

# Zur Kenntnis des Suprarenins (Adrenalins)

von

**Dr. Otto v. Fürth,**

*Privatdozent und Assistent am physiologisch-chemischen Institute in Straßburg.*

Aus dem physiologisch-chemischen Institute in Straßburg.

Ausgeführt mit Unterstützung der kais. Akademie der Wissenschaften in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung am 5. März 1903.)

Im letzten Dezennium des vorigen Jahrhunderts machten Oliver und Schäfer die wichtige Entdeckung, daß Nebenierenextrakte eine Substanz enthalten, welche bei intra-venöser Applikation den Blutdruck mächtig in die Höhe treibt. Moore stellte fest, daß das wirksame Prinzip identisch ist mit einer von Vulpian (1856) beschriebenen Substanz, welche eine Reihe von Reaktionen mit dem Brenzkatechin teilt. Im Laufe der letzten Jahre beschäftigten sich eine Reihe von Autoren (Moore, Fränkel, Mühlmann, Gürber, Abel, Metzger) mit Versuchen, die blutdrucksteigernde Substanz zu isolieren. Da eine eingehende Erörterung der einschlägigen Literatur an dieser Stelle zu weitläufig wäre, sei es mir gestattet, in dieser Hinsicht auf meine früheren, den Gegenstand betreffenden Publikationen<sup>1</sup> zu verweisen.

Der Isolierung und dem Studium der blutdrucksteigernden Substanz, für die ich seinerzeit die Bezeichnung Suprarenin vorgeschlagen habe, stand sowohl ihre außerordentlich große

---

<sup>1</sup> Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. 23, Heft 6, 1897; Bd. 26, S. 15, 1898; Bd. 29, S. 106, 1900. — Beiträge zur chem. Physiologie und Pathologie, Bd. 1, S. 243, 1901.

Zersetzlichkeit als auch die technische Schwierigkeit der Beschaffung einer ausreichenden Menge des kostspieligen Ausgangsmateriales hindernd im Wege. Nachdem ich das Suprarenin zunächst durch Fällung mit ammoniakalischem Blei und Zink als Rohprodukt dargestellt und in ein (jedoch noch nicht chemisch einheitliches) Acetylprodukt übergeführt hatte, gelang es mir schließlich, dasselbe in Form einer haltbaren und reineren Eisenverbindung zu analysieren und auch ein krystallinisches Benzoylderivat herzustellen.

Als vorläufiges Ergebnis der gesamten bisher vorliegenden Beobachtungsreihe ergab sich der Schluß, das Suprarenin sei eine stickstoffhaltige Substanz, die an einem mutmaßlich hydrierten zyklischen Kerne zwei Hydroxylgruppen in Orthostellung trägt, drei Acetylreste zu binden vermag, bei der Zinkstaubdestillation Pyrrol neben Pyridin liefert und, einem Stickstoffatome entsprechend, 8 bis 9 Kohlenstoffatome, 11 bis 13 Wasserstoffatome und 3 bis 4 Sauerstoffatome enthält.

Einen sehr wichtigen Fortschritt in der vorliegenden Frage brachte eine im November 1901 veröffentlichte Untersuchung von Jokichi Takamine.<sup>1</sup> Es gelang diesem Forscher, die blutdrucksteigernde Substanz als solche in krystallinischem Zustande darzustellen und zu analysieren. Die Isolierungsmethode beruht auf der Tatsache, daß sich die basische Substanz aus konzentrierten Lösungen auf Ammoniakzusatz in Gestalt mikrokrystallinischer Körner abscheidet. Takamine berechnete aus seinen Analysen die Formel  $C_{10}H_{15}NO_3$ . Das Präparat Takamine's wird unter dem Namen »Adrenalin« in den Handel gebracht.

Etwa gleichzeitig mit der Veröffentlichung der vorerwähnten Arbeit teilte Aldrich<sup>2</sup> ein ganz analoges, unabhängig ermitteltes Isolierungsverfahren der blutdrucksteigernden Substanz

---

<sup>1</sup> J. Takamine, Adrenalin the active principle of the Suprarenal glands and its mode of preparation. — The American Journal of Pharmacy, Vol. 73, No. 11, November 1901. — Vorläufige Mitteilung in der »Society of chemical Industry«; New-York, Jänner 1901.

<sup>2</sup> T. B. Aldrich, A preliminary Report on the active principle of the Suprarenal gland. — The American Journal of Physiology, Bd. 5, p. 457, 1. August 1901. — Vergl. auch »American Journal of Physiology«, 1902.

mit. Aldrich berechnete aus seinen Analysen die Formel  $C_9H_{13}NO_3$ .

Abel<sup>1</sup> hatte früher aus einem Benzoylprodukte durch Spaltung im Autoklaven mit verdünnter Schwefelsäure bei einem Drucke von 3 bis 5 Atmosphären ein Produkt von der Zusammensetzung  $C_{17}H_{15}NO_4$  erhalten, das er als »Epinephrin« bezeichnete und für das wirksame Prinzip der Nebennieren hielt. Nachdem er sich dann der Meinung zugeneigt hatte, das Epinephrin sei ein Spaltungsprodukt des Suprarenins (das er als »unaltered Epinephrin« bezeichnete), modifizierte er später seine Ansicht dahin, bei der Verseifung seines Benzoylproduktes sei ein Benzoylrest der Verseifung entgangen, das Epinephrin wäre ein Monobenzoylderivat der blutdrucksteigernden Substanz, für die er dementsprechend die Formel  $C_{10}H_{11}NO_3$  berechnete.<sup>2</sup>

Bei Fortführung meiner Untersuchungen über die blutdrucksteigernde Substanz der Nebennieren ergab sich daher für mich zunächst die Aufgabe, festzustellen, welche von den angegebenen Formeln der Wahrheit am nächsten kommt.

## 1. Darstellung von krystallisiertem Suprarenin (Adrenalin).

Zur definitiven Entscheidung der Frage, ob das von Takamine isolierte Produkt wirklich mit der früher von mir in Form eines Eisenderivates dargestellten Substanz identisch sei, wie die Gleichheit der Reaktionen und des physiologischen

---

<sup>1</sup> J. J. Abel, The John Hopkins Hospital Bulletin; Nr. 76, Juli 1897; Nr. 90 und 91, September 1898; Nr. 120, März 1901; Nr. 128, November 1901; Nr. 131 und 132, Februar und März 1902. — Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. 28, S. 318, 1899. — The American Journal of Physiology, 2, March 1. 1899.

<sup>2</sup> Abel und seine Schüler (vergl. z. B. die kürzlich erschienene Arbeit »Über die Toxizität der Nebennieren« von Dr. Samuel Amberg, Arch. internat. de Pharmacodynamie, Bd. XI, Fasz. I und II) wenden vielfach die Bezeichnung »Epinephrin« für die ursprünglich in den Nebennieren vorhandene Substanz (Suprarenin, Adrenalin) an. Da die von Abel unter dem Namen »Epinephrin« beschriebene und vielfach analysierte Substanz sicher von dem ursprünglichen Bestandteile der Nebennieren verschieden ist, so möchte ich diese Bezeichnung, als notwendig zu Mißverständnissen führend, vermeiden.

Wirkungsgrades, sowie die annähernde Übereinstimmung der Analysenwerte von vornherein erwarten ließ, versuchte ich zunächst, die Eisenverbindung des Suprarenins in das krystallinische Produkt überzuführen.

Das Suprarenineisen wurde nach dem in meiner letzten Abhandlung beschriebenen Verfahren dargestellt. Das trockene, dunkelblau gefärbte Pulver wurde in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Die vom Schwefeleisen befreite, schwach gefärbte Flüssigkeit wurde im Vakuum und im Kohlensäurestrom bei 50 bis 60° eingengt und mit Ammoniak versetzt. Es kam zu einer reichlichen Abscheidung von Krystallkörnern; diese erwiesen sich bei mikroskopischer Untersuchung als Drusen, die aus kurzen, dicken Nadeln zusammengesetzt waren und in ihrem reaktionellen Verhalten mit dem von Takamine beschriebenen Produkte in jeder Hinsicht übereinstimmten.

Ich habe das so gewonnene, mit Wasser und Alkohol ausgewaschene Produkt zum Zwecke weiterer Reinigung zweimal durch Lösen in verdünnter Essigsäure und Fällen mit Ammoniak umkrystallisiert. Dann wurden die Krystalle wieder in Essigsäure gelöst; auf Zusatz einer konzentrierten Hydrazinlösung erhielt ich nunmehr eine Abscheidung farbloser Krystalle, die diesmal nicht zu Drusen angeordnet waren, sondern aus sehr regelmäßig ausgebildeten, länglichen, anscheinend rhombischen, sechsseitig begrenzten, dünnen, teilweise dachziegelartig übereinander gelagerten Blättchen bestanden.

