deren kristallinische Isolierung und deren Synthese mit nativem Globin zu Hämoglobin. | H. 222, 151 (1933) |
| 313.) | H. Fischer und A. Hendschel<br>Gewinnung von Phäophorbid a aus Seidenraupenkot. | H. 222, 250 (1933) |
| 314.) | H. Fischer und M. Deželić<br>Über die Einwirkung von Ozon auf Porphyrine. | H. 222, 270 (1933) |
| 314a) | H. Fischer und M. Deželić<br>Über die Einwirkung von Ozon auf Porphyrine. | Bull. Soc. chim. Jugoslave.<br>4, 197(1933) |
| 315) | H.Fischer<br>Über Chlorophyll. | Chemiker Ztg. 57, 462 (1933) |
| 316.) | H.Fischer<br>Über Chlorophyll. | Forschung u. Fortschritte<br>IX, 18<br>(1933) S.269 |

| | | |
|---|---|---|
| 317.) | H.Fischer<br>Farbstoffe mit Pyrrolkernen<br>A Hämine und Porphyrine.<br>B Über Bilirubin und bilirubinoide Farbstoffe .<br>C Chlorophyll.<br>D Zellhämine. K. Zeile | Oppenheimers Hd. bch. d. Biochem. d. Menschen u. d. Tiere 2. Aufl. (1933) Ergänzungswerk I 247 |
| 318.) | H.Fischer<br>Über Hämin und Porphyrine. | Verhdlg. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. Wiesbaden XLV. Kongreß (1933) S. 7 |
| 319.) | H.Fischer<br>Über Hämin und Porphyrine | Münchner Mediz. Wch. schr. 70, 1144 (1933) |
| 320.) | H. Fischer, M. Speitmann u. H. Meth<br>Neue Synthesen des Desoxophylloerythrins sowie einige Derivate des Phylloporphyrins. | A. 508, 154 (1934) |
| 321.) | H. Fischer und Z. Csukás<br>Synthesen α-substituierter Pyrrole und über Pyrrolsulfide. | A. 508, 167 (1934) |
| 322.) | H. Fischer, J. Riedmair u. J. Hasenkamp<br>Über Oxo-porphyrine: Ein Beitrag zur Kenntnis der Feinstruktur von Chlorophyll a. | A. 508, 224 (1934) |
| 323.) | H. Fischer und J. Heckmaier<br>Überführung von Phäoporphyrin $a_5$ in Phäoporphyrin $a_6$ und Neophäoporphyrin $a_6$. | A. 508, 250 (1934) |
| 324.) | H. Fischer und J. Ebersberger<br>Über Mesorhodin und seinen Übergang zu Chlorophyllporphyrinen sowie Oxydation des Phylloerythrins. | A. 509, 19 (1934) |
| 325.) | H. Fischer, E. Lakatos und J. Schnell<br>Katalytische Hydrierung in der Chlorophyllreihe. III. Mittlg. | A. 509, 201 (1934) |
| 326.) | H. Fischer und G. Spielberger<br>Teilsynthese des Chlorophyllid a. | A. 510, 156 (1934) |
| 327.) | H. Fischer, J. Heckmaier und Th. Scherer<br>Über Oxydationsprodukte und Phäophorbid und Phäoporphyrin $a_5$. | A. 510, 169 (1934) |
| 328.) | H. Fischer und St. Breitner<br>Über Chlorophyll b. Überführung von Rhodin-porphyrin $g_7$ in Rhodin-porphyrin $g_8$. | A. 510, 183 (1934) |
| 329.) | H. Fischer-und St. Breitner<br>Über Chlorophyll b. | A. 511, 183 (1934) |

| | | |
|---|---|---|
| 330.) | H. Fischer und P. Hartmann<br>Synthese des Oxyhämopyrrols, der Isoneo-, der Isoxanthobilirubinsäure und über den Kryptopyrroläther. | H. 226, 116 (1934) |
| 331.) | H. Fischer und E. v. Holt<br>Synthese der l, 3, 5, 7-Tetramethyiporphin-2-methylmalonsäure-4, 6, 8-tripropionsäure (Iso-Konchoporphyrin I) sowie des Deuteroporphyrins II. | H. 227, 124 (1934) |
| 332.) | H. Fischer und A. Waibel<br>Über den Curtius‘ schen Abbau in der Pyrrolreihe. II | A. 512, 195 (1934) |
| 333.) | H. Fischer und Ch. Barat<br>Zur Kenntnis der Pyrroläthanone. | A. 512, 217 (1934) |
| 334.) | H. Fischer und A. Schwarz<br>Synthese des 6-Formyl-pyrroporphyrins ' und des 6-Formyl-phylloporphyrins. | A. 512, 239 (1934) |
| 335.) | H. Fischer und J. Hasenkamp<br>Neue Erkenntnisse in der Feinstruktur des Chlorophyll a. | A. 513, 107 (1934) |
| 336.) | H. Fischer und M. Berti<br>Synthese von Tetramethyl-tetrapropylbilirubinoiden, von Tetramethyl-tetrabutyl-porphyrin I, II und IV, von Tetra - Methyldipropylporphin-dipropionsäure XIII. | H. 229, 37 (1934) |
| 337.) | H. Fischer und E. Haarer<br>Über ein Amin- und Vinylporphyrin sowie einige Derivate. | H. 229, 55 (1934) |
| 338.) | H. Fischer und J. Aschenbrenner<br>Neue Synthese von Methoxy-pyrromethenen und bilirubinoiden Farbstoffen. | H. 229, 71 (1934) |
| 339.) | H. Fischer und E.V. Holt<br>Synthese des l, 4, 5, 8-Tetramethyl - 2, 3, 6, 7-tetrabernsteinsäureporphins und über Isouroporphyrin I. | H. 229, 93 (1934) |
| 340.) | H.Fischer<br>Chlorophyll- A. | The fourth Pedler Lecture. J. ehem. Soc. (London) 1934, 245 |
| 341.) | H. Fischer und H. Orth<br>The Structural Chemistry of the Animal Pigments. | Annual Reviews of Biochemistry Vol. III, 410 (1934) |
| 342.) | H. Fischer und G. Spielberger<br>Teilsynthese von Äthylchlorophyllid b sowie über 10-Äthoxy-methylphäophorbid b. | A. 515, 130 (1935) |
| 343.) | H. Fischer und J. Hasenkamp<br>Über die Konstitution des Farbstoffes der Purpurbakterien und über 9-Oxydesoxo-phäoporphyrin $a_5$. | A. 515, 148 (1935) |
| 344.) | H. Fischer und St. Breitner<br>Über Chlorophyll b. Nachweis der Formylgruppe in 3-Stellung. | A. 516, 61 (1935) |

