

nerves were sewn to the central end of the cut hypoglossal nerve. The sensitivity of the parotid gland to secretory drugs served as an indicator of degeneration and regeneration of nerves. The level of sensitivity of the glandular cells to methacholine was estimated at intervals in the following way. Each time the cat was anesthetized with a shortacting barbiturate (Baytinal Bayer) injected into the left ventricle, after preliminary ether; fine glass canulae were inserted from the mouth into the parotid ducts; a series of doses of methacholine was given intracardially and the secretory responses were recorded. Following the parasympathetic denervation due to transection of the auriculo-temporal fibres a supersensitivity to methacholine developed in the gland. Thus three weeks after the operation 5 µg/kg of the drug caused a flow of 14 drops from the denervated gland but less than 1 drop from the contralateral gland. About two months later the same responsiveness was found, but after about five more weeks the operated gland gave 8 drops only, and three months later less than 4 drops; the sensitivity of the control gland remained unchanged. An acute experiment was then carried out in chloralose anesthesia, about seven months after the cross-suture operation. Electrical stimulation of the hypoglossal nerve was now found to cause a flow of parotid saliva on the side of the operation; contralaterally no secretion was evoked by hypoglossal excitation. The secretory effect of hypoglossal stimulation was not affected by the injection of a ganglionic blocking agent, hexamethonium, even in large doses. It may be pointed out that reinnervated ganglia have been found to be extremely susceptible to the action of hexamethonium³. Atropine abolished the secretory effect of stimulation of the hypoglossal nerve.

It is concluded that the glandular cells had been reinnervated by cholinergic hypoglossal fibres regenerating into the postganglionic parasympathetic secretory nerves.

N. EMMELIN, L. MALM, and R. STRÖMBLAD

*Institute of Physiology, University of Lund (Sweden),
February 25, 1960.*

Zusammenfassung

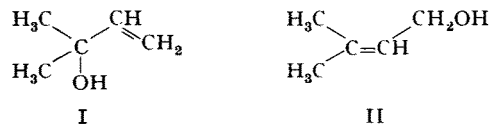
Im Experiment mit Katzen zeigte es sich, dass Hypoglossusfasern in die postganglionären, parasympathischen sekretorischen Nervenfasern zur Parotisdrüse hineinwachsen können, so dass bei einer elektrischen Reizung des Nervus hypoglossus Sekretion erfolgt.

³ N. EMMELIN, A. MUREN, and R. STRÖMBLAD, *Acta physiol. scand.* **41**, 18, 35 (1957).

Notiz über das Vorkommen isoprenoider C₅-Alkohole in ätherischen Ölen

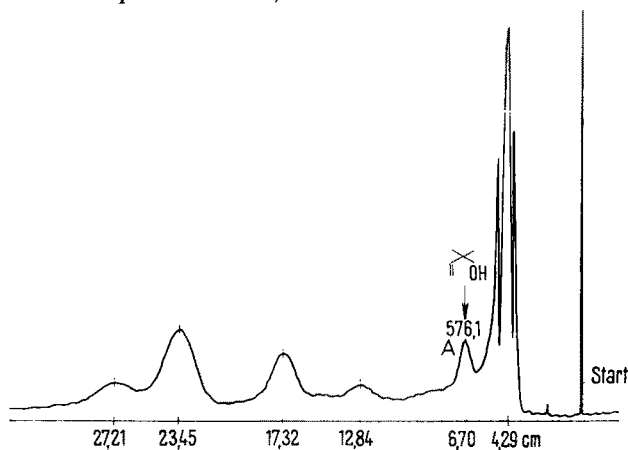
Erst in jüngster Zeit ist bekannt geworden¹, dass die Pyrophosphate des Isopentenols (2-Methyl-3-buten-2-ol), Geraniols und Farnesols zentrale Zwischenprodukte der Steroid- bzw. Terpenbiogenese sind. Im besonderen scheint in der erstgenannten Verbindung das von der chemischen Isoprenregel seit jeher geforderte «biologische Äquivalent» des Isoprens nunmehr gefunden worden zu sein. Dabei ist von speziellem Interesse, dass bei der biosynthetischen Verknüpfung der Isopreneinheiten einem Isomerisationsprodukt des Isopentenol-pyrophosphats, nämlich dem β,β-Dimethyl-allyl-pyrophosphat, eine wesentliche Funktion zukommt. Während die formalen

