

riger Lösung eine Drehung von  $\alpha_D^{20} = +99.6^\circ$ , die beim Stehen allmählich auf die konstante Rotation  $\alpha_D^{20} = +72.8^\circ$  zurückging<sup>1)</sup>.

Die ursprüngliche Masse war hiernach offenbar Chitin, dem nach Irvine<sup>2)</sup> als wahrscheinlichste Formel  $C_{30}H_{50}O_{19}N_4$  zukommt, und das, mit starker Salzsäure gekocht oder längere Zeit bei  $45^\circ$  digeriert, gemäß der Gleichung  $C_{30}H_{50}O_{19}N_4 + 4 HCl + 3 H_2O = 3 C_2H_4O_2 + 4 C_6H_{13}O_5N, HCl$  in Essigsäure und salzsaures Glykosamin zerfällt. Bekanntlich ist Chitin im Pflanzenreiche, und besonders in sämtlichen Klassen der höheren und niederen Pilze weit, ja fast allgemein verbreitet<sup>3)</sup>, auch hat Browne es schon im Schaume gegorener Kolonial-Melassen vorgefunden (bis zu 10% der Trockensubstanz), und seine Entstehung der Vegetation einer Art *Citromyces* zugeschrieben<sup>4)</sup>. Die Frage, welcher Mikrobe es im vorliegenden Falle sein Dasein verdankte, ließ sich nicht weiter verfolgen, da von der unveränderten häutigen Masse, sowie vom Ablaufsirup nichts mehr zu erhalten war.

**495. H. Thoms und F. Thümen: Über das Fagaramid, einen neuen stickstoffhaltigen Stoff aus der Wurzelrinde von *Fagara xanthoxyloides* Lam.**

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 11. Dezember 1911.)

Unlängst hat der eine von uns (Thoms) in diesen Berichten<sup>5)</sup> über die Konstitution des Xanthotoxins, eines aus den Früchten der westafrikanischen Rutacee *Fagara xanthoxyloides* Lam. gewonnenen Phenoläthers, Mitteilungen gemacht.

Auf die Untersuchung der dem hiesigen Institut in größerer Menge zur Verfügung stehenden und therapeutisch wichtigen Wurzelrinde der genannten Droge war nunmehr unser Augenmerk gerichtet.

<sup>1)</sup> Die ganz analogen Zahlen von Tanret und Sundwik siehe in meiner »Chemie der Zuckerarten«, 1904, S. 518.

<sup>2)</sup> Soc. 95, 564.

<sup>3)</sup> Die Literatur bis 1904 siehe »Chemie der Zuckerarten«, S. 780.

<sup>4)</sup> »Louisiana Planter« 1905, S. 238; Am. 28, 453.

<sup>5)</sup> B. 44, 3325 [1911].

H. Prieß<sup>1)</sup> hatte damit im Pharmazeutischen Institut bereits begonnen und einen gut krystallisierenden Stoff von der Zusammensetzung  $C_{20}H_{18}O_6$  isoliert, welcher mit dem Namen Fagarol belegt wurde.

Wir wandten uns neuerdings besonders der Untersuchung der stickstoffhaltigen Bestandteile der Wurzelrinde zu.

Im Jahre 1887 berichteten P. Giacosa und A. Monari in einer vorläufigen Mitteilung<sup>2)</sup> über zwei Alkaloide, die sie aus der Fagara-Rinde — sie bezeichnen diese mit dem Synonym Xanthoxylum senegalense, Artar Root — dargestellt hatten.

Zwei Jahre später teilten P. Giacosa und M. Soave<sup>3)</sup> das Ergebnis eingehender Untersuchungen des einen von ihnen gefundenen Alkaloides, das sie Artarin nannten, mit. Sie schreiben ihm die Formel  $C_{21}H_{23}NO_4$  zu. Da das Artarin wesentliche Übereinstimmung mit dem Berberin, ( $C_{20}H_{17}NO_4$ ), zeigte, so glaubten die genannten Autoren, daß in dem Artarin vielleicht ein Methylhydroberberin vorliege. Doch sind hierfür bisher keine Beweise erbracht worden. Das Berberin findet sich in mehreren Vertretern der Xanthoxylen vor; auch das im Jahre 1826 von Chevalier und Pelletan<sup>4)</sup> in Xanthoxylum Clava Hercules L. aufgefundene »Xanthopikrit« erwies sich nach den Arbeiten von Perrins<sup>5)</sup> ebenfalls als identisch mit Berberin.

Neben den bereits von den italienischen Forschern erwähnten Alkaloiden konnten wir aus der Fagara-Wurzelrinde einen ausgezeichnet krystallisierenden, stickstoffhaltigen Stoff vom Schmp. 119—120° in verhältnismäßig guter Ausbeute isolieren.

Vielleicht haben Giacosa und Soave diesen Stoff ebenfalls in Händen gehabt. Sie erwähnen in der genannten Arbeit<sup>5)</sup> nur kurz »una sostanza cristallizzata neutrale fondente verso i 120°«. Eine weitergehende Prüfung haben sie mit diesem Stoff indes nicht vorgenommen, ja, sie haben nicht einmal festgestellt, ob sie es mit einer stickstoffhaltigen Substanz zu tun hatten.

