

wonnen aus unserem sogen. 1.3-Diketon und Hydroxylamin, in Einklang, und ebenso der von Bülow¹⁾ aufgestellte Satz, dass, wenn sogen. »1.3-Diketone« als Verbindungen betrachtet werden, in denen ein 2-werthiger X.C(OH)- und ein 1-werthiger Y.C(O)-Säurerest durch die Methenylgruppe verbunden sind, der Erstere von derjenigen Säure abstammt, deren Affinitätsconstante k grösser ist als die der zweiten.

62. John J. Abel: Darstellungen und Eigenschaften eines Abbauproductes des Epinephrins.

[Aus dem pharmakologischen Institut der Johns Hopkins-Universität, Baltimore, Md. Mit Unterstützung der »Carnegie-Institution«.]

(Eingeg. am 18. Januar 1904; mitgeth. in der Sitzung von Hrn. C. Neuberg.)

In früheren Arbeiten²⁾ wurde des öfteren auf das Verhalten der fixen Alkalien und ihrer Carbonate, sowie der Hydroxyde der alkalischen Erden Epinephrinverbindungen gegenüber hingewiesen. Setzt man irgend eines dieser Reagentien zu einem Salz des Monobenzoyl-epinephrins, zu Epinephrin, $C_{10}H_{13}NO_3$, oder zu Epinephrinhydrat (Suprarenin, Adrenalin) — $C_{10}H_{13}NO_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$, so entsteht sofort ein eigenthümlicher Geruch, ähnlich dem einer Mischung von Coniin und Piperidin. Geht man von den Verbindungen aus, die weiter unten beschrieben werden sollen, so erhält man den Geruch in stärkeren Concentrationen, in welchen er mehr an den einer Mischung von Jodoform und Phenol erinnert. Suspendirt man sensitives, rothes Lakmuspapier über einem Gefäss, in dem diese Substanz sich entwickelt, so wird es rasch blau. Es ist jedoch unmöglich, definitiv zu entscheiden, ob der Geruch und die Alkalinität der Dämpfe directe Eigenschaften des primären Spaltungsproductes selbst, das im freien Zustand eine sehr unbeständige Substanz zu sein scheint, oder Characteristica eines weiteren secundären Spaltungsproductes sind. Es gelang nun, das primäre, schwach basische Product in der Form von Salzen starker Säuren und anderer Derivate zu isoliren, und man muss ihm wohl in Bezug auf den chemischen Charakter des Epinephrins eine grosse Bedeutung zumessen. In meiner letzten Arbeit in diesen »Berichten« theilte ich mit, dass es mir gelungen war, dieses primäre Spaltungsproduct mit seinem charakteristischen Geruch zu isoliren. Die

¹⁾ Bülow und Issler, diese Berichte 36, 4013 [1903].

²⁾ Hoppe-Seyler, Zeitschr. für physiol. Chem. 28, 5, 318; Johns Hopkins Hospital Bulletin 1897, 1901.

sehr einfache Methode wurde vor einem Jahre ausführlich beschrieben¹⁾. Seither haben nur leichte Modificationen Platz gegriffen. 10—15 g des gereinigten Epinephrinhydrats werden in einer Platinschale in soviel Salpetersäure vom spec. Gewicht 1.2 gelöst, dass auf je 1 g Epinephrinhydrat 6 ccm der Säure kommen. Die Lösung muss sehr langsam vorgenommen werden, und es vergehen mehrere Stunden, bis die erwähnten Mengen gelöst sind. Während die Lösung vor sich geht, wird nicht erwärmt. Sobald auch nur ein wenig Substanz in Lösung geht, färbt sich die Salpetersäure blutroth; wird mehr Substanz zugefügt, so erfolgt eine lebhafte Gasentwicklung, und die Oxydation ist in vollem Lauf. Nach drei oder vier Stunden waren die 10 oder 15 g Substanz zu den 60 oder 90 ccm Salpetersäure zugegeben; nachdem die Entwicklung der Oxyde des Stickstoffs und anderer Gase aufgehört hatte, wurde nun die Schale auf's Wasserbad gestellt, worauf die Oxydation von neuem lebhaft fortschritt. Hatte sich der Inhalt der Schale etwas mehr concentrirt, so wurde ein oder zwei Mal Wasser nachgegossen und dann mit dem Eindampfen fortgefahren, bis gar kein oder nur ein sehr schwacher Geruch nach Salpetersäure sich bemerkbar machte. Man muss darauf achten, dass das Oxydationsgemisch gegen das Ende des Eindampfens nach Entfernen des Ueberschusses von Salpetersäure nicht einer zu grossen Hitze ausgesetzt wird. Der Inhalt der Schale bestand nun aus einer festen Masse geruchloser oder beinahe geruchloser Krystalle von einer hellen Strofarbe. Die grosse Hauptmasse des krystallinischen Materials machte, wie früher schon bewiesen wurde, Oxalsäure aus.

Das andere Hauptproduct der Oxydation ist ein hygroskopisches, krystallinisches Salz der stickstoffhaltigen Base, die ich in dieser Arbeit beschreiben will.

Um zu einer Verbindung dieser Substanz zu gelangen, schlug ich folgenden Weg ein. Die in der Platinschale befindliche Krystallmasse wurde in so wenig als möglich absolutem Alkohol gelöst und die alkoholische Lösung mit einem grossen Ueberschuss von Aether versetzt, wobei sich ein klebriges Präcipitat ausschied. Dieses Präcipitat wurde wiederum in möglichst wenig absolutem Alkohol gelöst und mit Aether gefällt. Nachdem das Präcipitat gründlich mit Aether gewaschen war, durfte man annehmen, dass es frei von ungebundener Oxalsäure war. Wurde dieses klebrige, hygroskopische Präcipitat in Wasser gelöst und diese Lösung im Vacuum zur Krystallisation angesetzt, so erhielt man eine krystallinische, aber sehr hygroskopische Verbindung (Oxalat?) der Coniin-Piperidin-ähnlichen Substanz.

