

Maschine statt, nachdem die flüssige Luft sich vorher 15 Minuten lang in derselben angesammelt hatte.

Ersichtlich fällt diese gemessene Temperatur mit dem berechneten Verflüssigungspunkt sehr nahe zusammen.

185. H. Kiliiani und P. Loeffler:

Ueber die Zersetzung des Milchzuckers durch Kalkhydrat.  
Constitution des Parasaccharins.

[Aus der medicinischen Abtheilung des Universitätslaborat. Freiburg i. Br.]

(Eingegangen am 7. März 1904.)

Von den Producten, welche bei der Einwirkung von Kalkhydrat auf Milchzucker entstehen, waren bisher nur zwei sicher erkannt worden: das Isosaccharin<sup>1)</sup> und das Metasaccharin<sup>2)</sup>, von welchen das Erstere in einer Ausbeute von 14 pCt., das Letztere nur zu 2.2 pCt. erhalten wurde. Was aus den übrigen ca. 83 pCt. des Zuckers wird, war noch räthselhaft. Diese Lücke wenigstens theilweise auszufüllen und zugleich neue wesentliche Beiträge zur Kenntniss der Saccharine überhaupt zu liefern, ist der Zweck der folgenden Mittheilung<sup>3)</sup>.

Zur ersten Orientirung dienten Mutterlaugen, welche sich bei der Darstellung von Iso- und Meta-Saccharin aus Milchzucker nach der alten Vorschrift (l. c.) ergeben hatten. Aus denselben wurde das Calcium quantitativ durch Oxalsäure gefällt, die filtrirte Säurelösung zum Syrup verdampft und dieser mittels Alkohol-Aether und schliesslich mittels Aceton in eine Anzahl von Fractionen zerlegt, von welchen keine direct zum Krystallisiren gebracht werden konnte. Als aber einer der Acetonauszüge in's Baryumsalz verwandelt und dessen passend concentrirte Lösung mit dem Baryum-Doppelsaccharinat von Sanda<sup>4)</sup> geimpft wurde, entstand rasch eine starke Krystallisation. Diese erwies sich als identisch mit dem Impfmateriel, und weitere Versuche zeigten dann, dass man aus dem Milchzucker neben Isosaccharin wesentlich mehr Metasaccharin als früher und namentlich auch reichlich Parasaccharin gewinnen kann nach folgendem Verfahren:

1 kg Milchzucker wird in 9 kg Wasser gelöst; 200 g gebrannter Kalk werden gelöscht und nach dem Erkalten hinzugegeben. Die

<sup>1)</sup> Cuisinier, Mon. sc. [3] 12, 520 [1882].

<sup>2)</sup> Kiliiani, diese Berichte 16, 2625 [1883].

<sup>3)</sup> Auszug aus der Dissertation des Hrn. Loeffler.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 26, 1651 [1893].