| | | |
|---|---|---|
| 345.) | H. Fischer und G. Fries<br>Synthese und Acetyl-pyrromethenen und Bilirubinoiden. | H. 231, 231 (1935) |
| 346.) | H. Fischer und S. Böckh<br>Über die Synthese einiger Chlorophyllporphyrine. | A. 516, 177 (1935) |
| 347.) | H. Fischer und J. Grassl<br>Weiterer Beitrag zur Feinstruktur von Chlorophyll b. | A. 517, 1 (1935) |
| 348.) | H. Fischer und H. Medick<br>Über die Einwirkung von Diazoessigester auf einige Chlorophyllderivate. | A. 517, 245 (1935) |
| 349.) | H. Fischer und H. J. Hofmann<br>Synthese des Desoxo-phylloerythroätioporphyrins | A. 517, 274 (1935) |
| 350.) | H. Fischer und W. Harberland<br>Über die Konstitution des Bilirubins sowie seiner Azofarbstoffe und die Gmelin‘sche Reaktion. | H. 323, 236 (1935) |
| 351.) | H. Fischer und Ch. E.Staff<br>Versuche zur Synthese von Porphyrinen mit ungesättigten Seitenketten und einige Umsetzungen vinylsubstituierter Pyrrole, insbesondere mit Diazomethan und Diazoessigester. | H. 234, 97 (1935) |
| 352.) | H. Fischer und W. Rose<br>Synthesen der ß-freien Desoxophylloerythrine l, 2, 3, 4 und eines isomeren Desoxophylloerythrins. | A. 519, 1 (1935) |
| 353.) | H. Fischer und J. Hasenkamp<br>Überführung der Vinylgruppe des Chlorophylls und seiner Derivate in den Oxäthylrest sowie Oxo-pyrroporphyrin. | A. 519, 42 (1935) |
| 354.) | H. Fischer und A.Stern<br>Über die Feinstruktur von Chlorophyll a und b. Nachweis von zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen. | A. 519, 58 (1935) |
| 355.) | H. Fischer und H. Kellermann<br>Über Isochlorin $e_4$ und Phyllochlorin. | A. 519, 209 (1935) |
| 356.) | H. Fischer und Th. Scherer<br>Über einige Derivate des Oxyphäoporphyrin $a_5$ . | A. 519, 234 (1935) |
| 357.) | H. Fischer und W. Schmidt<br>Teilsynthese des Phäophytins und einiger weiterer Phäophorbidester. | A. 519, 244 (1935) |
| 358.) | H. Fischer, H. Halbach und A. Stern<br>Über Stercobilin und seine optische Aktivität. | A. 519, 254 (1935) |
| 359.) | H. Fischer und A.Stern<br>Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Feinstruktur des Chlorophylls. | A. 520, 88 (1935) |
| 360.) | H.Fischer, H. Haberland und A. Müller<br>Synthese von Diiminporphyrinen. | A. 521, 122 (1935) |

| | | |
|---|---|---|
| 361.) | H. Fischer und K. Hansen<br>Synthese von Benzoylporphyrinen. | A. 521, 128 (1935) |
| 362.) | H. Fischer und W. Gleim<br>Synthese des Porphins. | A. 521, 157 (1935) |
| 363.) | H. Fischer und G. Krauss<br>Synthese des Oxo-rhodoporphyrins, seine Überführung in l, 3, 5, 8-Tetramethyl-4- äthyl- 2- oxäthyl- 6- carbonsäure-7-propion-säureporphin und Pseudoverdoporphyrin. | A. 521, 261 (1935) |
| 364.) | H. Fischer<br>Über die Konstitution der Chlorophylle. | Forschungen und Fortschritte XI, 349 (1935) |
| 365.) | H. Fischer und H. Halbach<br>Über die Konstitution des Stercobilins. | H. 238, 59 (1936) |
| 366.) | H. Fischer und F. Stadler<br>Gewinnung von Dihydropyrophäophorbid a und Pyrophäophorbid b aus Schafkot. | H. 239, 167 (1936) |
| 367.) | H. Fischer und C. v. Seemann<br>Über Spirographis-hämin. | Angew. Chem. 49, 461 (1936) |
| 368.) | H.Fischer, E. Haarer und F. Stadler<br>Über Vinyl- und Amino-porphyrine. | H. 241, 201 (1936) |
| 369.) | H. Fischer und H. Libowitzky<br>Auftreten von Uro- bzw. Koproporphyrin I bei akuter Porphyrie. | H. 241, 220 (1936) |
| 370.) | H. Fischer und St. Breitner<br>Vergleichende Oxydation des Chlorophyllids und einiger Abkömmlinge. | A. 522, 151 (1936) |
| 371.) | H. Fischer und S. Goebel<br>Über die aktiven Wasserstoffe bei den Chlorophyllderivaten. V. | A. 522, 168 (1936) |
| 372.) | H. Fischer und W. Friedrich<br>Synthese von Mono-imido-ätio- und Mono-imido – koproporphyrin. | A. 523, 154 (1936) |
| 373.) | H.Fischer, K. Müller u. O. Leschhorn<br>Über Keto - phylloporphyrine und ihren Übergang in Desoxo-phylloerythrin-Derivate. | A. 523, 164 (1936) |
| 374.) | H. Fischer und K. Bauer<br>Purpurine, Rhodine und Rhodinporphyrine aus Chlorophyll b. Neue Analogien zwischen Chlorophyll a und b. | A. 523, 235 (1936) |
| 375.) | H. Fischer und C.v.Seemann<br>Die Konstitution des Spirographishämins. | H. 242, 133(1936) |

