

99. H. Staudinger und Hermann Schneider: Über den Zusammenhang zwischen Konstitution und Pfeffer-Geschmack (1. Mitteilung).

[Aus d. Chem. Institut d. Eidgen. Techn. Hochschule Zürich.]

(Eingegangen am 29. Dezember 1922.)

Im Jahre 1915 wurde an den einen von uns die Frage gerichtet, ob eine technische Synthese des Piperins, des wirksamen Bestandteiles des Pfeffers, möglich sei. Damals fingen die Pfefferpreise in Deutschland an zu steigen, so daß ein Versuch aussichtsvoll erschien, synthetischen Pfeffer an Stelle des natürlichen einzuführen.

Als »Pfeffer« wurden seit einiger Zeit einige Drogen verwandt, die ganz verschiedenen Pflanzenfamilien entstammen. Die am häufigsten gebrauchten Pfeffersorten, der weiße und schwarze Pfeffer, sind Samenkörner von *Piper nigrum*; der lange Pfeffer, der im Altertum und Mittelalter verwandt wurde, neuerdings aber außer Brauch kommt, besteht aus unreifen Beeren von *Piper longum* und *Piper officinarum*, alles Vertreter der Piperaceen, einer den Polygonaceen verwandten Pflanzenfamilie. Der spanische Pfeffer und der Cayenne-Pfeffer sind Samenstände, der erstere von *Capsicum annum*, letzterer von *Capsicum crassum*, die beide den Solanaceen angehören. Als diese Arbeit begonnen wurde, war über den wirksamen Teil der letzteren Droge, über das Capsaicin, nichts bekannt; mittlerweile ist seine Konstitution durch die Arbeit von F. K. Nelson¹⁾ aufgeklärt und als Säure-amid des Vanillylamins mit einer Decylensäure erkannt worden.

Der wirksame Bestandteil der übrigen genannten Pfeffersorten ist wesentlich das Piperin, das in Mengen von 6—10% darin enthalten ist. Es wurde schon 1819 von Oersted²⁾ isoliert und von Rügheimer, Ladenburg und Scholtz³⁾ synthetisch dargestellt. Da neben Piperin noch andere scharf schmeckende Bestandteile in den Piper-Arlen vorkommen, so war lange Zeit die Meinung geteilt, ob wirklich das Piperin der wesentlich physiologisch wirksame Teil sei. Man glaubte z. B., daß die Pfefferharze, aus denen das Chavicin isoliert werden konnte, evtl. für den Pfeffergeschmack wichtiger seien als das eigentliche Piperin⁴⁾. Das Chavicin ist neuerdings von E. Ott und F. Eichler⁵⁾ als Piperidid der mit der Piperinsäure stereoisomeren Chavicinsäure erkannt worden.

¹⁾ F. K. Nelson, Am. Soc. 41, 1115, 1472, 2121 [1919]; 42, 597 [1920]; C. 1919, III 783, 1920, I 221, 857, 1920, III 48.

²⁾ Oersted, Schweiggers Journ. f. Chemie und Phys. 29, 80 [1819].

³⁾ Fittig und Remsen, A. 159, 142 [1883]; Rügheimer, B. 15, 1390 [1882]; Ladenburg und Scholtz, B. 27, 2958 [1894].

⁴⁾ In Flückigers Pharmakognosie des Pflanzenreiches, II. Aufl. [1883], S. 884 ist erwähnt: »Der beißende, scharfe Geschmack des Pfeffers ist durch das Harz bedingt, welches nicht genauer untersucht ist.« Buchheim bezeichnet einen in Äther löslichen Anteil des Pfefferharzes als Chavicin. Dann weiter heißt es vom Piperin, seine alkoholische Lösung schmeckt scharf, aber, wie es scheint, ist es ohne sehr bedeutende physiologische Eigenschaften. In der folgenden III. Aufl. [1891], S. 914 ist dagegen diese Ansicht korrigiert, wie aus folgender Angabe hervorgeht: »Bestandteile: Der beißende, scharfe Geschmack des Pfeffers ist durch das Piperin bedingt, welches allerdings in reinem Zustand, getrennt von den anderen Pfeffer-Bestandteilen, wenig Geschmack entwickelt, seine Auflösungen schmecken aber scharf.«

⁵⁾ E. Ott und F. Eichler, B. 55, 2653 [1922].

Umgekehrt ist schon früher, hauptsächlich durch eine Untersuchung von R. Kayser⁶⁾, sicher nachgewiesen worden, daß das Piperin der wesentliche Träger des Pfeffer-Geschmacks ist, und daß derselbe durch die Verteilungsart des Piperins in dem Pfefferkorn bedingt wird; so ist gelagerter Pfeffer, in welchem Piperin krystallisiert vorhanden ist, viel weniger scharf als frischer Pfeffer, bei dem das Piperin noch in dem Pfefferöl gelöst oder emulgiert ist.

Bei Beginn der Untersuchung kam es nun vor allem darauf an, über die Ursache des Pfeffer-Geschmacks Klarheit zu schaffen. In der Tat schmeckt krystallisiertes Piperin, wenn man es auf der Zunge zerdrückt oder zerbeißt, entsprechend den neueren Angaben von E. Ott und F. Eichler, sehr wenig scharf. Stellt man dagegen alkoholische Lösungen her, so schmecken dieselben auch in starker Verdünnung so brennend scharf, daß der charakteristische angenehme Geschmack des Pfeffers nicht hervortritt. Mischt man schließlich einen Teil Piperin mit ungefähr 20 Tln. Mehl — also ungefähr im gleichen Verhältnis, in welchem Piperin im Pfeffer vorkommt —, so zeigt sich nach kurzem Vermahlen in der Kugelmühle, nach 6 Stdn., nur ein schwacher Pfeffer-Geschmack. Läßt man das Gemisch aber längere Zeit, 10 Tage, in der Kugelmühle, so resultiert ein Produkt, das die gleiche Schärfe wie der Pfeffer besitzt, dabei zum Unterschied von der alkoholischen Lösung nicht so brennend, sondern mehr angenehm scharf schmeckt. Daraus geht hervor, daß auch reines Piperin in geeigneter Mischung mit indifferenten Substanzen ein Produkt von ausgesprochenem Pfeffer-Geschmack liefern kann⁷⁾; man muß es deshalb als den wesentlich wirksamen Teil des Pfeffers ansehen. Die Beobachtungen sind wohl so zu erklären, daß das Auftreten des Pfeffer-Geschmacks durch eine Reaktion mit kolloidalen Stoffen auf der Zunge hervorgerufen wird, und daß es deshalb auch auf den geeigneten Dispersitätsgrad des Piperins ankommt. In der molekularen Verteilung in der alkoholischen Lösung schmeckt das Piperin zu ätzend scharf, so daß man eine andere Geschmacksempfindung hat, als beim Zerbeißen eines Pfefferkorns. In einer groben Dispersion, wie man sie durch Zerbeißen eines Piperin-Krystalles oder beim kurzen Vermahlen erhält, tritt ebenfalls der Pfeffer-Geschmack nicht hervor, und er erscheint erst dann, wenn bei sehr langem Vermahlen eine sehr feine Verteilung des Pfeffers auf dem festen Dispersionsmittel, dem Mehl, erreicht wird. Nach vorläufigen Versuchen scheint dabei die Art des Dispersionsmittels von Bedeutung zu sein; denn verteilt man Piperin in reiner Stärke, so ist der Geschmack weniger angenehm, als wenn man Mehl nimmt, das noch andere Substanzen, z. B. die Eiweiß-Stoffe, enthält⁸⁾.

