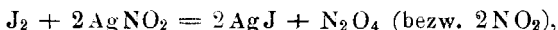


Gesamt-N. Ber. 1.667. Gef. 1.666.

N_2O_3 . » 2.262. » 2.265.

Den gefundenen 2.265 g N_2O_3 entsprechen 0.8345 g N; die gleiche Menge Stickstoff muss als Salpetersäure in der Natronlauge vorhanden sein, falls das gesammte ursprüngliche Reactionsproduct aus Stickstofftetroxyd bestanden hat. Man ersieht aus den Zahlen, dass dies bis auf unbedeutende, durch Versuchsfehler bedingte Abweichungen der Fall ist: 0.8315 g Stickstoff als Salpetersäure und 0.8345 g als salpetrige Säure.

Es ergibt sich aus den Analysen, dass das Jod quantitativ nach der Gleichung



mit dem Silbernitrit reagirt hat unter Bildung von Stickstofftetroxyd.

Ber. (auf 15.0 g Jod) N_2O_4 5.476. Gef. N_2O_4 5.474.

Ein isomeres, gegen Natronlauge beständiges Dinitryl ist bei der Reaction nicht entstanden.

Die Anregung zu den Versuchen verdanke ich Hrn. Prof. Vorländer.

215. H. Pauly: Zur Kenntniss des Adrenalins. II.

[Aus dem Bonner Universitätslaboratorium.]

(Eingegangen am 31. März 1904.)

Bezüglich der empirischen Formel des Adrenalins, des blutdrucksteigernden Principis der Nebenniere (von v. Fürth »Suprarenin«, von Abel »Epinephrinhydrat« genannt) besteht eine verschiedenartige Auffassung zwischen Abel¹⁾ und mir²⁾. Während dieser aus seinen Analysen die Zusammensetzung $C_{10}H_{13}NO_3$, $\frac{1}{2}H_2O$ ableitet, beweisen meine Werthe unzweideutig die von Aldrich³⁾ zuerst aufgestellte Formel $C_9H_{13}NO_3$. Abgesehen von dem von Abel angenommenen $\frac{1}{2}$ Mol. Wasser, weichen die beiden Formeln nur wenig in ihrer procentischen Zusammensetzung von einander ab; während die Werthe für C und H unter einander Differenzen von nur 0.19 bezw. 0.24 pCt. aufweisen, ist allein der Stickstoffgehalt ausschlaggebend, da die Formel $C_{10}H_{13}NO_3$, $\frac{1}{2}H_2O$ 6.86 pCt., $C_9H_{13}NO_3$ aber 7.65 pCt. Stickstoff verlangt.

Im Anschluss an eine kürzlich gemachte Mittheilung über ein Abbauproduct des »Epinephrins« unterzieht nun Abel⁴⁾ die schwebende

¹⁾ Diese Berichte 36, 1839 [1903]. ²⁾ Diese Berichte 36, 2944 [1903].

³⁾ The American Journal of Physiologie 5, 457 [1901].

⁴⁾ Diese Berichte 37, 368 [1904].

Frage einer Erörterung, ohne indessen durch experimentelles Material neue Stützpunkte für seine Ansicht zu bringen. Nichtsdestoweniger zögert er nicht, zu erklären, dass »die bisher gegen die Formel $C_{10}H_{13}NO_3$, $\frac{1}{2}H_2O$ erhobenen Einwände auch nicht den Schatten eines Grundes enthalten, der ihn veranlassen könnte, eine Aenderung vorzunehmen«. Mit meinen Analysenresultaten, d. h. sechs gut unter einander stimmenden Stickstoffwerthen, wird er leicht fertig: er hält sie einfach für zu hoch ausgefallen infolge Verwendung von unreiner Substanz und belehrt den Leser, dass es nicht genüge, ein aschefreies Präparat zu haben, sondern auch eines, das keinen organischen Phosphor enthalte. Abgesehen davon müsse man die mögliche Zurückhaltung kleiner Ammoniakmengen vermeiden, die von mir nicht mit Sicherheit ausgeschlossen worden seien.

Ich würde es für überflüssig gehalten haben, auf diese unbewiesenen Einwände Abel's zu erwidern, wenn die Abhandlung nicht auch persönliche Momente¹⁾ enthielte, und wenn auf der anderen Seite mein Schweigen nicht für Zustimmung aufgefasst werden könnte. Es liegt mir nun fern, durch lange Gegenerörterungen den Leser aufzuhalten, vielmehr mögen einige experimentelle Daten folgen, die bezwecken, den Werth des auf S. 2946 meiner früheren Mittheilung beschriebenen Reinigungsverfahrens nochmals exact nachzuprüfen. (Dass die unten beschriebenen Prüfungen bereits damals in sorgfältiger Weise ausgeführt worden waren, bevor ich den Analysen Abel's die meinigen entgegenstellte, habe ich für überflüssig