Hydrolyseprodukte des Geranyl- und Farnesyl-pyrophosphats, Geraniol und Linalool, bzw. Farnesol und Nerolidol, wohlbekannte Bestandteile ätherischer Öle sind, liegen unseres Wissens in der Literatur keine Angaben darüber vor, dass die entsprechenden Hydrolyseprodukte I und II des β,β-Dimethyl-allylpyrophosphats in freier Form als Naturprodukte aufgefunden worden wären².



Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Zusammensetzung gewisser ätherischer Öle haben wir nun vor einiger Zeit festgestellt, dass der freie β,β-Dimethyl-allyl-alkohol II ein natürlicher Bestandteil des Himbeeröls ist, und dass der isomere tertiäre Alkohol I im französischen Lavendelöl vorkommt. Da uns dieser Befund im Zusammenhang mit den eingangs erwähnten, neueren Erkenntnissen über die Terpenbiogenese von Interesse zu sein scheint, ist die Isolierung dieser beiden Alkohole Gegenstand der vorliegenden Notiz.

a) 2-Methyl-3-buten-2-ol (I) aus französischem Lavendelöl³. Die in der Arbeit von SEIDEL, SCHINZ und MÜLLER⁴ erwähnte Fraktion 1 des von diesen Autoren untersuchten französischen Lavendelöls (Sdp. bis 70°C/11 Torr) wurde zur Abtrennung der darin vorhandenen grossen Menge von Äthyl-n-amylketon nochmals fraktioniert und die leichtflüchtigste Fraktion (8 g; Sdp. 35–135°C/720 Torr) gaschromatographisch untersucht. Ein analytisches Gaschromatogramm zeigte das folgende Bild (stationäre Phase: Apiezon L auf Celite; mobile Phase Helium; Kolonnentemperatur 130°C):



Gaschromatogramm der leichtflüchtigsten Fraktion des Lavendelöls
(Sdp. 720 35–135°C)

¹ H. RILLING, T. T. TCHEN und K. BLOCH, *Proc. nat. Acad. Sci., Wash.* **44**, 167 (1958). – F. LYNEN, H. EGGERER, U. HENNING und I. KESSEL, *Angew. Chem.* **70**, 738 (1958). – B. W. AGRANOFF, H. EGGERER, U. HENNING und F. LYNEN, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 1254 (1959). – F. LYNEN, B. W. AGRANOFF, H. EGGERER, U. HENNING und E. M. MÖSLEIN, *Angew. Chem.* **71**, 657 (1959).

² Hingegen sind verschiedene Naturstoffe bekannt, in welchen zum Beispiel β,β-Dimethyl-allyl-alkohol in verätherter Form vorliegt; vgl. zum Beispiel E. SPÄTH *et al.*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **66**, 1137, 1146 (1933). – E. SPÄTH und J. BRUCK, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **71**, 2708 (1938).

³ Betreffend die Isolierung dieses Alkohols aus einem Lavendin-Öl vergleiche eine demnächst erscheinende Arbeit von P. A. STADLER.

⁴ C. F. SEIDEL, H. SCHINZ und P. H. MÜLLER, *Helv. chim. Acta* **27**, 663 (1944).

Die präparative Abtrennung der Komponente A aus diesem Gemisch wurde gaschromatographisch in zwei Arbeitsgängen vollzogen. Ein erstes Chromatogramm an einer Kolonne von Emulphor 0 ($T = 130^\circ\text{C}$) ergab ein noch nicht ganz homogenes Produkt. Nach nochmaliger Reinigung an einer Kolonne von Apiezon L ($T = 110^\circ\text{C}$) wurden 60 mg einer gaschromatographisch praktisch einheitlichen Substanz mit den nachfolgend beschriebenen Eigenschaften erhalten.

