

Pyrrol-Farbstoffe – ästhetisch bis unappetitlich*

In jedem renommierten Lehrbuch der Biochemie oder der Organischen Chemie findet man die Synthesewege, die Metabolisierung und natürlich auch die Strukturformeln des Häm, der Chlorophylle, des Vitamins B₁₂ und strukturverwandter Verbindungen sowie der wichtigsten Gallenfarbstoffe. Wozu dann weitere Bemerkungen über die bekannten Pyrrol-Farbstoffe? Hier geht es um die unterschiedliche Farbigkeit dieser Pigmente und um weniger bekannte Pyrrol-Pigmente, um Hintergründiges, quer Gedachtes, Zwischenfragen und Zwischenbemerkungen, einfach um „etwas mehr über Farben“.

Die molekularen Strukturen der ringförmigen, symmetrischen Tetrapyrrol-Grundgerüste Porphin, Chlorin und Corrin und ihrer Derivate sind ästhetisch. Hingegen sind jene linearen Tetrapyrrole, die physiologischen und pathophysiologischen Stoffwechselprodukten ihre charakteristische Farbe verleihen, eher unappetitlich. Dazu zählen Bilirubin, Biliverdin, Stercobilin (und andere Koprochrome) und Urobilin.

Bilirubin (lat. bilis = Galle, ruber = rot) ist ein Gallenfarbstoff und entsteht als Abbauprodukt des Blutfarbstoffs durch oxidative Spaltung des Porphyrinringes (Abb. 1). Verursacht durch pathologische Stoffwechseleränderungen, tritt das offenkettige Tetrapyrrol vermehrt im Blutserum und Harn auf. Die Ablagerung dieses schwerlös-

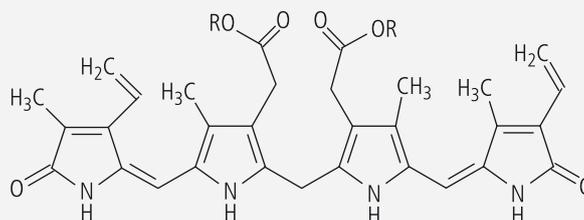
lichen Pigments färbt die Haut und die Skleren (Lederhaut) der Augen gelb. Bei intaktem Stoffwechsel wird Bilirubin in der Leber zu einem wasserlöslichen Diglucuronid metabolisiert. Bei Neugeborenen, vor allem bei Frühgeborenen, mangelt es noch an der Bilirubin-Glucuronyl-Transferase, sodass sie das Bilirubin nicht ausreichend eliminieren können (Neugeborenen-Ikterus).

N.B.: Bilirubin ist wie die Ascorbinsäure (Vitamin C) ein natür-

liches Antioxidans, das Hydroperoxy-Radikale abfängt.

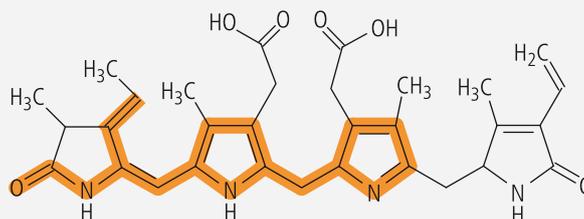
Biliverdin (ital. verde = grün) ist die Vorstufe des Bilirubins bzw. ein Zwischenprodukt beim Abbau von Häm zu Bilirubin; im Serum von Leberkranken tritt es vermehrt auf. Die Farbänderungen, die beim Verlauf eines Hämatoms (Bluterguss) zu beobachten sind, beruhen auf der Reduktion des grünen Biliverdins zum roten Bilirubin.

N.B.: Vögel und Amphibien weisen als Gallenfarbstoff nur

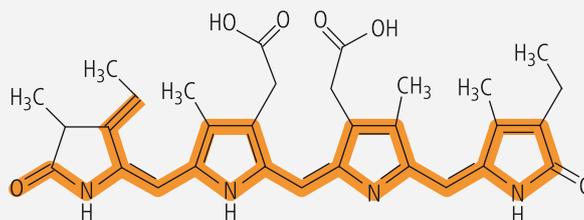


Bilirubin: R = H

Bilirubin-Diglucuronid: R = Glucuronsäure(rest)



Phycerythrobilin, rot



Phycocyanobilin, blau

ABB. 1: PHYCOBILINE IM VERGLEICH MIT BILIRUBIN.

