

Die Einwirkung des Phosphors auf organische Verbindungen beschränkt sich aber nicht auf die stufenweise Entziehung von Sauerstoff; man kann auf diesem Wege auch zu phosphorhaltigen Producten kommen, ebenso wie man schwefelhaltige Producte durch Erhitzen mit diesem Element erhält.

Erhitzt man z. B. Phenol unter gewöhnlichem oder etwas erhöhtem Druck mit rothem Phosphor, so entwickelt sich Phosphorwasserstoff und tritt ein Vorgang ein, wie bei entsprechender Behandlung von Naphtol.

Er findet nur bei Anwendung eines grossen Ueberschusses von Phosphor statt und bleibt unbedeutend. Sieben bis acht Stunden lang entwickelt sich Phosphorwasserstoff. Nachher findet man geringe Mengen esterartig riechender und niedrig siedender Stoffe, aber keine Oxydationsproducte des Phosphors, wie bei der Einwirkung auf Naphtol.

Auch im Druckkessel ergab sich kein wesentlich anderes Resultat. Der Druck kam bei 235^o nicht über 3 Atmosphären; es zeigte sich, dass der Phosphorwasserstoff auf das Metall einwirkte und zur Bildung von Phosphorkupfer führte.

Im geschlossenen Glasrohr aber entstand ein bei 193—194^o siedendes Oel, welches Phosphor enthielt. Der Beweis war sowohl durch Oxydation mit Chromsäure und darauf folgende Behandlung mit Molybdän-Mischung, als mit Hülfe von Magnesia zu liefern.

Dadurch wird die Möglichkeit der Benutzung der Phosphor-Reaction erheblich grösser. Diese Mittheilung kann nur als eine vorläufige gelten; ich komme darauf zurück, wenn mehr Versuche nach allen Richtungen hin ausgeführt, auch Verbindungen ganz anderer Art, aliphatische und solche, die ausser Kohlenstoff, Sauerstoff und Wasserstoff andere Elemente enthalten, in den Kreis der Untersuchung gezogen sind.

500. H. Pauly: Zur Kenntniss des Adrenalins.

[Aus dem chemischen Institut der Universität Bonn.]

(Eingegangen am 7. August 1903.)

Das Verdienst, aus dem Saft der Nebenniere das darin enthaltene blutdrucksteigernde Princip als chemisches Individuum zuerst abgetrennt und definiert zu haben, gebührt Takamine¹⁾. Es besitzt daher der von dem Entdecker diesem Körper beigelegte Name

¹⁾ J. Takamine, The American Journal of Pharmacy 73, 535 [1901].

»Adrenalin« unter den vielen Trivialnamen, die ihm zugelegt worden sind, die meiste wissenschaftliche Berechtigung.

Mit der Feststellung der empirischen Formel des Adrenalins haben sich ausser Takamine noch Aldrich¹⁾, der fast gleichzeitig und unabhängig von Takamine die Substanz isolirt hatte, v. Fürth²⁾ und Abel³⁾ befasst, ohne dass die Genannten zu einer einheitlichen Auffassung über dieselbe gelangt wären. Während Aldrich und v. Fürth die Formel $C_9H_{13}NO_3$ befürworten, glaubt Abel neuerdings den endgültigen Beweis erbracht zu haben für die Formel $C_{10}H_{13}NO_3, \frac{1}{2}H_2O$.

Im Gegensatz hierzu haben mir die Analysen von sorgfältig gereinigtem Adrenalin Zahlen ergeben, die mit genügender Genauigkeit und übereinstimmend die Richtigkeit der Formel $C_9H_{13}NO_3$ bewiesen haben. Ich sehe mich deswegen schon jetzt zu einer kurzen Mittheilung veranlasst, obgleich ich ursprünglich beabsichtigte, erst nach vollständigerer Abrundung meiner Arbeit über dieselbe zu berichten.

