

nur in geringem Umfange katalysiert. Diese Säuren sind auch bei der Sekundäroxydation des Carotins verhältnismässig wenig wirksam.

Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren nehmen in Anwesenheit des Enzyms grössere Mengen Sauerstoff auf. Unter Berücksichtigung der Jodzahlen der verwendeten Präparate ergibt sich, dass die enzymatische Oxydation der zweifach ungesättigten Linolsäure im wesentlichen zur Anlagerung von 1 Mol O_2 , und die der dreifach ungesättigten Linolensäure zur Anlagerung von 2 Molen O_2 pro Mol Säure führt.

Der enzymatisch bewirkte Sauerstoffverbrauch der ungesättigten Fettsäuren ist in Gegenwart von Carotin nicht wesentlich erhöht.

Die Sauerstoffaufnahme erfolgt mit grosser Anfangsgeschwindigkeit, um nach den ersten Messzeiten von etwa 5—30 Minuten abzunehmen. In bestimmten Versuchen lässt der Reaktionsverlauf die Annahme zu, dass es zur Entwicklung „autokatalytischer“, wahrscheinlich als Kettenreaktionen zu deutender Vorgänge kommen kann.

Die Lipoxydase ist thermolabil. Eine bis auf 65 Stunden ausgedehnte Dialyse vermindert die Wirksamkeit der Enzymlösung etwa um ein Drittel.

Natriumcyanid, in Konzentrationen bis zu 0,025-n. in der Versuchslösung, vermag unter den Versuchsbedingungen die Enzymwirkung höchstens um ein Drittel herabzusetzen.

Basel, Augenklinik der Universität.

**152. Die Überführung von Scillaren A in Epi-allo-lithocholsäure
(3β -Oxy-allo-cholansäure).**

(17. Mitteilung über Herzglykoside¹)

von Arthur Stoll und Jany Renz.

(30. X. 41.)

Durch katalytische Hydrierung von Anhydro-scillarin A ist Allo-cholansäure gewonnen worden²). Scillarin A, das Aglykon des wichtigsten Meerzwiebelglykosids, Scillaren A, wurde so ohne Verlust eines Kohlenstoffatoms in eine Grundsubstanz der Gallensäuren übergeführt; das Kohlenstoffskelett des Scillarens A und seiner Derivate ist durch diese Umsetzung sichergestellt. In der auf dieser Grundlage abgeleiteten Strukturformel von Scillaren A blieb die Lage des Zuckers und einer dazu benachbarten Doppelbindung

¹) 16. Mitt. „Enzymologia“ 7, 362 (1939).

²) A. Stoll, A. Hofmann und A. Helfenstein, Helv. 18, 644 (1935).

noch unsicher. Die Haftstelle der Scillabiose wurde mit dem Vorbehalt, dass weitere Untersuchungen notwendig seien, an C₅ angenommen, da diese Stellung sowohl die leichte Abspaltung des Zuckers im Scillaren A unter dem Einfluss einer Doppelbindung von C₇ nach C₈ wie die Resistenz gegen Hydrolyse bei hydrierten Glykosiden zu erklären schien. Besonders erschwert wurde die Feststellung der Lage des Zuckers durch die Tatsache, dass Scillaren A bei der Hydrolyse das den Zucker tragende Hydroxyl unter Bildung einer Doppelbindung verliert.

In der Folgezeit ist die von uns angenommene Haftstelle des Zuckers an C₅ von *L. F. Fieser*¹⁾, besonders aber von *R. Tschesche*²⁾ angezweifelt worden, da die Stellung des Zuckers an C₃ wie bei den übrigen Herzglykosiden wahrscheinlicher sei.

Bei der Überprüfung der Scillaren-A-Formel konnten wir experimentell zunächst feststellen, dass Scillaridin A mit Maleinsäure-anhydrid keine Additionsverbindung gibt unter Bedingungen, mit denen *A. Windaus*³⁾ bei Ergosteryl-acetat eine Anlagerungsverbindung erhalten hat. Die Anordnung der Doppelbindungen im Scillaridin A, die wir im Ring B wie bei Ergosterin formuliert hatten, musste daher revidiert werden. In der vorliegenden Arbeit wird nun gezeigt, dass der Zucker im Scillaren A wie bei den anderen bekannten Herzglykosiden an C₃ sitzt und dass die leicht erfolgende Zuckerabspaltung unter Wasseraustritt und Bildung einer neuen Doppelbindung durch eine dazu konjugiert stehende Doppelbindung von C₅ nach C₆ erklärt wird.