Für eine technische Herstellung künstlichen Pfeffers war eine direkte Synthese des Piperins wenig aussichtsvoll, da man dabei von zu kostbaren Ausgangsmaterialien, z. B. Safrol, hätte ausgehen müssen. Es wurde des-

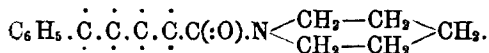
⁶⁾ R. Kayser, Bericht üb. d. 6. Versamml. der Freien Vereinigung Bayerischer Vertreter der angew. Chemie. München, Mai 1887 (Verlag J. Springer, 1887), S. 25.

⁷⁾ Vermischt man eine alkoholische Piperin-Lösung mit Mehl, und dunstet den Alkohol weg, so erhält man ebenfalls eine Mischung von ausgesprochenem Pfeffer-Geschmack.

⁸⁾ Die Versuche über Beziehungen des Pfeffer-Geschmacks und die Art der Dispersionsmittel werden noch weiter fortgesetzt.

halb die Frage aufgeworfen, ob man nicht statt Piperin andere Produkte verwenden könne. Darum wurden die Beziehungen zwischen Konstitution und Pfeffer-Geschmack in einer Reihe von Untersuchungen systematisch erforscht. Dieses Gebiet war bisher noch nicht angeschnitten worden. M. Scholtz⁹⁾ hatte zwar gezeigt, daß eine Reihe von Homologen des Piperins, ferner das Methylen-kaffeesäure-piperidid ebenfalls Pfeffer-Geschmack zeigen, daß also Veränderungen im sauren Bestandteil des Piperins vorgenommen werden können, ohne daß die physiologischen Eigenschaften verloren gehen. Es sind noch eine Reihe Piperidide anderer Säuren synthetisiert worden; über den Geschmack solcher Produkte wurde aber in der Regel nichts erwähnt¹⁰⁾.

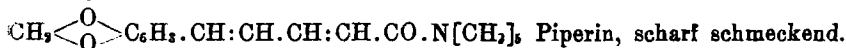
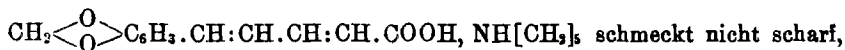
Nachstehend wird nun gezeigt, daß das Molekül des Piperins ziemlich weit verändert werden kann, ohne daß der Pfeffer-Geschmack verloren geht. Wesentlich für den Pfeffer-Geschmack ist die säureamid-artige Bindung des Piperidins mit einer aliphatisch-aromatischen Säure; und zwar tritt der Geschmack bei Derivaten der δ -Phenyl-*n*-valeriansäure am schärfsten hervor, so daß man folgende Gruppierung als wichtig für das Auftreten von Pfeffer-Geschmack bezeichnen kann:



Derartige Verbindungen sind zum Teil leicht zugänglich, und so war es möglich, eine einfache Synthese von scharf schmeckenden Substanzen durchzuführen, die als Ersatz für den natürlichen Pfeffer Verwendung finden können.

Betrachtet man die Formel des Piperins, des wirksamen Bestandteils des Pfeffers, so erhebt sich die Frage, welche Gruppen für die physiologische Wirkung von Bedeutung sind, wie weit man also diesen Stoff verändern kann, ohne seine Wirkung aufzuheben. Nach dem vorliegenden Material konnte man kaum eine Vermutung aufstellen. Es schien wahrscheinlich, daß große Änderungen des Moleküls nicht möglich sind; denn in zahlreichen Fällen hat man die Erfahrung gemacht, daß die physiologischen Eigenschaften eines Stoffes, auch der Geschmack desselben, durch geringfügige Variationen im Bau des Moleküls starke Änderungen erfahren.

Wir untersuchten zuerst das Piperidinsalz der Piperinsäure, mit dem Ergebnis, daß dieses keinen Pfeffer-Geschmack besitzt; dazu muß also die Piperinsäure säureamid-artig mit dem Piperidin gebunden sein.



Wie weit der basische Bestandteil des Säure-amids geändert werden kann, wird in einer später folgenden Arbeit erörtert. An dem sauren Bestandteil der Piperinsäure können natürlich mannigfaltige Umänderungen

⁹⁾ M. Scholtz, B. 28, 1196 [1895].

¹⁰⁾ H. Röhmer erwähnt, daß das [Fural-phenyl-essigsäure]-piperidid (Schmp. 105°) pfefferartig schmeckt.

vorgenommen werden. Zuerst untersuchten wir, ob die Dioxymethylen-Gruppe notwendig ist. Dieses schien uns von vornherein wahrscheinlich zu sein, da sie in zahlreichen anderen Fällen für das Zustandekommen einer bestimmten physiologischen Wirkung wichtig ist. Zur Prüfung dieser Frage stellten wir das Piperidid der β -Cinnamenyl-acrylsäure, $C_6H_5 \cdot CH:CH \cdot CH:CH \cdot CO \cdot N[CH_2]_5$, her. Diese Verbindung ist schon beschrieben; und zwar will sie A. Riedel¹¹⁾ durch Erhitzen von Cinnamenyl-acrylsäure-ester mit Piperidin erhalten haben. Über die physiologischen Eigenschaften finden sich keine Angaben. Nach unseren Erfahrungen kann jener Körper sowohl nach dem Schmp. (203°), wie nach der Löslichkeit nicht das gesuchte Piperidid sein¹²⁾.

