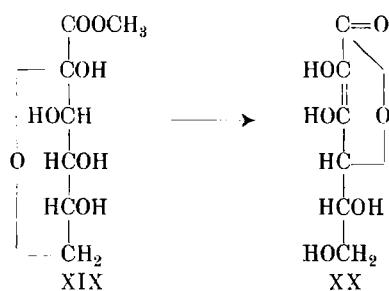


Natriumverbindung des Enols (XVII) über (es ist nicht bekannt, ob beide enolischen OH-Gruppen durch Na ersetzt werden). Die Doppelbindung läßt eine cis- und trans-Form zu. Beim Ansäuern erhält man unter Lactonbildung das Vitamin (XVIII), aber nur die cis-Form vermag diese Lactonbildung einzugehen, während die trans-Form in das Ausgangsmaterial oder Isomere übergeht. Zu einer ähnlichen Synthese gelangte *Reichstein*²⁹⁾, als er 2-Keto-l-gulonsäure für sich oder mit Mineralsäuren längere Zeit kochte. Auch die Ester von 2-Ketosäuren der Hexoserie gehen leicht nach einem von *Ohle*³⁰⁾ und von *Maurer*³¹⁾ angegebenen Verfahren in ihre Di-enol-lactone über. Von diesen Autoren wurde so, ausgehend von der 2-Keto-d-gluconsäure (XIX) ein Isomeres des Vitamins (XX) erhalten, und *Reichstein*²⁹⁾ stellte später nach dieser Methode aus dem 2-Keto-l-gulonsäureester das Vitamin her. Außerdem haben *Haworth* und seine Schule³²⁾ ausgehend von verschiedenen Osonen der Zuckerreihe noch eine Anzahl von Isomeren und Homo-



logen des Vitamins erhalten. Über eine vitaminartige Wirkung dieser Isomeren im Tierversuch ist nichts bekannt. Hingegen zeigen die d-Ascorbinsäure und das Isomere von *Ohle* und *Maurer* (vgl. oben) eine schwache antiskorbutische Wirkung im Tierversuch³³⁾.

Wie schon in der Einleitung beinerkt, gehört das Vitamin zu den Stoffen, die in der Pflanzenwelt allge-

²⁹⁾ Helv. chim. Acta 17, 311 [1934].

³⁰⁾ Ber. Dtsch. chem. Ges. 67, 324 [1933]; vgl. auch angew. Chem. 45, 709 [1932].

³¹⁾ Ber. Dtsch. chem. Ges. 66, 1054 [1933].

³²⁾ Journ. chem. Soc. London 1934, 62.

³³⁾ *Dalmer u. Moll*, Ztschr. physiol. Chem. 222, 116 [1934].

mein weit verbreitet sind, besonders in vielen Früchten, aber auch in Blättern und Wurzeln. Zwar ist die Menge des Vitamins, die ein Mensch täglich braucht, beträchtlich. Sie dürfte nach Schätzungen zwischen etwa 30 und 60 mg liegen³⁴⁾. Man darf aber annehmen, daß bei einer normalen Ernährung, in der nicht lange Zeit Milch, Obst, Gemüse, Kartoffeln oder Rüben fehlen, der Bedarf des Menschen gedeckt wird. Kochen des Gemüses oder Obstes schädigt das Vitamin nur mäßig und wohl im wesentlichen dadurch, daß es dabei wegen seiner leichten Oxydierbarkeit verändert wird. In Obst- und Gemüsekonserven findet sich jedoch häufig nur noch sehr wenig Vitamin, anscheinend besonders dann, wenn Spuren von Schwermetall (Cu) bei der Zubereitung nicht ausgeschlossen werden (besonders Kupfer katalysiert die Oxydation). Hingegen behalten Konserven, die unter Berücksichtigung dieser Eigenschaften des Vitamins hergestellt werden, einen großen Teil ihres Vitamin-C-Gehaltes. Rohes Fleisch enthält nur wenig Vitamin. Trotzdem scheint es, als ob die Polarevölker ihren Bedarf daraus decken, sofern nicht bei ihnen ein stark verminderter Bedürfnis besteht oder eine Partialsynthese möglich ist. Auch die Möglichkeit, daß andere Kohlenhydrate als „Provitamin“ auftreten könnten und so am Vitaminhaushalt beteiligt sind, ist zu erwägen.

