

# Pharmakologische Studien über synthetisch hergestellte Basen aus der Piperidinreihe.<sup>1)</sup>

Von

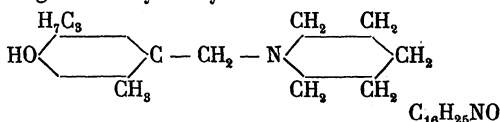
Dr. med. **Herm. Hildebrandt**,

Privatdozent für Pharmakologie und Gerichtliche Medizin an der Universität Halle,  
Assistent am Pharmakologischen Institut.

(Der Redaktion zugegangen am 20. Oktober 1904.)

Vor einigen Jahren habe ich Mitteilung gemacht über das pharmakologische Verhalten<sup>2)</sup> einer neuen Klasse von Basen, welche man erhält, wenn man äquimolekulare Mengen eines Phenols, Piperidin und Formaldehyd auf einander einwirken läßt.

Ein besonderes Interesse beanspruchte die von Thymol gebildete Base, da das im Harn nach ihrer Darreichung erscheinende Stoffwechselprodukt — eine gepaarte Glykuronsäure — mit größter Leichtigkeit rein zu erhalten war. Bezüglich der Konstitution der Basen habe ich auf Grund der vorliegenden Literatur angenommen, daß der Eingriff des Formaldehyds nicht in die Hydroxylgruppe erfolgt, sondern an einer der besonders reaktionsfähigen Stellen des Benzolringes, nämlich an der Para- bzw. der Orthostellung zum Hydroxyl.



Mit dieser Auffassung stimmte auch das Ergebnis der Untersuchung des Spaltungsproduktes der gepaarten Verbindung. Wahrscheinlicher war der Eingriff des Formaldehyds in die

<sup>1)</sup> Die Untersuchung wurde in der Chemischen Abteilung des Physiologischen Institutes zu Berlin begonnen und im Institute für Pharmakologie und Physiologische Chemie zu Halle beendet; einige Versuche wurden im Chemischen Institute zu Greifswald und im Pharmakologischen Institute zu Bonn ausgeführt.

<sup>2)</sup> Arch. f. experim. Path. u. Pharm., Bd. 44, S. 278 ff. (1900).

Parastellung zum Hydroxyl, da im Falle der Besetzung der Parastellung durch Methyl (p-Kresol) oder Hydroxyl (Hydrochinon) die Reaktion im ersten Falle sehr langsam, im zweiten nur bei gleichzeitiger Erwärmung vor sich ging.<sup>1)</sup>

Um im Falle des Thymols die Frage zu entscheiden, an welcher der beiden in Betracht kommenden Stellen der Formalddehyd eingreift, waren solche Derivate von Wichtigkeit, bei denen bereits die eine der beiden Stellen anderweitig besetzt ist. Halogenderivate konnten nicht ohne weiteres in Frage kommen, da sich bei der Einwirkung von Natriumhypochlorit auf Thymol bei Gegenwart von Natronlauge oder von Brom in Na-Br-Lösung dem Aristol analog zusammengesetzte Körper, nämlich Dichlordithymol bzw. Dibromdithymol<sup>2)</sup> bilden von der Zusammensetzung  $C_{20}H_{24}Br_2O_2$ .

Ich wandte mich daher zunächst Derivaten des Thymols zu, welche ein anderes Atom substituiert im Kern enthalten. Nach neueren Beobachtungen hat Quecksilber die Eigenschaft, bei aromatischen Verbindungen substituierend einzutreten. Nach Buroni<sup>3)</sup> enthalten auch die als sekundäres oder basisches Quecksilbersalicylat beschriebenen Verbindungen — entgegen der bisherigen Annahme — das Hg im Kern, so auch das Oxymerkurosalicylsäureanhydrid  $Hg \cdot \overbrace{C_6H_3OH}^O \cdot CO$ . Für meine Zwecke schien mir besonders geeignet ein Derivat des Thymols, welches O. Dimroth<sup>4)</sup> in seiner Abhandlung «Über die Merkurierung aromatischer Verbindungen» unlängst beschrieben hat. Dieser Autor erhielt bei der Einwirkung von Quecksilberacetat auf Thymol, je nach der relativen Menge der Ausgangsprodukte, ein Mono- oder ein Di-Quecksilbersubstitutionsprodukt. Wenn man Quecksilberacetat in mit Eisessig versetztem Alkohol gelöst auf Thymol (1 Mol.) in der Hitze einwirken läßt, so entsteht im wesentlichen Thymolmonoquecksilberacetat, aus dessen Lösung Cl-Na

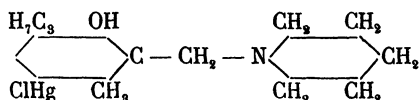
<sup>1)</sup> l. c. S. 279.

<sup>2)</sup> H. Cousin, J. Pharm. Chim., Bd. 16, S. 378 ff. (Chem. Zbl., 26, 1902).

<sup>3)</sup> Buroni, Gaz. chim. ital., 32, II (Chem. Zbl. 1903, I, H. 10).

<sup>4)</sup> Berichte d. deutsch. chem. Ges., Bd. 35, S. 2864 (1902).

Thymolquecksilberchlorid ausfällt  $C_6H_2(CH_3)(C_5H_7)(OH) \cdot HgCl$ . Nach dem Umkristallisieren aus 40%igem Alkohol erhält man die Verbindung in haarfeinen Nadeln. Sp. 139,5°. Bringt man die alkoholische Lösung dieser Verbindung mit äquimolekularen Mengen von Piperidin und Formaldehyd zusammen, so tritt keine Reaktion ein, welche deutlich durch Selbsterwärmung sich verrät, wenn man Thymol<sup>1)</sup> mit den genannten Komponenten zusammenbringt. Es geht hieraus hervor, daß die reaktionsfähigste Stelle am Benzolring besetzt ist. Auch bei längerem Stehen schied sich keine N-haltige Verbindung auf Wasserzusatz aus. Ich habe nun das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt in der Annahme, daß dann an der noch freien Orthostelle des Benzolringes der Eingriff des Formaldehyds erfolgen würde. In der Tat erhielt ich nach einstündigem Kochen der Lösung auf vorsichtigen Wasserzusatz eine feste Verbindung, die bei 95° schmolz, Stickstoff enthielt und zweifellos das Methylenpiperidid des Thymolquecksilberchlorids vorstellt.

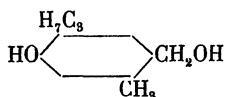


Bereits in Mengen von einigen Zentigrammen rief die Verbindung bei Kaninchen dünnen Stuhl hervor; Dosen von 0,1 g machten derartig heftige Durchfälle, daß die Tiere in einigen Tagen zugrunde gingen. Bei Hunden machte sich nach Zufuhr von 0,1 g und mehr eine deutliche Wirkung auf den Darmtraktus geltend, indem der Stuhl breiig wurde. Größere Gaben riefen heftiges Erbrechen hervor. Die gleichen Wirkungen hatte das Thymolquecksilberchlorid selbst sowie der oben erwähnte Körper von Buroni. Von einer versuchsweisen therapeutischen Anwendung dieser Körper habe ich abgesehen. Zweifellos ist es der Eintritt des Hg-Atoms in den Benzolkern, welcher bei den erwähnten Substanzen die Wirkung auf den Darmtraktus zu Wege bringt. Allein diese Eigenschaft machte die Substanzen wenig geeignet zu Versuchen betreffs des Schicksals im Organismus. Immerhin habe ich feststellen können, daß auch nach

<sup>1)</sup> l. c. S. 278.

Darreichung des quecksilbersubstituierten Thymotinpiperidids gepaarte Glykuronsäuren im Harn der Kaninchen erscheinen.

Schon früher sind und zwar von H. Kobek <sup>1)</sup> Abkömmlinge des Thymols dargestellt worden, welche an der reaktionsfähigsten Stelle anstatt eines H die Cruppe COH bezw. COOH tragen, nämlich der Parathymotinaldehyd und die Parathymotinsäure. Wegen der umständlichen Art der Darstellung habe ich zunächst von ihrer Untersuchung Abstand genommen, vielmehr den zugehörigen Alkohol — den bereits Kobek durch Reduktion des Aldehyds erhalten hatte — nach einem vor einigen Jahren von O. Manasse <sup>2)</sup> angegebenen Verfahren gewonnen. Hiernach lagert sich Formaldehyd an Phenole an unter Bildung «aromatischer Oxyalkohole». Aus Thymol bildet sich p-Thymotinalkohol:



Nach einer jüngst von Manasse <sup>2)</sup> gegebenen Vorschrift gewinnt man diesen Alkohol in folgender einfacher Weise. 15 g Thymol werden in 50 g 10 % iger Natronlauge und 100 ccm Wasser gelöst und mit 8,5 g Formaldehyd vermischt. Nach eintägigem Stehen wird mit verdünnter Schwefelsäure unter Eiskühlung neutralisiert. Es entsteht ein dicker Brei, der aus Benzol umkristallisiert wird.

Ich habe diesen Alkohol in der bereits besprochenen Weise mit Piperidin und Formaldehyd zu kondensieren versucht. Es erfolgte hier ebensowenig wie im obigen Falle eine Reaktion. Bei längerem Stehen trat Rötung der Lösung ein, und auf Zusatz von Wasser schieden sich lediglich harzige Substanzen aus. Es gab dies Veranlassung, auch hier die Lösung der Komponenten zu erwärmen. Wenn dem Reaktionsgemische so viel Wasser zugesetzt war, daß der Thymolalkohol gerade noch in Lösung blieb, und dann eine Stunde lang auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht wurde, so schieden sich beim langsamen Abkühlen reichlich schneeweiße Kristalle aus, deren Menge bei

<sup>1)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 16, S. 2096 ff. (1883).

<sup>2)</sup> Ebenda, Bd. 27, S. 2409 ff. und Bd. 35, S. 3846 (1902).

vorsichtigem Wasserzusatz erheblich zunahm. Durch Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol wurde die Substanz völlig rein erhalten. Ich habe es als wichtig befunden, bei der Mischung der Komponenten den Formaldehyd dem Gemische von Thymolalkohol und Piperidin zuzusetzen, weil sonst die Ausbeute wesentlich schlechter wird, da der Formaldehyd noch in anderer Weise in das Molekül des Thymolalkohols eingreift. Die gewonnene Substanz zeigt basische Eigenschaften, enthält Stickstoff, löst sich in Mineralsäuren und fällt auf Zusatz von Alkali aus, zeigt also ein ähnliches Verhalten, wie die früher beschriebene Base, welche sich von Thymol selbst ableitet. Wenn man die frisch gewonnene lufttrockene Base bei  $100^{\circ}$  zu trocknen versucht, so nimmt sie eine gelbliche Färbung an und wird bald schmierig. Im Vacuum über Schwefelsäure behält sie ihr rein weißes Aussehen und kann nach mehrtägigem Stehen im Vacuum im Trockenschrank  $100^{\circ}$  ohne Zersetzung ertragen. Die Verbrennung der nur im Vacuum aufbewahrten Substanz lieferte Werte, welche erheblich weniger Kohlenstoff, dagegen mehr Wasserstoff anzeigen, als der für die neue Verbindung vermuteten Formel  $C_{16}H_{25}NO + CH_2O = C_{17}H_{27}NO_2$  zukommt, nämlich 73,64% C, 9,74% H. Verbrennt man die Base, nachdem sie außerdem mehrere Stunden im Trockenschrank bei  $100^{\circ}$  gestanden hat, so erhält man erheblich höhere Werte für C.

0,2066 g : 0,1895  $H_2O$ , 0,5835  $CO_2$

0,2028 „ : 8,6 ccm N ( $11^{\circ}$ , 778 mm).

Gefunden:	Berechnet für $C_{17}H_{25}NO$
C = 77,02 %	C = 78,76 %
H = 10,14 %	H = 9,65 %
N = 5,12 %	N = 5,40 %

In der hier angenommenen Formel  $C_{17}H_{25}NO$  ist gegenüber  $C_{17}H_{27}NO_2$  ein Austritt von einem Molekül Wasser vorgesehen; diese Annahme entbehrt nicht der Berechtigung, da nach den Untersuchungen v. Baeyers<sup>1)</sup> der bei der Einwirkung von Formaldehyd auf Gallussäure entstehende Alkohol  $H_2O$  abspaltet und in ein Anhydrid übergeht.

<sup>1)</sup> Berichte d. deutsch. chem. Ges., Bd. 5, S. 1094 (1872).