| | | |
|---|---|---|
| 376.) | H. Fischer und H. Kellermann<br>Teilsynthese von Phäoporphyrin $a_5$ und Phylloerythrin. | A. 524, 25 (1936) |
| 377.) | H.Fischer, K. Herrle u. H. Kellermann<br>Über Meso-purpurine, Vinyl-chlorine und ihre Derivate. | A. 524, 222 (1936) |
| 378.) | H. Fischer und K. Kahr<br>Über die Isomerie zwischen Chlorin $p_6$ und Pseudo-chlorin $p_6$ und ihrer Derivate. Festlegung der Pyrrolin-Struktur im Kern III des Chlorophylls. | A. 524, 251 (1936) |
| 379.) | H. Fischer und S. Goebel<br>Neue Ringsprengung am Phäophorbid a und am Phäoporphyrin $a_5$. | A. 524, 269 (1936) |
| 380.) | H.Fischer, R. J. Doyle u. W. Gleim<br>Synthese einiger Porphyrine und ihrer Derivate. | A. 525, 24 (1936) |
| 381.) | H. Fischer und W. Lautsch<br>Quantitative Dehydrierung von Phäophorbid a. | A. 525, 259 (1936) |
| 382.) | H. Fischer und L. Beer<br>Über Formyl-pyrro-porphyrin und Formyl- deutero-porphyrin. | H. 244, 31 (1936) |
| 383.) | Walter Metzger und H. Fischer<br>Über Autoxydation in der Pyrrolreihe sowie eine neue Synthese der Diimidoporphyrine. Über den Curtius' schen Abbau in der Pyrrolreihe. III. | A. 527, 1 (1936) |
| 384.) | H. Fischer und G. Spielberger<br>Teilsynthese des Chlorophyllid a. | Trabajos des IX Congreso Internacional de Quimica 1934, V, 320 (1936) |
| 385.) | H. Fischer<br>Chlorophyll. | Sonderband der Mikrochemie „Molisch-Festschrift“ (1936) S. 67 |
| 386.) | H. Fischer und J. Heidelmann<br>Synthese von Benzoyl-pyrromethenen. | A. 527, 115 (1937) |
| 387.) | H. Fischer und K. Herrle .<br>Quantitative Dehydrierung von Chlorin-Kupfersalzen mit Sauerstoff. | A. 527, 138 (1937) |
| 388.) | H. Fischer und J. Aschenbrenner<br>Synthese des Okta-methylbilirubins. | H. 245, 107 (1937) |
| 389.) | H. Fischer und H. Zischler<br>Synthese der l, 3, 5, 7-Tetramethylporphin- 2, *4, 6,* 8-tetrabernsteinsäure. | H. 245, 123 (1937) |

| | | |
|---|---|---|
| 390.) | H. Fischer und H. J. Hofmann<br>Aufspaltung von Azlactonen durch Einwirkung von Diazomethan-Methylalkohol sowie durch Alkoholat in Analogie zum Verhalten des Chlorophylls und seiner Derivate. | H. 245, 139 (1937) |
| 391.) | H. Fischer und H. J. Hofmann<br>Über die Konstitution des Uro- und Muschelschalen-porphyrins. Nachweis von Uroporphyrin III bei kongenitaler Porphyrie. | H. 246, 15 (1937) |
| 392.) | H. Fischer und A. Müller<br>Synthese einer Tetramethyl-porphintetra-essigsäure. Ein Beitrag zum Konstitutionsproblem des Uroporphyrins. | H. 246, 31 (1937) |
| 393.) | H. Fischer und A. Müller<br>Über die Pentdyopent-Reaktion. | H. 246, 43 (1937) |
| 394.) | H. Fischer und A. Müller<br>Einige Komplexsalze der Imidoporphyrine. | A. 528, 1 (1937) |
| 395.) | H. Fischer und W. Lautenschlager<br>Oxydation und Reduktion der Formylgruppe des Chlorophylls b. | A. 528, 9 (1937) |
| 396.) | H. Fischer und W. Lautsch<br>Über Dioxy-chlorine und Dioxy-phorbide. | A. 528, 247 (1937) |
| 397.) | H. Fischer und W. Lautsch<br>Teilsynthese von Methylphäophc-rbid a und Methylphäophorbid | A. 528, 265 (1937) |
| 398.) | H. Fischer und K. Bub<br>Über Phäoporphyrinogeu $a_5$, Phylloerythrinogen und Versuche zur Inaktivierung des Chlorophylls und seiner Derivate. | A. 530, 213 (1937) |
| 399.) | H. Fischer und K. Herrle<br>Über Anhydro-chlorine, Rhodorhodin und katalytische Reduktion von Porphyrinen zu Chlorinen. | A. 530, 230 (1937) |
| 400.) | H. Fischer und K. Kahr<br>Neue Purpurine und Chlorine durch oxydativen Abbau des Chlorophylls. | A. 531, 209 (1937) |
| 401.) | H. Fischer und F. Endermann<br>Synthese des Tetra-imido-ätioporphyrins. | A. 531, 245 (1937) |
| 402.) | H. Fischer und E. Strobel<br>Über Pyrromethene und Tripyrrylmethane mit Brom-vinylgruppen. | A. 531, 251 (1937) |
| 403.) | H. Fischer und R. Lambrecht<br>Über Bacteriochlorophyll a. | H. 249, 1(1937) |
| 404.) | H. Fischer<br>Chlorophyll. | Chemical Reviews<br>Vol. 20, Nr. l, S. 41<br>(1937) |

