

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 Cinnamenyl-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].

Piperidide von aliphatisch-aromatischen Säuren.

Säure	Formel des Piperidids	Sdp. bei ca. 0.1—0.2 mm	Geschmack
Phenyl-essigsäure, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$	$C_{13}H_{17}ON$	fl. ca. 138°	sehr schwach und unangenehm
Hydro-zimtsäure, $C_6H_5 \cdot [CH_2]_2 \cdot COOH$	$C_{14}H_{19}ON$	fl. ca. 149°	ziemlich scharf mit unangenehmem Beigeschmack
γ -Phenyl- <i>n</i> -buttersäure, $C_6H_5 \cdot [CH_2]_3 \cdot COOH$	$C_{15}H_{21}ON$	fl. ca. 155°	schwach scharf mit unangenehmem Beigeschmack
δ -Phenyl- <i>n</i> -valeriansäure, $C_6H_5 \cdot [CH_2]_4 \cdot COOH$	$C_{16}H_{23}ON$	fl. ca. 164°	sehr scharf, etwas salzartig
ϵ -Phenyl- <i>n</i> -capronsäure, $C_6H_5 \cdot [CH_2]_5 \cdot COOH$	$C_{17}H_{25}ON$	fl. ca. 177°	wenig scharf und unangenehm
ζ -Phenyl-önanthsäure, $C_6H_5 \cdot [CH_2]_6 \cdot COOH$	$C_{18}H_{27}ON$	fl. ca. 186°	schärfer wie das vorige mit etwas unangenehmem Beigeschmack

Säure	Formel des Piperidids	Schmp.	Geschmack
Zimtsäure, $C_6H_5 \cdot [CH]_2 \cdot COOH$ ³⁾	$C_{14}H_{17}ON$	fest 122°	schwach scharf mit etwas unangenehmem Beigeschmack
γ -Phenyl- β , γ -isocrotonsäure $C_6H_5 \cdot [CH]_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$	$C_{15}H_{19}ON$	fest 64—65°	schwach scharf mit unangenehmem Geschmack
δ -Phenyl- β , γ -pentensäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot [CH]_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$	$C_{16}H_{21}ON$	Sdp. fl. 163—165° bei 0.2 mm	sehr scharf
β -Cinnamenyl-acrylsäure $C_6H_5 \cdot [CH]_4 \cdot COOH$	$C_{16}H_{19}ON$	Schmp. fest 92°	sehr scharf

Daß sich die physiologischen und chemischen Eigenschaften in einer homologen Reihe oszillierend ändern, darauf ist in vielen Arbeiten aufmerksam gemacht worden; auf die theoretischen Erklärungsversuche soll hier nicht eingegangen werden ⁴⁾. Es sei vor allem auf die zusammenfassende Arbeit von K. Spiro ⁵⁾ »Über β -Oxydation und paarische Bindung« hingewiesen, der nachweist, daß sich die Oxydation von aliphatischen Säuren, wie von fett-aromatischen Verbindungen im Organismus oszillierend mit der Gliederzahl ändert.

Beschreibung der Versuche.

Phenyl-essigsäure-piperidid.

Das Piperidid wird aus dem Säurechlorid und 2 Mol. Piperidin und Äther gewonnen oder, wie mittlerweile auch W. Wislicenus und R. Erbe ⁶⁾ zeigten, durch Erhitzen von Phenyl-essigsäure mit Piperidin. Das fast farblose Öl siedet bei 138—139° unter 0.4 mm.

0.4727 g Subst.: 28.6 ccm N (18°, 730 mm).

$C_{13}H_{17}ON$. Ber. N 6.89. Gef. N 6.82.

³⁾ vergl. Herstein, B. 22, 2265 [1889].

⁴⁾ vergl. Biach, Ph. Ch. 50, 43 [1905]. — Pauly, Z. a. Ch. 119, 271 [1921]. — Tammann, Z. a. Ch. 109, 221 [1920], 115, 288 [1921]. — Stark, Cuy, Z. a. Ch. 115, 273 [1921], 119, 292 [1921].