In der 10. Mitteilung über Herzglykoside⁴⁾ wurde die katalytische Hydrierung von Scillaren A beschrieben. Dieses Meerzwiebelglykosid ergab dabei unter teilweiser Aufspaltung des Lactonrings und unter Absättigung von 3 Doppelbindungen eine einbasische Säure, die Hexahydro-desoxy-scillaren-A-säure und ein neutrales Lacton, das Hexahydro-scillaren-A. Versuche zur Hydrolyse der Hydrierungsprodukte führten nicht zu krystallisierten Aglykonen, so dass es nicht möglich war, ausgehend von den hydrierten Glykosiden die Haftstelle des Zuckers zu bestimmen.

Neue Versuche zeigten nun, dass die Hexahydro-desoxy-scillaren-A-säure unter verhältnismässig milden Bedingungen mit abs.-alkoholischer Salzsäure unter Abspaltung des Zuckers und der an C₁₄ stehenden tertiären Hydroxylgruppe reagiert. Es entsteht eine einfach ungesättigte Oxycarbonsäure, die wir nicht isoliert, sondern

¹⁾ *L. F. Fieser*, „The Chemistry of Natural Products related to Phenanthren“, New York 1936, p. 298.

²⁾ *R. Tschesche* und *W. Haupt*, B. **70**, 43 (1937).

³⁾ *A. Windaus* und *A. Lüttringhaus*, B. **64**, 850 (1931).

⁴⁾ *A. Stoll* und *A. Hofmann*, Helv. **18**, 649 (1935).

sofort mit Hilfe von Platinkatalysator hydriert haben. Aus dem Gemisch der durch die Hydrierung entstandenen stereoisomeren Säuren konnte über den Methylester die *Epi-allo-lithocholsäure* (3β -Oxy-allo-cholansäure) isoliert werden. Als weiteres charakteristisches Derivat dieser Säure wurde die Acetylverbindung ihres Methylesters neu dargestellt. Die freie Säure, ihr Methylester und das Acetat des Methylesters wurden verglichen mit der nach *H. Wieland*¹⁾ aus *Hyo-desoxy-cholsäure* über *3,6-Diketo-allo-cholansäure*²⁾ hergestellten 3β -Oxy-allo-cholansäure und ihren entsprechenden Derivaten. Die Identität der Substanzen beider Provenienzen wurde durch die Übereinstimmung in allen Eigenschaften, wie Löslichkeit, Krystallisation, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt sowie Drehwert sichergestellt³⁾, wie Tabelle I zeigt.

Tabelle I.

Schmelzpunkte und Drehwerte von 3β -Oxy-allo-cholansäure,
a) aus Scillaren A, und b) aus *Hyo-desoxy-cholsäure*.

	Freie Säure		Methylester		Acetat des Methylesters	
	a)	b)	a)	b)	a)	b)
Schmelzp. [α] _D in Alkohol	220°	220°	150°	150°	154°	156°
	+23°	+23°	+23°	+23°	+14°	+15°

Zum Vergleich sind in Tabelle II die Schmelzpunkte und Drehwerte der vier in bezug auf C_3 und C_5 stereoisomeren Lithocholsäuren einander gegenübergestellt. Die deutlichen Unterschiede in diesen Konstanten schliessen einen Irrtum bei der Identifizierung aus.

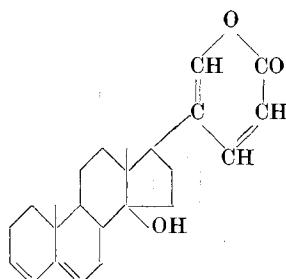
Die Überführung des Scillaren A und der *Hyo-desoxy-cholsäure* in 3β -Oxy-allo-cholansäure wird durch die folgenden Formelbilder S. 1384 dargestellt.