* Herrn Prof. Dr. Ulrich Schlottmann in freundschaftlicher Verbundenheit und in Erinnerung an das gemeinsame Ringen um das Schicksal der Pharmazie in Wissenschaft und Praxis zum 70. Geburtstag gewidmet.

Biliverdin auf, kein Bilirubin, d. h. die Hydrierung vom grünen zum roten Pigment unterbleibt. Die dunkelgrüne bis tiefblaue Färbung der Emu-Eier beruht beispielsweise auf der Einlagerung von Biliverdin.

Die **Fäkalpigmente** oder Koprochrome (griech. *κοπρος*, kopros = Kot, *χρωμα*, chroma = Farbe) entstehen im Darm durch den bakteriell-enzymatischen Abbau der Gallenfarbstoffe und nachfolgende Polymerisation. Dabei dominiert Stercobilin, das Endprodukt des Porphyrinabbaus in Warmblütlern. Es entsteht als mikrobielles Oxidationsprodukt des Urobilinogens, das seinerseits aus Bilirubin durch Reduktion gebildet wird.

Das gelbe **Urobilin**, das analog Stercobilin als Endprodukt aus der Kaskade Häm > Biliverdin > Bilirubin > Urobilinogen > Urobilin (statt Stercobilin) hervorgeht, verleiht dem Harn seine charakteristische Farbe.

Biomüll oder essenzielle Funktionäre?

Während die Gallenfarbstoffe und ihre Folgeprodukte ausgeht haben und als Biomüll den menschlichen oder tierischen Organismus durch den Darm (fäkal) und über die Nieren (renal) verlassen, übernehmen ähnliche Verbindungen bei den Cyanobakterien (früher: Blaualgen), Rhodophyceen (Rotalgen) und Cryptophyceen biosynthetische Schlüsselfunktionen. Gemeint sind die **Phycobiline** (griech. *φυκος*, phycos = Tang), kettenförmige Tetrapyrrole mit den Untergruppen Phycocyanobiline und Phycoerythrobiline, die strukturell den Gallenfarbstoffen gleichen (Abb. 1). In den Cyanobakterien und Algen sind sie nach Art einer 1,4-Addition kovalent an Peptide gekoppelt (Phycobiliproteine) und werden als Phycocyane bzw. Phyc-

erythrine bezeichnet. Diese sind akzessorische Pigmente der Photosynthese. Ein in grünen Pflanzen und einigen Algen weit verbreitetes, strukturverwandtes Biliprotein ist das Phytochrom.

Geschlechtsdifferenzierende und methanogene Pigmente

Die Funktionen der ringförmigen Tetrapyrrol-Farbstoffe beschränken sich nicht auf den Sauerstofftransport im Blut und die Photosynthese der Pflanzen. Hinzu kommen auch einige unerwartete Aufgaben. So sorgt das zu den Chlorinen zählende Bonellin für die Geschlechtsdifferenzierung bei dem im Mittelmeer verbreiteten Igelwurm *Bonella viridis* und das Coenzym F 430 (Faktor F 430) für den letzten Schritt der Methanbildung bei Methan- und Archäbakterien (Abb. 2).