Mischung ist anfangs öfter umzuschütteln; nach 3—4-wöchentlichem Stehen bei Zimmertemperatur wird die über dem gebildeten Niederschlage<sup>1)</sup> stehende Flüssigkeit mittels Hebers abgezogen, der Rest derselben durch Filtration gewonnen und die ganze Lösung ohne Erwärmen mit kalt gesättigter Oxalsäurelösung genau neutralisirt<sup>2)</sup>. Nach 24-stündigem Stehenlassen ist die Hauptmenge der neutralen Calciumsalzlösung leicht abzuhebern; sie kommt direct zum Verdampfen, während die letzten Antheile der Lösung vom Oxalatniederschlage durch Filtration getrennt werden. Man verdampft bis auf ca. 2 Liter, wobei schon reichliche Abscheidung von isosaccharinsaurem Calcium erfolgt, welche durch Stehenlassen über Nacht sehr vollständig wird. Dann nischt man ab und wäscht mit möglichst wenig Wasser nach. Das Filtrat verdünnt man mit 3 Liter Wasser, erwärmt auf dem Wasserbade und fällt nun das Calcium durch heiss gesättigte Oxalsäurelösung quantitativ aus. Die vom Niederschlage getrennte Säurelösung wurde bei unseren Versuchen zum dünnen Syrup verdampft und dieser 15 Mal mit dem 1½-fachen Volumen Aether geschüttelt behufs Entfernung der Milchsäure. Da aber bei einer Titration der Letzteren nur 2.9 pCt. vom Gewicht des Milchzuckers in Form dieser Säure nachgewiesen wurden, ist es höchst wahrscheinlich, dass diese zeitraubende Aetherextraction ohne Nachtheil für das Weitere ganz unterbleiben kann. In unserem Falle wurde der mit Aether extrahirte, also milchsäurefreie Syrup mit 2 Theilen Wasser verdünnt, durch Erhitzen vom gelösten Aether befreit und unter beständigem Erwärmen vorsichtig mit Baryumcarbonat in kleinen Portionen versetzt bis zur völligen Sättigung. Die filtrirte Baryumsalzlösung verdampft man bis auf 1250 g, sättigt sie nach dem Erkalten mit 95-procentigem Alkohol, bringt sie in ein geräumiges Becherglas, impft, wenn möglich, mit Baryumdoppelsalz und lässt unter gutem Schutze vor Verdunstung stehen. Die Krystallisation beginnt rasch, bedarf aber ca. 3 Wochen zu ihrer Vollendung; dann ist ein so dicker Krystallbrei entstanden, dass er aus einem Kolben kaum mehr entleert werden könnte. Nun wird abgenutscht und mit dem erforderlichen Minimum von 35—40-procentigem Alkohol gewaschen. Durch Eindampfen der Waschlösung und neuerliche Sättigung mit Alkohol kann man noch einen weiteren, kleinen Rest von Baryumsalz gewinnen. Von der »Hauptmutterlauge« wird später die Rede sein.

<sup>1)</sup> In demselben konnte etwas Oxalsäure nachgewiesen werden.

<sup>2)</sup> Früher wurden 450 g Kalk, sechs-wöchentliche Reactionsdauer und Neutralisation durch Kohlensäure benützt. Obige Aenderungen bedeuten also wesentliche Vereinfachungen.

## Ausbeuten aus 1 kg Milchzucker:

188 g isosaccharinsaures Calcium,			
berechnet auf $C_6H_{10}O_5$ ,	entsprechend	15.30 pCt.	des Milchzuckers,
173 » Baryumdoppelsalz,			
berechnet auf $C_6H_{10}O_5$ ,	»	<u>9.89</u> »	»
Zusammen		25.19 pCt.	»

Kiliani hatte früher (l. c.) nur 13.83 pCt. Isosaccharin und 2.23 pCt. Metasaccharin erhalten; Naegell<sup>1)</sup> gewann aus Galactose 14.37 pCt. Meta- und Para-Saccharin. Demnach ist jetzt der Milchzucker zweifellos das billigste und beste Material für die gleichzeitige Gewinnung der drei genannten Saccharine.

Dass das gewonnene Baryumsalz wirklich die Doppelverbindung ist, liess sich leicht feststellen. Nach Entfernung des Baryums durch Schwefelsäure und entsprechender Concentration krystallisirte zunächst eine reichliche Menge von Metasaccharin (Schmp. 141°) aus; die Behandlung der Mutterlauge mit absolutem Alkohol nach Kiliani-Naegell<sup>2)</sup> lieferte noch mehr davon, und der schliesslich verbleibende, nicht mehr krystallisationsfähige Syrup ergab seinerseits glatt ein krystallisiertes Baryumsalz von gleichem Habitus, gleichem Baryum- und Wasser-Gehalte wie das ursprüngliche Doppelsalz. Es steht also zweifellos fest, dass auch aus dem Milchzucker Parasaccharin<sup>3)</sup> gebildet wird und zwar in reichlicher Menge.