¹⁾ Amer. Journ. of Physiology, 8, 2. Febr. 1903.

Die Leichtlöslichkeit in Wasser und Alkohol, sowie der hygroskopische Charakter der Substanz setzten ihrer Bearbeitung in dieser Form bedeutende Schwierigkeiten entgegen, weswegen zu der Darstellung von Derivaten übergegangen wurde.

Jodchlorverbindung.

Das klebrige Präcipitat wurde, nachdem jede Spur des anhaftenden Aethers entfernt war, in möglichst wenig Wasser gelöst. Zu der wässrigen Lösung wurde Jodtrichlorid in Substanz zugefügt und unter leichten Rotationen des Gefässes aufgelöst. Mit dem Verschwinden des Jodtrichlorids traten sich verzweigende, gelbe Krystalle auf, die aus einem Jodchloradditionsproduct unserer Base bestanden. Es wurde mit dem Zusatz des Jodtrichlorids so lange fortgefahren, bis es schwer wurde zu entscheiden, ob noch weitere Mengen der Base gefällt wurden. Jetzt wurde die Flüssigkeit von den Krystallen der Doppelverbindung abgossen und von neuem mit Jodtrichlorid versetzt. Für gewöhnlich gaben die Flüssigkeiten immer noch eine gute Ausbeute an der krystallinischen Jodchloridverbindung. Nun wurde die Jodtrichloridlösung von der auf diese Weise gewonnenen krystallinischen Verbindung abgesogen und diese in einem Exsiccator getrocknet, in welchem sich unten Natriumhydroxyd und oben Schwefelsäure befand. Die getrocknete Verbindung wurde in einer kleinen Menge Essigester gelöst und die Lösung tropfenweise in einen grossen Ueberschuss von Aether eingetragen, worauf die Substanz sofort in der Gestalt vollständig geformter, schlanker Prismen ausfiel. Sie wurde nur für kurze Zeit mit dem Aether in Berührung gelassen, dann auf dem Filter gesammelt, mit Aether gewaschen und in einen Exsiccator gebracht. Diese Verbindung war verhältnissmässig beständig. Im Verlauf einiger Wochen jedoch verlor sie einen Theil ihres Jods und Chlors und löste sich nicht mehr vollständig in einem kleinen Volumen Essigester, sondern hinterliess einen geringen, amorphen Rückstand, aus dem sich der Coniin-Piperidin-ähnliche Körper leicht durch Alkalien in Freiheit setzen liess. Die intacten Krystalle enthielten Jod und Chlor und gaben alle die später zu beschreibenden Reactionen, die den Stinkkörper charakterisiren. Die Jodchlorverbindung krystallisirte aus ihrer concentrirten, wässrigen Lösung in Gestalt grosser, glänzender, gelber Prismen aus. Da sie die beiden Halogene enthielt und ausserdem noch hygroskopisch war, wurde von ihrer Analyse Abstand genommen. Nach den durch Analyse der Goldverbindung erhaltenen Resultaten ist es wahrscheinlich, dass die elementare Zusammensetzung der Jodchlorverbindung der Formel $C_3H_1N_2O.HCl.JCl$ entspricht.

Goldverbindung.

Nachdem die Krystalle der Jodchlorverbindung, wie oben beschrieben, mit Aether gefällt waren, wurden sie in einer kleinen Menge Essigester und Alkohol gelöst. In diese Lösung wurde ein Ueberschuss von Goldchlorid — gelöst in Essigester — eingetragen, worauf sofort die Bildung einer in wohlgeformten Prismen krystallisirenden Goldverbindung erfolgte. Dieses Golddoppelsalz wurde auf dem Filter gesammelt und mit Essigester, absolutem Alkohol und Aether gewaschen.

Directe Darstellung der Goldverbindung aus dem hygroskopischen Oxalat.

Es stellte sich heraus, dass die Goldverbindung direct aus dem hygroskopischen Rückstand, der als Ausgangsmaterial zur Herstellung der Jodchlorverbindung diente, gewonnen werden konnte, ohne dass der Umweg über die Letztere eingeschlagen werden musste. Die Lösung des Rückstandes in salzsäurehaltigen, absolutem Alkohol wurde tropfenweise in eine Lösung von Goldchlorid in Essigester oder Alkohol gebracht. Die schön geformten, prismatischen Krystalle der resultirenden Goldverbindung wurden in einem kleinen Volumen Aceton gelöst und dann durch tropfenweises Eintragen in Alkohol-Aether-Mischung (9 : 1) umkrystallisirt und gründlich mit absolutem Alkohol und Aether gewaschen (Fraction I). Aus den vereinigten Mutterlaugen und Waschlösungen wurden durch Einengen weitere Krystalle gewonnen und diese wie vorher aus Aceton und Alkohol umkrystallisirt (Fraction II).

Goldverbindung, aus Wasser umkrystallisirt.