Die weite Verbreitung des Vitamins C in tierischen und pflanzlichen Organen und Geweben läßt vermuten, daß ihm bestimmte Funktionen darin zukommen, die womöglich im Tierkörper mit seinem Vitamincharakter zusammenhängen. Es ist naheliegend, dabei auf Grund seiner besonderen chemischen Eigenschaften an eine Mitwirkung bei Oxydo-Reduktionsprozessen zu denken. Aber auch als Aktivator von eiweißspaltenden Enzymen scheint ihm Bedeutung zuzukommen³⁵⁾. [A. 43.]

³⁴⁾ Fälle von deutlichem Skorbut gehören z. B. in der deutschen Bevölkerung zu den großen Seltenheiten und kommen nur unter abnormalen Lebensbedingungen (z. B. auf Polar-expeditionen) wiederholt vor. Hingegen dürfte ein „latenter“ Skorbut häufiger sein. ³⁵⁾

Karrer u. Zehender, Helv. chim. Acta 16, 701 [1933].
Maschmann u. Helmert, Ztschr. physiol. Chem. 223, 122 [1934].
Pucc, Biochemical Journ. 27, 1703 [1933]. *Birch u. Dann*, Nature 131, 469 [1933].

Vitamin D.

Von Dr. A. LÜTTRINGHAUS, Universität Heidelberg.

(Eingeg. 30. Mai 1934.)

Inhalt: Natürliches Vitamin D. — Vitamin D aus Ergosterin. — Konstitution. — Physiologische Wertbestimmung. — Wirkungsmechanismus. — Identität. — Bildung des Vitamins D in der Natur. — Herstellung und Anwendung.

Natürliches Vitamin D.

Im Jahre 1906 sprach *Hopkins* erstmalig die Vermutung aus, daß die Ursache der Rachitis in der Armut der Nahrung an einem jener Stoffe — heute *Vitamine* genannt — zu suchen sei, deren der Organismus, wenn auch in geringer Menge, so doch unbedingt bedarf. Die Richtigkeit dieser Hypothese konnte später, vor allem durch *Mellanby*, an Hand von Tierexperimenten und klinischen Beobachtungen bewiesen werden. Die Vervollkommnung der Tierversuche gestattete die Analyse der Nahrungsmittel auf ihren Gehalt an antirachitischem Vitamin, und man fand, daß es zu den *fettlöslichen* Vitaminen gehörte, sich aber von dem antixerophthalmischen Vitamin A, mit dem es zunächst für identisch gehalten wurde, nach Vorkommen und Eigenschaften deutlich unterschied.

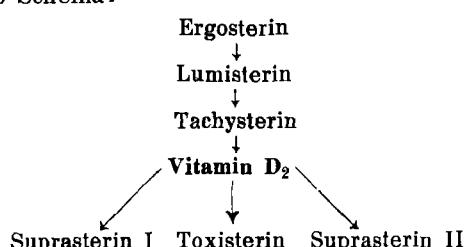
In besonders großer Konzentration findet sich das antirachitische Vitamin D in den Leberölen der Knochenfische (1) wie Dorsch, Heilbutt und Thunfisch; demgegenüber erscheint der Gehalt sonstiger tierischer und pflanzlicher Quellen recht gering, z. B. hat die Butter höchstens 5% vom Gehalt des Dorschlebertrans, und Fleisch,

Eier, Gemüse und Pilze sind noch ärmer (vgl. 2). Versuche zur Reindarstellung des Vitamins D sind bislang noch nicht geeglückt; es konnte immerhin durch Extraktion von Lebertran mit Eisessig oder Alkohol, Verseifung des Extraktes und Abtrennung der Sterine aus dem Neutralteil etwa 10 000fach angereichert werden (3). *Ender* (4) kam zu besonders hochaktiven Produkten, indem er aus solchen Konzentraten das Vitamin D als saures Phthalat abschied und das begleitende Vitamin A durch Adsorptionsmittel entfernte; *Dalmer*, *v. Werder* und *Moll* (5) trennten das Vitamin A durch Addition an Maleinsäure-anhydrid ab. Das Vitamin D setzt sich chemisch nur aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff zusammen (6) und besitzt Alkoholnatur (4), ist aber mit Digitonin nicht fällbar. Es ist fettlöslich, ziemlich haltbar und beständig gegen milde chemische Reagenzien; beim Erhitzen auf 200° wird es rasch zerstört (7). Damit sind unsere heutigen chemischen Kenntnisse über das Vitamin D der Fischtrane im wesentlichen erschöpft.