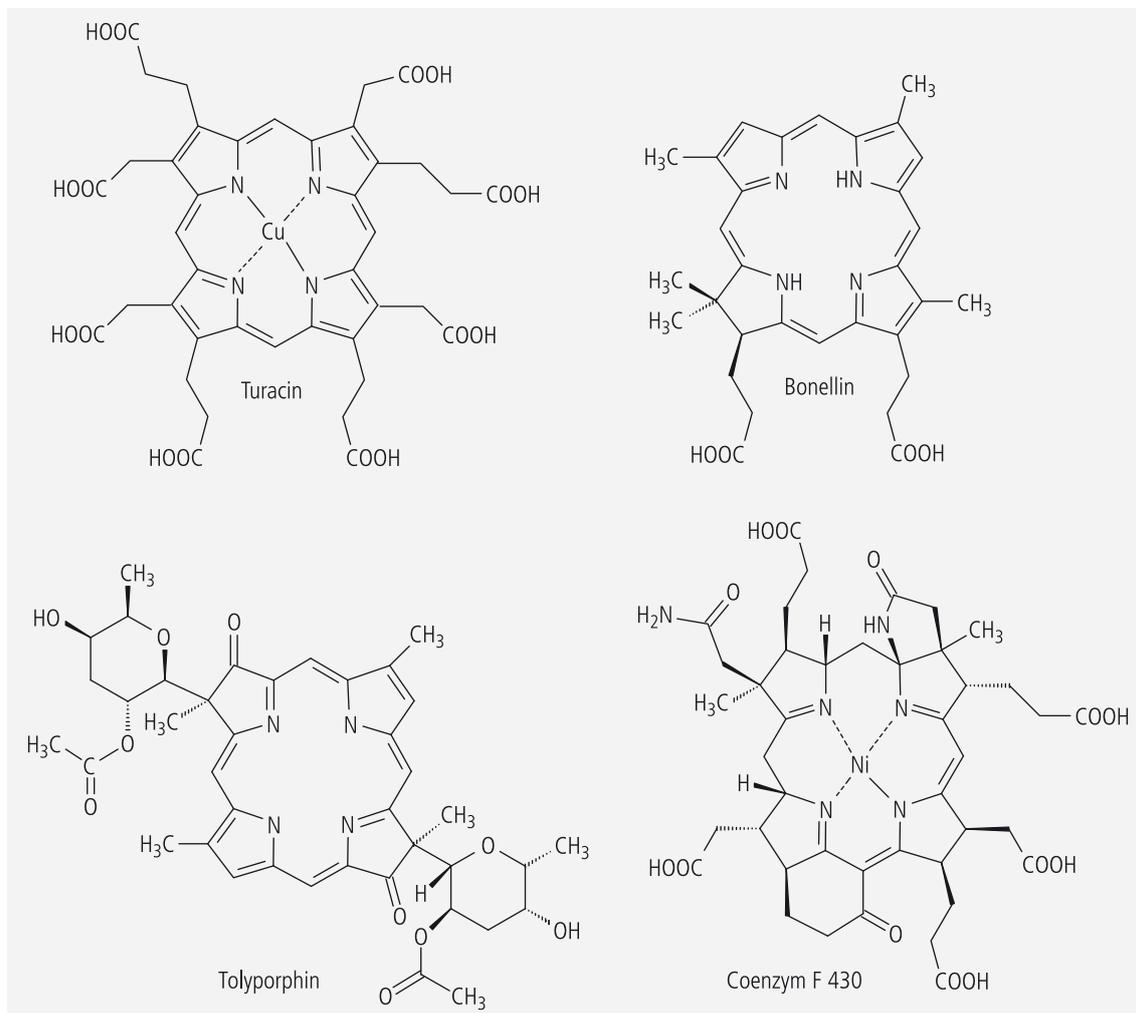


ABB. 2: VIER STRUKTURVERWANDTE, IN IHRER FUNKTION JEDOCH SEHR UNTERSCHIEDLICHE TETRAPYRROLE.

Native Pyrrol-Farbstoffe: Farbe und Vorkommen		
Pigment	Farbe	Vorkommen
Bacteriochlorophylle	grün	Cyanobakterien u. a. phototrophe Bakterien
Bilirubin	rot bis rotorange	Haut: Patienten mit Hepatitis (Ikterus, Gelbsucht), Früh- und Neugeborene mit Bilirubinämie
Biliverdin und Vorstufen	grün	Hämatom („blauer Fleck“)
Bonellin	grün	Igelwurm (<i>Bonella viridis</i>)
Chlorophylle	grün	grüne Pflanzen
Cobalamine	violett	Vitamine B ₁₂ in Lebensmitteln
Coenzym F 430	gelb	Archäbakterien
Häm im Hämoglobin	rot	Blut
Häm im Myoglobin	rot	Muskulatur
Phycocyanobilin	blau	Cyanobakterien, Rotalgen
Phycoerythrobilin	rot	Cyanobakterien, Rotalgen
Phytochromobilin	rot	als Phytochrom in grünen Pflanzen und Algen
Prodigiosin	rot	<i>Serratia marcescens</i> („Bluthostien“)
Stercobilin u. a. Koprochrome	gelb-orange bis rotbraun	Exkrememente (Fäkalpigmente)
Tolyporphin	rot	Cyanobakterien
Turacin	rot	Federn des Turako
Urobilin	gelb	Harn

Woher die leuchtend roten Federn des Turako?

