

## 121. Das biologische Verhalten des *d,l*- $\alpha$ -Carotins

von P. Karrer und C. H. Eugster.

(11. V. 55.)

Wie bereits in Aussicht gestellt<sup>1)</sup>, wurde das synthetische *d,l*- $\alpha$ -Carotin<sup>1)</sup> einer Prüfung auf Vitamin-A-Wirkung unterworfen.

Die Prüfung erfolgte im pharmakologischen Laboratorium der chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel; wir danken dieser Firma sowie Frau Dr. H. Pfaltz, welche die Versuche ausführte, für die biologische Prüfung aufs beste.

Diese erfolgte im Wachstumstest nach der Methode von Gridgeman an der Vitamin-A-Mangelratte und zeitigte folgendes Ergebnis:

| Präparat                                | Anzahl Tiere | Dosis        | Entspr. IEA | Durchschnittliche Gewichtszunahme in 4 Wochen in g |
|---|--------------|--------------|-------------|--|
| Standard . . . . .                      | 15           | 0,9 $\gamma$ | 1,5         | 56,6   |
| Synth. $\beta$ -Carotin . .             | 15           | 1,5 $\gamma$ | 2,5         | 70,9   |
| <i>d</i> - $\alpha$ -Carotin nat. . . . | 15           | 1,8 $\gamma$ | 1,5         | 53,3   |
|   | 15           | 3,0 $\gamma$ | 2,5         | 62,6   |
| <i>d,l</i> - $\alpha$ -Carotin synth. . | 15           | 1,8 $\gamma$ | 1,5         | 26,0 Xerosis, 3 †                                  |
|   | 15           | 3,0 $\gamma$ | 2,5         | 27,9 Spur Xerosis, 1 †                             |

Aus der Tabelle ersieht man, dass das synthetische  $\beta$ -Carotin mit 0,9 und 1,5  $\gamma$ , entsprechend 1,5 und 2,5 IE pro Tag und Ratte, optimale Gewichtszunahme bewirkt, die ungefähr der Gewichtszunahme entspricht, die mit 0,45 und 0,75  $\gamma$  krist. Vitamin-A-Acetat erhalten wird.

Mit natürlichem *d*- $\alpha$ -Carotin erhielt man bei Verabreichung doppelter Dosen, nämlich 1,8 und 3,0  $\gamma$ , Gewichtszunahmen, die nicht sehr stark von den nach Verabreichung von 0,9 und 1,5  $\gamma$  des Standardpräparates erhaltenen abweichen.

Das synthetische *d,l*- $\alpha$ -Carotin erwies sich hingegen in Tagesdosen von 1,8 und 3  $\gamma$  als sehr schwach wirksam. 1,8  $\gamma$  pro Tag bewirkten eine Gewichtszunahme von durchschnittlich 26,0 g in 4 Wochen. Die Tiere zeigten alle beginnende Vitamin-A-Mangel-symptome an den Augen (Xerosis). Drei starben während des Versuches.

Mit der doppelten Dosis, nämlich 3  $\gamma$  pro Tag, war die Gewichtszunahme mit 27,9 g in 4 Wochen nicht besser als mit 1,8  $\gamma$ . Ein Tier starb während des Versuches, drei erkrankten an Xerosis.

Diese Versuche zeigen, dass *d,l*- $\alpha$ -Carotin eine viel schlechtere Vitamin-A-Wirkung als das natürliche *d*- $\alpha$ -Carotin besitzt. Da die Dosis von 3,0 g *d,l*- $\alpha$ -Carotin noch viel weniger wirksam ist als diejenige von 1,8  $\gamma$  *d*- $\alpha$ -Carotin, kann die geringe Wirksamkeit des *d,l*- $\alpha$ -Carotins nicht allein durch die Annahme erklärt werden, dass die *l*- $\alpha$ -Carotin-form inaktiv ist; diese muss vielmehr außerdem als Antagonist des *d*- $\alpha$ -Carotins wirken und dessen Aktivität herabsetzen.

