

## Über das Vitamin C.

Von Priv.-Doz. Dr. F. MICHEEL.

Allgemeines Chemisches Universitätslaboratorium, Göttingen.

(Eingeg. 23. Juni 1933.)

Vorgetragen in der Fachgruppe für medizin.-pharmazeut. Chemie auf der 46. Hauptversammlung des V.d.Ch. zu Würzburg, 9. Juni 1933.

Der menschliche Skorbut gehört zu den Krankheiten, die man am frühesten mit einer ungeeigneten Zusammensetzung der Nahrung in Zusammenhang gebracht hat. Immer, wenn in der Nahrung längere Zeit frisches Obst und Gemüse fehlen (in Kriegen, auf langen Segelschiffreisen), kommt es zum Ausbruch von Skorbut, dessen Symptome kurz folgende sind: Entzündungen des Zahnfleisches und Lockerwerden der Zähne, Desorganisation der Odontoblasten und der Zahnpulpa, verkalktes Prädentin, Schmerzen besonders in den Oberschenkeln infolge von Blutergüssen, Sprödewerden der Knochen (leicht Bruch) und allgemeiner körperlicher Verfall (Gewichtsabnahme). Werden dem Kranken frisches Gemüse oder Obst, besonders Apfelsinen- oder Zitronensaft, zugeführt, so tritt überraschend schnell Heilung ein. Schon vor mehr als 200 Jahren wies ein österreichischer Militärarzt (*Kramer* 1720) auf diese Entstehungsursachen des Skorbut hin. Wir wissen heute, daß der Skorbut eine Avitaminose ist, hervorgerufen durch das Fehlen des Vitamins C in der Nahrung. Und dieses Vitamin findet sich vor allem in frischem Obst und Gemüse. Beim Lagern und Konservieren geht meist ein großer Teil, wenn nicht alles Vitamin C verloren, da das Vitamin C leicht Umwandlungen (Oxydation) erleidet, besonders beim Erhitzen an der Luft.

Die Vitamine finden sich im allgemeinen in der Natur in so geringen Mengen, daß ihre Isolierung nach rein chemischen Methoden unmöglich ist. Das Vitamin C macht darin allerdings, wie sich gezeigt hat, in gewisser Hinsicht eine Ausnahme.

Eine erfolgreiche Bearbeitung eines Vitamins ist erst möglich, wenn man für die Ermittlung seiner Menge einen Tiertest besitzt. Ein solcher wurde für das Vitamin C gefunden, als es *Holst* und *Fröhlich* (1907—1912) gelang, experimentell an Meerschweinchen Skorbut zu erzeugen. Werden Meerschweinchen mit einer Diät ernährt, die alle Vitamine außer dem C-Vitamin enthält (Basaldiät, bestehend aus gequetschtem Hafer, Kleie, an der Luft erhitztem Milchpulver [zur Zerstörung von Vitamin C], Butterfett und etwas Salz), so erkranken sie an einem Skorbut, der alle die Symptome zeigt, die auch beim Menschen auftreten.

Bei der Auswertung eines Vitaminpräparates (Naturprodukt oder Konzentrat) verfährt man nun derart, daß man entweder die kleinste Menge Vitaminpräparat bestimmt, die geeignet ist, ein Meerschweinchen, das mit der Basaldiät ernährt wird, skorbutfrei zu erhalten (Schutztest), oder man läßt ein Meerschweinchen skorbutkrank werden und ermittelt die Menge Vitaminpräparat, die erforderlich ist, um es zu heilen (Heiltest). Vorzuziehen ist der Schutztest, weil er wesentlich sicherer durchzuführen ist und genauer arbeitet.

Als Symptome für den Grad des Skorbut pflegt man am einfachsten den Verlauf der Gewichtskurve, die Veränderungen der Zähne oder endlich die Kalkablagerungen an der Knochen-Knorpel-Grenze der Rippen zu wählen.