Vitamin D aus Ergosterin.

Indessen ist das Vitamin-D-Problem von einer anderen Seite glücklicher angefaßt worden. Nachdem Raczinski schon 1912 auf einen möglichen Zusammenhang der Rachitis mit Mangel an Sonnenlicht aufmerksam gemacht hatte, konnte Huldschinsky 1919 die hervorragende Eignung ultravioletten Lichtes in der Rachitistherapie mit breitem klinischen Material belegen. Heß und Steenbock fanden dann, daß sich die direkte Bestrahlung der Patienten durch Bestrahlung ihrer Nahrungsmittel ersetzen ließ; es mußte also sowohl in den Nahrungsmitteln als unter der menschlichen Haut ein Stoff — ein „Provitamin“ — vorhanden sein, der durch das ultraviolette Licht zu einem Vitamin „aktiviert“ wurde. 1926 erkannten Pohl, Windaus, Heß, Rosenheim und Webster im Ergosterin, das den universell verbreiteten pflanzlichen und tierischen Sterinen stets beigemengt ist, dieses durch Bestrahlung aktivierbare Provitamin D.

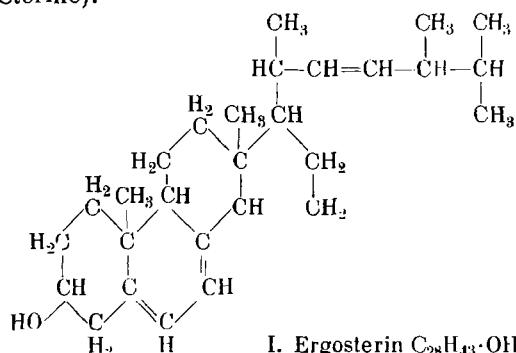
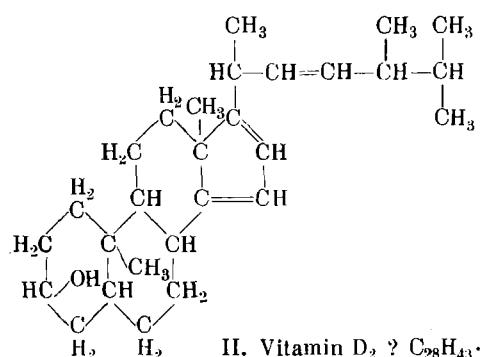
Obgleich man im Ergosterin ein bequemes Ausgangsmaterial in Händen hatte, bereitete die Aufklärung der Ergosterinbestrahlung und die Reindarstellung des Vitamins D erhebliche Schwierigkeiten. Windaus (8) schloß aus indirekten Versuchen, daß das bestrahlte Ergosterin aus einem Gemisch von 5 oder 6 isomeren Stoffen bestand; 1930 erhielt er (9) durch Langbestrahlung die ersten kristallisierten Produkte, die physiologisch unwirksamen Suprasterine. Die ersten kristallisierten Bestrahlungsprodukte mit antirachitischer Wirksamkeit erhielten Bourdillon, Webster und Mitarbeiter (10), indessen erkannten diese Forscher später (11), daß ihr Kristallisat ein Gemisch von Stoffen darstellte, von denen einer das wirksame Vitamin war. Windaus (12) gelang die Kristallisation des sogen. Vitamins D₁, er vermutete aber die Existenz eines noch wirksameren Stoffes, und dieser, das Vitamin D₂, wurde alsbald von Linsert (12, 13) in reinem Zustand isoliert. Dieses Vitamin D₂ (in England „Calciferol“ genannt) ist der eigentliche und einzige Träger der antirachitischen Wirksamkeit. Das Vitamin D₁ ist eine Verbindung von einem Molekül Vitamin D₂ mit einem Molekül eines isomeren Bestrahlungsproduktes, des Lumisterins (14), das damit gleichzeitig gefaßt war. Die Schmelzpunktsdiagramme solcher Molekülverbindungen der Ergosterinbestrahlungsprodukte wurden von Lettré (15) eingehend untersucht. Ein weiteres Bestrahlungsprodukt, das Tachysterin (16), ließ sich durch Addition an Citraconsäureanhydrid abscheiden und rein darstellen. Nachdem man die einzelnen Bestrahlungsprodukte rein in Händen hatte, ließ sich ihr Verhalten bei der Weiterbestrahlung prüfen und dadurch der verwinkelte Vorgang der Ergosterinbestrahlung in durchsichtiger Weise aufklären (17). Dabei ergab sich folgendes Schema:



Jedes Sterin dieser Reihe lieferte bei der Bestrahlung jeweils sämtliche unter ihm stehenden Produkte, jedoch ließ sich in keinem Falle eine rückläufige Richtung feststellen, wie zu erwarten wäre, wenn die Bestrahlung zur Einstellung von Gleichgewichten führte. Bei Gelegenheit dieser Studien fand man ein weiteres Überstrahlungsprodukt, das Toxisterin, an Hand seines Absorptionsspektrums und sonstiger Eigenschaften, indessen

scheint seine völlige Reindarstellung noch nicht geglückt zu sein (17, 18).

Über die Konstitution der Bestrahlungsprodukte konnten noch keine sicheren Angaben gemacht werden. Für das Ergosterin wurde Formel I aufgestellt, die in fast allen Teilen gesichert ist (vgl. E. Dane, Fortschrittsbericht über Sterine).

I. Ergosterin $C_{28}H_{43}\cdot OH$ II. Vitamin D₂ ? $C_{28}H_{43}\cdot OH$

Alle Bestrahlungsprodukte sind dem Ergosterin isomer und enthalten eine veresterbare Hydroxylgruppe und drei Doppelbindungen, von denen eine die Stellung in der Seitenkette unverändert einnimmt. Die beiden konjugierten Kerndoppelbindungen hingegen verschieben sich während der Bestrahlung. Die Suprasterine enthalten alle drei Äthylenbindungen in isolierter Lage; ihnen fehlt deshalb die Lichtabsorption im mittleren Ultravioletten, wodurch ihre Resistenz gegen Weiterbestrahlung erklärlieb ist. Bei der katalytischen Hydrierung liefern alle Bestrahlungsprodukte verschiedene Hexahydro-derivate (19), besitzen also offenbar alle ein verschiedenes Grundgerüst; demnach müssen bei der Bestrahlung, wenn nicht strukturelle, so doch sterische Umlagerungen, etwa an den Ringverknüpfungsstellen oder an der Hydroxylgruppe stattfinden. Hypothetische Formeln (II für Vitamin D₂) hat Rosenheim (20) aufgestellt*).

Das Vitamin D₂ bildet farblose Prismen oder Nadeln vom Schmp. 115–117° und ist in Fetten und Ölen sowie in den üblichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich, in Wasser unlöslich. Es ist in festem Zustande bei 37° monatelang unverändert haltbar, bei vierstündigem Erhitzen auf 180° verliert es die gesamte Wirksamkeit (17). In Lösung nimmt die Wirksamkeit ab; Bourdillon und Webster (21) berechneten für die Lösung in Olivenöl bei 0° eine Halbwertszeit von etwa drei Jahren. Die Luftempfindlichkeit entspricht der des Ergosterins (17, 22).

Für die physiologische Wertbestimmung von Vitamin-D-Präparaten sind ausgezeichnete Methoden ausge-

*) Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen wurde von Lettré (LIEBIGS Ann. 511, 280 [1934]) gefunden, daß das Tachysterin und wahrscheinlich auch das Vitamin D₂ vier Doppelbindungen enthalten; bei der Bestrahlung wird demnach auf der Stufe des Tachysterins ein Ring geöffnet, das Grundskelett des Vitamins D₂ unterscheidet sich also schon in der Struktur von dem des Ergosterins; der angeführte Formelvorschlag II von Rosenheim entspricht demnach nicht den Tatsachen.