Im weiteren Verlaufe der Untersuchung ergab es sich, daß die Darstellung des krystallisierten Suprarenins (Adrenalins) auf dem Umwege über die Eisenverbindung keinerlei Vorteile gegenüber dem einfacheren Verfahren von Takamine bietet. Dort, wo es sich um Verarbeitung großer Mengen von Ausgangsmaterial handelt, ist es technisch schwierig, sekundäre Veränderungen der in trockener Form zwar haltbaren, im feuchten Zustande jedoch sehr zersetzlichen Eisenverbindung völlig hintanzuhalten. Man erhält dann nach Zersetzung mit Schwefelwasserstoff anstatt der hellgelben Lösung eine infolge der Anwesenheit von Kondensationsprodukten mehr oder minder dunkel gefärbte Flüssigkeit und bei Zusatz von

Ammoniak scheiden sich stark tingierte Krystalle in unbefriedigender Ausbeute ab.

Ich habe es daher späterhin im allgemeinen vorgezogen, das krystallinische Produkt direkt nach dem Prinzipie von Takamine und Aldrich darzustellen.

Am zweckmäßigsten erwies sich mir folgender Vorgang. Die frischen Nebennieren wurden zerkleinert und mit angesäuertem Wasser unter Zusatz von etwas Zinkstaub wiederholt ausgekocht. Die filtrierte Extraktionsflüssigkeit wurde im Vakuum und im Kohlensäurestrom bei etwa 50° eingeengt, mit dem mehrfachen Volumen Methylalkohol gefällt, sodann mit neutralem Bleiacetat versetzt, so lange noch ein Niederschlag entstand. Die abgetrennte, nötigenfalls durch Schwefelwasserstoff vom Bleiüberschusse befreite Flüssigkeit wurde nunmehr im Vakuum unter Durchleitung von Kohlensäure vom Alkohol befreit und stark eingeengt, die Krystallisation von Suprarenin sodann durch Zusatz von konzentriertem Ammoniak eingeleitet. Der Niederschlag wurde sogleich nach erfolgtem Absetzen auf einem Saugfilter gesammelt, mit Wasser, Alkohol und Äther gut ausgewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur getrocknet.

Die so in Gestalt eines lichtbraunen, aus mikroskopischen Krystalldrusen zusammengesetzten Pulvers erhaltene Substanz, die in ihrem Verhalten mit dem Präparate Takamine's völlig übereinstimmte, enthielt meist nicht unbeträchtliche Mengen anorganischer Beimengungen. Für die Zwecke der Analyse wurde das Krystallpulver durch Lösen in verdünnter Salzsäure und Fällen mit Ammoniak fünf- bis sechsmal umkrystallisiert,<sup>1</sup> wobei das abgeschiedene Suprarenin jedesmal wieder auf ein gehärtetes Saugfilter gebracht und mit Wasser gewaschen

---

<sup>1</sup> Es ist vielleicht nicht überflüssig, darauf hinzuweisen, daß die Analyse von Suprareninpräparaten, die nicht völlig aschefrei sind, leicht zu groben Täuschungen führen kann, insofern die Asche viel Stickstoff in Form von phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia enthält. Daß es keineswegs leicht ist, diese Schwierigkeit zu umgehen, ergibt sich z. B. aus dem Umstande, daß ich in einem Falle noch nach sechsmaligem Umkrystallisieren ein aschehaltiges Präparat erhalten habe.

wurde. Auf dem Wege dieses Reinigungsverfahrens, das allerdings mit einer sehr bedeutenden Einbuße an Material (40% bis 60%) verbunden ist, gelang es schließlich, das Suprarenin in Gestalt eines schneeweißen, völlig aschefreien, körnigen Pulvers zu gewinnen. Dieses wurde auf einem Saugfilter mit Wasser chlorfrei, sodann wiederholt mit absolutem Alkohol und Äther gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur getrocknet. Erfahrungen, von denen weiter unten die Rede sein soll, veranlaßten mich, das Trocknen nicht länger als 24 bis 48 Stunden fortzusetzen und die Präparate sodann unter Vermeidung einer längeren Aufbewahrung im Laufe der nächsten Tage der Analyse zuzuführen.

Über die bei dem beschriebenen Verfahren erzielten Ausbeuten mögen einige (auf das bei der ersten Krystallisation gewonnene Rohprodukt bezügliche) Zahlen Auskunft geben:

1112 Rinds-Nebennieren lieferten:

9·4 g Suprarenin, entsprechend 0·86 g pro 100 Stück.

500 Rinds-Nebennieren lieferten:

3·9 g Suprarenin, entsprechend 0·78 g pro 100 Stück.

1400 Rinds-Nebennieren lieferten:

20·2 g Suprarenin, entsprechend 1·44 g pro 100 Stück.

1600 Rinds-Nebennieren lieferten:

13·3 g Suprarenin, entsprechend 0·83 g pro 100 Stück.

560 g Rinds-Nebennieren lieferten:

9·8 g Suprarenin, entsprechend 1·74 g pro 100 Stück.

1170 g Rinds-Nebennieren lieferten:

13·5 g Suprarenin, entsprechend 1·16 g pro 100 Stück.

Mittel . . . 1·13 g pro 100 Stück.

Auf Grund meiner früher mitgeteilten<sup>1</sup> Schätzungen des Suprareningehaltes von Nebennieren und unter Berücksichtigung der kalorimetrischen Relation zwischen Brenzkatechin

<sup>1</sup> Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. 29, S. 115.

und Suprarenin (siehe unten) ergibt sich, daß 1000 g Rinds-Nebennieren (etwa 100 Stück von mittlerer Größe entsprechend) ungefähr 2·2 g Suprarenin enthalten dürften. Die Ausbeute schwankte also etwa zwischen 40 bis 80%.

## 2. Analysen des krystallisierten Suprarenins (Adrenalins).

Präparat I (fünfmal umkrystallisiert).

- 0·1824 g Substanz gaben 0·3922 g CO<sub>2</sub>, entspr. 58·64% C,  
0·1226 H<sub>2</sub>O, » 7·47 H.
- 0·1932 g Substanz gaben 0·4108 g CO<sub>2</sub>, entspr. 57·99% C,  
0·1273 H<sub>2</sub>O, » 7·32 H.
- 0·1522 g Substanz gaben 11·2 cm<sup>3</sup> N (19°, 757 mm), entsprechend 8·43% N.
- 0·1632 g Substanz gaben 12·14 cm<sup>3</sup> N (21°, 757 mm), entsprechend 8·43% N.
- 0·1825 g Substanz gaben bei Kjeldahl-Bestimmung 10·3 cm<sup>3</sup> zehntelnormale NH<sub>3</sub>, entsprechend 7·65% N.

Präparat II (sechsmal umkrystallisiert).

- 0·1639 g Substanz gaben 0·3529 g CO<sub>2</sub>, entspr. 58·72% C,  
0·1064 H<sub>2</sub>O, » 7·21 H.
- 0·1670 g Substanz gaben 0·3568 g CO<sub>2</sub>, entspr. 58·26% C,  
0·1086 H<sub>2</sub>O, » 7·23 H.
- 0·1420 g Substanz gaben 10·07 cm<sup>3</sup> N (15·5°, 769 mm), entsprechend 8·38% N.
- 0·1441 g Substanz gaben 10·40 cm<sup>3</sup> N (17°, 768 mm), entsprechend 8·47% N.

Demnach:

	I.			II.	
C .....	58·64	57·99%	—	58·72	58·26%
H .....	7·47	7·32	—	7·21	7·23
N .....	8·43	8·43	7·65	8·38	8·47
O .....	—	—	—	—	—

	Mittel
C . . . . .	58·40 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
H . . . . .	7·31
N . . . . .	8·27
O . . . . .	26·02
	<hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> 100·00 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>

Des Vergleiches wegen füge ich die Analysenwerte von Takamine und Aldrich hinzu:

	Aldrich	Takamine	Mittel
C . . . . .	57·64—58·15 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	59·28—59·54 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	59·38 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
H . . . . .	7·17— 7·34	7·62— 8·13	7·84
N . . . . .	7·49— 7·79	7·76— 8·40	7·88

Säurebindungsvermögen. Auf titrimetrischem Wege wurde festgestellt, daß

0·2040 g Suprarenin 10·5 *cm*<sup>3</sup> zehntelnormale H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, entsprechend 7·20<sup>0</sup>/<sub>0</sub> säurebindendem Stickstoff, und

0·2158 g Suprarenin 11·2 *cm*<sup>3</sup> zehntelnormale H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, entsprechend 7·27<sup>0</sup>/<sub>0</sub> säurebindendem Stickstoff,

zu binden vermag.