Heranwachsende Meerschweinchen von etwa 300 g Gewicht zeigen bei Ernährung mit der vitamin-C-freien Basaldiät folgende Gewichtskurve:

Zunächst nach kurzem Abfallen einige Tage weiteres Wachstum, dann (etwa 15. Tag) Stillstand und starker Abfall (Tod: 25.—30. Tag). Meerschweinchen, die eine ausreichende Gabe an Vitamin C in Form von Zitronen- oder Apfelsinensaft (mindestens 1,5 cm<sup>3</sup> täglich) erhalten, zeigen dagegen ein völlig normales Wachstum, während Tiere, die Zitronensaft erhalten, dessen Vitamin C durch Luft in der Hitze zerstört wurde, sich wie unbehandelte Kontrolltiere verhalten. Man prüft nun den Gehalt irgendeines Konzentrates derart, daß man die minimale Menge bestimmt, die zur Erhaltung eines normalen Wachstums erforderlich ist.

Wertvollen Aufschluß über den Grad des Skorbut gibt die Sektion des Tieres. Sie zeigt in schweren Fällen reichliche Blutergüsse, besonders in den hinteren Extremitäten. Die Knochen sind äußerst spröde. Ferner kommt es zu Ablagerungen von Kalk an der Knochen-Knorpel-Grenze, die im Röntgenbild des Brustkorbes gut zu erkennen sind.

Unter Zuhilfenahme solcher Testmethoden haben zahlreiche Forscher, von denen *Bezssonoff*, *Zilva*, *King* u. a. zu nennen sind, das Vitamin C angereichert.

Es schien im Jahre 1932, als ob es dem Norweger *Rygh* gelungen sei, das Vitamin C rein darzustellen, und zwar glaubte er es als ein Verwandtes des Alkaloides Narkotin, das Methyl-nor-narkotin, erkannt zu haben. Wir wissen heute mit Sicherheit, daß die Präparate von *Rygh* völlig unwirksam sind (Nachprüfung in vielen Laboratorien des In- und Auslandes). *Rygh* muß bei der Auswertung seiner Versuche einem Irrtum zum Opfer gefallen sein.

Die Isolierung und Reindarstellung des Vitamins C verdanken wir den Arbeiten von *Szent-Györgyi*, *Tillmans* und *King*.

Es war durch ältere Arbeiten bekanntgeworden, daß Lösungen von Vitamin-C-Präparaten gegen Luft-sauerstoff und Oxydationsmittel recht empfindlich und durch ihr Reduktionsvermögen gegenüber Phosphormolybdänsäure (*Bezssonoff*) oder besonders Indophenol-derivaten (*Zilva* 1927) ausgezeichnet sind. *Tillmans* konnte durch systematische Untersuchung zeigen, daß unter bestimmten Bedingungen eine weitgehende Übereinstimmung zwischen Vitamin-C-Gehalt von Pflanzenextrakten und dem Reduktionsvermögen gegenüber Dichlor-phenol-indophenol-Lösungen besteht. Etwa zur selben Zeit (1932) konnte *Szent-Györgyi* zeigen, daß eine von ihm schon im Jahre 1928 aus der Nebenniere von Rindern, aus Kohl oder Apfelsinen isolierte Substanz, die durch ihr Reduktionsvermögen gegenüber saurer Jod- oder Silbernitrat-Lösung und der obigen Dichlorphenol-indophenol-Lösung ausgezeichnet ist, mit dem Vitamin C identisch ist.

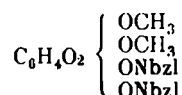
Diese Substanz hat die Zusammensetzung C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>, und man hat sie nach einem Vorschlage von *Szent-Györgyi*

und *Haworth* als Ascorbinsäure bezeichnet. Von dieser Ascorbinsäure genügen weniger als 1 mg täglich, um ein Meerschweinchen frei von Skorbut zu erhalten. Wir haben somit den Fall, daß das Vitamin C eigentlich das am längsten in reiner Form bekannte ist. Bemerkenswert ist ferner, daß es zunächst ohne jede Zuhilfenahme von Tierversuchen isoliert wurde. Zu seiner Identifizierung als Vitamin C war natürlich der Tierversuch entscheidend.