¹⁾ Abel hält mir Willkür in der Benutzung der Analysenzahlen von Takamine, Aldrich und v. Fürth vor. Diesen Vorwurf (S. 380) weise ich entschieden zurück. Dass die von mir der Formel $C_{10}H_{13}NO_3$, $\frac{1}{2}H_2O$ entgegen gehaltenen Analysenwerthe dieser Forscher nicht genau mit der Theorie übereinstimmen und hie und da ausserhalb der Fehlergrenze liegen, ist selbstredend, denn sonst könnte über die Zusammensetzung des Adrenalins längst kein Zweifel mehr sein. Nichtsdestoweniger bleibt die Thatsache bestehen, dass die erwähnten Analysen im Stickstoffbefund gegen Abel's und für die von mir zuerst bewiesene Formel $C_9H_{13}NO_3$ genügend deutlich sprechen, da sie sämmtlich höher sind, als Abel's Stickstoffzahlen, während sie den meinigen nahe stehen. Auf der anderen Seite kann ich dem Urtheil des Lesers überlassen, wer von uns Beiden sich der Willkür in der Benutzung von Zahlen schuldig macht, wenn Abel von sechs in meiner vorigen Abhandlung angeführten Stickstoffwerthen einen offenbar durch einen analytischen Zufall besonders niedrig ausgefallenen aussucht und findet, dass »v. Fürth's Durchschnitt aus vier sehr gut übereinstimmenden Dumas-Analysen annähernd um 1 pCt. höher ist, als die niedrigste Stickstoffzahl Pauly's«. Hätte er den Durchschnitt von sämmtlichen Werthen v. Fürth's mit dem der meinigen verglichen, so würde sich herausgestellt haben, dass die Differenz nur 0.26 pCt. [= 8.04 (v. Fürth) — 7.78 (Pauly)] beträgt.

gehalten, in der kurzen Mittheilung besonders zu betonen; ich hielt es für genügend, zu bemerken, dass die Substanz »sorgfältigst gereinigt« worden sei.) Das erwähnte Verfahren lieferte mir ein ganz besonders reines Material, dessen Stickstoffgehalt (gef. N 8.05; 7.86; 7.69; 7.73) mich bestimmte, die Formel $C_9H_{13}NO_3$ für endgültig richtig zu erklären.

I. Bei der Nachprüfung wurde vorsätzlich nicht fast aschefreies Adrenalin verarbeitet, wie früher, sondern ein Rohproduct, das noch ca. 15 pCt. Verunreinigungen enthielt. Auf diese Weise musste die Brauchbarkeit der Methode deutlicher zu Tage treten. Dessen ungeachtet zeigte es sich, dass bereits durch einmaliges Ueberführen in ihr Oxalat in alkoholisch-ätherischer Lösung die Base nicht nur von dem gesammten sie verunreinigenden Kalk, sondern auch von dem organischen Phosphor, der wahrscheinlich in Gestalt von Nucleinsäuren dem Rohpräparat beigemischt ist, in ideal vollständiger Weise befreit wird, sodass nur noch Spuren von Magnesiumsalzen verbleiben, die aber schon nach einmaligem Lösen in $\frac{1}{2}$ -Salzsäure und Fällen mit $\frac{1}{2}$ -Ammoniak restlos verschwinden. Wird darnach die Substanz noch einmal aus $\frac{1}{2}$ -Essigsäure mit gleich verdünntem Ammoniak gefällt, so ist sie, gut ausgewaschen und getrocknet, bereits analyserein.

0.2761 g Sbst.: 18.7 ccm N (16°, 761.5 mm).

$C_9H_{13}NO_3$. Ber. N 7.65. Gef. N 7.90.

Das häufige Lösen und Fällen ist also nach Anwendung des von mir beschriebenen Oxalatverfahrens überflüssig.

Die Prüfung auf organischen Phosphor geschah in bekannter Weise durch Glühen mit Salpeter und Soda. Die gereinigte Substanz erwies sich als so vollkommen phosphorfrei, dass auf Zusatz von Molybdänlösung auch nach 48-stündigem Stehenlassen die Lösung nicht einmal eine erkennbare gelbliche Färbung annahm, geschweige denn Spuren einer Fällung zeigte. Dagegen waren sowohl die Rohsubstanz, als besonders die flockigen Abscheidungen stark phosphorhaltig. Eine quantitative Phosphorbestimmung war unter diesen Umständen unnöthig.

II. Abel hält es für möglich, dass mein Präparat kleine Ammoniakmengen zurückgehalten habe, die, wie er behauptet, sich nur durch besonders langes Waschen entfernen liessen. In meiner ersten Mittheilung habe ich erwähnt, dass Adrenalin schon beim mässigen Erwärmen mit Alkalien Methylamin abgebe. Enthält das Präparat also Ammoniak oder Salze desselben, so muss beim Destilliren der Substanz mit Alkalilauge neben Methylamin Ammoniak sich im Destillat vorfinden.

2.5 g des nach obiger Methode gereinigten Adrenalins wurden in einem Kölbchen mit 40 ccm einer 10-procentigen Kalilauge übergossen, wobei es sich

mit gelbbrauner, rasch dunkler werdender Farbe löste. Nach $\frac{1}{2}$ -stündigem Stehenlassen in der Kälte wurde die Flüssigkeit destillirt und die entweichenden basischen Dämpfe unter 10 ccm einer $\frac{1}{2}$ -Salzsäure aufgefangen. Nachdem $\frac{3}{4}$ der Lösung abdestillirt waren, wurde unterbrochen, das methylaminhaltige Destillat auf dem Wasserbade eingeengt und zur späteren Weiterverarbeitung bei Seite gesetzt.

[Die rückständige Lösung wurde dagegen mit Salzsäure stark sauer gemacht, von neuem destillirt und das saure Destillat auf flüchtige Säuren geprüft; doch konnten deren keine aufgefunden werden. Dagegen liess die erkaltete, zurückgebliebene Lösung geringe Mengen eines gelbbraunen, körnigen Pulvers fallen, dass die Eisenchloridreaction der Protocatechusäure gab, aber zufolge einer Schmelzpunktbestimmung nicht mit ihr identisch war¹⁾. Beim Extrahiren mit Aether liess sich der Flüssigkeit eine geringe Portion einer Substanz entziehen, welche die Reactionen des Brenzcatechins gab. Die Hauptmenge des Adrenalins war aber in einen Körper verwandelt worden, der sich durch vorsichtiges Versetzen mit Sodalösung (er löst sich im Ueberschuss wieder auf) in fast weissen, amorphen Flocken abscheiden liess und, wie Adrenalin, gleichzeitig saure und basische Natur besitzt. Nach seinen übrigen Eigenschaften (Bildung eines Sulfates etc.) scheint das Epinephrin Abel's vorzuliegen.]

