

CIÈNCIA

ANY III
NÚM. 23

REVISTA CATALANA
DE
CIÈNCIA I TECNOLOGIA

SETBRE.
DE 1928

LA SINTESI DE LES PORFIRINES

a) Concepte

La matèria colorant de la sang dels vertebrats és l'hemoglobina i la seva quantitat en la sang de l'home varia amb l'edat i pot fixar-se en 14 % com a terme mig ¹; en altres graus de l'organització animal trobem colorants del mateix tipus.

La cromoproteïd-hemoglobina, de pes molecular 15.000 aproximadament, es desdobra en 94,09 % de globina (proteïna), 4,47 % d'hematina (matèria colorant) i 1,44 % d'altres matèries, entre les quals hi han alguns àcids grassos volàtils ². L'hematina, que representa el grup colorejat de la molècula, no està originàriament continguda en ella, sinó que prové de la transformació durant el desdoblament hidrolític de l'*hemocrogen*.

En el supòsit que l'home tingui una quantitat total de sang igual a 1/20 del seu pes ³, podem valorar un contingut de 24 gr d'hemocrogen per individu de 75 kg.

Si fem la descomposició de la sang en presència d'àcid clorhídric, l'hemocrogen apareix en forma d'*hemina*, cristalls microscòpics blau-negres, de fórmula $C_{34}H_{30}N_4O_4 FeCl$, en la composició dels quals trobem el ferro, la importància del qual en el procés respiratori és vulgarment tan coneguda com la de l'hemoglobina. Per l'acció de diversos mitjans àcids, l'hemina

¹ HAMMARSTEN. *Phys. Chem.*, 9.^a ed., p. 262.

² Hamm., p. 227.

³ Hamm., p. 269.

perd el ferro i es transforma en *porfirines*, productes de composició variable entre límits reduïts i amb espectres d'absorció característics.

De temps sabem que la fillina, component colorit procedent de la clorofilla, té una composició semblant a la de l'hemocrogen, però que en lloc de ferro, conté magnesi, la pèrdua del qual produeix també porfirines, que en un grau de llur degradació (etioporfirina) s'identifiquen amb les animals. El procés invers—formació d'hemines i fillines per introducció de Fe o Mg en les porfirines—és, també, possible, així com la formació d'altres complexos metàl·lics (Cu, Zn, etc.).

No cal remarcar la importància biològica de l'estudi de les porfirines. El present article està escrit després d'haver aparegut en el *Berichte* de la Societat de Química alemanya ⁴ una conferència de H. FISCHER, professor de la "Technische Hochschule", de Munich. En ella hi ha la bibliografia dels nombrosos treballs portats a cap en el seu laboratori, els quals, seguint dos camins oposats i confluents—la degradació de les porfirines i la síntesi i enllaç de pirrols—, culminen, a partir de 1923, en la unió de quatre d'aquests nuclis amb la producció de les porfirines sintètiques. En la mateixa conferència hi ha la bibliografia d'altres valuosos treballs, que ens excusem de donar en aquest lloc.

b) Degradació

En els productes naturals complexos, és d'un gran interès trencar la molècula en trossos senzills, que permetin identificar-los amb altres de constitució coneguda; aleshores el problema queda reduït a la forma d'unir novament els fragments, per tal de reconstituir la molècula d'on procedien. Això no pot fer-se cremant totalment la substància i deduint dels seus productes de combustió, la mena i el nombre dels àtoms que la formaven, és a dir, fent-ne l'anàlisi elemental; fóra el cas semblant, recordant una comparança del Dr. CARRACIDO, que per estudiar el mecanisme d'un rellotge, es dissolgués en àcid nítric i s'analitzessin els metalls de la dissolució.

La degradació de les porfirines, o ruptura en fragments més senzills, s'ha fet principalment per dos mitjans: un de reductor, amb àcid acètic i iodhídric (procediment de NENCKI), i l'altre oxidatiu, aplicat primerament per KÜSTER. En el primer cas s'obtenen pirrols àcids o bàsics, la separació dels quals es fa per precipitació i cristallització fraccionada dels picrats, destil·lació dels esters dels àcids o diferent força d'aquests, segons les posicions del nucli pirròlic que siguin substituïdes.

El procés oxidatiu dona, principalment, maleïn-imides substituïdes.

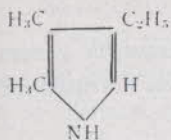
Les taules I i II indiquen alguns dels productes obtinguts i llurs noms.