Die chemische Untersuchung der Ascorbinsäure wurde von *Szent-Györgyi*, dann von *Hirst* und Mitarb., *Karrer* und Mitarb. und vom Verfasser (Vortragenden) aufgenommen<sup>1)</sup>.

Schon *Szent-Györgyi* konnte zeigen, daß ein Mol Vitamin 1 Aequ. Lauge verbraucht. (Phenolphthalein.)

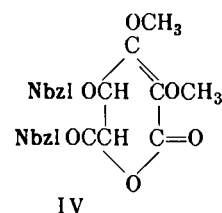
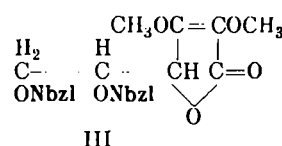
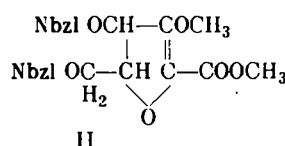
Bemerkenswert ist das außerordentliche Reduktionsvermögen des Vitamins, das sogar in saurer Lösung Silbernitrat reduziert und bei der Titration mit Jod 2 Äquiv. verbraucht. *Szent-Györgyi* hielt die Substanz für das Lacton ( $C_6H_8O_6$ ) einer Hexuronsäure ( $C_6H_{10}O_7$ ). Von *Hirst* und von *Karrer* wurden Kondensationsprodukte mit 2 Molekülen Phenylhydrazin erhalten und daraus auf das Vorliegen zweier Ketogruppen geschlossen. Es sind dann von diesen Forschern auf Grund weiterer Ergebnisse der Oxydation mit Permanganat und mit Jod (alkalisch) wie auch mit Rücksicht auf das Verhalten bei der Veresterung und Verätherung eine Reihe von Formeln aufgestellt worden, denen allen gemeinsam ist, daß sie neben zwei Carbonylgruppen eine freie Carboxylgruppe im Molekül enthalten. Wir gingen bei unseren Untersuchungen von dem Grundsatz aus, mit möglichst geringen Substanzmengen möglichst milde Reaktionen durchzuführen und irgendwelche Reaktionen, die zu sekundären Umlagerungen oder Verlusten führen konnten, zu vermeiden. Die Behandlung mit Diazomethan führte unter Aufnahme zweier Methylgruppen zu einem kristallisierten Dimethylvitamin (es wurde etwa zur selben Zeit von *Karrer* erhalten). Das Molekül mußte also zwei reaktionsfähige OH-Gruppen (enolisch oder am Carboxyl) enthalten. Dies Dimethylvitamin ist ein neutraler Stoff, der sich mit Keton-reagenzien nicht mehr unsetzt. Auch das Reduktionsvermögen gegen  $AgNO_3$  und Jodlösung wie gegen Fehlingsche Lösung ist verschwunden. Es verbraucht beim Erwärmen mit Alkali 1 Äquiv. Lauge, und wir schlossen, daß dabei die veresterte  $CO_2H$ -Gruppe verseift würde. Zwei weitere Hydroxylgruppen konnten im Dimethylvitamin durch Verestern mit p-Nitrobenzoylchlorid festgelegt werden. Dies schön kristallisierte Dimethyl-di-p-nitrobenzoylvitamin vom Schmelzpunkt  $172^\circ$  hatte also folgende Formel:



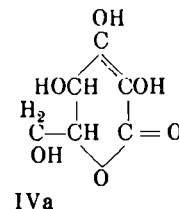
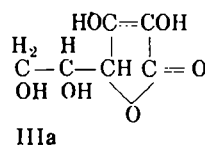
Die beiden durch Nitrobenzoesäure veresterbaren Hydroxylgruppen mußten räumlich nahe beieinander stehen. Denn eine von *v. Vargha* beschriebene Monacetonverbindung des Vitamins trägt den Acetonrest zweifellos an diesen beiden OH-Gruppen. Wir haben sie mit Diazomethan zu einem Dimethyl-monoaceton-vitamin methylieren und andererseits aus dem Dimethylvitamin durch

Acetonieren erhalten können. Von den beiden letzten Sauerstoffatomen gehörte eines nach unserer damaligen Auffassung der methylierten Carboxylgruppe an, das zweite mußte wegen seiner Indifferenz ringförmig gebunden sein.