arbeitet worden. Als Versuchstiere dienen junge auf rachitogene Diät gesetzte Ratten. Man verwendet sowohl therapeutische (Prüfung, welche Dosis des Präparates eben genügt, um eine floride Rachitis wieder auszuheilen) als auch prophylaktische Methoden (Prüfung, welche kleinste Dosis das Auftreten der Experimentalrachitis gerade noch verhindert). Zur exakten Diagnosestellung dient das Röntgenbild (23, 24) oder auch die Analyse des Mineralgehaltes der Knochen (25); sehr verbreitet ist die von McCollum eingeführte therapeutische „line-test“-Methode, bei welcher der Heilungsgrad an der Dicke der an der Epiphysenlinie der Knochen frisch abgelagerten Calciumphosphatschicht sichtbar gemacht wird (26). Diese biologischen Methoden erhalten besondere Zuverlässigkeit durch Parallelverfütterung einer eingestellten Standardlösung, für deren Herstellung aus bestrahltem Ergosterin das Hygienekomitee des Völkerbundes (27) besondere Vorschriften erlassen hat (solche Lösungen können natürlich heute aus reinem Vitamin hergestellt werden). Die Wirksamkeit von 1 mg dieser Standardlösung bezeichnet man als die internationale Vitamin-D-Einheit. Im Vergleich hiermit hat das Vitamin D₂ eine Wirksamkeit von rund 40 000 Einheiten (11); im Schutzversuch an der Ratte sind Tagesdosen von 0,00002 mg noch mit Sicherheit wirksam (13). Bei sehr hoher — mehrtausendfacher — Überdosierung entfaltet das Vitamin D₂, ähnlich dem Vitamin A toxische Wirkungen („Hypervitaminose“, Pfannenstiel, Kreitmair, Moll), die sich an den Versuchstieren in Hyperphosphat- und Hypercalcämie, Gewichtsabnahme und Kalkablagerungen in Nieren, Magen, Lungen, Arterien usw. unter teilweiser Wiederentkalkung des Knochengerüsts äußern. Bemerkenswert ist, daß von den anderen Bestrahlungsprodukten das Tachysterin und das Toxisterin, ohne daß ihnen Vitamin-D-Eigenschaft zukäme, in hohen Dosen ähnliche Giftwirkungen auslösen wie das Vitamin selbst (28, 23, 17); das Toxisterin ist sogar noch dreimal giftiger als das Vitamin D₂ (18). Da der Mensch relativ empfindlicher sein soll als die Tiere (30) (30 mg täglich sollen noch ohne schädliche Wirkung sein [31]), ist wiederholt zu gewissenhafter Dosierung gemahnt worden; begrüßenswert ist deshalb die Verwendung des kristallisierten Vitamins D₂, z. B. in den Vigantolpräparaten, da es neben der (wegen Fehlens der giftigen Beiprodukte) relativ geringsten Toxizität den Vorteil einer genauen, vom Tierversuch unabhängigen Dosierbarkeit besitzt.

Über den genaueren chemisch-physikalischen Wirkungsmechanismus des D-Vitamins besitzt man keineswegs ein klares Bild. Dhar (32) vermutet, daß es durch Anregung der Oxydation im Organismus das pH des Blutes nach der alkalischen Seite verschiebt und dadurch den Kalkansatz fördert. Nach Drummond (33) soll seine Wirkung lediglich in Erhöhung der Zellpermeabilität bestehen (vgl. dagegen [34]), während andere Forscher glauben, daß es direkt chemisch in den Ca-Phosphat-Stoffwechsel eingreift, etwa dadurch, daß es aus den Phosphatiden anorganisches Phosphat frei macht (35).

Von großem Interesse ist die Frage der Identität des Vitamins D₂ mit dem Vitamin der Fischleberöle. Wenn auch in den chemischen und physikalischen Eigenschaften weitgehende Übereinstimmung besteht und auch bezüglich des physiologischen Verhaltens gezeigt werden konnte, daß das natürliche Vitamin bei starker Überdosierung gleiche Giftwirkungen entfaltet wie das bestrahlte Ergosterin (5), so deuten doch zahlreiche Beobachtungen auf Verschiedenheit der beiden Substanzen. Ender (4) fand, daß das Lebertranvitamin ein anderes Absorptionsspektrum und eine größere Vereste-

rungsgeschwindigkeit besitzt als das Calciferol. Außerdem liegen zahlreiche Angaben über ein verschiedenes physiologisches Verhalten der beiden Substanzen bei manchen Versuchstieren und auch bei Kindern vor (36); allerdings glauben manche Autoren, daß hier im Lebertran vorhandene Begleitstoffe, vielleicht Vitamin A, mitverantwortlich sind (37). Berücksichtigt man die Beobachtung (38), daß das antirachitische Prinzip der (Winter-)Butter zum Unterschied vom Lebertran-Vitamin D gegen Alkalien empfindlich ist, so ergeben sich sogar drei verschiedene Stoffe mit Vitamin-D-Eigenschaften.

