Zeitschrift: Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles
Herausgeber: Société Vaudoise des Sciences Naturelles
Band: 58 (1933-1935)
Heft: 235

Artikel: La chimie de la vitamine C
Autor: Zbinden, Christian
DOI: https://doi.org/10.5169/seals-272190

Nutzungsbedingungen
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 13.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

La chimie de la vitamine C

PAR

Christian ZBINDEN

Dr ès Sciences.

La science alimentaire, qui durant de longues années se limita à la détermination des constituants énergétiques et plastiques des aliments et à suivre leur transformation sous l'action des sucs digestifs, vient de subir ces derniers temps de profondes modifications.

Grâce aux méthodes toujours plus sensibles de la physicochimie et de la biologie, se précisa peu à peu le rôle de ces « *infiniment petits chimiques de la matière vivante* », suivant l'heureuse expression de Gabriel Bertrand qui, soit comme constituants, soit comme catalyseurs — sous la forme minérale tels que le fer et le cuivre ou sous la forme organique, comme les hormones et les vitamines — concourent à l'accomplissement harmonieux des phénomènes vitaux et à l'utilisation parfaite des aliments ingérés.

De quantitatif qu'il fut (théorie de l'isodynamisme), le problème devint ainsi qualitatif et il en résulta une conception plus générale de l'alimentation humaine.

* * *

Nous nous proposons d'examiner ici un aspect particulier de ce problème, celui de la vitamine C dont l'étude montre bien le rôle de l'observation et de l'hypothèse dans la conduite des recherches biologiques modernes.

Qu'était cette substance anti-scorbutique, qui *naît*, se *développe* et se *concentre*, puis *vieillit* et *meurt* sans que l'analyse chimique puisse en déceler la présence ou la disparition?

Etait-ce un impondérable associé à la vie, puisqu'il se concentre dans les parties actives de la plante et dans certains tissus de l'organisme animal, ou simplement une substance chimique dont il serait possible de fixer la nature, d'établir la formule de constitution, de suivre le mécanisme des réactions physiques et chimiques?

C'est en 1914 que Funk (1) classa le facteur anti-scorbutique dans le groupe des substances physiologiques inconnues dénommées « Vitamines ».

Si l'on était arrivé, il y a une dizaine d'années, à caractériser avec assez de précision les symptômes du scorbut et à se mettre d'accord pour en chercher l'origine dans une carence alimentaire, la nature chimique de cette « indéterminée » restait cependant une énigme pour chacun.

Ce que l'on savait par l'observation maintes fois répétée, c'est que les substances anti-scorbutiques telles que les jus de fruit (citron, orange, tomate) et les légumes verts voient leur activité disparaître sous l'action de la chaleur (stérilisation et dessication) et ceci d'autant plus rapidement qu'elle s'exerce en présence d'oxygène et sur un milieu alcalin (2). Cette sensibilité particulièrement accusée de la vitamine C aux agents thermiques et chimiques fit échouer maints chercheurs dans leurs tentatives d'isolement. Ce que l'on savait aussi, c'est que le principe anti-scorbutique est soluble dans l'eau et l'alcool, mais est insoluble dans l'éther, l'éther de pétrole, le benzène et le chloroforme (3). Ceci permit de le différencier très tôt des vitamines A et D, dites « liposolubles » par opposition aux vitamines B et C « hydrosolubles ».

C'est à Bezssonoff (4) que revient le mérite d'avoir tenté, en 1921, l'étude chimique de la vitamine C en s'efforçant de dépister dans ce complexe, à la vérité si étrange, quelques groupes chimiques connus. Utilisant un réactif réalisé par un mélange d'acides molybdotungstique et phosphotungstique répondant à la la formule suivante : $(Mo\,O_3)\,.\,(W\,O_3)\,.\,17\,(P_2\,O_5)\,.\,25\,H_2\,O$. il remarqua que les jus extraits des fruits et des légumes frais donnaient en sa présence une coloration bleue semblable à celle obtenue avec un diphénol tel que l'hydroquinone. L'auteur cité émit la supposition que la vitamine C contenait 2 groupes OH en position ortho ou para. Il dut pourtant reconnaître dans la suite que cette coloration ne peut être considérée comme spécifique de la vitamine C.

La concentration du jus de chou suivie d'extractions répétées au moyen de l'acétate de plomb basique permit à Bezssonoff de recueillir, en 1923 (6), une substance cristalline incolore, très hygroscopique, facilement oxydable, soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther, constituée par du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène, préservant les cobayes du scorbut à la dose de 2 mg. et dont la coloration verte avec le perchlorure de fer semblait prouver une fois de plus qu'il devait s'agir là « *d'un corps à fonction diphénolique ortho ou para entrant dans la constitution de la vitamine C* ». L'instabilité en milieu alcalin y trouvait aussi son explication.

