

Zur Kenntnis der optisch aktiven Modifikationen der Milchsäure.

Von

R. O. Herzog und P. Slansky.

(Aus dem chemischen Institut der technischen Hochschule Karlsruhe.

(Der Redaktion zugegangen am 22. Juni 1911.)

Vor einiger Zeit hat Jungfleisch¹⁾ mitgeteilt, daß sich die beiden optischen Modifikationen der Milchsäure in alkalischer Lösung mit verschiedener Geschwindigkeit racemisieren; nach einer weiteren Veröffentlichung desselben Verfassers in Gemeinschaft mit Godchot²⁾ sollte auch die Lactidbildung aus beiden Modifikationen verschieden schnell erfolgen. Wenn sich die Richtigkeit dieser Angaben bestätigte, käme ihnen nach verschiedener Richtung, besonders auch vom Standpunkt der Fermentchemie,³⁾ ein erhebliches theoretisches Interesse zu. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der ersteren Reaktion.

Es wurden beide Modifikationen der Milchsäure dargestellt und zwar, da die Methode von Jungfleisch selbst nicht zum Ziele führte, unschwer mit Hilfe von Morphin nach Irvine.⁴⁾ Die Antipoden wurden dann in alkalischer, zum Vergleich aber auch in saurer und neutraler Lösung erwärmt und die wieder aus der Lösung isolierte Säure polarisiert. Um die Drehungswinkel, welche bei der Milchsäure und ihren Salzen überaus klein sind, zu vergrößern, wurde stets bei Gegenwart von molybdänsaurem Ammon unter gewissen Bedingungen die Drehungsbestimmung durchgeführt. Es sei vorausgeschickt, daß das erhaltene Ergebnis dem von Jungfleisch widerspricht.

¹⁾ C. R., Bd. 139, S. 56 u. 203 (1904).

²⁾ C. R., Bd. 142, S. 515 (1906).

³⁾ Vgl. R. O. Herzog und F. Hörth. Diese Zeitschr., Bd. 60, S. 131 (1909).

⁴⁾ Chem. Soc., Bd. 89 II, S. 935 (1906).

Die angewandte Milchsäure. Wie erwähnt, wurde die Spaltung der Milchsäure mittels Morphin vorgenommen. Das l-Morphinlactat krystallisiert leicht aus verdünnter wässriger Lösung, während das Salz der d-Säure außerordentlich leicht löslich ist. Mit Hilfe von 400 g Morphin wurden mittels dieser Methode ca. 100 g l-Säure und 20 g d-Säure gewonnen. Aus den Morphinlactaten wird das Alkaloid mit Ammoniak ausgefällt, nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure die freie Milchsäure mit Äther extrahiert und nach dem Abdampfen des Äthers die in Wasser aufgenommene Säure mittels Zinkcarbonat in das Zinksalz übergeführt. (Die Umwandlung in das Zinksalz mittels Zinkhydroxyd wurde deswegen nicht angewendet, weil sich gezeigt hatte, daß bei der Fällung von Zinkhydroxyd aus Zinksulfat das Hydroxyd Schwefelsäure so fest adsorbiert hielt, daß diese nicht vollständig auszuwaschen war.)

Das Zinksalz der l-Säure ist ziemlich unlöslich und krystallisiert leicht, während das Salz der d-Säure schwer in krystallisiertem Zustand erhalten wurde. Die Säuren wurden als Zinksalze aufbewahrt und aus den Salzen die jeweils nötige Menge der freien Säure entweder durch Zerlegung mit Schwefelwasserstoff oder durch Ausäthern nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure dargestellt.

Bei der Fällung des Zinksulfides wurde von diesem immer eine erhebliche Menge von Milchsäure adsorbiert, so daß hierbei ein störender Verlust stattfand.

Bei der Extraktion mit Äther wurde mit soviel Schwefelsäure angesäuert, daß die Lösung an dieser 10%ig war. Hierauf wurde im Extraktionsgefäß 24 Stunden mit Äther extrahiert. Aus früheren Versuchen¹⁾ war bekannt, daß auf diesem Wege die Gewinnung der Milchsäure quantitativ erfolgt.

Die Reinheit der gewonnenen Säure wurde durch die Messung der Drehungswinkel geprüft. Nach Irvine soll eine Lösung, die 5,003% Zinksalz enthält, einen Wert von 0,67° liefern. Die vorhandenen Salze zeigten folgendes Resultat:

Zinksalz der l-Säure	Drehungswinkel:	0,65°
" " d- "	" "	0,67°

¹⁾ R. O. Herzog und F. Hörth, l. c.

Die Salze waren also innerhalb der Fehlergrenzen der Ablesung als rein anzusehen. Allerdings zeigte sich später bei Anwendung einer empfindlicheren Methodik, daß die d-Säure ein wenig verunreinigt war, doch konnte diese Verunreinigung für die Entscheidung der hier zu lösenden Frage vernachlässigt werden.