Der afrikanische Bananenfresser Turako (*Musophaga rossae*) und verwandte Vögel fallen durch ihren leuchtend roten Feder-schopf und rote Schwungfedern auf. Sind die Farbgeber lipophile Carotinoide wie bei den Flamingos? (Hydrophile Anthocyane oder Betalaine dürften dafür kaum infrage kommen.) Tatsächlich wird das schöne Rot durch das Kupfer(II)-chelate des Uroporphyrin III, das **Turacin**, verursacht, das aus dem Schlüsselbaustein der Porphyrine, dem Uroporphyrinogen III, entsteht (Abb. 2).

Strukturelle Unterschiede der Tetra-, Tri- und Dipyrrole

Tetrapyrrole sind als natürliche Pigmente häufig anzutreffen – darunter 16-gliedrige Ringe, 15-gliedrige Ringe, ringoffene Ketten, durchkonjugiert oder teilkonjugiert. Sie üben bemerkenswerte Funktionen aus. Tripyrrole und Dipyrrole sind dagegen als Naturstoffe selten zu finden. Ein Tripyrrol ist das rote bis dunkelrote **Prodigiosin** (Abb. 3), das von *Serratia marcescens* und an-

deren Bakterien produziert wird, die als Kolonien auf kohlenhydrathaltigen Nährböden wachsen. Von der älteren Bezeichnung *Monas prodigiosa* ist der Name des Pigments abgeleitet (lat. prodigium = Wunderzeichen). Die roten Kolonien suggerierten Blutungserscheinungen, u. a. an Hostien, was als Wunder gedeutet wurde (s. DAZ Nr. 25, S. 76). Vertreter der Dipyrrole sind die Propentdyopente, die bei Gelbsucht und bestimmten Lebererkrankungen als Abbauprodukte des Bilirubins vermehrt im Harn auftreten (Abb. 3). Die Bezeichnung kommt daher, dass diese Verbindungen unter bestimmten Bedingungen Licht der Wellenlänge 525 nm absorbieren (griech. pente, πεντε = fünf, δυο, dyo = zwei).

Wie alt sind die Tetrapyrrol-Makrozyklen? Diese Frage lässt sich durch den Fund von Porphyrinen im Erdöl und in Archäbakterien oder durch das Vorkommen des Tolyporphins (Abb. 2) in Cyanobakterien näherungsweise beantworten. Das Erdöl dürfte vor etwa 70 Millionen Jahren entstanden sein, Archäbakterien und Cyanobakterien leben seit etwa 3,5 Milliarden Jahren, sie sind so alt wie das Leben auf dieser Erde, und so alt sind auch die Porphyrine.

26 – 27 – 28 – 29 und die 12, die aus der Reihe tanzt

Im Periodensystem werden die chemischen Elemente nach steigender Ordnungszahl horizontal ▷

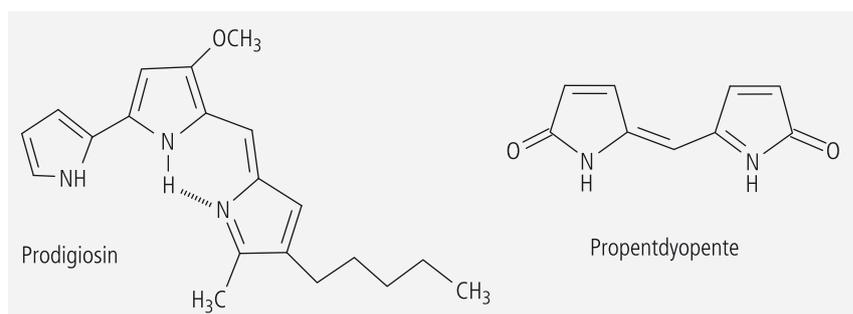


ABB. 3: EIN TRIPYRROL UND EIN DIPYRROL.