Poursuivant son étude, Bezssonoff en vint à croire que la

vitamine C devait être plutôt un complexe formé de deux substances C_1 et C_2 (7), si bien que l'on était d'accord, en 1926, pour dire avec Randoin et Lecoq que « *le chauffage du jus de citron à haute température fait disparaître la totalité ou du moins la plus grande partie du facteur anti-scorbutique proprement dit sans altérer l'autre facteur: le complément* » (8).

On en resta là jusqu'à la publication, en décembre 1931, des travaux d'un jeune chimiste norvégien, alors à l'Institut de Chimie médicale d'Upsala, Ottar Rygh, annonçant (9) que la vitamine C était une substance bien connue des chimistes et qu'il était facile non seulement d'en reproduire la synthèse naturelle, mais d'en faire la synthèse chimique.

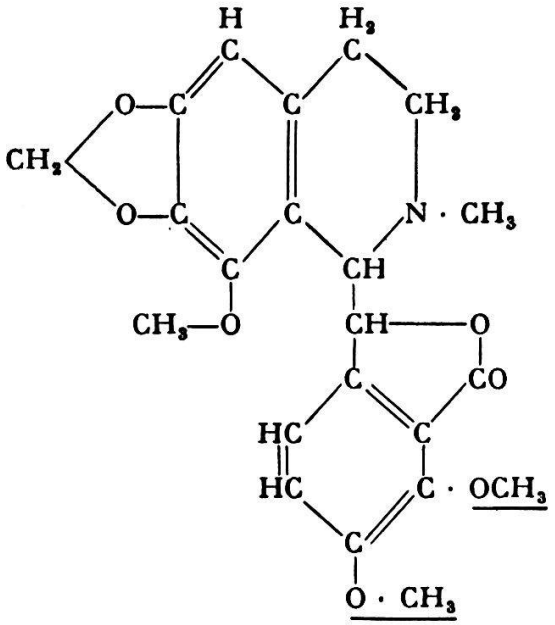
Rygh se basa d'une part sur la constatation faite par Bezssonoff que le facteur C serait de nature polyphénolique et d'autre part sur l'hypothèse qu'il devait s'agir d'une base existant dans les végétaux à l'état de sels. Il concentra donc du jus d'oranges *bien mûres,* l'épuisa par l'éther pour éliminer les lipides qu'il contenait, le rendit alcalin afin de libérer la vitamine C par déplacement (une base faible déplacée par une base forte), puis en fit l'extraction par l'éther. Il obtint, après évaporation et dessication, un résidu d'aspect huileux tenant englobés quelques cristaux. (50 mg. de cette substance huileuse correspondaient à 40 l. de jus traités). La même expérience fut répétée avec des *fruits verts,* c'est-à-dire ne possédant aucun pouvoir anti-scorbutique et le résidu cette fois n'était plus huileux mais cristallin. De cette double observation, Rygh conclut que la maturation des fruits transforme la substance cristalline « la provitamine » en « vitamine C » d'aspect huileux.

Rygh se mit aussitôt à l'étude chimique des cristaux obtenus à partir de fruits verts. Après les avoir soigneusement purifiés par recristallisation, il obtint des aiguilles complètement incolores, fondant à 176° C, composées de carbone, d'hydrogène, d'azote et d'oxygène suivant les proportions de: $C_{22}H_{23}NO_7$. Ce n'est autre que l'alcaloïde inoffensif de l'opium: la *Narcotine.* A l'examen biologique, la narcotine et ses dérivés se révélèrent inactifs sauf un seul, la *Méthyl-nor-narcotine.*

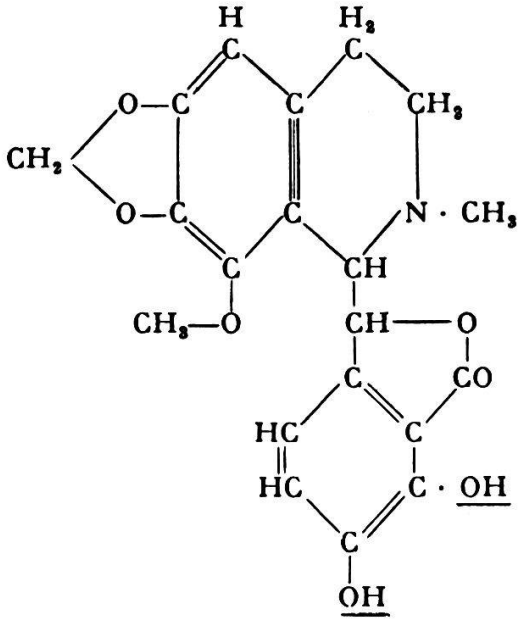
La comparaison entre ces deux formules montre que les deux groupes CH_3 de la narcotine, placés en position ortho, sont remplacés dans la méthyl-nor-narcotine par deux groupes OH, c'est-à-dire que cette dernière est bien un composé diphénolique en position ortho. Elle diffère cependant du produit obtenu par Bezssonoff par la présence d'azote.