Der Stoff läßt sich aus der Droge durch Extraktion mit Benzol gewinnen. Er scheidet sich aus dem eingedampften Benzolextrakt auf Zusatz von Petroläther nach 2-stündigem Stehen ab. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol werden wohlausgebildete Krystalle erhalten, deren Schmelzpunkt nach wiederholtem Umkrystallisieren bei 119—120° bestehen bleibt. Aus 40 kg Droge ließen sich 30 g des reinen Stoffes gewinnen. Als empirische Formel wurde für ihn  $C_{14}H_{17}NO_3$  ermittelt.

<sup>1)</sup> Ber. d. Dtsch. Pharm. Ges. **21**, 227 [1911].    <sup>2)</sup> G. **17**, 362 [1887].

<sup>3)</sup> G. **19**, 330—333 und Pharm. Journ. **1890/91**, 168.

<sup>4)</sup> A. ch. [II] **34**, 290.

<sup>5)</sup> Pharm. Journ. Trans. [2] **4**, 465 und Ann. Suppl. **2**, 171.

<sup>6)</sup> G. **19**, 315.

0.1403 g Sbst.: 0.3491 g CO<sub>2</sub>, 0.0860 g H<sub>2</sub>O. — 0.1446 g Sbst.: 0.3603 g CO<sub>2</sub>, 0.0923 g H<sub>2</sub>O. — 0.1311 g Sbst.: 0.3252 g CO<sub>2</sub>, 0.0825 g H<sub>2</sub>O. — 0.1808 g Sbst.: 9.2 ccm N (19°, 755.5 mm). — 0.1467 g Sbst.: 7.4 ccm N (18°, 756 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. C 67.98, H 6.93, N 5.67.  
Gef. » 67.86, 67.95, 67.65, » 6.87, 7.15, 7.05, » 5.81, 5.79.

Die Molekulargewichtsbestimmung wurde nach der Methode der Gefrierpunktserniedrigung im Beckmannschen Apparat mit Phenol als Lösungsmittel ausgeführt.

0.2759 g Sbst., 13.44 g Phenol, 0.655° Erniedrigung. — 0.3759 g Sbst., 14.79 g Phenol, 0.765° Erniedrigung.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. M 247.15. Gef. M 225, 236.

### Brom-Additionsprodukt.

Der Stoff bildet ein Dibromadditionsprodukt von der Formel



Zu 2 g Substanz, die in etwa 30 g Chloroform gelöst waren, träufelte man unter Kühlung mit Eis eine 10 proz. Brom-Chloroform-Lösung, bis die gelbbraune Bromfarbe bestehen blieb. Hierzu waren ungefähr 16 g Lösung erforderlich. Kurz bevor alles Brom hinzugegeben war, schied sich der Brom-Körper in Form kleiner weißer Krystalle ab, die bei ca. 150° schmolzen. Beim Bromieren konnte die Entstehung von Bromwasserstoff nicht beobachtet werden.

Wir versuchten, das Brom-Produkt aus Alkohol umzukristallisieren. Es zeigte sich aber, daß dadurch ein Teil des Broms wieder abgespalten wird. Es entstand deutlich Aldehydgeruch, jedenfalls hervorgerufen durch Oxydation des Alkohols durch abgespaltenes Brom.

Der Stoff, der beim Erkalten auskristallisierte, schmolz unscharf zwischen 127—132°. Auch nach zweimaligem Umkristallisieren ging der Schmelzpunkt nur bis auf 134—135° hinauf.

Eine Analyse dieses Brom-Produktes ließ sich mit der oben aufgestellten Formel in keinen Zusammenhang bringen:

0.1207 g Sbst.: 0.0651 g AgBr. — 0.1157 g Sbst.: 0.0624 g AgBr.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>. Ber. Br 39.27. Gef. Br 22.95, 22.95.

Wir führten eine zweite Bromierung aus und krystallisierten das während der Bromierung bereits teilweise ausgeschiedene Brom-Produkt aber aus Benzol um, wodurch es intakt blieb und in feinen weißen Nadelchen mit dem Schmp. 154—155° erhalten wurde. Kurz vor dem Schmelzpunkt zersetzt sich der Stoff unter Braunfärbung.

Die Chloroform-Mutterlauge wurde langsam eingedunstet und der Rückstand ebenfalls aus Benzol umkrystallisiert. Es resultierte dasselbe Brom-Produkt.

0.1801 g Sbst.: 0.1667 g AgBr. — 0.1635 g Sbst.: 0.1515 g AgBr.  
 $C_{14}H_{17}NO_3Br_2$ . Ber. Br 39.27. Gef. Br 39.38, 39.43.

Hiernach liegt eine Dibrom-Verbindung vor.

### Konstitutionserschließung des Stoffes $C_{14}H_{17}NO_3$ .

Die Aufspaltung des Stoffes stieß zunächst auf Schwierigkeiten. Weder starke Salzsäure, noch Schwefelsäure, noch 50-prozentige Kalilauge veränderten ihn wesentlich. Im Bombenrohr verkohlte er beim Erhitzen mit Salzsäure fast vollständig, sobald mit der Temperatur über  $130^\circ$  hinausgegangen wurde, während unterhalb dieser Temperatur keinerlei nennenswerte Einwirkung stattfand.

Die vollkommene Aufspaltung gelang erst durch lange andauerndes Kochen mit 50-prozentiger alkoholischer Kalilauge. Dabei zerfiel der Stoff in ein leicht flüchtiges basisches Spaltprodukt und in eine Säure.