Um die Methoden der Reinigung noch weiter zu variiren, löste man eine grössere Menge der eben beschriebenen Goldverbindung (3.47 g) so rasch als möglich in ca. 150 ccm heissen Wassers, zu dem ganz wenig Salzsäure zugesetzt war. Wurde diese Lösung in Eiswasser gestellt, so fielen sogleich schwere, klumpige Krystalle zu Boden. Auch bildete sich in Folge von Reduction ein kleiner Niederschlag metallischen Goldes. Nachdem sich die Krystalle aus der abgekühlten Lösung vollständig abgesetzt hatten, wurden sie zuerst gut mit kaltem Wasser, dann mit absolutem Alkohol und Aether gewaschen. Auf diese Weise wurden etwas mehr als 3 g der Verbindung erhalten. Das Ganze wurde nun in so wenig als möglich warmem Aceton gelöst und tropfenweise in absoluten Alkohol eingetragen. Da die Menge des Alkohols ziemlich gross war, betrug die Ausbeute an der auf diese Weise umkrystallisirten Goldverbindung nur 0.937 g (Fraction I).

Die Mutterlaugen und Waschflüssigkeiten wurden unter vermindertem Druck auf ein kleines Volumen eingedampft und mit einem Ueberschuss von Aether behandelt, wobei die Goldverbindung vollständig in Form kleiner Prismen ausfiel.

Diese Fraction II wurde wieder in Aceton gelöst und in eine Alkohol-Aether-Mischung gegeben. Die Goldverbindung fiel in Gestalt grosser Prismen genau wie die der Fraction I aus. Das Gewicht der Fraction II betrug nach der Umkrystallisation 1.15 g.

Analysen:

Da diese und alle anderen Verbindungen unserer Substanz bei einer gewissen Temperaturhöhe verpuffen, mussten bei den verschiedenen Analysen besondere Vorsichtsmaassregeln ergriffen werden. Für Kohlenstoff- und Stickstoff-Bestimmungen musste die Verbindung gut mit einer bedeutenden Menge einer sorgfältig gereinigten Mischung von Bleichromat und Bleioxyd ¹⁾, die frei von Bleicarbonat war, vormischt werden. Eine Controllverbrennung zeigte die Bleichromatmischung frei von Kohlenstoff und Kohlensäure. Hatte die Verbrennung der Substanz einmal angefangen, so wurde Sauerstoff einleitet und zwar bis zur Beendigung der Verbrennung. Das Ende der Verbrennungsröhre enthielt neben der reducirten Kupfer- noch eine Silber-Spirale. Damit dem Zweifel, ob aller Kohlenstoff der Substanz erhalten worden wäre, kein Raum blieb, kam in zwei Analysen eine Verbrennungsröhre von der doppelten gewöhnlichen Länge, die neben der Mischung von Bleichromat und Bleioxyd noch Kupferoxyd enthielt, zur Verwendung. In diesen Fällen mussten auch natürlicherweise zwei Verbrennungsöfen in Gebrauch gezogen werden. Der zwischen den Öfen exponirte Theil der Röhre wurde mit zwei Bunsen-Brennern erhitzt.

Wie in allen meinen früheren Stickstoffbestimmungen nach Dumas wurde der reine Magnesit, der die Kohlensäure lieferte, in einer kurzen Röhre auf einem getrennten Ofen erhitzt. Ein excessiver Wassergehalt des Magnesits sammelt sich in einer dazu geeigneten Glasverbindung mit der Verbrennungsröhre. Auch kühlt dieses Verbindungsstück die erhitzte Kohlensäure genügend, um die Analyse der leichtest zersetzlichen Stickstoffverbindungen zu ermöglichen, ohne dass man fürchten müsste, dass eine flüchtige Stickstoffverbindung vor dem Beginn der Verbrennung ausgetrieben werde.

Vergleichende, mittels der Kjeldahl'schen Methode erlangte, Resultate können nicht angeführt werden. Eine vorläufige Analyse von 0.3134 g der Goldverbindung nach Kjeldahl-Gunning lieferte auch nicht eine Spur von Ammoniak. Dieses Verhalten ist analog dem der Platinsalze von Ammoniakbasen, welche, wie Delépine gezeigt hat, beim Digeriren mit concentrirter Schwefelsäure freien Stickstoff abgeben.

In allen Fällen waren die zur Analyse kommenden Goldsalze bei Zimmer-temperatur über Schwefelsäure getrocknet worden. Das Salz ist durchaus beständig und ändert sein Gewicht beim Stehen über Schwefelsäure nicht.

¹⁾ de Roode, Amer. Chem. Journ. 12, 226 [1890].

I. Goldsalz, hergestellt aus der Jodchlorverbindung.

0.3836 g Sbst.: 0.1234 g CO₂, 0.0425 g H₂O. — 0.3912 g Sbst.: 0.1263 g CO₂, 0.0460 g H₂O. — 0.2769 g Sbst.: 16 ccm N (über 50-proc. KOH) (22°, 761 mm).

C₃H₄N₂O.HCl.AuCl₃. Ber. C 8.49, H 1.19, N 6.62.
Gef. » 8.76, 8.81, » 1.23, 1.31, » 6.70.

II. Goldsalz direct aus dem hygroskopischen Product, das bei der Oxydation mit Salpetersäure gewonnen wird, hergestellt. Fraction I, umkrystallisirt. Verbrennungsröhre bei den Kohlenstoff- und Wasserstoff-Bestimmungen von doppelter Länge.

0.8070 g Sbst.: [0.0978 g CO₂, 0.0333 g H₂O. — 0.3092 g Sbst.: 0.0966 g CO₂, 0.0345 g H₂O. — 0.2796 g Sbst.: 16.4 ccm N (über 50-proc. KOH) (17°, 761 mm). — 0.3020 g Sbst.: 18.4 ccm N (über 50-proc. KOH) (22°, 761 mm).

0.1302 g Sbst. in Wasser aufgeschlämmt und mit Natriumamalgam auf dem Wasserbade zersetzt. Die von dem Quecksilber befreite Lösung ergab 0.1744 g AgCl.