| | | |
|---|---|---|
| 404a) | E. C. Vigliani und H. Libowitzky<br>Über Porphyrine im Harn und im Kot. | Klin. Wchschr. 16, 1243 (1937) |
| 405.) | H..Fischer und K. Herrle<br>Einwirkung von Licht auf Porphyrine. (I. Mittlg. )<br>Überführung von Ätioporphyrin I in bilirubinoide Farbstoffe. | H. 251, 85 (1938) |
| 406.) | H. Fischer und H. Höfelmann<br>Über Pyrroline, Opso-pyrrol-aldehyd und eine neue Synthese der Isoneoxanthobilirubin-Säure. | H. 251, 187(1938) |
| 407.) | H. Fischer und H. Libowitzky<br>Überführung von Kopro-hämin I in Koproglaukobilin. | H. 251, 198 (1938) |
| 408.) | H. Fischer und H. Reinecke<br>Über Hexa-pyrrene. | H. 251, 204 (1938) |
| 409.) | H. Fischer und H. Höfelmann<br>Über ms-Meth*yl*-pyrro-methene. | H. 251, 218 (1938) |
| 410.) | H. Fischer und H. Höfelmann<br>ß-ß' -Dimethyl-pyrrol und einige Abkömmlinge. | A. 533, 216 (1938) |
| 411.) | H. Fischer und A. Wunderer<br>Über Desvinyl-Körper in der Chlorophyll a- und -b-Reihe. | A. 533, 230 (1938) |
| 412.) | H.Fischer, W. Lautsch und K. H. Lin<br>Teilsynthesen von Dehydro-bacteriophorbid und Dehydro-bacteriochlorin. | A. 534, 1 (1938) |
| 413.) | H.Fischer, K. Kahr, M. Strell, H. Wenderoth und H. Walter<br>Nachtrag zu der Abhandlung „Über neue Purpurine und Chlorine“ | A. 534, 292 (1938) |
| 414.) | H. Fischer und O. Laubereau<br>Über die Teilsynthese des Meso-pyrophäophorbids u. weitere synthetische Versuche in der Chlorophyll-Reihe. | A. 535, 17 (1938) |
| 415.) | H. Fischer, R. Lambrecht u. H. Mittenzwei<br>Über Bacteriochlorophyll. | H. 253, 1 (1938) |
| 416.) | H. Fischer und R. Lambrecht<br>Verhalten von Chlorophyll-Derivaten gegen Chlorophyllase. | H. 253, 253 (1938) |
| 417.) | H. Fischer und H. Bock<br>Einwirkung von Licht auf Porphyrine. | H. 255, 1 (1938) |
| 418.) | Herbert Libowitzky und H. Fischer<br>Über Iso-oxy-koproporphyrin I-ester. | H. 255, 209 (1938) |
| 419.) | H. Fischer<br>Über Pyrrolfarbstoffe. | Aus der Arbeit des Stifterverbandes d. Dtschn. Notgemeinsch. 1936/38 |

| | | |
|---|---|---|
| 419a) | H. Libowitzky und K. F. Scheid<br>Über Porphyrinausscheidung bei Schizophrenie mit febrilen Episoden. | Klin. Wchschr. 17, 156 (1938) |
| 420.) | H. Fischer und E. Elhardt<br>Beiträge zur Pyrrolchemie. | H. 257, 61 (1939) |
| 421.) | H. Fischer, H. Mittenzwei und A. Oestreicher<br>Über Protochlorophyll und Vinylphäoporphyrin $a_5$ .<br>(Vorläufige Mittlg.) | H. 257, IV (1939) |
| 422.) | H. Fischer, H. Reinecke und H. Lichtenwald<br>Über Oxy-amino-pyrromethene, ein Beitrag zur Kenntnis der Pentdyopent-Reaktion. | H. 257, 190 (1939) |
| 423.) | H. Fischer und H. Wenderoth<br>Zur Kenntnis von Chlorophyll. | A. 537, 170 (1939) |
| 424.) | H. Fischer und C. G. Schröder<br>Zur Konstitution der Verdine und über synthetische Rhodine. | A. 537, 250 (1939) |
| 425.) | H. Fischer und H. Reinecke<br>Synthese zweier Vinyl-substituierter Bilirubinoide. | H. 258, 9 (1939) |
| 426.) | H. Fischer und A. Stachel .<br>Über Dimethoxy-dipyrromethene und Dihalogen-dipyrromethene und ihre Umsetzungen. | H. 258, 121 (1939) |
| 427.) | H. Fischer und H. Reinecke<br>Über Nitrovinyl-oxy-pyrromethene und urobilinoide Farbstoffe. | H. 258, 243 (1939) |
| 428.) | H. Fischer und H. Libowitzky<br>Zur Kenntnis des Stercobilins. | H. 258, 255 (1939) |
| 429.) | H.Fischer, A. Oestreicher und A. Albert<br>Über Acetyl-rhodin $g_7$ und einige Vinylporphyrine. | A. 538, 128 (1939) |
| 430.) | H. Fischer und M. Conrad<br>Über Teiloxydation einiger Chlorophyllderivate. | A. 538, 143 (1939) |
| 431.) | H. Fischer und M. Strell<br>Über Neopurpurine. | A. 538, 157 (1939) |
| 432.) | Fritz Endermann und H. Fischer<br>Eine neue Synthese für Mono-imidoporphyrine und weitere Bildungsweisen für Di- und Tetra-imido-porphyrine. | A. 538, 172 (1939) |
| 433.) | H. Fischer<br>Zur Frage des Dualismus des Blutfarbstoffs (Vorläufige Mittlg.) | H. 259, I (1939) |
| 434.) | H. Fischer und H. Reinecke<br>Über Tripyrrene. | H. 259, 83 (1939) |