angeordnet. In der vierten Horizontale finden wir vier interessante Übergangs-Elemente mit den Ordnungszahlen 26 bis 29: Eisen, Kobalt, Nickel und Kupfer. Eisen ist das Zentralatom des Häms, das die prosthetische

Gruppe des Hämoglobins und Myoglobins darstellt und in vielen wichtigen Enzymen enthalten ist. Kobalt finden wir im Zentrum der Cobalamine (Vitamine B₁₂). Nickel bildet das Zentrum des Coenzym F 430,

das in Archäobakterien und Methan-produzierenden Bakterien anzutreffen ist. Kupfer befindet sich in den roten Federn des Turakos und verwandter Bananenfresser, komplex gebunden an Uroporphyrin III (Turacin).

Von der Rotationssymmetrie zur bilateralen Symmetrie und zur Asymmetrie

Bemerkungen zur molekularen Ästhetik der Porphyrine

Porphyrene (griech. πορφύρα, porphura = Purpur(schnecke)) ist der Sammelbegriff für die in der Natur weit verbreiteten Pigmente mit dem Porphin als Grundkörper (Abb. 4).

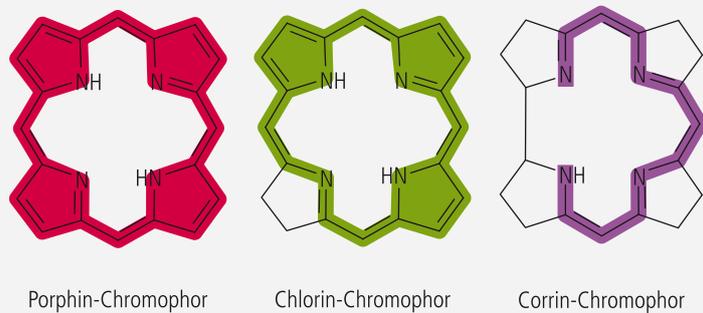


Abb. 4: TETRAPYRROL-CHROMOPHORE.

Porphin ist ein Tetrapyrrol-Makrozyklus, von dem sich die verschiedenen Porphyrine durch Substitution mit Methyl-, Vinyl-, Acetyl-, Propionyl- und anderen funktionellen Gruppen ableiten. Es besitzt ein völlig durchkonjugiertes ringförmiges Chromophor und ist als ebene Scheibe rotationssymmetrisch.

Das Chromophor der Chlorophylle, das **Chlorin**, ist um eine Doppelbindung ärmer und nur noch spiegelsymmetrisch. Dem als **Corrin** bezeichneten Chromophor der Cobalamine fehlt im Vergleich mit dem Porphin eine Methingruppe. Es enthält nur noch sechs konjugierte Doppelbindungen, weist aber auch Spiegelsymmetrie auf.

Eine molekulare Symmetrie bleibt den Porphyrinen erhalten, wenn die Substituenten einem Ordnungsprinzip unterliegen. Zur Verdeutlichung sollen die vier unterschiedlichen **Uroporphyrine** (Abb. 5) betrachtet werden. Sie sind durch je vier Reste der Essigsäure und der Propionsäure substituiert. Dabei sind vier unterschiedliche Typen möglich, von denen **U I** (U = Uroporphyrin) rota-

tionssymmetrisch ist, **U II** (zweifach) und **U IV** spiegelsymmetrisch sind, während **U III** keine Symmetrie aufweist. Ausgerechnet die Vorstufe des nicht mehr symmetrischen U III, das Uroporphyrinogen III, ist das Schlüsseledukt der Porphyrin-Biosynthese, aus der alle bekannten

nativen Tetrapyrrole gebildet werden. U II und U IV sind ohne physiologische Bedeutung. U I ist ein pathophysiologischer Metabolit der Porphyrinsynthese, den Porphyrin-Erkrankte infolge eines Enzymdefekts bilden und mit dem Harn ausscheiden.

Zu asymmetrischen Verbindungen werden die Porphyrine dann, wenn ein substituiertes Pyrrolring teilyhydriert ist oder die Substituenten Asymmetriezentren tragen. Das durchkonjugierte Häm enthält keine asymmetrisch substituierten C-Atome, im Bonellin sind es zwei, im Chlorophyll fünf, im Tolyporphin (Abb. 2) verstecken sich zehn, im Coenzym F 430 sind es elf, und Cobalamin enthält 15 Chiralitätszentren.

