XXI.

Ueber die pharmakologische Gruppe des Piperins.

Von

Prof. Dr. R. Buchheim.

Schon vor einigen Jahren habe ich darauf aufmerksam gemacht ¹⁾, dass im schwarzen Pfeffer zwei Stoffe enthalten sind, welche bei analoger chemischer Constitution eine sehr ähnliche Wirkung zeigen. Der eine dieser Stoffe ist das Piperin. Der Umstand, dass dieses aus dem concentrirten weingeistigen Auszuge des Pfeffers sich in schönen Krystallen abscheidet, hat wohl die Veranlassung dazu gegeben, dass dasselbe schon 1819 von Oerstedt entdeckt wurde, der es für die Ursache des scharfen Geschmacks des Pfeffers erklärte. Pelletier, welcher das Piperin 1821 darstellte, fand, dass dasselbe um so weniger scharf schmeckte, je reiner es war. Dies veranlasste ihn, den scharfen Geschmack des Pfeffers nicht dem Piperin, sondern einem beigemengten Harze zuzuschreiben. Es gereicht in der That der Wissenschaft nicht zur Ehre, dass wir über den wirksamen Bestandtheil eines unserer am häufigsten gebrauchten Gewürze so lange Zeit im Unklaren geblieben sind. Nachdem ich schon früher mit Herrn J. C. Neumann ²⁾ einige Versuche zur Entscheidung dieser Frage gemacht hatte, habe ich dieselben in neuerer Zeit wieder aufgenommen.

2000 Grm. Pfeffer wurden mit Weingeist ausgezogen und dieser abdestillirt. Das zurückbleibende Extract wurde mit Wasser behandelt, welches nur wenig davon aufnahm und keinen scharfen Geschmack zeigte. Der in Wasser unlösliche Theil des Extractes wurde einige Male mit Aether geschüttelt, so lange sich dieser noch färbte. Der von dem Aether nicht gelöste Theil des Extractes bestand fast

---

1) Archiv f. patholog. Anatomie. Bd. LVI. S. 9.

2) Ueber den vorzugsweise wirksamen Bestandtheil des schwarzen Pfeffers. Dorpat 1860.

ganz aus unreinem Piperin. Dasselbe wurde zuerst durch etwas Kalilauge von einer geringen Menge eines sauren Harzes befreit, dann in heissem Weingeist gelöst, durch Thierkohle entfärbt und zuerst mehrmals aus heissem Weingeist und dann wiederholt aus Petroleumäther auskrystallisirt. Das so gewonnene, vollkommen reine Piperin bildete fast farblose vierseitige Säulen mit einem ganz leichten Stich ins Gelbliche, der sich auch durch wiederholtes Umkrystallisiren nicht entfernen liess. Dieselben zeigten nur beim Zerkauen, sowie in weingeistiger Lösung den charakteristischen scharfen Geschmack des Pfeffers, auf die Zunge gelegt erschienen sie dagegen fast geschmacklos, offenbar wegen ihrer fast vollständigen Unlöslichkeit in wässrigen Flüssigkeiten.

Die oben erhaltene ätherische Lösung wurde mit etwas Kalilauge geschüttelt. Diese nahm das sämmtliche Chlorophyll, die fetten Säuren und ein saures Harz auf. Nach dem Abdestilliren des Aethers blieb ein ziemlich intensiv gelb gefärbter Rückstand, der in Weingeist gelöst und mit Thierkohle behandelt wurde. Es gelang jedoch nicht, ihn auf diese Weise gänzlich zu entfärben. Da das Piperin in Aether nicht ganz unlöslich ist, so musste jener Rückstand noch etwas davon enthalten. Ich suchte jedoch vergeblich nach einer genauen Trennungsmethode. Jener Rückstand zeigt gegen die verschiedenen Lösungsmittel ein ganz ähnliches Verhalten wie das Piperin, nur dass er überall leichter löslich ist, als dieses. Durch wiederholtes Auflösen in möglichst wenig Aether gelang es, das Piperin bis auf Spuren abzuscheiden. Durch wenig Petroleumäther wurde das noch darin enthaltene Fett entfernt.