Reinigung des Baryumdoppelsalzes, Verarbeitung desselben auf die freien Saccharine und deren Trennung. Grössere Mengen des rohen Salzes, wie wir sie jetzt zur Verfügung hatten, reinigt man am besten so: 1 Theil Salz wird in 4 Theilen heissen Wassers gelöst und die Lösung (direct oder nach eventueller Reinigung mittels Blutkohle) in einer Schale mit zwei (früher drei) Theilen 95-procentigen Alkohols vermischt; bei Schutz vor Verdunstung gelangt dann innerhalb 12 Stunden das Salz fast vollständig zur Krystallisation; beim Absaugen benutzt man als Waschflüssigkeit 50-procentigen Alkohol. Die Verarbeitung des reinen Salzes auf die freien Saccharine machte anfangs einige Schwierigkeiten, weil das

<sup>1)</sup> Dissertation (Freiburg i. B. 1902), S. 16.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 35, 3531 [1902].

<sup>3)</sup> Da demnach aus dem Milchzucker jene beiden Saccharine entstehen, welche bisher für die Galactose als charakteristisch galten, muss man vermuthen, dass das Kalkhydrat auf den Milchzucker in erster Linie hydrolysirend wirkt. Dann soll aber hierbei auch der andere Component des Milchzuckers, der Traubenzucker, entstehen und in das für ihn charakteristische Saccharin Peligot's verwandelt werden. Bisher ist es uns aber nicht gelungen, diesen letzteren Körper unter den Zersetzungsproducten des Milchzuckers aufzufinden

Baryumsulfat mit den Baryumsaccharinaten in ganz auffälliger Weise colloïdale Lösungen bildet, was auch durch die Anwendung kochend heisser Salzlösung und kochender Schwefelsäure nicht verhindert werden kann. Schliesslich bewährte sich folgendes Verfahren: Man löst das abgewogene lufttrockne Salz in einer Schale in 4 Theilen heissen Wassers und fügt unter Erwärmen auf dem Wasserbade  $\frac{3}{4}$  der berechneten Menge Schwefelsäure (1:5) auf einmal, den Rest aber vorsichtig tropfenweise unter beständigem Umrühren hinzu, bis plötzlich ein Zusammenballen und Niedersinken des Baryumsulfats erfolgt. Dies geschieht genau in jenem Momente, in welchem das Baryum gerade vollständig oder bis auf minimale Spuren gefällt ist. Mit der überstehenden Flüssigkeit sind jetzt leicht Controllproben anzustellen. Nach völligem Absitzen wird decantirt, der Niederschlag auf 3—4-fachem Filter ausgewaschen und die Lösung zum dünnen Syrup verdampft. Das auskrystallisirende Metasaccharin wird abgesaugt und die Mutterlauge genau nach Naegell (l. c.) mit absolutem Alkohol behandelt, um noch weitere Antheile von Metasaccharin abzuschneiden und schliesslich möglichst reines Parasaccharin zurückzubehalten. Eine völlige Trennung der beiden Saccharine ist jedoch, wie sich jetzt zeigte, durch diese Methode nicht zu erreichen. Als nämlich ein genau vorschriftsmässig bereiteter, nahezu farbloser Parasaccharinsyrup einige Wochen über Schwefelsäure stehen gelassen wurde, bildeten sich in demselben nochmals Kryställchen, sodass anfangs die Hoffnung erweckt wurde, es würde jetzt das Parasaccharin selbst zu krystallisiren beginnen; es entstanden aber nur so wenig Krystalle, dass sich deren Absaugen als unmöglich erwies; sie machten höchstens 1—2 pCt. des Syrups aus und selbst innerhalb 3 Monaten erfolgte (unter gleichen Bedingungen) keine weitere Zunahme. Jener Krystallrest kann also wohl nichts anderes gewesen sein als ein kleines Ueberbleibsel von Metasaccharin<sup>1)</sup>. Diese Beobachtung gab Veranlassung, nach neuen, gut krystallisirenden Verbindungen des Parasaccharins zu fahnden. Solche wären jetzt offenbar zur völligen Trennung besonders dann brauchbar, wenn das entsprechende Derivat des Metasaccharins entweder überhaupt nicht krystallisirt oder wesentlich leichter löslich ist. Eine Verbindung, welche diesen Anforderungen genügt, war jedoch bisher nicht aufzufinden. Untersucht wurden Strontium-, Zink-, Blei-, Cadmium- und Chinin-Salze.

