

25–100 mg peroral pro Maus eine sehr günstige Heilwirkung und wird in Dosen bis zu 200 mg/20 g Maus peroral vertragen. Bei unseren orientierenden Toxizitätsversuchen an Ratten wurden von 2 Ratten mit 200 g Gewicht je 50 mg XXII, in 1 ccm Laurinsäureäthylester fein suspendiert und unter die Bauchhaut injiziert, an 2 aufeinanderfolgenden Tagen ausgezeichnet vertragen. Von 5.5'-Dinitro-dithienyl-(2.2')-sulfid (XXIV) wurden dieselben Mengen ebenso verabreicht beide Male gleichfalls gut vertragen; die Substanz verfärbte sich in Berührung mit Gewebe tiefrot. Dagegen wirkte 5.5'-Dinitro-difuryl-(2.2')sulfid (XXVI) bereits mehrere Stunden nach der ersten Injektion von 50 mg bei beiden Ratten tödlich, wobei sich XXVI in Berührung mit Gewebe ebenfalls rot färbte. Als XXVI in 2.5-proz. Agarsuspension einer Ratte mit je 2 ccm = 50 mg täglich durch Schlundsonde an 3 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht wurde, ging das Rattengewicht von 160 g auf 110 g am fünften Tage zurück. Urin und Stuhl waren am 2. und 3. Tage rot gefärbt. 25 mg XXXVI = 1 ccm Agarsuspension ebenso einer anderen Ratte gegeben brachten keine Gewichtsabnahme zustande.

G. Domagk<sup>43)</sup> hat die gute Verträglichkeit von *p*-Nitro-benzoesäureestern mit mindestens 2 g/kg bis zu 10 g/kg bei subkutaner Injektion in Mäusen und Ratten betont. Von 5-Nitro-furan-carbonsäure-(2)-äthylester wirkten 0.1 g in 2 ccm Laurinsäureäthylester gelöst und einer 180 g-Ratte subkutan injiziert nach 2 Tagen tödlich, während 0.05 g/200 g Ratte vertragen wurden. Von 5-Nitro-thiophen-carbonsäure-(2)-äthylester machten sich 0.1 g in 2 ccm Laurinsäureäthylester nach Injektion in eine 190 g-Ratte nicht bemerkbar.

In Versuchen, welche uns zu besonderem Dank verpflichten, mit künstlich streptokokkeninfizierten Mäusen hat Herr Prof. F. Keeser im Jahre 1944 nach hohen, bereits toxischen peroralen und subkutanen Gaben in ölgiger Lösung von 5.5'-Dinitro-difuryl-(2.2')-sulfid und 5.5'-Dinitro-dithienyl-(2.2')-sulfid einen beschleunigten Ablauf der tödlichen Streptokokkensepsis festgestellt.

Frau E. Scheppa und Frau M. Rolf sowie Hrn. K. Schröder danken wir für die cifrige Unterstützung bei den Versuchen.

## 15. Georg Scheuing und Wilhelm Konz: Darstellung von *l*-Weinsäure.

[Aus den wissenschaftlichen Laboratorien von C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh.]

(Eingegangen am 14. Dezember 1946.)

*d*-Xylose wird mit Sauerstoff zu *d*-Threonsäure abgebaut und diese mittels Salpetersäure zu *l*-Weinsäure oxydiert.

Die bekannten Verfahren zur Gewinnung von *l*-Weinsäure durch Spaltung von Traubensäure sind wenig ergiebig. Es gibt außerdem einige Verfahren, die von Kohlenhydraten ausgehend zu *l*-Weinsäure führen. So erhält E. Andersen<sup>1)</sup> durch Oxydation von *d*-Threonsäurelacton mit Salpetersäure bei 50–60° *l*-Weinsäure in guter Ausbeute. J. K. Dalc und W. F. Rice<sup>2)</sup> oxydieren *d*-Gulonsäurelacton mit Salpetersäure und isolieren *l*-Weinsäure in etwa 13-proz. Ausbeute. Das *d*-Gulonsäurelacton wird aus Xylose nach dem Verfahren von La Forge<sup>3)</sup> gewonnen. R. C. Hockett<sup>4)</sup> baut *d*-Threose oxydativ zu *l*-Weinsäure ab; E. Pascu, S. M. Trister und J. W. Green<sup>5)</sup> benutzen *d*-Threonsäure als Ausgangsmaterial. Der Nachteil dieser Verfahren ist die mühsame Darstellung

<sup>43)</sup> Chemotherapie bakterieller Infektionen, 3. Aufl., S. 174 (Leipzig 1944).

<sup>1)</sup> Amer. chem. Journ. **42**, 425 [1909].

<sup>2)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **55**, 4984 [1933].

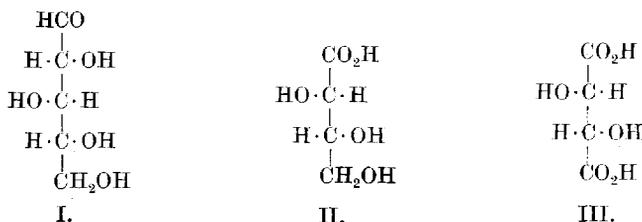
<sup>3)</sup> Journ. biol. Chem. **36**, 347 [1918].