Wir konnten dasselbe aus dem Chlorid der Cinnamenyl-acrylsäure vom Schmp. 165° herstellen; letzteres ist entgegen den bisherigen Angaben zugänglich¹³⁾. Das Piperidid der Säure, ein bei 92° schmelzender Körper, besitzt nun überraschenderweise dieselben physiologischen Eigenschaften wie Piperin, ja sogar in verstärktem Maße, so daß eine $2\frac{1}{2}$ -proz. Mischung dieses Stoffes ungefähr gerade so scharf schmeckt, wie gemahlener Pfeffer, der 5–10% Piperin enthält. Die Dioxymethylen-Gruppe des Piperins ist also zur Hervorbringung von reinem Pfeffer-Geschmack nicht notwendig.

Auch von der stereoisomeren β -Cinnamenyl-acrylsäure, der Allosäure vom Schmp. 138° , suchten wir ein Piperidid herzustellen. Hier konnten wir aber bisher weder das Säurechlorid, noch das Piperidid in völlig reinem und krystallisiertem Zustand erhalten; aber nach vorläufigen Untersuchungen ist das Allosäure-piperidid gerade so scharf wie das Cinnamenyl-acrylsäure-piperidid; die Stereoisomeren besitzen also hier die gleichen physiologischen Eigenschaften, wie dies sonst nicht immer der Fall ist¹⁴⁾.

Wir untersuchten weiter, ob die Doppelbindungen zur Hervorbringung des Pfeffer-Geschmacks Bedeutung haben; auch dies könnte man von vornherein bei der großen Wichtigkeit der ungesättigten Gruppen für physiologische Wirkungen annehmen. Wir stellten also die drei Dihydro-[β -cinnamenyl-acrylsäure]-piperidide (δ -Phenyl-pentensäure-piperidide) her, mit dem Ergebnis, daß alle drei ausgesprochenen Pfeffer-Geschmack besitzen. Schließlich untersuchten wir auch das Piperidid der Tetrahydro-[β -cinnamenyl-acrylsäure], der δ -Phenyl-pentansäure, und auch dieses zeigt in einer 2–3-proz. Mischung mit Mehl einen ausgesprochenen Pfeffer-Geschmack, allerdings ist er hier etwas weniger beißend scharf, sondern etwas salzartig.

Danach sind auch die Doppelbindungen für die Hervorbringung des Pfeffer-Geschmacks fast bedeutungslos. Auch das Tetrahydro-

¹¹⁾ A. Riedel, A. 361, 104 [1908].

¹²⁾ Eventuell ist es das Piperidid einer polymeren Säure; Cinnamenyl-acrylsäure-ester neigt stärker als die Säure zur Polymerisation.

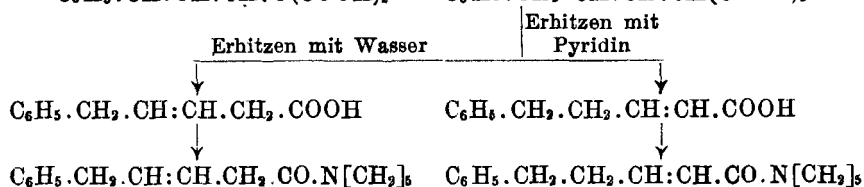
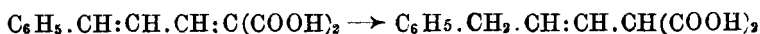
¹³⁾ Hinrichsen, A. 336, 195 [1904]; Rupe, A. 369, 339 [1909]; Riedel, A. 361, 97 [1908].

¹⁴⁾ Das Chavicin, ein Stereoisomeres des Piperins, ist scharf wie das Piperin, vergl. E. Ott und F. Eichler, B. 55, 2653 [1922]; es krystallisiert zum Unterschied von dem Piperin ebenfalls nicht.

piperin, das sich durch Reduktion des Piperins nach der Paal-Skita-schen Methode leicht erhalten läßt, besitzt Pfeffer-Geschmack¹⁵⁾.

Säure	Formel des Piperidids	Schmp.	Sdp.	Geschmack in 5-proz. Mischung mit Mehl
δ -Phenyl-pentansäure	$C_{16}H_{23}ON$	fl. —	164—166° bei 0.2 mm	scharf, etwas salzartig, weniger beißend
δ -Phenyl- α, β -pentensäure	$C_{16}H_{21}ON$	fl. —	164—169° bei 0.2 mm	sehr scharf
δ -Phenyl- β, γ -pentensäure	$C_{16}H_{21}ON$	fl. —	163—165° bei 0.2 mm	sehr scharf
δ -Phenyl- γ, δ -pentensäure	$C_{16}H_{21}ON$	fl. —	165—167° bei 0.2 mm	sehr scharf
Cinnameryl-acrylsäure (δ -Phenyl-pentadiensäure)	$C_{16}H_{19}ON$	fest 92°	—	sehr scharf
α -Phenyl-cinnameryl- acrylsäure	$C_{22}H_{23}ON$	fest 135°	—	geschmacklos
Piperinsäure	$C_{17}H_{19}O_3N$	fest 128°	—	scharf ohne Pfeffer- aroma
Tetrahydro-piperinsäure	$C_{17}H_{23}O_3N$	dick- flüssig —	280° bei 16 mm	scharf

Von diesen Piperididen ist sowohl das α, β - wie auch das β, γ -Phenyl-pentensäure-piperidid nach folgenden Reaktionen leicht zugänglich, z. B. durch Erhitzen der Säure mit Piperidin.



Eingehende physiologische Untersuchungen mit diesen Stoffen zeigten, daß sie das Piperin völlig ersetzen können. Sie haben sogar vor dem natürlichen Piperin den Vorzug, weder starkes Durstgefühl hervorzurufen, noch Eiweiß-Ausscheidungen bei Genuß größerer Mengen zu bewirken. Mischungen dieser Piperidide nach Zusatz von ätherischen Ölen (Phellandren) kamen als Pfeffer-Ersatz in den Handel.