Der einzeadampfte Methylaminrückstand wurde durch Versetzen mit Platinchloridlösung in das Pt-Doppelsalz umgewandelt und Letzteres zwei Mal aus Wasser umkrystallisirt. Eine genaue Prüfung der einzelnen Krystallisationen unter dem Mikroskop zeigte, dass das Salz vollkommen einheitlich war und ausschliesslich aus den bekannten hexagonalen Täfelchen des platinchlorwasserstoffsäure Methylamins sich zusammensetzte. Die Einheitlichkeit des Salzes wurde durch die Analyse bestätigt.

0.2526 g Pt-Salz: 0.1045 g Pt.

$(\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_3)_2 \cdot \text{H}_2 \text{PtCl}_6$. Ber. Pt 41.28. Gef. N 41.37.

¹⁾ Derselbe Körper scheint einer soeben erschienenen Mittheilung nach auch von Jowett (Proc. chem. Soc. 20, 18) beobachtet worden zu sein. Dieser Autor bestätigt die von mir zuerst analytisch bewiesene Formel $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$ und die Linksdrehung $[\alpha]_D = -32.6''$ (von mir beobachtet: $-43''$) des Adrenalins, ferner v. Fürth's Befund (Sitzungsber. kais. Akad. d. Wiss., Wien CXII, Abth. III, März 1903), dass der Körper die einfache Molekulargrösse besitzt. Neu ist von seinen Mittheilungen, dass bei der Oxydation mit Permanganat neben Oxalsäure Ameisensäure und Methylamin auftreten, und dass mit Methyljodid und Natriummethylat methylirtes Adrenalin bei der Oxydation mit Permanganat Veratrumsäure neben Trimethylamin liefert. Er zieht von den beiden von mir zuerst als die wahrscheinlichsten aufgestellten Formeln (IV und V auf S. 2948 dieser Berichte 36) die Erstere vor. (In den betreffenden Formelbildern hatte ich den Brenzcatechinrest fortgelassen; es ist auf Grund meiner vorhergehenden Erörterungen selbstverständlich, dass die Formelreste in *p*-Stellung zu einer Phenolgruppe im Brenzcatechin anzufügen sind.)

Die Gesamtmenge des erhaltenen Salzes betrug 0.35 g, entsprechend 0.05 g freiem Methylamin. Somit sind nur 12 pCt. des angewandten Adrenalins unter Abspaltung dieser Base zerlegt worden. Der grösste Theil scheint (wohl ohne Verlust von Methylamin) in Epinephrin übergegangen zu sein.

Eine einfache Rechnung ergibt, dass, wenn der von mir gefundene, durchschnittlich um ca. 0.7 pCt. höhere Stickstoffgehalt gemäss der Vermuthung Abel's durch anwesendes Ammoniak bedingt gewesen wäre, dieses bei der angewendeten Menge von 2.5 g Adrenalin zur Bildung von nicht weniger als 0.28 g Platinsalmiak hätte führen müssen! Eine solche Quantität ist nicht zu übersehen; auch hätte sich der Platingehalt des Salzes bedeutend steigern müssen.

Hieraus folgt, dass das von mir zur Analyse verwandte Adrenalin gänzlich frei von adhärirendem Ammoniak gewesen ist¹⁾.

III. Der folgende Versuch beweist, dass auch die Annahme Abel's, Adrenalin halte beim Fällen mit verdünnten Ammoniaklösungen schwer auszuwaschendes Ammoniak zurück, irrtümlich und unbegründet ist. Er behauptet allerdings (S. 380)²⁾, »dass Präparate, die anscheinend sorgfältig gewaschen etc. . . ., über Kalk gestellt, Stickstoff in Form von Ammoniak und der coniin-piperidin-ähnlichen Substanz abgäben«. Analytische Beweise hierfür bringt er nicht, vermuthlich sind die flüchtigen Basen nur durch den Geruch erkannt und unterschieden (!) worden.

1.39 g ammoniakfreies (Prüfung II) Adrenalin wurden mit 5 ccm Wasser übergossen und durch Hinzufügen von etwas mehr als der theoretischen Menge $\frac{1}{2}$ -Salzsäure gelöst; berechnet 14.9 ccm, angewandt 15.5 ccm. Diesen entsprechen 14.4 ccm eines annähernd $\frac{1}{2}$ -Ammoniaks, von dem 10 ccm zur

¹⁾ Der Versuch beweist zugleich auch, dass ausser Methylamin keine andere flüchtige organische Base frei wird. Ich bemerke dies ausdrücklich gegenüber der wiederholt gemachten Bemerkung Abel's (vgl. z. B. diese Berichte 37, 368 [1904]), dass »Epinephrinhydrat« mit fixen Alkalien einen Geruch entwickle, »ähnlich dem einer Mischung von Coniïn und Piperidin«. Er erkennt hier also offenbar den Geruch des Methylamins, der freilich in grosser Verdünnung etwas anders ist, als z. B. in starker, wässriger Concentration. Dasselbe passirt ihm meines Erachtens auch später (S. 378), wie er zum Vergleich denjenigen Geruch heranzieht, den Antipyrin beim Schmelzen mit gepulvertem Aetzkali giebt. Ich habe den Versuch nachgemacht und gefunden, dass auch in diesem Falle der Methylamingeruch vorherrscht. Es ist um so wahrscheinlicher, dass meine Beobachtung richtig ist, als Antipyrin sowohl beim Behandeln mit Natrium und Alkohol, als auch beim Erhitzen mit starker Salzsäure auf 200° in Ammoniak, Methylamin und Anilin zerfällt, also zweifellos sehr leicht gerade einer derartigen Zerlegung unterliegt (vgl. Beilstein's Handbuch).