Den ersten Aufschluß über die Anordnung der Atomgruppen im Molekül des Stoffes ergab die Oxydation mit Permanganat.

Hierbei konnten als Oxydationsprodukte Piperonal und Piperonylsäure nachgewiesen werden.

### Oxydation des Stoffes $C_{14}H_{17}NO_3$ mit Permanganat.

Diese führten wir nach dem von H. Leuchs<sup>1)</sup> bei der Oxydation des Brucins und Strychnins angewandten Verfahren mit Kaliumpermanganat in Aceton folgendermaßen aus:

6 g des stickstoffhaltigen Stoffes lösten wir in 150 g Aceton und setzten unter guter Kühlung mit Eis, so daß sich die Temperatur nur wenige Grade über  $0^\circ$  hielt, nach und nach kleine Portionen fein gepulverten Kaliumpermanganats hinzu, bis die Entfärbung nur noch ganz träge vonstatten ging. Hierzu waren innerhalb 3 Stunden ungefähr 8 g Kaliumpermanganat erforderlich.

Hierauf saugten wir den Manganschlamm auf der Nutsche ab und wuschen mit Aceton nach. Die Acetonlösung hinterließ nach dem Verdampfen einen gelbgefärbten, schmierigen Rückstand, der den charakteristischen Geruch des Piperonals zeigte. Der Rückstand wurde zur Reinigung der Destillation mit Wasserdämpfen unterworfen.

Aus dem Destillat, das teilweise milchig übergießt, krystallisierte beim Abkühlen auf Eis ein rein weißer Körper in langen, feinen Nadeln aus, der nach dem Trocknen im Exsiccator den Schmp.  $37^\circ$  zeigte. Es war Piperonal. Eine Schmelzpunktsbestimmung der Mischung des Körpers mit reinem Piperonal gab keine Schmelzpunktsdepression.

0.1449 g Sbst.: 0.3406 g  $CO_2$ , 0.0540 g  $H_2O$ .

$C_8H_6O_3$ . Ber. C 63.98, H 4.08.

Gef. » 64.11, » 4.18.

<sup>1)</sup> B. 41, 1711 [1908].

Der Manganschlamm wurde mit heißem Wasser digeriert und mittels der Nutsche von der Flüssigkeit getrennt. Die klare, gelblich gefärbte Lösung lieferte nach dem Versetzen mit verdünnter Schwefelsäure eine reichliche Fällung, welche aus Alkohol umkrystallisiert wurde. Der Stoff schmilzt bei 230° und erweist sich als Piperonylsäure. Den Schmelzpunkt fanden wir um 3° höher als in der Literatur angegeben. Eine Mischung der erhaltenen Säure mit Piperonylsäure gab keine Schmelzpunktsdepression.

0.1386 g Subst.: 0.2946 g CO<sub>2</sub>, 0.0462 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 57.81, H 3.64.

Gef. » 57.97, » 3.73

#### Aufspaltung des Stoffes C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> durch 50-prozentige alkoholische Kalilauge.

10 g Kaliumhydroxyd wurden am Rückflußkühler mit 10 g Alkohol so lange erwärmt, bis völlige Lösung erfolgt war. Wir gaben sodann 2 g des stickstoffhaltigen Stoffes hinzu und kochten 6 Stunden lang am Rückflußkühler. Damit flüchtige, basische Produkte nicht verloren gingen, hatten wir den Rückflußkühler mittels eines Glasrohrs mit einem Peligotrohr verbunden, welches 20 ccm <sup>n</sup>/<sub>2</sub>-Salzsäure enthält. Es zeigte sich, daß letztere keinerlei basische Verbindungen aufgenommen hatte.

Aus dem Kolbenrückstand ließ sich aber mit Wasserdampf ein basischer Stoff übertreiben, der in vorgelegter Salzsäure aufgefangen wurde. Nach beendigter Destillation wurde die zurückbleibende alkalisch-wäßrige Lösung mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, worauf ein reichlicher Niederschlag entstand, der, aus Alkohol umkrystallisiert, den scharfen Schmp. 242° zeigte. Dieser veränderte sich auch nicht nach dem Umkrystallisieren der Nadelchen aus Xylol oder 20-prozentiger Essigsäure.

0.1113 g Subst.: 0.2554 g CO<sub>2</sub>, 0.0419 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 62.49, H 4.19.

Gef. » 62.58, » 4.22.

Nach vorstehender Bruttoformel und dem bei der Oxydation des Stoffes mit Permanganat im Molekül nachgewiesenen Piperonylrest zu schließen, wurde in der Verbindung C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> die Methylen-dioxyphenyl-acrylsäure (Piperonyl-acrylsäure) vermutet. Diese Vermutung erwies sich als zutreffend. Um einen Vergleich unserer Säure mit der Piperonyl-acrylsäure zu ermöglichen, stellten wir sie nach bekanntem Verfahren<sup>1)</sup> aus Piperonal und Malonsäure dar.

Ein Gemisch der so erhaltenen synthetischen Säure und der bei obigem Spaltungsvorgang erhaltenen zeigte keine Schmelzpunktsdepression.

<sup>1)</sup> B. 31, 2608 [1898].