In der Formel von Scillaren A befindet sich also der Zucker an C_3 , wie durch den Abbau bewiesen ist. Die Doppelbindung wurde zwischen C_5 und C_6 gelegt, da diese Annahme die leichte Hydrolyse von Scillaren A unter Bildung einer weiteren, zur ersten in Konjugation stehenden Doppelbindung erklärt. Für Scillarin A und Anhydroscillarin A ergeben sich die folgenden Strukturen.

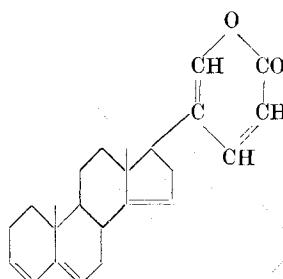
¹⁾ *H. Wieland, E. Dane und C. Martius, Z. physiol. Ch.* **215**, 15 (1933).

²⁾ *A. Windaus und A. Bohne, A.* **433**, 278 (1923).

³⁾ Der Mischschmelzpunkt von 3β -Oxy-allo-cholansäure aus Scillaren A mit einem uns von Herrn Dr. *Shoppee* aus der Sammlung von Herrn Prof. *Reichstein* freundlichst zur Verfügung gestellten Präparat, das aus Cholesterin dargestellt worden war und bei 216° schmolz, lag bei 218°.



Scillarin A



Anhydroscillarin A

Tabelle II¹⁾.

Schmelzpunkte und Drehwerte der stereoisomeren Lithocholsäuren.

Säure	Derivat	Schmelzpunkt	$[\alpha]_D$
Lithocholsäure	freie Säure	186 ^{0 2)} ³⁾	+ 32,1 ⁰ (Alk) ²⁾
(3 α -Oxy-cholansäure)	Methylester	130 ⁰	
Epi-lithocholsäure	freie Säure	177 ^{0 4)}	+ 25,8 ⁰ (Alk) ⁴⁾
(3 β -Oxy-cholansäure)	Methylester	114 ^{0 4)}	
	freie Säure	208—210 ^{0 5)}	+ 25,4 ⁰ (Alk) ⁵⁾ + 29 ⁰ (Chl) ⁷⁾
Allo-lithocholsäure	Methylester	164—165 ^{0 5)} ⁷⁾	+ 17,7 ⁰ (Chl) ⁵⁾ + 34 ⁰ (Alk) ⁶⁾
(3 α -Oxy-allo-cholansäure)	Acetat des Methylesters	147—148 ^{0 7)}	+ 21 ⁰ (Chl) ⁷⁾
	freie Säure	220 ⁰ 218 ^{0 5)} ⁸⁾	+ 23 ⁰ (Alk)
Epi-allo-lithocholsäure	Methylester	150 ⁰ 151 ^{0 5)}	+ 23 ⁰ (Alk) + 18 ⁰ (Chl) + 18,4 ⁰ (Alk) ⁵⁾
(3 β -Oxy-allo-cholansäure)	Acetat des Methylesters	156 ⁰	+ 14 ⁰ (Alk)

¹⁾ Die von uns ermittelten Konstanten sind kursiv gedruckt.

Alk = Äthylalkohol, Chl = Chloroform.

²⁾ H. Fischer, Z. physiol. Ch. **73**, 235 (1911).

³⁾ H. Wieland und P. Weyland, Z. physiol. Ch. **110**, 134 (1920).