²⁾ Die im Texte eingefügten Seitenzahlen beziehen sich stets auf die letzte Abhandlung Abel's, diese Berichte 37, 368 [1904].

Neutralisation 10.4 ccm der $\frac{1}{2}$ -Salzsäure brauchen. Die salzsaure Lösung wurde nun mit 19.4 ccm (theoretische Menge plus 5 ccm Ueberschuss) des $\frac{1}{2}$ -Ammoniaks versetzt, wobei 1.38 g Adrenalin wieder ausfielen, sodass in der 40 ccm betragenden Flüssigkeit 0.01 g desselben gelöst blieben. Alsdann wurde das überschüssige Ammoniak mit $\frac{1}{2}$ -Salzsäure zurücktitriert, wobei verbraucht wurden: 5.4 ccm; Theorie, unter Anrechnung von 0.01 g gelösten Adrenalins: 5.3 ccm.

Die Retention von Ammoniak durch Adrenalin, die zuerst v. Fürth¹⁾ für möglich gehalten hatte unter Hinweis darauf, dass gewisse Farbstoffe leicht Ammoniak festhalten, ist meines Dafürhaltens in der Constitution des Adrenalins nicht in der Art begründet, wie bei den Farbstoffen, wo sie häufig auf den stark zu additionellen Reactionen geneigten Chinoncharakter zurückzuführen sein dürfte. Beim Adrenalin käme dagegen höchstens die Möglichkeit einer Salzbildung in Betracht. Ein besonderer Versuch hat indessen gezeigt, dass eine solche selbst bei Verwendung von concentrirtem Ammoniak nicht erfolgt.

IV. Abel nimmt gemäss der von ihm dem Adrenalin zuertheilten Bruttoformel $C_{10}H_{13}NO_3, \frac{1}{2}H_2O$ ein halbes Molekül Krystallwasser an; denn um constitutionell gebundenes Wasser kann es sich nicht handeln, weil von v. Fürth²⁾ und kürzlich auch von Jowett²⁾ gezeigt worden ist, dass auf Grund von Molekulargewichtsbestimmungen die Formel nicht zu vervielfachen ist.

Die folgenden Trockenbestimmungen beweisen, dass Adrenalin kein Krystallwasser enthält.

a) 2.2256 g eines Präparates, das vorher durch zweistündigen Aufenthalt in vacuo getrocknet worden war, wurde 60 Tage lang im nicht evacuirten Exsiccator über Schwefelsäure belassen: Gewichtsverlust 0.0066 g = 0.29 pCt. Die Zusammensetzung wurde durch diese unbedeutende Abnahme nicht geändert:

0.2699 g Sbst.: 0.1732 g H_2O , 0.5804 g CO_2 . — 0.2376 g Sbst.: 16 ccm N (751 mm, 16.5°).

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

Gef. » 58.65, » 7.13, » 7.74.

b) Die so behandelte Substanz behielt ihr Gewicht auch nach 7–8-tägigem Aufbewahren im Vacuum vollkommen bei.

c) 0.3418 g Substanz vom Versuch b) zeigten nach 5–6-stündigem Verweilen im Toluolbade (100–105°) eine Abnahme von 0.0006 g = 0.18 pCt. wobei jedoch der Stickstoffgehalt unverändert blieb:

0.2660 g Sbst.: 18.2 ccm N (755.5 mm, 15°).

Ber. N 7.65. Gef. N 7.96.

¹⁾ loc. cit.

²⁾ loc. cit.

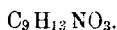
d) Lag in der unter c) beobachteten Gewichtsabnahme eine Andeutung für vorhandenes Krystallwasser, so musste das Präparat, im Vacuum auf 100° erhitzt, einen deutlichen Gewichtsabfall zeigen. Der Versuch bewies genau das Gegentheil: 0.2388 g der Sbst. von c) wurden drei halbe Stunden lang unter 15 mm Druck im Toluolbade belassen: Gewicht unverändert.

e) Bei höheren Temperaturen findet unter oberflächlicher Gelb- bis Braun-Färbung des Präparates geringer Gewichtsverlust statt, der zweifelsohne durch beginnende Zersetzung bedingt ist:

0.2048 g Sbst., eine Stunde auf 130—135° (Cumolbad) in vacuo (15 mm) erhitzt, verloren insgesamt 0.0008 g = 0.39 pCt.

Abel hat (S. 381) gleichfalls die Unveränderlichkeit des Adrenalins beim Erhitzen auf 115° in vacuo festgestellt und ausserdem selbst beobachtet, dass man das Präparat, ohne dass es eine bemerkenswerthe Abnahme zeigt, sogar noch auf Temperaturen von 145—160° in vacuo (!) erhitzen darf, dass hingegen erst bei 178—180° in luftverdünntem Raume ein Gewichtsverlust von 6.09 pCt. erfolgt, und dennoch führen ihn seine Befunde nicht zu dem nothwendigen Schlusse, dass Adrenalin krystallwasserfrei ist! (die Formel $C_{10}H_{13}NO_3, \frac{1}{2}H_2O$ verlangt 4.41 pCt. H_2O).