<sup>1)</sup> Helv. **38**, 610 (1955).

Da von der *d*- $\alpha$ -Carotinmolekel nur die den  $\beta$ -Iononring enthaltende Hälfte in Vitamin A übergeführt wird, die optische Aktivität des *d*- $\alpha$ -Carotins aber allein durch die andere, den  $\alpha$ -Iononring besitzende Molekelhälfte bedingt wird, ist das Ergebnis der biologischen Prüfung besonders interessant. Es zeigt, dass das Fermentsystem, welches  $\alpha$ -Carotin in Vitamin A verwandelt, spezifisch auf die *d*-Form eingestellt ist und dass es offenbar durch die *l*-Form teilweise blockiert wird und dabei seine Wirksamkeit einbüsst.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 122. Zur Kenntnis des C-Curarins.

Vorläufige Mitteilung.

16. Mitteilung über Curare-Alkaloide aus Calebassen<sup>1)</sup>

von W. von Philipsborn, H. Schmid und P. Karrer.

(13. V. 55.)

Die bei der Untersuchung des Calebassenalkaloids C-Curarin<sup>2)</sup> bisher erzielten Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die Summenformel ist  $C_{20}H_{21}N_2^{+}$ <sup>3)</sup>. Beim Erhitzen des Chlorids im Hochvakuum wird unter Abspaltung von Methylechlorid das tertiäre Norcurarin  $C_{19}H_{18}N_2$  gebildet, welches sich in Curarin zurückverwandeln lässt<sup>4)</sup>. Der nicht basische N(a)-Stickstoff liegt wahrscheinlich in einer im Benzolring nicht substituierten Indoleringgruppierung vor<sup>5)</sup><sup>6)</sup>, während der basische N(b)-Stickstoff zwei Ringen gemeinsam angehört<sup>4)</sup>. Bei der Zn-Staub-Destillation von Norcurarin wurde die Bildung eines Gemisches aus  $\beta$ -Methyl- und  $\beta$ -Äthylindol, von  $\beta$ -Äthylpyridin, Carbazol und einem Methylcarbazol beobachtet<sup>7)</sup>.

H. Wieland und Mitarbeiter haben ferner gefunden, dass Curarinchlorid beim Erhitzen mit Lauge in eine bitertiäre Ätherbase  $C_{40}H_{42}ON_4$  (I) übergeht<sup>3)</sup><sup>8)</sup>. Mit Natrium und Amylalkohol entsteht daraus eine Tetrahydrobase  $C_{40}H_{46}ON_4$  (II)<sup>8)</sup> und durch katalytische Hydrierung eine Octahydrobase  $C_{40}H_{50}ON_4$  (III)<sup>8)</sup>. II kann auch durch Reduktion mit nascierendem Wasserstoff aus C-Curarin gewonnen

<sup>1)</sup> 15. Mitteilung: Helv. **38**, 649 (1955).

<sup>2)</sup> H. Wieland, W. Konz & R. Sonderhoff, Liebigs Ann. Chem. **527**, 160 (1937).

<sup>3)</sup> H. Wieland & H. J. Pistor, Liebigs Ann. Chem. **536**, 68 (1938).

<sup>4)</sup> P. Karrer & H. Schmid, Helv. **29**, 1853 (1946).

<sup>5)</sup> J. Kebrle, H. Schmid, P. Waser & P. Karrer, Helv. **36**, 102 (1953).

<sup>6)</sup> Vgl. auch B. Witkop, Experientia **10**, 420 (1954); B. Witkop & J. B. Patrick, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4474 (1953); Angew. Chem. **65**, 467 (1953).

<sup>7)</sup> H. Schmid, A. Ebnöther & P. Karrer, Helv. **33**, 1486 (1950).

<sup>8)</sup> H. Wieland, H. J. Pistor & K. Bähr, Liebigs Ann. Chem. **547**, 142 (1941).