In diesem Zustande bildete der Rückstand eine gelblich-braune Masse von der Consistenz eines dicken Terpenthins und von ausserordentlich scharfem Pfeffergeschmack. Diese Masse, welche etwa $\frac{2}{3}$ des gewonnenen Piperins betrug, wurde mit der gleichen Gewichtsmenge Kalihydrat und der fünffachen Menge Weingeist 24 Stunden lang in einem mit Rückflusskühler versehenen Kolben in gelindem Sieden erhalten. Nach dem Erkalten schied sich kein piperinsaures Kalium aus, ein Beweis, dass in der verarbeiteten Masse keine irgend erhebliche Menge von Piperin enthalten sein konnte. Die alkalische Flüssigkeit wurde abdestillirt, so lange sich noch ammoniakalisch riechende Dämpfe entwickelten. Das Destillat, mit Schwefelsäure neutralisirt, lieferte beim Eindampfen einen nicht unbeträchtlichen Salzhückstand, der sich bei genauerer Untersuchung als schwefelsaures Piperidin erwies. — Der Retorteninhalt, in Wasser gelöst und mit Salzsäure angesäuert, schied eine gelbliche Harzmasse aus, welche,

um noch etwa darin vorhandene Spuren von fetten Säuren zu entfernen, mit etwas Petroleumäther ausgekocht wurde. Es gelang mir nicht, dieselbe in Krystallen zu erhalten.

Es finden sich demnach im Pfeffer zwei Stoffe, welche bei der Behandlung mit weingeistiger Kalilösung Piperidin liefern, das Piperin und der oben untersuchte Körper, für welchen ich den Namen Chavicin, von *Chavica officinarum* Miqu., der Mutterpflanze des langen Pfeffers, vorschlage. Wegen seiner amorphen Beschaffenheit hat das Chavicin bisher wenig Beachtung gefunden und wurde gewöhnlich als scharfes Pfefferharz bezeichnet. Das Chavicin unterscheidet sich von dem Piperin durch seine Unkrystallisirbarkeit, sowie durch seine leichtere Löslichkeit in Weingeist, Aether und Petroleumäther. Mit Säuren bildet es ebensowenig Salze, wie das Piperin. Sein Geschmack ist, offenbar wegen seiner leichteren Löslichkeit, noch schärfer brennend, als der des Piperins, im Uebrigen aber kaum davon zu unterscheiden. Während das Piperin sich beim Kochen mit weingeistiger Kalilösung unter Aufnahme von Wasser in Piperidin und Piperinsäure spaltet, zerfällt das Chavicin unter gleichen Umständen in Piperin- und Chavicansäure. Die letztere unterscheidet sich von der Piperinsäure durch ihre Unkrystallisirbarkeit und ihre Leichtlöslichkeit in Weingeist. Während die Piperinsäure nach Fittig und Mielch¹⁾ durch ein Gemisch von 10 Th. sauren chromsauren Kaliums und 15 Th. concentrirter und mit dem vierfachen Volumen Wasser verdünnter Schwefelsäure schon in der Kälte vollständig in Kohlensäure und Wasser zerfällt, wird die Chavicansäure von der obigen Mischung selbst beim Kochen nur wenig angegriffen.

Wenn wir das Piperin als ein Piperidin $N \begin{Bmatrix} C_5H_{10} \\ H \end{Bmatrix}$ anzusehen haben, in welchem das noch vertretbare Wasserstoffatom durch den Rest der Piperinsäure ersetzt wird, $N \begin{Bmatrix} C_5H_{10} \\ C_{12}H_9O_3 \end{Bmatrix}$, so ist das Chavicin ein Piperidin, in welchem ein Wasserstoffatom durch den Rest der Chavicansäure vertreten ist.

Die Zahl der in der Natur vorkommenden Piperidinverbindungen ist jedoch mit den zwei oben genannten Körpern noch nicht erschöpft.