Zur Reinigung führte ich ebenso, wie Abel, das Adrenalin in sein Oxalat über, fällt jedoch Letzteres nicht durch Alkohol und Aether aus, sondern löste es im Gegentheil in Alkohol, wobei anorganische Verbindungen sich abschieden. Z. B. wurden 12 g rohes Adrenalin (aus Rindsnebenniere) in 50 ccm 85—90-procentigem Alkohol, der 7 g reinste Oxalsäure enthielt, unter sorgfältigem Verreiben mit dem Glasstabe in Lösung gebracht. Hierauf wurde aus dem von den ausgeschiedenen Flocken befreiten und mit 100 ccm Wasser verdünnten Filtrat durch Ammoniak die active Substanz gefällt, und von dem mitausgeschiedenen Ammoniumoxalat durch sorgfältiges Auswaschen mit Wasser befreit. Nach Wiederholung dieser Operation enthielt der Körper nur noch Spuren von Asche. Er wurde dann successive dreimal aus verdünnt-essigsaurer, zweimal aus verdünnt-schwefelsaurer und einmal aus verdünnt-salzsaurer Lösung, deren Volumen jedes Mal ca. 100 ccm betrug, durch vorsichtigen Zusatz sehr schwachen, wässerigen Ammoniaks wieder abgeschieden, und sorgfältig mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen. Zur Analyse wurde die deutlich krystallinische Substanz, die, entsprechend der Angabe von Takamine, bei 206—207° unter Rothbraunfärbung und Aufschäumen schmolz, im Vacuumexsiccator bis zur Gewichtsconstanz, die bereits nach 2 Stunden eintrat, getrocknet. Der Körper wurde von da ab im nicht evacuirten Exsiccator aufbewahrt.

0.1919 g Sbst.: 0.4132 g CO_2 , 0.1219 g H_2O . — 0.2562 g Sbst.: 0.5508 g CO_2 , 0.1631 g H_2O . — 0.3516 g Sbst. (mit Bleichromat gemischt⁴⁾): 24.6 ccm N (21°, 756 mm). — 0.3453 g Sbst.: 23 ccm N (21°, 753 mm).

1) Aldrich, The American Journal of Physiology 5, 457 [1901].

2) v. Fürth, Sitzungsber. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch., Wien, CXII. Abth. III, März 1903; Monatsh. f. Chemie 24, 261—290 [1903].

3) Abel, diese Berichte 36, 1839 [1903].

4) Mit CuO wurden Zahlen erhalten, die bis zu 2 pCt. zu niedrige Werthe ergaben, weil schwer verbrennliche Kohle hinterbleibt.

Ber. für $C_{10}H_{13}NO_3$, $\frac{1}{2}H_2O$ (Abel)	Ber. für $C_9H_{13}NO_3$ (Aldrich)	Gefunden:	
C 58.82	59.01	58.73	58.63 pCt.
H 6.82	7.10	7.05	7.07 »
N 6.86	7.65	7.89	7.49 »

Wenngleich die gefundenen Zahlen schon entschieden zu Gunsten der Formel $C_9H_{13}NO_3$ sprachen, so habe ich mich doch damit nicht begnügt, sondern noch eine Reihe von Stickstoffbestimmungen, welche allein den Ausschlag zwischen beiden Formeln geben konnten, ausgeführt von einem Präparat, welches verschiedenartigere und noch sorgfältigeren Reinigungsverfahren als das Vorherige unterworfen worden war.

5 g fast aschefreien Adrenalins wurden in 25 ccm 85-procentigem Alkohol, der 3,5 g reinste Oxalsäure enthielt, gelöst. Dann setzte ich unter stetem Umrühren trocknen Aether (15 ccm) bis zur beginnenden Trübung und hierauf so lange alkoholisch-ätherisches Ammoniak zu, bis die ersten Spuren einer harzigen, weissen Ausscheidung sich zeigten. Im Verlaufe von 10 Minuten bildete sich rasch eine geringe, flockige Fällung, von der abfiltrirt wurde. Die durch weiteren Zusatz von wässrigem Ammoniak wieder ausgeschiedene Substanz wurde erst mit Wasser sorgfältig ausgewaschen, dann in sehr verdünnter Schwefelsäure (40 ccm) aufgelöst und mit dem doppelten Volumen 96-procentigem Alkohol und etwas Aether versetzt, worauf nach einer halben Stunde abermals eine sehr geringe, flockige Abscheidung auftrat.

Der Körper wurde hierauf von neuem aus dem Filtrat abgeschieden, gut ausgewaschen und in verdünnter Salzsäure aufgelöst. Zur Auflösung fügte ich das gleiche Volumen Alkohol hinzu, stempfte überschüssige Salzsäure durch Ammoniumacetat ab und versetzte mit einigen Tropfen Ammoniumoxalat und so viel verdünntem Ammoniak, dass eben schwach alkalische Reaction eintrat. Als hierdurch kaum noch eine Trübung hervorgerufen wurde, wurde die Base wieder ausgefällt, und noch dreimal aus sehr verdünnt-salzsaurer Lösung durch sehr verdünntes Ammoniak zur Ausscheidung gebracht (3.88 g). Die Substanz liess auf einem neupolirten Platinblech beim Verglühen nicht einen Hauch eines Beschlages zurück. Zur Analyse wurde sie genau in der oben angegebenen Weise vorbereitet. Sie zeigte hierbei, obgleich sie elf Mal umgelöst worden war, einen unverringerten Gehalt an Stickstoff, der sich auch beim tagelangen Verweilen des Präparates über Schwefelsäure ebensowenig veränderte, wie dessen Gesamtgewicht.