Ich glaube, die vorstehenden Mittheilungen in Verbindung mit den sämmtlichen, von mir erhaltenen, vortrefflich übereinstimmenden Analysenwerthen von reinstem Adrenalin, die ich hier noch einmal zusammenstelle:



Ber. C 59.01,

H 7.10,

N 7.65.

Gef. » 58.73, 58.63, 58.65, » 7.05, 7.07, 7.13, » 7.89, 7.49, 8.05, 7.86, 7.69,
7.73, 7.90, 7.74, 7.96.

genügen, um zu beweisen, dass meine früheren Angaben in keiner Weise der Berichtigung bedürfen, und dass die Formel $C_{10}H_{13}NO_3, \frac{1}{2}H_2O$ von Abel falsch ist.

Mit dieser Formel ist zugleich die auf Grund derselben eingeführte Bezeichnung »Epinephrinhydrat« aus der Litteratur zu löschen.

Der Name »Epinephrin«¹⁾ verbleibt natürlich nach wie vor derjenigen basischen Substanz, die sich bildet, wenn Adrenalin, in concentrirter Schwefelsäure gelöst, mit verdünnten Mineralsäuren unter

¹⁾ Abel hält die Begriffe »Epinephrin« und »Epinephrinhydrat« nicht scharf aus einander, obgleich er früher (diese Berichte 36, 1846 [1903]) ausdrücklich erklärt hat, dass aus »Epinephrinhydrat« (gleich Adrenalin) ein Körper von »alkaloïdartigen« Eigenschaften (die das Adrenalin nicht zeigt!), das »Epinephrin«, entstände, sondern spricht in den Ueberschriften seiner Publicationen stets nur von »Epinephrin«. Das muss bei dem uneingeweihten Leser die Meinung erwecken, als führe die wirksame Nebennierensubstanz den

einer Dampfspannung von 2—3 Atmosphären behandelt, oder in vacuo auf 178—180° erhitzt wird, und der die Formel $C_{10}H_{13}NO_3$ zukommen soll. Dieser Körper, dessen Zusammensetzung, wie aus den obigen Angaben sich ergibt, eine andere ist, als die des Adrenalin, und der in seinen physikalischen, chemischen und pharmakodynamischen Eigenschaften total von der eigentlichen blutdrucksteigernden Substanz verschieden ist, ist als ein Umwandlungsproduct der Letzteren anzusehen.

Wenn Abel also die eingangs referirte Behauptung aufstellt, seine Formel $C_{10}H_{13}NO_3, \frac{1}{2}H_2O$ finde eine Bestätigung in den Analysen von Salzen und Derivaten, so muss ich dem entgegen, dass das nicht der Fall ist, da er ausser einem (in der letzten Anmerkung erwähnten) unreinen Benzoylproduct bisher weder ein Salz noch ein Derivat vom Adrenalin, in welchem das Skelett des Letzteren noch intact vorhanden ist, dargestellt, geschweige denn analysirt hat. Offenbar meint er die von ihm beschriebenen Abkömmlinge des Epinephrins; nach den obigen Ausführungen sind dieselben aber nicht beweiskräftig.

Leider ist man bis heute, wie auch v. Fürth¹⁾ betont, zwecks Feststellung der empirischen Formel, ausschliesslich auf die Analysen der selbst scharf durch physikalische Kriterien gezeichneten Adrenalinbase angewiesen, da weder krystallinische Salze derselben noch Derivate in reinem Zustande gewonnen werden konnten.

Namen »Epinephrin«, während derselbe dem unwirksamen Umwandlungsproduct zukommt. Die Consequenz dieser unklaren Art der Bezeichnung hat sich mittlerweile darin gezeigt, dass Jowett (Proc. chem. Soc. 20, 18) schreibt: »Epinephrin« was the name given by Abel and Crawford to the active principle of the suprarenal glands«. Das war selbstredend nur solange zutreffend, bis Abel diesen Namen speciell dem Umwandlungskörper zuertheilte. Später sagt Jowett: »As Abel and Crawford were the first to isolate the active principle, although in an impure condition«. Dem muss ich im Interesse der geschichtlichen Wahrheit widersprechen. Abel hat zwar aus Adrenalin-Rohlösungen durch Benzoylirung ein unreines Benzoylproduct abgeschieden, in dem jedenfalls das ursprüngliche Molekül noch enthalten war; doch konnte er aus demselben durch Spaltung kein Adrenalin gewinnen, sondern erhielt statt dessen ganz anders als die ursprüngliche Lösung wirkendes Epinephrin. Glücklicher war v. Fürth, der die wirksame Substanz in Form einer Eisenverbindung fällte, aus der er krystallisirtes Adrenalin freimachen konnte, erst nachdem Takamine im Jahre 1901 die Methode der directen Abscheidung der Substanz durch Ammoniak gelehrt hatte. Somit kann kein Zweifel darüber herrschen, dass nicht Abel und Crawford, sondern Takamine die wirksame Substanz zuerst abgeschieden hat.

¹⁾ Vergl. Sammelref. Biochem. Centralblatt 1903 [II], 1 S. 8.

Indessen gelingt es doch, krystallisirte Salze darzustellen, sofern man nur die Base mit Säuren combinirt, die schwerlösliche und nicht leicht ölig ausfallende Verbindungen geben und die unempfindlich gegen den Brenzcatechinrest sind. Eine solche Säure ist die Harnsäure.