Zur Formel  $C_{17}H_{25}NO$  würden die gefundenen Werte stimmen, wenn man annimmt, daß der Übergang in das Anhydrid nicht vollständig erfolgt ist. In der Tat zeigt die neue Base eine nicht unbeträchtliche Hygroskopizität. Sie nimmt aus dem Trockenschranke in gewöhnliche Atmosphäre gebracht bald wieder an Gewicht zu, offenbar durch Wasseranziehung. Den Schmelzpunkt fand ich bei  $140^{\circ}$ , wogegen das früher beschriebene Thymotinpiperidid,  $C_{16}H_{25}NO$ , das im folgenden als Base «I» bezeichnet werden soll, bei  $149,5^{\circ}$  schmilzt.<sup>1)</sup> Die für die neue Base erhaltenen Analysenwerte stimmen freilich auch auf die für Base I seiner Zeit ermittelte Formel:  $C_{16}H_{25}NO$  : 77,32% C, 10,12% H. Es war ja denkbar, daß beim Erwärmen des Thymolalkohols mit Formaldehyd und Piperidin sich zum Teile Base I gebildet habe. Diese Vermutung hat sich als irrig erwiesen.

Den Versuch, durch Trocknen bei  $105$  bis  $110^{\circ}$  das anhaftende Wasser vollständig zu entfernen, mußte ich aufgeben, da bei dieser Temperatur bereits Bräunung eintrat. Schließlich habe ich es durch wiederholtes mehrstündiges Trocknen im Vacuum bei  $100^{\circ}$  und besondere Vorsichtsmaßregeln gegenüber der Wiederaufnahme von Wasser erreicht, daß die Analyse genau stimmende Werte gab.

0,2015 g : 0,5810  $CO_2$ , 0,1739  $H_2O$ .

Gefunden:	Berechnet für $C_{17}H_{25}NO$
C = 78,63 %	C = 78,76 %
H = 9,58 %	H = 9,65 %

Einen wesentlichen Unterschied der neuen Base gegenüber Base I ermittelte ich ferner in ihrem Verhalten zu Platinchlorid. Setzt man zur mit wenig HCl angesäuerten absolut alkoholischen Lösung der neuen Base Platinchloridlösung, so tritt sofort Ausscheidung orangeroter Kristallfitterchen ein, besonders schön, wenn man das Platinchlorid zu der noch warmen Lösung gibt und für langsames Erkalten sorgt. Base I hat diese Eigenschaft nicht; vielmehr scheidet sich ihr Platinat erst nach mehrstündigem Stehen der Lösung in derben Kristallen aus.

<sup>1)</sup> l. c. S. 279.

Am getrockneten Platinsalz habe ich das Pt bestimmt.

a) 0,0825 g Substanz : 0,02 Pt

b) 0,133 „ „ : 0,0325 Pt

Gefunden:

Pt = 24,3 %, 24,4 %

Berechnet für  $(C_{17}H_{15}NO)_4PtCl_2 + H_2O$

Pt = 24,3 %

Die Platinsalze zeigten den gleichen Platingehalt, gleichviel ob die Base vorher bei 100° getrocknet war (Best. a) oder nur im Vacuum über Schwefelsäure gestanden hatte (Best. b).

In pharmakologischer Hinsicht zeigt die neue Base ganz erhebliche Verschiedenheiten gegenüber der früher beschriebenen Base I; sie war zunächst wesentlich weniger giftig als Base I, von der bereits 0,5 g per Kilo ausreichend sind, um unter heftigen Krämpfen<sup>1)</sup> ein Kaninchen zu töten. Eine solche Wirkung habe ich bei der neuen Base selbst mit Gaben von 1,0 g per Kilo nicht zu erzeugen vermocht. Der Harn der mit feuchtem Hafer genährten Tiere ließ nach längerem Stehen Kristalle sich ausscheiden, jedoch bei weitem nicht so reichlich, als ich nach Eingabe der Base I regelmäßig beobachtet hatte.<sup>2)</sup>

Bei fortgesetzter Fütterung der Tiere auch mit kleineren Dosen magerten sie stark ab und gingen ein. Die Sektion ergab einen ähnlichen Befund wie bei Base I; nur fiel es mir auf, daß der Anfangsteil des Duodenum nicht so erhebliche Reizerscheinungen zeigte, wie nach Eingabe von Base I die Regel war. Eine Verlegung der Nierenausführungsgänge durch die ausgeschiedenen Kristalle wie in dem früheren Falle habe ich nicht beobachtet. Die Kristalle wurden durch Filtration des Harns gesammelt und mittels Tierkohle und wiederholten Umkristallisierens gereinigt. Die neue Harnverbindung war besser wasserlöslich als die nach Eingabe von Base I gewonnene, so daß im abfiltrierten Harne sowohl wie in der Mutterlauge noch reichlich Substanz gelöst blieb. Die Kristallisation erfolgt aus wässriger Lösung in total anderer Weise als bei der früher beschriebenen Harnverbindung; während hier beim Abkühlen sich vereinzelt mikroskopisch als sechseckige

<sup>1)</sup> l. c. S. 282.

<sup>2)</sup> l. c. S. 286.

Täfelchen erscheinende Kristalle bildeten, findet bei der neuen Verbindung die Ausscheidung statt in Form größerer Konglomerate, welche allerdings ihrerseits aus einzelnen Täfelchen bestehen, in die sie nach dem Absaugen und Trocknen durch Berühren mit einem Glasstabe zerfallen. Unter dem Mikroskope zeigen die Kristalle ebenfalls die Form von sechseckigen Tafeln, doch ist ihr Bau kein so regelmäßiger; man sieht vielfach Formen, die eher Quadraten gleichen, deren zwei gegenüber liegende Ecken abgeschnitten sind. Die im lufttrockenen Zustande glänzenden Kristalle verlieren beim Stehen im Vacuum über Schwefelsäure ihren Glanz, trocknen bei  $100^{\circ}$  vermindert noch weiter ihr Gewicht, ihr Volumen wird größer. Zur Analyse diente die im Vacuum getrocknete Substanz.

0,1962 g : 0,1426  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,4022  $\text{CO}_2$

0,2065 „ : 5,2 ccm N ( $11^{\circ}$ , 778 mm).

Gefunden: C = 55,90%, H = 8,07%, N = 3,07%.

Bei der Bestimmung des N nach Kjeldahl-Krüger erhielt ich erheblich kleinere Werte; beim Lösen der Substanz in konzentrierter Schwefelsäure zeigte sie eine ähnliche Fluoreszenz<sup>1)</sup> wie die früher beschriebene Harnverbindung.

0,3595 g Substanz — nach 3tägigem Stehen im Vacuum über Schwefelsäure —

Gewicht: 0,334 g : nach 3 Stunden bei  $100^{\circ}$ ; Gewichtsverlust 7,09%  
(gegen den Anfangswert).

Gewicht: 0,327 g : nach weiteren 3 Stunden; Gewichtsverlust 9,09%  
(gegen den Anfangswert).

Die Verbindung schien zunächst eine analoge Zusammensetzung zu haben wie die früher beschriebene nach Darreichung von Base I erhaltene, für die ich die Formel  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_7 + 3\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$  seiner Zeit ermittelt habe, woraus sich berechnen: 55,2% C, 8,40% H.

Indes erreichte bei der neuen Verbindung die Gewichtsabnahme beim Trocknen bei  $100^{\circ}$  nicht die von der Theorie verlangten  $12,6\% = 3\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ . Sie verliert weniger leicht ihr Kristallwasser bzw. Kondensationswasser als die früher untersuchte, welche bereits durch längeres Stehen bei  $50^{\circ}$  und fol-

<sup>1)</sup> l. c. S. 287.



gendes kurzes Erhitzen bei  $100^{\circ}$  den von der Theorie verlangten Wasserverlust zeigte. Bei der neuen Verbindung betrug erst nach dreistündigem Stehen bei  $100^{\circ}$  der Wasserverlust 2 Moleküle  $H_2O = 7,09\%$ .

Anfänglich schien mir die Lösung der Harnverbindung saure Reaktion zu haben; allein es genügten bereits einige Tropfen Zehntelnormal-Natronlauge, um die Acidität ihrer Lösung abzustumpfen, bei weitem aber nicht so viel, wie beim Vorhandensein etwa einer freien  $COOH$ -Gruppe im Molekül zu erwarten war. Nach mehrmaligem Umkristallisiren war die Reaktion der Lösung absolut neutral.

Weiteren Aufschluß über die Konstitution der Verbindung durfte ich von der Untersuchung der Spaltungsprodukte erwarten. Durch mehrstündiges Kochen mit 6- bis  $8\%$ iger Schwefelsäure wurde die Substanz gespalten, die braun gefärbte Lösung filtriert; auf Zusatz von Natronlauge in geringem Überschuß schied sich in derben Nadeln eine Substanz aus, die bei weiterem Zusatze von Natronlauge sich wieder löste. Die Substanz war in Alkohol und Äther löslich, und ich konnte diese Eigenschaft benutzen, um auch aus dem von den Tieren gelassenen filtrierten Harne und aus den Mutterlaugen Material zur Gewinnung des Spaltungsproduktes zu erhalten. Ich verfuhr so, daß ich den auch nach Rübenfütterung die gepaarte Verbindung enthaltenden Harn mit Schwefelsäure ( $7\%$ ) zersetzte, dem Filtrate Natronlauge in geringem Überschuß zusetzte. Der abfiltrierte reichliche Niederschlag wurde in verdünnter Schwefelsäure gelöst, das Filtrat nochmals alkalisch gemacht und ausgeäthert. Bei dieser Modifikation setzte sich die Ätherschicht leichter ab, als wenn ich den alkalisch gemachten Harn direkt ausätherte. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterblieb eine noch gefärbte Substanz, die nach dem Behandeln mit Tierkohle und Umkristallisiren rein weiß erhalten wurde. Aus verdünntem Alkohol scheidet sie sich in häufig sternförmig angeordneten stumpfen Nadeln aus. Den Schmelzpunkt fand ich bei  $141^{\circ}$ . Sie sei im folgenden als Base «II» bezeichnet, weil, wie ich hier vorwegnehmen will, in ihr eine Isomere von Base I vorliegt.

0,209 g : 0,1935 H<sub>2</sub>O, 0,5934 CO<sub>2</sub>  
 0,204 » : 9,9 ccm N (17°, 769 mm).

Gefunden:	Berechnet für C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO
C = 77,43 %	C = 77,32 %
H = 10,28 %	H = 10,12 %
N = 5,70 %	N = 5,66 %

Die Werte stimmen gut auf die Formel der Base I. Die pharmakologische Untersuchung der Base II führte zu einem immerhin völlig unerwarteten Ergebnis: Während das Spaltungsprodukt der früher beschriebenen Harnverbindung — nach Eingabe von Base I gewonnen — durch eine erheblich geringere Giftwirkung sich auszeichnete gegenüber Base I, erwies sich das jetzt erhaltene Spaltungsprodukt — Base II — bereits in Mengen von 0,5 p. K. als intensiv giftig; die Symptome deckten sich vollständig mit den für Base I charakteristischen. Base II wurde nunmehr an Hafer fressende Kaninchen in größeren Mengen verfüttert, um auch ihr Stoffwechselprodukt zu gewinnen. Der von den Tieren gelassene Harn ließ in reichlichen Mengen eine kristallinische Verbindung sich ausscheiden, in ganz analoger Weise, wie das früher bei Base I beobachtet wurde. Es gelang leicht, die Verbindung rein zu erhalten. Ein besonderes Interesse mußte ihr Spaltungsprodukt Base III haben. Ich gewann es in der gewohnten Weise und verglich es mit Base II, deren Eingabe seine Entstehung bedingt. Schon bei der Darstellung der Platinate machte sich ein Unterschied bemerkbar. Bei Base III, deren Schmelzpunkt bei 144° liegt, begann die Ausscheidung des Platinsalzes bereits nach einigen Stunden zu einer Zeit, wo bei Base II sich noch nichts ausgeschieden hatte; hier war am nächsten Morgen die Ausscheidung erfolgt. Weitere Versuche zeigten, daß die Platindoppelsalze von Base II später als die von Base I sich ausschieden, immerhin liegt insofern eine gute Übereinstimmung zwischen beiden vor, als die Ausscheidung erst nach mehrstündigem Stehen eintritt. Dieses Verhalten hängt mit der verschiedenen Löslichkeit der Salze zusammen, wie besondere Versuche ergaben, in denen ich unter gleichen Bedingungen — Menge des Alkohols, der

HCl — gleichen Mengen der Basen, die zur vollständigen Bildung der Platinate nötige Menge  $\text{PtCl}_6$  zusetzte, die schließlich ausgeschiedene Menge Platinsalz wog; die Differenz gegenüber der Menge Platinsalz, die sich im günstigsten Falle bilden konnte, ergab die noch in Lösung befindliche Menge. Am wenigsten löslich war hiernach das Platinsalz der Base III: 1,208%, am besten löslich das der Base II: 1,406; zwischen beiden steht mit 1,258 das der Base I. Ich bin geneigt, auf diese Unterschiede einen größeren Wert zu legen, als auf die Bestimmung des Pt-Gehaltes der erhaltenen Platindoppelsalze, da die durch Rechnung gefundenen Werte für den Platingehalt nicht erheblich von einander abweichen, wenn man bei den durch Spaltung erhaltenen Basen (hier Base III) eine Methylierung annimmt. Ich habe auch in dem neuen Falle für das Platindoppelsalz der Base III einen niedrigeren Platinwert ermittelt, ebenso wie früher beim Spaltungsprodukte des nach Eingabe von Base I erhaltenen Stoffwechselproduktes.

