

## 90. Über synthetisches „Squalen“.

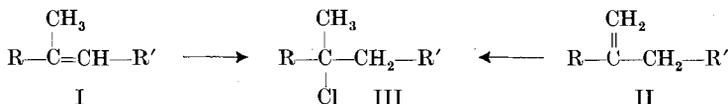
Einige Ausführungen zu der Bemerkung von *P. Karrer*<sup>1)</sup>von *William G. Dauben*.

(24. III. 53.)

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Biosynthese des Cholesterols berichteten wir 1952 über die Synthese von mit <sup>14</sup>C markiertem „Squalen“<sup>2)</sup> aus Dihydropseudoionon und Tetramethylenbromid nach der Methode von *Schmitt*<sup>3)</sup>. Das IR.-Spektrum unseres synthetischen Produkts war verschieden von demjenigen des natürlichen Squalens, aber identisch mit dem Spektrum von regeneriertem „Squalen“, das man aus dem Hexahydrochlorid von natürlichem Squalen erhält. Da sich kürzlich *P. Karrer*<sup>1)</sup> in dieser Zeitschrift zu einigen wesentlichen Punkten kritisch geäußert hat, möchten wir unsererseits gerne diese Punkte nochmals klar darlegen:

1. Aus dem IR.-Spektrum unseres synthetischen Produkts hatten wir nie auf die Anwesenheit eines oder mehrerer Kohlenwasserstoffe mit konjugierten Doppelbindungen geschlossen; vielmehr stellten wir fest, dass unser synthetisches „Squalen“ eine Mischung von Doppelbindungsisomeren mit den charakteristischen Banden für trialkylierte (I) und geminal dialkylierte (II) Äthylendoppelbindungen ist. Beide Doppelbindungstypen (I und II) können natürlich in derselben Molekel auftreten. Während konjugierte Olefine wenigstens eine Bande zwischen 6,17 und 6,33  $\mu$  aufweisen<sup>4)</sup>, zeigen unsere Spektren C=C-Banden bei 6,01 (I) und 6,07  $\mu$  (II) und C—H-Banden bei 11,25 (II) und 12,00  $\mu$  (I)<sup>5)</sup>.

Unser synthetisches Produkt enthält zwischen 20 und 40% II neben I; das natürliche Squalen liefert dagegen ausschließlich das Spektrum von I.



2. *Karrer* bemerkt, dass bei der Isolierung des Squalens als Hexahydrochlorid oder Hexahydrobromid die Nebenprodukte des synthetischen Squalens, die sich vom natürlichen Squalen durch die Lage der Doppelbindungen unterscheiden, abgetrennt werden. Diese Folgerung stützte sich auf die Identität der IR.-Spektren der Hexahydrochloride von natürlichem und synthetischem Squalen. Da *Markownikoff*-Addition von HCl bei I und II zum gleichen Produkt (III) führt, werden die Nebenprodukte nicht abgetrennt, sondern auch in Squalenhexahydrochlorid übergeführt. Diese homogene Substanz wäre sehr nützlich, wenn sie wieder in natürliches Squalen zurückverwandelt werden könnte; doch konnten wir zeigen, dass sowohl das mit Pyridin wie das mit Kaliumtertiärbutylat aus dem festen Hydrochlorid regenerierte „Squalen“ dasselbe IR.-Spektrum wie unser synthetisches „Squalen“ liefern<sup>6)</sup>.

3. *Karrer* bezeichnet unser synthetisches „Squalen“ als Squalen, in dem in kleinerer Menge ein oder mehrere Kohlenwasserstoffe vorkommen, die sich vom Squalen durch die Lage der Doppelbindungen unterscheiden. Auf Grund der biologischen Experimente mit

<sup>1)</sup> *P. Karrer*, *Helv.* **36**, 130 (1952).

<sup>2)</sup> *W. G. Dauben & H. L. Bradlow*, *Am. Soc.* **74**, 5204 (1952).

<sup>3)</sup> *J. Schmitt*, *A.* **547**, 115 (1941).

<sup>4)</sup> *R. N. Jones, V. Z. Williams, M. J. Whalen & K. Dobriner*, *Am. Soc.* **70**, 2024 (1948), sowie verschiedene Beispiele in den Tables of the American Petroleum Institute.