⁴ T. 50, p. 2611, 1927.

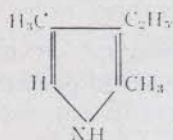
TAULA I

PRODUCTES DE RUPTURA REDUCTIVA DE L'HEMINA

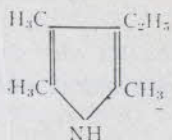
Bases hemopirròliques



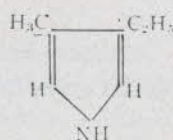
1.
Hemopirrol



2.
Criptopirrol



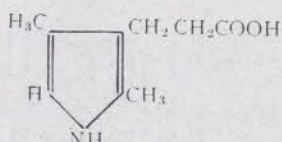
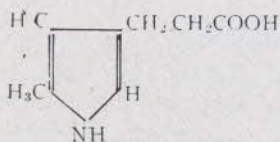
3.
Fil'lopirrol



4.
Opsopirrol

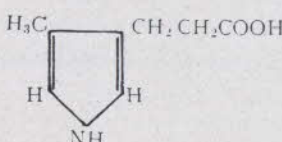
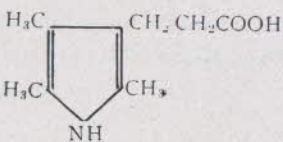
Acids hemopirròlics

5.
à. hemato-
pirrol-carbò-
bònic



6.
à. criptopi-
rrol-carbò-
nic

7.
à. fil'lopi-
rrol-carbò-
nic

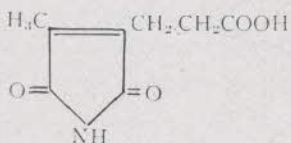


8.
à. opsopi-
rrol-carbò-
nic

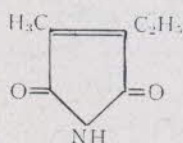
TAULA II

PRODUCTES DE RUPTURA OXIDANT DE L'HEMINA

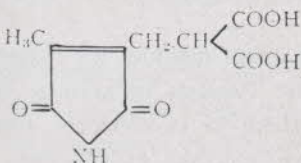
9.
à. hematinic



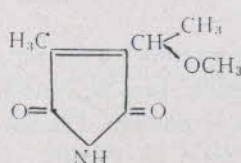
10.
Metil-etil-ma-
leïn-imida



11.
à. carboxil he-
matinic



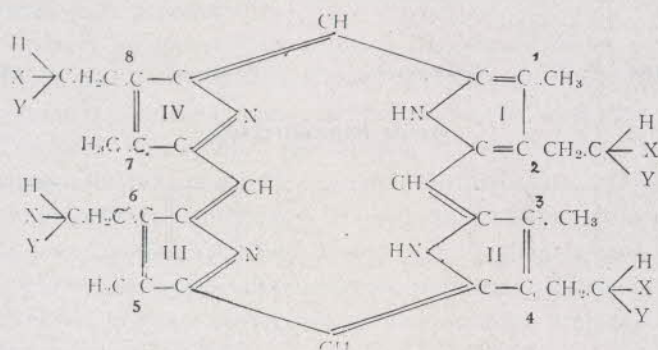
12.
Imida
P. f. 64°



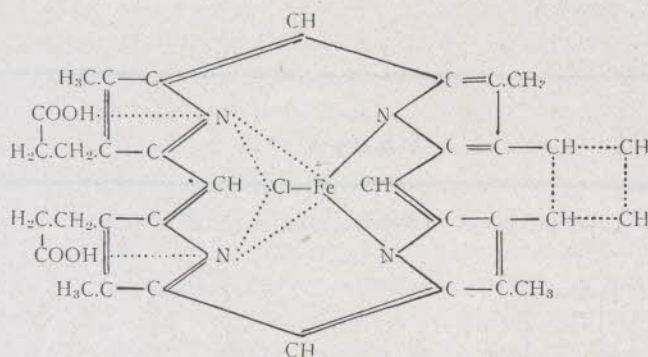
El reconeixement complet de les substàncies obtingudes s'ha aconseguit amb llur síntesi, assolida per a gairebé totes, i entre elles les més importants.

c) Diferents porfirines

Abans d'enumerar les més importants, cal dir que l'esquema general de KÜSTER, que admet que la molècula de les porfirines està formada per



Nucli numerat de porfina



Fórmula de l'hemina de Kuster

quatre nuclis pirròlics units mitjançant grups metílics, és el que avui, després de la síntesi, hem de considerar cert. Aquesta ha permès, també, fixar amb precisió el nombre d'àtoms de carboni de la molècula, detall que els límits d'exactitud de l'anàlisi no deixen conèixer exactament.