Base II.	Base III.
0,1512 g Substanz : 0,0325 Pt	0,150 g Substanz : 0,0315 Pt
	0,1104 „ „ : 0,023 „
Base I.	
0,1073 g Substanz : 0,023 Pt	

## Gefunden:

Base II: 21,44 % Pt	Base III: 21,00 % Pt
„ I: 21,41 % „	20,83 % „
Berechnet für: $(\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NOHCl})_2\text{PtCl}_4$	$(\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NOHCl})_2\text{PtCl}_4$
Pt = 21,44 %	Pt = 20,79 %

Ganz besonderen Wert lege ich aber auch hier auf die große Verschiedenheit in der Intensität der physiologischen Wirkung der Basen II und III, wobei es sich zeigte, daß die Giftwirkung von III deutlich hinter der von II zurücksteht.

Letzteres Verhalten habe ich an weißen Mäusen von gleicher Größe (à 15 g) festgestellt, denen die mit HCl neutral gemachten wässerigen Lösungen der Basen subkutan injiziert wurden; die Lösungen enthielten je 2% der Basen unter Berücksichtigung ihrer molekularen Verhältnisse.

Anzahl Kubikzentimeter 2%iger Lösung	Base I <sup>1)</sup>	Thymolalkohol-Piperidid	Base II	Base III
0,5 (0,01 g)	Vorübergeh. Krämpfe, erholt sich	—	—	—
0,6 (0,012 g)	Starke Krämpfe	Ohne Wirkung	Starke Krämpfe	Ohne Wirkung
0,7 (0,014 g)	Heftige Krämpfe †	Vorübergeh. Krämpfe	Heftige Krämpfe †	Vorübergeh. Krämpfe
0,8 (0,018 g)	—	Starke Krämpfe †	—	Starke Krämpfe †

Base II kann nichts anderes sein als das isomere Ortho-Thymotinpiperidid, dadurch entstanden, daß von der nach Einfuhr des Thymolalkoholpiperidids entstandenen gepaarten Verbindung außer der Glykuronsäure auch die in p-Stellung zum Hydroxyl befindliche Alkoholgruppe in noch zu erörternder Weise abgespalten wurde. Die so entstehende Base unterscheidet sich von der entsprechenden p-Verbindung auch durch eine chemische Reaktion; sie gibt nämlich mit Eisessig und Schwefelsäure gekocht intensive Thymolreaktion (Rotfärbung), was bei der *p-Verbindung* *ebensowenig* der Fall ist, wie beim Thymolalkohol. Es ist das offenbar bedingt durch die Besetzung der o-Stellung zum Hydroxyl, nicht etwa durch eine Abspaltung von Thymol, da, wie ihre Darstellung zeigt, die Base II gegenüber Mineralsäure resistent ist. Base III gibt demgemäß ebenfalls obige Reaktion.

Es könnte die Annahme gemacht werden, die Alkoholgruppe sei bei der Passage durch den Tierkörper abgesprengt worden; dann könnte ein dem früher beschriebenen Harnprodukte isomeres entstehen. Wenn das richtig wäre, so müßten notwendig die Basen II und III, sowie auch die nach Thymolalkoholpiperidin und Base II erscheinenden Stoffwechselprodukte chemisch und physiologisch identisch sein, was nach den soeben mitgeteilten Versuchen nicht zutrifft. Die Annahme andererseits,

<sup>1)</sup> Die tödliche Dosis war hier etwas größer, als ich an anderer Stelle (Arch. internat. d. Pharmac., Bd. 8, S. 502) angab, wo es sich um kleinere Tiere handelte.

daß die Alkoholgruppe im Organismus völlig intakt geblieben sei, ist nach allem Bekannten recht unwahrscheinlich; auch ist Schwefelsäure gar nicht imstande, aus der Thymolalkohol-piperidinbase die  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe abzuspalten, wie ich in besonderen Versuchen feststellte; man gelangt also auf diesem Wege nicht zu Base II. Aus den gleichen Gründen ist es auch nicht zulässig, anzunehmen, daß in Analogie zu anderen Alkoholen an die Alkoholgruppe sich ein zweites Molekül Glykuronsäure angelagert habe, abgesehen davon, daß auf eine derartige Verbindung die Analysenwerte gar nicht stimmen würden.

Ich versuchte eine Entscheidung bezüglich des Schicksals der  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe zu treffen, indem ich den Thymolalkohol direkt verfütterte. Im Falle einer Abspaltung der  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe mußte dann aus dem Harn die Dichlorthymolglykuronsäure von Katsuyama und Hata<sup>1)</sup> zu isolieren sein.<sup>2)</sup> Der Thymolalkohol kann in noch größeren Dosen als Thymol selbst an Kaninchen verfüttert werden, ohne daß sich akute Vergiftungserscheinungen bei den Tieren bemerkbar machen; Dosen von 2 g per Kilo bewirken namentlich bei jungen Kaninchen einen deutlichen Betäubungszustand. Der entleerte Harn enthält eine gepaarte Glykuronsäure, deren direkte Isolierung nicht gelang. Destilliert man den mit Schwefelsäure angesäuerten Harn, so geht ein helles Destillat über, in welchem die Reaktion auf Thymol negativ ausfällt. Setzt man aber die Destillation fort, sodaß die Konzentration der Schwefelsäure im Kolben stetig zunimmt, so kommt bald ein Zeitpunkt, in welchem Thymol überzugehen beginnt, das sich außer der Reaktion — Rotfärbung mit Eisessig und Schwefelsäure beim Erhitzen — auch schon durch seinen Geruch bemerkbar macht. Kocht man den Thymolalkohol mit Schwefelsäure, so tritt keine Abspaltung der  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe ein, vielmehr entstehen harzige Produkte, wie bereits Manasse (l. c.) angab. Dementsprechend gibt der Alkohol auch nicht die Thymolreaktion. Es folgt also, daß die Alkoholgruppe entweder ganz im Tierkörper abge-

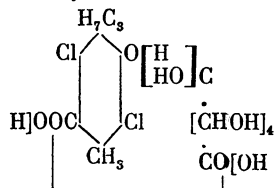
<sup>1)</sup> Berichte der deutsch. chem. Ges., Bd. 31, S. 2883.

<sup>2)</sup> Der Harn wird zu diesem Zweck mit Salzsäure und unterchlorigsaurem Natrium versetzt.

spalten wurde, oder in eine Form übergeführt wurde, die durch Mineralsäure abgespalten wird. Am nächsten liegt die Oxydation zu COOH; bei Einwirkung hoher Temperaturen spaltet sich die Karboxylgruppe vieler Säuren als CO<sub>2</sub> ab, und es entsteht so aus Oxybenzoesäure: Phenol, aus Amidobenzoessäure: Anilin. Wenn ich p-Oxybenzoesäure unter Zusatz von Schwefelsäure destillierte, so ging ebenfalls bei stärkerer Konzentration Phenol über. Auch die p-Thymotinsäure zeigt dieses Verhalten. Ich stellte diese Säure dar nach der Vorschrift von Kobek durch Einwirkung von Tetrachlorkohlenstoff und Natronhydrat auf Thymol bei 100°. Wenn ich sie Kaninchen innerlich gab, so ging sie gleich dem Thymolalkohol eine Paarung mit Glykuronsäure ein; im Destillate des mit Schwefelsäure erhitzten Harnes war Thymol nachweisbar.

Es ergibt sich hieraus die Wahrscheinlichkeit, daß die oben als Base II bezeichnete Verbindung dadurch aus der im Harne auftretenden Substanz entsteht, daß durch die Zersetzung mit Schwefelsäure nicht bloß die Glykuronsäure, sondern auch die in Karboxyl verwandelte CH<sub>2</sub>OH-Gruppe abgespalten wird. Gesichert konnte diese Veränderung aber nur werden, wenn es gelang, die nach Einfuhr des Thymolalkohols entstehende Verbindung selbst zu fassen. Ich erhielt sie in Form ihres Chlorsubstitutionsproduktes, wenn ich den Harn direkt mit Salzsäure und unter chloridsaurem Natron versetzte, ein Verfahren, welches schon Blum zur Darstellung der Dichlorthymolglykuronsäure verwandte. Das durch Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol gewonnene Produkt erwies sich als Dichlorthymotinglykuronsäureanhydrid.

0,200 g : 0,3535 CO<sub>2</sub>, 0,0748 H<sub>2</sub>O  
 0,181 „ : 0,123 AgCl  
 0,153 „ : 0,1025 AgCl } nach Carius<sup>1)</sup>



<sup>1)</sup> Einige Chlorbestimmungen habe ich nach der von A. Neumann (a. a. O.) für Chloride empfohlenen Methode ausgeführt; es ging in reichlichen Mengen Chlor in die Vorlage und schied sich als Chlorsilber in

Gefunden:	Berechnet für $C_{17}H_{18}O_8Cl_2$
C = 48,20 %	C = 48,45 %
H = 4,15 %	H = 4,27 %
Cl = 16,81 %, 16,50 %	Cl = 16,86 %

Die zur Analyse benutzte Substanz war im Vacuum getrocknet, da sie höhere Temperatur nicht vertrug; sie schmolz bei 80° C.

Da die Dichlorthymolglykuronsäure von Blum das Chlor in der p- und o-Stellung zum Hydroxyl hat, so wäre zu erwarten gewesen, daß nur noch ein Chlor in der von mir erhaltenen Säure sich finden würde. Indes ist zu bemerken, daß ein Tribromthymol<sup>1)</sup> bekannt ist. Bei der Spaltung der gewonnenen Säure mußte Dichlorthymol ins Destillat übergehen, natürlich ein dem von Blum so erhaltenen Dichlorthymol isomeres; es kristallinisch zu erhalten, gelang mir nicht.

Die gleiche Harnverbindung habe ich nach Darreichung des ebenfalls von Kobek durch Einwirkung von Chloroform und Natronlauge auf Thymol erhaltenen p-Thymotinaldehyds erhalten.

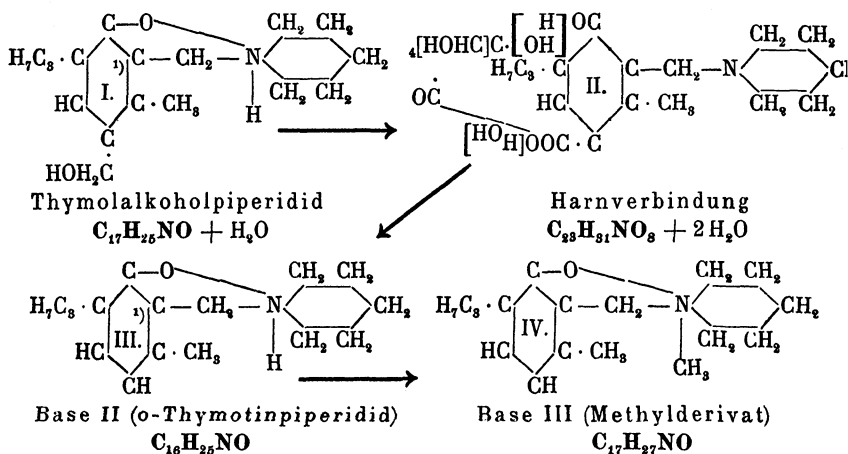
Man kann nach diesen Ergebnissen mit Sicherheit annehmen, daß die  $CH_2OH$ -Gruppe des Thymolalkoholpiperidids über COH zu COOH oxydiert wird und daß durch Abspaltung *dieser beim Kochen mit Mineralsäure Base II* entsteht. Das Entstehen einer neutralen Verbindung ist möglich, wenn man annimmt, daß die aus Thymolalkoholpiperidid im Organismus entstehende Dicarbonsäure unter Wasserabspaltung ein Anhydrid bildet. Die aus dem Harne isolierte Verbindung würde, wenn man je einen Wasseraustritt zur Anhydridbildung und zur Paarung annimmt, die Zusammensetzung haben:  $C_{23}H_{31}NO_8$ . Für diese Formel berechnet sich inkl. 2 Mol. Kristallwasser:

vorgelegter  $AgNO_3$ -Lösung ab; ich erhielt einige Prozent zu wenig, nämlich 14,28 %, 15,03 %. Eine Kontrollbestimmung bei einem von E. Merck bezogenen p-Monochlorphenol ergab: 20,27 % Cl, gegen 27,62 % nach der Berechnung, wobei es sich aber wohl nicht um ein ganz reines Präparat handelte, da zwei Bestimmungen nach Carius ebenfalls weniger, nämlich 24,60, bzw. 25,10 % Cl ergaben.

