

### 173. Kurt Täufel und Carl Wagner: Die Konstitution wäßriger Lösungen von *o*-Benzoessäure-sulfimid (Saccharin) und *p*-Phenetyl-carbamid (Dulcin).

[Aus d. Deutsch. Forschungsanstalt für Lebensmittel-Chemie in München.]

(Eingegangen am 23. März 1925.)

Auf dem Gebiete der organischen Chemie ist es möglich, aus der Konstitutionsformel eines Stoffes mancherlei Anhaltspunkte für die Beurteilung seiner physikalischen und chemischen Eigenschaften zu gewinnen. Hinsichtlich der physiologischen Wirkung aber stehen die Forschungen in der angedeuteten Richtung noch in den Anfängen. Dies trifft insbesondere für die Geschmacksstoffe zu. Es hat in den letzten Jahren nicht an Versuchen gefehlt, auch dieses Gebiet der theoretischen Betrachtung zu erschließen. Es sei nur auf die von W. Sternberg<sup>1)</sup>, G. Cohn<sup>2)</sup>, E. Oertly und R. G. Myers<sup>3)</sup>, sowie H. Thoms<sup>4)</sup> entwickelten Anschauungen hingewiesen.

In diesen Arbeiten wird vorzugsweise versucht, gesetzmäßige Beziehungen zwischen dem süßen Geschmack und der chemischen Konstitution aufzufinden. Eine solche Betrachtungsweise erscheint jedoch unvollständig. Darüber hinaus ist es erforderlich, den Zustand des gelösten Stoffes näher kennen zu lernen, insbesondere seine Hydratation und seine elektrolytische Dissoziation. Eine weitergehende Klärung dieser verwickelten Fragen dürfte allerdings erst dann möglich sein, wenn wir Näheres über den physikalisch-chemischen Mechanismus der biologischen Reizung durch süßschmeckende Stoffe wissen.

Einen ersten Versuch, den Einfluß der elektrolytischen Dissoziation auf den süßen Geschmack des Saccharins (*o*-Benzoessäure-sulfimid,  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{CO} \\ \text{SO}_2 \end{matrix} > \text{NH}$ ) festzustellen, unternahmen O. J. Magidson und S. W. Gorbatschow<sup>5)</sup>. Die Ergebnisse ihrer Arbeit lassen sich dahin zusammenfassen, daß in Lösungen von Benzoessäure-sulfimid-Natrium das Anion der Träger des süßen Geschmacks ist. Begründet wird diese Auffassung dadurch, daß die Molarleitfähigkeit und der Süßungsgrad<sup>6)</sup> als Funktionen der Konzentration parallel gehen. Es wird errechnet, daß der Quotient Süßungsgrad/Dissoziationsgrad annähernd konstant sei. Wird ein Elektrolyt mit gleichem Kation zugesetzt, so soll der Dissoziationsgrad und demgemäß auch die Intensität des süßen Geschmacks abnehmen, was diese Forscher beim Zusatz von Natriumacetat und Natriumsulfat durch die Erfahrung bestätigen konnten. Derivate des Benzoessäure-sulfimids, in denen das ionisier-

<sup>1)</sup> Das süßende Prinzip, Verhandlungen d. Gesellsch. Deutsch. Naturforscher und Ärzte 1902, Teil II, 2. Hälfte; Dubois' Archiv für Physiol. 1898, 451 und 1899, 367; Ztschr. d. Vereins für Rübenzucker-Industrie 1899, 376.

<sup>2)</sup> Geschmack und Konstitution bei organischen Verbindungen, Stuttgart 1915.

<sup>3)</sup> Am. Soc. 41, 855 [1919].      <sup>4)</sup> Z. Ang. 37, 809 [1924].

<sup>5)</sup> B. 56, 1810 [1923].