0.3724 g Sbst., nach der Scheibler'schen Methode mit metallischem Magnesium reducirt, lieferte 0.1719 g Au.

Fraction II, umkrystallisirt.

0.2824 g Sbst.: 17.2 ccm N (über 50-proc. KOH) (22°, 761 mm). — 0.2624 g Sbst.: 0.3508 g AgCl. (Sbst. wie zuvor mit Natriumamalgam zersetzt).

C₃H₄N₂O.HCl.AuCl₃.

Ber. C 8.49, H 1.19, N 6.62, Cl 33.44, Au 46.49.

Gef. » 8.69, 8.52, » 1.21, 1.24, » 6.91, 7.06, » 33.12, » 46.16.

Fraction II. — — » 7.06, — » 33.06.

III. Goldsalz erst aus Wasser, dann zwei Mal aus Aceton-Alkohol-Aether krystallisirt.

Fraction I. 0.3110 g Sbst.: 0.0997 g CO₂, 0.0321 g H₂O. — 0.4328 g Sbst.: 0.2000 g Au (Scheibler'sche Methode). Die von dem Gold befreite Lösung gab 0.5844 g AgCl.

C₃H₄N₂O.HCl.AuCl₃. Ber. C 8.49, H 1.19, Au 46.49, Cl 33.44.

Gef. » 8.74, » 1.15, » 46.21, » 33.39.

Die angeführten analytischen Daten zeigen deutlich, dass wir es hier mit einer einheitlichen und reinen Verbindung zu thun haben. Der Procentsatz der verschiedenen Elemente ändert sich nicht, gleichgültig ob man das Goldsalz direct von dem Oxydationsproduct ausgehend herstellt oder auf dem Umwege über die Jodchlorverbindung, oder aus welchen Lösungsmitteln man es auskrystallisiren liess.

Werden die Durchschnittswerthe der gut übereinstimmenden Analysen den theoretischen Werthen für die angenommene Formel an die Seite gestellt, so ergibt sich

C₃H₄N₂O.HCl.AuCl₃. Ber. C 8.49, H 1.19, N 6.62, Cl 33.44, Au 46.49.

Gef. » 8.70, » 1.23, » 6.93, » 33.19, » 46.19.

Die Uebereinstimmung der durch die Analyse gefundenen mit den theoretisch verlangten Werthen berechtigt uns, die angegebene Formel als Ausdruck der elementaren Zusammensetzung der neuen Base zu adoptiren.

In Bezug auf die Ausbeute, die mittels der Oxydation des Epinephrinhydrats mit Salpetersäure erhalten wurde, mag erwähnt werden, dass in einem der früheren Experimente 12.3 g Epinephrinhydrat 2.42 g des umkrystallisirten Goldsalzes gaben. In einem späteren Experiment gaben 14.5 g Epinephrinhydrat 3.47 g des umkrystallisirten Goldsalzes. In drei weiteren Fällen mit ähnlichen Mengen Ausgangsmaterial wurden die Jodchlorverbindung und das Goldsalz nicht gewogen. Die Ausbeute war jedoch allem Anschein nach sicher nicht geringer als die eben zahlenmässig angegebene.

Es ist demnach, trotzdem eine ziemlich bedeutende Menge der Base in den zur Trennung der freien Oxalsäure von dem Oxydationsproduct benützten Alkohol und Aether übergeht, und trotz der unvermeidbaren Verluste, die mit dem Umkrystallisiren des Goldsalzes verbunden sind, die Ausbeute an diesem und der Jodverbindung sehr zufriedenstellend. Es ist möglich, dass eine Verbesserung des Processes mich in den Stand setzen wird, den grösseren Theil des Stickstoffs des Epinephrins in der Form der Verbindung $C_3H_4N_2O$ zu erhalten.

Wie erwähnt, geht eine bedeutende Menge der neuen Base zugleich mit der Oxalsäure bei der Reinigung in Lösung. In einem Experiment wurde mit der Oxalsäure eine kleine Quantität einer Substanz von Säurecharakter vermischt gefunden. Sie wurde mit Hülfe organischer Lösungsmittel von der Oxalsäure befreit, in Gestalt schlanker Prismen erhalten und gab bei trockner Destillation mit Zinkstaub weder Pyrrol, noch entwickelte sie beim Erhitzen mit festem Kaliumhydrat alkalische oder riechende Dämpfe. Beim Erhitzen mit einer Mischung pulverisirten Kaliumhydrats und Zinkstaub entwickelten sich sofort grosse Mengen Ammoniak.

Dieses krystallinische Product ist wohl ein Nitrokörper; ob es jedoch dem Epinephrin selbst entstammt oder einer Verunreinigung, die noch in dem besonderen Epinephrinpräparat enthalten war, muss für den Augenblick unentschieden bleiben. Gelegentlich einer zweiten Oxydation konnte ich keine Spur dieser Substanz finden.

Eigenschaften der neuen Verbindung $C_3H_4N_2O$.

Die Substanz ist eine sehr schwache Base. Denn auf Zusatz frisch bereiteten reinen Calciumcarbonats oder sogar Calciumacetats zu einer Lösung des ursprünglichen Oxydationsproductes oder auch der

wiederholt krystallisirten Jodchlorverbindung macht sich sofort der charakteristische, unangenehme Geruch bemerkbar, der sich immer an das Freiwerden der Base knüpft, und sensitives Lakmuspapier wird von den entweichenden Dämpfen gebläut. Magnesium- und Calcium-Hydrat haben denselben Effect. Die Löslichkeit des Körpers in Alkalien — allerdings tritt hierbei zweifellos eine Zersetzung ein — und seine Fähigkeit, Metalle wie Silber und Chrom aufzunehmen, deuten darauf hin, dass unsere Base auch die Characteristica einer schwachen Säure besitzt.