<sup>1)</sup> P. Dannenberg, Monatsh. f. Ch., 24, S. 67 ff. (Chem. Zbl., 1903, Nr. 13, S. 766).

C = 56,90%, H = 7,49%, N = 2,99%. Hiermit stimmen die durch Analyse der im Vacuum getrockneten Substanz erhaltenen Werte: C = 55,90%, H = 8,07, N = 3,07 (cf. oben) ziemlich gut. Der etwas zu niedrige Wert für C und etwas höhere für H erklären sich damit, daß die Substanz etwas mehr als 2 Moleküle  $\text{H}_2\text{O}$  auch im Vacuum zurückbehält, da ja, wie oben schon mitgeteilt, der Gewichtsverlust durch 6stündiges Trocknen bei  $100^\circ$  größer war, als 2 Molekülen  $\text{H}_2\text{O}$  entspricht.

Den neuen Körpern kommt auf Grund der Untersuchungen folgende Konstitution zu:



Die geringe Giftigkeit der Thymolalkoholpiperidin-Base dürfte darauf beruhen, daß bei der Passage durch den Tierkörper sehr bald die an der reaktionsfähigsten Stelle des Benzolringes sitzende Alkoholgruppe zu  $\text{COOH}$  oxydiert wird, wodurch unter Mitwirkung der sich am Hydroxyl anlagernden Glykuronsäure die Reaktionsfähigkeit völlig aufgehoben wird. Die bei der Spaltung entstehende Base II zeigt die Giftwirkung des Piperidins in vollem Umfange, da jetzt eine sehr reaktionsfähige Stelle am Benzolring freigeworden ist. Hier hilft sich der Organismus durch Methylierung und Paarung in analoger

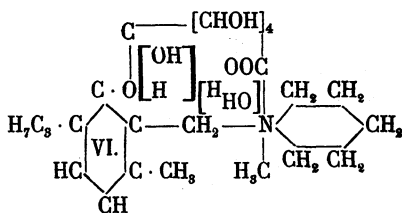
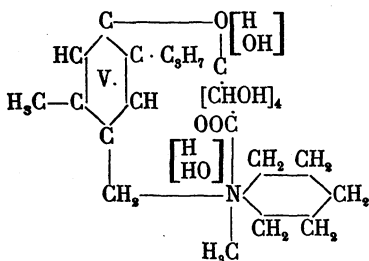
<sup>1)</sup> Wahrscheinlich ist, daß bei I. und III. ein echtes Phenol vorliegt:





Weise, wie das beim p-Thymotinpiperidid früher beschrieben wurde.

Im folgenden sind die Strukturformen der nach Darreichung von p- und o-Thymotinpiperidid erhaltenen Harnverbindungen als «V» bzw. «VI» nebeneinander gestellt. (Vgl. über «V» l. c. S. 299.)



Die bei den im obigen nachgewiesenen Oxydationen und Spaltungen auftretenden Zwischenprodukte sind: p-Thymotinaldehydpiperidid und p-Thymotinsäurepiperidid. Ich bin bemüht gewesen, diese Verbindungen durch chemische Reaktion darzustellen, doch ohne Erfolg. Die Anwesenheit der COOH-Gruppe bei der p-Thymotinsäure scheint die Reaktionsfähigkeit an der o-Stellung zum Hydroxyl gänzlich aufzuheben. Ebenso verhindert die COOH-Gruppe in der o-Stellung zum Hydroxyl die Reaktionsfähigkeit an der p-Stellung. Dieses Verhalten konnte ich bei der o-Thymotinsäure feststellen. Ich erhielt diese Säure nach dem von Kolbe und Lautemann<sup>1)</sup> analog der Darstellung der Salicylsäure aus Phenol angegebenen Verfahren mittels Natrium und Kohlensäure aus Thymol. Beim Zusammenbringen molekularer Mengen von o-Thymotinsäure, Formaldehyd und Piperidin trat keine Reaktion ein, auch nicht beim Erwärmen der Lösung. Nach mehrtägigem Stehen des Gemisches konnte ich aus der mit HCl versetzten Lösung die unveränderte Thymotinsäure abscheiden bzw. überdestillieren. Letztere Eigenschaft kommt, wie schon ihre Entdecker zeigten, der o-Thymotinsäure in gleicher Weise zu wie der Salicylsäure (o-Oxybenzoesäure), der sie auch in der Farbenreaktion mit Fe<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> ähnelt: Blau- bzw. Violett-färbung. Hinsichtlich

<sup>1)</sup> Liebigs Annalen, Bd. 115, S. 205.

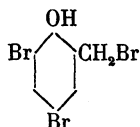
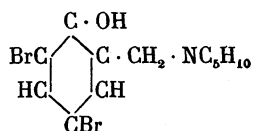
ihres Verhaltens im Organismus weicht die o-Thymotinsäure erheblich von der Salicylsäure ab. Während letztere den Organismus des Kaninchens zum größten Teile mit Glykokoll gepaart als Salicylursäure verläßt, erscheint die o-Thymotinsäure zu nicht geringem Teile mit Glykuronsäure gepaart im Harn, ein anderer Teil geht unverändert aus dem Tierkörper und kann durch Ansäuern des ammoniakalisch erhitzten und filtrierten Harnes mittels Phosphorsäure abgeschieden werden. Mit Äther läßt sich der sauren Lösung ein weiterer Teil entziehen, der aber keinen Stickstoff enthält, also nicht die Glykokollverbindung darstellt, sondern nichts anderes ist als nicht ausgefällte o-Thymotinsäure.

Zur Trennung der unverändert ausgeschiedenen o-Thymotinsäure von der mit Glykuronsäure gepaarten bin ich so verfahren, daß ich den ammoniakalisch erwärmten Harn filtrierte, mit Schwefelsäure sauer machte; nach dem Abfiltrieren der o-Thymotinsäure wurde ausgeäthert und mit neutralem Bleiacetat gefällt, bis kein Niederschlag mehr kam. Der aus dem Filtrat mit basischem Bleiacetat erhaltene Niederschlag wurde wiederholt mit destilliertem Wasser gewaschen. Die darin enthaltene gepaarte Verbindung — kenntlich durch Reduktion der Fehlingschen Lösung nach dem Kochen mit Mineralsäure — wurde in die Lösung des Kalisalzes übergeführt.  $\text{Fe}_2\text{Cl}_6$  erzeugte eine rötliche Färbung. Zusatz von Mineralsäure bewirkt nur Opaleszenz; beim Destillieren jedoch ging in reichlichen Mengen o-Thymotinsäure in die Vorlage über.

p-Thymotinsäure hingegen geht nicht unverändert in den Harn über, sondern gepaart mit Glykuronsäure, wie bereits angegeben wurde. Hierzu besteht in der Reihe der Oxybenzoesäuren eine gewisse Analogie; insofern die p-Oxybenzoesäure nach meinen Versuchen eine teilweise Paarung mit Glykuronsäure eingeht, die bei Salicylsäure und m-Oxybenzoesäure nicht stattfindet. Auch hinsichtlich der Intensität der physiologischen Wirkung zeigt sich eine Analogie zwischen den vom Phenol und Thymol sich ableitenden Karbonsäuren. Die o-Oxybenzoesäure (Salicylsäure) ist, wie ich durch subkutane Injektion neutraler Lösung an weißen Mäusen feststellte, wesentlich

differenten als die p-Oxybenzoesäure; dementsprechend erwies sich die o-Thymotinsäure als differenter gegenüber der p-Thymotinsäure. 0,04 g der o-Verbindungen töteten eine Maus von 15 g in wenigen Minuten unter heftigen Krämpfen, während bei den p-Verbindungen erst nach mehreren Stunden unter allgemeinen Lähmungserscheinungen der Tod erfolgte. Es zeigt sich also hier ein analoges Verhalten, wie ich in der Reihe der Amidobenzenoesäuren<sup>1)</sup> ermittelt habe. Bei weiterer Vergleichung äquimolekularer Lösungen der Salicylsäure und o-Thymotinsäure fand ich, daß letztere nicht unerheblich differenter ist als erstere, insofern als 12 mg Thymotinsäure eine Maus in wenigen Minuten unter heftigen Krämpfen töteten, während nach Injektion der entsprechenden 9 mg Salicylsäure erst nach etwa 10 Minuten Krämpfe eintraten, die nach ca. 2 Stunden den Tod herbeiführten. Es zeigt sich in diesem Verhalten ein bemerkenswerter Unterschied gegenüber dem Verhalten der Muttersubstanzen, dem Phenol und Thymol, von denen das letztere eine geringere Giftigkeit besitzt.

Die im obigen als o-Thymotinpiperidid angesprochene Base II ist nicht die erste derartige Verbindung eines Phenols mit dem Methylenpiperidinreste in der Orthostellung zum Hydroxyl. Vor kurzem haben Auwers und Büttner<sup>2)</sup> unter dem Namen «Dibrom-o-Kresylpiperidid» eine Base beschrieben, die ebenfalls in der o-Stellung zum OH die Gruppe  $\text{CH}_2\text{—NC}_5\text{H}_{10}$  enthält. Zu diesem Körper gelangten die Autoren auf einem von dem von mir eingeschlagenen gänzlich verschiedenen Wege. Sie gehen aus vom Saligenin, dem der Salicylsäure entsprechenden Alkohol. Durch Einwirkung von 3 Atomen Brom geht Saligenin über in Dibrom-o-Kresylbromid:



<sup>1)</sup> Hofmeisters Beitr. zur chem. Physiol. und Pathol., Bd. III, S. 371 [1902].

<sup>2)</sup> Liebigs Annalen, Bd. 302, S. 146; F. Winternitz, I.-D., Greifswald 1903.

Wird dieses in benzolischer Lösung mit zwei Molekülen Piperidin versetzt, so scheidet sich bromwasserstoffsäures Piperidin aus; nach dem Abfiltrieren dieses bleibt die neue Base im Benzol gelöst und wird nach dem Verdunsten des Benzols aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Mit Rücksicht auf das in pharmakologischer Hinsicht beim o-Thymotinpiperidid Ermittelte beanspruchte eine Untersuchung der Auwersschen Base ein nicht geringes Interesse.

Bei der Verabreichung dieser Base an Kaninchen machte ich die zunächst überraschende Beobachtung, daß auch große Dosen nicht imstande waren, die charakteristische Piperidinwirkung herbeizuführen, und zwar Dosen, welche einen noch höheren Piperidingehalt hatten, als bei dem Thymolderivate zum Eintritt der Piperidinwirkung erforderlich war. Tiere von 1600 bis 1800 g Gewicht, die bei Eingabe von 1 g der Thymolderivate (Base I und II) = 34,4% Piperidin mit Sicherheit unter heftigen Krämpfen zugrunde gingen, vertrugen den Auwersschen Körper selbst in Dosen von 2 g = 24,3% Piperidin, ohne eine Spur akuter Wirkung zu zeigen. Tagelang mit der Base gefüttert, magerten sie allerdings erheblich ab und gingen ein; bei der Sektion fanden sich ähnliche Veränderungen, wie ich früher beschrieben habe. Die Base erscheint im Harn ebenfalls mit Glykuronsäure gepaart, nach der Spaltung mit Mineralsäure erhielt ich das unveränderte Dibromokresylpiperidid vom Schmelzpunkt 98—99°.

Es war wohl daran zu denken, daß der Eintritt von Brom als solchem in den Benzolkern einen Einfluß auf die physiologische Wirkung ausüben könne; bei Untersuchungen der halogensubstituierten Benzoessäuren<sup>1)</sup> habe ich seinerzeit festgestellt, daß der Eintritt von Halogen in den Kern die Giftwirkung steigert. Es war nicht gut denkbar, daß im vorliegenden Falle im Gegenteile eine Abschwächung der Wirkung durch Brom als solches bedingt sei. Unter Berücksichtigung des Umstandes, daß in der Auwersschen Base gerade die reaktionsfähigen Stellen, die p- und o-Stelle zum Hydroxyl besetzt sind, suchte ich nach weiteren Körpern von analoger Struktur. Ich

<sup>1)</sup> Hofmeisters Beitr., Bd. III, S. 365 ff. [1902].

ging vom Thymolalkohol aus, bromierte ihn, um zu einem in der o-Stellung bromsubstituierten Thymotinpiperidid zu gelangen, was zunächst nicht zum Ziele führte. Ebenso wenig gelang es mir, ausgehend von dem nach dem Manasseschen Verfahren aus p-Kresol gewonnenen Homosaligenin, zu einer analogen Base zu gelangen. Zum Ziele führte mich folgender Weg: Ich stellte nach P. Dannenberg<sup>1)</sup> durch Einwirken von einem Molekül Brom auf Thymol in Eisessig das p-Bromthymol dar; dieses reagiert schon bei Zimmertemperatur — wenn auch langsam — mit Formaldehyd und Piperidin unter Bildung von Monobromthymotinpiperidid. Sp. 59°. Diese Base zeigt ebenso wenig wie Dibromokresylpiperidid die krampferregende Wirkung des Piperidins, obwohl hier die eine der reaktionsfähigsten Stellen nicht mit Brom, sondern mit Isopropyl besetzt ist.