<sup>6)</sup> Unter dem Süßungsgrad versteht man nach Th. Paul die Zahl, die angibt, wieviel g Zucker in einem bestimmten Volumen Wasser gelöst werden müssen, damit die Lösung gerade so süß schmeckt wie die Lösung von 1 g des betreffenden Süßungsmittels in dem gleichen Volumen Wasser (Z. El. Ch. 27, 539 [1921]; Ztschr. für Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel 43, 137 [1922]).

bare Wasserstoffatom durch andere Gruppen ( $\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ ) ersetzt ist, schmecken nach ihren Angaben nicht süß, weil keine Anion-Bildung möglich ist. Auf die Unzulässigkeit der Verallgemeinerung dieser beim Saccharin bestehenden Regelmäßigkeit hat H. Thoms<sup>7)</sup> hingewiesen.

Die von O. J. Magidson und S. W. Gorbatschow errechneten Dissoziationsgrade des Benzoesäure-sulfinid-Natriums dürften jedoch auf einem Irrtum beruhen. Die Molarleitfähigkeit ist offenbar erhalten worden durch Multiplikation der spez. Leitfähigkeit mit der Verdünnung in Liter/Mol, während es sonst üblich ist, die Verdünnung in ccm/Mol zu rechnen. Die Werte der Molarleitfähigkeit sind also tausendmal zu klein angegeben, während der Grenzwert der Molarleitfähigkeit auf Grund der Ostwald-Waldenschen Regel berechnet wird, wie sie bei Zählung der Verdünnung in ccm/Mol gilt ( $\lambda_\infty - \lambda_{1024} = 2.5 \cdot n_1 \cdot n_2$ )<sup>8)</sup>. Sowohl die von A. Hantzsch und E. Voegelen<sup>9)</sup> für die Leitfähigkeit des Benzoesäure-sulfinid-Natriums angegebenen Werte als auch die korrigierten Werte von O. J. Magidson und S. W. Gorbatschow, sowie ferner unsere eigenen orientierenden Messungen führen dagegen zu dem Ergebnis, daß das Benzoesäure-sulfinid-Natrium zu den typischen starken Elektrolyten gehört, die nach den neueren Anschauungen von N. Bjerrum, P. Debye und E. Hückel u. a. praktisch vollständig dissoziiert sind. Infolgedessen ist auch die Annahme einer Zurückdrängung der Dissoziation durch Zusatz gleich-ioniger Elektrolyte nicht zutreffend. Es ist also zu erwarten, daß der Zusatz von gleich-ionigen Elektrolyten ohne wahrnehmbaren Eigengeschmack auch keinen Einfluß auf den Süßungsgrad hat. In Anlehnung an die Angaben von O. J. Magidson und S. W. Gorbatschow wurden deshalb wäßrige Lösungen von 61 mg Benzoesäure-sulfinid-Natrium in 1 l („Krystallose“-von-Heyden) (isodulz mit einer 3-proz. Zuckerlösung) jeweils mit 3 g Natriumsulfat und 1 g Natriumacetat in 1 l versetzt und auf ihren Süßungsgrad geprüft. Die Versuche wurden von uns nach der experimentellen Psychologie entlehnten „Konstanzmethode“<sup>10)</sup> ausgeführt. Dabei ergab sich, daß der Süßungsgrad durch Zusatz der Salze innerhalb der Fehlergrenze unverändert bleibt. Der von O. J. Magidson und S. W. Gorbatschow gefundene Rückgang des Süßungsgrades um etwa 25% konnte nicht bestätigt werden.

Auch im Fall der freien Säure, des Benzoesäure-sulfinids, ist bei der großen Verdünnung der zu Geschmacksversuchen benutzten Lösungen (0.00015 bis 0.0022 Mol/Liter) die undissoziierte Form kaum vorhanden. Von A. Hantzsch und E. Voegelen<sup>11)</sup> wird die Dissoziationskonstante bei 25° zu 0.0039 angegeben. Neuere Messungen von I. M. Kolthoff<sup>12)</sup>, die wir durch einige orientierende Versuche der Größenordnung nach bestätigen konnten, führten jedoch zu einem Wert von etwa 0.025. In einer

<sup>7)</sup> loc. cit.