<sup>4)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 2260 [1935].

<sup>5)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 2444 [1939].

der zur Oxydation gelangenden Verbindungen. M. Steiger und T. Reichstein<sup>6)</sup> erhalten *l*-Weinsäure durch Salpetersäureoxydation von *d*-Threose; auch ihr Verfahren zur Gewinnung der *d*-Threose ist noch nicht ganz einfach.

Das im folgenden beschriebene Verfahren geht von *d*-Xylose aus und ergibt in präparativ brauchbaren Ausbeuten *l*-Weinsäure. Nach O. Spengler und H. Pfannenstiel<sup>7)</sup> lassen sich Zucker mit Sauerstoff zu den nächst niederen Carbonsäuren oxydieren. *d*-Glucose ergibt z.B. *d*-Arabonsäure. Oxydiert man *d*-Xylose (I) nach diesem Verfahren mit Sauerstoff, so erhält man *d*-Threonsäure (II), die ohne weitere Reinigung mit Salpetersäure zur *l*-Weinsäure (III) abgebaut wird. Die Isolierung erfolgt als *l*-Weinstein. Die Ausbeute beträgt 40% d.Th. bezogen auf eingesetzte *d*-Xylose.



### Beschreibung der Versuche.

1) *d*-Xylose: Als Ausgangsmaterial dienten Maisspindeln, aus denen nach den bekannten Verfahren<sup>8)</sup> die *d*-Xylose gewonnen wurde.

2) *d*-Threonsäure: 150 g *d*-Xylose, in 200 ccm Wasser gelöst, läßt man in etwa 1 Stde. in 1.5 l 2 *n* KOH, deren Temperatur bei 40° gehalten wird, eintropfen. Gleichzeitig wird durch die Kalilauge mittels einer feinporigen Filterkerze feinst verteilt Sauerstoff geblasen. Die Dauer der Oxydation beträgt 6–8 Stunden. Die Reaktionslösung soll Fehlingsche Lösung kaum noch reduzieren. Die fast farblose Reaktionslösung wird mit 300 ccm konz. Salzsäure angesäuert, im Vak. zur Trockne gedampft und der Rückstand mit heißem Alkohol ausgezogen, das ungelöste Kaliumchlorid abgesaugt und die alkohol. Lösung i.Vak. eingedampft: Es bleiben 139 g eines hellbräunlichen Sirups zurück, der in der Hauptsache aus *d*-Threonsäure besteht. Eine Reinigung erübrigt sich, da das Rohprodukt für die nachfolgende Oxydation genügt. Das Phenylhydrazid zeigte den Schmp. 152–155° (Literatur 156–158°).

3) *l*-Weinsäure: Die 139 g sirupöse *d*-Threonsäure werden mit 560 ccm Salpetersäure (d 1.23) übergossen, durch vorsichtiges Erwärmen in Lösung gebracht und diese 30 Stdn. bei 50° gehalten. Hierauf wird die Salpetersäure i.Vak. abdestilliert; die letzten Reste werden durch zweimal wiederholtes Lösen in Wasser und Eindampfen i.Vak. entfernt. Der krystalline Rückstand wird in 200 ccm Wasser gelöst und mit wenig Kohle aufgeköcht; man füllt auf 250 ccm auf und halbiert diese Lösung. Die ersten 125 ccm werden mit konz. Kalilauge neutralisiert und heiß mit den zweiten 125 ccm Lösung vermischt. Es beginnt sofort die Krystallisation von *l*-Weinstein, der nach 1-tägigem Stehenlassen abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen wird. Ausb. 75 g weiße Krystalle

<sup>6)</sup> Helv. chim. Acta **19**, 1016 [1936].

<sup>7)</sup> Ztschr. Wirtschaftsgruppe Zucker-Industrie **85**, 546 [1935].

<sup>8)</sup> Vergl. A. R. Ling u. D. R. Nanji, Journ. chem. Soc. London **123**, 620 [1923]; K. P. Monroe, Journ. Amer. chem. Soc. **41**, 1002 [1919]; s. a. Houben-Weyl, Methoden der organ. Chemie, Bd. III, S. 234.

(40% d.Th. bez. auf die eingesetzte Xylose). Aus dem *l*-Weinstein wird in üblicher Weise die freie *l*-Weinsäure erhalten.

$\alpha_D$  (1.000 g mit Wasser und wenig Kalilauge auf 25 ccm gelöst; 2 dm-Rohr; 20°):  $-2.52^\circ$ .  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-31.5^\circ$ . Für *d*-Weinstein wird in der Literatur  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-33.41^\circ$  angegeben; derselbe negative Wert wird nach 1-maligem Umkrystallisieren des Rohproduktes aus Wasser mit wenig Kohle erreicht.

---