Bis jetzt wurde die Substanz noch nicht als freie Base erhalten, und es existiren manche Anhaltspunkte, welche die Möglichkeit ihrer Existenz im freien Zustande sehr unwahrscheinlich machen. Sie kann nicht mittels strömenden Wasserdampfes aus ihren wässrigen Lösungen abdestillirt werden. Fügt man zu der im Auffangkolben befindlichen Säure ein Alkali, so entsteht nicht der charakteristische Geruch, sondern nur ein ammoniakalischer, fischartiger (Methylamin?)¹⁾.

Die grosse Unbeständigkeit der freien Base in Gegenwart von freien Alkalien und Sauerstoff zeigt sich auch in folgendem Versuche. Etwa 0.5 g der Jodchlorverbindung wurden mit Natriumsuperoxyd versetzt, wobei sofort der charakteristische, üble Geruch in intensiver Weise auftrat. Nun wurde versucht, den anscheinend nur in geringem Grade flüchtigen, riechenden Körper mittels eines Luftstroms in ein kleines Volumen einer concentrirten Jodtrichloridlösung überzuführen. Selbst beim stundenlangen Durchleiten des Luftstroms bildete sich keine Spur der charakteristischen Jodchlorverbindung in der vorgelegten frischen Jodtrichloridlösung, sogar beim Erwärmen der mit Natriumsuperoxyd versetzten Jodchlorverbindung auf 60°. Beim Eindampfen der Jodtrichloridlösung in einem hierzu geeigneten Exsiccator hinterblieb ein Residuum, das nach Zusatz von Alkali nur den Fischgeruch eines Amins entwickelte. Die ursprüngliche mit Natriumsuperoxyd versetzte Lösung gab immer noch den charakteristischen, unangenehmen Geruch. Gelegentlich der Analyse des Goldsalzes wurde das Chlor mittels Natriumamalgam in Freiheit gesetzt, aber auch so trat zuerst nur dieser Geruch auf. Aus allen diesen Angaben lässt sich entnehmen, dass unsere Verbindung sehr leicht zersetzlich ist und zwar unter Auftreten von Aminen bezw. Ammoniak. Beim gelinden Erhitzen der Jodchlorverbindung mit pulverisirtem Kaliumhydrat entsteht zuerst nur ein Geruch nach Pyrrolidin, später der Fischgeruch der Amine, und endlich entwickelt sich Pyrrol in reichlichen Mengen. Pauly's Angaben, wonach sich beim wässrigen Erwärmen des Epinephrinhydrats (Adrenalin)

¹⁾ Ueber Abspaltung eines primären Amins aus meinem Monobenzoylproduct siehe *The Johns Hopkins Hospital Bulletin* 1898, 4.

mit concentrirten Alkalien Methylamin entwickelt, stimmt gut mit unseren Befunden überein. Aus dem Auftreten von Aminen unter den gegebenen Bedingungen darf jedoch nicht auf die Existenz eines an Stickstoff gebundenen oder überhaupt eines präformirten Alkyls geschlossen werden. Die Einwände, die Pauly gegen die Annahme v. Fürth's, dass das Epinephrin eine Methylimidgruppe enthalte, geltend macht, sind nach meiner Ansicht stichhaltig.

Ein Versuch, durch Behandlung der Jodchlorverbindung mit Silberoxyd zur freien Base zu gelangen, führte zu folgendem Resultat.

Im ersten Experiment wurden etwa 0.5 g Jodechlorverbindung in wässriger Lösung für kurze Zeit mit frisch bereitetem Silberoxyd behandelt. Das Filtrat, das ganz schwach nach der freien Base roch, war zunächst vollständig klar und reagierte neutral. Bald jedoch wurde es trübe und färbte sich leicht gelblich. Es wurde im Exsiccator in vacuo eingeengt. Nach 12 Stunden fand sich ein solider Krystallknopf von silberigem Aussehen am Boden der Schale, deren Wände eine ziemlich bedeutende Silberablagerung trugen. Der Krystallknopf wurde in Alkohol gelöst und etwas Aether zugesetzt. Da kein Niederschlag eintrat, wurde die Alkohol-Aether-Mischung in vacuo eingedampft. Die Schale war bis auf einen kleinen Silberniederschlag auf ihrer Seite leer. Hierauf wurden 2 g der Jodchlorverbindung in wässriger Lösung mit einem grossen Ueberschuss von Silberoxyd für längere Zeit gut geschüttelt und der Process mit dem Filtrate wiederholt. Das Filtrat war wie vorher geruchlos und klar, wurde jedoch bald trübe und verbreitete einen üblen Geruch. Es wurde in zwei Glasschalen gegeben und im Exsiccator unter gewöhnlichem Druck eingeengt. Nach einigen Tagen waren die Schalen mit einer starken Schicht reducirten Silbers ausgekleidet und verbreiteten intensiv den charakteristischen Geruch.

In einer der Schalen befanden sich noch einige Tropfen gelblicher Flüssigkeit unter einem Silberhäutchen. Sie wurden in etwas Alkohol aufgenommen und gaben auf Zusatz von Aether eine unbedeutende Menge eines klebrigen Niederschlages, der auf Zusatz von Alkali die geruchliefernde Substanz in Freiheit treten liess. Es ist demnach klar, dass sich eine sehr unbeständige Silberverbindung bildet, die nur unter besonderen Vorsichtsmaassregeln isolirt werden kann, und die leicht während ihrer Autoreduction zerstört und verflüchtigt wird.