Harnsaurer Adrenalin wurde in der Weise dargestellt, dass äquimolekulare Mengen von Adrenalin (0.5 g) und Harnsäure (0.46 g + 0.01 g Ueberschuss), mit 10 ccm Wasser übergossen und 24 Stunden lang bei 30—40° der gegenseitigen Einwirkung überlassen wurden. Ohne dass Lösung stattfindet, erfolgt allmählich die Bildung des Salzes. Nach beendigter Einwirkung wurde die dunkel gefärbte Mutterlauge abgessen und das Salz in 20 ccm kochenden Wassers rasch gelöst, wobei der Ueberschuss an Harnsäure grösstentheils zurückblieb. Im Vacuum über Schwefelsäure liess die filtrirte Lösung allmählich feine Flocken fallen, die bei starker mikroskopischer Vergrösserung als Haufwerke feiner, spitzer Täfelchen erschienen. Da das Salz nur sehr langsam krystallisirte und die Lösung bei dem langen Stehenlassen stark zu dunkeln begann, so wurde der Rest des Salzes durch Zusatz von Alkohol ausgefällt. Vielleicht ist es diesem Umstande zuzuschreiben, dass bisher bei der Analyse nur annähernd stimmende Werthe erhalten wurden, möglicherweise ist aber auch die grosse Schwerverbrennlichkeit des Salzes daran schuld. (Jedenfalls beabsichtige ich, dieses Salz, das mir ein gewisses physiologisches Interesse zu besitzen scheint, noch genauer zu untersuchen.) Harnsaurer Adrenalin besitzt keinen Schmelzpunkt, sondern verkohlt allmählich bei höherer Temperatur, indem es sich vorher gelblich und bräunlich färbt. Es ist ziemlich leicht löslich in kochendem Wasser, schwer, doch merklich, in kaltem Wasser und wird beim Reiben stark elektrisch.

0.1701 g Sbst.: 0.2717 g CO₂, 0.0713 g H₂O. — 0.162 g Sbst.: 26.6 ccm N (14°, 756.5 mm).

C₉H₁₃NO₃.C₅H₄N₄O₃. Ber. C 47.8, H 4.8, N 19.9.
Gef. » 46.8, » 4.7, » 19.2.

In meiner ersten Mittheilung hatte ich berichtet, dass Adrenalin in Gegenwart von Alkohol sich leicht und glatt mit Phenylsenföl vereinigt. Den dabei entstehenden Thioharnstoff habe ich noch nicht in ganz reinem Zustande unter den Händen, doch kann ich bereits berichten, dass er sich nach den bisherigen Analysen durch Zusammentritt äquimolekularer Mengen der Componenten bildet. Er zeigt starke Brenzcatechinreaction.

Besseren Erfolg hatte ich dagegen bisher bei der Prüfung des Verhaltens von Benzoylchlorid zu Adrenalin.

Bei der Benzoylirung operirte ich nicht, wie Abel¹⁾, in Gegenwart von Natronlauge nach Schotten-Baumann, sondern nach Bamberger²⁾ bei Anwesenheit von Natriumbicarbonat, weil ich Werth darauf legte, dass die Phenolgruppen möglichst intact blieben. Die Analysen des von Abel erwähnten Benzoylkörpers, den er als hellgelbe, harzige Masse, leicht löslich in Alkohol und Essigester, weniger leicht in Aether, beschreibt, lassen nicht erkennen, ob eine einheitliche Verbindung vorgelegen hat (gef. C 72.54, H 5.54, N 3.46). Dies erscheint mir auch nach den Erfahrungen, die ich bei der Benzoylirung gemacht habe, zweifelhaft.

2 g reinstes Adrenalin wurden mit einer Lösung von 3 g frisch destillirtem Benzoylchlorid in 10 ccm Aether, dem 3 ccm Aceton hinzugefügt worden waren, wodurch einer Ausscheidung des in Aether nur wenig löslichen Benzoylderivates vorgebeugt wird, in Gegenwart von 30 ccm einer kaltgesättigten Natriumbicarbonatlösung geschüttelt. Bereits nach 10 Minuten war die Substanz vollkommen von der ätherischen Schicht gelöst worden. Letztere wurde zur Zerstörung unveränderten Benzoylchlorids mit einigen Tropfen Alkohol versetzt und nach dem Abheben der wässrigen Schicht successive mit Wasser, verdünnter Salzsäure, Sodalösung und nochmals Wasser durchgeschüttelt, um unangegriffenes Adrenalin und allenfalls vorhandene Benzoëssäure zu entfernen. Dann wurde die ätherische Schicht drei bis vier Mal mit 10—15 ccm einer kalten $\frac{1}{10}$ -Kalilauge extrahirt, wobei der grösste Theil der entstandenen Benzoylkörper von der Letzteren gelöst wurde. Die alkalische Lösung wurde zunächst rasch ausgeäthert, in vacuo von gelöstem Aether befreit und dann vorsichtig in eine $\frac{1}{2}$ -Salzsäure hineinflirt. Hierbei fiel die gelöste Benzoylverbindung in festen, weissen Flocken, die unter dem Mikroskop keine bestimmte Krystalstructure erkennen liessen, aus. Um ganz sicher zu gehen, dass die Substanz keine Benzoëssäure mehr enthielt, wurde sie abgesaugt, im Vacuum getrocknet, feingepulvert und mit Sodalösung verrieben, wobei jedoch nur ein geringer Theil des Benzoylkörpers in Lösung ging. Nachdem sie gut ausgewaschen und getrocknet worden war, wurde sie in rohem Zustande analysirt, da alle Versuche, sie durch Krystallisation schärfer zu begrenzen, scheiterten. Sie verharzt mit allen organischen Lösungsmitteln, ist unlöslich in Wasser, schwer löslich in Benzol, auch in Aether, leicht dagegen in

¹⁾ Zeitschrift f. physiol. Chemie 28, 318 [1899].

²⁾ Vergl. E. Fischer, diese Berichte 32, 2454 [1899].