Seguint la nomenclatura que FISCHER proposà, nomenaren *porfina* el sistema bàsic del què deriven les porfirines (fórmula 13). En aquest sistema els quatre nuclis pirròlics són numerats amb xifres romanes i les vuit posicions *beta*, amb aràbigues; en les diferents porfirines varien la classe i l'ordenació d'aquests substituents.

L'hemina té dos H dels NH substituïts per FeCl; és, además, un complex de Fe de número de coordinació 4 com representa l'esquema (14), que és la fórmula proposada per KÜSTER. Els quatre O de l'hemina formen, com es veu, dos carboxils.

Mesoporfirina

S'obté separant el Fe de l'hemina amb àcids acètic i iodhídric; també per reducció amb hidrogen i palladi. La fórmula és $C_{34}H_{38}N_4O_4$. Suposant en l'hemina el grup FeCl substituït per dos hidrògens, la mesoporfirina en té, encara, sis més, corresponents a la saturació de tres enllaços; aquests no es defineixen en la fórmula de l'hemina de KÜSTER (14) i FISCHER suposa que formaran un grup etilènic i un d'acetilènic. Per reducció ulterior pren, encara, 6 hidrògens, donant *mesoporfirinogen*, leucoderivat que regenera fàcilment la porfina.

Hematoporfirina

Hemina desferrogenada amb àcids acètic i bromhídric, de fórmula $C_{34}H_{36}O_6N_4$. L'hemina ha sumat dues molècules d'aigua formant un dioxi-àcid bibàsic, acreditat per la conversió en tetrametil-hematoporfirina. S'interpreta per l'addició de l'aigua als enllaços etilènic i acetilènic, que dona amb el darrer un grup oxi-vinil; així s'explica que la tetrametil-hematoporfirina dongui per oxidació 2 mols d'àcid hematínic, 1 mol d'imida (12) i es perdi el nucli pirròlic, que era el suport de l'oxi-vinil.

Protoporfirina

Obtinguda directament tractant la sang amb àcid clorhídric concentrat. La seva identificació amb l'ooporfirina de què parlarem després, l'acredita com a hemina simplement desferrogenada, en la qual es conserven les cadenes laterals intactes.

Etioporfirina

Mesoporfirina decarboxilada. $C_{32}H_{38}N_4$. Producte obtingut a la vegada de la clorofilla i de l'hemoglobina, per la unió dels termes degradats d'ambdues sèries, ben poc lluny de llur origen, el què demostra l'íntima relació de les esmentades substàncies.

d) Porfirines naturals

Les porfirines no fan solament llur aparició en el treball del laboratori; són, també, productes naturals. En trobem indicis en l'orina normal, i en la malaltia coneguda per *porfíria* arriben al gram per dia, en el qual cas es presenten en quasi tots els òrgans.

També en contenen les plantes quan creixen, sobretot les que es desenvolupen en medis desnodrits, i així mateix, l'esquelet en formació dels mamífers; és particularment important llur demostració indubtable en la llevadura, a la qual asseguren la seva capacitat sintetitzadora del nucli porfínic.

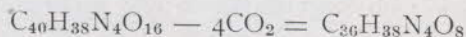
Quin és llur paper fisiològic? Semblen ésser sensibilitzadors lumínics actius en les combustions orgàniques. Les principals porfirines naturals són les següents:

Uroporfirina

La més abundant en l'orina porfirínica. Molt oxigenada, $C_{40}H_{38}N_4O_{16}$, té l'oxigen repartit en grups carboxílics i aquests en nombre de dos per cada grup pirròlic, el què és demostrat per l'oxidació a àcid corboxilhematínic (11). Obtindrem la seva fórmula, si en la (13) fem $X = Y = COOH$. És curiós el fet que FISCHER hagi pogut identificar-la amb la porfirina obtinguda de la turacina—hemina—cúprica—isolada per CHURCH, amb amoníac, de les plomes rectrius de l'au americana *turaco*.