In der Literatur ist übrigens der Schmelzpunkt der Piperonyl-acrylsäure meist zu niedrig angegeben ( $238^{\circ}$  und  $232-234^{\circ}$ )<sup>1)</sup>. Wir fanden den Schmelzpunkt der synthetisch dargestellten Säure ebenfalls scharf bei  $242^{\circ}$ , was mit den Angaben von Piccinini<sup>2)</sup> übereinstimmt. Außerdem ist die Piperonyl-acrylsäure nicht als »in Äther leicht löslich«<sup>3)</sup> anzusprechen; sie ist in Äther ziemlich schwer löslich.

Durch die Identifizierung der bei der Spaltung des stickstoffhaltigen Stoffes  $C_{14}H_{17}NO_3$  erhaltenen Säure mit der Piperonyl-acrylsäure war gleichzeitig Klarheit geschaffen bezüglich des Sitzes der Doppelbindung im Molekül des Stoffes.

Das in der Salzsäure aufgefangene basische Spaltprodukt wurde nach dem Abdampfen der Lösung als schwach gelblich gefärbtes, eigenartig riechendes, salzsaures Salz gewonnen. Es ließ sich durch kalten Alkohol in zwei Anteile zerlegen. Der hierbei zurückbleibende, rein weiße Stoff erwies sich als Ammoniumchlorid, das durch die Platinbestimmung des Ammoniumplatinchlorids identifiziert wurde.

0.0608 g Sbst.: 0.0269 g Pt.

$(NH_4)_2PtCl_6$ . Ber. Pt 43.96. Gef. Pt 44.24.

Das von Alkohol aufgenommene Chlorhydrat der Base konnte nach der Reinigung in Form rein weißer, stark glänzender Schüppchen gewonnen werden, die sehr hygroskopisch sind.

Zur Schmelzpunktsbestimmung und Elementaranalyse mußte der Stoff sehr sorgfältig getrocknet werden. Der Schmelzpunkt des Hydrochlorids liegt bei  $177-178^{\circ}$ . Bei der Spaltung von 2 g der Verbindung  $C_{14}H_{17}NO_3$  mittels 50-prozentiger alkoholischer Kalilauge waren

0.8 g Piperonyl-acrylsäure,

0.057 » Ammoniumchlorid und

0.28 » Hydrochlorid vom Schmp.  $177-178^{\circ}$  einer Base

erhalten worden.

Identifizierung des bei  $177-178^{\circ}$  schmelzenden  
Hydrochlorids der Spaltbase.

0.1003 g Sbst.: 0.1608 g  $CO_2$ , 0.0955 g  $H_2O$ . — 0.0556 g Sbst.: 6.1 ccm N ( $14^{\circ}$ , 769 mm). — 0.0494 g Sbst.: 4.55 ccm  $\frac{n}{10}NO_3Ag$ .

$C_4H_{12}NCl$ . Ber. C 43.81, H 11.04, N 12.79, Cl 32.36.

Gef. » 43.72, » 10.67, » 13.07, » 32.66.

<sup>1)</sup> B. **13**, 757 [1880] und **31**, 2608 [1898], sowie Soc. **59**, 153.

<sup>2)</sup> C. **75**, I, 880 [1904]. <sup>3)</sup> B. **13**, 757 [1898].

Platinchloriddoppelsalz der Base. Es war sehr schwer — zumal bei so wenig Ausgangsmaterial — das Platinchloriddoppelsalz zu erhalten, da es in Alkohol wie in Wasser sehr leicht löslich ist. Erst nach 10-tägigem Stehen der alkoholischen Lösung in der Krystallisierschale hinterblieben goldgelbe Krystalle, die aber noch nicht völlig rein erschienen. Rings herum hatte sich ein rötlicher Ring angesetzt, welcher vorsichtig entfernt wurde. Die Krystalle wuschen wir mit einer Mischung von Alkohol und Äther.

Sie begannen bei 224—225° sich zu zersetzen, schmolzen dann bei ca. 230—232° und zersetzten sich unter starkem Aufblähen vollkommen.

0.0534 g Sbst.: 0.0186 g Pt.

$(C_4H_{11}N)_2PtCl_6$ . Ber. Pt 35.09. Gef. Pt 34.83.

Auf Grund der Elementaranalyse des Hydrochlorids und der Platinbestimmung des Platinchlorid-Doppelsalzes mußte angenommen werden, daß in der erhaltenen Spaltbase eine Aminobase der Bruttoformel  $C_4H_{11}N$  vorliegt.

Von den Aminen dieser Molekularformel wurden zunächst in Betracht gezogen das Diäthylamin,  $NH(C_2H_5)_2$ , dann die 4 Butylamine,  $NH_2(C_4H_9)$ .

Das Diäthylamin, sowie das Tertiär-Butylamin schieden aus wegen der großen Differenzen der Schmelzpunkte ihrer salzsauren Salze im Vergleich zu dem der fraglichen Base.

Nach den Literaturangaben kam der Schmelzpunkt des Isobutylamin-Hydrochlorids (160°)<sup>1)</sup> dem des Hydrochlorids der abgespaltenen Base (177—178°) am nächsten.

Einen weiteren Hinweis auf diesen Stoff gab das oben erwähnte eigentümliche Verhalten der Platinverbindung, das in der Literatur genau ebenso angegeben wird.