Den entscheidenden Schritt in der Konstitutionsermittlung des Vitamins brachte uns jedoch die Spaltung des Moleküls mit Ozon. Nach der Bruttozusammensetzung und dem Verhalten gegenüber Diazomethan mußte in dem Dimethyl-dinitrobenzoyl-vitamin eine enolische Doppelbindung vorhanden sein. Sie erwies sich als sehr reaktionsträge gegenüber Brom und Permanganat, wurde aber durch Ozon leicht aufgespalten. Wir erhielten einen schön kristallisierten, neutralen Stoff, der keine Carbonylgruppe enthielt. Es war ein l-Threonsäure-methylester, von dessen freien Hydroxylgruppen zwei mit p-Nitrobenzoesäure, eine mit dem Methylhalbester der Oxalsäure verestert waren. Bei der Verseifung mit Alkali wurden dementsprechend 5 Äquivalente Lauge verbraucht, und es wurden Oxalsäure, p-Nitrobenzoesäure und l-Threonsäure, letztere als Phenylhydrazid, identifiziert. Auf Grund dieser Befunde war bewiesen, daß die Doppelbindung die Kohlenstoffkette von 6 Atomen in 2 und 4 C-Atome trennte, und daß beide Molekülhälften durch eine Sauerstoffbrücke verknüpft sind, da bei der Ozonisierung eine Verkleinerung des Moleküls nicht eintrat. Auch das Vorliegen nur einer Ketogruppe war damit nur möglich. Formeln II, III und IV waren möglich

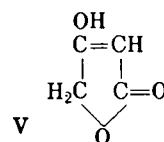


und daraus ergaben sich für das Vitamin selbst die Formeln II a, III a, IV a.



Wir entschieden uns zunächst für Formel II a, weil sie alle Befunde am besten zu deuten schien: eine stark saure Gruppe, eine leicht enolisierbare  $C=O$ -Gruppe, zwei alkoholische Hydroxyle in räumlich naher Stellung.

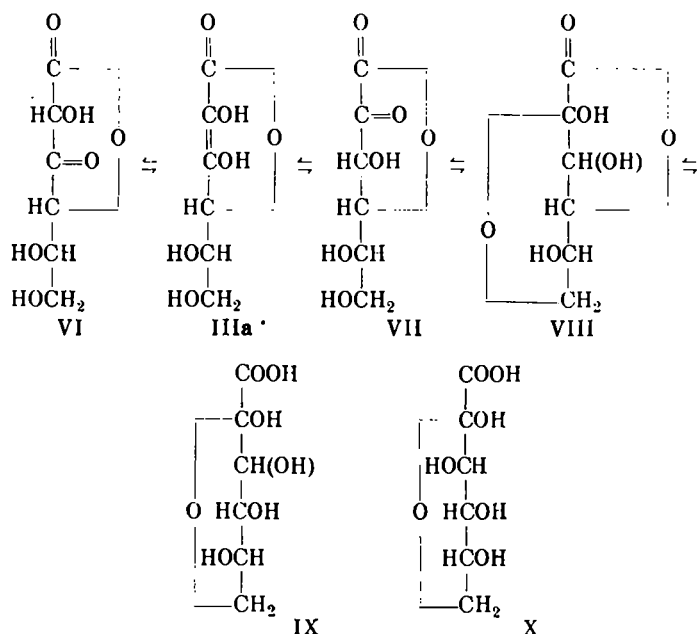
Bei den Formeln III und IV mußte der saure Charakter auf eins der beiden enolischen Hydroxyle zurückgehen, ähnlich wie bei der Tetronsäure V. Zunächst er-