La déméthylation chimique de la narcotine s'effectue suivant le procédé de Matthiessen, Forster et Wright (10), en lui ajou-

tant 10 fois son poids d'acide chlorhydrique et en maintenant le mélange à 100° C durant 8 jours. Rygh imagina que cette transformation s'effectuait dans la nature sous l'action des radiations solaires et en soumettant la narcotine aux rayons ultra-violets d'une lampe à vapeur de mercure, il remarqua que la substance inactive acquérait en effet une certaine activité, à la vérité extrêmement faible.



Narcotine.



Méthyl-Nor-Narcotine.

D'après les expériences de Rygh, la dose optimum de méthyl-nor-narcotine pour prévenir le scorbut serait de 0,02 mg., tandis que des doses supérieures telles que 0,1 mg. feraient apparaître des lésions scorbutiques. Mais quelle que soit la dose administrée, *les cobayes soumis à l'expérimentation dépérissent et meurent au bout de quelques jours.* Si l'on ajoute par contre à la méthyl-nor-narcotine du jus de citron stérilisé, c'est-à-dire *théoriquement* scorbutigène, la croissance des cobayes devient normale, mais ne le reste pas indéfiniment, car vers le 42me jour, apparaissent de nouveau des lésions scorbutiques exceptionnellement marquées.

L'hypothèse de Bezssonoff suivant laquelle la vitamine C serait composée de deux facteurs trouvait là sa confirmation puisque le « diphénol » serait le dérivé déméthylé de la narcotine et le « complément », sans pouvoir antiscorbutique mais facilitant la croissance, se trouverait dans le jus de citron stérilisé. Remarquons en passant que le rôle du « complément » dans la question des vitamines a été plus spécialement étudié

par Mouriquand (12) dont la conclusion est que « *tout se passe en diététique comme si chaque élément de la ration avait besoin, pour jouer son rôle physiologique, d'un complément qui transforme son pouvoir toxique en un pouvoir alimentaire* ».

Malheureusement, il fut impossible par la suite de confirmer l'activité anti-scorbutique de la méthyl-nor-narcotine, administrée seule ou avec du jus de citron stérilisé et l'analyse la plus minutieuse ne parvint pas à déceler la présence de la narcotine ou de ses dérivés dans les jus de fruits (13).

D'autre part, l'examen attentif des publications de Rygh soulève quelques objections. En effet, n'est-il pas imprudent de conclure à l'identité de la méthyl-nor-narcotine et de la vitamine C uniquement parce que c'est le seul dérivé actif de la narcotine! Cela ne pourrait être le cas que s'il eût été possible à Rygh d'extraire cette substance des jus de fruits bien mûrs; or, il n'a fait qu'extrapoler son existence. A ce titre, le diphénol le plus commun vérifie mieux l'hypothèse de Rygh puisqu'une dose 20 fois moins forte protège complètement les animaux du scorbut et assure leur croissance normale. Une substance peut agir comme agent préventif et même thérapeutique sans que l'on soit en droit d'en conclure *a priori* que l'avitaminose observée est due à son absence. Ainsi, nous verrons bientôt que l'activité du diphénol doit être attribuée à son pouvoir réducteur. Quant à l'action du jus de citron stérilisé, on peut l'expliquer par un retardement de l'apparition des lésions scorbutiques dû à la petite quantité de vitamine C qu'il contient toujours.

Tandis que chacun suivait avec attention ce débat, le physiologiste hongrois Szent-Györgyi, de l'Université de Szeged, méditait sur les expériences qu'il avait faites sur les « oxydations en biologie » et dont les conclusions devaient lui permettre d'isoler et d'identifier enfin l'insaisissable vitamine. Alors que Rygh est parti de deux hypothèses, le savant hongrois s'est basé sur la capacité réductrice particulièrement élevée du facteur C.

On sait que les oxydations dans les végétaux sont en relation étroite avec la présence d'une enzyme appelée « péroxydase » parce qu'elle catalyse la décomposition des péroxydes tel que l'eau oxygénée. C'est ainsi que si l'on ajoute — suivant l'expérience classique — de l'eau oxygénée à du jus de plantes additionné de résine de gaïac, on voit apparaître aussitôt une coloration bleue caractéristique. En répétant cette expérience, mais au ralenti, Szent-Györgyi fut étonné de constater que si l'eau oxygénée est ajoutée par petites portions, cette coloration

bleue ne se produit qu'après un certain temps, comme si les premières doses servaient à oxyder une substance réductrice inconnue qu'il appela « facteur réducteur ».