Aus dem hier Festgestellten folgt, daß ein Ersatz der in o- und p-Stellung zum Phenolhydroxyl stehenden H-Atome durch gewisse Atome oder Radikale bestimmend ist auf das Eintreten der physiologischen Wirkung dieser Körperklasse. Es ist also nicht ausschließlich die Hydroxylgruppe am Benzolring, welche gleichsam als «Träger» der physiologischen Wirkung des an ihn geketteten Piperidins fungiert, wie ich früher<sup>2)</sup> auf Grund der damals ermittelten Tatsachen annahm. Es erklärt sich nunmehr auch das abweichende pharmakologische Verhalten der eingangs besprochenen Base aus Thymolalkohol und Piperidin, in welcher ebenfalls die in o- und p-Stellung zur OH befindlichen H-Atome durch  $\text{CH}_2\text{OH}$  bzw.  $\text{C}_3\text{H}_7$  ersetzt sind.

Auch bezüglich ihres Schicksals im Tierkörper läßt sich aus dem verschiedenen Bau der untersuchten Basen eine Regel ableiten, nämlich: Nur diejenigen Kondensationsprodukte aus Piperidin und Phenolen mittels Formaldehyd, welche noch eine o- oder p-Stelle am Benzolring disponibel haben, erfahren im Organismus eine Methylierung. Mit anderen Worten: Nur die physiologisch wirksamen werden

<sup>1)</sup> l. c.

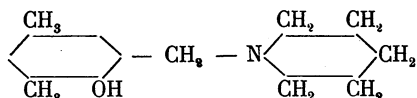
<sup>2)</sup> l. c. S. 301.

methyliert, eine Beziehung, die ich bereits in meiner früheren Mitteilung auf Grund des abweichenden pharmakologischen Verhaltens der Kondensationsprodukte aus Piperidin mit  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthol hervorhob. Es wird weiter unten auf diesen Punkt noch zurückzukommen sein.

In meiner mehrfach zitierten Abhandlung habe ich die Annahme gemacht, daß die Methylsynthese derart erfolgt, daß an den Stickstoff sich Methylalkohol anlagert, dessen OH-Gruppe mit der COOH der Glykuronsäure reagiert. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung weisen auf eine andere Möglichkeit hin, nämlich die, daß die Methylierung nicht am Stickstoff, sondern an der noch freien o- bzw. p-Stellung zum Hydroxyl erfolge, wobei die Entstehung isomerer methylierter Basen in Frage käme. Ich bin in der Lage, diese Möglichkeit auszuschließen.

Die von mir als Spaltungsprodukte nach Eingabe von p- und o-Thymotinpiperidid, p-Kresylpiperidid, Carvacrylpiperidid gewonnenen Basen zeigen am Kaninchen noch die typische Piperidinwirkung, wenn man sie in der doppelten Menge der nicht methylierten ursprünglichen Base verabreicht. Diejenigen Basen, in denen die p- und o-Stellung zur OH besetzt ist, lassen selbst in noch größeren Dosen die akute Piperidinwirkung vermissen.

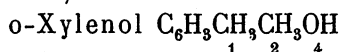
Ferner spricht gegen jene Möglichkeit noch eine Tatsache rein chemischer Natur. Das früher besprochene p-Kresylpiperidid (Sp. 45°) geht im Organismus ebenfalls eine Methylierung ein, und es entsteht eine neue Base mit etwas höherem Schmelzpunkt (46°). Hätte die so entstandene Base die Methylgruppe am Benzolring, so käme ihr nebenstehende Konstitution zu, da nach den vorliegenden Erfahrungen die Methylierung in o-Stellung zur OH-Gruppe



erfolgen müßte. Ein so zusammengesetzter Körper müßte sich nun leicht durch Kondensation eines der sechs möglichen isomeren Xylenole  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2\text{OH}$  mit Piperidin und Formaldehyd

darstellen lassen. In Frage kommt das bei  $26^{\circ}$  schmelzende Metaxylenol von der Konstitution  $\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_3\text{CH}_3\text{OH}$ . Dieses  
 $\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_3\text{CH}_3\text{OH}$   
 $\text{1} \quad \text{3} \quad \text{4}$   
 Metaxylenol lagert nach den Untersuchungen von Manasse<sup>1)</sup> leicht Formaldehyd in o-Stellung an, unter Bildung eines Oxyalkoholes; nach meinen Versuchen reagiert es auch mit Formaldehyd und Piperidin; doch ist das entstehende Kondensationsprodukt flüssig und demnach nicht identisch mit dem nach Darreichung von p-Kresylpiperidid entstehenden isomeren kristallinischen.

Aus dem bei  $62,5^{\circ}$  schmelzenden



gelang es mir, ein schön kristallisierendes Kondensationsprodukt (Sp.  $85^{\circ}$ ) zu gewinnen, das entsprechend seiner Darstellung noch eine o-Stellung zur OH disponibel hatte, dementsprechend die akute Piperidinwirkung in vollem Umfange zeigte und im Organismus ebenfalls die Methylierung einging. Das schön kristallisierte Platinat des Spaltungsprodukts enthielt 22,31% Pt gegenüber 22,85% der ursprünglichen Base.

Man kann kaum den hier mitgeteilten Tatsachen eine andere Deutung geben als folgende: Es ist dem Organismus nicht möglich, an die reaktionsfähige Stelle des Benzolringes aus sich heraus eine Gruppe zu setzen, die seine Reaktionsfähigkeit mit den nervösen Apparaten aufhebt; daher greift er zur Methylierung am Stickstoff und lagert an das freie Hydroxyl die Glykuronsäure an, wodurch in der Tat eine physiologisch indifferente Verbindung entsteht, wie ich früher<sup>2)</sup> gezeigt habe.

Es sind nun allerdings genug Fälle bekannt, wo im Organismus an einer Stelle des Benzolringes der Angriff erfolgt ist; dies fand jedoch statt in Form der Oxydation und nachfolgender Paarung mit Glykuronsäure bzw. Ätherschwefelsäure. Eine solche Oxydation habe ich unlängst beim m-Cymol<sup>3)</sup> nachgewiesen, welches den Organismus im Gegensatze zum

<sup>1)</sup> l. c. S. 3844.

<sup>2)</sup> l. c. S. 298.

<sup>3)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XXXVI, H. 5 u. 6.

p-Cymol als gepaarte Glykuronsäure verläßt. Lehmann und Kossel<sup>1)</sup> fanden, daß Phenetol  $C_6H_5OC_2H_5$  im Organismus oxydiert wird zu p-Oxyphenetol  $C_6H_4 \begin{matrix} \nearrow OC_2H_5 \\ \searrow OH \end{matrix}$  und als «Chinäthonsäure» im Harne erscheint. In analoger Weise geht nach meinen Versuchen Nerolin, der Methyläther des  $\beta$ -Naphthols, über in ein Hydroxylderivat, das mit Glykuronsäure gepaart ist. Durch das Bleiverfahren gewann ich die freie Säure (Sp. 120°), bei der die Paarung unter Wasseraustritt erfolgt.

0,1848 g : 0,3918  $CO_2$ , 0,1848  $H_2O$ .

Gefunden:

C = 58,28 %, H = 5,14 %

Berechnet für  $C_{17}H_{18}O_8$

C = 57,82 %, H = 5,95 %

In allen diesen Fällen handelt es sich jedoch um Körper, die nicht bereits eine freie Hydroxylgruppe haben.

Anders liegt die Sache aber im Falle der Kondensationsprodukte aus Piperidin und Phenolen, wo bereits eine der Paarung zugängliche OH-Gruppe vorhanden ist, bzw. sich leicht regeneriert, wenn wir die früher angenommene Struktur der Basen  $\begin{matrix} O \\ \diagup \quad \diagdown \\ C \quad N \end{matrix}$  beibehalten. Hier müßte der Organismus noch eine zweite Hydroxylgruppe schaffen, um in der Lage zu sein, an sie eine indifferente Gruppe aus seinem Bestande anzulagern. Es wäre aber noch sehr die Frage, ob der Organismus imstande ist, an zwei Hydroxylgruppen gleichzeitig etwa das Molekül der Glykuronsäure anzugliedern. Ich habe kürzlich<sup>2)</sup> im Verein mit E. Fromm und P. Clemens bezüglich des Camphens wahrscheinlich gemacht, daß es im Organismus in Camphenglykol verwandelt wird und daß aus diesem: Camphenglykolmonoglykuronsäure entsteht, sodaß also hier der Organismus von zwei ihm gebotenen Hydroxylgruppen nur eine benutzt, um an dieselbe Glykuronsäure zu paaren.

Die oben als p- und o-Thymotinipiperidid bezeichneten Basen liefern im Harn nach der Eingabe ein neutral reagierendes Stoffwechselprodukt, dessen wässerige Lösung daher mit

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XIII.

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XXXVII, S. 196.



basischem Bleiacetat nicht gefällt wird. Aus dem alkalisch reagierenden Harne läßt sich infolgedessen durch das Bleiverfahren die gepaarte Verbindung nicht isolieren. Der im Harne durch basisches Bleiacetat erzeugte Niederschlag enthält dementsprechend keine nach dem Kochen mit Mineralsäure reduzierende Substanz.

Ein ganz anderes Verhalten zeigen Harne von Tieren, denen die oben als physiologisch unwirksam bezeichneten Basen eingegeben werden. Hier finden sich die gepaarten Verbindungen in reichlicher Menge in dem durch basisches Bleiacetat erzeugten Niederschlage, und es gelingt zumeist leicht, die gepaarte Verbindung als Kalisalz zu isolieren. Ein solches Verhalten zeigt die von Auwers und Büttner dargestellte Base, ferner eine Base, die sich nur dadurch vom p-Thymotinpiperidid unterscheidet, daß in der noch freien Orthostellung zum Hydroxyl ein Atom Brom sich befindet. Ich stellte diese Base her, indem ich vom Thymolalkohol — durch Einwirkung von Brom auf Thymotinpiperidid entsteht das Bromderivat nicht — ausging, diesen mit zwei Atomen Brom behandelte, wobei ein Brom in Orthostellung zur OH tritt, während das andere die OH der  $\text{CH}_2\text{OH}$  ersetzt, und dann analog dem von Auwers und Büttner im Falle des Saligenins mit Erfolg angewandten Verfahren das Piperidinderivat gewann.

#### o-Bromthymotinpiperidid Sp. 76°.

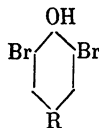
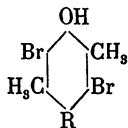
0,3525 g Substanz : 0,195 AgBr.

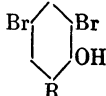
$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NOBr}$ . Berechnet: Br 24,54, Gefunden: Br 23,53.

Diese Base liefert ebenso wie die aus p-Monobromthymol, Formaldehyd, Piperidin (cf. oben) gewonnene ein Stoffwechselprodukt, welches durch das Bleiverfahren als Kalisalz isoliert werden kann.

In letzter Zeit lagen mir noch zwei im Laboratorium von Prof. Auwers dargestellte bromhaltige Basen vor:

1. Das Piperidinderivat<sup>1)</sup> des p-Tribromid aus p-Xylenol (Sp. 91<sup>o</sup>) oder Di-Br-p-oxypseudo-cumylbromid und 2. das Piperidinderivat<sup>2)</sup> des Tribrom-p-Kresol (Sp. 182<sup>o</sup>) oder Di-Br-Kresyl-Piperidid



Die erstere Base erwies sich selbst in Mengen von 0,05 g einer weißen Maus injiziert als unwirksam, die zweite zeigte eine ebenso starke Wirkung wie Thymotinpiperidid beim Vergleiche molekularer Mengen. Die Dosis 0,01 g, welche 0,0024 g Piperidin (Mol. 349 : 85) enthält, war nahezu ebenso giftig wie 0,01 g Thymotinpiperidid mit 0,0034 g Piperidin (Mol. 247 : 85). Diese Tatsache ist darum bemerkenswert, weil die bereits oben besprochene Auwerssche Base aus  Saligenin vollkommen wirkungslos ist.

Bei beiden Basen sind die Metastellungen zum Hydroxyl frei, doch unterscheiden sie sich durch die Lage dieser freien Metastellungen zum Piperidinmethylenreste. Nur wenn beide freien Metastellungen dem Piperidinmethylenreste benachbart sind, bleibt die physiologische Wirkung des Piperidins erhalten.