Die gefundenen Zahlen stehen in vollständiger Übereinstimmung mit dem von Takamine ermittelten Werte; (dieser fand, daß 100 Teile Adrenalin zur Bildung eines neutralen Salzes 19 Teile Salzsäure erfordern, während sich aus meinen Zahlen als analoge Relation 18·84 Teile HCl berechnen lassen).

Bestimmung der Methylimidgruppe. Unter Anwendung der Methode von J. Herzig und H. Meyer<sup>1</sup> wurde festgestellt, daß das Suprarenin keine Methoxylgruppe enthalte, wohl aber eine Methylimidgruppe (N·CH<sub>3</sub>).

1. 0·2339 g eines sechsmal umkrystallisierten, schneeweißen, im Vakuum getrockneten Suprareninpräparates ergaben 0·1901 g Jodsilber, entsprechend 5·19<sup>0</sup>/<sub>0</sub> CH<sub>3</sub> am Stickstoff.

<sup>1</sup> Monatshefte für Chemie, 15, S. 613; 16, S. 599.



2. 0·2440 g eines anderen, gleichfalls sechsmal umkrystallisierten Suprareninpräparates ergaben 0·1821 g Jodsilber, entsprechend 4·79%  $\text{CH}_3$  am Stickstoff.

Molekulargewichtsbestimmung. Für die Molekulargewichtsbestimmung des Suprarenins auf physikalischem Wege stand nur Eisessig als Lösungsmittel zugebote. Trotzdem die Erfahrungen über die hochgradige Zersetzlichkeit des Suprarenins (siehe unten) diesen Weg von vornherein als wenig aussichtsreich erscheinen ließen, habe ich doch, da ich mich überzeugt hatte, daß man nach Eindampfen einer Eisessiglösung von Suprarenin im Vakuum wenigstens einen Bruchteil der angewandten Substanz durch Ammoniak wieder zum Auskrystallisieren bringen kann, eine Reihe von Versuchen angestellt, um die molekulare Gefrierpunktserniedrigung von Suprarenin in Eisessig nach dem Beckmann'schen Verfahren zu ermitteln.

Die Abweichungen der einzelnen Werte von einander lagen aber so weit außerhalb der Fehlergrenzen der Methode und auch die einzelnen Ablesungen im Verlaufe derselben Versuche waren so wenig konstant, daß chemische Umsetzungen zwischen Substanz und Lösungsmittel angenommen werden mußten.

Dagegen ergeben Molekulargewichtsbestimmungen eines Benzolsulfoproduktes (siehe unten), das sich infolge Deckung der Hydroxylgruppen als weit haltbarer erwies, Werte, die mit Bestimmtheit auf eine einfache, nicht vervielfachte Formel hinwiesen.

Falls man daher nicht zu der Annahme greifen will, daß das Suprareninmolekül erst bei der (durch Schütteln mit Benzolsulfochlorid bei Gegenwart von Alkali unter Kühlung erfolgenden) Überführung in das Benzolsulfoderivat in kleinere Bruchstücke zerfalle, wird man sich für jene einfache (nicht vervielfachte) Formel entscheiden müssen, welche den vorliegenden Analysenwerten am besten entspricht.

Berechnet man nun jene Zahlen, welche den von den früher erwähnten Autoren aufgestellten Suprareninformeln entsprechen, so ergibt sich für die Formel von

	Aldrich <u>C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub></u>	Takamine <u>C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub></u>	Abel <u>C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub></u>
C.....	59·01%	60·91%	62·17%
H.....	7·10	7·61	5·66
N.....	7·65	7·11	7·25
O.....	26·24	24·37	24·92
	<hr/> 100·00%	<hr/> 100·00%	<hr/> 100·00%

Was zunächst die Formel von Abel betrifft, liegen die von ihr geforderten Zahlen so weit außerhalb der gefundenen Analysenwerte, daß dieselbe nicht in Betracht kommen kann. Jedoch auch die Kohlenstoffzahlen der Takamine'schen Formel sind etwa um 1·5% höher als seine eigenen Analysenzahlen. Die Letzteren harmonisieren, von den etwas zu hohen Wasserstoffzahlen abgesehen, mit der Formel von Aldrich.

Auch meine Analysenwerte scheinen mir auf die Formel von Aldrich hinzudeuten. Sie weichen nach zwei Richtungen von derselben ab, insoferne die Kohlenstoffzahlen etwas zu klein, die nach Dumas ermittelten Stickstoffwerte etwas zu groß ausgefallen sind. Für die erstere Abweichung möchte ich vielleicht den Umstand verantwortlich machen, daß die Präparate nur 1 bis 2 Tage bei Zimmertemperatur im Vakuum getrocknet worden sind. Immerhin stehen meine Kohlenstoffzahlen der Formel von Aldrich weit näher als die wesentlich niedrigeren Analysenwerte dieses Autors selbst. Hinsichtlich der untereinander genau übereinstimmenden Stickstoffzahlen möchte ich es für wahrscheinlich halten, daß die Suprareninpräparate, etwa ähnlich wie manche Hämatinderivate, eine kleine Menge adhärierenden Ammoniaks beharrlich festhalten können.

Im Widerspruche zu der einfachen Formel stehen die für das Methyl am Stickstoff ermittelten Werte (4·79% und 5·19% CH<sub>3</sub>); die einfache Formel würde nahezu das Doppelte (8·4% CH<sub>3</sub>) erfordern. In Anbetracht des Umstandes aber, daß Herzig und Meyer betonen, ihre Methode entspräche nur bei solchen Substanzen quantitativen Anforderungen, welche wohldefinierbare jodwasserstoffsäure Salze geben, versage dagegen

bei anderen Verbindungen (z. B. bei einem N-Äthylpyrrol) dürfte es kaum gerechtfertigt erscheinen, dem Ausfalle der Molekulargewichtsbestimmungen entgegen, eine Vervielfachung der Formel anzunehmen, trotzdem eine solche (z. B.  $C_{24}H_{35}N_3O_8$ ) die gefundenen und berechneten Kohlenstoff- und Stickstoffwerte in vollkommeneren Einklang bringen würde.

Die Gesamtheit des bisher vorliegenden analytischen Materiales harmoniert daher wohl am besten mit der Formel von Aldrich  $C_9H_{13}NO_3$ .

Bei Berücksichtigung der sich aus der Zersetzlichkeit der Substanz ergebenden besonderen analytischen Schwierigkeiten wird man sich aber klar machen müssen, daß diese Formel wohl auch fernerhin noch einer etwaigen Korrektur gewärtig sein muß und dies umsomehr, als gut krystallisierende Derivate bisher nicht vorliegen. So wertvoll mir z. B. das Benzolsulfo-derivat für die Ermittlung des Molekulargewichtes war, so wenig kann man für die Entscheidung subtiler analytischer Fragen von einer so hochmolekularen Substanz erwarten, für deren chemische Einheitlichkeit zudem keineswegs ausreichende Garantien geboten sind.

Nicht ganz ohne analytisches Interesse dürfte schließlich ein Versuch sein, bei dem ich die Färbekraft der Eisenverbindungen des Suprarenins und Brenzkatechins auf kolorimetrischem Wege miteinander verglich. Ich fand, daß die färbende Kraft des Brenzkatechins 1·3- bis 1·5mal größer ist als diejenige des krystallisierten Suprarenins in gleicher Konzentration. Unter Zugrundelegung der Formel  $C_9H_{13}NO_3$  verhält sich das Molekulargewicht des Brenzkatechins zu demjenigen des Suprarenins wie 1 : 1·66.

### 3. Spontane Zersetzung des krystallisierten Suprarenins.

Abel hat beobachtet, daß das nach Takamine's Verfahren dargestellte krystallinische Produkt bei längerem Aufbewahren eine flüchtige basische Substanz in geringen Mengen abgibt. Ich kann diese Beobachtung vollkommen bestätigen und möchte diese Erscheinung in erster Linie für die vorerwähnten analytischen Schwierigkeiten verantwortlich machen.

Einige Versuche mögen die spontane Zersetzlichkeit des Suprarenins illustrieren:

1. 0·1654 g eines aus Suprarenineisen gewonnenen krystallinen Präparates gaben nach dreitägigem Trocknen im Vakuum bei Zimmertemperatur  $11\cdot6\text{ cm}^3\text{ N}$  ( $20\cdot2^\circ$ ,  $760\cdot8\text{ mm}$ ), entsprechend  $8\cdot02\%$  N.

0·1434 g desselben Präparates, in einem H. Meyer'schen Trockenapparate bei einer Temperatur von 50 bis  $60^\circ$  drei Tage lang im Vakuum über Schwefelsäure belassen, gaben  $6\cdot63\text{ cm}^3\text{ N}$  ( $22\cdot5^\circ$ ,  $756\text{ mm}$ ), entsprechend  $5\cdot18\%$  N.