Coproporfirina

Obtinguda de la llevadura a l'estat cristallí; també es troba en l'orina i en els excrements d'individus sotmesos a règims especials; s'ha demostrat espectroscòpicament en la llet de vaca. Es forma de la uroporfirina, en perdre quatre dels seus carboxils malònics:



i té també la fórmula (13) fent $X = COOH$ i $Y = H$.

Ooporfirina

Forma el colorant dels ous virolats d'aus silvestres, d'on s'ha separat. Ha estat objecte d'intens estudi i se l'ha relacionada amb altres porfirines, seguint les següents importants transformacions:

Ooporfirina \rightarrow tetrametil-hematoporfirina.

Hematoporfirina $- 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ ooporfirina.

Hemina sintètica de l'ester d'ooporfirina, \rightarrow ester d'hemina sanguínia, etc.

Ha estat identificada, demés, amb la protoporfirina. El seu nom ve justificat per la fórmula $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ i per les transformacions esquematitzades.

Porfirines naturals secundàries

Se n'han isolat, fins ara, dues de la putrefacció bacteriana de la sang: porfirina de KAMMERER (=protoporfirina) i deuteroporfirina.

e) Síntesi

L'intent de la síntesi de productes tan complicats com els que ens ocupen, porta aparellada l'obtenció pràctica de primeres matèries, que han d'utilitzar-se en quantitats relativament crescudes; en aquest camí, FISCHER assolí la producció de pirrols en gran escala. El punt de partida és l'ester acetacètic (síntesi de KNORR) per a la construcció del primer nucli, el qual, per reaccions conegudes o per altres d'adaptades per ell a la química pirròlica, porta a tots els productes que havem dit que s'obtenien en la ruptura de les porfirines per procediments reductius.

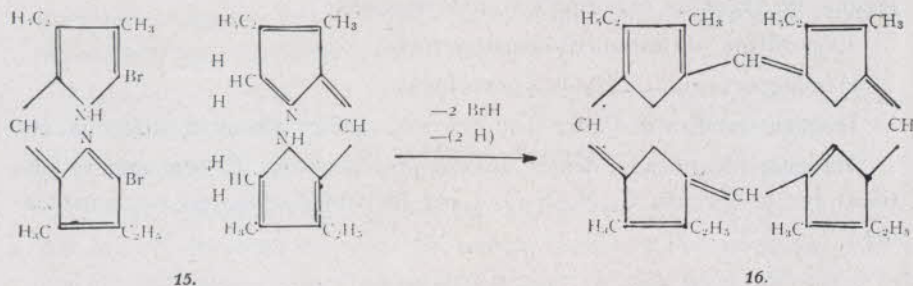
L'enllaç dels nuclis formats—segona part de la síntesi—fou intentat de diferents maneres; cada resultat negatiu equivalgué a l'eliminació d'una concatenació possible, com la dels tetrapirril-etèns, que s'havia cregut ben probable. Els resultats positius han sorgit en diverses vies:

1.^a—Mitjançant derivats bromats

En 1915 FISCHER féu l'estudi de l'acció del bromi sobre els pirrols tri-substituïts, i obtingué colorants bromats, reconeguts set anys després per la seva mateixa escola com dipirril-metèns. Més tard, s'han sintetitzat aquests de guisa sistemàtica.

Una memòria de FISCHER i KLARER, de l'any 1926, assenyala la primera síntesi de porfirines. L'acció del bromi sobre el criptopirrol produïa dos

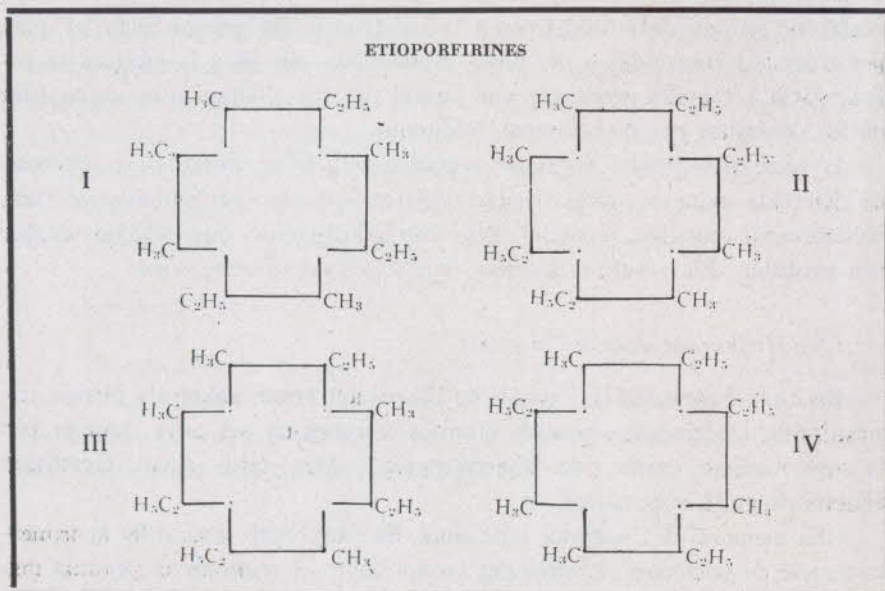
metèns de diferent grau de bromació; el menys bromat, de fórmula probable (15), tractat amb àcid sulfúric, a la recerca d'una finalitat diferent de l'obtinguda, donà l'*etioporfirina*; la reacció podrà formular-se:



L'àcid sulfúric determina la pèrdua d'àcid bromhídric i oxida els dos H sobrants del primer terme.

L'altre metèn dibromat té el segon bromi en el grup metil-alfa. Per l'acció de l'àcid fòrmic es perden 4BrH entre dues molècules, aportant l'àcid fòrmic 2H i formant-se la mateixa porfirina anterior; en aquests cas, no pot usar-se l'àcid sulfúric, i s'explica, també, que la reacció marxi molt bé amb la barreja dels dos metèns i l'àcid fòrmic. No obstant, les porfirines

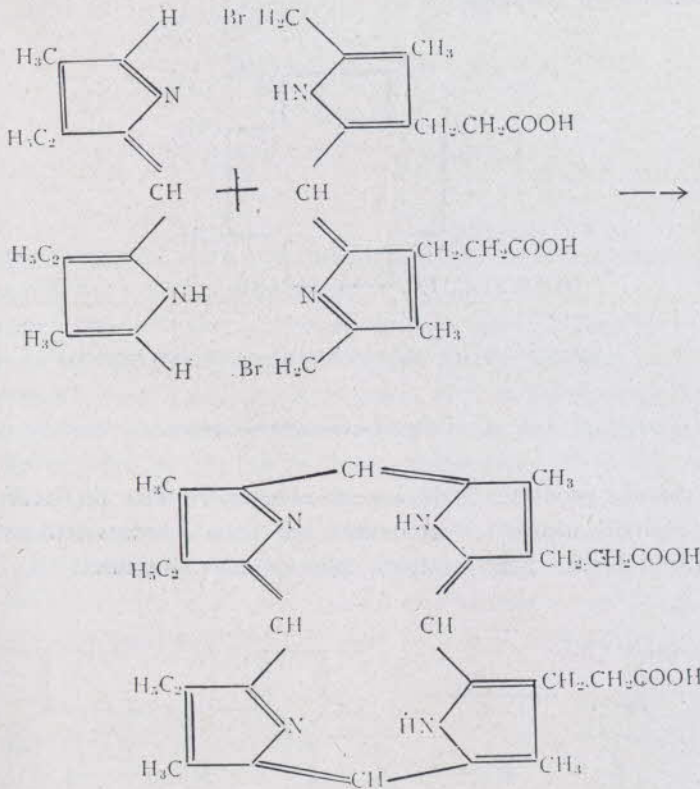
TAULA III



més pures resulten de la fusió amb àcid succínic, ço que no és explicable lògicament.

Per fixar millor els resultats sintètics convé anotar les possibilitats isomèriques de les porfirines. Si suposem indiferent o fatal el repartiment dels enllaços pirròlics—creença avalada per la regeneració sempre d'una mateixa porfirina després d'haver-la transformada en complex metàl·lic—, poden haver-hi 4 ctioporfirines segons la posició de les cadenes laterals com mostra la taula III.

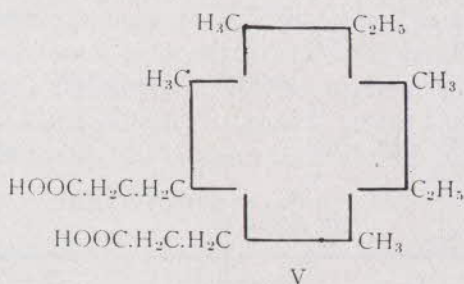
El procediment sintètic, tal com fins ara l'hem exposat, solament podrà donar-nos la I, fórmula (16), a menys que hi hagués transposició. Ja es suposa que quan s'utilitzin altres derivats pirròlics formarem porfirines amb la mateixa isomeria; per exemple, aplicant la reacció a l'àcid criptopirròlic s'obté la *coproporfirina* natural (la primera sintetitzada d'aquesta classe),



que correspondrà a l'etioporfirina abans formada, amb idèntica disposició de les cadenes laterals, el què justifica la fórmula (13), que abans li atribuïrem.