Beim Kaninchen machte ich allerdings eine abweichende Beobachtung; hier zeigte die für die Maus giftige Base keinerlei akute Wirkung. Der nach der Darreichung gelassene Harn hätte nach dem oben Mitgeteilten eine gepaarte Verbindung nach dem Bleiverfahren ergeben sollen; dies war jedoch nicht der Fall. Wenn ich den unbehandelten Harn der Tiere mit Mineralsäure zersetzte, so zeigte sich ebenfalls keine reduzierende Wirkung. Äther entzog der alkalisch gemachten Flüssigkeit keine nennenswerten basischen Stoffe. Ich bin geneigt, dieses abweichende Verhalten der Base im Kaninchenorganismus

<sup>1)</sup> Auwers u. Marwedel, Berichte d. deutsch. chem. Ges., Bd. 28, S. 2902.

<sup>2)</sup> Beschrieben ist z. Z. nur das entsprechende Pyridinderivat: Berichte d. deutsch. chem. Ges., Bd. 36, Heft 9, S. 1884 (1903).

mit der äußerst schweren Löslichkeit der Base auch in Fett in Zusammenhang zu bringen, wodurch ihre Resorption erschwert werden dürfte.

Ich habe früher angenommen, daß die neutrale Reaktion des nach Eingabe von Thymotinpiperidid gewonnenen Stoffwechselproduktes darauf beruht, daß die COOH-Gruppe der Glykuronsäure mit dem Hydroxyl des sich an den Stickstoff des Piperidins anlagernden Methylalkohols Wasser abspaltet, wodurch die Reaktion des Körpers neutral wird. Dem gegenüber war der Einwand zulässig, daß die neutrale Reaktion der entstehenden Harnverbindung daher rühren dürfte, daß durch den Übergang in die quaternäre Ammoniumverbindung die Basizität des ursprünglichen Körpers so zugenommen habe, daß der saure Charakter des anderen Bestandteiles neutralisiert worden sei. Auch im Falle daß sich dieses Argument als zutreffend erwies, konnte die oben mitgeteilte Beobachtung, wonach die physiologisch unwirksamen Basen gepaarte Verbindungen von saurem Charakter liefern, nur so gedeutet werden, daß hier keine weitere Veränderung am N des Piperidins erfolgt ist, vorausgesetzt, daß die Basizität der physiologisch unwirksamen Basen keine andere war, verglichen mit den wirksamen.

Dementsprechend bedurfte es besonderer Untersuchungen, um zu entscheiden, ob die Basizität beider Gruppen von Basen die gleiche sei.

Ich habe durch Titration der in verdünntem Alkohol gelösten Basen mit Zehntel-Normalschwefelsäure bzw. Salzsäure folgende Werte ermittelt:

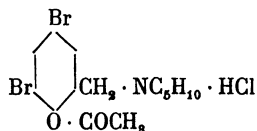
Base I. $C_{16}H_{25}NO$		Spaltungsprodukt der Harn- verbindung	
0,516 : 25,8 ccm $n/_{10}$ Schwefelsäure		0,196 : 10,5 ccm $n/_{10}$ Schwefelsäure	
0,139 : 6,2 > $n/_{10}$ Salzsäure			
Base $C_{16}H_{24}NOBr$			
0,313 : 11,2 ccm $n/_{10}$ Schwefelsäure.			

Bezogen auf 0,1 g Base I, für die sich berechnen: 4,0 ccm  $n/_{10}$  Schwefelsäure, unter der Voraussetzung, daß ein Molekül Base ein Molekül Säure neutralisiert, ergibt sich:

5,0 resp. 4,4 ccm      5,6 ccm      4,6 ccm.

Die gefundenen Werte kommen einander so nahe, daß die Annahme ausgeschlossen erscheint, es handle sich bei dem neutral reagierenden Stoffwechselprodukte von Thymotinpiperidid um einfache Neutralisation der sauren und der basischen Komponente.

Freilich entsprechen diese Versuche nicht genau den bei der Harnverbindung vorliegenden Verhältnissen, da ja hier die Hydroxylgruppe durch die Anlagerung der Aldehydgruppe der Glykuronsäure nicht mehr frei ist; es entsteht die Frage, ob nicht dieser Umstand als solcher die Basizität des Körpers modifizieren könne. In dieser Hinsicht haben einige beim Dibrom-o-Kresylpiperidid gemachte Beobachtungen ein Interesse. Winternitz<sup>1)</sup> hat diese Base acetyliert und benzoylet und ein in heißem Wasser lösliches salzsaures und bromwasserstoffsäures Salz des Acetates dargestellt und aus diesen Salzen die acetylierte Base wiedergewonnen.



Da nun im Falle der physiologisch unwirksamen Basen sauer reagierende Glykuronsäurederivate gebildet werden, so ist dies so zu deuten, daß die Stellung des sauren Restes am Phenolhydroxyl einen anderen Einfluß äußert als die Salzsäure. Die Anlagerung der Glykuronsäure ans Phenolhydroxyl bedingt das Entstehen einer einbasischen Säure; im Falle des Stoffwechselproduktes nach Eingabe von p- und o-Thymotinpiperidid entsteht durch Wasserabspaltung des COOH der Glykuronsäure mit dem alkoholischen OH am Stickstoff eine neutrale Verbindung, nach Eingabe des Thymolalkoholpiperidids durch Anhydridbildung zweier Karboxylgruppen.

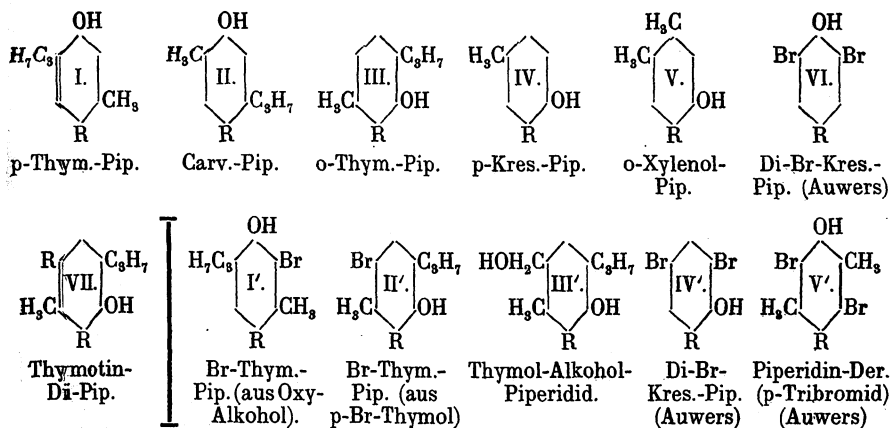
Hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen chemischer Konstitution der untersuchten Basen und ihrer physiologischen Wirkung ergeben sich aus dem Mitgeteilten bestimmte Beziehungen, die folgendermaßen auszudrücken sind:

<sup>1)</sup> l. c. S. 28.

Die Kondensationsprodukte aus Piperidin und Phenolen mittels Formaldehyd (bezw. aus den Oxyalkoholen nach Auwers) zeigen nur dann eine akute (Piperidin-)Wirkung, wenn die p-Stellung oder eine der beiden o-Stellungen zum Hydroxyl im Benzolkern frei ist. Die m-Stellung zum Hydroxyl hat nur dann Einfluß auf die physiologische Wirkung, wenn beide m-Stellungen unbesetzt und dem Methylenpiperidinreste benachbart sind, wofür allerdings bis jetzt nur dieser eine Fall vorliegen würde.

Daß es aber durchaus nicht gleichgültig ist, welcher Art die Atomkomplexe sind, welche in o- und p-Stellung zum Phenolhydroxyl stehen, zeigen Versuche, die ich mit einer Base anstellte, in welcher zwei Methylenpiperidinreste vorhanden sind. Ich gewann diese Base, indem ich auf o-Thymotin-piperidid in alkoholischer Lösung molekulare Mengen von Piperidin und Formaldehyd einwirken ließ. Die Base VII (Thymotindipiperidid) zeigt die Giftwirkung des Piperidins in vollem Umfange.

Folgende Reihen, deren erste I bis VII die physiologisch wirksamen Basen umfaßt, veranschaulichen die festgestellten Gesetzmäßigkeiten ( $R = CH_2 - NC_5H_{10}$ ).



Bezüglich der pathologisch-anatomischen Veränderungen bestehen bei beiden Reihen nur qualitative Verschiedenheiten; durch größere Dosen lassen sich bei den

Substanzen der zweiten Reihe I' bis V' nicht bloß die Darmerscheinungen am Warmblüter, sondern auch die bereits früher<sup>1)</sup> von mir geschilderten Wirkungen am Kaltblüter erzeugen, nämlich die auch beim Piperidin beobachtete schädigende Wirkung auf die roten Blutkörperchen und die curareartige Wirkung auf die peripheren Nerven.

Die hier gemachten Erfahrungen legten es nahe, zu untersuchen, wie der Eintritt von Brom die Wirkung der Phenole selbst und der aromatischen Karbonsäure beeinflusst. Bezüglich der chlor- und bromsubstituierten Phenole liegen bereits Beobachtungen vor, welche zeigen, daß mit dem Eintritt von Halogen die Schleimhaut reizenden Wirkungen zunehmen, was selbst beim Tribromphenol zutrifft, in welchem die drei reaktionsfähigen Stellen im Kern mit Brom besetzt sind; eine solche Eigenschaft soll dem Tribromsalol fehlen.

Ich habe feststellen können, daß die Giftwirkung der Salicylsäure durch Eintritt von ein bzw. zwei Atomen Brom in den Kern erheblich zunimmt. Ich gewann diese Derivate der Salicylsäure nach dem kürzlich von Comanducci und Marcello<sup>2)</sup> zur Bromierung der p-Oxybenzoesäure angegebenen Verfahren. Ich wählte die Salicylsäure, weil sie, wie ich oben mitteilte, eine stärkere Wirkung zeigt als die p-Verbindung. Bereits 0,013 g Salicylsäure hatte bei weißen Mäusen eine krampferregende Wirkung und führte nach ca. 2 Stunden den Tod herbei. Die entsprechenden Mengen der Mono- und di-Bromsalicylsäure, nämlich 0,021 bzw. 0,03 g töteten bereits in wenigen Minuten. Die Substitution von Brom in den Kern der aromatischen Karbonsäuren führt also eine Verstärkung der Wirkung herbei in analoger Weise, wie ich dies für die halogensubstituierten Benzoessäuren<sup>3)</sup> unlängst nachgewiesen habe.

Nachdem durch die im vorstehenden mitgeteilten Resultate der Nachweis erbracht ist, daß das pharmakologische Verhalten dieser Körperklasse durch die Konfiguration des mit dem Piperidinringe verbundenen Benzolringes bestimmt wird, lag es nahe, zu untersuchen, ob und in welcher Weise Veränderungen am Piperidinringe in pharmakologischer Hinsicht einen Einfluß äußern.

Es kamen nur solche Derivate des Piperidins in Betracht, in denen der Imidwasserstoff vorhanden ist, da es notwendig

<sup>1)</sup> l. c. S. 285.

<sup>2)</sup> Gaz. chim. ital., 33, I, 1903, zit. n. Chem. Zbl., 1903, Bd. I, Nr. 15, S. 876.

<sup>3)</sup> Hofmeisters Beiträge, Bd. III, Heft 7/8, S. 365 ff.

war, diese Körper in der früher beschriebenen Weise mit Phenolen unter Mitwirkung von Formaldehyd zu kondensieren.

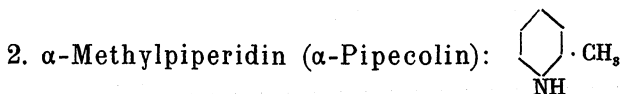
### 1. Iso- $\alpha$ , $\alpha'$ -Diphenylpiperidin.

Ich verdanke diese Base Herrn Prof. M. Scholtz in Greifswald, der vor einigen Jahren durch Reduktion des  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -Diphenylpyridins zwei stereoisomere  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -Diphenylpiperidine erhalten hat,<sup>1)</sup> deren eine bei 71° schmilzt, die andere ein schwach gelbliches, ziemlich dickflüssiges Öl darstellt. Nur die letztere, die Isoverbindung, lag mir in Mengen von einigen Gramm vor.

Beim Zusammenbringen molekularer Mengen mit Thymol und Formaldehyd in alkoholischer Lösung trat keine Erwärmung ein, nur geringe bei Zusatz von etwas Natronhydrat, ohne daß ein festes Kondensationsprodukt sich ausschied. Zu einem Resultate kam ich aber, als ich die Komponenten ohne Zusatz von Alkali am Rückflußkühler auf dem Wasserbade in verdünntem Alkohol gelöst reagieren ließ. Es schied sich beim Abkühlen des eine Stunde lang erwärmten Reaktionsgemisches eine feste Base ab, die bei 162° schmilzt und in chemischer Hinsicht sich den Kondensationsprodukten mit Piperidin analog verhält.