⁵⁾ vergl. K. Spiro, Helv. 4, 459 [1921].

⁶⁾ W. Wislicenus und R. Erbe, A. 421, 148 [1920]. Das Piperidid ist schon 1916 von Hrn. Dr. H. Schneider hergestellt worden.

Hydro-zimtsäure-piperidid.

Es wird nach denselben Methoden wie das obige gewonnen. Sdp._{0.14} 147—150°.

0.3611 g Sbst.: 21,3 ccm N (18°, 731 mm).

C₁₄H₁₉ON. Ber. N 6.46. Gef. N 6.65.

γ-Phenyl-buttersäure-piperidid.

Darstellung der γ-Phenyl-buttersäure: Die schon nach verschiedenen Verfahren gewonnene Säure⁷⁾ stellten wir in bequemer Weise aus β-Benzoyl-propionsäure⁸⁾ durch 5-stündiges Erhitzen auf 180° mit Hydrazin-Hydrat unter Zusatz von Natrium-äthylat her, verwandten also ein Verfahren, das ungefähr gleichzeitig von Kishner⁹⁾, Wolff¹⁰⁾ und einem von uns¹¹⁾ angegeben worden ist. Die Säure wurde so in einer 94-proz. Ausbeute erhalten, Schmp. 46—47°.

Das Piperidid kann wieder wie die obigen gewonnen werden. Sdp._{0.25} ca. 155°.

0.1430 g Sbst.: 0.4071 g CO₂, 0.1207 g H₂O. — 0.0938 g Sbst.: 0.507 ccm N (15°, 735 mm). — 0.1278 g Sbst.: 6.8 ccm N (17°, 776 mm).

C₁₅H₂₁ON. Ber. C 77.96, H 9.09, N 6.04.

Gef. » 77.62, » 9.45, » 6.19, 6.39.

δ-Phenyl-valeriansäure-piperidid.

Die δ-Phenyl-valeriansäure wurde schon früher von A. v. Baeyer¹²⁾, Rupe¹³⁾, J. v. Braun¹⁴⁾ und Borsche¹⁵⁾ hergestellt. In einfacher Weise können große Mengen der Säure erhalten werden, wenn man Cinnamyliden-malonsäure zuerst mit Natrium-amalgam in β, γ-Dihydro-cinnamyliden-malonsäure, dann weiter unter CO₂-Abspaltung in die δ-Phenyl-β, γ-pentensäure überführt und diese in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Platin oder in wäßriger neutraler Lösung bei Gegenwart von Palladium reduziert. Schmp. 57°.

Das Piperidid wird wieder nach den gleichen Methoden hergestellt, Öl vom Sdp._{0.24} ca. 164°.

0.1548 g Sbst.: 0.4470 g CO₂, 0.1306 g H₂O. — 0.2774 g Sbst.: 14.7 ccm N (19°, 712 mm).

C₁₆H₂₃ON. Ber. C 78.41, H 9.39, N 5.71.

Gef. » 78.48, » 9.44, » 5.81.

ε-Phenyl-capronsäure-piperidid.

ε-Phenyl-capronsäure wurde schon von J. v. Braun¹⁶⁾ gewonnen. Nach diesem Verfahren, also durch Reduktion des δ-Phenyl-valeriansäure-esters

⁷⁾ Fittig, A. 216, 107: Reduktion der Phenyl-isocroton- und der Phenyl-crotonsäure; E. Fischer, B. 39, 2211 [1906]; Phenyl-äthylchlorid und Natrium-malonester; H. Rupe, A. 369, 342: γ-Phenyl-propylbromid und Cyankali, Verseifen des Cyanids.

⁸⁾ Fittig, A. 299, 4.

⁹⁾ Kishner, C. 1912, I 1622, 1713, 2025: 1912, II 1925.

¹⁰⁾ L. Wolff, A. 394, 86 [1912].