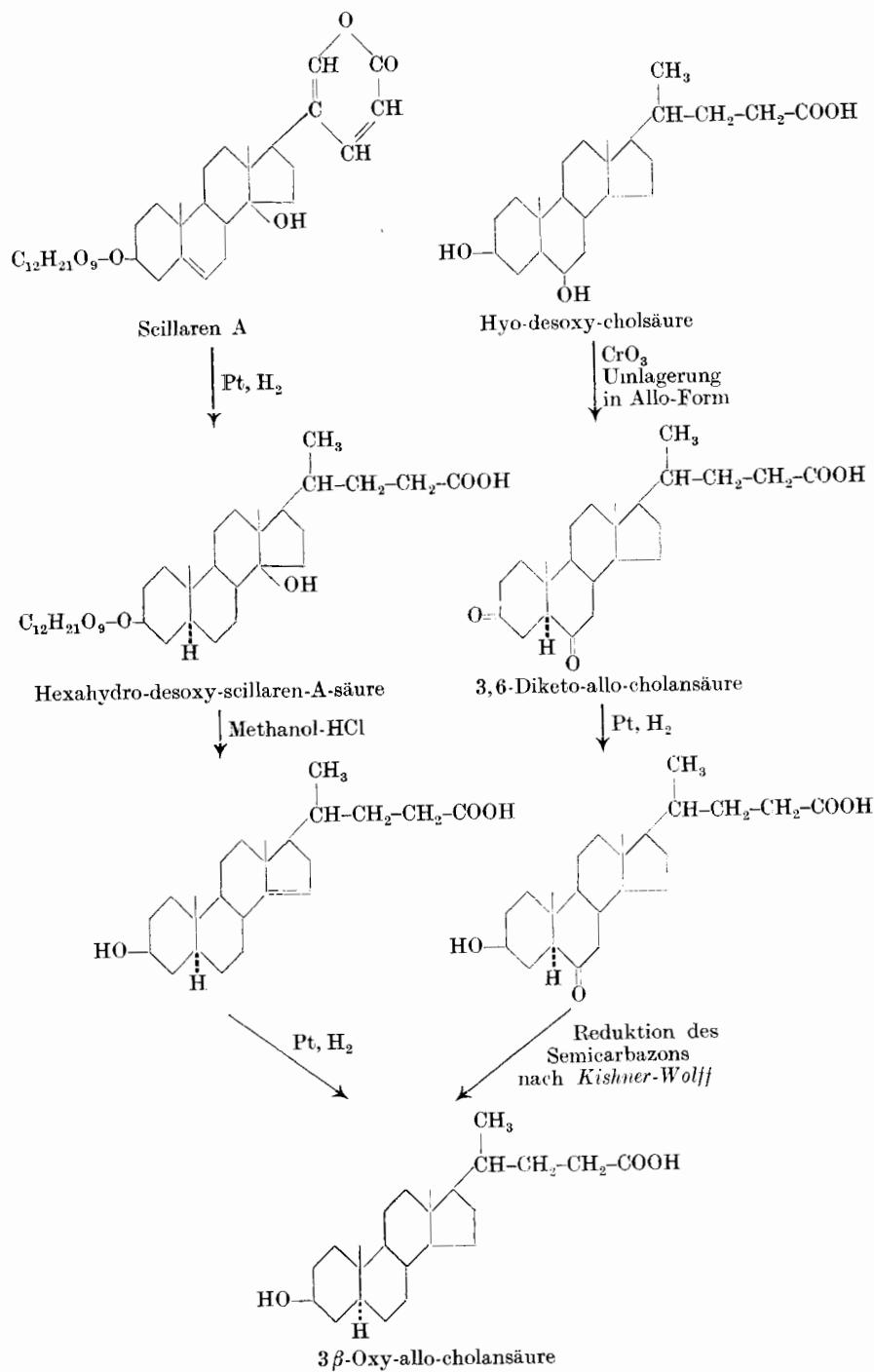
⁴⁾ F. Reindel und K. Niederländer, B. **68**, 1245 (1935).

⁵⁾ H. Wieland, E. Dane und C. Martius, Z. physiol. Ch. **215**, 21 (1933).

⁶⁾ W. Dirscherl, Z. physiol. Ch. **237**, 270 (1935).

⁷⁾ O. Dalmer, F. von Werder, H. Honigmann und K. Heyns, B. **68**, 1824 (1935).

⁸⁾ E. Fernholz und P. N. Chakravorty, B. **67**, 2021 (1934).



Da die Formulierung des doppelt ungesättigten Lactonrings mit allen experimentellen Erfahrungen im Einklang steht und die früher bestehende Unsicherheit¹⁾ in bezug auf den Mehrgehalt von CH₂ bei allen Derivaten von Scillaren A behoben werden konnte²⁾, erscheinen die vorstehenden Formeln sichergestellt.