Es resultiert also ein Verlust von nahezu  $3\%$  N.

2. Ein auf dem Wege der Suprarenineisenverbindung gewonnenes krystallinisches Präparat wurde einige Wochen lang und zwar teilweise im Vakuum über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur und bei Lichtzutritt belassen.

Die Analyse ergab sodann folgende Werte:

- 0·1648 g Substanz gaben  $0\cdot3535\text{ g CO}_2$ , entspr.  $58\cdot49\%$  C,  
 $0\cdot1096\text{ H}_2\text{O}$ , »  $7\cdot40\text{ H}$ .  
 0·1339 g Substanz gaben  $4\cdot30\text{ cm}^3\text{ N}$  ( $20\cdot5^\circ$ ,  $750\text{ mm}$ ),  
 entsprechend  $3\cdot58\%$  N.

Während also die Kohlenstoff- und Wasserstoffwerte keine wesentliche Verschiebung zeigten, betrug der Stickstoffverlust etwa  $4\cdot5\%$ , also mehr als die Hälfte des Gesamtstickstoffs.

3. 0·080 g eines anderen in gleicher Weise behandelten, einige Wochen lang bei Zimmertemperatur getrockneten Präparates gaben  $4\cdot16\text{ cm}^3\text{ N}$  ( $18\cdot5^\circ$ ,  $760\text{ mm}$ ), entsprechend  $6\cdot02\%$  N.

Hier betrug also der Stickstoffverlust etwa  $2\%$ .

4. Jenes sechsmal umkrystallisierte, reinste Präparat, welches bei der Elementaranalyse (siehe oben) die Werte C  $58\cdot72$  und  $58\cdot26\%$ , H  $7\cdot21$  und  $7\cdot23\%$  und N  $8\cdot38$  und  $8\cdot47\%$  ergeben hatte, wurde bei  $90^\circ$  zur Gewichtskonstanz

getrocknet. Die Gewichtsabnahme betrug nach den ersten 6 Stunden 1·12%, nach weiteren 24 Stunden 1·45%, nach weiteren 3 Tagen 2·32%. Das Präparat wurde noch 10 Tage lang im Wärmeschrank belassen. Doch war keine weitere Gewichtsabnahme bemerkbar.

Die Analyse ergab sodann folgende Werte:

- 0·1310 g Substanz gaben 0·2766 g CO<sub>2</sub>, entspr. 57·58% C  
 und 0·0996 H<sub>2</sub>O, » 8·45 H.
- 0·0937 g Substanz gaben 0·1974 g CO<sub>2</sub>, entspr. 57·44% C  
 und 0·0684 H<sub>2</sub>O, » 8·11 H.
- 0·1767 g Substanz gaben 9·4 cm<sup>3</sup> N (18°, 766 mm), ent-  
 sprechend 6·19% N.

Der Stickstoffverlust betrug also in diesem Falle 2·24% (8·43—6·19 = 2·24). Vergleicht man diesen Wert mit der beobachteten prozentischen Gewichtsabnahme beim Trocknen (2·32%), so gelangt man zum Schlusse, daß diese letztere im wesentlichen durch Abgabe von Ammoniak, nicht aber etwa durch Abgabe eines organischen Amins (siehe unten) bedingt sei (einem Stickstoffverlust von 2·24% entspricht eine Ammoniakabgabe von 2·56%).

5. Ein weiterer Versuch ergab, daß die Spontanzersetzung des Präparates bei niedrigen Wärmegraden in anderer Richtung verläuft als bei einer Temperatur über 100°:

- 0·1530 g eines im frischen, lufttrockenen Zustande analysierten, nicht ganz aschefreien Präparates gaben 11·2 cm<sup>3</sup> N (19·5°, 762·5 mm), entsprechend 8·42% N.
- 0·1548 g desselben Präparates unter gleichen Verhältnissen gaben 11·2 cm<sup>3</sup> N (21·5°, 763·5 mm), entsprechend 8·26% N.
- 0·1599 g desselben Präparates nach 3 Tagen bei 100 bis 105° gaben 11·6 cm<sup>3</sup> N (19·7°, 758 mm), entsprechend 8·28% N.

In diesem Falle war also der Stickstoffgehalt unerwarteter Weise annähernd konstant geblieben. Dagegen ergab sich eine sehr erhebliche Abnahme des Gesamtgewichtes (8·56%) und

des Sauerstoffgehaltes des Präparates, während andererseits ein Ansteigen der Kohlenstoffzahlen um etwa 4% zu bemerken war.

Bei der Spontanzerersetzung des Suprarenins handelt es sich also offenbar um komplizierte Vorgänge, deren Ablauf von einer Anzahl von Faktoren (Temperatur, Feuchtigkeit, Beimengungen) beeinflußt werden dürfte. Ich konnte auch mehrfach beobachten, daß farblose, oftmals umkrystallisierte Suprarenin- (Adrenalin-) Präparate auch bei längerer Aufbewahrung in verschlossenen Gefäßen sich nicht auffällig veränderten, während stark gefärbte Rohkrystalle sich bisweilen nach einiger Zeit unter Bildung eines schwerlöslichen Produktes partiell zersetzt hatten.

#### 4. Spaltung des Suprarenins durch Mineralsäuren.

Um ähnliche Spaltungs- und Kondensationsvorgänge mehr oder minder komplizierter Art handelt es sich bei der Einwirkung von Mineralsäuren auf Suprarenin.

Ich konnte dies bei einer Reihe von Versuchen wahrnehmen, die in der Hoffnung unternommen worden waren, durch kräftige Reduktion in saurer Lösung zu einem charakterisierbaren Abbauprodukte zu gelangen. Beim Erhitzen von krystallisiertem Suprarenin mit konzentrierter Salzsäure (mit oder ohne Zusatz von Zinnchlorür) oder mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure (mit oder ohne Zusatz von rotem Phosphor) im Ölbade oder im zugeschmolzenen Rohre auf 120 bis 180° kam es zur Bildung eines Kondensationsproduktes, das bei Neutralisation der sauren, filtrierten Reaktionsflüssigkeit in Form eines voluminösen, gelbbraunen, flockigen Niederschlages ausfiel. Bei vorsichtigem Mehrzusatz von Ammoniak nahm der Niederschlag eine schöne karminrote Färbung an (auch wenn in den angewandten Reagentien die Gegenwart von Eisen höchstens in Spuren nachweisbar war). Der abfiltrierte, ausgewaschene und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknete Niederschlag bildete ein veilchenblaues Pulver, das in Säuren mit gelbbrauner, in Alkalien mit schön karminroter Farbe löslich, in Alkohol, Äther, Chloroform und Aceton auch beim Kochen unlöslich war. Die alkalische Lösung reduzierte ammoniakalische Silberlösung schon in der Kälte; in Fehling'scher

Flüssigkeit kam es dagegen zu keiner Abscheidung von Kupferoxydul. Die nicht allzu verdünnte, schwachsaure Lösung gab mit Phosphorwolframsäure, Jodquecksilberkalium, Jodjodkalium, Pikrinsäure und Schwermetallsalzen amorphe Fällungen. Das Pikrat ging beim Schütteln mit Essigäther mit gelber Farbe in diesen über. Bei der Kalischmelze trat kein Skatolgeruch auf.

Um eine Vorstellung von der analytischen Zusammensetzung dieses Produktes zu gewinnen, wurden 2 g krystallisierten Suprarenins mit einigen Kubikzentimetern konzentrierter Salzsäure in einem offenen Gefäße im Ölbad auf 150° erhitzt, bis die Entwicklung von Salzsäuredämpfen aufgehört hatte. Die rotbraune, harzige Masse wurde in Wasser gelöst und die Lösung vorsichtig mit verdünntem Ammoniak versetzt, bis ein voluminöser Niederschlag ausfiel und die überstehende Flüssigkeit eine Rosafärbung annahm. Nunmehr wurde der Niederschlag auf einem Saugfilter gesammelt, sorgfältig mit Wasser gewaschen, in Ammoniak gelöst und filtriert. Das prachtvoll karminrot gefärbte Filtrat wurde mit Essigsäure neutralisiert, der ausfallende dunkelrote Niederschlag abgesaugt, mit viel Wasser, dann mit Alkohol und Äther gewaschen und bei 90° getrocknet; die Ausbeute betrug 0·429 g. Sehr auffallend war die intensive grüne Fluoreszenz des eosinfarbenen Waschalkohols.

0·1330 g Substanz gaben 0·3108 g CO<sub>2</sub>, entspr. 63·76% C,  
0·0468 H<sub>2</sub>O, » 3·91 H.