1 Theil Metasaccharin, in 20 Theilen Wasser mit kohlensaurem Strontium gekocht, liefert nach dem Filtriren und Erkalten sofort einen Krystallbrei:

<sup>1)</sup> Seit einigen Tagen (nach 6-monatlicher Aufbewahrung über Schwefelsäure) beginnt übrigens zweifellos das Parasaccharin selbst zu krystallisiren.



mischt. Nach abermaliger Klärung wird wieder abgossen, und jetzt erhält man beim Verdunsten im Vacuum einen fast farblosen Syrup, der beim kräftigen Umrühren alsbald zu krystallisiren beginnt. Durch Auflösung der möglichst vollständig erstarrten Masse in absolutem Alkohol und vorsichtige, fractionirte Fällung durch Aether wurden zuerst noch flockige Salzniederschläge, dann aber derbe Krusten von prächtigen, farblosen Prismen und Tafeln der Parasaccharopentose erhalten. Schmp. 81.5—82°. Kein optisches Drehungsvermögen bei 5-procentiger Lösung in 2 cm langer Schicht. Der reine Zucker ist bei weitem nicht so hygroskopisch wie die Metasaccharopentose.

0.1616 g vacuumtrockne Substanz: 0.2637 g CO<sub>2</sub>, 0.110 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 44.77, H 7.46.

Gef. » 44.50, » 7.62.

Der Zucker liefert ein gut krystallisirendes Benzyl-phenyl-hydrazon: Eine Lösung des Zuckers in absolutem Alkohol, versetzt mit der äquivalenten Menge Benzylphenylhydrazin, wurde nach 12-stündigem Stehen im Vacuum verdunstet. Der syrupöse Rückstand erstarrte langsam nach kräftigem Umrühren. Löst man dieses Rohproduct unter schwachem Erwärmen in möglichst wenig Aceton und sättigt dann mit Wasser, so erhält man dünne prismatische Krystalle vom Schmp. 112—114°. Sie sind gelblich, leicht löslich in Alkohol, Aceton, Benzol, schwer in Wasser, Aether, Petroläther.

0.1703 g vacuumtrockne Substanz: 0.431 g CO<sub>2</sub>, 0.114 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 68.74, H 7.05.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. » » 65.41, » 6.71.

Gef. » 69.02, » 7.48.

Diese Analyse beweist demnach ebenfalls, dass der Zucker selbst nur 4 Sauerstoffatome und folglich eine CH<sub>2</sub>-Gruppe enthält. Seine Constitution muss sein:



Es erscheint jetzt von besonderem Interesse, auch die Oxydation des Parasaccharins durch Salpetersäure nochmals in Angriff zu nehmen, weil die zu erwartende dreibasische Säure in nächster Beziehung zur Citronensäure und Tricarbalylsäure steht; gerade die Citronensäure findet sich auch in der Milch, steht also vielleicht auch hier in Beziehung zum Milchzucker. Die bezüglichen Versuche bedürfen noch der Ergänzung. Vielleicht gelingt es auch noch, unter den Zersetzungsproducten des Milchzuckers durch Kalkhydrat die Citronensäure oder Oxycitronensäure aufzufinden.

Behufs weiterer Erforschung jener Zersetzungsproducte wurde zunächst eine Beobachtung Sanda's genauer verfolgt. Er hatte aus dem Säuregemisch ein krystallisirtes Chininsalz gewonnen, aber nur in verschwindend kleiner Menge. Zur Orientirung wurden deshalb zuerst die Chininsalze sämmtlicher, zur Zeit bekannten Saccharine dargestellt und auf ihre Löslichkeitsverhältnisse untersucht.