Die aus den beschriebenen Umsetzungen gewonnenen neuen Beziehungen eines Herzglykosids zu einer Gallensäure gestatten ausser der Feststellung der Lage des Zuckers am Hydroxyl in C₃ auch die Bestimmung von dessen sterischer Anordnung. Es steht wie das Hydroxyl der 3 β -Oxy-allo-cholansäure in Cis-Stellung zur CH₃-Gruppe an C₁₀. Das Scillaren A stimmt in der räumlichen Anordnung dieses Substituenten mit dem Thevetin und dem Uzarin überein, für deren Aglykone, Thevetigenin und Uzarigenin, *R. Tschesche* und *K. Bohle*³⁾ die Cis-Konfiguration des Hydroxyls an C₃ zum Methyl an C₁₀ durch die Bildung von Molekельverbindungen mit Digitonin nachgewiesen haben. Zu der gleichen Ansicht gelangten *L. Ruzicka*, *Pl. A. Plattner* und *A. Fürst*⁴⁾ für Uzarigenin bei Versuchen zur Synthese von Steroidlactonen. Andere Herzglykosid-aglykone, nämlich Digitoxigenin, Gitoxigenin, Digoxigenin und Sarmentogenin verhielten sich gegenüber Digitonin passiv, woraus *R. Tschesche* und *K. Bohle*⁵⁾ schliessen, dass ihr Hydroxyl an C₃ in Transstellung zum Methyl an C₁₀ stehe. Aus dem gleichen Grunde kamen diese Autoren zu derselben Konfiguration für das Hydroxyl an C₃ von Strophanthidin, obwohl in diesem die Methylgruppe an C₁₀ durch eine Aldehydgruppe ersetzt ist.

Durch die Annahme einer Doppelbindung von C₅ nach C₆ im Scillaren A fällt die Möglichkeit einer Stereoisomerie an C₅ und daher die Zuordnung zur Cholan- oder Allo-cholansäure-Reihe dahin, wie beim Cholesterin, dem das Scillaren A in der Lage und Konfiguration der Substituenten in den Ringen A und B durchaus entspricht. Bei der katalytischen Hydrierung ist die Möglichkeit der Bildung von Verbindungen aus beiden Reihen gegeben. Der Abbau zur Epi-allo-lithocholsäure zeigt, dass die Hexahydro-desoxy-scillaren-A-säure mit den im Versuchsteil angegebenen Eigenschaften (Smp. 212 bis 215⁰) im wesentlichen der Allo-Reihe angehört. Der niedrigere Smp. (197⁰, vgl. die Berichtigung im experimentellen Teil), der früher für dieses Hydrierungsprodukt von Scillaren A gefunden wurde⁶⁾, ist wohl auf die Uneinheitlichkeit des Präparates zurückzuführen, da bei der Hydrierung ein Gemisch von Stereoisomeren entsteht.

¹⁾ *A. Stoll, A. Hofmann und A. Helfenstein*, *Helv.* **18**, 644 (1935).

²⁾ *A. Stoll, A. Hofmann und J. Peyer*, *Helv.* **18**, 1247 (1935).

³⁾ *B.* **69**, 2443 (1936).

⁴⁾ *Helv.* **24**, 716 (1941).

⁵⁾ *B.* **68**, 2252 (1935).

⁶⁾ *A. Stoll und A. Hofmann*, *Helv.* **18**, 401 (1935).

Experimenteller Teil.

Hexahydro-desoxy-scillaren-A-säure¹⁾.

Diese Säure wurde nach den Angaben der zitierten Arbeit durch Hydrieren von Scillaren A in methyl- oder äthylalkoholischer Lösung mit Platinoxyd erhalten. Das Rohprodukt wurde mehrmals aus wässrigem Alkohol umkristallisiert, bis ihm keine öligen oder amorphen Anteile mehr anhafteten. Die feinen Nadeln fangen bei 205° an zu sintern und schmelzen unter Zersetzung bei 212—215°²⁾.

Polarisation: 47,6 mg (im Hochvakuum getr.) in 5 cm³ Alkohol gelöst, zeigten im 2-dm-Rohr: $\alpha = -0,83^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = -43,6^\circ$$

Die Ausbeute an reinem Hydrierungsprodukt ist schwankend. Bei günstig verlaufenen Versuchen wurden aus 1 g Scillaren A 100 mg der Säure mit den oben beschriebenen Eigenschaften erhalten. Manchmal entstanden amorphe Gemische, aus denen keine Krystalle abgetrennt werden konnten.