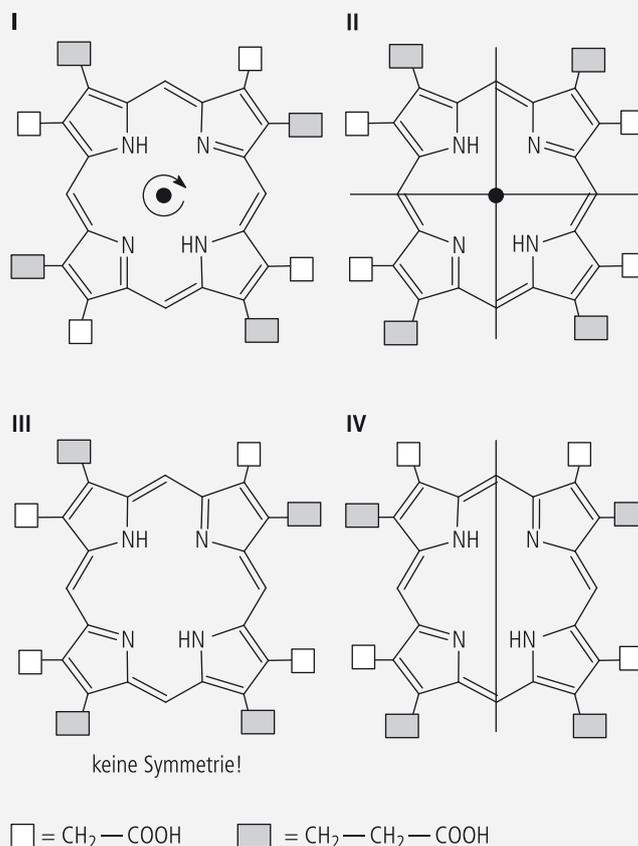


Abb. 5: Die teils Acetyl-, teils Propionyl-substituierten **UROPORPHYRINE** haben sehr unterschiedliche Symmetrieeigenschaften.

Den vier Elementen ist gemeinsam, dass sie jeweils in zwei verschiedenen Wertigkeiten auftreten. Magnesium hat dagegen immer die Wertigkeit 2. Es kann also als Kation weder reduziert noch oxidiert werden. Doch dieser Befund ist nicht der Grund für seine Rolle als Zentralatom in den Chlorophyllen und Bacte-

rio-chlorophyllen, vielmehr ist es die Eigenschaft eines koordinativ zweifach ungesättigten, elektrophilen Metallzentrums im Makrozyklus.

Porphyrine sind wegen ihrer durchkonjugierten Doppelbindungen relativ starre Komplexbildner, in die am besten Metallionen mit einem Durchmesser

von 60 bis 70 pm passen. Die Ionenradien von Eisen und Kobalt (65 pm), Nickel (69 pm), Kupfer (73 pm) und Magnesium (72 pm) liegen nahe beieinander. Das Zentralatom soll eine starke Tendenz zur koordinativen Sättigung zeigen und die Koordinationszahl 6 besitzen. Solche Bedingungen erfüllt das Magnesium.

Literatur

... zu Verbindungen, die nicht in den einschlägigen Lehrbüchern zu finden sind:

Phycobiline und Phycobiliproteine	Angew. Chem. 101 , 849, 872 (1989)
Bonellin	Liebigs Ann. Chem. 1990 , 412 und 1991 , 709
Phytochrom	Naturwissenschaften 75 , 132 (1988)
Coenzym F 430	Chimia 41 , 277 (1987) und 48 , 50 (1994)
Tolyporphin	J. Am. Chem. Soc. 114 , 385 (1992)
Mg im Chlorophyll	W. Kaim und B. Schwederski: Bioorganische Chemie. Teubner Studienbücher Chemie, Stuttgart 1991.

Literatur

The Chemistry of Linear Olygopyrrols and Bile Pigments. Springer, Wien 1989.

Autor

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h. c.
Hermann J. Roth
Friedrich-Naumann-
Str. 33,
76187 Karlsruhe
www.h-roth-kunst.com
info@h-roth-kunst.com