Die *Radix pyrethri* ist schon seit langer Zeit wegen ihres pfefferartigen Geschmackes angewendet worden. Bei der Bereitung des weingeistigen Extractes geht der scharf schmeckende Stoff seiner ganzen Menge nach in dasselbe über. Wird dieses mit Aether ge-

1) Annalen d. Chemie u. Pharmacie. Bd. 152. S. 33.

schüttelt, so lange sich der letztere noch färbt, so bleibt ein in Wasser löslicher, grossentheils aus Zucker bestehender Rückstand, welcher den brennenden Geschmack nicht mehr besitzt, während dieser der ätherischen Lösung zukommt. Mit etwas Kalilauge geschüttelt, gibt die ätherische Lösung ein dunkelbraunes Harz und freie Fettsäuren ab. Nach dem Abdestilliren des Aethers bleibt ein braungrüner Rückstand von äusserst brennendem Geschmack, der sich in Weingeist leicht, in Petroleumäther in der Wärme besser, als in der Kälte, löst. Beim längeren Stehen unter der Luftpumpe über Schwefelsäure erstarrte derselbe zu einer talgähnlichen, aus mikroskopischen Nadeln bestehenden Masse, die jedoch schon bei Körperwärme wieder schmolz und klebrig wurde. Ausser einem geringen Fettgehalte liessen sich keine anderen Beimengungen dieses Körpers, den ich Pyrethrin nennen will, erkennen. Das Pyrethrin ist in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien unlöslich, dagegen leicht löslich in Weingeist, Aether und Schwefelkohlenstoff. Beim Erhitzen mit etwas gepulvertem Aetzkalk entwickelt es ammoniakalisch riechende, stark alkalisch reagirende Dämpfe.

Um zu prüfen, ob das Pyrethrin ähnlich zusammengesetzt sei, wie das Piperin und Chavicin, erhielt ich dasselbe in einer Mischung von 5 Th. Weingeist und 3 Th. Kalihydrat in einem mit Rückflusskühler versehenen Kolben 24 Stunden in gelindem Kochen. Die Flüssigkeit wurde hierauf im Paraffinbade bis zur Trockne destillirt. Das stark alkalisch reagirende Destillat, mit Schwefelsäure genau neutralisirt, gab beim Eindampfen eine leicht lösliche Salzmasse, welche alle Eigenschaften des schwefelsauren Piperidins zeigte.

Der in der Retorte gebliebene Rückstand löste sich vollständig in Wasser. Beim Ansäuern mit Salzsäure wurde eine dunkelbraune Harzmasse gefällt, aus welcher Petroleumäther noch eine geringe Menge fettiger Säuren aufnahm. Nach Analogie der Piperinsäure will ich dieselbe Pyrethrinsäure nennen. Es gelang mir nicht, sie in Krystallen zu erhalten. Durch Natriumamalgam, welches die Piperinsäure in Hydropiperinsäure umwandelt, erleidet die Pyrethrinsäure keine Veränderung. Von einer Mischung aus 10 Th. sauren chromsauren Kaliums und 15 Th. concentrirter und mit dem vierfachen Volumen Wasser verdünnter Schwefelsäure wurde die Pyrethrinsäure selbst in der Wärme nur wenig angegriffen, wobei sich der Geruch nach Buttersäure entwickelte. Die Pyrethrinsäure ist demnach von der Piperinsäure wesentlich verschieden, aber auch mit der Chavicinsäure kann sie nicht identificirt werden.

Die Parakresse, *Herba spilanthis*, besitzt einen ähnlichen,

brennenden, nur etwas schwächeren Geschmack, wie die Bertramwurzel und ist auch bisher zu ähnlichen Zwecken wie diese, besonders zu Zahntincturen, angewendet worden. Etwa 1½ Pfund des im hiesigen botanischen Garten cultivirten, getrockneten Krautes wurden mit Weingeist ausgezogen und der Weingeist abdestillirt. Der Rückstand wurde mit Aether behandelt, so lange sich dieser noch färbte. Der in Aether unlösliche Rückstand zeigte keinen brennenden Geschmack und war mit Hinterlassung eines braunen, sauren Harzes in Wasser löslich. Die ätherische Lösung, welche den brennenden Geschmack der Parakresse in hohem Grade besass, gab beim Schütteln mit Kalilauge an diese eine geringe Menge von Harz, Chlorophyll und fetten Säuren ab. Nach dem Abdestilliren des Aethers blieb ein dunkel-braungrüner Rückstand, der sich in kaltem Weingeist mit Hinterlassung eines dickflüssigen chlorophyllhaltigen Fettes löste. Die weingeistige Lösung gab beim Verdunsten einen nicht krystallinischen Rückstand, von heftig brennendem Geschmack und den Eigenschaften des Pyrethrins. Wegen seiner geringen Menge war es mir nicht möglich, ihn von dem beigemengten Fett und Chlorophyll vollständig zu befreien. Es wurde daher die ganze Ausbeute mit der fünffachen Menge Weingeist und der doppelten Menge Kalihydrat in einem mit Rückflusskühler versehenen Kolben 24 Stunden lang in gelindem Kochen erhalten. Hierauf wurde die Flüssigkeit im Paraffinbade bis zur Trockne destillirt. Das stark alkalisch reagirende Destillat gab, genau mit Schwefelsäure neutralisirt, nach dem Eindampfen eine geringe Menge einer Salzmasse, welche die Eigenschaften des schwefelsauren Piperidins zeigte.