Versuche am Kaninchen zeigten, daß der neuen Base keine besonders heftigen Wirkungen zukommen; Dosen von 1 g wurden von mittelgroßen Tieren ohne akute Vergiftungserscheinungen vertragen.

Im Harn der Tiere erschienen gepaarte Glykuronsäuren, die aber kein basisches Bleisalz lieferten. Es dürfte also hier eine analoge Veränderung im Organismus erfolgt sein, wie bei dem Kondensationsprodukt von Thymol und Piperidin. Eine spontane Ausscheidung im sauren Harne findet nicht statt.



Zur Darstellung des Pipicolins gewann ich zunächst aus käuflichem  $\alpha$ -Picolin durch fraktionierte Destillation den bei

<sup>1)</sup> Berichte d. deutsch. Chem. Ges., Bd. 34, S. 1616 (1901).

128—131° übergehenden Anteil und unterwarf diesen der Reduktion mit Natrium und Alkohol in der von Ladenburg<sup>1)</sup> angegebenen Weise. Das so erhaltene Pipecolin ging nach mehrmaligem Fraktionieren — zuletzt über metallischem Natrium — zwischen 118 und 120° über.

Über die physiologische Wirkung des  $\alpha$ -Pipecolins liegen bereits Untersuchungen vor, namentlich seitens R. und E. Wolffenstein,<sup>2)</sup> welche fanden, daß es giftiger wirkt als Piperidin; während von letzterem 0,5 pro Kilogramm Kaninchen tödlich ist, genügt von  $\alpha$ -Pipecolin bereits 0,3 pro Kilogramm. Das von mir dargestellte Präparat zeigte ein gleiches Verhalten. Da ich bereits früher mit Lösungen neutraler Salze des Piperidins Versuche an weißen Mäusen angestellt<sup>3)</sup> habe, prüfte ich auch das Verhalten des  $\alpha$ -Pipecolins bei diesen Tieren. Es wurden Lösungen unter Berücksichtigung der molekularen Unterschiede der Basen hergestellt, welche demnach 2,1 bzw. 2,5% der Basen enthielten. Von diesen Lösungen erhielten zwei weiße Mäuse (à 12 g) je 0,2 ccm subkutan, also 4,2 bzw. 5 mg. In beiden Fällen traten Krämpfe anfallsweise ein, jedoch bei Piperidin in geringerer Intensität; bald ließen sie hier nach und das Tier blieb am Leben. Im Falle des  $\alpha$ -Pipecolins trat 10 Minuten nach der Injektion der Tod ein.

Über das Schicksal des  $\alpha$ -Pipecolins im Organismus liegen bisher keine Untersuchungen vor. Betreffs des  $\alpha$ -Picolins liegen Versuche an Kaninchen von R. Cohn<sup>4)</sup> vor, welcher nachwies, daß ein Teil unverändert ausgeschieden wird, während ein anderer Teil eine Oxydation des Methyls zu Karboxyl erfährt und als  $\alpha$ -Pyridinkarbonsäure gepaart mit Glykokoll ausgeschieden wird.

Die dem  $\alpha$ -Pipecolin entsprechende Piperidinkarbonsäure läßt sich durch Oxydation des  $\alpha$ -Pipecolins nicht darstellen; dagegen hat sie A. Ladenburg<sup>5)</sup> durch Reduktion

<sup>1)</sup> Liebigs Annalen, Bd. 247, S. 51.

<sup>2)</sup> Berichte der deutsch. Chem. Ges., Bd. 34, S. 2408 (1901).

<sup>3)</sup> Arch. Internat. de Pharmacodyn. et Th., Bd. 8, S. 503 (1901).

<sup>4)</sup> Arch. f. experim. Pharm. u. Path., Bd. 18, S. 121 ff. (1894).

<sup>5)</sup> Berichte d. deutsch. Chem. Ges., Bd. 24 (1891).



der Pyridinkarbonsäure gewonnen und zwar als Chlorhydrat isoliert, welches bei  $264^{\circ}$  schmilzt. Da dieses Chlorhydrat in absolutem Alkohol löslich ist, bin ich, um festzustellen, ob nach Darreichung von  $\alpha$ -Pipicolin im Harn der Tiere Piperidinkarbonsäure auftritt, derart verfahren, daß ich den zunächst mit Ammoniak erwärmten und dann kalt filtrierten Harn mit Salzsäure versetzte. Der entstehende Niederschlag war stets spärlich; er wurde abfiltriert, mit Alkohol aufgenommen und wieder nach Entfernen des Alkohols mit HCl gefällt. Es schieden sich nur geringe Mengen amorpher Substanz aus. Nur in einem Falle, wo das Kaninchen zwei Stunden nach Eingabe einer größeren Dosis  $\alpha$ -Pipicolin (1 g) zugrunde ging, konnte durch das genannte Verfahren eine größere Menge einer weißen Substanz isoliert werden, die den Sp.  $262^{\circ}$  zeigte und demnach das Chlorhydrat der Piperidinkarbonsäure darstellt.

Da erfahrungsgemäß Stoffe, welche einer Paarung im Organismus fähig sind, nur dann unverändert im Harn erscheinen, wenn das Material in großer Dosis eingeführt wird, so habe ich den nach Fütterung von  $\alpha$ -Pipicolin erhaltenen Harn auf eine stattgefundene Paarung mit Glykokoll verarbeitet. Der angesäuerte Harn wurde wiederholt mit Äther ausgeschüttelt; der nach dem Abdestillieren des Äthers erhaltene Rückstand ließ sich nicht zum Kristallisieren bringen. Ich machte daher einen Spaltungsversuch, indem ich den Rückstand 5 Stunden mit heißgesättigtem Barytwasser am Rückflußkühler kochte. Hiernach wurde der überschüssige Baryt durch  $\text{CO}_2$  entfernt und das eingeeengte Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure so lange versetzt, bis aller Baryt entfernt war, und dann zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in Alkohol aufgenommen; auf Zusatz von Wasser schied sich nichts aus, dagegen nach dem Verjagen des Alkohols auf Zusatz von Salzsäure. Auch die so erhaltene abgespaltene Säure zeigte das Verhalten der Piperidinkarbonsäure. Die von Ladenburg beschriebene Piperidinkarbonsäure ist nämlich in Wasser und heißem Alkohol löslich, während das Chlorhydrat nur in Alkohol löslich ist. Es ist hiernach anzunehmen, daß  $\alpha$ -Pipicolin, soweit es nicht vollständig oxydiert wird, in Piperidinkarbon-

säure im Organismus übergeht, die sich zum größten Teile mit Glykokoll paart.

### 3. Thymotin- $\alpha$ -Methylpiperidid und Carvacryl- $\alpha$ -Methylpiperidid.

Wenn ich molekulare Mengen von  $\alpha$ -Methylpiperidin, Thymol und Formaldehyd in alkoholischer Lösung zusammenbrachte, so erfolgte eine kaum merkliche Erwärmung des Reaktionsgemisches; nach längerem Stehen trat dunkle Färbung ein, ohne daß sich eine kristallinische Ausscheidung bemerkbar machte. Zusatz von Natronhydrat, das sich mir im Falle des Piperidins besonders geeignet erwiesen hatte, war hier ohne günstigen Einfluß auf die Kondensation. Dagegen führte Kalihydrat zum Ziele. Wenn man eine solche Verdünnung des Alkohols wählt, daß die Komponenten eben noch in Lösung bleiben, und dann das Gemisch in verschlossenem Kolben sich selbst überläßt, so hat sich am nächsten Tage bereits ein Teil des Kondensationsproduktes abgeschieden, besonders wenn man von vornherein eine kleine Menge des fertigen Produktes hinzufügt. Durch vorsichtigen Wasserzusatz läßt sich die Ausscheidung beträchtlich beschleunigen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol erhält man eine in durchsichtigen, derben, unregelmäßigen Würfeln kristallisierende Substanz, die den Sp.  $118^{\circ}$  zeigt. In derselben Weise erhielt ich aus dem isomeren Carvacrol mittels Formaldehyd und  $\alpha$ -Pipicolin eine in stumpfen Nadeln kristallisierende Substanz vom Sp.  $151^{\circ}$ . Die Substanzen waren stickstoffhaltig und zeigten das gleiche Verhalten wie die früher beschriebenen Basen von der Zusammensetzung  $C_5H_{10}N - CH_2 - R$ .

Das Platindoppelsalz des Thymotin- $\alpha$ -Methylpiperidids scheidet sich auch bei Verwendung von absolutem Alkohol nicht aus, ein Verhalten, welches auch das Platindoppelsalz des  $\alpha$ -Methylpiperidins zeigt. Hingegen schied sich das Platindoppelsalz der entsprechenden Carvacrol-Verbindung alsbald in flachen Nadeln aus.

0,06 g Substanz: 0,013 g Pt; 20,83% Pt.

Berechnet für  $(C_{17}H_{27}NOHCl)_2PtCl_4$ : 20,92%.

Die Analyse des Thymotin- $\alpha$ -Methylpiperidids ergab folgendes:

0,1956 g Substanz: 0,5675 g CO<sub>2</sub>, 0,1905 g H<sub>2</sub>O

0,2002 „ „ : 10,8 ccm N (19°, 766,5 mm).

Für C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO berechnet: C 78,16%, H 10,34%, N 5,36%

„ „ gefunden: „ 78,06%, „ 10,84%, „ 6,25%.

Am Kaninchen riefen Dosen von 0,6 g pro Kilo noch keine akuten Krampfwirkungen hervor, während von dem früher beschriebenen Thymotinpiperidid<sup>1)</sup> — das ein um CH<sub>2</sub> kleineres Molekül besitzt — 0,5 g pro Kilo sich als sicher tödlich erwiesen hatten. Immerhin trat die krampferregende Wirkung in größter Heftigkeit auf, als ich einem Kaninchen von 2 Kilo 1,5 g Thymotin- $\alpha$ -Methylpiperidid innerlich eingab; es ging dabei nach wenigen Minuten zugrunde.

Als erheblich differenter hinsichtlich der akuten Wirkung hat sich mir das isomere Carvacryl- $\alpha$ -Methylpiperidid erwiesen; hier erfolgte bereits nach Einfuhr von 0,4 g pro Kilo der Tod unter heftigen Krampfanfällen.

Bei fortgesetzter Darreichung des Carvacrolderivates habe ich ebenso wie bei der Piperidinverbindung<sup>2)</sup> das Eintreten von dünnen Stühlen beobachtet.

Die gleiche Verschiedenheit in der Intensität der Wirkung habe ich bei weißen Mäusen gleicher Größe (à 15 g) beobachtet. Während Thymotinpiperidid in einer Menge von 4,8 mg in ol. oliv. gelöst, subkutan injiziert binnen 40 Minuten unter heftigen Krämpfen tödlich wirkt, zeigte die entsprechende Dosis (5,2 mg) Thymotin- $\alpha$ -Methylpiperidid noch keine akute Wirkung; immerhin entwickelte sich hier ein zunehmender Schwächezustand, der 3 1/4 Stunden nach der Injektion zum Tode führte. Beim Carvacrolderivate trat unter den gleichen Symptomen der Tod bereits 1 1/2 Stunden nach der Injektion ein.

Aus dem Mitgeteilten ergibt sich, daß der Ersatz des Wasserstoffs der Imidgruppe des  $\alpha$ -Methylpiperidins durch den Thymylmethylenrest die Giftwirkung ebenso beträchtlich steigert als es im Falle des Thymotinpiperidids nachgewiesen ist<sup>3)</sup> und

<sup>1)</sup> l. c. S. 282.

<sup>2)</sup> l. c. S. 283.

Arch. Intern. de Pharmacodyna int., Bd. VIII, S. 503 (1901).

ferner, daß, während die Einführung eines Methyls in die  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoff die Giftigkeit des Piperidins steigert, die Einführung an der gleichen Stelle beim Thymotinpiperidid eine Verminderung der Giftwirkung bedingt. Weniger intensiv macht sich diese letztere Gesetzmäßigkeit beim Carvacrylpiperidid geltend. Da nun, wie ich oben nachgewiesen habe, für das Zustandekommen der akuten Wirkung dieser Basen neben dem freien Hydroxyl eine noch freie Ortho- oder Para-stelle notwendig ist, diese aber in beiden Fällen die Ortho-stellung ist, so kann die intensivere Wirkung des Carvacryl- $\alpha$ -Methylpiperidids nur durch die verschiedene Stellung der Methyl- und Isopropylgruppen im Molekül bedingt sein.