Aus einem von der Firma C. A. F. Kahlbaum-Berlin bezogenen Isobutylamin wurde das Hydrochlorid hergestellt, und da zeigte es sich, daß der Schmelzpunkt des sorgsam getrockneten, hygroskopischen Präparates nicht, wie in der Literatur angegeben, bei 160°, sondern bei 177—178° liegt.

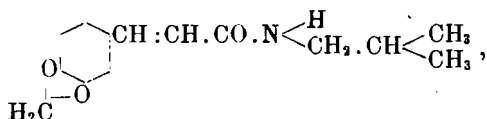
Die Vermutung, daß in dem fraglichen Chlorid das Isobutylamin-Hydrochlorid verlag, gewann so an Wahrscheinlichkeit, und tatsächlich zeigte eine Mischung beider keine Schmelzpunktsdepression.

Zu erwähnen ist noch, daß wir das Isobutylamin-Hydrochlorid auch bei einer speziell hierzu angestellten zweiten Oxydation des stickstoffhaltigen Stoffes durch Kaliumpermanganat erhalten haben. Es war uns beim ersten Versuch, den wir nur mit 2 g Substanz angestellt hatten, entgangen.

<sup>1)</sup> Beilstein I, 1132.

Wir erhielten das Hydrochlorid aus dem wäßrigen Auszug des Manganschlammes, nachdem wir die Piperonylsäure durch Schwefelsäure ausgefällt und die wieder alkalisch gemachte Lösung der Destillation mit Wasserdämpfen unterworfen hatten. Das Hydrochlorid des Isobutylamins fand sich dann in der vorgelegten Salzsäure.

Auf Grund der nach vorstehend beschriebenem Verfahren erhaltenen Spaltprodukte kann man schließen, daß in dem Stoff  $C_{14}H_{17}NO_3$  das Isobutylamid der Piperonyl-acrylsäure,



vorliegt. Diese Annahme konnte durch die Synthese bestätigt werden.

#### Synthese des Piperonyl-acrylsäure-isobutylamids.

Diese glückte im Anschluß an eine Mitteilung von R. Stoermer<sup>1)</sup> über die Darstellung des Piperonyl-acrylsäureamids.

Hiernach wurde folgendermaßen verfahren:

1.9 g Piperonyl-acrylsäure und 2 g Phosphorpentachlorid übergießt man mit ca. 100 ccm absolutem Äther und erwärmt die Mischung 3 Stunden lang auf dem Wasserbade. Es hinterließ ein nicht unerheblicher Rückstand. Nach dem Filtrieren der ätherischen Lösung gab man 4.4 g Isobutylamin hinzu. Es schied sich augenblicklich als weißer Niederschlag das Hydrochlorid des Isobutylamins (Schmp. 177—178°) ab. Nach dem Abfiltrieren des Niederschlages wurde die ätherische Lösung verdampft. Es hinterließ eine gelbliche, halbweiche Masse, die nach völligem Erkalten erstarrte. Um hieraus noch vorhandenes Chlorid zu entfernen, zog man die Masse einige Male mit warmem Wasser aus, worin sie unlöslich war.

Nach verschiedenen Versuchen erwies sich Auskochen mit Benzin als geeignetes Reinigungsmittel.

Aus der filtrierten, klaren Benzinlösung krystallisierten beim Erkalten rein weiße, seidenglänzende Nadeln aus. Sie schmelzen bei 119—120°; eine Mischung mit dem aus der Droge isolierten Stoff ebenfalls bei 119—120°.

<sup>1)</sup> B. 44, 660 [1911].



War die Identität beider hierdurch bereits erwiesen, so wurde zur weiteren Sicherstellung der Identität auch noch das Brom-Additionsprodukt der synthetischen Verbindung:



hergestellt. Dies geschah in der gleichen Weise wie die Darstellung der Brom-Verbindung des natürlichen Stoffes.

Aus Benzol umkrystallisiert resultierten kleine Nadeln. Der Stoff schmilzt bei 154—155°, nachdem er bei ca. 152° sich zu zersetzen beginnt. Er verhält sich also wie die Brom-Verbindung des natürlichen Stoffes. Eine Mischung beider gibt keine Schmelzpunktdepression.

Analyse des synthetischen Stoffes.

0.1542 g Sbst.: 0.3837 g CO<sub>2</sub>, 0.0941 g H<sub>2</sub>O. — 0.1901 g Sbst.: 9.6 ccm N (18°, 756 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. C 67.98, H 6.93, N 5.67.

Gef. » 67.86, » 6.84, » 5.80.

Analyse des bromierten Stoffes.

0.1465 g Sbst.: 0.1356 g AgBr.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>. Ber. Br 39.27. Gef. Br 39.38.

Nachdem somit die Konstitution des Stoffes C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>, welchem wir den Namen Fagaramid geben wollen, als eines Piperonyl-acrylsäure-isobutylamids sichergestellt war, findet auch das Verhalten seines Dibromids beim Behandeln mit heißem Alkohol, wobei Bromabspaltung beobachtet wurde, eine Erklärung. Diese Erscheinung steht nämlich mit den Beobachtungen von P. Hoering<sup>1)</sup> im Einklang. Hiernach reagiert das α-Bromatom des Piperonyl-acrylsäure-dibromids, sowie dessen Ester leicht mit Alkohol unter Ersatz des α-Bromatoms durch den Rest OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. Sicherlich ebenso verhält sich das Dibromid des Piperonyl-acrylsäure-isobutylamids.