0·1370 g Substanz gaben 6·6 cm<sup>3</sup> N (12·4°, 750 mm),  
entsprechend 5·64% N.

Bei der Einwirkung von Mineralsäuren auf Suprarenin kommt es zur Abspaltung einer flüchtigen Base. Zur Feststellung der Natur derselben wurden 2 g krystallisierten Suprarenins mit 20 cm<sup>3</sup> Jodwasserstoffsäure (spez. Gew. 1·7) und 0·5 g roter Phosphor 2½ Stunden unter Rückflußkühlung gekocht. Die mit Wasser verdünnte und nach einigem Stehen filtrierte Reaktionsflüssigkeit wurde mit reiner Natronlauge neutralisiert, von dem ausfallenden voluminösen Niederschlage durch Absaugen befreit und das Filtrat nach weiterem Zusatze

von Natronlauge destilliert; das Destillat wurde in verdünnter Salzsäure aufgefangen. Nachdem kein Übergang von flüchtigem Alkali mehr wahrnehmbar war, wurde das wasserhelle Destillat eingedunstet, der weiße Salzurückstand in einigen Kubikzentimetern Wasser gelöst, filtriert und Platinchlorid hinzugefügt. Der ausfallende schwere, gelbe Niederschlag wurde auf einem gehärteten Saugfilterchen gesammelt, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

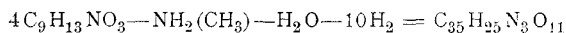
0·0909 g Substanz gaben 0·0373 g Pt, entspr. 41·04% Pt.

Es handelt sich sonach, in Übereinstimmung mit dem vorerwähnten Befunde einer Methylimidgruppe, um Methylamin (für die Platinverbindung des Methylamin berechnet Pt = 41·21%).

Aus der geringen Menge des gewonnenen Platinsalzes geht hervor, daß nur ein Bruchteil des vorhandenen Stickstoffs in Form von Methylamin abgespalten wird.

Aus den vorhin angegebenen Analysenwerten läßt sich soviel entnehmen, daß es sich um ein Kondensationsprodukt handle, das aus dem Suprarenin unter Austritt einer flüchtigen Base und unter Überführung zahlreicher einfacher Bindungen der hydrierten Kerne in doppelte Bindungen entsteht.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Will man die gefundenen Analysenwerte mit der Suprareninformel  $C_9H_{13}NO_3$  in Einklang bringen, so kann man etwa einen Ablauf der Reaktion nach der Gleichung



vermuten, doch wird man sich dabei vergegenwärtigen müssen, daß keinerlei Garantien für die chemische Einheitlichkeit des analysierten Kondensationsproduktes gegeben sind:

	Gefunden	Berechnet für $C_{35}H_{25}N_3O_{11}$
C .....	63·76%	63·35%
H .....	3·91	3·77
N .....	5·64	6·33
O .....	26·69	26·55
	100·00	100·00

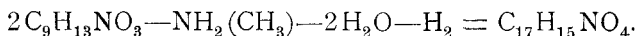


Wird krystallisiertes Suprarenin mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure unter Zusatz von rotem Phosphor im zugschmolzenen Rohre auf 250 bis 260° erhitzt, so kommt es zu einer Aufspaltung des beschriebenen Kondensationsproduktes; doch gelang es mir nicht, aus der Reaktionsflüssigkeit eine gut definierbare Substanz zu isolieren. Da bei der angegebenen Temperatur eine Aufspaltung des Methylamins durch Jodwasserstoffsäure erfolgt, mußte man hier erwarten, den flüchtigen Basenstickstoff in Form von Ammoniak anzutreffen, wie dies bei einem früher beschriebenen Versuche<sup>1</sup> auch wirklich der Fall war.

In Bezug auf die Einwirkung verdünnter Säuren auf Suprarenin (Adrenalin) findet sich in den älteren Arbeiten Abel's viel wertvolles Beobachtungsmaterial niedergelegt. Wie bereits früher erwähnt, hat Abel sein Epinephrin dadurch gewonnen, daß er ein Benzoylprodukt, das aus Nebennierenextrakten hergestellt war, im Autoklaven mit verdünnter Schwefelsäure bei einem Drucke von 3 bis 5 Atmosphären verseifte. Ich vermochte nun durch einen Versuch festzustellen, daß reines, fünfmal umkrystallisiertes Suprarenin bei analoger Säurebehandlung beinahe die Hälfte (3·42%) seines Stickstoffs (8·43%) in Form von flüchtigem Alkali abgab:

0·2085 g Suprarenin wurde mit 10 cm<sup>3</sup> zweiprozentiger Schwefelsäure 4 bis 5 Stunden lang bei 3 bis 5 Atmosphären Druck im Autoklaven erhitzt; die gelblichbraun gefärbte Reaktionsflüssigkeit sodann nach Zusatz von Wasser mit geglühter Magnesia destilliert und das Destillat in 1/10 Normal-Schwefelsäure aufgefangen. Die Titration ergab den Verbrauch von 5·1 cm<sup>3</sup> zehntelnormaler H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, entsprechend 3·42% in Form einer flüchtigen Base überdestillierten Stickstoffs.

Diese Beobachtung legt die Annahme nahe, das Epinephrin Abel's (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>) entstehe durch Kondensation zweier Moleküle Suprarenin unter Austritt der Hälfte seines Stickstoffs in Form einer flüchtigen Base, vielleicht etwa nach der Gleichung



<sup>1</sup> Beiträge zur chem. Physiol. und Pathol., Bd. 1, S. 245.

Abel selbst hat, neben der Erwägung, es könne sich um Retention eines Benzoylrestes im Suprarenin handeln, die Möglichkeit einer solchen Kondensation erörtert: »It is also possible, that the autoclave is responsible for a doubling of the original molecule after previous elimination of water and also of nitrogen in the form of ammonia or a simple amine«. <sup>1</sup>

Wenngleich Abel in einer späteren Mitteilung <sup>2</sup> der ersteren Annahme den Vorzug gegeben hat, da er bei Behandlung eines (auf dem Wege eines Benzoylproduktes dargestellten) Epinephrinpräparates mit konzentrierter Schwefelsäure noch etwas Benzoessäure daraus erhielt, scheint mir die letztere Vorstellung weit plausibler zu sein und dies umsomehr, als Abel eine quantitative Bestimmung der abgespaltenen Benzoessäure nicht ausgeführt hat und als seine, aus der Annahme eines Monobenzoylsuprarenins abgeleitete, nicht aber auf direkte Analysen gegründete Suprareninformel  $C_{10}H_{11}NO_3$  mit sämtlichen Analysen von Takamine, Aldrich ebenso wie mit den meinigen im Widerspruche steht.

Die interessanten Untersuchungen Abel's in Bezug auf die Konstitution dieses Kondensationsproduktes, insbesondere aber die wichtige Beobachtung, daß es bei der Kalischmelze Skatol liefere, verlieren durch diese Feststellung in keiner Weise an ihrem tatsächlichen Werte.

Schließlich möchte ich noch erwähnen, daß ich auch beim Erhitzen von krystallisiertem Suprarenin mit Wasser im Autoklaven auf 220° die Abspaltung einer flüchtigen Base und die Bildung eines Produktes beobachten konnte, das in seinen Reaktionen (Fällbarkeit durch Ammoniak und Alkaloidreagentien, Löslichkeit des Pikrates in Essigäther) dem Epinephrin glich.

##### 5. Acyl- und Alkylderivate des Suprarenins (Adrenalins).

Benzolsulfoprodukt. 3 g krystallisierten Suprarenins wurden unter energischer Kühlung mit 12 *cm*<sup>3</sup> Benzolsulfo-

---

<sup>1</sup> John Hopkins Hospital Bulletin, Vol. XII, No. 120, March 1901, p. 84.

Ibid. Vol. XII, No. 128, November 1901, p. 339.

chlorid und 60  $cm^3$  10prozentiger, reinster Natronlauge geschüttelt. Es kam zur reichlichen Abscheidung eines schwach gefärbten, bröckligen Produktes. Dieses wurde auf einem Saugfilter gesammelt, gründlich mit Wasser, sodann einige Male mit Alkohol gewaschen, in heißem Eisessig gelöst und die filtrierte Lösung mit Wasser unter Zusatz von Kaliumacetat gefällt. Die Fällung wurde mit Ammoniak ausgekocht und mit Wasser durch Dekantation gewaschen. Dabei erstarrte das teigige Produkt alsbald zu einer körnigen Masse. Diese wurde nach mehrstündigem Stehen unter Wasser zu einem feinen Pulver zerrieben, sodann auf ein gehärtetes Saugfilter gebracht, gründlich mit Wasser gewaschen und schließlich im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Die Ausbeute betrug 4·7 g eines lichtbraunen Pulvers (Präparat I).