Alkoholen, Aceton, Essigester. Beim Erhitzen sintert sie um 70° und ist gegen 90° geschmolzen.

0.2284 g Sbst.: 0.1156 g H_2O , 0.5847 g CO_2 . — 0.2487 g Sbst.: 0.1243 g. H_2O , 0.6393 g CO_2 . — 0.3798 g Sbst.: 11.9 ccm N (12.5° , 755 mm). — 0.2497 g Sbst.: 8.5 ccm N (15° , 752 mm).

$C_9H_{11}NO_3(C_6H_5CO)_2$. Ber. C 70.42, H 5.37, N 3.58.
Gef. » 69.82, 70.11, » 5.62, 5.55, » 3.68, 3.96.

Wie man sieht, stimmen die Analysen ziemlich genau mit den für ein Dibenzoyl-adrenalin, $C_9H_{11}NO_3(C_6H_5CO)_2$, sich berechnenden Werthen überein. Dennoch ist das Product nur mit aller Reserve für diese Verbindung anzusehen, weil bei der amorphen Natur desselben die Möglichkeit zwar nicht sehr wahrscheinlich, aber auch nicht gänzlich ausgeschlossen ist, dass man es mit einem Gemisch von einem Monobenzoyladrenalin mit einem Tribenzoyladrenalin, in welchem nur eine Phenolgruppe benzoylirt ist, zu thun hat. Allerdings zeigt der Körper die typischen Brenzcatechinreactionen: mit Eisenchlorid in alkoholischer Lösung Grünfärbung, die durch Soda in blauschichtiges Roth umschlägt; momentane Reduction von ammoniakalischer Silberlösung, Fällung eines flockigen Bleisalzes mit Bleiacetat; die alkalischen Lösungen sind ähnlich luftempfindlich, wie alkalische Brenzcatechinelösungen, sie nehmen rasch eine röthliche Färbung an; durch Schütteln mit weiterem Benzoylchlorid entsteht ein alkalienunlösliches höher (tetra-?) benzoylirtes Adrenalin. Dibenzoyladrenalin trägt also die beiden Benzoylreste in der Seitenkette. Von diesen muss unbedingt einer, selbst in dem wenig wahrscheinlichen Falle, dass ein Gemisch vorliegen sollte, am Stickstoff haften, denn das Product hat zwar, wie der Ausgangskörper, seine Löslichkeit in Alkalien bewahrt, dagegen diejenige in wässrigen Mineralsäuren vollständig eingebüsst. Dieser Umstand bildet neben der Fähigkeit des Adrenalins, sich mit Phenylsenföl zu einem Thioharnstoff zu verbinden, ein zweites Argument dafür, dass das Stickstoffatom noch vertretbaren Wasserstoff trägt.

Abel bemerkt (S. 376), dass man aus der von mir beobachteten Bildung von Methylamin beim Erwärmen von Adrenalin mit Alkalien nicht auf die Existenz eines an Stickstoff gebundenen oder überhaupt eines präformirten Alkyls schliessen dürfe. Er scheint hierbei nicht beachtet zu haben, dass v. Fürth¹⁾ mit Hilfe der Methode von Herzig-Meyer das Vorhandensein eines am Stickstoff haftenden Methyls erkannt und ausserdem festgestellt hat, dass Methylamin auch unter dem Einfluss von Halogenwasserstoffsäuren abgespalten wird.

¹⁾ l. c.

Jowett (s. o. Anm.) hat endlich die nämliche Base bei der Oxydation mit Permanganat entstehen sehen. Nimmt man nun noch den von mir erbrachten Nachweis hinzu, dass an dem Stickstoff noch ver- tretbarer Wasserstoff sich befindet, so darf man als erwiesen betrach- ten, dass Adrenalin den Methylaminrest CH_3NH . enthält.

Der obige Benzoylkörper begründet aber auch die Existenz einer Alkoholgruppe in der Seitenkette, gleichgültig ob er einheitlich ist und nur aus Dibenzoyladrenalin besteht, oder ob er ein Gemisch darstellt, in welchem Tribenzoyladrenalin enthalten ist. Soeben habe ich von der Substanz gezeigt, dass sie die Eigenschaften eines Brenzcatechin- abkömmlings äussert. Handelt es sich also um ein Dibenzoylproduct, so bedarf es keiner weiteren Erläuterungen; rührt aber im Falle eines Gemisches die Brenzcatechinreaction nur von anwesendem Monoben- zoyladrenalin her, so muss mindestens in dem dann nothwendiger Weise vorhandenen Tribenzoyladrenalin, das der Alkalilöslichkeit wegen noch eine freie Phenolgruppe tragen muss, ein Benzoyl mit dem Sauerstoff der Seitenkette verknüpft sein.

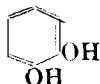
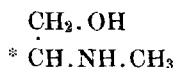
Für ganz sicher bewiesen darf man aber jetzt das Vorhan- densein eines echten, nicht hydrirten Brenzcatechincomplexes in Adre- nalin erachten, wie ich bereits in meiner ersten Mittheilung v. Fürth¹⁾ gegenüber mit aller Bestimmtheit hervorgehoben hatte auf Grund dessen, dass Adrenalin nicht nur selbst die Reactionen des Brenz- catechins giebt, sondern auch bei der Kalischmelze Brenzcatechin und Protocatechusäure abspaltet, während hydrirte Brenzcatechine sich vollkommen anders verhalten als Brenzcatechin und Adrenalin. Durch den Befund Jowett's, dass methylyirtes Adrenalin beim oxydativen Abbau mit Hülfe von Kaliumpermanganat Veratrumsäure bildet, werden meine damaligen Ausführungen als endgültig richtig bestätigt, da ein partiell hydrirter Kern unbedingt bei der im vorliegenden Falle nothwendigen, energischen Einwirkung der Uebersäure hätte zerstört werden müssen.