<sup>1)</sup> Wir nahmen die Arbeiten im Herbst des letzten Jahres auf, da uns die Firma Merck, die unsere Arbeiten in dankenswerter Weise gefördert hat, Konzentrate zur Verfügung stellte. Leider war die Jahreszeit für den Beginn der Arbeit nicht sehr günstig, denn Apfelsinen waren noch nicht zu erhalten, Zitronen sind trotz ihres gleich hohen Gehaltes ungeeignet, weil sie wenig reines Material liefern, und Kohl, der ebenfalls sehr reich daran ist, liefert doch nur wenig reines Material.

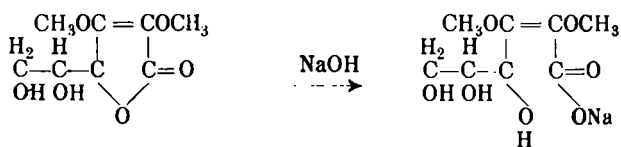
schien es nach Formel III und IV ungewöhnlich, daß ein solcher Stoff als Di-enol vorliegt, wie die Absorption des Vitamins im Vergleich zu seinem Dimethyl-derivat zeigt, oder sich so schnell nachbildet, daß die Titration eines Hydroxyls ohne jedes „Ziehen“ möglich ist. Ferner sprechen folgende Überlegungen gegen das Vorliegen von Formel III a (alle diese Gründe sprachen in gleicher Weise gegen Formel IV a).

III a muß außer mit der 3-Carbonylverbindung (VI) auch mit der 2-Carbonylverbindung VII im Gleichgewicht stehen, und diese würde sich ihrerseits mit ihrer Lactolform VIII<sup>2)</sup> und der zugehörigen freien Säure im Gleichgewicht befinden (IX). Nun sind 1,5-Lactole in der Reihe der Kohlenhydrate stets gegenüber anderen Formen außerordentlich begünstigt, und wir kennen eine 2-Ketosäure, die 2-Ketogluconsäure (X) gut. Sie unterscheidet sich von der einen anzunehmenden Gleichgewichtskomponenten IX nur durch die Stellung der OH-Gruppe am C<sub>5</sub>, denn die Verschiedenheit am C<sub>3</sub> fällt ja nicht ins Gewicht, weil im Gleichgewicht mit der Ketoform (VI) sich beide sterisch möglichen bilden können. Diese



2-Ketogluconsäure, die von *Ohle* dargestellt wurde, liegt, wie *Haworth* und Mitarbeiter auf Grund der Ergebnisse der Methylierung zeigen konnten, in der Cycloform X vor. Sie ist auch in ihren übrigen Eigenschaften recht weitgehend von der Ascorbinsäure verschieden. Bestehen also diese Gleichgewichte wirklich, so müßte man annehmen, daß auch das Vitamin C sich an der stabilen Lactolform umlagern würde. Dafür hat man bisher keine Anhaltspunkte. Wir hielten deshalb Formel II für die beste Formel für die Ascorbinsäure.

Das Dimethylvitamin verbraucht bei der Behandlung mit  $\frac{1}{10}$  Lauge 1 Äquiv. davon. Kürzlich berichtete *Hirst*, daß bei dieser alkalischen Verseifung des Dimethylvitamins eine Abspaltung von Methyl nicht eintritt, wie man es nach Formel II a des Vitamins erwarten müßte. Er zieht deshalb Formel III vor und formuliert die alkalische Verseifung folgendermaßen:



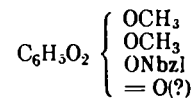
<sup>2)</sup> Sterisch ist dies möglich.