IR-Spektrum: Banden bei 3480 (s), 3080 (w), 1840 (w), 1647 (w), 1467 (m), 1415 (m), 1370 (s), 1292 (w), 1235 (m), 1190 (Schulter), 1150 (s), 1028 (w), 991 (m), 949 (s), 918 (s), 890 (m), 726 (w), 685 (w) cm^{-1} , praktisch identisch mit dem IR-Spektrum von authentischem 2-Methyl-3-buten-2-ol.

Retentionsindices⁵: $I_{130}^A = 576$; $I_{130}^P = 904$ (Vergleichsprodukt: $I_{130}^A = 576$; $I_{130}^P = 892$). *p*-Nitrobenzoat: schwach hellgelb gefärbte Tafelchen aus Hexan vom Smp. 114 bis 115°C ; Mischprobe mit Vergleichsprodukt (Smp. 115 bis $115,5^\circ\text{C}$) ohne Depression.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$ Ber. C 61,27 H 5,57% Gef. C 61,08 H 5,65% Das in KBr aufgenommene IR-Spektrum des *p*-Nitrobenzoats war mit jenem des authentischen Vergleichspräparats deckungsgleich.

b) 3-Methyl-2-buten-1-ol (β , β -Dimethyl-allylalkohol) (II) aus Himbeeröl. Ein anlässlich einer eingehenden Untersuchung von Himbeeröl durch Girardierung carbonylfrei erhaltenes Neutralprodukt wurde in der üblichen Weise mit 3,5-Dinitro-benzoylchlorid umgesetzt und das Gemisch der 3,5-Dinitro-benzoate an der 50fachen Menge Kieselgur/Bentonit 1:4 chromatographiert. Mit Chloroform-Essigester (7:3) eluierte eine Fraktion, die sich im Papierchromatogramm (System DMF/Decalin⁶) als ein Gemisch von 3 Komponenten erwies. Mit Hilfe der präparativen Papierchromatographie auf 70 Blättern von je etwa 2 mg Substanz, im System DMF/Cyclohexan⁷ konnte ein einheitliches 3,5-Dinitro-benzoat isoliert werden, welches nach viermaligem Umkristallisieren aus Petroläther einen konstanten Smp. von $69,5\text{--}71^\circ\text{C}$ aufwies.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{N}_2$ Ber. C 51,43 H 4,32% Gef. C 51,41 H 4,69% Die Mischprobe mit dem 3,5-Dinitro-benzoat von authentischem 3-Methyl-2-buten-1-ol (Smp. 71°C) zeigte keine Depression des Smp. Ebenso erwiesen sich die beiden 3,5-Dinitro-benzoate als identisch auf Grund der IR-Spektren (in KBr) und der R_f -Werte im Papierchromatogramm (System DMF/Decalin). Die Möglichkeit, dass ursprünglich der tertiäre Alkohol I im Naturprodukt vorgelegen und sich dieser während der Aufarbeitung in den primären Alkohol umgelagert hätte, trifft nicht zu, denn ein orientierender Versuch zeigte, dass der tertiäre Alkohol I unter den bei der Girardierung angewandten Bedingungen (Zersetzung mit Essigsäure) nicht in II umgelagert wird (Nachweis über 3,5-Dinitro-benzoat, Smp. 108°C)⁸.

P. A. STADLER, A. ESCHENMOSER,
E. SUNDT, M. WINTER und M. STOLL

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich und Forschungslaboratorium Firmenich & Cie., Genf, 1. April 1960.

Summary

2-Methyl-3-buten-2-ol has been isolated from the oil of French lavender and 3-methyl-2-buten-1-ol from the oil of raspberry.

⁵ Vgl. E. KOVATS, Helv. chim. Acta 41, 1915 (1958).