Après de patientes recherches, il put isoler un corps cristallisable, très soluble dans l'eau et les alcools méthylique et éthylique, insoluble dans l'éther et l'éther de pétrole, réduisant la liqueur de Fehling ainsi que les solutions de nitrate d'argent, d'iode et de permanganate de potassium et qui se régénère par réduction douce de son produit d'oxydation sous l'action de H_2S. Cette réversibilité est par contre détruite si l'oxydation est due à l'oxygène atmosphérique. Se basant sur ses propriétés et sa formule de constitution globale $C_6H_8O_6$, Szent-György fit entrer cette nouvelle substance dans la famille des sucres en la considérant comme un isomètre de la lactone de l'acide glycuronique et proposa d'appeler *acide hexuronique à la fois l'acide en solution* et sa *lactone cristallisée.* Que l'extraction se fasse à partir du chou, de l'orange, du citron ou des capsules surrénales, on recueille toujours la même substance. Cette découverte date de 1928 (14).

Acide héxuronique $CH_2OH — CO — CHOH — CHOH — CHOH — COOH$

Serrant de plus près le problème, Szent-Györgyi se demanda s'il n'y a pas un lien de parenté et même plus entre son acide héxuronique et la vitamine C puisque les deux se concentrent dans les mêmes parties de l'organisme végétal et animal et possèdent les mêmes propriétés réductrices comme cela ressort des nombreux travaux de Zilva (15). L'expérience justifia ce rapprochement (16) *puisqu'une dose de 0,5 mg. à 1 mg. d'acide hexuronique cristallisé assure la croissance parfaite des cobayes et les protège indéfiniment du scorbut.* D'autre part, *la titration de la capacité réductrice* suivant la méthode Tillmans (17) en utilisant comme réactif une solution de 2,6 dichlorophénolindophénol, *confirma numériquement le parallélisme entre le pouvoir réducteur et l'activité biologique* des substances anti-scorbutiques. De même, il est possible de suivre la diminution, puis la disparition de l'acide héxuronique dans les capsules surrénales des cobayes soumis à une diète scorbutigène.

D'autres observations similaires furent faites notamment en Angleterre (18), en Suisse (19), en Allemagne (17 et 20), en Suède et en France.

Cette fois, il semblait bien que l'acide héxuronique, connu actuellement sous le nom d'*acide ascorbique,* est identique à la

vitamine C. Toutefois, il fallait encore prouver que cet acide ascorbique extrait ne contenait aucune impureté.

Rygh, qui suivait de près le problème, vit (21) dans l'acide ascorbique simplement de l'acide glycuronique contenant des traces de méthyl-nor-narcotine, mais il fut une fois de plus impossible de répéter ses expériences (22).

Pour répondre à cette objection, deux voies se présentaient: la purification chimique et la plus délicate, mais aussi la plus décisive: la synthèse.

Szent-Györgyi choisit la première et chercha aussitôt à obtenir l'acide ascorbique chimiquement pur en formant un dérivé bien défini capable de régénérer le corps de départ en se décomposant (23). Parmi les combinaisons possibles, le dérivé acétonique se révéla le plus approprié en raison de la facilité avec laquelle il cristallise et se dissocie, en libérant l'acétone et l'acide. Tandis que le dérivé acétonique s'avérait inactif, *l'acide ascorbique libéré par sa décomposition gardait intactes les propriétés anti-scorbutiques de l'acide originel.* Cette similitude se trouva confirmée par la mesure des constantes physiques et en particulier par la comparaison des deux spectres d'absorption dont le maximum caractéristique est situé à 2650 Angströms.

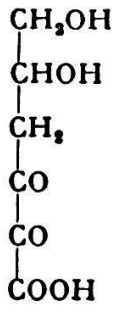
Le premier but était atteint; il restait le second. C'est au Dr Reichstein, de l'Ecole Polytechnique fédérale de Zurich, que revient l'honneur d'avoir réalisé le premier la synthèse chimique de l'acide ascorbique, c'est-à-dire de la vitamine C.

Parmi les formules proposées tour à tour par Szent-Györgyi, Cox et Hirst (24), Karrer (25), von Euler (26), Haworth (27) et Micheel (28), ce sont les cinq premières qui s'accordent le mieux avec les recherches cristallographiques.

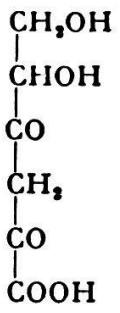
C'est la formule développée d'Haworth qui permit à Reichstein, Grüssner et Oppenauer (29) de préparer les acides ascorbiques synthétiques — gauche, — droit et — inactif.