Drehungssteigerung der freien Milchsäure. Um nicht mit so sehr kleinen Drehungswinkeln, wie sie sowohl die freie Milchsäure als auch ihre Salze zeigen, zu arbeiten, wurde versucht, Drehungssteigerung der Lösung zu bewerkstelligen. Nach einigen Vorversuchen erwies sich zu diesem Zwecke ein Zusatz von molybdänsaurem Ammon als sehr geeignet, wenn man hierbei gewisse, leicht einzuhaltende Vorichtsmaßnahmen anwandte.

Eine Lösung von 5,07% iger Milchsäure wurde mit wechselnden Mengen von molybdänsaurem Ammon versetzt, wobei folgende Drehungswinkel erhalten wurden:

Molyb. Ammon in %:	1	5	10	15	20	25	30
Drehungswinkel:	1,03	5,05	10,01	9,41	8,85	8,6	—

Die Lösungen, welche 1 bis 15% enthielten, waren sehr scharf abzulesen, bei 20% war noch eine ziemlich scharfe Ablesung möglich, bei 25% war sie unscharf und bei 30% trat Krystallisation ein, welche die Ablesung verhinderte.

Die Versuche zeigen also, daß die Anwendung von molybdänsaurem Ammon eine erhebliche Drehungssteigerung gestattet. Da in der Regel mit etwa 5% igen Milchsäurelösungen gearbeitet wurde, setzte man stets soviel an molybdänsaurem Ammon zu, daß die Lösung an solchem 10% war. Bei diesen Verhältnissen bleibt der Drehungswinkel mindestens durch eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur (20° C.) sicher konstant. Etwa nach einer Stunde scheiden sich Krystalle aus; schwache Gelbfärbung tritt öfter schon früher ein; im Laufe einiger Stunden färbt sich die Flüssigkeit über dem Niederschlag blau.

Die folgende Tabelle zeigte die Abhängigkeit des Drehungswinkels von dem Gehalt an Milchsäure (stets bei einem Gehalt von 10% molybdänsaurem Ammon):

Milchsäure ‰:	1	2	3	4	5,07
Drehungswinkel:	1,35	3,05	5,13	7,40	10,01

Die angegebenen Drehungswinkel sind alle an l-Säurelösungen gemessen.

Versuche über die Inaktivierung der Milchsäure.

Zuerst wurde geprüft, ob eine erhöhte Temperatur in alkalischer Lösung Zerstörung der Milchsäure veranlaßt.

10 ccm einer 10^oigen gewöhnlichen, aber lactidfreien Lösung von Milchsäure wurden mit 1,25 g festem NaOH versetzt und im Bombenofen eine Stunde auf 131^o erwärmt. Wie gewöhnlich wurde nach dem Erkalten mit Äther extrahiert und die extrahierte Milchsäure titriert. Es ergab sich ein Verlust von 4,7^o der angewandten Säure.

In einem anderen Versuche wurde die Milchsäure, die ebenso behandelt worden war, mit Schwefelsäure angesäuert, auf 100 ccm aufgefüllt, hiervon 20 ccm abdestilliert und die flüchtigen Säuren im Destillat neutralisiert. 15 ccm des Destillates gebrauchten 0,3 ccm 0,1-n-NaOH. Nichterhitzte Milchsäure von derselben Stärke mit ebenso viel Schwefelsäure angesäuert und auf dasselbe Volumen gebracht, gebrauchte 0,15 ccm 0,1-n-NaOH. Es war also bei dem Erhitzen ein kleiner Teil der Milchsäure in flüchtige Säure verwandelt worden.

Um die Angabe von Jungfleisch nachzuprüfen, wurden 20 ccm, welche 3,2076 g l-Milchsäure enthielten, mit 6,5 g Baryt — eben die Menge, die noch in Lösung zu bringen war. — versetzt und eine Stunde auf dem Wasserbade bei einer Temperatur von 92—93^o gehalten. Ba wurde hierauf mit Schwefelsäure genau ausgefällt, nachdem durch einen Vorversuch die erforderliche Menge der Säure festgestellt worden war. Die Milchsäurelösung des Filtrates enthielt dann 5,0708 ‰ Säure. Es wurden 10 ‰ molybdänsaures Ammon zugesetzt und die Lösung polarisiert. Der erhaltene Drehungswinkel war 9,81^o. Dieses Ergebnis widerspricht der Angabe von Jungfleisch, welcher sagt: «Wenn man einen großen Überschuß von Baryt innerhalb einer Stunde bei der Temperatur des Wasserbades

einwirken läßt, so gibt das Baryumlactat, gebildet aus d-Chininlactat $\alpha_D = -0,88^\circ$, dasjenige aus l-Lactat $\alpha_D = 0^\circ$.

Versuch 2. Zur Prüfung, ob zwischen äquivalenten Mengen von NaOH (1,6605 g) und $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (6,5 g) ein Einfluß in der Wirkung auf Milchsäure (2,441 g l-Milchsäure in 20 ccm) sich zeigte, wurde der folgende Versuch angestellt. Die Temperatur war 120° . Die Behandlung mit Natronlauge lieferte einen Drehungswinkel von $6,6^\circ$, mit Baryt von $7,2^\circ$. In dem ersteren Versuche war mit Äther extrahiert, im zweiten das Baryum mit Schwefelsäure ausgefüllt worden. Die im Verhältnis zu den geringen angewandten Mengen nicht erhebliche Differenz läßt sich möglicherweise durch diese verschiedene Methode der Trennung erklären.