Der in der Retorte gebliebene Rückstand schied, in Wasser gelöst und mit Salzsäure angesäuert, einen dunkelgefärbten Niederschlag ab. Nachdem derselbe zur Entfernung der noch darin enthaltenen fetten Säuren wiederholt mit Petroleumäther ausgezogen worden war, blieb eine dunkelbraune, harzähnliche Masse zurück, die, soweit sich nach der vorhandenen geringen Menge beurtheilen liess, mit der Pyrethrinsäure übereinstimmte. Aus den obigen Versuchen glaube ich schliessen zu dürfen, dass der wirksame Bestandtheil der Parakresse mit dem der Bertramwurzel identisch sei.

Die Zahl der Piperidinverbindungen beschränkt sich jedoch nicht auf die oben angegebenen. Cahours¹⁾ hat durch Einwirkung von Chlorbenzoyl auf Piperidin einen Körper erhalten, den er Benzopiperid nennt. Ich habe denselben gleichfalls dargestellt. Das

---

1) N. Ann. de Chim. et de Phys. T. XXXVIII. p. 88.

Piperidin erhitzt sich beim Zusatz von Chlorbenzoyl lebhaft. Beim nachherigen Behandeln mit Wasser bleibt eine ölige Flüssigkeit zurück, welche allmählich erstarrt. Diese löst sich leicht in Weingeist und scheidet sich beim Verdunsten desselben in farblosen Krystallen ab, welche nicht in verdünnten Säuren und Alkalien löslich sind und einen brennenden, dem Piperin ganz ähnlichen Geschmack besitzen. Das Benzopiperid ist anzusehen als ein Piperidin, in welchem ein Wasserstoffatom durch den Rest der Benzoëssäure ersetzt ist.

Durch Einwirkung von Chloreumyl auf Piperidin erhielt Cahours

das Cumylpiperid: $N \begin{cases} C_5H_{10} \\ C_{10}H_{11}O \end{cases}$ — Obgleich Cahours über den Geschmack dieses Körpers keine Angabe macht, so lässt sich doch erwarten, dass derselbe bei der grossen Aehnlichkeit, die er in seinen Eigenschaften mit dem Benzopiperid zeigt, sich in Bezug auf den Geschmack von diesem nicht wesentlich unterscheiden werde.

Wir haben im Vorhergehenden fünf Stoffe kennen gelernt, welche sämmtlich angesehen werden können als Piperidin, in welchem ein Wasserstoffatom durch den Rest einer Säure vertreten ist, das Piperin, Chavicin, Pyrethrin, Benzopiperid und Cumylpiperid. Dieselben werden durch Kochen mit alkoholischer Kalilösung unter Eintritt von Wasser in Piperidin und die entsprechende Säure gespalten. Das Piperidin zeigt, wenigstens in mässigen Dosen genommen, keine besondere Wirksamkeit, seine Salze verhalten sich gegen den Organismus wie die Ammonium- oder Aethylaminsalze. Auch die Piperinsäure, Chavicinsäure, Pyrethrinsäure, Benzoëssäure, und Cuminsäure sind ohne auffallende Wirkung. Wird aber im Piperidin ein Wasserstoffatom durch den Rest einer der genannten Säuren ersetzt, so entstehen Verbindungen, die sich wohl in mancher Hinsicht von einander unterscheiden, in anderer aber grosse Uebereinstimmung zeigen. Sie bilden mit Säuren keine Salze und müssen deshalb zu den Amiden gerechnet werden, obgleich das Piperin bisweilen noch als ein Alkaloid bezeichnet wird. Die Löslichkeit derselben in Weingeist entspricht der Löslichkeit der bei ihrer Spaltung gebildeten Säure. Das Piperin ist, entsprechend der Schwerlöslichkeit der Piperinsäure, in kaltem Weingeist nur wenig löslich, die übrigen genannten Stoffe lösen sich, ebenso wie die daraus gebildeten Säuren, leicht in demselben. Auch die Krystallisirbarkeit dieser Amide ist von der der aus ihnen hervorgehenden Säuren abhängig. Das Piperin,