Si l'on examine cette formule, on y retrouve le premier membre de celle du Xylose $CH_2OH—CHOH—CHOH—CHOH—COH$: ce fut le point de départ de nos auteurs.

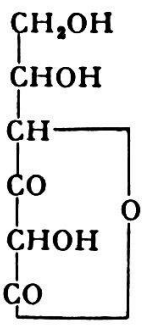
La plus répandue de ces trois formes est le Xylose dextrogyre ou Xylose — l (— l parce qu'il dérive de l'acide gulonique — l) que l'on obtient par la décomposition de la gomme de bois ou de la moëlle de sureau, d'où son nom de « sucre de bois ». Ce Xylose — l fut d'abord traité par la phénylhydrazine en milieu acétique, afin d'en obtenir l'ozasone que l'on décomposa ensuite, en présence d'aldéhyde benzoïque, en Xylozone — l. Sur cette dernière, on fit agir l'acide cyanhydrique,



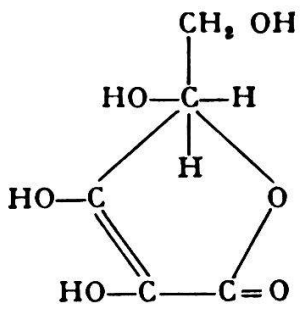
Cox et Hirst



Karrer



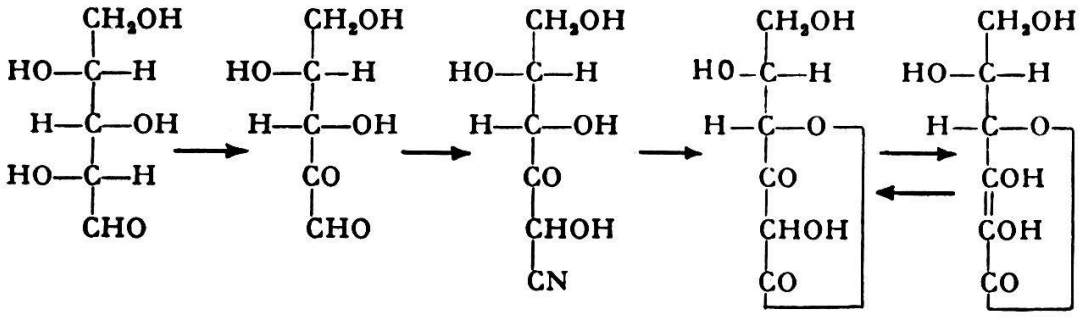
Haworth



Micheel

ce qui permit, par saponification, d'obtenir l'acide ascorbique — l.

En faisant cristalliser l'acide en solution, les auteurs obtinrent, comme Szent-Györgyi, la forme lactonique, vraisemblablement énolisée.



Xylose-l Xylosone-l Acide ascorbique-l (forme lactonique)

Cet acide ascorbique — l, cristallisé, présente les mêmes caractéristiques physico-chimiques que l'acide ascorbique naturel obtenu par extraction : Point de fusion 187-189° C; absorption spécifique 2650 Å; une molécule réduit 2 atomes d'iode; équivalent d'alcali 175,5 calc. 176,1 ; pouvoir rotatoire spécifique + 48 à 23°.

Cette synthèse fut confirmée par les travaux d'Haworth (30).

Plus récemment, Reichstein (31) a réussi une nouvelle synthèse de l'acide ascorbique — l en partant du Sorbose — l, obtenu par l'action oxydante du B—Xylinum sur la Sorbite, elle-même dérivée du glucose.

L' « analyse biologique » permit à Demole de prouver que l'acide *ascorbique — l synthétique*, obtenu suivant ces deux procédés, *possède le même pouvoir anti-scorbutique que l'acide ascorbique d'origine naturelle,* tandis que les acides ascorbique —d et —racémique restent sans effet.

On peut donc conclure que la vitamine C est identique à l'acide ascorbique —l (dextrogyre) et qu'elle ne contient ni groupes CH_3 ni azote comme le prétendait Rygh, mais bien uniquement du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène comme l'avait indiqué Bezssonoff.

La première synthèse chimique d'une vitamine a donc été obtenue en 1933, car, si l'on a souvent parlé de la vitamine D synthétique, il résulte des recherches les plus récentes que la vitamine anti-rachitique naturelle contenue dans l'huile de foie de morue diffère physiquement et chimiquement de la vitamine cristallisée D_2 de Windaus ou du Calciférol des Anglais (32). L'ergostérine irradiée possèderait ainsi la même propriété que le diphénol de prévenir et de guérir une avitaminose sans qu'il soit possible de les identifier avec les vitamines D ou C.