Bei längerer Darreichung der Thymol- und Carvacrol-Verbindung des  $\alpha$ -Pipicolins magerten die Kaninchen erheblich ab und zeigten bei der Sektion ähnliche Veränderungen, wie ich beim Thymotinpiperidid beschrieben habe.

Aus dem infolge Haferfütterung sauren Harne schied sich das Stoffwechselprodukt in keinem Falle aus; ich konnte leicht feststellen, daß es eine gepaarte Glykuronsäure ist, die aber keine sauren Eigenschaften besitzt und demnach auch nicht über das Bleisalz isoliert werden konnte.

Ich habe mich daher auf die Isolierung der Spaltungsprodukte der gepaarten Verbindungen beschränkt, die in der früher beschriebenen Weise gewonnen wurden.

Das Spaltungsprodukt der nach Einfuhr von Thymotin- $\alpha$ -Methylpiperidid entstehenden Verbindung kristallisiert nach der Reinigung mit Tierkohle in glänzenden, in Drusen angeordneten Nadelchen, die bei  $116^{\circ}$  schmelzen.

0,2004 g Substanz: 0,1915 g  $H_2O$ , 0,5774 g  $CO_2$

0,2020 " " : 10,6 ccm N ( $17,5^{\circ}$ , 766,0 mm).

Für  $C_{18}H_{29}NO$  berechnet: C 78,55%, H 10,55%, N 5,09%

gefunden: " 78,58%, " 10,64%, " 6,12%.

Die Zahlen weisen auf eine um  $CH_2$  in ihrer Zusammensetzung größere Base hin.

Entsprechend dem oben mitgeteilten Verhalten des  $\alpha$ -Pipicolins im Tierkörper war daran zu denken, daß im Organismus

auch bei Einführung des Thymotin- $\alpha$ -Methylpiperidids eine Oxydation des in der  $\alpha$ -Stellung zum N befindlichen Methyl eintreten könne. Bei der Spaltung der so entstehenden Dikarbonsäure müßte ohne Zweifel die COOH-Gruppe abgespalten werden und nichts anderes entstehen als Thymotinpiperidid. Von diesem unterscheidet sich aber die neue Base in mehrfacher Hinsicht: dem Schmelzpunkt, Löslichkeit des Platindoppelsalzes; einem Kaninchen mit saurem Harne eingegeben, erzeugte sie nicht das direkt sich ausscheidende Stoffwechselprodukt des Thymotinpiperidids.

Ihre physiologische Wirkung ist schwächer als die von Thymotin- $\alpha$ -Methylpiperidid. Nach Injektion von 5,5 mg starb eine weiße Maus erst nach 4 Stunden.

Thymotin- $\alpha$ -Methylpiperidid wird also im Organismus in gleicher Weise verändert wie Thymotinpiperidid; es lagert sich an den N Methylalkohol an, und das COOH der Glykuronsäure spaltet mit dem OH Wasser ab, sodaß eine neutrale Verbindung entsteht.

Ein gleiches Verhalten zeigt die entsprechende Carvacrol-Verbindung. Auch das nach ihrer Darreichung erhaltene Spaltungsprodukt war weniger giftig. Nach Injektion von 5,5 mg der Base trat der Tod nach 2 Stunden ein, während das ursprüngliche Produkt schon in  $1\frac{1}{2}$  Stunden tödlich wirkte.

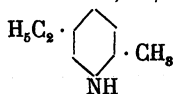
Also auch die Methylderivate des Thymol- und Carvacrol- $\alpha$ -Methylpiperidids zeigen analoge Unterschiede wie die ursprünglichen Basen.

Das Platindoppelsalz des Spaltungsproduktes der Carvacrol-Verbindung kristallisiert ebenfalls, wenn auch langsamer als das der ursprünglichen Base.

0,061 g Substanz: 0,0125 g Pt; Pt = 20,49%.

Berechnet für  $(C_{18}H_{20}NOHCl)_2PtCl_4$ : Pt = 20,31%.

#### 4. Thymotincopellidid:



Zur Darstellung des Copellidins ging ich aus vom käuflichen Aldehydkollidin und reduzierte es zum Hexahydrokollidin,<sup>1)</sup> das bei 162—164° siedet.

<sup>1)</sup> Dürkopf, Annalen d. Chem., Bd. 247, S. 90.

In Gegenwart von Kalihydrat tritt die Kondensation mit Thymol und Formaldehyd ein. Ich erhielt eine Base, die bei 115° schmilzt.

An Kaninchen verfüttert, geht sie gleichfalls in ein neutrales Glykuronsäurederivat über. Thymotincopellidid ist noch weniger giftig als die entsprechende Pipecolinverbindung, während Copellidin selbst das  $\alpha$ -Methylpiperidin um das Dreifache übertrifft, wie die Versuche von Wolffenstein<sup>1)</sup> zeigen.

Größere Dosen bewirken bei Kaninchen dünnen Stuhl, sodaß ich Versuche mit subkutaner Injektion bei Mäusen anstellte.

Hier zeigte sich, daß nach Injektion von 5,7 mg Thymotincopellidid keine akute Wirkung eintrat; erst nach 21 Stunden starb das Tier unter zunehmender Mattigkeit.

Das entsprechende Spaltungsprodukt äußerte in einer Dosis von 6,0 mg injiziert auch am Tage darauf noch keine Wirkung. Von Thymotincopellidid zeigte erst die doppelte Dosis, nämlich 11,5 mg, akute Krampfwirkung.

Es ergibt sich also auch im Falle des Copellidins die Regel, daß der Ersatz des H der Imidgruppe durch den Thymolmethylenrest die Erhöhung der Toxizität durch Einführung von Methylgruppen in den Piperidinring nicht nur nicht zustande kommen läßt, sondern das Gegenteil bewirkt.

##### 5. Dibromkresyl- $\alpha$ -Methylpiperidid.

Diese Base gewann ich nach dem Verfahren von Auwers und Büttner, indem ich Dibrom-o-Kresylbromid mit 2 Molekülen Pipecolin reagieren ließ. Es schied sich bromwasserstoffsäures Pipecolin ab und die Base blieb in Lösung; sie kristallisiert nicht. Sie ist noch weit weniger giftig als die zuletzt behandelten Basen. Im Harne tritt eine saure Glykuronsäureverbindung auf, ebenso wie bei der entsprechenden Piperidinverbindung.

Es geht hieraus hervor, daß auch für die höher alkylierten Piperidinbasen das Gesetz gilt, daß nur die eine freie o- oder p-Stellung zum Phenolhydroxyl enthaltenden im Organismns wirksam sind und eine Methylierung erfahren.

<sup>1)</sup> l. c.

In folgender Tabelle sind die Unterschiede in der Toxizität der hier behandelten Basen übersichtlich zusammengestellt.

Base	Dosis in mg	Zeit bis zum Tode	Gewicht der Maus in g
Piperidin . . . . .	4,2	Erholung	12
$\alpha$ -Pipecolin . . . . .	5,0	† nach 10 Min.	12
Thymotinpiperidid . . . . .	4,8	† > 40 >	15
Thymotin- $\alpha$ -Methylpiperidid . . . . .	5,2	† > 3 St. 15 M.	15
Sein Methylderivat . . . . .	5,5	† > 4 > — >	15
Carvacryl- $\alpha$ -Methylpiperidid . . . . .	5,2	† > 1 > 30 >	15
Sein Methylderivat . . . . .	5,5	† > 2 > — >	15
Thymotincopellidid . . . . .	5,7	† > 21 > — >	15
Sein Methylderivat . . . . .	6,0	† > 41 > — >	15
Dibromkresyl- $\alpha$ -Methylpiperidid . . . . .	15,0	ohne Wirkung	15

Nur einige der im obigen behandelten Basen liefern nach der Darreichung am Kaninchen mit saurem Futter spontan im sauren Harne sich ausscheidende Stoffwechselprodukte; es sind das diejenigen, welche gleichzeitig mit der Glykuronsäurepaarung eine Methylierung erfahren, sodaß neutrale Verbindungen entstehen. Aber auch von diesen scheiden sich einige im sauren Harne nicht ab. Auch beim Einengen des Harnes hatte ich keinen Erfolg. Es bedingt dies offenbar die allzuleichte Löslichkeit dieser Verbindungen.

Ich habe in solchen Harnen wiederholt bei weiterem Konzentrieren Kristalle sich abscheiden sehen, die aber als anorganisch sich erwiesen. Sie enthielten u. a. Kalk und reichlich Kieselsäure. Das Auftreten von Kieselsäure bei mit Hafer genährten Tieren ist nicht auffällig, da gerade Hafer reichliche Mengen Kieselsäure enthält. So schwankt je nach der Bodenbeschaffenheit der Gehalt der Haferasche<sup>1)</sup> an  $\text{SiO}_2$  von 28,96% bis 44,56%, an  $\text{P}_2\text{O}_5$  von 20,61% bis 32,13%, während  $\text{K}_2\text{O}$  und  $\text{Na}_2\text{O}$  in Mengen von 16,2% bis 26,21% bzw. 0,37% bis 2,34% darin enthalten sind. Umgekehrt enthält

<sup>1)</sup> E. Wolff, Aschenanalysen, T. II, S. 15.

die Asche der Mohrrübenwurzel viel Kalium und Natrium und nur 1,35%  $\text{SiO}_2$ . Diese Verhältnisse bedingen hauptsächlich die Verschiedenheit der Reaktion des Harnes bei Fütterung mit Hafer und Rüben.

Für mich war es von Interesse, festzustellen, ob es im Falle der Haferfütterung auch der Gehalt an anorganischen Säuren ist, der die spontane Ausscheidung der Harnverbindungen in meinen Versuchen bedingte. Ich bediente mich der «Weiske»-schen Nahrung, welche in der Weise bereitet wird, daß 50 g Olivenöl, 820 g Stärke, 100 g Zucker, 30 g Asche und etwas  $\text{ClNa}$  gemischt und bei  $45^\circ$  getrocknet wird. Zur Herstellung der Haferasche veraschte ich 300 g lufttrocknen Hafer und erhielt 8,7 g Asche, die ich in der angegebenen Weise mit den Nährstoffen mischte. Die Nahrung wurde von den Tieren, die mehrere Tage hindurch gefastet hatten, gerne gefressen. Nach einer Woche war der Harn stark sauer und Darreichung von Thymotinpiperidid bewirkte Ausscheidung der gepaarten und methylierten Verbindung im Harne in gleicher Weise, wie bei gewöhnlicher Haferdiät. Es sind demnach die mit dem Hafer dargereichten anorganischen Stoffe ausreichend, um die Ausscheidung der Verbindung im Harne herbeizuführen.

Bei Harnen, welche gepaarte Glykuronsäuren enthalten, habe ich wiederholt die Beobachtung gemacht, daß Fäulnis diese Körper so vollständig zerstört, daß auch das Paarungsprodukt nicht mehr nachweisbar ist. Ich hielt es umsomehr für wünschenswert, festzustellen, in welcher Weise Fäulnis auf gepaarte Verbindungen zerstörend einwirkt, als bei Untersuchungen, die ich in Gemeinschaft mit E. Fromm<sup>1)</sup> über die Oxydation der Sabinolglykuronsäure mittels Kaliumpermanganat angestellt habe, das auffällige Ergebnis resultierte, daß von dieser Verbindung keineswegs der Glykuronsäurerest sich wegoxydieren und also auch nicht Tanacetogendikarbonsäure sich auf diese Weise erhalten läßt, während man diese Säure mit Leichtigkeit aus Sabinol mittels Kaliumpermanganat erhält. Ferner erscheint die Frage vom Standpunkt des gerichtlichen Chemikers von nicht geringem Interesse, ob nach eingetretener Fäulnis

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XXXIII, S. 587.



einer Leiche solche Substanzen chemisch noch nachweisbar sind, welche einer Paarung im Organismus fähig sind.

Wenn ich die wässrige Lösung der Glykuronsäureverbindung des Thymotinpiperidids mit in Fäulnis begriffener Muskelsubstanz eine Woche bei Zimmertemperatur stehen ließ, so war nach Ablauf dieser Zeit durch den Spaltungsversuch keine Spur der Base mehr nachweisbar. In Kontrollversuchen überzeugte ich mich, daß sowohl Thymotinpiperidid selbst wie dessen Methylderivat durch Fäulnis nicht zerstört werden.

Es geht hieraus hervor, daß bei dem zerstörenden Einfluß der Fäulnis auf gepaarte Verbindungen keine primäre Zerstörung des Glykuronsäurerestes erfolgt, sondern daß die Auflösung des Atomkomplexes in anderer, noch gänzlich unbekannter Weise erfolgt. Eine analoge Widerstandslosigkeit gepaarter Verbindungen gegenüber der Fäulnis habe ich auch bei Verbindungen der Kampherreihe beobachtet, worüber noch zu berichten sein wird.

---