Von Interesse ist auch die Frage nach Ursprung und Bildung des Vitamins D in der Natur. Während bei Gemüse, Pilzen usw. infolge der jahreszeitlichen Schwankung des Gehaltes an antirachitischem Schutzstoff (39) der Schluß naheliegt, daß das Vitamin unter dem Einfluß des Sonnenlichtes aus dem Provitamin gebildet wird, erscheint der große Gehalt der Fischleber um so merkwürdiger, als tiefliegende Fische wie der Dorsch kaum von kurzwelligem Licht erreicht werden dürften. Bills (40) glaubt deshalb an eine reine Chemosynthese, während Drummond (41) annimmt, daß die Fische in außergewöhnlichem Maße die geringen in der Nahrung aufgenommenen Vitaminmengen zu speichern vermögen; dieses Speicherungsvermögen erklären Coppens und Metz (32) durch das Fehlen der Lunge bei den Fischen; diese Forscher konnten nämlich zeigen, daß das Lungengewebe der Ratte auf Vitamin D zerstörend wirkt. Durch Verfütterung von Ergosterin an Dorsche ließ sich übrigens der Vitamingehalt der Leber nicht steigern (43).

Während also eine Reihe von Vitamin-D-Problemen chemischer und biologischer Art noch der völligen Lösung harrt, hat die Herstellung und Anwendung von Vitamin-D-Präparaten schon seit geraumer Zeit große praktische Bedeutung erlangt. Als Ersatz für den Lebertran, der übrigens trotz seiner Nachteile (unangenehmer Geschmack und sehr wechselnder Vitamingehalt) noch recht viele Anhänger hat, sind zahlreiche Präparate von bestrahltem Ergosterin eingeführt worden z. B. Viosterol, Sterogyl, Radiostol, Radiosterin, Aktinosan, Präformin u. a.; in Deutschland ist am verbreitetsten das schon erwähnte Vigantol. Solche Bestrahlungsprodukte werden mitunter auch den Nährmitteln zugesetzt (z. B. standardisierter Vigantollebertran) oder man bestrahlt diese, z. B. Mehl, Milch, Sahne und Fette, auch direkt. Als vollwertiger Ersatz für den natürlichen Lebertran dürfte das Präparat Detavit anzusprechen sein, das Vitamin A und Vitamin D standardisiert enthält.

Als Lichtquelle für die Bestrahlung dienen in der Praxis Metallfunkenstrecken (13), Kohle- und vor allem Quecksilberbogenlampen, deren Licht häufig filtriert wird (11, 44). Man hat auch versucht, mit Hochfrequenzstrom, Kathodenstrahlen, Röntgenstrahlen, mit Radiumemanation und durch Glimmentladung zu aktivieren, konnte aber nur mäßige Erfolge erzielen (45). Röntgenstrahlen und langwelliges rotes Licht sollen übrigens zerstörend auf das Vitamin wirken (46). Über Aktivierung mit Sonnenlicht in vitro vgl. (47).

Die medizinische Anwendung von Vitamin-D-Präparaten erstreckt sich über Rachitistherapie und -prophylaxe hinaus auf die Behandlung verschiedener Leiden, vor allem von Tuberkulose. Man beobachtete weiterhin günstige Wirkungen auf Wachstum der Zähne und Verhütung von Karies und außerdem bei parathyreoider Tetanie. Eine nähere Behandlung der außerordentlich umfangreichen Literatur würde indessen über den Rahmen dieses Berichtes, der auf knappste Auswahl beschränkt bleiben muß, hinausgehen.

[A. 80.]

Literatur.