¹¹⁾ H. Staudinger und O. Kupfer, B. 44, 2197 [1911].

¹²⁾ A. v. Baeyer, B. 13, 122 [1880]. ¹³⁾ Rupe, A. 369, 340.

¹⁴⁾ J. v. Braun, B. 43, 2837 [1910]; 44, 2867 [1911].

¹⁵⁾ Borsche, B. 44, 2594 [1911]; 45, 620 [1912].

¹⁶⁾ J. v. Braun, B. 43, 2837 [1910]; 44, 2867 [1911].

nach Bouveault¹⁷⁾, wurde der ϵ -Phenyl-amyalkohol hergestellt und dieser über das Bromid und Cyanid in die ϵ -Phenyl-capronsäure verseift.

Wir stellten die Säure auch noch aus δ -Benzal-lävulinsäure her¹⁸⁾, die wir in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Palladium in die schon bekannte δ -Benzyl-lävulinsäure überführten, Schmp. 89°. Aus dieser wurde wieder die Ketongruppe durch Erhitzen mit Hydrazin-Hydrat und Natrium-äthylat auf 180° entfernt und so die ϵ -Phenyl-capronsäure vom Schmp. 22–24° erhalten. Sdp.₁₂ 186°, Ausbeute 7.5 g aus 10 g Benzyl-lävulinsäure. Der letztere Weg ist aber wegen der schweren Zugänglichkeit der Benzal-lävulinsäure umständlicher als der von J. v. Braun beschriebene.

Zur Darstellung des Piperidids wurde die ϵ -Phenyl-capronsäure durch Kochen mit Thionylchlorid und Benzol in das Säurechlorid übergeführt, Sdp.₁₁ 151–152°, und dieses in das Piperidid verwandelt, schwachgelbliches Öl vom Sdp._{0.03} ca. 177°.

0.1583 g Sbst.: 0.4548 g CO₂, 0.1392 g H₂O. — 0.1792 g Sbst.: 8.5 ccm N (18°, 759 mm).
C₁₇H₂₅ON. Ber. C 78.86, H 9.65, N 5.40.
Gef. » 79.00, » 9.84, » 5.56.

ζ -Phenyl-heptylsäure-piperidid (ζ -Phenyl-önanthsäure-piperidid).

Die ζ -Phenyl-heptylsäure wurde von J. v. Braun dadurch hergestellt, daß er den ϵ -Phenyl-capronester zu dem ζ -Phenyl-hexylalkohol reduzierte und diesen über das Bromid in das Cyanid verwandelte. Wir benutzten die Malonester-Synthese und stellten aus dem ϵ -Phenyl-amylobromid und Natrium-malonester den ϵ -Phenylamyl-malonester her, der sofort ohne isoliert zu werden, zur Malonsäure verseift wurde, die durch CO₂-Abspaltung in die ζ -Phenyl-heptylsäure überging. Die Säure ist entsprechend den Angaben von J. v. Braun¹⁹⁾ ein farbloses Öl, das bei tiefer Temperatur zu Krystallen erstarrt.

Zur Darstellung des Piperidids wurde sie mit Thionylchlorid in Benzol in das Säurechlorid übergeführt, Sdp.₁₁ 166–168°, und dieses in ätherischer Lösung in das Piperidid verwandelt, Sdp._{0.01} 184–188°.

0.1490 g Sbst.: 0.4318 g CO₂, 0.1301 g H₂O. — 0.2073 g Sbst.: 9.2 ccm N (18°, 763 mm).
— 0.4061 g Sbst.: 19.5 ccm N (17°, 726 mm).
C₁₈H₂₇ON. Ber. C 79.06, H 9.88, N 5.13.
Gef. » 79.12, » 9.81, » 5.23, 5.40.