| | | |
|---|---|---|
| 435.) | H.Fischer, H. Guggemos und A. Schäfer<br>Über 2-Methyl-3,4-diäthylpyrrol und 3, 4-Diäthylpyrrol. Der Curtius'sche Abbau am 2-Methyl-3, 4-diäthyl-5-carbäthoxypyrrol. | A. 540, 30 (1939) |
| 436.) | H. Fischer und St. F. MacDonald<br>Über Vinyl-, Oxäthyl- und Oxo-phylloporphyrin. | A. 540, 211 (1939) |
| 437.) | H. Fischer und J. M. Ortiz-Velez<br>Über 2- α -Oxy-meso-isochlorin $e_4$-dimethylester und Vinyl-isochloroporphyrin $e_4$. | A. 540, 224 (1939) |
| 438.) | H. Fischer und M. Strell<br>Über Isopurpurine und Neopurpurine. | A. 540, 232 (1939) |
| 439.) | H. Fischer und C. G. Schröder<br>Synthese des Rhodoporphyrin-γ-carbonsäure-anhydrids und über synthetische Rhodine und Verdine. | A. 541, 196 (1939) |
| 440.) | H. Fischer und E.Stier<br>Über γ-Formyl-pyrroporphyrin. | A. 542, 224 (1939) |
| 441.) | H. Fischer und H. Guggemos<br>Synthese des 4, 4 -Dimethyl-3, *3'* - diäthyl-5, 5' -diamino-pyrromethens. | H. 262, 37 (1939) |
| 442.) | H. Fischer und A. Oestreicher<br>Über Protochlorophyll und Vinylporphyrine. | H. 262, 243 (1939/1940) |
| 443.) | H. Fischer und H. v. Dobeneck<br>Über die Pentdyopent-Reaktion. | H. 263, 125(1940) |
| 444.) | H. Fischer, W. Kanngiesser und E.Stier<br>Synthese des Phäoporphyrin $a_5$. | Naturwiss. *28,* 30 (1940) |
| 445.) | H. Fischer und M. Strell<br>Teilsynthesen in der Chlorin- und Purpurin-Reihe. | A. 543, 143 (1940) |
| 446.) | H. Fischer, E. Stier und W. Kanngiesser<br>Totalsynthese von Phäoporphyrin $a_5$. | A. 543, 258 (1940) |
| 447.) | H. Fischer und W. Kanngiesser<br>Synthese von Desoxophylloerythrin-Derivaten, eines Iso-mesoporphyrins und eines Iso-rhodins. | A. 543, 271 (1940) |
| 448.) | H. Fischer und H. Eckoldt<br>Überführung von Porphyrinen in Dioxychlorine durch Einwirkung von Osmium-tetroxyd. | A. 544, 138 (1940) |
| 448a) | Herbert Libowitzky<br>Notiz über Bilirubin aus Menschengalle. | H. 263, 267 (1940) |
| 449.) | H. Fischer und H. Reinecke<br>Über Methoxy-glaukobiline, einen neuen Typ bilirubinoider Farbstoffe, gleichzeitig ein Beitrag zur Kenntnis der Gmelin' schen Reaktion. | H. 265, 9 (1940) |

| | | |
|---|---|---|
| 449a) | Herbert Libowitzky<br>Über Koproester-verdohämin und seine Umwandlung in Koprobilirubin. | H. 265, 191 (1940) |
| 450.) | H. Fischer und K. O. Deilmann<br>Überführung von Hämin in Deuteroporphyrin-2, 4-dicarbonsäure-tetramethylester und von Hämatoporphyrin in Diacetyl-deuteroporphyrin. | A. 545, 22 (1940) |
| 451.) | H. Fischer und H. Wenderoth<br>Optisch aktives Hämotricarbonsäureimid aus Chlorophyll. | A. 545, 140 (1940) |
| 452.) | H. Fischer und F. Endermann<br>Bemerkungen zu der Mitteilung von R. H. Krieble, Alsoph H. Corwin „A Reinvestigation of the Configuration of Hemin“. | A. 545, 148 (1940) |
| 453.) | H. Fischer, H. Mittenzwei und D. B. Hever<br>Überführung von Dehydro-bacterio-phäophorbid a in Chlorophyll a. | A. 545, 154 (1940) |
| 454.) | Franziska Pruckner, A. Oestreicher und H. Fischer<br>Rotationsdispersion und scheinbare Inaktivität einiger Chlorophyllderivate. | A. 546, 41 (1940) |
| 455.) | H. Fischer und A. Oestreicher<br>Neue Teilsynthesen von Methylphäophorbid a aus Chlorin $e_6$ -triester. | A. 546, 49 (1940) |
| 456.) | H. Fischer<br>Fortschritte der Chlorophyllchemie. | Naturwiss. 28, 401 (1940) |
| 457.) | H. Fischer<br>Chlorophyll. | Die Methoden der Fermentforsch. 1940, S. 60 |
| 458.) | H. Fischer und K. Gangl<br>Synthese eines Opsopyrrolketons und des ß, ß‘ -Dichlorpyrrols. | H. 267, 188 (1941) |
| 459.) | H. Fischer und K. Gangl<br>Synthese eines Tripyrrylmethens und eines Dipyrropyrons, ein Beitrag zur Konstitution des Prodigiosins. | H. 267, 201 (1941) |
| 460.) | H. Fischer und E.Dietl<br>Einige neue Reaktionen des Pyrroporphyrins. | A. 547, 86 (1941) |
| 461.) | H. Fischer und W. Kiendauer<br>Über die Chlorierungs- und Nitrierungsreaktion bei Porphyrinen und Chlorinen. | A. 547, 123 (1941) |
| 462.) | H. Fischer und H. Gibian<br>Über einige neue Derivate von Purpurin 18. | A. 547, 216 (1941) |
| 463.) | H. Fischer und E.Dietl<br>Über Chlorderivate von Chlorophyllporphyrinen, Phorbiden und Chlorinen. | A. 547, 234 (1941) |