Die oben beschriebene Synthese hatte den Nachteil, daß auf 1 Mol. Säure 6 Mol. Amin genommen werden mußten, da das nebenher gebildete Phosphoroxychlorid und die Salzsäure sich nicht — auch nicht bei möglichstem Vakuum und niedrigster Temperatur im Wasserbade — ohne Schaden für das gebildete Säurechlorid entfernen ließen. Jedenfalls schlug ein dahin zielender Versuch fehl. Als nach dem Verdampfen des Äthers im Vakuum versucht wurde, das Phosphoroxychlorid bei niedriger Temperatur abzudestillieren, bräunte bzw. schwärzte sich der Rückstand, und es hinterblieb eine fast kohlige

<sup>1)</sup> B. 40, 2174 [1907].

Masse, aus welcher es zwar noch gelang, das Isobutylamid der Piperonylacrylsäure zu erhalten, aber in nur ganz geringer Ausbeute.

Bei der Kostbarkeit des Amins mußte auf eine ausgiebigere Methode Bedacht genommen werden, da auch die 3 Isomeren hergestellt werden sollten.

In guter Ausbeute wurde das Isobutylamid in folgender Weise erhalten. Zugrunde gelegt wurde das Thionyl-Verfahren von H. Meyer<sup>1)</sup> zur Darstellung des

Säurechlorids,  $[\text{CH}_2 : \text{O}_2 : ]^{3 \cdot 4} \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$ .

38 g Piperonylacrylsäure übergießt man in einem Bombenrohre von ca. 35 cm Länge mit 16 g Thionylchlorid und erwärmt die Mischung im ruhig siedenden Wasserbade, nachdem das Rohr mit Korkstopfen und Steigrohr versehen war. Die Reaktion trat fast augenblicklich ein, und unter reichlicher Entwicklung von Schwefeldioxyd und Salzsäure erfolgte innerhalb weniger Minuten Lösung. Nach dem Erkalten des Rohres krystallisierte das Säurechlorid in glänzenden gelblichen Nadeln aus. Das Rohr wurde an die Saugpumpe geschlossen und, soweit möglich, das überschüssige Thionylchlorid ohne Erwärmen abgesaugt. Als nichts mehr überging, erwärmte man das Rohr vorsichtig im Wasserbade. Das noch vorhandene Thionylchlorid begann mit heftigem Stoßen zu destillieren.

Im Rohr zurückgeblieben war das Chlorid der Piperonyl-acrylsäure in Gestalt einer gelblichen, teilweise rötlichen Masse, die ziemlich fest an der Glaswandung haftete.

Zur Darstellung des Piperonyl-acrylsäure-isobutylamids übergossen wir das Piperonyl-acrylsäurechlorid mit absolutem Äther und lockerten es mittels eines Glasstabes auf. Es ließ sich dann mit weiteren Mengen absoluten Äthers mühelos alles aus dem Rohre in einen Kolben spülen. Nach schwachem Erwärmen auf dem Wasserbade ging alles bis auf einen winzigen Rest in Lösung.

Die Lösung versetzten wir nach dem Filtrieren mit 3 g Isobutylamin. Das Hydrochlorid des Isobutylamins fiel sofort als rein weißer Niederschlag aus und wurde abfiltriert. Nach dem Verdampfen der ätherischen Lösung hinterblieb eine gelbliche Masse, aus welcher durch Auskochen mit Benzol das Isobutylamid der Piperonyl-acrylsäure ohne weiteres Umkrystallisieren in reinem Zustande erhalten wurde. Schmp. 119—120°. Ausbeute 3 g.

Der Vorteil des vorstehend beschriebenen Darstellungsverfahrens gegenüber dem ersten besteht in der bedeutend kürzeren Zeitdauer,

<sup>1)</sup> M. 22, 109 [1901]. — M. 22, 415 [1901]. — 22, 777 [1901].

sodann ganz besonders darin, daß hier auf 1 Mol. Säure nur 2 Mol. Amin verbraucht werden.

### Synthesen der drei isomeren Piperonyl-acrylsäure-butylamide.

In analoger Weise wurden nun auch die Synthesen der drei isomeren Piperonyl-acrylsäure-butylamide vorgenommen. In jedem Fall wurde wie oben zu dem Säurechlorid das betreffende Amin hinzugegeben, worauf sich das Hydrochlorid der Base ausschied und das Amid in Lösung blieb. Eine Ausnahme machte das Sekundär-Amid, welches sich zum Teil bereits aus der ätherischen Lösung zusammen mit dem Hydrochlorid der Base abschied.

Normalbutylamid der Piperonyl-acrylsäure,  
 $(\text{CH}_2\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5.\text{CH}:\text{CH}.\text{CO}.\text{NH}.\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{CH}_3,$

ließ sich wie das Isobutylamid durch Benzin resp. durch eine Mischung von Benzol und Petroläther gut reinigen. Die daraus erhaltenen Kristalle waren sehr feiner Struktur. Schmp. 85—86°. Ausbeute 60% der Theorie.

0.1446 g Sbst.: 0.3596 g  $\text{CO}_2$ , 0.0918 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1423 g Sbst.: 7.4 ccm N (20°, 753 mm).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ . Ber. C 67.98, H 6.93, N 5.67.  
 Gef. » 67.82, » 7.11, » 5.89.