Die weiteren Versuche wurden nicht mehr im Bombenofen, sondern im Dampfe siedenden Perchloräthylens ($\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$) ausgeführt, Temperatur: 121° .

Versuche in alkalischer Lösung.

Versuch 3.

1,5885 g l-Milchsäure + 1,2738 g NaOH in 20 ccm Wasser eine Stunde erhitzt (Alkaliüberschuß: 0,5673 g NaOH).

Drehungswinkel: $8,12^\circ$.

1,5885 g d-Milchsäure + 1,2738 g NaOH in 20 ccm Wasser eine Stunde erhitzt.

Drehungswinkel: $7,86^\circ$.

Versuch 4.

1,5885 g l-Milchsäure + 4 g $\text{Ba}(\text{OH})_2$ in 15 ccm Wasser (Barytüberschuß 1,3393 g) drei Stunden erhitzt.

Drehungswinkel: $8,00^\circ$.

1,5885 g d-Milchsäure + 4 g $\text{Ba}(\text{OH})_2$ in 15 ccm Wasser drei Stunden erhitzt.

Drehungswinkel: $6,60^\circ$.

Versuch 5, bei Gegenwart von Chinin.

1,5885 g l-Milchsäure + 1,2738 g NaOH + 0,001 g Chinin auf 20 ccm Wasser (Alkaliüberschuß 0,5673 g). Dauer 4 Stunden 20 Minuten.

Drehungswinkel: $7,90^\circ$.

Parallelversuch ohne Chinin.

Drehungswinkel: $7,80^{\circ}$.

Versuch mit d-Milchsäure bei denselben Bedingungen mit Ausnahme der Versuchsdauer, welche in diesem Falle drei Stunden betrug.

Drehungswinkel: $7,75^{\circ}$.

Versuch 6.

Versuch wie 3, nur beträgt die Versuchsdauer 10 Stunden.

Drehungswinkel: $6,94^{\circ}$.

Versuche in saurer Lösung.

Versuch 7.

Versuch wie 6, nur kein Alkalizusatz.

Drehungswinkel: $6,94^{\circ}$.

Versuch 8.

1,5885 g l-Milchsäure + 0,639 g NaOH in 20 ccm Wasser (Säureüberschuß: 0,1574 g). Erhitzungsdauer: 1 Stunde.

Drehungswinkel: $8,31^{\circ}$.

Parallelversuch mit d-Milchsäure.

Drehungswinkel: $7,96^{\circ}$.

Versuch 9.

Wie 8, nur beträgt die Versuchsdauer 5 Stunden.

l-Milchsäure Drehungswinkel: $7,92^{\circ}$.

d-Milchsäure " : $7,54^{\circ}$.

Versuch in neutraler Lösung.

Versuch 10.

1,5885 g l-Milchsäure wurde genau neutralisiert und auf 20 ccm aufgefüllt. Die Erhitzung dauerte 3 Stunden.

Drehungswinkel: $7,70^{\circ}$.

Die für jede Säure gefundenen Drehungswinkel schwanken im allgemeinen wenig um einen Mittelwert herum, einerlei, ob man in neutraler, saurer oder alkalischer Lösung erhitzt hat. Es ergibt sich also der Schluß, daß bei dieser Behandlungsmethode die Racemisierung, wenn überhaupt, höchstens sehr langsam vor sich geht.

Die für jeden der beiden Antipoden erhaltenen Drehungswinkel schwanken wenig um einen Mittelwert (wenn man von

dem offenbar herausfallenden Versuch 4 für d-Säure absieht), und zwar beträgt der Unterschied in den parallelen Versuchen im Mittel 3,5%, um welche die d-Säure zu kleine Zahlen zeigt. Da von dieser Modifikation relativ nur kleine Mengen zur Verfügung standen und diese außerdem nur schlecht durch Umkristallisieren gereinigt werden konnten, kann kein Zweifel bestehen, daß die Differenz auf Rechnung einer Verunreinigung und nicht eines Unterschiedes in der Reaktionsgeschwindigkeit zu schreiben ist. Nach Jungfleisch war übrigens das entgegengesetzte Verhältnis zu erwarten, da sich die l-Modifikation schneller racemisieren sollte als die d-Säure. Daß wenigstens Chinin auch nicht eine spezifische Katalyse bewirkte, zeigt Versuch 5.

Unsere Versuche führen also zu dem Ergebnis, daß kein Unterschied im Verhalten beider Antipoden aufgefunden wurde, ein Resultat, das in den allermeisten vergleichbaren Fällen, zumal in wässriger Lösung, erhalten wird.¹⁾

¹⁾ Vgl. Über die Literatur bei Bredig und Fajans, B. B., Bd. 41, S. 754, Anm. 3 (1908).