<sup>5)</sup> *W. G. Dauben, H. L. Bradlow, N. K. Freeman, D. Kritchewsky & M. Kirk*, *Am. Soc.* **74**, 4321 (1952).

unserem synthetischen  $^{14}\text{C}$ -Produkt scheint das aber nicht der Fall zu sein. Nach *Langdon & Bloch*<sup>1)</sup> wird mit  $^{14}\text{C}$  markiertes natürliches Squalen, das biologisch aus  $^{14}\text{C}$ -haltigem Acetat dargestellt wurde, in der Maus weitgehend in  $^{14}\text{C}$ -haltiges Cholesterol übergeführt; dies konnte noch mit nur 20800 c.p.m.<sup>2)</sup> lieferndem Squalen nachgewiesen werden. Unser synthetisches „Squalen“ erwies sich in vivo und in vitro biologisch vollständig inaktiv<sup>3)</sup>, und weil ein bis 750000 c.p.m. lieferndes Produkt verwendet wurde, glauben wir, dass darin weniger als 3% der Molekeln die natürliche Konfiguration besitzen, sofern die Molekeln mit unnatürlicher Konfiguration nicht die Bildung von Cholesterol aus natürlichem Squalen verhindern. Diese Blockierwirkung scheint aber unwahrscheinlich, weil regeneriertes „Squalen“ die Synthese von Cholesterol aus markiertem Acetat offenbar nicht beeinflusst<sup>4)</sup>.

Wir danken Herrn Dr. A. Rheiner für seine Hilfe bei der Übersetzung des Manuskripts.

Chemical Laboratory, University of California,  
Berkeley 4, California.

## 91. Über Protoveratrin A und Protoveratrin B.

6. Mitteilung über Veratrum-Alkaloide<sup>5)</sup>

von A. Stoll und E. Seebeck.

(31. III. 53.)

Gegen Ende des letzten Jahrhunderts konnte *Salzberger*<sup>6)</sup> aus den Rhizomen von *Veratrum album* erstmals ein stark toxisches Alkaloid isolieren, das er wegen der vermuteten Verwandtschaft mit Veratrin Protoveratrin nannte. Mit der Reindarstellung des Protoveratrins aus den Rhizomen von *Veratrum album* befassten sich im Laufe der Zeit *Bredemann*<sup>7)</sup>, *Poethke*<sup>8)</sup>, *Jacobs*<sup>9)</sup> und *Glen*<sup>10)</sup>. Aus den Wurzeln von *Veratrum viride* konnte vor kurzem *Klohs*<sup>11)</sup> ein rohes Protoveratrin gewinnen, das er mit Hilfe der Gegenstromverteilung zwischen Benzol und Acetat-Puffer pH 5,5 in die beiden Alkaloide Protoveratrin und Neoprotoveratrin zerlegte. *Klohs* gibt für das Protoveratrin den Smp.

<sup>1)</sup> *R. G. Langdon & K. Bloch*, *J. Biol. Chem.* **200**, 135 (1953).

<sup>2)</sup> Counts per minute.

<sup>3)</sup> *G. M. Tomkins, I. L. Chaikoff, W. G. Dauben, H. L. Bradlow & P. A. Srere*, *Am. Soc.* **74**, 6145 (1952).

<sup>4)</sup> *G. M. Tomkins, W. G. Dauben, H. Sheppard & I. L. Chaikoff*, *J. Biol. Chem.* (im Druck).

<sup>5)</sup> 5. Mitteilung: *A. Stoll & E. Seebeck*, *Helv.* **36**, 189 (1953).

<sup>6)</sup> *G. Salzberger*, *Arch. Pharm.* **228**, 462 (1890).

<sup>7)</sup> *E. Bredemann*, *Apoth. Ztg.* **21**, 41 (1906).

<sup>8)</sup> *W. Poethke*, *Arch. Pharm.* **275**, 357 (1937).

<sup>9)</sup> *L. C. Craig & W. A. Jacobs*, *J. Biol. Chem.* **143**, 427 (1942).

<sup>10)</sup> *W. L. Glen, G. S. Myers, R. Barber, P. Morozovitch & G. A. Grant*, *Nature* **170**, 932 (1952).

<sup>11)</sup> *M. W. Klohs, R. Arons, M. D. Draper, F. Keller, S. Koster, W. Malesh & F. J. Pe-tracek*, *Am. Soc.* **74**, 5107 (1952).