0.2909 g Sbst. (mit Bleichromat verbrannt): 20.8 ccm N (21°, 755 mm). — 0.3005 g Sbst.: 21 ccm N (21 5°, 754 mm). — 0.2787 g Sbst.: 19 ccm N (20.5°, 750.5 mm). — 0.2785 g Sbst.: 19 ccm N (19°, 752 mm).

$C_9H_{13}NO_3$. Ber. N 7.65. Gef. N 8.05, 7.86, 7.69, 7.73.

Woher es rührt, dass Hr. Abel durchschnittlich nur 7—7.1 pCt. Stickstoff erhalten hat — ein Ergebniss, mit dem er sich auch im Widerspruche befindet zu den Analysenresultaten von Takamine, Aldrich und v. Fürth —, ist nach seinen ungenauen Angaben über die Art, wie er seine Präparate zur Analyse vorbereitet hat, nicht ersichtlich.

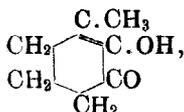
Adrenalin ist, wie ich fand, optisch activ, und zwar linksdrehend¹⁾.

Die spezifische Drehung von essigsurem Adrenalin betrug in 2.82-procentiger, wässriger Lösung bei 23.5°

$$[\alpha]_D^{23.5} = -43^{\circ}.$$

Im Anschluss hieran seien mir einige Bemerkungen zu der kürzlich erschienenen Arbeit v. Fürth's²⁾, die eine Reihe werthvoller, aber meiner Ansicht nach stellenweise unrichtig gedeuteter Anhaltspunkte für die Beurtheilung der Constitution des Adrenalins enthält, erlaubt.

v. Fürth hat die wichtige Beobachtung Takamine's bestätigt, dass Adrenalin bei der Kalischmelze Protocatechusäure (neben Brenzcatechin) gebe. Trotzdem nimmt er in dem ursprünglichen Molekül nicht den Brenzcatechinrest, sondern einen dihydrirten Brenzcatechinkern an, anscheinend aus dem Grunde, weil er zwei überflüssige Wasserstoffatome in der Seitenkette der von ihm für das Adrenalin aufgetellten Formel nicht unterbringen kann. Dazu liegt kein Anlass vor. Ein solcher hydrirter Ring würde sich nämlich sehr wahrscheinlich in die tautomere Keto-Enol-Form umlagern und dem von Harries³⁾ beschriebenen Methyl-*o*-diketohexamethylen,



analog constituirt, zum mindesten jedoch, auch wenn er sich nicht tautomerisirt, in mancher Hinsicht dieser Verbindung ähnlich sein. Letztere zeigt aber durchaus nicht die Reactionen des Brenzcatechins, wie das Adrenalin: sie färbt sich mit Eisenchlorid tiefviolett, wird von Natronlauge in der Kälte nur schwer aufgenommen und reagirt mit Phenylhydrazin.

Augenscheinlich wird v. Fürth zu seiner Ansicht besonders durch die von ihm vertretene Auffassung geleitet, dass sich in der Seitenkette des Adrenalins eine Methylimidgruppe befinde, und also die Gruppierung C:N darin enthalten sei, wie in den sogenannten Schiff'schen Basen. Auch hiermit stimme ich nicht überein, wengleich gerade meine eigene Beobachtung, wonach Adrenalin schon beim mässigen Erwärmen mit concentrirten Alkalien Methylamin verliert (analysirt als Platindoppelsalz), viel eher geeignet wäre, diese Ansicht zu erwecken als v. Fürth's Befund, dass ein Austritt von Methyl-

¹⁾ Hr. Prof. Rimbach hatte die Freundlichkeit, die Bestimmungen auszuführen.

²⁾ l. c.