Unbedingt notwendig für das Zustandekommen eines ausgesprochenen Pfeffer-Geschmacks sind sowohl die Phenylgruppe, wie die vier Kohlenstoffatome in der Seitenkette. Das Piperidid der Sorbinsäure besitzt keinen Pfeffer-Geschmack mehr, sondern schmeckt unangenehm brennend, wie viele Piperidide rein aliphatischer Säuren.

$C_6H_5 \cdot CH:CH \cdot CH:CH \cdot CO \cdot NH[CH_2]_5$, sehr scharf.

$CH_3 \cdot CH:CH \cdot CH:CH \cdot CO \cdot N[CH_2]_5$, kaum scharf, unangenehm.

$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot N[CH_2]_5$, sehr scharf, etwas unangenehm.

$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot N[CH_2]_5$, kaum scharf, sehr unangenehm.

¹⁵⁾ W. Borsche, B. 44, 2942 [1911], hat das Tetrahydro-piperin hergestellt, ohne etwas über die physiologischen Eigenschaften anzugeben. Skita, B. 44, 2866 [1911].

Genau so verhalten sich die Piperidide der Valeriansäure, der Capronsäure und der Heptylsäure, Verbindungen, die zum Vergleich mit dem Phenyl-valeriansäure-piperidid hergestellt wurden.

Säure	Formel des Piperidids	Schmp.	Sdp.	Geschmack in 5-proz. Mischung mit Mehl
Valeriansäure . . .	$C_{10}H_{19}ON$	fl. —	122—125° bei 10 mm	unangenehm, wenig scharf
Capronsäure	$C_{11}H_{21}ON$	fl. —	140° bei 12 mm	unangenehm, wenig scharf
Heptylsäure	$C_{12}H_{23}ON$	fl. —	158—162° bei 12 mm	unangenehm, wenig scharf

Auch die Piperidide von andern aliphatischen Säuren zeigen unangenehmen Geschmack, dagegen ist das Palmitinsäure-piperidid fast geschmacklos; auffallenderweise schmeckt das Malon-methylester-säure-piperidid wieder etwas scharf mit unangenehmem Beigeschmack.

Säure	Formel des Piperidids	Schmp.	Sdp.	Geschmack in 5-proz. Mischung mit Mehl
Essigsäure	$C_7H_{13}ON$	fl. —	125° bei 30 mm	schwach unangenehm
Crotonsäure	$C_9H_{15}ON$	fl. —	160° bei 30 mm	unangenehm, wenig scharf
Palmitinsäure	$C_{21}H_{41}ON$	fest 35—36°	—	geschmacklos
Malonmethylestersäure	$C_9H_{15}O_2N$	fl. —	130—135° bei —0.5 mm	schwach scharf, etwas unangenehm

Daß auch die aliphatische Seitenkette des Piperins für den Pfeffer-Geschmack von Bedeutung ist, zeigt die Untersuchung rein aromatischer Säuren, wie der Benzoesäure und der Naphthoesäuren. Das Benzoesäure-piperidid schmeckt sehr unangenehm, die Derivate der Naphthoesäuren sind fast geschmacklos, ähnlich wie das Toluol-*p*-sulfonsäure-piperidid. Auch Substitution im aromatischen Kern bringt keinen ausgeprägten Pfeffer-Geschmack hervor, wie die Untersuchung des *p*-Methoxy-benzoesäure-piperidids und des Methylen-protocatechusäure-Derivates zeigte. Letzteres schmeckt etwas weniger unangenehm.

Säure	Formel des Piperidids	Schmp.	Sdp.	Geschmack in 5-proz. Mischung mit Mehl
Benzoesäure	$C_{12}H_{15}ON$	fest 48°	180° bei 15 mm	wenig scharf, aber sehr unangenehm
<i>p</i> -Methoxy-benzoesäure ¹⁶⁾	$C_{13}H_{17}O_2N$	fest 35°	210° bei 16 mm	mäßig unangenehm, bitter
Methylen-protocatechusäure	$C_{13}H_{15}O_3N$	fest 45°	—	etwas scharf, weniger unangenehm als 1
α -Naphthoesäure	$C_{16}H_{17}ON$	fest 85—87°	—	geschmacklos
β -Naphthoesäure	$C_{16}H_{17}ON$	fest 88—90°	—	geschmacklos
Toluol- <i>p</i> -sulfonsäure	$C_{12}H_{17}O_2NS$	fest 98—99°	—	geschmacklos

¹⁶⁾ v. Braun, B. 36, 3525 [1903].

Dagegen ist, wie schon oben gezeigt wurde, die Methylendioxy-Gruppe für das Hervorbringen des Pfeffer-Geschmacks sicher nicht wichtig. Ein Vergleich der Derivate der Zimtsäure, *p*-Methoxy-zimtsäure und der Methylen-kaffeensäure beweist dies. Die drei Produkte schmecken ungefähr gleich.

Säure	Formel des Piperidids	Schmp.	Sdp.	Geschmack in 5-proz. Mischung mit Mehl
Zimtsäure ¹⁷⁾	C ₁₄ H ₁₇ ON	fest 122°	—	erst etwas unangenehm, dann schwach scharf
<i>p</i> -Methoxy-zimtsäure .	C ₁₅ H ₉ O ₂ N	dickflüssig	200—210° im absol. Vak.	schwach scharf, nicht unangenehm
Methylen-kaffeensäure ¹⁸⁾	C ₁₆ H ₁₉ O ₂ N	fest 80—82°	—	scharf mit unangenehm. Beigeschmack

Beschreibung der Versuche.

Zur Darstellung der Cinnamyliden-malonsäure.

Die Säure kann einmal nach dem Liebermannschen Verfahren¹⁹⁾ in 80—85-proz. Ausbeute gewonnen werden. Verwendet man statt Essigsäure Ameisensäure, so erhält man geringere Ausbeuten. Sehr gut eignet sich die Darstellung nach Knoevenagel²⁰⁾, der Zimtaldehyd und Malonsäure durch Zusatz von 2-proz. malonsaurem Ammoniak kondensiert.