<sup>8)</sup> Ähnliche Fehler scheinen bei Berechnung der Dissoziationskonstanten der *p*-Sulfamino-benzoesäure und *o*-Sulfamino-benzoesäure sowie der Saccharin-essigsäure unterlaufen zu sein.

<sup>9)</sup> B. 34, 3142 [1901].

<sup>10)</sup> Th. Paul, loc. cit.; vergl. auch R. Pauli, Bio. Z. 125, 97 [1921].

<sup>11)</sup> loc. cit.

<sup>12)</sup> Farbindicatoren, 2. Aufl., Berlin 1923, S. 214; nach einer Privatmitteilung steht die ausführliche Veröffentlichung der Messungen in Aussicht.

Lösung von 0.00085 Mol im Liter (im süßen Geschmack einer 6-proz. Zuckerlösung entsprechend) beträgt somit der Dissoziationsgrad etwa 0.97. Praktisch liegt also auch in diesen Lösungen nur das Anion des Benzoesäure-sulfinids vor. Fügt man zu einer Lösung von Benzoesäure-sulfinid-Natrium die äquivalente Menge Salzsäure, so dürfte keine Veränderung des Süßungsgrades eintreten. Dies wurde von uns an Lösungen mit 61 bzw. 204 mg in 1 l (isodulz mit einer 3-proz. bzw. 6-proz. Zuckerlösung) nach der Konstanzmethode bestätigt<sup>13)</sup>. Daraus ergibt sich ohne weiteres, daß die molekularen Süßungsgrade<sup>14)</sup> des Benzoesäure-sulfinids und seines Natriumsalzes übereinstimmen.

Man könnte daran denken, durch Erhöhung der Wasserstoff-ion-Konzentration (durch Zusatz von starken Säuren im Überschuß) die Dissoziation des Benzoesäure-sulfinids zurückzudrängen, um den geschmacklichen Einfluß der nicht-dissoziierten Form zu fassen. Wie eine Überschlagsrechnung zeigt, sind jedoch zu hohe Wasserstoff-ion-Konzentrationen erforderlich, so daß der dadurch hervorgerufene saure Geschmack die Erkennung der etwa auftretenden Änderungen des Süßungsgrades beeinträchtigen würde.

In allen zu Geschmacksversuchen geeigneten Lösungen und in allen gesüßten Lebensmitteln ist somit praktisch das Saccharin in Form des Benzoesäure-sulfinid-Anions vorhanden, und dieses kommt allein als Träger des süßen Geschmacks in Frage.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei dem zweiten praktisch wichtigen künstlichen Süßstoff, dem Dulcin (*p*-Phenetyl-carbamid,  $C_9H_9O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$ ). Nähere Angaben über die Basenstärke des Dulcins finden sich in der Literatur nicht, so daß eine Ermittlung wünschenswert erschien. Da ein außerordentlich geringer Wert von der Größenordnung des Ionenproduktes des Wassers zu erwarten war, wurde die Kation-Bildung des Dulcins in überschüssiger Salzsäure durch Leitfähigkeitsmessungen untersucht. Beträgt die Konzentration der Salzsäure und angenähert auch die des Wasserstoff-Ions  $m$ , die des Dulcins  $d$ , so ist die Konzentration an Dulcin-Kation  $D$  gegeben zu:

$$[D] = \frac{d \cdot K_D}{[OH]} = d \cdot m \frac{K_D}{K_W} \dots \dots \dots (1)$$

( $K_D$  Basen-Dissoziationskonstante des Dulcins,  $K_W$  Ionenprodukt des Wassers [bei  $20^\circ = 0.85 \times 10^{-14}$ ]), sofern die Kation-Bildung so gering ist, daß die dadurch bedingten Änderungen der Wasserstoff-ion- und Dulcin-Konzentration in Gleichung (1) vernachlässigt werden können.