| | | |
|---|---|---|
| 464.) | H. Fischer, H. Plieninger und O. Weißbarth<br>Über die Konstitution des Bilirubins und über bilirubinoide Farbstoffe. | H. 268, 197 (1941) |
| 465.) | H. Fischer und H. Gibian<br>Bemerkung zu der Arbeit „Über reversible Umwandlung von Myoglobin in Cytochrom“ von E. Bechtold und K. Pfeilsticker. | Biochem.Z.308, 129 (1941) |
| 466.) | H. Fischer und F. Endermann<br>Berichtigung zu der Arbeit H. Fischer und H. Guggemos „Synthese des 4, 4' - Dimethyl-3, 3’ -diäthyl-5,5‘ -diamino-pyrromethens“. | H. 269, 59 (1941) |
| 467.) | H. Fischer und J. Mittermair<br>Neue Reaktionen von Formylporphyrinen. | A. 548, 147 (1941) |
| 468.) | H. Fischer und H. Gibian<br>Über die Hydrierung von Vinyl- zu Mesoverbindungen mit Hydrazinhydrat. | A. 548, 183 (1941) |
| 469.) | H. Fischer und H. Walter<br>Über Phorbid- und Chlorinaldehyde und ihre Umsetzungen. | A. 549, 44 (1941) |
| 470.) | H. Fischer und G. Wecker<br>Synthese des Spirographisporphyrins. | H. 272,1 (1941) |
| 470a) | Eberhard Stier<br>Zwischenprodukte der Umwandlung von Hämin in Gallenfarbstoffe. | H. 272, 239 (1941) |
| 470b) | Eberhard Stier<br>Neue Gallenfarbstoffe vom Typ des Glaukobilins aus Häminen. | H. 273, 47 (1942) |
| 470c) | Heinrich Lichtenwald<br>Versuche zur Synthese der Vinylneoxanthobilirubinsäure. | H. 273, 118 (1942) |
| 470d) | Hans Plieninger und“ H. Lichtenwald<br>Über eine neue Darstellung von Oxypyrromethenen durch alkalische Kondensation von Oxypyrrolen mit Pyrrol α -aldehyden, sowie über weitere Versuche zur Synthese von acetylsubstituierten Gallenfarbstoffen und über Tripyrrene. | H. 273, 206 (1942) |
| 470e) | A. G. Kochs und H. Libowitzky<br>Chronisch, polymorpher Lichtausschlag mit Frühjahrskatarrh der Bindehäute und Linsenschädigung. | Dermatologische Wchschr. 114, 438 (1942) |
| 471.) | H. Fischer und H. Plieninger<br>Synthese des Biliverdins (Uteroverdins) und Bilirubins, der Biliverdine XIII α und III α sowie der Vinylneoxanthosäure. | H. 274, 231 (1942) |
| 472.) | H. Fischer und H. Gademann<br>Über Kondensationsprodukte von Pyrrolen mit Propiolsäure und Brenztraubensäure. | A. 550, 196 (1942) |

| | | |
|---|---|---|
| 473.) | H. Fischer und H. Gibian<br>Racemisierung von Chlorophyllderivaten. | A. 550, 208 (1942) |
| 474.) | H. Fischer und A. Oestreicher<br>Über die Einführung des Acetylrestes in 2-Desvinyl-pyrophäophorbid a und über die Teilsynthese von Vinylphäoporphyrin $a_5$ . | A. 550, 252 (1942) |
| 475.) | H. Fischer und H. Plieninger<br>Synthese des Biliverdins (Uteroverdins) und Bilirubins. | Naturwiss. 30, 382 (1942) |
| 475a) | Helmut Mittenzwei H. 275, 93 (1942)<br>Über Bacteriochlorophyll. | H. 275, 93 (1942) |
| 475b) | Eberhard Stier<br>Einwirkung von Hefe und Ascorbinsäure auf Hämine. | H. 275, 155(1942) |
| 476.) | H. Fischer und H. Gibian<br>Übergang von der Chlorophyll b- in die a-Reihe. | A. 552, 153 (1942) |
| 477.) | H. Fischer und F. Gerner<br>Über Purpurin 3, seine Mesoverbindung und einige Derivate. Synthese von inaktivem Mesopurpurin 3. | A. 553, 67 (1942) |
| 478.) | H. Fischer und F. Gerner<br>Teilsynthese des 6-Formylmeso-isochlorin $e_4$. | A. 553, 146 (1942) |
| 479.) | H. Fischer und F. Baláž<br>Über Desvinyl-phyllochlorin, seine Teilsynthese und die des 2-Desvinyl-2-acetylphyllochlorins. | A. 553, 166 (1942) |
| 480.) | H. Fischer, H. Kellermann u. F. Baláž<br>Über die Bromierung der Ester von Mesoisochlorin $e_4$ und Mesochlorin $e_6$. | B. 75, 1778 (1942) |
| 480a) | Fritz Endermann<br>Betrachtungen über die Struktur der Imido-porphyrine im Zusammenhang mit den Phtalocyaninen. | Ztschr.physik. Chem.A. 190, 129 (1942) |
| 481.) | H. Fischer, W. Neumann und J. Hirschbeck<br>Synthesen von Brommethylporphyrinen und einer Pyrrolaminosäure. | H. 279, 1 (1943) |
| 482.) | H. Fischer und H. Loewe<br>Bemerkung zu der Arbeit: Synthesen von Brommethylporphyrinen und einer Pyrrolaminosäure. | H. 280, 64 (1944) |
| 483.) | H. Fischer und E. Fink<br>Über eine neue Pyrrolsynthese. | H. 280, 123 (1944) |
| 484.) | H. Fischer und K. O. Deilmann<br>Überführung von Hämin IX in Spirographisporphyrin und über einige Derivate des Deuteroporphyrins. | H. 280, 186 (1944) |
| 485.) | H. Fischer und F. Baláž<br>Synthetische Versuche mit Mesophyllochlorin. | A. 555, 81 (1944) |