Wir haben diese Feststellung früher nicht treffen können, weil wir das bei der Verseifung des Dimethylvitamins erhaltene Na-Salz, das amorph und hygroskopisch ist, wegen seiner geringen Menge nicht reinigen konnten.

Eine Bestätigung für Formel III a glaubt *Hirst* in der Tatsache gefunden zu haben, daß ein Tetramethylvitamin bei der Ozonspaltung zu einer Dimethyl-threonsäure führt, die beim Abbau ihres Amides nach *Weermann* Natriumcyanat liefert. Er schließt daraus auf eine nicht methylierte  $\alpha$ -ständige Hydroxylgruppe. Formeln II a und IV a würden  $\alpha$ -Methoxysäuren liefern. Wir haben jedoch festgestellt, daß auch die Methylmandelsäure nach *Weermann* in vorzüglicher Ausbeute abgebaut wird (Isolierung von Benzal-azin in guter Ausbeute), so daß dies nicht gegen die Formeln II a oder IV a spricht.

Weitere Versuche haben nun folgendes gezeigt: Bei der Behandlung des Dimethylvitamins mit  $\frac{1}{10}$  Alkali in der Wärme (40° bei 80°) tritt zweifellos Aufnahme von 1 Äquiv. Alkali ein, ohne daß Methoxyl abgespalten wird; erst bei wesentlich höheren Alkalikonzentrationen tritt Abspaltung von Methylalkohol ein. Diese Tatsache wäre zunächst mit Formel II a vereinbar, unter der Annahme, daß es sich um ein sterisch behindertes Carboxyl handelt, da auch, wie der Versuch zeigt, das Vitamin schwer mit Methanol-salzsäure zur Reaktion zu bringen ist.

Zweifellos tritt aber bei der Behandlung des Dimethylvitamins mit  $\frac{1}{10}$ -Lauge eine tiefer gehende Veränderung des Moleküls ein. Wird nämlich die Natriumverbindung, die wegen ihres amorphen Charakters und ihrer Hygroskopizität schlecht zu reinigen ist, mit überschüssigem p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin behandelt, so erhält man unter Wieder-eliminierung des Natriums einen Mononitrobenzoesäureester, der keine Doppelbindung mehr enthält (in guter Ausbeute). (Völlig be-

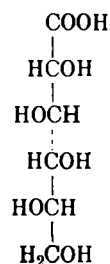


ständig auch gegen Ozon.) Genauer über seine Struktur kann noch nicht gesagt werden; wahrscheinlich ist aus einer der alkoholischen Hydroxylgruppen unter Wanderung des Wasserstoffs an die Doppelbindung eine Ketogruppe entstanden. Die Ketogruppe ist anscheinend leicht enolisierbar.

Somit sind die Argumente von *Hirst* gegen Formel II a und für Formel III a oder IV a mit erheblichen Unsicherheiten behaftet.

Wir haben deshalb durch die Hydrierung der enolischen Doppelbindung in der Ascorbinsäure Aufklärung gesucht und gefunden.

Nach der Formel II a („Säureformel“) sollte man bei der Hydrierung der Doppelbindung Anhydrohexonsäuren ( $C_6H_{10}O_6$ ) vom Typ der Chitonsäure erhalten, und zwar sind je nach der Stellung von OH und O-Brücke vier isomere zu erwarten. Nach Formel III a oder IV a jedoch („Lactonformel“) müßte man Hexonsäuren ( $C_6H_{12}O_7$ ) oder ihre Lactone bekommen, und zwar ebenfalls vier isomere.

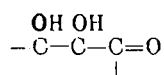


Es ist uns nun unter geeigneten Bedingungen gelungen (katalytische Hydrierung in Wasser), an die enolische Doppelbindung zwei Wasserstoffatome anzulagern, und man erhält ein Gleichgewichtsgemisch von Säuren und Lactonen, aus denen wir die 1-Idonsäure, also eine Hexonsäure, als Brucinsalz und als Phenylhydrazid herauspräparieren konnten. Damit scheint die Frage nach der Struktur des Vitamins C zugunsten der Formeln III a oder IV a geklärt zu sein.