Das ursprüngliche Oxydationsproduct und die Jodchlorverbindung reduciren ammoniakalische Silberlösungen langsam beim Stehen bei Zimmertemperatur, sofort bei Anwendung gelinder Hitze. Silberacetat wird ebenfalls beim Kochen reducirt, sogar ohne Zusatz von Ammoniak.

Fehling's Lösung wird ebenfalls prompt zu Kupferoxydul reducirt. Eine wässrige Lösung giebt eine Fällung mit neutralem und basischem Bleiacetat, mit Phosphormolybdän- und Phosphorwolfram-Säure und wahrscheinlich mit vielen anderen Alkaloid-Fällungsmitteln. Beim Erhitzen irgend einer Verbindung der Base mit Zinkstaub entwickelt sich prompt Pyrrol in grossen Mengen.

Wir haben es hier offenbar mit einem Atomcomplex zu thun, der viele Reactionen mit dem Epinephrinhydrat gemeinsam hat, besonders die Fähigkeit, metallische Salze zu reduciren, und sich ausserdem gewissen Alkaloid-Reagentien gegenüber wie die alkaloidartigen Formen des Epinephrins, wie Epinephrin selbst ($C_{10}H_{13}NO_3$) und Monobenzoyl-epinephrin ($C_{17}H_{17}NO_4$) verhält. Dieser Atomcomplex ist sehr resistent gegen Chromsäure. Ein Gramm Epinephrinhydrat wurde in Eisessig gelöst und auf dem Wasserbade 5 Stunden lang mit einem Ueberschuss von Chromsäureanhydrid behandelt. Dann wurde es eine kurze Zeit mit einem Ueberschuss von Ammoniak gekocht, das resultierende, schwarze Präcipitat gesammelt und mit Wasser gewaschen. Daraufhin wurde es auf dem Wasserbade mit rauchender Salpetersäure weiter oxydirt. Auf diese Weise gelangte man zu einem grünlichen, amorphen Rückstand, der Chrom enthielt und auf Zusatz von Alkali oder Natriumsuperoxyd sofort den charakteristischen Geruch entwickelte. Dies beweist, dass der in Frage stehende Atomcomplex dem eben beschriebenen energischen Process gegenüber sich resistent erwies. Ich möchte bemerken, dass ich mit dem Studium der Wirkung von Wasserstoffsperoxyd, Kaliumpermanganat und anderen Oxydationsmitteln auf die Salze des Körpers $C_3H_4N_2O$ beschäftigt bin.

Es bleibt noch zu erwägen, zu welcher Klasse von Verbindungen dieses Abbauprodukt $C_3H_4N_2O$ gehört. Der eigenthümliche üble Geruch der Substanz — obwohl es möglich ist, dass dieser eher einem Zerfallsproduct als der intacten Substanz selbst zukommt —, ihre Fähigkeit Metallsalze zu reduciren, ihre auffallende Beständigkeit Chromsäure und Salpetersäure gegenüber, ihr Verhalten bei der Zerstörung mit Alkali oder Zinkstaub und ihre elementare Zusammensetzung deuten insgesamt auf die Möglichkeit, dass hier ein Sauerstoffderivat eines Pyrazol- oder Imidazol-Kernes vorliegt. So ist der heterocyclische Kern Glyoxalin (Imidazol) z. B. nicht resistenter gegen Chromsäure als unsere Base. Es gelang mir jedoch bei einem isolirten Versuche mit dem Goldsalz der Base nicht, die Knorr'sche Pyrazolreaction zu bekommen. Nach mehrtägigem Stehen der alkalischen, mit Aether extrahirten Lösung, die bei dieser Reaction erhalten wurde, schied sich beim Eindampfen eine klebrige, in Alkohol leicht lösliche Masse ab, die Fehling'sche

Lösung und Silbernitrat noch reducirte, aber auf Zusatz von Alkali nicht mehr den charakteristischen, Coniin-Piperidin-ähnlichen Geruch, sondern einen mehr an Pyrrol erinnernden gab.

Ich bin mit weiteren Arbeiten über die Constitution meiner Verbindung beschäftigt. Jedenfalls betrachte ich dieses Abbauproduct als den Schlüssel zur Structur und dem chemischen Charakter des Epinephrinmoleküls. Ich möchte noch ein Experiment anführen, das zu der ausgesprochenen Vermuthung hinsichtlich des Kerntypus unserer Substanz in Beziehung steht. Mischt man ein wenig Antipyrin gut mit pulverisirtem Kaliumhydrat und schmilzt die Mischung vorsichtig, bis das Antipyrin als ein rothes Oel auf dem Alkali schwimmt, so genügt ein weiteres vorsichtiges, kurzes Erhitzen, um denselben Geruch in etwa derselben Intensität zu erzeugen, den unsere Substanz von sich giebt. Obwohl Geruchsreactionen leicht zu falschen Schlüssen führen können, so bekräftigt mich doch dieses einfache Experiment in meiner Ansicht, dass meine Substanz sich als eine den Pyrazolonkörpern verwandte herausstellen wird.

v. Fürth¹⁾ sprach neulich die Vermuthung aus, dass mein Monobenzoylepinephrin durch Condensation zweier Moleküle Suprarenin entstehe, unter Austritt der Hälfte des Stickstoffs in Form einer flüchtigen Base, vielleicht nach der Gleichung $2C_9H_{13}NO_3 - NH_2(CH_3) - 2H_2O - H_2 = C_{17}H_{15}NO_4$ ²⁾. Er gründet seine Ansicht darauf, dass nach Einwirkung von 2-proc. Schwefelsäure auf das freie Suprarenin im Autoclaven unter einem Druck von 3—5 Atmosphären eine Lösung resultire, die bei der Destillation mit geglühter Magnesia eine flüchtige Base abgibt.