Saure Hydrolyse der Hexahydro-desoxy-scillaren-A-säure und katalytische Reduktion des einfach ungesättigten Anhydroproduktes zur 3 β -Oxy-allo-cholansäure.

Die Lösung von 550 mg reiner Säure in 20 cm³ einer ca. 1-n. abs.-methylalkoholischen Salzsäure wurde während 30 Minuten am Rückfluss gekocht. Die erkaltete Lösung neutralisierten wir mit der im Blindversuch ermittelten Menge 1-n. methylalkoholischer Natronlauge. Nach dem Abfiltrieren des ausgeschiedenen Kochsalzes wurde die Lösung mit 50 mg vorhydriertem Platinoxyd und Wasserstoff geschüttelt. Nach 30 Minuten waren 21 cm³ H₂ verbraucht, während sich für eine Doppelbindung 20 cm³ berechnen. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde eingedampft und der zur Entfernung von Kochsalzresten mit Wasser gewaschene Rückstand in 2 cm³ heissem absolutem Alkohol gelöst. Zur Krystallisation versetzten wir die Lösung tropfenweise mit so viel warmem Wasser, dass beim Abkühlen keine ölige Abscheidung auftrat; eine solche wurde jeweils mit einigen Tropfen Alkohol wieder in Lösung gebracht. Beim Erkalten schieden sich bald dünne Krystallblättchen (200 mg) ab. Nach mehrmaligem Umkristallisieren stieg der Schmelzpunkt der Substanz (90 mg) indessen nicht über 138—140°; die 3 β -Oxy-allo-cholansäure

¹⁾ Berichtigung: In der Arbeit von A. Stoll und A. Hofmann, Helv. 18, 401 (1935), sind auf den Seiten 404 und 416 die Schmelzpunkte von Hexahydro-desoxy-scillaren-A-säure und Hexahydro-scillaren-A verwechselt worden. Die Angaben lauten richtig:

Hexahydro-desoxy-scillaren-A-säure schmilzt bei 197° (korrig.)

Hexahydro-scillaren A schmilzt unscharf bei 245—250° (korrig.)

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

vom Schmelzpunkt 220° konnte erst über ihren Methylester rein gewonnenen werden (s. weiter unten).

Methylester der 3β-Oxy-allo-cholansäure. Die mehrmals umkristallisierte Säure (90 mg) vom Smp. 138—140° wurde in ätherischer Lösung mit Diazomethan methyliert und der durch Eindampfen gewonnene rohe Methylester mehrmals aus Methylalkohol umkristallisiert. Wir erhielten 55 mg von langen Nadeln, die bei 150—151° schmolzen. Durch weiteres Umkristallisieren stieg der Schmelzpunkt nicht mehr an. Der Mischschmelzpunkt mit aus Hydroxy-cholsäure gewonnenem Methylester der 3β-Oxy-allo-cholansäure lag ebenfalls bei 150—151°.

3,030; 3,089 mg Subst. gaben 8,528; 8,699 mg CO₂ und 2,998; 2,999 mg H₂O
 $C_{25}H_{42}O_3$ (390,3) Ber. C 76,85 H 10,83%
 Gef. „ 76,76; 76,80 „ 11,07; 10,86%

Polarisation: a) in Alkohol: 27,3 mg in 5 cm³ Alkohol gelöst zeigten im 2-dm-Rohr: $\alpha = +0,25^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +23^\circ$$

b) in Chloroform: 25,7 mg in 5 cm³ Chloroform gelöst, zeigten im 2-dm-Rohr: $\alpha = +0,18^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$$

Acetat des Methylesters: 18 mg Ester wurden in 1 cm³ Essigsäure-anhydrid 30 Minuten auf 90° erwärmt und nach Abdampfen des Lösungsmittels der Rückstand aus siedendem Methanol umkristallisiert, worin er ziemlich schwer löslich war (17 mg). Nach erneuter Umkristallisation schied sich die reine Substanz in langen Nadeln zu grösseren Büscheln vereinigt aus. Der Smp. lag bei 154° und der Mischschmelzpunkt mit dem entsprechenden aus Hydroxy-cholsäure gewonnenen Derivat (Smp. 156°) bei 155°.