Benzopiperid und Cumylpiperid krystallisiren sehr leicht, ebenso wie die Piperinsäure, Benzoësäure und Cuminsäure; das Chavicin und Pyrethrin dagegen krystallisiren nur schwierig oder gar nicht. Endlich zeigen die obigen Stoffe in Bezug auf ihr Verhalten gegen den Organismus, soweit sich dies bis jetzt beurtheilen lässt, grosse Uebereinstimmung. Dies macht es wahrscheinlich, dass die übrigen analogen etwa noch natürlich vorkommenden oder künstlich darstellbaren Piperidinverbindungen auch ähnliche Eigenschaften und Wirkungen zeigen werden. Wir können daher vom pharmakologischen Standpunkte aus alle diese Stoffe unter der Bezeichnung der Gruppe des Piperins zusammenfassen.

Anders als die zur Gruppe des Piperins gehörigen Stoffe verhalten sich die Verbindungen, welche aus dem Piperidin durch Eintritt eines Alkoholrestes gebildet werden. Natürlich vorkommende Stoffe dieser Art sind nicht bekannt, doch hat Cahours das

Methylpiperidin N $\left\{ \begin{array}{l} \text{C}_5\text{H}_{10} \\ \text{C H}_3 \end{array} \right.$, das Aethylpiperidin N $\left\{ \begin{array}{l} \text{C}_5\text{H}_{10} \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \right.$ und das

Amylpiperidin N $\left\{ \begin{array}{l} \text{C}_5\text{H}_{10} \\ \text{C}_5\text{H}_{11} \end{array} \right.$ dargestellt. Diese Stoffe sind sämmtlich in Wasser löslich, von stark alkalischer Reaction und bilden mit den meisten Säuren krystallisirbare Salze. Auch in Bezug auf ihr Verhalten gegen den Organismus haben sie keine Aehnlichkeit mit dem Piperin.

Die zur Gruppe des Piperins gehörigen Stoffe werden wohl nie eine grössere Rolle in der Therapie spielen. Sie zeichnen sich nur durch ihren brennenden Geschmack und in grösseren Mengen durch ihre entzündungserregende Wirkung aus. J. C. Neumann, welcher einige Versuche mit dem Piperin an sich selbst anstellte, bemerkte nach einer Dosis von 2,5 Grm. zunächst ein unangenehmes Gefühl von Brennen in der Magengegend. Später trat das Gefühl von Brennen auf den Wangen und in den Augen, noch später in den Handtellern und Fusssohlen auf, wozu noch die Empfindung von Prickeln in den Händen, Füssen und Unterschenkeln und auf einzelne Stellen beschränktes, abwechselndes Hitze- und Kältegefühl an den genannten Theilen kamen. Eine auffallende Veränderung in der Herzthätigkeit war nicht wahrzunehmen. Nach einigen Stunden verschwanden die obigen Erscheinungen wieder. Das Piperin scheint demnach ausser den sensiblen Nerven der Applicationsorgane auch die sensiblen Nerven anderer Körpertheile in gleicher Weise zu afficiren. Es ist wohl wahrscheinlich, dass die übrigen Stoffe dieser Gruppe sich dem Piperin analog verhalten werden, nur dass

wegen ihrer grösseren Löslichkeit die Affection der Applicationsorgane stärker in den Vordergrund treten dürfte.

Wenn auch die Gruppe des Piperins in therapeutischer Hinsicht nicht von erheblicher Wichtigkeit ist, so bietet sie immerhin einen schönen Beleg für den Zusammenhang der Wirkung eines Arzneimittels mit seiner Zusammensetzung.

Giessen, den 28. Februar 1876.