Diese Vermuthung v. Fürth's erweist sich auf den ersten Blick als absolut haltlos. Der von ihm eingeschlagene Weg führt ihn ganz einfach zur alkaloidartigen dehydrirten Form ($C_{10}H_{13}NO_3$), von der ich nachgewiesen habe, dass sie, mit Magnesia versetzt, schon bei Zimmertemperatur basische Dämpfe entwickelt, und zwar leichter als das ursprüngliche Hydrat. Die Filtrate (Alkohol und viel Aether) des mit starker Schwefelsäure dehydrirten Epinephrinhydrats enthalten keine Spur Methylamin und nur sehr wenig alkaloidartiges Sulfat, $(C_{10}H_{13}NO_3)_2H_2SO_4$. Es erfolgt also die Umwandlung in diesem Falle quantitativ. Das Sulfat verhält sich Magnesia gegenüber wie v. Fürth's Autoclaven-Lösung. Selbstverständlich giebt dieses Sulfat beim Erhitzen mit 93-proc. Schwefelsäure keine Benzoësäure ab. Der-

¹⁾ Sitzungsab. der Akad. d. Wissensch. in Wien. Mathem.-naturw. Klasse: 112, Abth. III, März 1903.

²⁾ Meine frühere Formel siehe Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiolog. Chem. 28, 318.

selbe Autor erhebt den Einwand, dass ich den quantitativen Nachweis für die Anwesenheit eines Benzoylradicals in meiner Monobenzoyl-Reihe schuldig geblieben sei. Den quantitativen Nachweis glaubte ich mir ersparen zu dürfen, da neben dem qualitativen Nachweis¹⁾ der Benzoësäure in diesen Producten noch die Resultate der Analyse zwanglos auf die Anwesenheit eines Benzoylradicals im Molekül hindeuteten. Ausserdem liessen analoge Salze des Epinephrins, die nicht auf dem Wege der Benzoylirung, sondern z. B. durch Acetylirung, erhalten waren, niemals Benzoësäure abspalten. Fernerhin habe ich früher auch nachgewiesen²⁾, dass die Ansicht v. Fürth's, wonach das Epinephrin eine Substanz sein sollte, die von Ammoniak gefällt werde, aber unfähig sei, ein Eisensalz zu bilden oder Silbernitrat zu reduciren etc., und dass es demnach im Grunde genommen durchaus verschieden wäre von der blutdrucksteigernden Substanz auf einem Irrthum beruhte.

Pauly³⁾ giebt, wie v. Fürth, der elementaren Formel $C_9H_{13}NO_3$ für Epinephrinhydrat (Suprarenin, Adrenalin) meiner Formel $C_{10}H_{23}NO_3 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ gegenüber den Vorzug.

Der Unterschied der Analyse liegt im Stickstoffgehalt. Ich⁴⁾ finde 7.08—7.15 pCt. N (Dumas), Pauly 7.49—7.89 pCt. (Dumas), v. Fürth einen Durchschnitt von 8.43 pCt. (Dumas) und 7.65 pCt. (Kjeldahl) (eine Analyse). Pauly führt die Analysen von v. Fürth, Takamine und Aldrich neben seinen gegen mich an, die alle einen höheren Stickstoffgehalt finden. Auf Leser, denen die betreffenden Originalarbeiten nicht zugänglich waren, könnten die Zahlenangaben Pauly's einen bedeutenden Eindruck machen, und seine Gründe wären auch nicht schlecht, wenn nur die Analysen der angeführten Autoren auch sonst einigermaassen gut übereinstimmten.

	Takamine ⁵⁾	Aldrich ⁶⁾	v. Fürth ⁷⁾	Pauly ⁸⁾
C	59.39	57.89	58.40	58.73 58.63
H	7.88	7.33	7.31	7.05 7.07
N	7.88	7.50	8.43	7.89 7.49

$C_9H_{13}NO_3$. Ber. C 59.01, H 7.10, N 7.65.

$C_{10}H_{23}NO_3 \cdot \frac{1}{2} H_2O$. Ber. C 58.82, H 6.86, N 6.86.

In dieser Tabelle sind die analytischen Resultate der einzelnen Autoren zusammengestellt. Die Abweichungen der Analysen unter-

1) The Johns Hopkins Hospital Bulletin 12, 339 [1901].

2) loc. cit. S. 80.

3) Diese Berichte 36, 2944 [1903].

4) Diese Berichte 36, 1839 [1903].

5) American Journal of Pharmacy 73, 523.

6) American Journal of Physiology 5, 457.

7) Sitzungsberichte der Kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien. Mathem.-naturw. Klasse; 112, Abth. III, März 1903, S. 1.

8) Diese Berichte 36, 2944 [1903].

einander liegen ausserhalb der erlaubten Fehlergrenzen, und es ist nur der reinsten Willkür möglich, sich auf solche Analysen zu berufen. So findet Takamine einen zu hohen Kohlenstoff- und Wasserstoff-Gehalt, während sein Stickstoffgehalt sich mit dem Pauly's deckt. v. Fürth's Durchschnitt aus vier sehr gut übereinstimmenden Dumas-Analysen ist annähernd um 1 pCt. höher als die niedrigste Stickstoff-Zahl Pauly's. Aldrich verbindet mit einer unmöglich niederen Zahl für Kohlenstoff einen niederen Werth für Stickstoff. v. Fürth drückt sich auch viel vorsichtiger aus, » — wird man sich aber klar machen müssen, dass diese Formel wohl auch fernerhin noch einer etwaigen Correctur gewärtig sein muss« etc. Er betont anlässlich seiner hohen Stickstoff-Zahlen die Möglichkeit, dass seine Supra-*renin*-präparate eine kleine Menge adhären-*den Ammoniaks* beharrlich festgehalten haben könnten, und ich bin fest überzeugt, dass er damit das Richtige getroffen hat.