Wir fanden, daß die Kondensation noch vorteilhafter mit malonsaurem Kalk statt mit freier Malonsäure vorgenommen werden kann und arbeiteten folgendermaßen:

189 g Zimtaldehyd und 266 g malonsaurer Kalk (80-proz., 213 g = 1½ Mol.) werden unter starkem Turbinieren mit 400 g Eisessig versetzt, auf 60—70° so lange erwärmt, bis die Masse erhärtet ist; dies ist meistens nach ½—1 Stde. der Fall. Arbeitet man jetzt auf, so sind die Ausbeuten gering. Um die Kondensation zu beenden, erhitzt man noch 2 Tage auf 80° und 1 Tag auf 100°. Die harte Masse wird mit dem Doppelten der berechneten Menge 20-proz. Salzsäure versetzt und das Calciumsalz unter starkem Turbinieren bei ca. 40° gelöst. Die ausgeschiedene freie Malonsäure wird filtriert, nach dem Auswaschen in Sodalösung aufgenommen, wobei geringe Mengen harziger Anteile ungelöst bleiben. Zur Gewinnung der Cinnamyliden-malonsäure wird angesäuert und so die Säure in 88.6-proz. Ausbeute erhalten.

Man kann dabei auch Ameisensäure als Kondensationsmittel nehmen und zwar ist es nicht notwendig, die konzentrierte, 98-proz. zu verwenden, sondern auch mit 85-proz. Säure wurde nach mehrtägigem Erhitzen Cinnamenyl-malonsäure in einer 85—90-proz. Ausbeute erhalten.

Cinnamyliden-malonylchlorid.

Das Säurechlorid der Cinnamyliden-malonsäure war bisher nicht bekannt. Es läßt sich sehr leicht mittels Phosphorpentachlorids in Benzol-lösung erhalten. Von Thionylchlorid wird die Cinnamyliden-malonsäure nicht angegriffen.

¹⁷⁾ Herstein, B. 22, 2265 [1889]. ¹⁸⁾ M. Scholz, B. 28, 1197 [1895].

¹⁹⁾ Liebermann, B. 28, 1438 [1895].

²⁰⁾ Knoevenagel, B. 31, 2617 [1898]; C. 1905, II 1702..

11 g Cinnamyliden-malonsäure werden mit 23 g Phosphorpentachlorid versetzt und mit 50 ccm Benzol übergossen. Nach 12-stündigem Stehen hat sich eine klare Lösung gebildet. Benzol und Phosphoroxychlorid werden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Petroläther umkrystallisiert. Man erhält das Säurechlorid aus Petroläther in goldgelben Krystallen vom Schmp. 83°.

0.3431 g Sbst.: 0.7052 g CO₂, 0.0975 g H₂O.

C₁₂H₈O₂Cl₂. Ber. C 56.47, H 3.16.

Gef. » 56.05, » 3.18.

Es ist gegen Wasser recht beständig. Es läßt sich nach der Schotten-Baumannschen Methode in das Piperidid überführen, das keinen ausgesprochenen Pfeffer-Geschmack besitzt.

Cinnamenyl-acrylsäure und Allo-cinnamenyl-acrylsäure.

Über die Darstellung der Cinnamenyl-acrylsäure ist in letzter Zeit häufiger gearbeitet worden²¹⁾. Wir benutzten dazu die Döbnersche²²⁾ Vorschrift, nach welcher Zimtaldehyd und Malonsäure bei Gegenwart von Pyridin kondensiert werden. Bei Anwendung von Chinolin statt Pyridin entstand merkwürdigerweise statt der bei 165° schmelzenden Cinnamenyl-acrylsäure hauptsächlich die bei 138° schmelzende Allosäure. Dies veranlaßte uns, das Pyridinsalz und das Chinolinsalz der Cinnamyliden-malonsäure in reinem Zustand herzustellen und deren Zersetzung zu untersuchen. Die Säure bildet mit beiden Basen nur saure Salze, die durch Verreiben von 1 Mol. der Säure mit 1 Mol. Base bei Gegenwart von wenig Äther zu erhalten sind.

Saures Pyridinsalz der Cinnamyliden-malonsäure: Das weiße Salz ist in heißem Wasser leicht löslich und kann daraus, wie aus heißem Benzol und Alkohol, in Nadeln erhalten werden. Schmp. 114–115° unter sofortiger Kohlensäure-Abspaltung. Dabei entsteht ein Gemisch von ungefähr 60% Cinnamenyl-acrylsäure vom Schmp. 165° und einer niedrig schmelzenden Säure, die noch nicht genauer untersucht ist.

0.3266 g Sbst.: 13.2 ccm N (18.2°, 749.5 mm). — 0.3562 g Sbst.: 16.0 ccm N (19.2°, 753 mm).

C₁₇H₁₅O₄N. Ber. N 4.73. Gef. N 4.67, 5.19.

Saures Chinolinsalz der Cinnamyliden-malonsäure: Das weiße Salz kann ebenfalls aus heißem Wasser, ebenso aus Alkohol und Benzol, in langen Nadeln erhalten werden. Es schmilzt ohne Zersetzung bei 114–115°, erst bei ca. 130° tritt lebhaftere Kohlensäure-Abspaltung ein. Dabei entsteht hauptsächlich Allo-cinnamenyl-acrylsäure vom Schmp. 138° und andere, nicht krystallisierte Säuren, aber nur sehr wenig Cinnamenyl-acrylsäure vom Schmp. 165°.

0.2156 g Sbst. (aus Wasser umkryst.): 7.9 ccm N (19.5°, 755 mm).

C₂₁H₁₇O₄N. Ber. N 4.04. Gef. N 4.25.

Cinnamenyl-acrylsäurechlorid.

a) der Säure vom Schmp. 165°: Es ist schon mehrfach versucht worden, dieses Säurechlorid herzustellen, ohne daß die Reindarstellung des Produktes gelang. Anfangs arbeitete man mit Phosphorpentachlorid²³⁾,

²¹⁾ W. Hinrichsen und Wilh. Triebel, A. 336, 196 [1904] und Riedel, A. 361, 99.

²²⁾ Döbner, B. 35, 2137 [1902].

²³⁾ Perkin, Soc. 31, 403 [1877].

später wandte man hauptsächlich Thionylchlorid²⁴⁾ an. Wir fanden, entgegen den bisherigen Beobachtungen, daß letzteres auf die Säure in Petrolätherlösung einwirkt.