Ein anderes Präparat wurde in analoger Weise hergestellt. Jedoch wurde das Auskochen mit Ammoniak durch Behandlung mit heißem Wasser ersetzt (Präparat II).

Das so erhaltene Produkt ist unlöslich in Wasser, in verdünnten Säuren und Alkalien, ziemlich leicht löslich in Alkohol, Aceton und Äther, sehr leicht löslich in Chloroform, Eisessig und Pyridin. Die Chloroformlösung wird durch Petroläther sirupös gefällt. Aus einer Lösung in heißem, verdünnten Alkohol oder Aceton scheidet sich das Produkt beim Erkalten ab, ebenso aus verdünnter Essigsäure.

Die in Eisessig gelöste Substanz wird von Baryumpermanganat selbst beim Kochen anscheinend nicht angegriffen.

#### Präparat I:

0·1354 g Substanz gaben 0·2623 g  $CO_2$ , entsprach. 52·88% C,  
 0·0521  $H_2O$ , » 4·28 H.

0·8438 g Substanz gaben bei der Schwefelbestimmung nach  
 Asboth 0·8949 g  $BaSO_4$ , entsprechend 14·57% S.

#### Präparat II:

0·2953 g Substanz gaben 0·5749 g  $CO_2$ , entsprach. 53·10% C,  
 0·1139  $H_2O$ , » 4·26 H.

0·2512 g Substanz gaben 6·8  $cm^3$  N (15·5°, 763·5 mm), entsprechend 3·14% N.

0·3742 g Substanz gaben bei der Bestimmung nach Kjeldahl 6·55  $cm^3$  zehntelnormales  $NH_3$ , entsprechend 2·45% N.

Die Verbindung  $C_9H_{10}NO_3(C_6H_5SO_2)_3$  erfordert:

$$C = 53·73\%$$

$$H = 4·12$$

$$N = 2·32$$

$$S = 15·92$$

Das Molekulargewicht der Substanz wurde durch Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung einerseits in Eisessig, andererseits in geschmolzenem Naphtalin ermittelt.

#### Präparat I:

0·6747 g in 26·14 g Eisessig gelöst:  $\Delta = 0·168^\circ$ ,  
entsprechend einem Molekulargewichte  $m = 591$ .

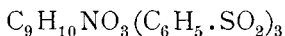
1·2787 g in 26·14 g Eisessig gelöst:  $\Delta = 0·348^\circ$ ,  
entsprechend einem Molekulargewichte  $m = 539$ .

Mittel . . .  $m = 565$ .

#### Präparat II:

0·5514 g in 13·18 g geschmolzenen Naphtalins gelöst:  $\Delta = 0·50^\circ$ ,  
entsprechend einem Molekulargewichte  $m = 583$ .

Einem Tribenzolsulfoderivate des Suprarenins



würde ein Molekulargewicht von 603 entsprechen.

Eine Portion des Benzolsulfoproduktes wurde in kochender konzentrierter Salpetersäure gelöst, die Lösung durch Wasserzusatz gefällt, der Vorgang wiederholt, das erhaltene Produkt ausgewaschen und im Vakuum getrocknet, das zitronengelbe Pulver in ein Gemenge gleicher Teile konzentrierter Schwefel- und Salpetersäure eingetragen und erwärmt, bis lebhafte Reaktion erfolgte und die Flüssigkeit schließlich nach dem Erkalten in Wasser eingegossen. Die teigige Fällung erstarrte alsbald zu einer körnigen Masse, die gepulvert, gewaschen und

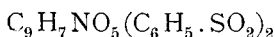
im Vakuum getrocknet, ein weißes Pulver darstellte. Eine Lösung desselben in Natronlauge blieb zunächst ungefärbt, nahm aber beim Kochen eine prachtvoll kirschrote Färbung an.

0·2157 g Substanz gaben 0·4017 g CO<sub>2</sub>, entsprach. 50·81% C,  
0·0683 H<sub>2</sub>O, » 3·52 H.

0·2017 g Substanz gaben 5·14 cm<sup>3</sup> N (16·5°, 758 mm), entsprechend 2·92% N.

Aus diesen Zahlen scheint hervorzugehen, daß bei der Reaktion eine von den drei Benzolsulfosäureresten eliminiert worden ist, während gleichzeitig ein Ersatz von 4H durch 2O stattgefunden hat.

Es dürfte sich sonach um eine Verbindung



handeln.

	Gefunden	Berechnet
C .....	50·81%	51·32%
H .....	3·52	3·46
N .....	2·92	2·85

Benzoylderivate. Wird krystallisiertes Suprarenin mit Benzoesäureanhydrid bei gelinder Wärme (unter 100°) zusammengeschmolzen und die Schmelze sodann mit Äther extrahiert, so geht das an sich in Äther unlösliche Suprarenin reichlich in den Äther über und kann demselben durch verdünnte Säuren oder Alkalien leicht wieder entzogen werden.

Erhitzt man die Schmelze höher, so erhält man ölige, nicht definierbare Benzoylprodukte, die sich natürlich nicht mehr vom unveränderten Suprarenin als solchem, vielmehr von Kondensationsprodukten desselben ableiten. Erst durch kurzdauerndes Erhitzen im Metallbade auf 300 bis 350° erhält man ein einigermaßen definierbares Produkt. Zur Isolierung desselben wurde die Schmelze wiederholt mit konzentriertem Ammoniak ausgekocht, welches das überschüssige Benzoesäureanhydrid leicht aufnahm; eine Masse von teigiger Konsistenz blieb ungelöst zurück. Dieselbe erstarrte schnell unter Ammoniak; sie wurde sodann gepulvert, abfiltriert, mit Wasser

ausgewaschen, in kochendem absoluten Alkohol gelöst, die Lösung unter Zusatz von Tierkohle am Rückflußkühler gekocht, filtriert und durch Eindunsten vom Alkohol befreit. Der Rückstand erstarrte unter Ammoniak zu einer harten, körnigen Masse, welche gepulvert, auf einem Saugfilter mit Wasser ausgewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure zur Gewichtskonstanz getrocknet wurde.

Das so erhaltene Produkt ist leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Aceton, Eisessig und Pyridin, schwerer in Äther und Benzol, kaum löslich in Petroläther. Die Lösung in Alkohol, Aceton und Eisessig wird durch Wasser, diejenige in Chloroform durch Petroläther harzig gefällt.

0·1884 g Substanz gaben 0·5088 g CO<sub>2</sub>, entspr. 73·67% C,  
 0·0827 H<sub>2</sub>O, » 4·88 H,  
 0·0016 Asche, » 0·85 Asche.

0·1958 g Substanz gaben 5·2 cm<sup>3</sup> N (12·0°, 738·5 mm), entsprechend 3·06% N.

Diese Zahlen entsprechen dem Tribenzoylderivate eines Kondensationsproduktes, das aus 2 Molekülen Epinephrin<sup>1</sup> durch Austritt eines Moleküls Wasser entstanden ist.

	Gefunden (aschefreie Substanz)	Berechnet für C <sub>34</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ·CO) <sub>3</sub>
C . . . . .	74·30%	74·32%
H . . . . .	4·92	4·54
N . . . . .	3·09	3·15
O . . . . .	17·69	17·99
	<u>100·00%</u>	<u>100·00%</u>

<sup>1</sup> Auch das in meiner letzten Publikation beschriebene, in mikroskopischen Drusen krystallisierende Präparat, das durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf Suprarenineisen erhalten worden ist, kann vielleicht auf ein ähnliches Kondensationsprodukt zurückgeführt werden, das 7 Benzoylreste, daneben aber noch Wasser aufgenommen hat. Ein besonderer Fortschritt ist von dem näheren Studium derart komplizierter Kondensationsprodukte wohl schwerlich zu erwarten.

Einwirkung von Methyljodid. 0·5 g krystallisierten Suprarenins wurde in absolutem Alkohol suspendiert und nach Zusatz von 20  $cm^3$  zweiprozentiger alkoholischer Natrium-methylatlösung und 4  $cm^3$  Jodmethyl 2 Stunden lang unter Rückflußkühlung gekocht. Die rotgelbe Flüssigkeit, in der durch die Eisenreaktion kein unverändertes Suprarenin mehr nachweisbar war, wurde nunmehr durch Zusatz von 10  $cm^3$  zehnpromzentiger Salzsäure angesäuert und am Wasserbade eingedunstet. Nach Vertreibung des Alkohols schied sich ein Öl auf der Oberfläche der Flüssigkeit ab. Durch Extraktion mit Aceton wurde die Hauptmenge der anorganischen Salze abgetrennt, die Acetonlösung eingedampft und der Rückstand so lange mit neuen Portionen kochenden Wassers extrahiert als das Waschwasser mit Silbernitrat noch eine Trübung zeigte. Der Rückstand wurde sodann wieder in Aceton gelöst, die Lösung anhaltend mit Tierkohle gekocht, filtriert und eingedunstet. Es gelang nicht, die Substanz zur Krystallisation zu bringen. Dieselbe behielt auch beim Trocknen im Vakuum eine sirupöse Konsistenz.