Das spez. Leitvermögen  $\kappa_1$  einer Salzsäure von der Konzentration  $m$  ist:

$$\kappa_1 = \frac{1}{1000} \cdot m \cdot (\lambda_{H^+} + \lambda_{Cl^-}) \cdot f_{\kappa} \dots \dots \dots (2)$$

<sup>13)</sup> Sämtliche Lösungen wurden bei unseren Versuchen mit destilliertem Wasser bereitet, da durch das bei den früheren Versuchen von Th. Paul und seinen Mitarbeitern benutzte Leitungswasser infolge seines Kalkgehaltes die zugesetzte Salzsäure (0.25 bzw. 0.85 Millimol/l) neutralisiert worden wäre. Es sei noch bemerkt, daß diese Salzsäure-Konzentrationen unterhalb des Schwellenwertes (etwa 1 Millimol) der sauren Geschmacksempfindung liegen. Der Salzsäure-Zusatz stört also die Geschmacksprüfungen nicht.

<sup>14)</sup> Th. Paul, loc. cit.

( $\lambda$  Wanderungsgeschwindigkeit,  $f_{\mu}$  Leitfähigkeitskoeffizient); nach Zugabe des Dulcins aber:

$$\alpha_2 = \frac{1}{1000} ([H^{\cdot}] \cdot \lambda_H^{\cdot} + [D^{\cdot}] \cdot \lambda_D^{\cdot} + [Cl'] \lambda_{Cl'}) f_{\mu} \dots \dots \dots (3)$$

Da nun  $[H^{\cdot}] + [D^{\cdot}] = [Cl'] = m$  ist, so wird:

$$\alpha_1 - \alpha_2 = \frac{1}{1000} \cdot [D^{\cdot}] \cdot (\lambda_H^{\cdot} - \lambda_D^{\cdot}) f_{\mu} \dots \dots \dots (4)$$

und durch Kombination von (4) mit (1) folgt:

$$K_D = \frac{K_W}{d \cdot m} \cdot \frac{1000(\alpha_1 - \alpha_2)}{(\lambda_H^{\cdot} - \lambda_D^{\cdot}) f_{\mu}} = \frac{K_W}{d} \cdot \frac{\lambda_H^{\cdot} + \lambda_{Cl'}}{\lambda_H^{\cdot} - \lambda_D^{\cdot}} \cdot \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\alpha_1} \dots \dots \dots (5)$$

Bei 20° wurden Messungen angestellt mit den Salzsäure-Konzentrationen  $m = 0.01, 0.02$  und  $0.05$  Mol/Liter und den Dulcin-Konzentrationen  $d = 0, 0.003$  und  $0.006$  Mol/Liter. Größere Dulcin-Konzentrationen kamen wegen der Schwerlöslichkeit dieses Stoffes nicht in Betracht. Es ergab sich, daß durch den Zusatz von Dulcin keine Änderung der Leitfähigkeit außerhalb der Fehlergrenze (maximal 0.2%) hervorgerufen wurde. Daraus ist lediglich zu schließen, daß die Basen-Dissoziations-Konstante des Dulcins kleiner ist als  $4 \cdot 10^{-15}$ . In Dulcin-Lösungen ist somit die Dulcin-Molekel der Träger des süßen Geschmacks.

Von O. J. Magidson und S. W. Gorbatschow<sup>15)</sup> wird die von Th. Paul<sup>16)</sup> beobachtete Steigerung des Süßungsgrades beim Mischen von Saccharin und Dulcin auf eine Salzbildung der Säure Saccharin mit der Base Dulcin zurückgeführt. Abgesehen davon, daß diese Steigerung auch beim Mischen von Benzoesäure-sulfimid-Natrium und Dulcin stattfindet, kommt eine Salzbildung des Dulcins überhaupt nicht in Betracht. Es besteht vielmehr die seinerzeit von Th. Paul gegebene Erklärung zu Recht, daß die beiden künstlichen Süßstoffe unabhängig voneinander jeweils ihre charakteristischen Süßungsgrade entfalten, die sich zueinander addieren. Da beide Süßstoffe in geringen Konzentrationen unverhältnismäßig viel süßer schmecken als in höheren Konzentrationen, kommt es beim Mischen beider Stoffe zu einer scheinbaren Erhöhung des Süßungsgrades.

München, am 18. März 1925.

<sup>15)</sup> loc. cit.    <sup>16)</sup> loc. cit.