Das Brom-Additionsprodukt des Normalbutylamids der Piperonyl-acrylsäure,  $(\text{CH}_2\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5.\text{CHBr}.\text{CHBr}.\text{CO}.\text{NH}.\text{(CH}_2)_3.\text{CH}_3$ .

Die Verbindung wurde analog dem Bromadditionsprodukt des Isobutylamids gewonnen. Sie bildet, aus Benzol umkristallisiert, kleine, weiße Nadelchen vom Schmp. 134—135°. Beginnende Zersetzung bei 132°.

Sämtliche Bromkörper zeigten eine ganz auffallende Schmelzpunktsverschiebung, je nachdem die Heizflüssigkeit rasch oder langsam erwärmt wurde.

Durchweg trat kurz — etwa 2° — vor dem Schmelzpunkt Zersetzung ein, bei langsamem Erwärmen nur einige Grade früher. Übereinstimmende Daten wurden erzielt, wenn man die Heizflüssigkeit rasch erwärmte, event. bis auf 100° vorwärmte und dann erst die Capillare mit der Substanz hineinbrachte.

0.1677 g Sbst.: 5.2 ccm N (18°, 756 mm). — 0.1546 g Sbst.: 0.1437 g AgBr.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Br}_2$ . Ber. Br 39.27, N 3.44.  
 Gef. » 39.55, » 3.56.

Sekundärbutylamid der Piperonylacrylsäure,  
 $(\text{CH}_2\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5.\text{CH}:\text{CH}.\text{CO}.\text{NH}.\text{CH}(\text{CH}_3).\text{C}_2\text{H}_5,$

ist in Benzin sehr schwer löslich, so daß dieses Lösungsmittel nicht geeignet zum Reinigen ist. Auch in Benzol ist der Stoff bei weitem nicht so leicht löslich wie seine Isomeren.

Das reine Amid ist ferner sehr schwer löslich in Äther. Bei der Darstellung fiel es aus der ätherischen Lösung bereits mit dem Hydrochlorid der Base zum großen Teil aus. Um das Hydrochlorid davon zu trennen, haben wir den Niederschlag mit kaltem Wasser ausgelaugt. Das Hydrochlorid löste sich, während das Amid auf dem Filter zurückblieb. Es erwies sich als bereits ziemlich rein und ließ sich aus Alkohol in weißen Nadeln erhalten.

Schmp. 161—162°. Ausbeute: Aus 3.6 g Amin 4.5 g Amid.

0.1444 g Sbst.: 0.3605 g CO<sub>2</sub>, 0.0921 g H<sub>2</sub>O. — 0.1032 g Sbst.: 5.4 ccm N (22°, 753 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. C 67.98, H 6.93, N 5.67.

Gef. » 68.08, » 7.11, » 5.87.

Das Brom-Additionsprodukt des Sekundärbutylamids der Piperonylacrylsäure, (CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.CHBr.CHBr.CO.NH.CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, wurde analog den vorigen erhalten. Es empfiehlt sich, den während der Bromierung ausgefallenen Teil für sich umzukristallisieren.

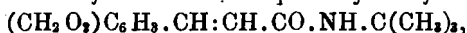
Schmp. 164—165°. Beginnende Zersetzung bei 163°.

0.2378 g Sbst.: 7.2 ccm N (17°, 755 mm). — 0.1603 g Sbst.: 0.1481 g AgBr.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>. Ber. Br 39.27, N 3.44.

Gef. » 39.31, » 3.49.

#### Tertiärbutylamid der Piperonylacrylsäure,



ist sehr schwer löslich in Benzin, leicht löslich in Alkohol, woraus das Rohprodukt umkristallisiert wurde. Es hinterblieben stark lichtbrechende, hellgelblich gefärbte Prismen, die auch nach mehrmaligem Umkristallisieren hellgelb gefärbt blieben. Zerrieben war der Stoff rein weiß. Schmp. 138—139°. Ausbeute: Aus 3.6 g Amin 5.2 g Amid.

0.1720 g Sbst.: 0.4270 g CO<sub>2</sub>, 0.1088 g H<sub>2</sub>O. — 0.1230 g Sbst.: 6.3 ccm N (21°, 753 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. C 67.88, H 6.93, N 5.67.

Gef. » 67.71, » 7.09, » 5.78.

Das Brom-Additionsprodukt des Tertiärbutylamids der Piperonylacrylsäure, (CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.CHBr.CHBr.CO.NH.C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

Analog erhalten wie die Bromprodukte der übrigen Isomeren. Es kristallisierte aus Benzol in feinen, weißen Nadelchen. Schmp. 182—183°. [Beginnende Zersetzung bei 180°.

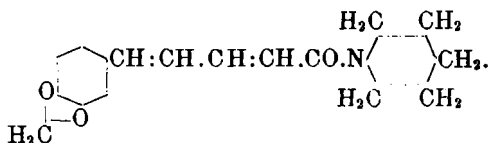
0.1702 g Sbst.: 5.2 ccm N (17°, 755 mm). — 0.1608 g Sbst.: 0.1490 g AgBr.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>. Ber. Br 39.27, N 3.44.

Gef. » 39.43, » 3.52.

Mit dem Piperonyl-acrylsäure-isobutylamid ist ein Vertreter der in der Natur bisher kaum vorgefundenen Gruppe der substituierten Säureamide ermittelt worden.