Du point de vue pratique, il devient dès lors possible de doser le pouvoir anti-scorbutique (33) sans recourir à « l'analyse biologique », qui exige pour le moins 90 jours. Soit dit en passant que la dose de 1,5 cm^3 de jus de citron admise comme standard pour la prévention du scorbut contient justement 0,5-0,6 mg. d'acide ascorbique et que par conséquent 1 mg. d'acide ascorbique —l cristallisé correspond à environ 30 unités internationales (1 unité internationale = 0,1 cm^3 de jus de citron).

Depuis quelque temps, l'industrie (34) prépare la vitamine C cristallisée, soit en partant de sa source naturelle la plus riche: le paprika (*Capsicum annuum*) qui est quatre fois plus actif que le jus d'orange, soit par synthèse chimique.

L'acide ascorbique cristallisé a déjà fait ses preuves en médecine aussi bien pour la prévention que pour la thérapeutique du scorbut (35).

Ainsi l'acide héxuronique, appelé désormais acide ascorbique, fut isolé dès 1928, mais ce n'est qu'en 1933 que son identité avec la vitamine C fut reconnue.

A la Biologie revient le soin de fixer le rôle que joue la vitamine C dans le rythme des processus vitaux. Peut-être est-elle, à l'instar du glutathion, un régulateur des oxydations grâce à son potentiel oxydo-réducteur (36)? Peut-être le scorbut est-il alors la résultante des troubles de la respiration cellulaire qui surviennent lorsque l'acide ascorbique disparaît de l'organisme faute d'une alimentation appropriée?

Service scientifique de la
Nestlé & Anglo Swiss Condensed Milk Co, Vevey.

BIBLIOGRAPHIE

1. C. Funk. Die Vitamine, Wiesbaden (1914).
2. Mouriquand et Michel, *C. R. Soc. Biol.*, 95-470 (1921).
   Hess et Unger, *Journ. Biol. Chem.* **35**, p. 487-496 (1918).
   Eddy, Shellow et Pease, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **19**, p. 155 (1922).
   Givens et Cohen, *Journ. Biol. Chem.* **36**, p. 127-145 (1918).
3. Hölst et Fröhlich, *Journ. Hyg.* **7**, p. 634-671 (1909).
   — *Ztschr. Hyg. Infekt.* **72**, p. 1-120 (1922).
   Harden et Zilva, *Biochem. Journ.* **12**, p. 270-274 (1918).
   Hess et Unger, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **15**, p. 82 (1918).
   Hart, Steenbock et Lepkovsky, *Journ. Biol. Chem.* **52**, p. 240-250 (1922).
4. Bezssonoff, *C. R. Acad. Sc.* **173**, p. 466 (1921).
   — *Bull. Soc. Chim. Biol.* **4**, p. 88-95 (1922).
   — *Biochem. Journ.* **17**, p. 420-421 (1923).
5. Bezssonoff et Delire, *C. R. Acad. Sc.* **196**, p. 2036-2038 (1933).
6. Bezssonoff, *Bull. Soc. Hyg. Aliment.* **11**, p. 14, 38 (1923).
7. Bezssonoff, *C. R. Acad. Sc.* **183**, p. 1309 (1926).
   — *Bull. Soc. Chim. Biol.* **9**, p. 568 (1927).
   Scotti-Foglieni, *Boll. Soc. Med. Chir.* 1927 **2**, N. B.
   — *Archiv. di Fisiol.*, 1928 **26**, p. 33.
8. Mme Randoin et Lecoq, *Bull. Soc. Chim. Biol.* **8**, p. 1118-1119 (1926).
   — *Bull. Soc. Chim. Biol.* **9**, p. 513-527 (1927).
   — *C. R. Soc. Biol.* **96**, p. 671 (1927).
9. Rygh (O.), *Avhandl. Norske Videnskap-Akad.* **1**, 1931, N° 8.
   — *Ztschr. für Vitaminforsch.* **1**, p. 134-138 (1932).
   Rygh (O.), Rygh (Mme A.) et Laland, *Ztschr. f. Physiol. Chem.* 1932 **204**, p. 105-112.
   Rygh (O.) et Rygh (Mme A.), *Ztschr. f. Physiol. Chem.* **204**, p. 114-122 (1932).
10. Matthiessen, Forster et Wright, *Liebigs. Ann. Sup.* **7**, p. 63 (1870).
    — *Proc. Royal Soc.* **11**, p. 55; — **12**, p. 501; — **16**, p. 39; — **17**, p. 34 (1860-1870).
11. Bezssonoff, *Bull. Soc. Chim. Biol.* **14**, p. 682-691 (1932).
12. Mouriquand, *Presse Médicale* N° 84, du 19 octobre 1921.
13. Grant, Smith et Zilva, *Biochem. Journ.* **26**, p. 1628-1632 (1932).
    Dalmer et Moll, *Ztschr. f. Physiol. Chem.* **209**, p. 211-230 (1932).
    Brüggemann, *Ztschr. f. Physiol. Chem.* **211**, p. 231-240 (1932).
    Tillmans et Hirsch, *Biochem. Ztschr.* **256**, p. 312-320 (1932).
    Reschke, *Ztschr. f. Physiol. Chem.* **215**, p. 164-166 (1933).
    Tomigi Matsuoka, J., *Agr. Chem. Soc. Japan* **9**, p. 416-421 (1933).
    Ott et Packendorf, *Ztschr. f. Physiol. Chem.* **210**, p. 94-96 (1932).