(1) Pousson, Strahlentherapie 34, 648 [1929]. — (2) Scheunert, Der Vitamingehalt der deutschen Nahrungsmittel, Berlin 1930. — (3) Zucker, Proc. Soc. Biol. Med. 20, 136 [1922]. Dubin u. Funk, ebenda 21, 458 [1924]. — (4) Ender, Z. Vitaminforschung 2, 241 [1933]. — (5) Dalmer, v. Werder u. Moll, Ztschr. physiol. Chem. 224, 86 [1934]. — (6) Drummond, Chem. and Ind. 43, 908, 928 [1924]. — (7) Southgate, Biochemical Journ. 19, 733 [1925]. — (8) Windaus, Nachr. Ges. Wiss., Göttingen 1930, 36. — (9) Windaus, Gaede, Köser u. Stein, LIEBIGS Ann. 483, 17 [1930]. — (10) Askew, Angus, Bourdillon, Webster u. Mitarb., Proceed. Roy. Soc., London (B) 107, 76 [1930]; 108, 340 [1931]. — (11) Askew u. Mitarb., ebenda 109, 488 [1932]. — (12) Windaus, Deppe u. Mitarb., LIEBIGS Ann. 489, 252 [1931]. — (13) Windaus, Linsert, Weidlich u. Mitarb., ebenda 492, 226 [1932]. — (14) Windaus, Dithmar u. Fernholz, ebenda 493, 259 [1932]. — (15) Lettré, ebenda 495, 41 [1932]. — (16) Windaus, v. Werder u. Mitarb., ebenda 499, 188 [1932]. — (17) Windaus u. Mitarb., Dtsch. med. Wchschr. 1932, Nr. 43. — (18) Laquer u. Linsert, Klin. Wchschr. 12, 753 [1933]. — (19) Ahrens, Fernholz u. Stoll, LIEBIGS Ann. 500, 109 [1933]. — (20) Rosenheim, Chem. and Ind. 53, 196 [1934]. — (21) Bourdillon, Bruce u. Webster, Biochemical Journ. 26, 522 [1932]. — (22) Bacherach, Analyst 1933, 1. — (23) Holtz, Laquer, Kreitmair u. Moll, Biochem. Ztschr. 237, 247 [1931]. — (24) Bourdillon u. Mitarb., Med. Res. Council, Spec. Rep. Ser. Nr. 158, London 1931. — (25) Hume u. Mitarb., Biochemical Journ. 26, 488 [1932]. — (26) Bills u. Mitarb., Journ. biol. Chemistry 90, 619 [1931]; Morgan, Biochemical Journ. 26, 1144 [1932]. —

(27) Völkerbund, Sér. de Publ. III. Hygiène, Genf 1931, III. 10. — (28) Schieblich, Dtsch. tierärztl. Wchschr. 39, 750 [1931]; Harris u. Innes, Biochemical Journ. 25, 367 [1931]. — (29) Schmidmann, Ztschr. Path. 46, 75 [1929]. — (30) Harris, Lancet 222, 1031 [1932]. — (31) Bauer u. Mitarb., Journ. clin. Invest. 11, 1 [1932]. — (32) Dhar, Journ. physical Chem. 36, 1846 [1932]. — (33) Drummond, Journ. Roy. Soc. Arts. 80, 974 [1932]. — (34) Demole u. Fromherz, Strahlentherapie 34, 632 [1929]; Hottinger, ebenda 639. — (35) McGowan u. Mitarb., Biochemical Journ. 25, 1295 [1931]; 27, 943 [1933]. — (36) Heß u. Mitarb., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 27, 609, 665 [1930]; Massengale u. Nußmeier, Journ. biol. Chemistry 87, 415, 423 [1930]; Steenbock u. Mitarb., ebenda 97, 249 [1932]. — (37) De Sanctis u. Craig, Arch. Pediat. 48, 595 [1931]. — (38) Kon u. Booth, Biochemical Journ. 27, 1302 [1933]. — (39) Chick u. Roscoe, ebenda 20, 137 [1926]; György u. Schall, Jahrbuch Kinderheilk. 124, 260 [1929]; Scheunert u. Reschke, Dtsch. med. Wchschr. 57, 349 [1931]. — (40) Bills, Journ. biol. Chemistry 72, 751 [1927]. — (41) Drummond, Nature 126, 398 [1930]. — (42) Coppens u. Metz, Biochem. Ztschr. 266, 169 [1933]. — (43) Heß u. Mitarb., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 29, 1227 [1932]. — (44) Reerink u. van Wijk, Strahlentherapie 40, 728 [1931]; Kisch u. Reiter, Dtsch. med. Wchschr. 56, 2034 [1930]. — (45) Askew, Bourdillon u. Webster, Biochemical Journ. 26, 814 [1932]. — (46) Morrison u. Mitarb., Soc. Biol. 22, 1138 [1928]; Ludwig u. van Ries, Strahlentherapie 32, 772 [1929]. — (47) Jendrassik, Biochem. Ztschr. 252, 205 [1932]; van Wijk u. Mitarb., Strahlentherapie 39, 80 [1930].

Über die Gewinnung von Guanidinsalzen aus Kalkstickstoff.¹⁾

Von Dr. HEINRICH GOCKEL,

Chemisches Institut der Universität Berlin.

(Eingeg. 17. Februar 1934.)