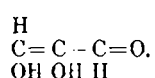
Noch nicht entschieden ist damit jedoch zwischen einem furanoiden oder pyranoiden System. Die furanoide Formel enthält am Ende eine Glykolgruppierung, und nach Untersuchungen von *Criegee* in der Zuckerreihe bilden solche Stoffe bei der Oxydation mit Bleitetraacetat Formaldehyd. *Karrer* konnte jedoch zeigen, daß das Vitamin C keinen Formaldehyd liefert. Es liegt jedoch noch nicht genügend Material vor, um zu beurteilen, ob das Verfahren von *Criegee* unter allen Umständen eindeutige Resultate liefert (vgl. Mannonsäure- $\gamma$ -lacton<sup>3</sup>).

Einen positiven Beweis für die furanoide Formel brachte jedoch die Hydrierung in Eisessig. Man erhält unter sehr milden Bedingungen ein Mono-acetyl-hexonsäurelacton  $C_6H_8O_5(OCO \cdot CH_3)$  (vermutlich auch 1-Idonsäurelacton), das zweifellos ein 1,4-Ring-lacton ist. Die 1,4-Ringlactone der Zuckercarbonsäuren gehen erst im Laufe von vielen Tagen in das Gleichgewicht mit der freien Säure über, während die 1,5-Ring-lactone dazu nur Stunden brauchen. Das obige Lacton ändert seine Drehung und seinen neutralen Charakter im Laufe von 24 Stunden überhaupt nicht. Somit wäre für die Ascorbinsäure Formel III a anzunehmen.

Ungeklärt bleibt jedoch noch die Frage, ob die Kette der Gleichgewichte, die zu der Lactolform führen müßte und die gegen Formel III a spricht, an einer Stelle unterbrochen ist. Man muß dies fordern. Für das ungewöhnliche Reduktionsvermögen wäre die Atomgruppierung



verantwortlich zu machen [vgl. das Glucoreduktion (Tartron-dialdehyd) von *v. Euler*]



Bemerkenswert ist an der Struktur der Ascorbinsäure, daß sie der I-Reihe angehört und zu den natürlich vorkommenden Hexosen, die sämtlich der d-Reihe angehören, in keinem direkten verwandtschaftlichen Verhältnis steht. Solche Beziehungen bestehen nur zum natürlichen Sorbit und zum Dulcit.

Es ist immer wieder die Frage aufgeworfen worden, ob die Ascorbinsäure wirklich das Vitamin C ist, oder ob ihr vielleicht eine Verunreinigung beigemischt ist, die die antiskorbutische Wirksamkeit bedingt. Anlaß zu dieser Frage hat zunächst der Umstand gegeben, daß die Schutzdosis relativ hoch ist: sie beträgt etwa 1 mg täglich für ein Meerschweinchen, während bei den Vitaminen A, B<sub>1</sub> und D im Tierversuch (Ratte, Taube beim B<sub>1</sub>) Bruchteile von  $\frac{1}{1000}$  mg genügen, also der Größenordnung nach eine 1000mal so große Menge beim

Vitamin C. Nun ist es aber von vornherein durch nichts begründet, mit dem Begriff „Vitamin“ eine Wirksamkeit in so kleinen Dosen zu verbinden. Ausschlaggebend ist vielmehr, ob das Vitamin seiner großen Dosis entsprechend sich auch in so großen Mengen in der Natur findet, daß Mensch und Tier bei normaler Lebensweise ihren Bedarf decken können. Das ist aber sicher in denselben Ausmaßen der Fall wie bei den anderen Vitaminen.