Una variació important del procediment s'aplica a la síntesi de porfirines bibàsiques, d'interès especial per tal com comprenen la mesoporfirina. Obtingudes primer per altre camí, l'avantatge d'aquest és que donen productes d'isomeria coneguda, o sigui, que es tracta d'una síntesi constitutiva o dirigida. Es fonen amb àcid succínic, bis-(α -bromometil-pirril)-metèn i α, α' -dibromo-dipirril-metèn o dipirril-metèn de posicions *alfa* lliures. L'esquema de la pàg. 165 en mostra un exemple.

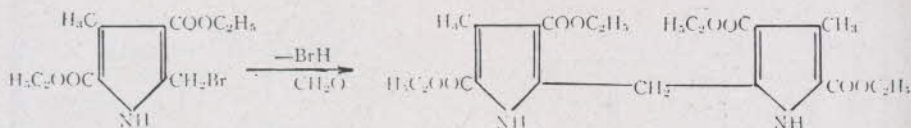
El procediment ha donat, entre altres, les coproporfirines d'isomeria III i IV i la mesoporfirina de l'hemina; les mesoporfirines tenen tres menes diferents de cadenes laterals i, per tant, poden donar més isòmers que les etioporfirines; la disposició d'aquelles cadenes en la mesoporfirina hemínica és la indicada en l'esquema V.



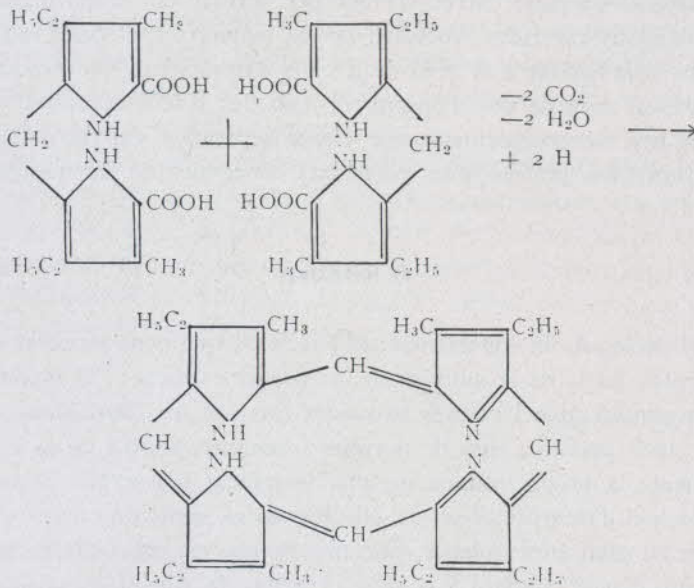
V
Disposició de les cadenes laterals de la mesoporfirina

2.^a—Pirogenació de α, α' -dicarboxi-dipirril-metan.

Els primers productes per a aquesta obtenció resulten de l'acció del bromi sobre pirrols alcoïlats i carboxilats, que dona α -bromometil-pirrols, que per hidròlisi perden BrH i formol, unint-se dues molècules:



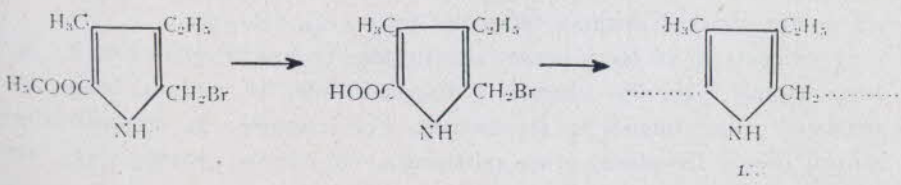
Els α, α' -dicarboxi-dipirril-metans per destil·lació seca, i millor per ebul·lició en àcid fòrmic, donen porfirines d'isomeria corresponent al tipus II:



El procediment ha servit per obtenir iso-etioporfirina, octometil-porfirina, isocoproporfirina, i β -isocoproporfirina.