| | | |
|---|---|---|
| 486.) | H. Fischer und H. Pfeiffer<br>Purpurin 7-lacton-äthyläther, ein Allomerisationsprodukt von<br>Chlorophyllid a. | A. 555, 94 (1944) |
| 487.) | H. Fischer und H. Pfeiffer<br>Oxydation von Porphyrinen und Chlorinen mit Osmiumtetroxyd. | A. 556, 131 (1944) |
| 488.) | H. Fischer und H. Pfeiffer<br>Nachtrag zur Arbeit „Purpurin 7- lactonäthyläther, ein Allomerisationsprodukt von Chlorophyllid a“. | A. 556, 154 (1944) |
| 488a) | Else Tyray<br>Über eine Cysteinverbindung von Phäophorbid-b-Körpern. | A. 556, 171 (1944) |
| 489.) | H. Fischer und M. Strell<br>Totalsynthese des Meso-pyrrochlorin-γ-glykolsäure-dimethylesters. | A. 556, 224 (1944) |
| 490.)<br>490a) | H. Fischer<br>Neuere Beiträge zur Chlorophyllsynthese. | Forsch. u. Fortschr. 21/23, 12 (1945/47) |
| 491.) | H. Fischer und F. Gerner<br>Teilsynthese von Mesophäophorbid a und 10-Oxy-mesophäophorbid a. | Naturw. 33, 59 (1946) |
| 492.) | H. Fischer, F. Gerner, W. Schmelz und F. Baláž<br>Über die Einführung von Substituenten bei Pyrrolen und Pyrrolfarbstoffen. | A. 557, 134 (1947) |
| 493.) | H. Fischer, F. Baláž, F. Gerner und M. Königer<br>Teilsynthese von 6-Cyan-meso-iso-chlorin $e_4$ – dimethylester und einige weitere Umsetzungen bei Chlorophyllderivaten. | A. 557, 163 (1947) |
| 493a) | Hermann Wenderoth<br>Überführung von Porphyrinen in Isochlorine. | A. 558, 53 (1947) |
| 493b) | Eberhard Stier<br>Über den grünen Blutfarbstoff | Ztschr. ges. Innere Medizin u. ihre Grenzgebiete 2, 257 (1947) |
| 493c) | Albrecht Hüni und Friedel Frank<br>Oxydation von Pyrrolen mit Wasserstoffperoxyd. | H. 282, 96 (1947) |
| 493d) | Albrecht Hüni und Friedel Frank<br>Synthesen einiger Bausteine von Gallenfarbstoffen mit Vinylgruppe. | H. 282, 244 (1947) |
| 493e) | Albrecht Hüni<br>Über Tripyrene. | H. 282, 253 (1947) |
| 494.) | H. Fischer und E. Fink<br>Über eine neue Pyrrolsynthese. | H. 283, 152 (1948) |

| | | |
|---|---|---|
| 495.) | H. Fischer und F. Gerner<br>Teilsynthese von Meso-methylphäophorbid a und von 9-Oxy-desoxo-methylphäophorbid a. | A. 559, 77 (1948) |
| 496.) | H. Fischer und A. Albert<br>Über die Allomerisation in der Chlorophyll-b-Reihe sowie über Vinylporphyrine der Chlorophyll-a- Reihe | A. 599, 203 (1956) |
| 497.) | H. Fischer und H. Loewe<br>Über die Anlagerung von Acrylnitril an Pyrrole. | A. 615, 124 (1958) |
| 498.) | H.Fischer, E. Zaucker und A. Treibs<br>Pyrrol-Chinonfarbstoffe. | B. 92, 2026 (1959) |
| 499.) | H. Fischer und Eberhard Stier<br>Über Aminoporphyrine. Der Curtius' sche Abbau in der Porphyrin und Chlorinreihe. | voranstehend |

Veröffentlichungen von Adolf Stern und Franziska Pruckner

| | | |
|---|---|---|
| (S 1) | A. S. u. G. Klebs<br>Colorimetrische Bestimmungen bei einfachen und mehrkernigen Pyrrolderivaten II-IV; I = 271 a | A. 500, 91 (1932) |
| (S 2) | A. S. u. G. Klebs<br>Colorimetrische Bestimmungen bei einfachen und mehrkernigen Pyrrolderivaten II-IV; I = 271 a | A. 504, 281 (1933) |
| (S 3) | A. S. u. G. Klebs<br>Colorimetrische Bestimmungen bei einfachen und mehrkernigen Pyrrolderivaten II-IV; I = 271 a | A. 505, 295 (1933) |
| (S 4 ) | A. S. u. H. Wenderlein<br>Über die Lichtabsorbtion der Porphyrine I | Ztschr. physik. Chemie (A) 170, 337 (1935) |
| (S 5) | A. S. u. H. Wenderlein<br>Über die Lichtabsorbtion der Porphyrine II | Ztschr. physik. Chemie 174, 81 (1935) |
| (S 6) | A. S. u. H. Wenderlein<br>Über die Lichtabsorbtion der Porphyrine III | Ztschr. physik. Chemie 174, 321 (1935) |
| (S 7) | A. S. u. H. Wenderlein<br>Über die Lichtabsorbtion der Porphyrine IV | Ztschr. physik. Chemie 175, 405 (1936) |
| (S 8) | A. S. u. H. Wenderlein<br>Über die Lichtabsorbtion der Porphyrine V | Ztschr. physik. Chemie 176, 81 (1936) |