10 g Cinnamenyl-acrylsäure wurden mit 10 g Thionylchlorid in 100 ccm Petroläther am Rückflußkühler 4 Stdn. bis zum Ende der Salzsäure-Entwicklung erhitzt. Die Säure ist dabei in Lösung gegangen; es wird filtriert, ein Teil des Lösungsmittels abgesaugt. Beim Einstellen in Kältemischung scheiden sich Krystalle des Säurechlorids aus, das nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Petroläther bei 47° schmilzt.

I. 0.2236 g Subst.: 0.5626 g CO₂, 0.0952 g H₂O. — II. 0.1291 g Subst.: 0.3253 g CO₂, 0.0565 g H₂O. — III. 0.5540 g Subst.: 0.4171 g AgCl. — IV. 0.4070 g Subst.: 0.3050 g AgCl.

C₁₁H₉OCl. Ber. C 68.59, H 4.71, Cl 18.42.

Gef. I. » 68.61, » 4.76, » 18.63.

II. » 68.73, » 4.89, » 18.54.

Zur Charakterisierung wurde das Chlorid in das Anilid vom Schmp. 181°²⁵⁾ übergeführt.

b) der Säure vom Schmp. 138°. Wir versuchten ganz analog das Chlorid der Allo-cinnamenyl-acrylsäure herzustellen, konnten es aber bisher nicht in krystallisiertem Zustand erhalten.

Cinnamenyl-acrylsäure-piperidid.

a) der Säure vom Schmp. 165°: Das Säurechlorid wurde in ätherischer Lösung mit überschüssigem Piperidin zur Reaktion gebracht und dann durch Behandeln mit Wasser und verd. Säure aufgearbeitet. Das Piperidid ist eine fast farblose Substanz, die nach dem Umkrystallisieren aus Äther bei 91–92° schmilzt²⁶⁾.

0.2952 g Subst.: 16.4 ccm N (22°, 716 mm):

C₁₆H₁₉ON. Ber. N 5.81. Gef. N 6.05.

Eine 2-proz. Mischung dieses Piperidids mit Mehl hat, hauptsächlich nach 10-tägigem Mahlen, einen reinen scharfen Geschmack, der einer 5-proz. Mischung von Piperin mit Mehl gleicht.

b) der Säure vom Schmp. 138°: Das Piperidid der Allosäure konnte bisher nicht krystallisiert erhalten werden. Auch im Hochvakuum war es nicht unzersetzt destillierbar und nicht völlig zu reinigen. Nach vorläufigen Untersuchungen unterscheidet es sich im Geschmack nicht von dem Piperidid der 165°-Säure.

β,γ-Dihydro-cinnamyliden-malonsäure und ihre Überführung in δ-Phenyl-α,β- und β,γ-pentensäure.

Die Reduktion der Cinnamyliden-malonsäure zu β,γ-Dihydro-cinnamyliden-malonsäure mit Natrium-amalgam ist schon mehrfach studiert worden²⁷⁾. Wir untersuchten die Reduktion in neutraler, schwachsaurer und alkalischer Lösung mit 2½- und 5-proz. Natrium-amalgam und fanden, daß die Säure auch in schwach alkalischer Lösung reduziert werden kann,

²⁴⁾ Hinrichsen, A. 336, 195 [1904]; H. Meyer, M. 22, 109 [1901]; Rupe, A. 369, 339 [1909]; Riedel, A. 361, 97.

²⁵⁾ Riedel, A. 361, 106.

²⁶⁾ nach A. 361, 104: Schmp. 203°.

²⁷⁾ Thiele und Meisenheimer, A. 306, 295; Riiber, B. 37, 3120 [1904]; 38, 2742 [1905]; Sudborough, Soc. 97, 2450.

ohne daß Umlagerung stattfindet. Die reduzierte Malonsäure wurde in der Regel nicht rein dargestellt, sondern sofort auf α, β - oder β, γ -Phenyl-pentensäure verarbeitet.

Die β, γ -Dihydro-cinnamyliden-malonsäure zersetzt sich, zum Unterschied von der Cinnamyliden-malonsäure, die viel beständiger ist, schon in kochendem Wasser unter Kohlensäure-Abspaltung; man gewinnt so Phenyl- β, γ -pentensäure. Diese wird in Äther aufgenommen, im absol. Vakuum destilliert und auf diese Weise in einer 90—95-proz. Ausbeute erhalten.

Zersetzt man dagegen die β, γ -Dihydro-cinnamyliden-malonsäure bei Gegenwart von Pyridin, kocht man mit 4 Tln. einer 5-proz. Pyridinlösung, so erhält man hauptsächlich α, β -Säure neben wenig β, γ -Säure. Beide Säuren in einer Gesamtausbeute von 90%, die aber zu ungefähr 70% aus α, β -Säure besteht, welche infolge des höheren Schmelzpunktes leicht zu isolieren ist²⁸⁾.

Zur Darstellung größerer Mengen δ -Phenyl- β, γ -pentensäure wird die Dihydro-cinnamyliden-malonsäure, ebenso die Cinnamyliden-malonsäure, nicht isoliert, sondern ihre Lösung in Soda mit Natrium-amalgam reduziert, nach dem Ansäuern erhitzt, und so unter Kohlensäure-Abspaltung die Phenyl- β, γ -pentensäure in einer Ausbeute von ca. 75% (berechnet auf den angewandten Zimtaldehyd) gewonnen.

δ -Phenyl- α, β -pentensäure-piperidid.

Das Piperidid wurde sowohl aus dem Säurechlorid wie durch Erhitzen der freien Säure mit Piperidin hergestellt. Es muß noch untersucht werden, ob beide Piperidide identisch sind; denn es ist natürlich möglich, daß beim Erhitzen eine Umlagerung der Doppelbindung, z. B. von α, β - in β, γ -Stellung eintritt²⁹⁾. Letzteres um so mehr, als nach vorläufigen Versuchen die α, β -Säure langsamer in das Piperidid übergeführt wird als die β, γ -Säure, was mit den Erfahrungen von Sudborough³⁰⁾ über die Esterifizierung dieser Säuren übereinstimmen würde.