**Metasaccharinsaures Chinin**, bereitet in alkoholischer Lösung, scheidet sich durch Sättigung der Letzteren mit Aether in prächtigen Warzen ab; Schmp. 134—135°, löslich in 6.9 Theilen kalten Wassers, in 9.6 Theilen kaltem 50-procentigem Alkohol, in weniger als  $\frac{1}{2}$  Theil heissen Wassers, leicht löslich in starkem Alkohol, schwer in Aceton.

**Parasaccharinsaures Chinin**, ebenso bereitet, Drusen, Schmp. 134—135°, löslich in 8 Theilen kalten Wassers, in weniger als  $\frac{1}{2}$  Theil heissen Wassers, ferner schon in 0.93 Theilen 50-procentigem Alkohol. Interessant ist die völlige Identität der Schmelzpunkte bei der *m*- und *p*-Verbindung, was wiederum an die täuschende Aehnlichkeit der beiderlei Baryumsalze erinnert.

**Saccharinsaures Chinin**, bereitet aus wässriger Saccharin- und alkoholischer Chininhydrat-Lösung; prächtige Warzen, umkrystallisirbar aus heissem 95-procentigem Alkohol und heissem Wasser; Schmp. 141—142°; löslich in 6.33 Theilen kalten Wassers, in 4.1 Theilen 50-procentigem Alkohol; leicht in 95-procentigem Alkohol, schwer in Aceton löslich.

**Isosaccharinsaures Chinin** aus heiss gesättigter, wässriger Lösung in dichten mikrokrystallinischen Warzen, bei langsamer Verdunstung einer kalt gesättigten Lösung in sammtglänzenden Nadelbüscheln anschiessend, Schmp. 191—192°, löslich erst in 21 Theilen heissem und in 330 Theilen kaltem Wasser, ferner in mehr als 100 Theilen kaltem 50-procentigem Alkohol, sehr wenig löslich in Aceton.

Dennoch sind die Chininsalze sämmtlicher Saccharine sehr krystallisationsfähige Körper, für die sichere Identificirung eines bestimmten Saccharins besitzt aber eigentlich nur das Salz des Isosaccharins die erforderlichen charakteristischen Unterscheidungsmerkmale, Schwerlöslichkeit und hohen Schmelzpunkt.

Thatsächlich konnte mittels der Chininsalzmethode in der eingangs erwähnten »Hauptmutterlauge« vom Baryumdoppelsalzsaccharinat bisher nur noch ein kleiner Rest von Isosaccharin nachgewiesen werden. Jene Mutterlauge wurde mittels Schwefelsäure vom Baryum befreit, dann unter Erhitzen auf dem Wasserbade mit Chininhydrat übersättigt, dessen Ueberschuss durch Schütteln mit Aether entfernt und die Chininsalzlösung zum dünnen Syrup verdampft. Ganz all-

mählich entstanden Kryställchen (feine Nadeln), erst nach 3—4 Wochen verlohnte sich ein Absaugen; das Product war in kaltem Wasser schwer löslich, umkrystallisirbar aus 50-procentigem Alkohol und schmolz bei 191—192°. Die vollständige Elementaranalyse stimmte glatt auf ein Chininsaccharinat, und das aus demselben gewonnene Saccharin wurde durch den Schmelzpunkt 95° als die Iso-Verbindung erkannt. Die Ausbeute an rohem Chininsalz, berechnet auf  $C_6H_{10}O_5$ , entsprach aber nur 0.4 pCt. vom Gewicht des Milchzuckers. Zur Charakterisierung der Stoffe, welche die wesentlichen Bestandtheile jener Hauptmutterlauge bilden, muss also noch eine andere Methode ausfindig gemacht werden, was demnächst versucht werden soll.

---

#### Berichtigung.

Jahrg. 87, Heft 3, S. 551, 33 mm v. o. lies: »löslich ist« statt »unlöslich ist«.

---