Verunreinigungen, vielleicht neben zurückgehaltenem Ammoniak, dürften für den hohen Kohlenstoff-Gehalt Takamine's wie für den niederen Aldrich's verantwortlich sein. Da der ursprüngliche Process Takamine's wenig geeignet ist, zu einem analysenreinen Material zu führen, habe ich den in meiner letzten Mittheilung angegebenen complicirteren Weg der Reinigung eingeschlagen. Ich möchte noch erwähnen, dass es nicht genügt, ein aschenfreies Präparat zu erhalten; sondern es darf auch keinen organischen Phosphor enthalten. Abgesehen davon, muss man die mögliche Zurückhaltung kleiner Ammoniakmengen vermeiden, die von Pauly nicht mit Sicherheit ausgeschlossen wurde. Ich habe deshalb das Waschen mit abgekochtem Wasser noch eine lange Zeit fortgesetzt, nachdem jede Spur der zur Auflösung verwendeten Säure entfernt war. Forscher, die nicht genügend mit den Eigenschaften des Epinephrins vertraut sind, könnten auf den Verdacht kommen, dass bei meiner Arbeitsmethode etwas Stickstoff verloren gegangen sei. Anlässlich früherer Versuche¹⁾ machte ich die Beobachtung, die auch v. Fürth aufgefallen war, dass Präparate, die anscheinend sorgfältig gewaschen und nach Abdunstung des Aethers an der Luft getrocknet waren, über Kalk gestellt Stickstoff in Form von Ammoniak und der Coniin-Piperidin-ähnlichen basischen Substanz abgaben. Später überzeugte ich mich, dass dieses Verhalten von der Gegenwart kleiner Mengen Ammoniaks und von der unvollständigen Trocknung abhängig war. Ausführliche Untersuchungen ergaben, dass die Substanz, wenn sie durch gründliches Waschen vom Ammoniak befreit und nach Abdunstung des Aethers sofort im Vacuumexsiccator gut getrocknet wurde, sehr stabil war, vorausgesetzt dass fernerhin keine Feuchtigkeit zutrat.

¹⁾ The Johns Hopkins Hospital Bulletin 13, 29 [1902].

Auch der Einfluss verschiedener Temperaturen auf die vorher gründlich getrocknete Substanz im V. Meyer'schen Vacuumtrockenapparat über Schwefelsäure wurde einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Die verschiedenen Temperaturen wirkten für 2—3 Stdn. ein. Bei Temperaturen von 60—115°, die durch diesen Zeitraum einwirkten, wurde niemals die geringste Aenderung im Gewicht oder Aussehen notirt. Wird die Substanz aber in Gegenwart von Feuchtigkeit erwärmt, so tritt Zersetzung ein. Ob die vorher gründlich im Vacuumexsiccator getrocknete Substanz in der Versuchsanordnung v. Fürth's, der den Körper bei 50—60° für 3 Tage über Schwefelsäure im Vacuum hielt und Aenderungen eintreten sah, sich auch zersetzt hatte, bedarf noch dringend des Beweises. Bei gewöhnlichen Temperaturen konnte auch v. Fürth die Substanz 3 Tage im Vacuum über Schwefelsäure stehen lassen, ohne dass sie Stickstoff (gef. 8.02 pCt.) verloren hätte. Erst beim Erhitzen auf 145—172° tritt bei meiner Versuchsanordnung rasch eine augenfällige Veränderung ein.

Z. B.: 0.2288 g, eine Stunde in vacuo bei 145° gehalten, verloren nur 0.001 g; ferneres Erhitzen für 1 Stde. auf 155—160° führte zu einem weiteren Verlust von 0.0004 g; wurde jetzt etwa 15 Minuten auf 178—180° erhitzt, so betrug die Einbusse an Gewicht 0.007 g. Längeres Erhitzen führte zu weiteren Verlusten. Eine Probe, die für etwa 1/2 Stunde auf 178° erhitzt war, hatte 6.09 pCt. ihres Gewichtes verloren¹⁾.

Das alkaloidähnliche Sulfat $(C_{10}H_{13}NO_3)_2H_2SO_4$ jedoch verträgt schon eine Erwärmung in vacuo über 75° nicht ohne Gewichtsverlust. Die Präparate, deren Analysen in meiner letzten Arbeit gegeben wurden, wurden für 1—2 Stdn. in vacuo auf 45° erwärmt, um jede mögliche Zurückhaltung von Alkohol zu vermeiden. Es trat hierbei keine Gewichtsveränderung ein. Ich unterliess es, in meinem letzten Bericht diese Versuche anzuführen, da sie nach meiner Ansicht die Arbeit nur ungebührlich in die Länge gezogen hätten.

Die Elementarformel $C_{10}H_{13}NO_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ stützt sich auf die Analyse von Präparaten, die nach zwei sehr verschiedenen Methoden dargestellt waren und bei deren Darstellung ganz besonderer Nachdruck auf die sorgfältigste Reinigung und auf die Entfernung jeder Spur adhärennten Ammoniaks gelegt worden war. Ausserdem findet sie eine Bestätigung in den Analysen von Salzen und Derivaten. Die bisher gegen die Formel $C_{10}H_{13}NO_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ erhobenen Einwände enthalten auch nicht den Schatten eines Grundes, der mich veranlassen könnte, eine Aenderung vorzunehmen.

¹⁾ In meiner letzten Mittheilung wurde die Temperatur, bei welcher die Aenderung eintritt, irrtümlicher Weise als 117° anstatt 177° gegeben.