2,965; 2,904 mg Subst. (im Vakuum bei 60° getrocknet) gaben 8,184; 7,957 mg CO₂ und 2,806; 2,700 mg H₂O

$C_{27}H_{44}O_4$ (432,3) Ber. C 74,92 H 10,27%
 Gef. „ 75,28; 74,73 „ 10,59; 10,40%

Polarisation: 16,6 mg in 5 cm³ Alkohol gelöst, zeigten im 2-dm-Rohr: $\alpha = +0,09^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +14^\circ$$

3β-Oxy-allo-cholansäure: 18 mg Methylester wurden in 1 cm³ 1-n. methylalkoholischer Kalilauge während 30 Minuten am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen der Hauptmenge des Methylalkohols und Ansäuern mit verdünnter Essigsäure nahmen wir die freie Säure mit Äther auf. Die mit Wasser gewaschene und mit etwas Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung wurde eingedampft. Beim Umkristallisieren des Rückstandes aus wässrigem Alkohol erhielten wir 14 mg reine Säure in Form von langen, etwas biegsamen Nadeln, die bei 220° schmolzen. Bei erneuter Umkristallisation aus heissem 50-proz. Alkohol stieg der Schmelzpunkt

nicht weiter an. Der Mischschmelzpunkt mit 3β -Oxy-allo-cholansäure aus Hyo-desoxy-cholsäure lag ebenfalls bei 220° .

3,210; 3,076 mg Subst. (bei 60° im Vakuum getrocknet) gaben 9,034; 8,682 mg CO_2 und 3,255; 3,061 mg H_2O

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3$ (376,3) Ber. C 76,54 H 10,71%
Gef. „ 76,75; 76,98 „ 11,34; 11,14%

Polarisation: 13,9 mg in 5 cm^3 Alkohol gelöst, zeigten im 2-dm-Rohr: $\alpha = +0,13^{\circ}$.

$[\alpha]_D^{20} = +23^{\circ}$

3β -Oxy-allo-cholansäure aus Hyo-desoxy-cholsäure.

Die Darstellung der 3β -Oxy-allo-cholansäure erfolgte nach der Vorschrift von *H. Wieland, E. Dane und C. Martius*¹⁾. Die reine Säure krystallisierte aus verdünntem Alkohol in langen, etwas biegsamen Nadeln und schmolz bei 220° .

Polarisation: 24,45 mg in 5 cm^3 Alkohol gelöst, zeigten im 2-dm-Rohr: $\alpha = +0,23^{\circ}$.

$[\alpha]_D^{20} = +23^{\circ}$

Methylester: 100 mg Säure wurden mit Diazomethan in den Methylester übergeführt und dieser aus Methanol in langen Nadeln (85 mg) vom Smp. 150 — 151° erhalten.

Polarisation: a) in Alkohol: 25,2 mg in 5 cm^3 Alkohol gelöst, zeigten im 2-dm-Rohr: $\alpha = +0,23^{\circ}$.

$[\alpha]_D^{20} = +23^{\circ}$

b) in Chloroform: 26,1 mg in 5 cm^3 Chloroform gelöst, zeigten im 2-dm-Rohr: $\alpha = +0,19^{\circ}$.

$[\alpha]_D^{20} = +18^{\circ}$

Acetat des Methylesters: 50 mg Methylester wurden in 3 cm^3 Essigsäure-anhydrid während 30 Minuten auf 90° erwärmt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels krystallisierten wir den Rückstand aus Methanol um und erhielten grosse Nadelbüschel, die sich erst in der ca. 100-fachen Menge siedendem Methanol lösten; deren Smp. lag bei 156° .

3,115 mg Subst. gaben 2,843 mg H_2O und 8,602 mg CO_2

3,905 mg Subst. verbrauchten 0,879 cm^3 0,01-n. NaOH

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_4$ (432,3) Ber. C 74,92 H 10,27 CH_3CO 9,94%
Gef. „ 75,31 „ 10,21 „ 9,68%

Polarisation: 15,45 mg in 5 cm^3 Alkohol gelöst, zeigten im 2-dm-Rohr: $\alpha = +0,09^{\circ}$.

$[\alpha]_D^{20} = +15^{\circ}$

Chemisch-pharmazeutisches Laboratorium
„Sandoz“ Basel.

¹⁾ Z. physiol. Ch. **215**, 22 (1933).