Die Überführung des im technischen Kalkstickstoff enthaltenen Cyanamids in Guanidin bzw. Guanidinsalze haben zwei Verfahren zum Gegenstande, die in den D. R. P. 332 681 und 490 876 beschrieben werden. Beide Verfahren suchen die durch die Gleichung $\text{CNNH}_2 + \text{NH}_4\text{NO}_3 = (\text{NH})\text{C}(\text{NH}_2)_2, \text{HNO}_3$ veranschaulichte Reaktion, d. h. die direkte Vereinigung des Cyanamids mit einem Ammoniumsalz auf den Kalkstickstoff zu übertragen.

Nach diesen Vorschriften wird Kalkstickstoff in geschmolzenes Ammonnitrat eingetragen und das Gemisch auf 200 bis 220° erhitzt. Da aber Ammonnitrat bereits wenige Grade oberhalb seines bei etwa 165° liegenden Schmelzpunktes anfängt, in Stickoxydul und Wasser zu zerfallen und da andererseits Guanidinsalze gegen höhere Temperaturen empfindlich sind, so ist es klar, daß bei diesen bei relativ hohen Temperaturen arbeitenden Verfahren quantitative Ausbeuten nicht erzielt werden können. Auch ist das Gefahrenmoment, das im Erhitzen größerer Mengen von Ammonnitrat auf hohe Temperaturen liegt, nicht zu unterschätzen.

Es wurde nun gefunden, daß für die Umsetzung des Kalkstickstoffs mit Ammonnitrat und ebenso mit Ammonrhodanid die obige h o h e Temperatur keineswegs erforderlich ist, und zwar infolge des Eintretens gewisser, früher offenbar nicht beachteter Nebenreaktionen.

Fügt man nämlich Kalkstickstoff unter gutem Durchmischen zu der erforderlichen Menge Ammonnitrat, so macht sich alsbald neben gelinder Erwärmung des Salzgemisches das Freiwerden von Ammoniak bemerkbar, herrührend zunächst von der Umsetzung des im Kalkstickstoff immer in erheblicher Menge enthaltenen Ätzkalks mit dem Ammonsalz zu Calciumnitrat und Wasser; es erfolgt unverkennbar eine Erweichung des Gemisches

bzw. eine Klumpenbildung in der zuvor trockenen, pulverigen Salzmischung, und beim Eintauchen in ein siedendes Wasserbad tritt überraschenderweise schnell eine fast vollkommene Verflüssigung des Reaktionsgemisches ein. Das Ammoniak wird nun von dem in diesem Stadium des Prozesses noch unverändert gebliebenen Teil des Ammonnitats gebunden unter Entstehung des bekannten flüssigen Ammoniakates des Ammonnitats, der sog. Diversschen Flüssigkeit, deren Bildung in sehr viel größerem Ausmaße erfolgt, wenn das Gemisch auf etwa 100° erwärmt wird; denn dann kann auch die nach der Gleichung



vor sich gehende Reaktion ablaufen, bei der wiederum freies Ammoniak — und zwar viel mehr als in der obigen ersten Phase — entsteht. Dieses Ammoniak bildet mit noch vorhandenem Ammonnitrat ebenfalls Diverssche Flüssigkeit.

Das Reaktionsgemisch bleibt, auch nachdem das Ammonnitrat durch die verschiedenen Reaktionen völlig verbraucht und damit auch die Diverssche Flüssigkeit verschwunden ist, bei 100° noch flüssig und enthält in diesem Zustande noch große Mengen Ammoniak fest gebunden. Der Stoff, der nach dem Verschwinden des Ammonitats das Ammoniak bindet, ist das Calciumnitrat. Das für sich feste Calciumnitrat-Ammoniakat verflüssigt sich, wie festgestellt wurde, bei Gegenwart geringer Wassermengen, wie sie in das vorliegende Reaktionsprodukt bei der Umsetzung des im Kalkstickstoff enthaltenen Ätzkalks mit dem Ammonnitrat zwangsläufig hineingelangen.

Arbeitsvorschript (Laboratoriumsversuch).

Man vermischt 100 g Kalkstickstoff mit 250 g Ammonnitrat und erhitzt das Gemisch im Wasserbade allmählich auf 100°. Von Zeit zu Zeit entnimmt man dem flüssigen

¹⁾ Vgl. auch D. R. P. 586 446 und Zusätze.