³⁾ Diese Berichte 35, 1178 [1902].

amin erfolgt, wenn Adrenalin mit Mineralsäuren auf Temperaturen über 120° erhitzt wird. Denn

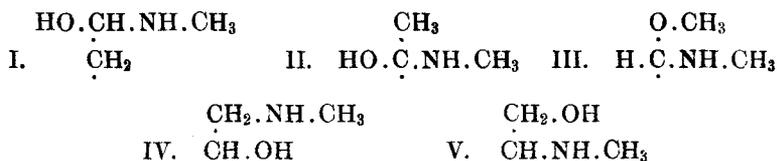
1. tritt immer nur ein Theil, höchstens die Hälfte des Aminrestes als Methylamin aus, während es nicht einleuchtet, weshalb die Zersetzung nicht vollständig verläuft;

2. ist Adrenalin relativ beständig beim Kochen mit Wasser und verdünnten Mineralsäuren, während Schiff'sche Basen gerade durch Letztere leicht zerfallen;

3. sollte beim Kochen mit essigsauerm Phenylhydrazin der Methylimidrest durch den Hydrazonrest vertauscht werden, was nicht der Fall ist;

4. aber ist nach meinen Beobachtungen die Amingruppe secundärer und nicht tertiärer Natur; zwar habe ich bisher kein Nitrosamin erhalten können, doch reagirt Adrenalin in alkoholischer Lösung bei Wasserbadtemperatur mit Phenylsenföl, also unter Bedingungen, wo Hydroxylgruppen sich diesem Reagens gegenüber erfahrungsgemäss noch indifferent erweisen. Somit ist das Stickstoffatom mit dem Nachbarkohlenstoffatom einfach gebunden.

Berücksichtigt man andererseits, dass Adrenalin ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält, und dass das Verhältniss der Anzahl der Wasserstoffatome zu der Anzahl der übrigen Atome in der Seitenkette, für die nach Abzug des Brenzcatechinradicals der Rest $C_2H_4O.NH.CH_3$ übrig bleibt, mit einer mehrfachen oder cyclischen Verkettung der Atome sich nicht in Einklang bringen lässt, so bleiben für die Constitution der Seitenkette nur folgende fünf Möglichkeiten übrig:



Gegen I und besonders II dieser Formelbilder lassen sich die nämlichen Einwände (mit Ausnahme von 4.) geltend machen, die oben gegen das Adrenalin als Schiff'sche Base erhoben worden sind, während die an sich schon unwahrscheinliche Form III mit der beobachteten Bildung von Pyrrol- und Indol-Körpern und mit v. Fürth's Beobachtung, dass Adrenalin keine Methoxylgruppe enthalte, nicht harmonirt.

Aus IV und V kann dagegen Wasserabspaltung im eignen Molekül (durch starke Natronlauge?) und nachfolgende Tautomerisation zu einer leicht Methylamin verlierenden Schiff'schen Base führen, oder Condensation zwischen zwei Molekülen (IV) zu stilbenartigen (?) Körpern (Farbstoffbildung). Tritt aber gleichzeitig Wasser und Methylamin

aus, so ist die Bildung von Hydropyrrolen möglich und von Morpholinen, mit denen das Auftreten von Skatol nach den beim Thebain u. s. w. gemachten Erfahrungen¹⁾ sich in genetischen Zusammenhang bringen lässt.

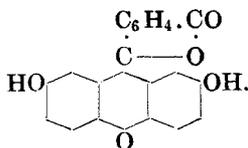
Hrn. Dr. C. Schwickerath bin ich für seine gefällige und eifrige Mitarbeit bei der Gewinnung des Ausgangsmaterials zu Dank verpflichtet.

501. Richard Meyer und Oskar Spengler:
Zur Constitution der Phtaleinsalze.

[Mitgetheilt von R. Meyer.]

(Eingegangen am 3. August 1903.)

Die Constitution des Hydrochinonphtaleins kann jetzt als festgestellt gelten: es ist ein dem Fluorescein isomeres Dioxyfluoran²⁾:



Aber das Hydrochinonphtalein gleicht in seinem Verhalten keineswegs dem Fluorescein, sondern vielmehr dem Phenolphtalein. Im freien Zustande ist es farblos, in Alkalien löst es sich, ohne Fluorescenz, mit intensiv violetter Farbe. Diese Farbe ist weniger lebhaft und zugleich weniger beständig, als die der alkalischen Phenolphtaleinlösung; nach kurzem Stehen geht sie in ein schmutziges Braun über. Säuert man die verfärbte Lösung an, so fällt aber unverändertes Phtalein aus, welches sich in Alkali von neuem mit violetter Farbe löst.

Die Frage nach der Constitution der gefärbten Alkalisalze bietet beim Hydrochinonphtalein noch grössere Schwierigkeiten, als bei anderen Phtaleinen. Gegenwärtig nimmt wohl die Mehrzahl der Chemiker für das freie Phenolphtalein die Lactonformel an, für seine

¹⁾ Diese Berichte 32, 168 [1899].

²⁾ R. Meyer und H. Meyer, diese Berichte 28, 2959 [1895]; R. Meyer und L. Friedland, diese Berichte 31, 1739 [1898].