Wir haben schließlich versucht, das Piperidid aus dem Ester der Säure herzustellen, da ja Ester in der Regel leichter in Säure-amide übergehen als die freien Säuren, aber wir hatten hier keinen guten Erfolg.

δ -Phenyl- α, β -pentensäure-chlorid.

Hergestellt aus der Säure mit überschüssigem Thionylchlorid. Das Säurechlorid ist eine farblose Flüssigkeit vom Sdp. 149—150° bei 15 mm und wird in einer Ausbeute von 68% erhalten.

0.2228 g Sbst.: 0.5537 g CO₂, 0.1157 g H₂O.

C₁₁H₁₁OCl. Ber. C 67.86, H 5.70.

Gef. » 67.80, » 5.79.

²⁸⁾ C. N. Riiber, B. 38, 2747 [1905], machte gerade die umgekehrte Beobachtung, daß α, β - und β, γ -Dihydro-cinnamyliden-malonsäure unter Kohlensäure-Abspaltung in die β, γ -Dihydro-cinnamyl-acrylsäure übergehen, daß also Wanderung der Doppelbindung von α, β - nach β, γ -Stellung stattfindet. Eine genauere Untersuchung dieser Umlagerungen ist vorgesehen.

²⁹⁾ vergl. die Beobachtung von J. Bougault, C. r. 152, 196; C. 1911, I 814 über die Umlagerung der α, β -Säure zur β, γ - und γ, δ -Säure.

³⁰⁾ Sudborough, Soc. 99, 2317.

Es liefert beim Versetzen mit Wasser die Säure wieder zurück; also hat keine Umlagerung stattgefunden. Das Anilid schmilzt nach dem Umkrystallisieren bei 115°.

δ-Phenyl-α,β-pentensäure-ester: Hergestellt aus dem Säurechlorid und Alkohol. Farblose Flüssigkeit vom Sdp. 156—159° bei 13 mm oder aus Säure und Alkohol bei Gegenwart von Schwefelsäure.

δ-Phenyl-α,β-pentensäure-piperidid.

17.6 g Säure werden mit Piperidin (12 g) 6 Stdn. auf 195—200° erhitzt; danach ist 35% der Säure umgewandelt und in das Piperidid übergeführt. Bei 12-stündigem Erhitzen sind die Ausbeuten 50—60%, bei 24-stündigem Erhitzen bis 77%. Das Piperidid wurde auch aus dem Säurechlorid und Piperidin nach dem Schotten-Baumannschen Verfahren gewonnen. Es ist ein dickflüssiges Öl, das zwischen 164—169° bei 0.2 mm unzersetzt siedet.

0.1979 g Subst.: 10.10 ccm N (24°, 729 mm).

$C_{16}H_{21}ON$. Ber. N 5.8. Gef. N 5.63.

Eine 2-proz. Mischung mit Mehl besitzt einen intensiv scharfen Geschmack ähnlich wie das Cinnameryl-acrylsäure-piperidid; hauptsächlich schmeckt das aus dem Säurechlorid gewonnene Präparat rein scharf ohne Beigeschmack.

δ-Phenyl-β,γ-pentensäure-piperidid.

Das Piperidid wurde entweder durch Erhitzen der Säure mit Piperidin hergestellt oder aus dem Säurechlorid gewonnen. Die Darstellung aus dem Ester verläuft ebenfalls wie die des α,β-Derivates nicht glatt.

δ-Phenyl-β,γ-pentensäure-chlorid.

Die Säure wird durch Kochen mit Thionylchlorid am besten in Benzol oder Petrolätherlösung in das Säurechlorid übergeführt. Farblose Flüssigkeit vom Sdp. 139—140° bei 12 mm oder 98—100° bei 0.2 mm.

0.2742 g Säurechlorid: 0.6805 g CO_2 , 0.1424 g H_2O . — 0.2316 g Säurechlorid: 0.5751 g CO_2 , 0.1177 g H_2O .

$C_{11}H_{11}OCl$. Ber. C 67.86, H 5.70.

Gef. » 67.69, 67.73, » 5.81, 5.69.

Bei Zusatz von Wasser wird die Säure zurückerhalten, also ist keine Umlagerung eingetreten. Das Säurechlorid wurde weiter in das Anilid übergeführt, das bei 80—82° (aus Alkohol) schmilzt.

δ-Phenyl-β,γ-pentensäure-äthylester: Hergestellt aus Säurechlorid und Alkohol. Sdp. 154—156° bei 11 mm.

0.1103 g Subst.: 0.3090 g CO_2 , 0.0789 g H_2O . — 0.1179 g Subst.: 0.3313 g CO_2 , 0.0820 g H_2O .

$C_{13}H_{16}O_2$. Ber. C 76.43, H 7.89.

Gef. » 76.40, 76.64, » 8.00, 7.78.

Der Äthylester wurde durch vorsichtiges Verseifen mit Alkali in der Kälte wieder in die β,γ-Säure zurückverwandelt.

δ-Phenyl-β,γ-pentensäure-piperidid.

17.6 g β,γ-Säure werden mit 8.5 g Piperidin 7 Stdn. auf 80—90° im Kolbenrohr erhitzt. Erhalten werden dabei 17—18 g Piperidid, das im

Vakuum zwischen 180—195° bei 0.8 mm siedet. Im Kolben bleibt ein geringer Rückstand von ungefähr 1—2 g, wahrscheinlich Polymerisationsprodukte, die beim Erhitzen entstanden sind. Das reine Piperidid destilliert unzersetzt. Sdp. 163—165° bei 0.2 mm. Es stellt ein dickes Öl dar, das bisher nicht zu krystallisieren war.

0.2256 g Sbst.: 0.6559 g CO₂, 0.1707 g H₂O.

C₁₆H₂₁ON. Ber. C 79.01, H 8.6.

Gef. » 79.32, » 8.46.

Das aus dem Säurechlorid hergestellte Piperidid hat dieselben Eigenschaften. Eine 2-proz. Mischung des Piperidids mit Mehl besitzt einen intensiv scharfen Geschmack.

δ-Phenyl-γ,δ-pentensäure-piperidid.

(Bearbeitet von Hrn. E. Pfister.)