⁶ E. SUNDT und M. WINTER, Analyt. Chem. 29, 851 (1957).

⁷ Ausführung wie mit Decalin. Vergleiche ⁶. Cyclohexan als mobile Phase trennt im allgemeinen etwas schlechter als Decalin, bietet aber Vorteile bei der nachfolgenden Extraktion der Blätter.

⁸ Die Analysen wurden in den mikroanalytischen Laboratorien der ETH (Leitung W. MANSER) und der Firma Firmenich & Cie. (Leitung Dr. E. PALLUY) ausgeführt.

Erythrocyte Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Thalassemia

In family studies on patients suffering from Favism (the clinical syndrome caused by ingestion of the seeds or inhalation of the pollen from the flowers of *Vicia faba*), MARCOLONGO¹ noted that the Thalassemia abnormality was often found amongst the relatives of patients.

It is now well known that the erythrocytes in favism and in drug-induced hemolytic anemia are deficient in the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (CARSON, FLANAGAN, ICKES, and ALVING²; SANSONE and SEGNI³; SZEINBERG, SHEBA, and ADAM⁴). The presence of this enzyme may be detected by incubating hemolysates with glucose-6-phosphate and triphosphopyridine nucleotide (Coenzyme II) using the dye brilliant cresyl blue as an indicator of the reaction (DICKENS and GLOCK⁵; MOTULSKY and CAMPBELL⁶).

Using this simple method, blood samples from 7 subjects with Thalassemia major, 16 with Thalassemia minor (parents or relatives of subjects suffering from Thalassemia major or Hemoglobin E – Thalassemia), 6 with Hemoglobin E – Thalassemia and 6 with Hemoglobin-H Disease (Hemoglobin H – Thalassemia, MOTULSKY⁷) have been studied. Absence of the enzyme was found only in 3 of the cases with Hemoglobin-H Disease (all Chinese). In one instance, when it was possible to study the parents of a child with Hemoglobin-H Disease and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, the enzyme was deficient in the father and exhibited 'intermediate' activity in the mother, and neither showed Hemoglobin-H Disease. Amongst blood samples containing a variety of abnormal hemoglobins – 5 umbilical cord samples containing the hemoglobin of FESSAS and PAPASPYROU⁸, 1 umbilical cord sample containing hemoglobin 'Alexandra' (FESSAS, MASTROKALOS, and POSTIROPOULOS⁹; VELLA, AGER, and LEHMANN¹⁰), 16 containing hemoglobins A and E, 1 containing hemoglobins A and L, and 2 containing only hemoglobin E – no instance of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency was found. In one sample (from a Chinese male child hospitalised for hemolytic anemia 15 days after birth) the enzyme deficiency was associated with the presence of the hemoglobin of FESSAS and PAPASPYROU.

¹ F. MARCOLONGO, Minerva Med. (Torino) 44, 1963 (1953); Rec. Progr. Med. int. 15, 137 (1953).

² P. E. CARSON, C. L. FLANAGAN, C. E. ICKES, and A. S. ALVING, Science 124, 484 (1956).

³ G. SANSONE and G. SEGNI, Boll. Soc. ital. Biol. sper. 34, 327 (1958).

⁴ A. SZEINBERG, C. SHEBA, and A. ADAM, Nature 181, 1256 (1958).

⁵ F. DICKENS and G. E. GLOCK, Biochem. J. 50, 81 (1951).

⁶ A. G. MOTULSKY and J. M. CAMPBELL, in F. VELLA, J. Med. Malaya 13, 298 (1959).

⁷ A. G. MOTULSKY, Nature 178, 1055 (1956).

⁸ PH. FESSAS and A. PAPASPYROU, Science 126, 199 (1957).

⁹ PH. FESSAS, M. MASTROKALOS, and G. POSTIROPOULOS, Nature 183, 30 (1959).

¹⁰ F. VELLA, J. A. M. AGER, and H. LEHMANN, Nature 183, 31 (1959).