SUTTEKITI MARUYAMA, *Sc. Papers. Inst. Phys. Chem. Research Tokio* **20**, p. 259-273 (1933); — **21**, p. 93-98 (1933).
SHIMADA, JITHNICHI, *Journ. of Biochem.* **17**, p. 395-400 (1933).
14. SZENT-GYÖRGYI, *Biochem. Ztschr.* **173**, p. 275-278 (1926).
— *Nature* **129**, p. 782-783 (1927).
— *Biochem. Journ.* **22**, p. 1387-1409 (1928).
— *Science* **72**, p. 125-126 (1930).
— *Journ. of. Biol. Chem.* **90**, p. 385-393 (1931).
15. ZILVA, *Biochem. Journ.* **18**, p. 182-185 (1924); — **19**, p. 589-594 (1925); — **21**, p. 689-697 (1927); — **22**, p. 779-785 (1928); — **24**, p. 1687-1698 (1930).
16. SVIRBELY et SZENT-GYÖRGYI, *Biochem. Journ.* **26**, p. 865-870 (1932).
SZENT-GYÖRGYI, *Deutsche Medizinische Wochenschr.* (1932) p. 852.
SVIRBELY et SZENT-GYÖRGYI, HAWORTH, HIRST et REYNOLD, *Nature* **129**, p. 576 et 690 (1932).
17. TILLMANS, HIRSCH (P.) et HIRSCH (W), *Ztschr. Unters. Lebensmittel* **63**, p. 1-21 (1932).
TILLMANS, HIRSCH (P.) et SIEBERT, *Ztschr. Unters. Lebensmittel* **63**, p. 21-30 (1932).
TILLMANS, HIRSCH (P.) et JACKISCH, *Ztschr. Unters. Lebensmittel* **63**, p. 241-267; — **63**, p. 276-283 (1932).
TILLMANNS, HIRSCH (P.) et DICK, *Ztschr. Unters. Lebensmittel* **63**, p. 267-275 (1932).
TILLMANS, *Ztschr. Unters. Lebensmittel* **64**, p. 11-20 (1932).
TILLMANS, HIRSCH (P.), *Biochem. Ztschr.* **250**, p. 312-320 (1932).
SYDNEY WALGATE JOHNSON, *Biochem. Journ.* **27**, p. 1287 (1931).
SCHLEMMER, BLEYER, CAHNMANN, *Bioch. Ztschr.* **254**, p. 187 (1932).
HARRIS, *Lancet* **265** (1932).
HARRIS et RAY, *Biochem. Journ.* **26**, 2067-2075 (1932); — **27**, 2006-2010 (1933).
ZILVA, *Biochem. Journ.* **26**, p. 2182 (1932).
18. HARRIS, MILLS et INNES, *Lancet* **223**, p. 235-237 (1932).
HARRIS et RAY, *Biochem. Journ.* **26**, p. 2067-2070 (1932); — **27**, p. 303 (1933); — **27**, p. 2016-2021 (1933).
BIRCH, HARRIS et RAY, *Chem. Ind.* **52**, p. 159 (1933).
— *Nature* **131**, p. 273 (1933).
ZILVA, *Nature* **129**, p. 943 (1932).
KATHLEEN MERY KEY et BARBARA GWYNNETH EMILY MORGAN, *Biochem. Journ.* **27**, p. 1030 (1933).
WAUGH et KING, *Journ. Biol. Chem.* **97**, p. 325-331 (1932).
— *Science* **75**, p. 357-358 (1932).
19. KARRER, MORF et SCHÖPP, *Biochem. Ztschr.* **258**, p. 4 (1933).
DEMOLE, *Ztschr. f. Physiol. Chem.* **217**, p. 83-88 (1933).
20. SCHEUNERT, *Deutsche. Med. Wochenschrift* 1933, p. 244.
MOLL E., *Merck's Jahresbericht*, Juin 1933, p. 9-18.
BRÜGGEMANN, *Ztschr. f. Physiol. Chem.* **216**, p. 139-140 (1933).
MICHEEL et MOLL, *Ztschr. f. Physiol. Chem.* **219**, p. 253-256 (1933).
21. RYGH (O. et A.), *Ztschr. f. Physiol. Chem.* **211**, p. 275 (1932).