Die δ-Phenyl-γ,δ-pentensäure wurde nach dem Verfahren von E. Erlenmeyer und A. Kreuz³¹⁾ hergestellt; daraus wurde das Säurechlorid durch Kochen mit Thionylchlorid in Petrolätherlösung gewonnen. Sdp. 100—105° bei 0.15 mm.

Das Piperidid wird durch Umsetzung des Säurechlorids mit Piperidin in ätherischer Lösung erhalten. Es stellt wie die vorigen Piperidide ein schwachgelbes, zähflüssiges Öl dar, das bei 165—167° unter 0.2 mm siedet.

0.1655 g Sbst.: 0.4809 g CO₂, 0.1314 g H₂O.

C₁₆H₂₁ON. Ber. C 79.01, H 8.64.

Gef. » 79.27, » 8.88.

Eine 2-proz. Mischung auch dieses Piperidids mit Mehl besitzt den intensiven Pfeffer-Geschmack der vorigen Produkte.

α-Phenyl-cinnameryl-acrylsäure-piperidid.

(Bearbeitet von Hrn. H. Brütsch.)

Die Überführung der α-Phenyl-cinnameryl-acrylsäure in das Chlorid stieß anfangs wie die der Cinnameryl-acrylsäure auf Schwierigkeiten. Schließlich konnte das Chlorid durch längeres Erhitzen der freien Säure mit Thionylchlorid in Benzollösung erhalten werden. Durch Umkrystallisieren aus einem Gemisch von Schwefelkohlenstoff und Petroläther wird es in Krystallen vom Schmp. 87—89° gewonnen.

Das Piperidid, das aus dem Säurechlorid mit ätherischer Piperidinlösung hergestellt wird, schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 135°.

0.1380 g Sbst.: 0.4216 g CO₂, 0.0914 g H₂O. — 0.1787 g Sbst.: 7.14 ccm N (14°, 719.5 mm).

C₂₂H₂₃ON. Ber. C 83.24, H 7.26, N 4.41.

Gef. » 83.32, » 7.39, » 4.47.

Eine Probe des Piperidids verrieben mit Mehl besitzt keinen scharfen Geschmack.

Sorbinsäure-piperidid.

(Bearbeitet von Hrn. A. Giuglielmetti.)

Das Piperidid wurde aus dem Sorbinsäure-chlorid dargestellt, letzteres aus der Säure durch Kochen mit Thionylchlorid in Benzol in einer ca. 50-proz. Ausbeute gewonnen. Sdp.₁₂ 69—71°³²⁾.

³¹⁾ E. Erlenmeyer und A. Kreuz, B. 38, 3503 [1905].

³²⁾ vergl. die Darstellung des Säurechlorids aus der Säure mit Phosphorpentachlorid nach Döbner und Wolff, B. 34, 2221 [1901].

Stellt man das Piperidid aus dem Säurechlorid und Piperidin unter Kühlung in ätherischer Lösung her, so erhält man es beim Aufarbeiten als Krystallmasse, die, aus Äther und Petroläther umkrystallisiert, bei 83–84° schmilzt.

0.1677 g Sbst.: 0.4516 g CO₂, 0.1420 g H₂O. — 0.2058 g Sbst.: 15.2 ccm N (17°, 710 mm).
 C₁₁ H₁₇ ON. Ber. C 73.8, H 9.5, N 7.8.
 Gef. » 73.44, » 9.47, » 8.16.

100. H. Staudinger und Fritz Müller¹⁾: Über den Zusammenhang zwischen Konstitution und Pfeffer-Geschmack. 2. Mitteilung: Über fett-aromatische Säure-piperidide.

[Aus d. Chem. Institut d. Eidgen. Techn. Hochschule Zürich.]

(Eingegangen am 29. Dezember 1922.)

Nach den Resultaten der vorausgehenden Mitteilung besitzt nicht nur das Piperin Pfeffer-Geschmack, sondern auch das einfache Cinnameryl-acrylsäure-piperidid und endlich dessen Reduktionsprodukte. Weiter wurde gezeigt, daß Piperidide rein aromatischer wie rein aliphatischer Säuren nicht scharf schmecken. Es war nun interessant zu untersuchen, wie sich die Piperidide von fett-aromatischen Säuren verhalten, und es wurden deshalb Derivate von einer größeren Reihe von aliphatisch-aromatischen Säuren mit verschiedenen langer Seitenkette hergestellt und auf Pfeffer-Geschmack geprüft. Die Untersuchung war um so mehr geboten, als J. von Braun²⁾ in seinen schönen Arbeiten über fett-aromatische Verbindungen die Beobachtung gemacht hatte, daß sich der Geruch der höheren Alkohole in dieser Reihe mit der Gliederzahl ändert, und zwar riecht der δ -Phenyl-*n*-butylalkohol und der ζ -Phenyl-*n*-hexylalkohol wenig angenehm, der ϵ -Phenyl-*n*-amyl- und der η -Phenyl-*n*-heptylalkohol dagegen angenehm.

Wir fanden ein ähnliches Ergebnis; nämlich, daß der Geschmack der Piperidide durch die Gliederzahl der fett-aromatischen Reihe beeinflußt wird, und zwar schmecken die Derivate der Säuren mit 2-, 4-, 6-CH₂-Gruppen schärfer als die mit 1-, 3- und 5-CH₂-Gruppen; somit ist auch der Geschmack oszillierend auf die Glieder der ω -Phenyl-fettsäure-piperidide verteilt. Ganz besonders ausgeprägt ist der Pfeffer-Geschmack beim δ -Phenyl-valeriansäure-piperidid.

Bei ungesättigten Säuren ist der Zusammenhang nicht so deutlich; das untersuchte Material ist auch bisher noch nicht ausreichend. Der Unterschied zwischen den Piperididen der Zimtsäure und γ -Phenyl-crotonsäure ist nicht sehr stark, dagegen haben die Piperidide der δ -Phenyl- β , γ -pentensäure einen ausgesprochenen Pfeffer-Geschmack und übertreffen, wie in der vorigen Arbeit gezeigt wurde, das Piperin an Schärfe.

¹⁾ vergl. Fritz Müller, Dissertat., Zürich 1922. Die Untersuchung ist von Hrn. F. Müller schon als Diplomarbeit im Winter-Semester 1918/19 ausgeführt worden.

²⁾ vergl. J. v. Braun, B. 43, 2837 [1910], 44, 2867 [1911].