Reinigungsversuche an reiner Ascorbinsäure haben überdies gezeigt, daß es nicht gelingt, durch fraktionierte Kristallisation Stoffe verschiedener Wirksamkeit zu erhalten. Besonders überzeugend ist die Reinigung der Ascorbinsäure über ihre Monoacetonverbindung. *Szent-Györgyi* konnte zeigen, daß die Monoacetonascorbinsäure im Tierversuch nur schwach wirksam ist. Spaltet man jedoch den Acetonrest wieder ab, so erhält man eine Ascorbinsäure, die ihre ursprüngliche Wirksamkeit besitzt<sup>2</sup>).

Es ist interessant, daß nicht alle Tiere das Vitamin C mit der Nahrung aufnehmen müssen. Ratten, Hühner oder Hunde können dauernd vitamin-C-frei ernährt werden, ohne daß bei ihnen Skorbut auftritt. Eine ähnliche Spezifität findet man in der Gruppe der B-Vitamine.

Im tierischen Organismus wird das Vitamin besonders in der Rinde der Nebenniere, in der Leber und der Schilddrüse gestapelt. Nun findet man in den Nebennieren von vitamin-C-frei ernährten Ratten oder Hunden trotzdem reichliche Mengen Ascorbinsäure, während sie aus den Nebennieren skorbutischer Meerschweinchen allmählich verschwindet. Man muß also annehmen, daß Ratten oder Hunde befähigt sind, die Ascorbinsäure zu synthetisieren. Dies erklärt ihre Skorbutfestigkeit. Da ferner die Ascorbinsäure im Organismus dieser skorbutfesten Tiere wohl die gleiche Rolle spielt, wie bei den anderen Tierarten (sonst wäre ihre reichliche Stapelung nicht verständlich), so ist zu folgern, daß die Ascorbinsäure in diesen Fällen die Rolle eines Hormons spielt: sie wird im Tierkörper erzeugt und dient zur Steuerung des Stoffwechsels, im Gegensatz zu den Vitaminen, die zu diesem Zwecke von außen zugeführt werden müssen.

Einem Stoff von so ausgeprägtem Reduktionsvermögen, wie es die Ascorbinsäure ist, kommt zweifellos bei den Oxydo-reduktionsprozessen im pflanzlichen und tierischen Organismus Bedeutung zu. *Szent-Györgyi* hat dafür positive Belege gebracht. Möglicherweise steht dies Verhalten mit der Vitaminwirkung als solcher im Zusammenhang. Daß es jedoch nicht allein das Oxydo-reduktionsvermögen ist, das für die Vitaminwirkung verantwortlich ist, zeigt schon die Mono-acetonascorbinsäure, die noch unverändert stark reduziert, trotzdem sie ja antiskorbutisch wenig<sup>4</sup>) wirksam ist, oder auch das von *v. Euler* kürzlich bei der Alkalibehandlung von Zuckern erhaltene Redukton, der Tartronsäure-dialdehyd, der ein ähnliches Reduktionsvermögen wie die Ascorbinsäure besitzt und antiskorbutisch nicht wirksam ist. Das nicht reduzierende Dimethylvitamin andererseits ist völlig unwirksam. Beide Molekülhälften sind also bei der Einwirkung erforderlich. Weitere, chemische Durchforschung des Gebietes dürfte Anhaltspunkte dafür ergeben, wie die Vitaminwirkung der Ascorbinsäure zustande kommt.

[A. 74.]

<sup>3</sup>) Anm. b. d. Korrektur: Herr *Criegee* war so lebenswürdig, das Dimethylvitamin, das gegen zu weitgehende Oxydationseinwirkung des Bleitetraacetats viel unempfindlicher als das Vitamin selbst ist, zu prüfen: es bildet, entsprechend Formel III a für das Vitamin, 70% der Theorie Formaldehyd (vgl. *Micheel* u. *Kraft*, Ztschr. physiol. Chem. 218, 280 [1930]).

<sup>4</sup>) Wir konnten inzwischen zeigen (Ztschr. physiol. Chem. im Druck), daß die Aceton-ascorbinsäure bei subcutaner Verabreichung (bei der die Ascorbinsäure die gleiche Wirksamkeit wie per os hat) völlig unwirksam ist.