Aquestes dues últimes es formen en una mateixa reacció, el què indica que hi ha una transposició parcial per inversió d'algun nucli pirròlic; la isocoproporfirina correspon a la isomeria II, i la β -isocoproporfirina a la III, com permet reconèixer de faísó inequívoca la seva síntesi pel procediment anterior, que en cap cas ha donat transposició. Si es fan reaccionar dos pirril-metans diferents es formen porfirines més complexes.

Pot considerar-se una variació del mètode, l'escalfament de β, β' -di-alcoíl- α -metil- α' -carboxi-pirrols amb àcid succínic o amb acètic bromhídric—millor, encara, si el grup α -metil està bromat—; es forma, versemblantment, un radical intermig (17), que en unir-se amb altres tres dóna la porfirina:



3.^a—Concatenació de nuclis pirròlics amb àcid fòrmic

El carboni d'aquest darrer serveix per formar els grups metínics, que en les reaccions anteriors procedien de les mateixes molècules que es condensaven. S'ha aplicat a la unió de 4 mols d'opsopirrol, que produeix dues etioporfirines; a la de dos d'opsopirrol amb dos d'àcid opsopirrol-carbònic, que dóna una isomesoporfirina, que pogué separar-se del conjunt de substàncies formades, gràcies a les propietats conegudes de les mesoporfirines.

f) Resultats

En el pròleg de la conferència de FISCHER, que hem procurat extractar amb fidelitat, parla de la química de les porfirines dient: "la matèria a treballar és considerable i poques han estat fins ara les conclusions; l'estructura del nucli porfínic, base de porfines i hemines, encara no es coneix definitivament; la pròpia hemina no s'ha sintetitzat fins avui". Aquestes paraules no han d'interpretar-se, no obstant, en el sentit de creure que el camí seguit ha estat curt i planer, sinó més bé que els propòsits del seu autor estan lluny d'ésser assolits o la seva capacitat de treball exhaurida. Bastarà per a convèncer-se resumir els principals resultats.

1.—Les porfirines més importants tenen les següents fórmules empíriques certes:

| | |
|-----------------------|-----------------------------|
| Hemina | $C_{34}H_{30}N_4O_4$ FeCl. |
| Protoporfirina | } $C_{34}H_{32}N_4O_4$. |
| Ooporfirina | |
| Porfirina de KAMMERER | |
| Hematoporfirina | $C_{34}H_{36}N_4O_6$. |
| Mesoporfirina | $C_{34}H_{38}N_4O_4$. |
| Porfirinogen | $C_{34}H_{44}N_4O_4$. |
| Etioporfirina | $C_{32}H_{38}N_4$. |
| Uroporfirina | $C_{32}H_{38}N_4 + 8CO_2$. |
| Coproporfirina | $C_{32}H_{38}N_4 + 4CO_2$. |
| Mesoporfirina | $C_{32}H_{38}N_4 + 2CO_2$. |

2.—Els quatre nuclis pirròlics de la molècula porfírica estan units per quatre carbonis metínics (fórmules (13), (14), (16), etc.).

3.—Coneixem en les fórmules sintetitzades la posició relativa de les cadenes laterals i, per llur identitat o diferència amb les naturals, la que els mateixos grups tinguin en les últimes. Per exemple: la coproporfirina natural (de la llevadura, orina porfírica, etc.) té la fórmula (13), en

què $X = \text{COOH}$ i $Y = \text{H}$. La mesoporfirina sanguínia té, en canvi, les cadenes laterals com indica l'esquema V.

4.—La constitució de la mesoporfirina, i per tant la de l'hemina sanguínia, correspon a una etioporfirina III, mentre que la coproporfirina pot referir-se a una etioporfirina I; així, les porfirines tenen dualisme biològic. En les hemines no sembla que sigui així, i per de prompte, no s'ha trobat una hemina natural a base de coproporfirina.

5.—L'oxidació de les porfirines sintètiques amb òxid de plom i acèticocloroform dona productes d'oxidació grocs ben cristallitzats, que per reducció regeneren la primitiva porfirina. A part de la importància biològica, aquests productes han de permetre una caracterització més segura de les diferents etioporfirines isòmeres, la qual és difícil de fer pels mètodes usuals; en canvi, en les coproporfirines la diferenciació actual és més segura.

JOSEP PASCUAL