| | | |
|---|---|---|
| (S 9) | A. S., H. Wenderlein und H. Molvig<br>Über die Lichtabsorbtion der Porphyrine VI | Ztschr. physik. Chemie<br>177, 40 (1936) |
| (S 10) | A. S. u. H. Wenderlein<br>Über die Lichtabsorbtion der Porphyrine VII | Ztschr. physik. Chemie<br>177, 165 (1936) |
| (S 11) | A. S. u. H. Molvig<br>Über die Lichtabsorbtion der Porphyrine VIII | Ztschr. physik. Chemie<br>177, 365 (1936) |
| (S 12) | F. P. u. A. S.<br>Über die Lichtabsorbtion der Porphyrine IX | Ztschr. physik. Chemie<br>177, 387 (1936) |
| (S 13) | A. S. u. H. Molvig<br>Über die Lichtabsorbtion der Porphyrine X | Ztschr. physik. Chemie<br>178, 161 (1937) |
| (S 14) | A. S. u. M. Deželić<br>Über die Lichtabsorbtion der Porphyrine XI | Ztschr. physik. Chemie<br>179, 275 (1937) |
| (S 15) | A. S. u. M. Deželić<br>Über die Lichtabsorbtion der Porphyrine XII | Ztschr. physik. Chemie<br>180, 131 (1937) |
| (S 16) | A. S. u. P. Pruckner<br>Zur Lichtabsorbtion der Imidoporphyrine | (A) 178, 420 (1937) |
| (S 17) | A. S. u. K. Thalmayer<br>Zum Raman-Sepktrum des Pyrrols und einiger Derivate | (B) 31, 403 (1936) |
| (S 18) | A. S. u. H. Molvig<br>Zur Fluoreszenz der PorphyrineI | (A) 175, 38 (1935) |
| (S 19) | A. S. u. H. Molvig<br>Zur Fluoreszenz der Porphyrine II | 176, 209 (1936) |
| (S 20) | A. S. u. M. Deželić<br>Zur Fluoreszenz der Porphyrine III | 176, 347 (1936) |
| (S 21) | A. S.<br>Zur Fluoreszenz der Chlorine | 182, 186 (1938) |
| (S 22) | F. P. u. A. S.<br>Über die Absorptionsspektren der Pyrrolfarbstoffe I<br>(Pyrromethene und Bilirubinoide) | 180, 25 (1937) |
| (S 23) | A. S. u. F. P.<br>Über die Absorptionsspektren der Pyrrolfarbstoffe II<br>(Pyrromethene und Bilirubinoide) | 182, 117 (1938) |
| (S 24) | F. P. u. H. v. Dobeneck<br>Über die Absorptionsspektren der Pyrrolfarbstoffe III<br>(Pyrromethene und Bilirubinoide) | 190, 43 (1941) |

| | | |
|---|---|---|
| (S 25) | A. S. u. F. P. | |
| (S 26) | F. P.<br>Lichtabsorption und Konstitution der Chlorophyllderivate I | 180, 321 (1937) |
| (S 27) | F. P.<br>Lichtabsorption und Konstitution der Chlorophyllderivate II | 187, 257 (1940) |
| (S 28) | F. P.<br>Lichtabsorption und Konstitution der Chlorophyllderivate III | 188, 41 (1941) |
| | F. P.<br>Lichtabsorption und Konstitution der Chlorophyllderivate IV | 190, 101 (1942) |
| (S 29) | A. S. u. F. P.<br>Lichtabsorption einiger Derivate des Bacteriochlorophylls | 185, 140 (1939) |

Patente von Hans Fischer

| | | |
|---|---|---|
| H. Fischer | Darstellung von Porphyrinen. | DRP 490 420 C 1930 II 139 |
| H. Fischer und J. Klarer | Darstellung von Porphyrinen. | 509 939 C 1931 II 634 |
| H. Fischer<br>Miterfinder P. Halbig | Darstellung von Porphyrinen. | 510 433 1931 II 634 |
| H. Fischer<br>Erfinder A. Treibs | Darstellung von gelben Oxydationsprodukten der Porphyrine. | 510 434 1931 II 635 |
| H. Fischer | Darstellung von Porphyrinen. | 511 319 1931 II 634 |
| H. Fischer | Darstellung von Porphyrinen. | 511 644 1931 II 634 |
| H. Fischer und J. Klarer | Darstellung von Porphyrinen. | 515 992 1931 II 634 |
| H. Fischer<br>Miterfinder B. Walach | Darstellung von Porphyrinen. | 522 172 1931 II 3268 |
| H. Fischer | Darstellung von Porphyrinen. | 524 637 1931 II 909 |
| H. Fischer | Darstellung von Porphyrinen. | 525 837 1931 II 910 |
| H. Fischer | Darstellung von Porphyrinen. | 526 280 1931 II 910 |
| H. Fischer | Darstellung von Porphyrinen. | 528 268 1931 II 1635 |

In die Liste der Arbeiten Hans Fischers sind auch selbständige Veröffentlichungen von Schülern und Mitarbeitern aufgenommen, die nur durch einzelne eigene Arbeiten auf dem Gebiet der Pyrrole und Pyrrolfarbstoffe hervorgetreten sind.

Eine Reihe von Mitarbeitern haben eine größere Zahl selbständiger Veröffentlichungen aufzuweisen, die zum Teil im Institut von H. Fischer ausgeführt worden sind oder Fragestellungen betreffen, die sich aus seinem Arbeitsgebiet ergaben. Vielfach mögen auch Vertrautheit mit der Materie und Interesse für dieses Arbeitsfeld Anlaß gegeben haben, sich der Chemie des Pyrrols später wieder zuzuwenden.
Siehe die einschlägigen Arbeiten von:

| | |
|---|---|
| Alfred Treibs | ab 1927 |
| Hermann Fink | ab 1929 |
| Costin Nenitzescu | ab 1930 |
| Karl Zeile | ab 1930 |
| Paul Rothemund | ab 1932 |
| Adolf Stern | ab 1935 |
| Walter Siedel | ab 1936 |
| Hans I. Helberger | ab 1937 |
| Franziska Pruckner | ab 1938 |
| Martin Strell | ab 1941 |
| Henning v. Dobeneck | ab 1941 |
| Waldemar Kutscher | ab 1951 |
| Willi Lautsch | ab 1951 |
| Stewart Fergusson MacDonald | ab 1951 |
| Oskar Süs | ab 1953 |
| Hans Plieninger | ab 1956 |

Aus der Feder von Gästen des Instituts Hans Fischers sind vor allem Arbeiten erschienen von:

| | |
|---|---|
| Harry Hellström | ab 1931 |
| Pietro Pratesi | ab 1932 |
| Mladen Deželić | ab 1935 |

sowie der Mediziner:

| | |
|---|---|
| Richard Duesberg | ab 1931 |
| Cecil James Watson | ab 1932 |
| Jan Waldenström | ab 1936 |