22. WIDMARK et GLIMSTEDL, *Ztschr. f. Phys. Ch.* **215**, p. 147-150 (1933).
DANN, *Nature* **131**, p. 24 (1933). — *Biochem. J.* **27**, p. 220 (1933).
SUTTEKITI MARUYAMA, *Sc. Papers. Inst. Physic. Chem. Res.* **21**, p. 93-98 (1933).
HARRIS et RAY, *Biochem. Journ.* **27**, p. 580-589 (1933).
MICHEEL, *Ztschr. angew. Chem.* **46**, p. 533-536 (1933).
MICHEEL et MOLL, *Ztschr. f. Phys. Chem.* **219**, p. 253-256 (1933).
WESTIN, *Ztschr. f. Vitaminforschung* **20**, p. 1, 25 (1933).
SPUR B., *Ztschr. f. Vitaminforschung* (1934).
23. SVIRBELY et SZENT-GYÖRGYI, *Biochem. Journ.* **27**, p. 279-285 (1933).
24. COX et HIRST, *Nature* **130**, p. 888 (1932); — p. 402 (1933).
— *Chem. a. Ind.* **52**, p. 221 (1933).
25. KARRER, MORF et SCHÖPP, *Biochem. Ztschr.* **258**, p. 4 (1933).
— *Helv. Chim. Acta* **16**, p. 181-183 (1933); — p. 302 (1933).
— *Vierteljahrsch. Naturf. Ges. Zürich* **78**, p. 8-14 (1933).
26. VON EULER, *Svensk. Kem. Tids.* **44**, p. 290-294 (1933).
— *Ztschr. f. Physiol. Chem.* **219**, p. 215-223 (1933).
27. HAWORTH J., *Soc. Chem. Ind.* **52**, p. 482 (1933).
HAWORTH, HIRST et REYNOLD, *Nature* **129**, p. 576 (1932).
28. MICHEEL et KRAFT, *Nature* **131**, p. 274 (1933).
— *Ztschr. f. Physiol. Chem.* **215**, p. 215-224 (1933); — **216**, p. 233 (1933).
29. REICHSTEIN, GRÜSSNER et OPPENAUER, *Nature* **132**, p. 280 (1933).
— *Helv. Chim. Acta* **16**, p. 1019-1033 (1931).
30. HAWORTH, *Chemisstry and Industry* 1933, p. 482.
AULT, BAIRD, CARRINGTON, HAWORTH, HERBERT, HIRST, PERCIVAL, SMITH et STACEY, *J. Chem. Soc. Londres* 1933, p. 1419-1423.
31. REICHSTEIN et GRÜSSNER, *Helv. Chim. Acta* **17**, p. 311-329 (1934).
32. ENDER, *Ztschr. f. Vitaminforschung* **2**, p. 241-249 (1933).
33. HARRIS, RAY et WARD, *Biochem. Journ.* **27**, p. 303-310 (1933); — **27**, p. 2011-2015 (1933).
HARRIS et RAY, *Biochem. Journ.* **27**, p. 580-589 (1933).
BIRCH, HARRIS et RAY, *Bioch. J.* **27**, p. 303-310; p. 590-594 (1933).
BIRCH, HARRIS, RAY et DANN, *Nature* **131**, p. 273-275 (1931).
WOLFT. VAN EEKELEN, EMMERCE, *Nederl. Tigdschr. Geneesk.* 1933, p. 2040-2041.
VON EULER et E. KEUSSMANN, *Svensk. Kem. Tids.* **44**, p. 290-294-310 (1933).
34. *Annales de E. Merck* 1933, p. 318-327. — British Drug Houses.
— British Drug Houses.
— Chinoinfabrik, Budapest.
35. SCHULTZER, LANCET **225**, p. 589 (1933).
KRAMAR, *Dtsch. Med. Woch.*, 1933 II, p. 1428-1429.
PARSONS LEONARD, *Proc. Roy. Soc. Med.* **26**, p. 1533 (1933).
36. VON EULER, *Naturwiss.* 1933, p. 236.
LAKI, *Ztschr. f. Physiol. Chem.* **217**, p. 54-55 (1933).
DAVID EZRA GREEN, *Biochem. Journ.* **27**, p. 1044 (1933).
WURMSER, DE LOUREIRO, *C. R. Soc. Biol.* **113**, p. 543-544 (1933).