Das so erhaltene Produkt war schwer löslich in heißem, kaum löslich in kaltem Wasser. In der wässerigen, stark sauer reagierenden, gelbgefärbten Lösung bewirkte Silbernitrat keine Trübung. Dieselbe enthielt sonach keine Beimengung von Chlor- oder Jodnatrium. Auch bei weiterem Zusatze von Essigsäure zur heißen Lösung kam es zu keiner Abscheidung von Jodsilber, wurde aber ein Tropfen Salpetersäure oder Ammoniak hinzugefügt, so entstand sogleich ein reichlicher Niederschlag von Silberjodid. Das Produkt enthielt sonach Jod in lockerer Bindung, die sowohl durch Salpetersäure als auch durch Ammoniak, nicht aber durch Essigsäure gelöst wurde. Beim Kochen in Gegenwart von Bleizucker oder Bleiessig kam es zu keiner Bildung von Jodblei. Wurde die wässerige Lösung mit Chloroform geschüttelt, so blieb dieses farblos. Wurde Salzsäure oder Schwefelsäure und etwas Kaliumnitrit hinzugefügt und wieder geschüttelt, so färbte sich das Chloroform tiefviolett. Beim trockenen Erhitzen der Substanz im Vakuum auf 120° kam es zu reichlicher Entwicklung violetter Joddämpfe; bei höherer Temperatur ging

ein gelbes, flüchtiges Öl über, dessen alkoholische Lösung mit Eisenchlorid keine Färbung gab. Bei noch höherer Temperatur kam es zur Bildung von Pyrrol oder eines verwandten Produktes (charakteristischer Geruch, Fichtenspanreaktion).

Durch Einwirkung von Äthylsulfat auf krystallisiertes Suprarenin bei Gegenwart von Natriumäthylat wurde kein definierbares Produkt erhalten.

### 6. Oxydationsversuche.

Oxydation von Suprarenineisen mit Wasserstoff-superoxyd. Während Suprarenin als solches von Wasserstoff-superoxyd nur langsam angegriffen wird, erfolgt die Oxydation bei Gegenwart eines Eisenoxydsalzes in stürmischer Weise. Ich habe zahlreiche vergebliche Versuche angestellt, um durch Oxydation von Suprarenin in neutraler, saurer und alkalischer Lösung zu einem charakteristischen Abbauprodukte zu gelangen. Bei sehr energischer Oxydation erhält man oxalsaures Ammon in großer Ausbeute. Wurde die Oxydation nur soweit getrieben, daß die Farbe der ursprünglich karminroten, dann rotbraunen Flüssigkeit eben in Gelb umschlug und noch keine oder nur wenig Oxalsäure entstanden war, so bemerkte man in der Flüssigkeit das Auftreten einer Substanz von saurem Charakter, die mit Bleiessig ausgefällt und nach Zerlegung des Beiniederschlages aus wässriger Lösung durch Alkohol in Flocken niedergeschlagen werden konnte. Dieselbe wurde von Quecksilberacetat und -Nitrat, nicht aber von Quecksilberchlorid, Phosphorwolframsäure, Silbernitrat und Kupfersulfat gefällt; sie gab weder eine schwerlösliche Verbindung mit Benzoylchlorid, noch mit Phenylhydrazin, reduzierte ammoniakalische Silberlösung, entwickelte beim Kochen mit Alkali reichliche Mengen einer flüchtigen Base und gab bei der Alkalischmelze Pyrrol. Ein ätherlösliches Produkt konnte in keinem Stadium der Reaktion isoliert werden.

Oxydation mit Permanganaten. Zu ganz analogen Ergebnissen führte die Oxydation von krystallisiertem Suprarenin mit Kalium- oder Baryumpermanganat. Hier begann die Oxalsäurebildung, wenn die Menge das Oxydationsmittel etwa so bemessen würde, daß 5 bis 6 O auf ein Molekül zugeführt



wurden. Bei einer Menge von 8 O pro Molekül war bereits etwa die Hälfte des Ausgangsmateriales zu oxalsaurem Ammon umgewandelt. Bei gelinderer Oxydation (4 O pro Molekül Suprarenin) fand sich auch hier wiederum ein durch Beisalze aus neutraler Lösung fällbares Produkt von saurem Charakter. Dasselbe erwies sich als leicht löslich in Wasser und Eisessig, schwer löslich in kaltem, leichter in heißem Alkohol. Die Lösung in Alkohol und Eisessig wurde durch Äther gefällt. Die wässrige Lösung gab mit Eisenchlorid keine Farbenreaktion, reduzierte ammoniakalische Silberlösung kräftig, Fehling'sche Flüssigkeit aber nur sehr zögernd, wurde von Quecksilberacetat, nicht aber von Quecksilberchlorid und von Phosphorwolframsäure gefällt, löste kein Kupfercarbonat und entwickelte beim Kochen mit Natronlauge reichliche Mengen einer flüchtigen Base. Ein ätherlösliches Produkt trat auch hier in keinem Stadium in Erscheinung.

### 7. Spaltung von Suprarenin durch Alkalien.

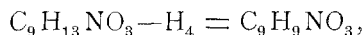
Zu weit instruktiveren Ergebnissen führte die Spaltung von kristallisiertem Suprarenin durch Alkalien.

2 g kristallisiertem Suprarenin wurden mit 10  $cm^3$  zehnpromentiger Natronlauge am Wasserbade eingedunstet, wobei Entwicklung alkalischer Dämpfe wahrnehmbar war. Der braune Rückstand wurde in Wasser gelöst, die Lösung mit Essigsäure neutralisiert, der tiefbraune Niederschlag auf einem Saugfilter gesammelt, mit Wasser, Alkohol und Äther gründlich gewaschen und bei 90° getrocknet.

- 0·1327 g Substanz gaben 0·2882 g CO<sub>2</sub>, entspr. 59·23% C,  
 0·0551 H<sub>2</sub>O, » 4·59 H.
- 0·1331 g Substanz gaben 0·2903 g CO<sub>2</sub>, entspr. 59·50% C,  
 0·0533 H<sub>2</sub>O, » 4·43 H.
- 0·1319 g Substanz gaben 9·50  $cm^3$  N (13·5°, 749 mm),  
 entsprechend 8·29% N.
- 0·1326 g Substanz gaben 9·02  $cm^3$  N (14·5°, 758 mm),  
 entsprechend 7·92% N.

Aus diesen Zahlen ergibt sich, daß das Verhältnis N:C:O bei der Bildung dieses Produktes keine wesentliche Verschiebung

erfährt, daß es sich vielmehr nur um die Elimination von Wasserstoffatomen (offenbar unter Bildung doppelter Bindungen) aus einem früher hydrierten Komplexe handelt, etwa nach der Gleichung



falls nicht vielleicht ein komplizierterer Vorgang vorliegt.

Die Verbindung  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$  würde die Werte

$$\text{C} = 60.33\%$$

$$\text{H} = 5.03$$

$$\text{N} = 7.82$$

erfordern.

Neben der Hauptreaktion, welche zur Bildung dieses Produktes führt, laufen Nebenreaktionen einher, welche in der Elimination von Stickstoff in Form von flüchtigem Alkali zum Ausdruck kommen. Bei einem Versuche konstatierte ich, daß ein Suprareninpräparat bei Destillation mit Natronlauge von seinem Gesamtstickstoffe ( $\text{N} = 8.42$  und  $8.26\%$ ) etwa ein Fünftel ( $1.72\%$ ) in Form einer flüchtigen Base abgab.<sup>1</sup> Man konnte daher hoffen, bei passenden Versuchsbedingungen auf ein stickstoffreies Abbauprodukt des Suprarenins zu stoßen.

Takamine hatte bei vorsichtiger Kalischmelze seines Adrenalins durch Ätherextraktion eine geringe Menge von Nadeln erhalten, welche die Schmelzpunkte  $100^\circ$  und  $190^\circ$  besaßen und deren Lösung mit Eisenchlorid die für das Suprarenin (Adrenalin) charakteristische Farbenreaktion gab, Silberlösung und Fehling'sche Flüssigkeit reduzierte und durch Bleiacetat gefällt wurde. Die Menge der Krystalle war zu gering, um eine nähere Untersuchung zu gestatten, doch sprach Takamine die Vermutung aus, daß es sich um Brenzkatechin und um Protokatechusäure handeln dürfte.