Es beweisen also, wie man sieht, alle neu hinzugekommenen Momente in jeder Hinsicht die Richtigkeit der in meiner ersten kurzen Publication vertretenen Auffassung über die Constitution des Adrenalins.

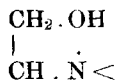
Darf man aber aus der auffallenden Leichtigkeit, mit der die Alkoholgruppe in der Seitenkette benzoylirt wird (vorausgesetzt, dass es sich eben um Dibenzoyladrenalin im obigen Falle dreht) und aus der bei der Oxydation mit Permanganat von Jowett beobachteten Bildung von Ameisensäure den etwas gewagten Schluss ziehen, dass

¹⁾ Vergl. hierzu Sammelreferat Biochem. Centralblatt [2], 1, 8 [1903].

die Alkoholgruppe primär sei, so wird man — natürlich unter allem Vorbehalt — dem Adrenalin die Constitutionsformel



zuertheilen. Durch diese träte es in eine Reihe mit zwei anderen Eiweisspaltkörpern nämlich dem Cholin und dem Serin_x mit denen es die Gruppierung



gemeinsam haben würde. Die Formel bedarf selbstverständlich noch weiterer Stützen.

Die bemerkenswerthe allgemeine Schwerlöslichkeit endlich in indifferenten Lösungsmitteln, die die Adrenalinbase im Gegensatz zu den meisten ihrer Salze und Derivate zeigt, findet eine plausible Erklärung, wenn wir annehmen, dass der Methylaminrest mit einer der sauren Phenolgruppen unter innerer Salzbildung verkettet ist, nach Art der Aminosäuren, und wenn wir zugleich die auffallende, von Dzierzowski beobachtete Erscheinung in's Auge fassen, dass das aus Chloracetylchlorid und Brenzcatechin darstellbare *p*-Chloracetylbrenzcatechin

$\text{HO} \begin{array}{c} \text{HO} \end{array} \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \text{Cl}$, ein in kaltem Wasser und Alkohol fast unlösliches Methylaminsalz giebt¹⁾.

Nachschrift. In einer während des Druckes mir vorliegenden neuen Publication Jowett's (Journal of the Chem. Soc. 85, 197) führt dieser den Grund an, der ihn veranlasst, der oben aufgestellten Adrenalinformel die isomere, mit vertauschten OH- und NH·CH₃-Gruppen, vorzuziehen. Er meint, Erstere lasse sich weniger gut mit der Bildung von Pyrrol- und Skatol-Körpern in Einklang bringen. Demgegenüber finde ich, dass die Pyrrolbildung sich mindestens ebensogut

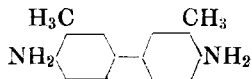
¹⁾ Diese Berichte 26, Ref. 812 [1893]. In dieser merkwürdigen Verbindung tritt die Methylaminbase zunächst nur salzartig mit den Phenolgruppen zusammen, ohne mit dem Chlor in der Seitenkette zu reagieren. Ich habe mich durch Wiederholung der Versuche Dzierzowski's von deren Zuverlässigkeit überzeugt.

aus meiner Formel erklärt. Skatol ist aber nur aus Benzoylepinéphrin, nicht dagegen aus Adrenalin erhalten worden; man darf es deswegen vorläufig, d. h. solange wir noch nichts über die Beziehungen zwischen Epinephrin und Adrenalin wissen, nur mit der grössten Vorsicht für die Constitutionsfrage des Adrenalins verwerthen.

216. G. Schultz, G. Rohde und F. Vicari: Ueber die Constitution des *o*-Tolidins.

(Eingegangen am 30. März 1904.)

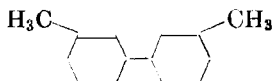
Die Constitution des aus *o*-Nitrotoluol dargestellten Diamidoditolyls (*o*-Tolidins) wird allgemein als



angenommen. Hierfür sprechen seine Bildungsweise und sein Verhalten, welche dem des Benzidins (Di-*p*-diamidodiphenyl) ganz analog sind.

Ein vollständiger Beweis für die oben gegebene Constitutionsformel wurde jedoch bis jetzt nicht erbracht.

Wir haben nun nachgewiesen, dass der aus dem *o*-Tolidin mit Hülfe der Hydrazinverbindung erhaltene Kohlenwasserstoff die Formel



besitzt, da er mit demjenigen Ditolyl identisch ist, welches durch Behandeln von *m*-Jodtoluol mit Natrium entsteht.

Beide Kohlenwasserstoffe sind nicht allein in ihren physikalischen Eigenschaften identisch, sondern geben auch dasselbe, bei 228° schmelzende, in langen, blassgelben Nadeln krystallisirende Dinitroditolyll. Die Analysen dieser beiden Dinitrokörper von verschiedener Herkunft gaben folgende Zahlen:

A) Dinitrokörper des aus dem *o*-Tolidin erhaltenen Kohlenwasserstoffes:

0.1537 g Sbst.: 0.3476 g CO₂, 0.0654 g H₂O. — 0.1379 g Sbst.: 0.3110 g CO₂, 0.0583 g H₂O. — 0.1314 g Sbst.: 12.9 ccm N (17°, 713 mm). — 0.1954 g Sbst.: 19.6 ccm N (21°, 714 mm).

C₁₄H₁₂N₂O₄. Ber. C 61.72, H 4.41, N 10.29.
Gef. » 61.67, 61.49, » 4.72, 4.64, » 10.67, 10.71.