Das ζ -Phenyl-önanthsäure-piperidid ist ein schwachgelbes, in 2-proz. Mehlmischung scharf schmeckendes Öl. Seine Schärfe tritt erst nach einiger Zeit auf, hält aber relativ lange an. Das neue Piperidid wird in der untersuchten Reihe nur vom Phenyl-valeriansäure-piperidid an Schärfe übertroffen.

¹⁷⁾ Dabei ist zu beachten, daß der Alkohol völlig getrocknet sein muß, sonst werden die Ausbeuten gering. Es wurde auch versucht den δ -Phenyl- β , γ -pentensäureester zu dem entsprechenden Alkohol zu reduzieren, doch ohne Erfolg; es wurden dabei hochsiedende Produkte erhalten.

¹⁸⁾ Erdmann, A. 258, 132.

¹⁹⁾ J. v. Braun, B. 43, 2837 [1910]; 44, 2867 [1911].

γ-Phenyl-β,γ-isocrotonsäure-piperidid.

(Bearbeitet von Hrn. H. Halten.)

Das Piperidid wurde aus der freien Säure durch 10-stündiges Erhitzen mit Piperidin auf 200° hergestellt. Man nimmt in Äther auf, entfernt die unveränderte Säure durch Schütteln mit Sodalösung und erhält das Piperidid aus Äther und Petroläther in weißen Nadeln vom Schmp. 64—65°.

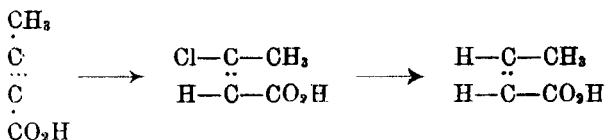
0.2456 g Subst.: 0.7090 g CO₂, 0.1808 g H₂O. → 0.1863 g Subst.: 10.4 ccm N (20°, 723 mm).
C₁₅H₁₉ON. Ber. C 78.61, H 8.30, N 6.09.
Gef. » 78.74, » 8.24, » 6.19.

101. K. v. Auwers und H. Wissebach: Über die Konfiguration der Crotonsäuren.

(Eingegangen am 18. Januar 1923.)

Trotz jahrzehntelanger Bemühungen ist es bis jetzt nicht gelungen, die Konfiguration der beiden Crotonsäuren in einwandfreier, allgemein anerkannter Weise zu bestimmen, so daß auch heute noch diese Frage in den maßgebenden Lehrbüchern der organischen Chemie offen gelassen werden mußte.

Eine der Hauptgrundlagen für die Versuche von J. Wislicenus, den Bau raumisomerer Äthyllderivate zu ergründen, bildete bekanntlich die Annahme, daß bei beliebigen Additionsreaktionen von Derivaten des Acetylens als normale Anlagerungsprodukte stets die *cis*-Formen der entsprechenden Äthylenverbindungen entstehen müßten. Er drückte daher die über die β-Chlor-crotonsäure vom Schmp. 94° verlaufende Umwandlung der Tetrolsäure in die gewöhnliche Crotonsäure durch die Formeln:



aus und betrachtete die feste Crotonsäure als die *cis*-Modifikation.

So einleuchtend diese und ähnliche Schlußfolgerungen auf Grund der von van't Hoff entwickelten stereochemischen Vorstellungen erschienen, konnten sie doch der eindringenden experimentellen Kritik Michaels nicht standhalten, denn dieser Forscher legte überzeugend dar, daß in vielen Fällen das chemische Verhalten von halogenierten Crotonsäuren in vollem Widerspruch zu den von Wislicenus für sie abgeleiteten Raumformeln stand. Michael stellte eine Reihe empirisch gefundener Gesetzmäßigkeiten hinsichtlich der chemischen Eigenschaften fumaroider und maleinoider Modifikationen zusammen¹⁾ und schloß aus den Beziehungen, die sich daraus ergaben, daß — wenn man überhaupt die »Alloisomerie« durch räumliche Symbole erklären wolle — die den Crotonsäuren und ihren Derivaten von Wislicenus erteilten Formeln jeweils

¹⁾ J. pr. [2] 52, 344 [1895].