Als bekanntester Vertreter dieser Gruppe ist das Piperin, das Alkaloid von *Piper nigrum* und *album*, anzusehen:



Man pflegt das Piperin zu den Alkaloiden zu rechnen, obgleich seine Alkaloidnatur nicht nach jeder Richtung hin deutlich ausgeprägt ist. Es reagiert z. B. nicht alkalisch, bildet auch nur mit konzentrierten Mineralsäuren Salze; diese sind aber sehr unbeständig und werden bereits durch Wasser zerlegt.

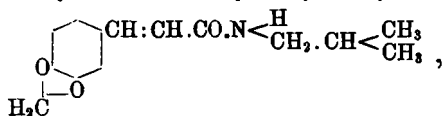
Das Piperonyl-acrylsäure-isobutylamid zeigt keinerlei basischen Charakter. Es gelingt nicht, irgendwelche Salze des Körpers herzustellen. Das einzige Charakteristikum, welches der Körper mit den Alkaloiden gemein hat, sind die sogen. »Alkaloidreaktionen«.

Die physiologische Prüfung der vier isomeren Piperonyl-acrylsäure-butylamide, über die an anderer Stelle ausführlicher berichtet werden soll, hat ergeben, daß das Piperonyl-acrylsäure-isobutylamid physiologisch zwar nicht unwirksam ist, daß aber die spezifische Wirkung der Droge anderen Bestandteilen derselben zuzuschreiben ist, deren Erforschung weiterer Arbeit vorbehalten bleibt.

Wir hoffen, demnächst über das Ergebnis der chemischen und physiologischen Untersuchung der übrigen stickstoffhaltigen Bestandteile der Wurzelrinde von *Fagara xanthoxyloides* Lam. berichten zu können.

#### Ergebnisse der Arbeit:

1. Aus der Wurzelrinde von *Fagara xanthoxyloides* Lam. ist von uns ein bei 119—120° schmelzender, stickstoffhaltiger Stoff isoliert worden. Er konnte als das Isobutylamid der Piperonyl-acrylsäure,



identifiziert werden. Wir geben ihm mit Rücksicht auf seinen Säureamidcharakter und sein Vorkommen in einer *Fagara*-Art den Namen *Fagaramid*.

2. Das *Fagaramid* zerfällt bei längerem Kochen mit 50-proz. alkoholischer Kalilauge in Isobutylamin und Piperonyl-acrylsäure.

3. Die Synthese des Fagaramids gelingt aus dem Piperonyl-acrylsäurechlorid und Isobutylamin in ätherischer Lösung. Zur Darstellung des Piperonyl-acrylsäurechlorids eignet sich am besten das »Thionylverfahren«.

4. Das Fagaramid zeigt wenig Übereinstimmung mit den Alkaloiden. Es vermag keinerlei Salze zu bilden und reagiert neutral. Das einzige Charakteristikum, das es mit den Alkaloiden gemein hat, sind »Alkaloidreaktionen«.

5. Die synthetische Darstellung der drei Isomeren des Fagaramids, des Normal-, Sekundär- und Tertiärbutylamids der Piperonylacrylsäure gelingt in analoger Weise, wie die des Isobutylamids.

6. Von allen 4 Butylamiden der Piperonylacrylsäure wurden die gut kristallisierenden Dibrom-Derivate dargestellt und ihre Eigenschaften beschrieben.

7. Die physiologische Wirkung der vier isomeren Butylamide der Piperonyl-acrylsäure ist die gleiche. Die Ergebnisse der physiologischen Untersuchungen weisen bei Kaltblütern auf eine narkotische Grundwirkung hin, die zum Teil als Krampfwirkung aufzufassen ist. Bei Warmblütern treten — wenigstens in kleineren Gaben — keinerlei ersichtliche Wirkungen auf. Die Untersuchungen stehen mit denen von Nebelthau<sup>1)</sup> über substituierte Säureamide in Einklang.

8. Bei folgenden drei Körpern sind die Literaturangaben der Schmelzpunkte richtigzustellen:

Piperonyl-acrylsäure 242° (anstatt 238°, bezw. 232°),

Isobutylamin-Hydrochlorid 177—178° (anstatt 160°),

Piperonylsäure 230° (anstatt 227.5—228°).

Die Piperonyl-acrylsäure ist ferner als »in Äther schwer löslich« zu bezeichnen.

#### 496. Fritz Ullmann und Shrirang M. Sané: Untersuchungen über Dinitro-phenole.

(4. Mitteilung)<sup>2)</sup>.

[Mitteil. aus dem Techn.-chem. Institut der Kgl. Techn. Hochschule zu Berlin.]

(Eingegangen am 13. Dezember 1911.)

Für *p*-Dichlor-benzol, das bei der technischen Herstellung von Chlorbenzol als unerwünschtes Nebenprodukt auftritt, fehlt bis jetzt eine geeignete Verwertung. Von seinen Derivaten hat das durch energische Nitrierung entstehende 2.5-Dichlor-1.3-dinitro-benzol ein gewisses Interesse, jedoch ist es schwierig von dem gleichzeitig entstehenden 2.5-Dichlor-1.4-dinitro-benzol zu trennen.

<sup>1)</sup> A. Pth., 36.

<sup>2)</sup> Vorhergehende Mitteilungen B. 41, 1870, 3932, 3939 [1908].