Ich ging nun derart vor, daß ich 2 g Suprarenin mit 8 g Ätzkali sehr vorsichtig im Metallbade bei einer  $200^\circ$  nicht

<sup>1</sup> Ich hatte bemerkt, daß ein käufliches Adrenalinpräparat auch bei Destillation mit Magnesia ziemlich reichlich Ammoniak entwickelte. Doch stellte sich später heraus, daß diese Erscheinung auf eine Beimengung von phosphorsaurer Ammoniakmagnesia zu beziehen sei.

übersteigenden Temperatur zusammenschmolz. Die Schmelze wurde nach dem Erkalten in Wasser gelöst, die filtrierte Lösung mit Salzsäure angesäuert, mit Äther wiederholt ausgeschüttelt und der Äther im Vakuum bei Zimmertemperatur über Paraffin eingedunstet. Der Rückstand bestand aus gelblich gefärbten, zu zierlichen Rosetten angeordneten mikroskopischen Krystallnadeln. Dieselben waren sowohl in Wasser als auch in Äther leicht löslich. Die wässrige Lösung nahm aus Zusatz von Eisenchlorid eine prachtvoll smaragdgrüne Färbung an, die mit Salzsäure verblaßte und bei allmählichem Zusatz von Natriumkarbonat erst grünblau, dann blau, schließlich karminrot wurde. Eine mit Ammoniak oder Natronlauge versetzte Lösung nahm eine bräunliche Färbung an. Ammoniakalische Silberlösung wurde bereits in der Kälte schnell reduziert. Fehling'sche Lösung entfärbte sich beim Kochen unter Abscheidung eines grobflockigen, rötlichgelben Niederschlages, der bei Zusatz von Weinsäure wieder in Lösung ging, also sicherlich nicht aus Kupferoxydul bestand. Kupferacetat bewirkte in der Kälte keine Fällung; beim Erwärmen schieden sich reichlich Flocken ab, die auf Zusatz von Weinsäure wieder in Lösung gingen. Mit Eisenoxydulammon trat eine blaugrüne, beim Erwärmen schmutziggrüne Färbung auf. Bleiacetat gab einen voluminösen, weißen, sowohl in Essigsäure als auch in Natronlauge leicht löslichen Niederschlag. Die saure, gelblich gefärbte, ätherische Lösung gab an Wasser keine Substanz ab. Dagegen ging die letztere mit Leichtigkeit unter Entfärbung des Äthers in verdünnte Sodalösung über.

Der Rest der Krystalle wurde nunmehr in Wasser gelöst, die Lösung mit neutralem Bleiacetat gefällt, der Niederschlag auf einem Saugfilter mit Wasser ausgewaschen, sodann in Wasser suspendiert und mit Schwefelsäure zersetzt, die gelbe Flüssigkeit durch Filtration vom schwefelsauren Blei befreit und das Filtrat mit Äther ausgeschüttelt. Die gelblich gefärbte Ätherschicht wurde abgetrennt und im Vakuum bei Zimmertemperatur über Paraffin eingedunstet. Diesmal krystallisierten schöne, gelblich gefärbte, zu Sternen angeordnete, mit freiem Auge sichtbare Nadeln aus. Dieselben wurden mit heißem Benzol gewaschen. Ihr Schmelzpunkt lag bei 188° bis 189°

(Protokatechusäure: 194° Barth & Schmidt, 199° Hlasiwetz). Beim Schmelzen derselben mit Ätznatron war keine Entwicklung alkalisch reagierender Dämpfe nachweisbar.

Bei einem weiteren Versuche wurden 2 g kristallisierten Suprarenins mit 8 g Ätzkali nach Zusatz von 1 g Zinkstaub unter 210° vorsichtig geschmolzen. Die Schmelze wurde in Wasser gelöst, die Lösung filtriert, mit Essigsäure neutralisiert und mit Bleiacetat gefällt. Der voluminöse Niederschlag wurde abfiltriert, gewaschen, in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Das gelbe Filtrat wurde im Vakuum eingengt, mit einigen Tropfen Salpetersäure versetzt und mit Äther wiederholt ausgeschüttelt. Der abgehobene Äther wurde im Vakuum abgedunstet, der aus rötlichgelben Nadeln bestehende Rückstand mit Benzol ausgekocht, in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit neutralem Bleiacetat gefällt, der Niederschlag auf einem gehärteten Saugfilter gesammelt, mit Wasser, Alkohol und Äther ausgewaschen und bei 130° getrocknet.

0·1224 g der Substanz gaben nach dem Verfahren von Dulk 0·0854 g PbO, entsprechend 64·78% Pb. Bei 130° getrocknetes protokatechusaures Blei erfordert 64·62% Pb.

Somit ist der Nachweis geliefert, daß die Protokatechusäure als ein Spaltungsprodukt des Suprarenins anzusehen ist.

Es sei hier darauf hingewiesen, daß ich bei meiner ersten einschlägigen Untersuchung<sup>1</sup> bei trockener Destillation von Nebennierenextrakt eine Substanz erhalten habe, welche von Äther sowohl aus saurer als auch aus alkalischer Lösung aufgenommen wurde und die Eisenreaktion in gleicher Weise wie Brenzkatechin gab. Man wird wohl annehmen dürfen, daß es sich um Brenzkatechin gehandelt habe, das ja bekanntlich mit großer Leichtigkeit durch Kohlensäureabgabe aus Protokatechusäure entsteht.

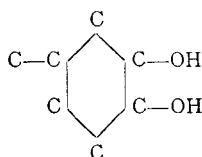
Fassen wir nunmehr zusammen, was sich aus der Gesamtheit des bisher vorliegenden Beobachtungsmateriales für die Konstitution des Suprarenins ergibt:

<sup>1</sup> Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. 23, S. 9, 1897.

1. Die quantitative Zusammensetzung des Suprarenins dürfte der Formel von Aldrich  $C_9H_{13}NO_3$  entsprechen; dies geht aus den Analysen von Aldrich, Takamine und den meinigen hervor.

2. Für eine Vervielfachung des Moleküls finden sich keine Anhaltspunkte; dies ergibt sich aus dem Molekulargewichte des Benzolsulfoproduktes.

3. Das Suprarenin ist eine zyklische Verbindung, in welcher der isozyklische Atomkomplex



enthalten ist. Es folgt dies aus dem Auftreten von Protokatechusäure unter den Spaltungsprodukten.

4. Das Suprarenin scheint neben den beiden in Orthostellung am aromatischen Kerne befindlichen Hydroxylgruppen noch eine dritte außerhalb des aromatischen Kernes gelegene Hydroxylgruppe zu besitzen. Dies ergibt sich aus der Addition von drei Acetyl- oder Benzolsulfogruppen, sowie aus dem Umstande, daß ein drittes am aromatischen Kerne haftendes Hydroxyl die charakteristischen, dem Brenzkatechin durchaus analogen Farbenreaktionen des Suprarenins modifizieren dürfte.

5. Das Suprarenin enthält die Methylimidgruppe —  $N(CH_3)$  — dies geht aus der Abspaltung von Methylamin, sowie aus Bestimmungen nach Herzog und Meyer hervor.

6. Das Suprarenin ist eine hydrierte Verbindung, die mit Leichtigkeit vier Wasserstoffatome (offenbar unter Bildung doppelter Bindungen) abgibt. Es ergibt sich dies aus der Analyse der durch Alkali- und Säurewirkung erhaltenen Umwandlungsprodukte.

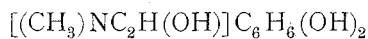
7. Das Suprarenin vermag bei Behandlung mit Jodmethyl Jod in lockerer Bindung anzulagern.

8. Unter den stickstoffhaltigen Zersetzungsprodukten des Suprarenins steht das Pyrrol (oder ein nahes Derivat desselben) im Vordergrund. Daneben wurde gelegentlich das

Auftreten von Skatol und Pyridin beobachtet (letzteres könnte etwa durch Umlagerung eines am Stickstoffe methylierten Pyrrols entstanden sein).

9. Die Atomverkettung des Suprarenins ist eine äußerst labile; es ergibt sich dies aus der spontanen Zersetzung beim Trocknen im Vakuum.

Die Richtigkeit der von Aldrich aufgestellten Formel  $C_9H_{13}NO_3$  vorausgesetzt, dürfte es also nunmehr gestattet sein, dieselbe in den Ausdruck



aufzulösen.

Ich hoffe durch weitere Abbauprobieren einerseits, durch synthetische Experimente andererseits der Frage näher treten zu können, welche von den sich hieraus in beschränkter Zahl ergebenden Konstitutionsmöglichkeiten der Wirklichkeit entspricht.

---