

Zusammenfassung.

O-(Benzyloxycarbonyl-glycyl)-salicylsäure, ihr Benzylester und O-(Azido-acetyl)-salicylsäure liefern bei der Behandlung mit Wasserstoff/Palladium in Eisessig-Perchlorsäure das Perchlorat von O-(Glycyl)-salicylsäure. Die aus dem Perchlorat freigesetzte O-(Glycyl)-salicylsäure ist unbeständig. Sie lagert sich sowohl in organischen Medien als auch in Wasser zu Salicoyl-glycin um. In schwach saurer wässriger Lösung verläuft die Umlagerung zeitlich nach dem Gesetz der ersten Ordnung. In wässrig alkalischer Lösung erfolgt als überwiegende Reaktion Hydrolyse zu Glycin und Salicylsäure. In wasserfreiem Milieu dagegen entsteht selbst bei Gegenwart starker Basen in guter Ausbeute Salicoyl-glycin. Hydriert man die O-(Azidoacetyl)-salicylsäure in Eisessig allein, so erfolgt direkte Bildung von Salicoyl-glycin.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

245. Über Muscarin.

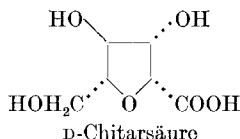
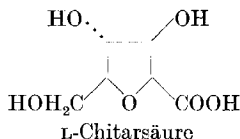
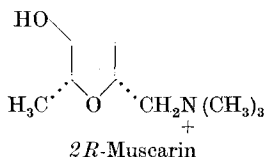
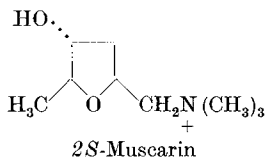
7. Mitteilung¹⁾.

Synthese und absolute Konfiguration des Muscarins

von E. Hardegger und F. Lohse.

(14. X. 57.)

Die Untersuchungen von F. Kögl, C. A. Salemink, H. Schouten & F. Jellinek²⁾ lassen für das Muscarin die Wahl offen zwischen den folgenden zwei spiegelbildlichen Formeln:



¹⁾ 6. Mitt. F. Kögl, H. C. Cox & C. A. Salemink, Liebigs Ann. Chem. **608**, 81 (1957).

²⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas **76**, 109 (1957); vgl. auch F. Jellinek, Acta Crystallogr. **10**, 277 (1957).

Nach dem von *R. S. Cahn, C. K. Ingold & V. Prelog*³⁾ ausgearbeiteten Nomenklaturvorschlag für optisch aktive Verbindungen kann die linksstehende Formel als 2*S*-Muscarin oder allgemeiner als 2*S*,3*R*,5*S*-Tetrahydro-furan-Derivat, die rechtsstehende als 2*R*-Muscarin bezeichnet werden.

Die unverzweigte 6-gliedrige Kohlenstoffkette und die 3 asymmetrischen, an Sauerstoff gebundenen C-Atome zeigen eine formale Beziehung des Muscarins zu den Zuckern. Muscarin kann als quaternäres Derivat eines 1-Amino-1,3,6- oder eines 6-Amino-1,4,6-tris-desoxy-2,5-anhydro-hexits aufgefasst werden.

Die bisherigen Versuche zur Synthese des Muscarins führten von optisch inaktiven Ausgangsmaterialien zu optisch inaktiven Isomeren gemischen, die auf Grund der pharmakologischen Prüfung zum Teil beträchtliche Mengen racemisches Muscarin enthielten¹⁾ 4). Isolierung des reinen racemischen Muscarins aus diesen Gemischen und Spaltung in die Antipoden würde zum Naturprodukt führen. Parallel mit diesen langwierigen Arbeiten stellten wir Versuche an, Muscarin aus einem geeigneten Derivat der Zuckerreihe herzustellen. Wir beschreiben im folgenden diese Versuche, welche gleichzeitig mit der Synthese, auch die absolute Konfiguration des natürlichen Muscarins ergaben.

Als Ausgangsmaterial zur Synthese schien die schon von *E. Fischer & F. Tiemann*⁵⁾ aus D-Glucosaminsäure mit salpetriger Säure gewonnene D-Chitarsäure oder ihr Antipode geeignet. Eine der beiden Chitarsäuren hat an den asymmetrischen C-Atomen 2,4,5 (Bezifferung als Zuckerderivat) die gleiche absolute Konfiguration wie das natürliche Muscarin an den entsprechenden C-Atomen 5,3,2 (Bezifferung als Tetrahydro-furan-Derivat).

Das Problem bestand nun darin, die richtige Chitarsäure zu wählen, daraus die beiden überzähligen Hydroxylgruppen von C-3 und C-6 zu entfernen und das Carboxyl in die Trimethylammoniummethyl-Gruppe umzuwandeln.

Orientierende Versuche⁶⁾ mit D-Chitarsäure zeigten bald, dass im natürlichen Muscarin das 2*S*-Muscarin vorliegt, welches mit L-Chitarsäure bzw. L-Glucosamin konformativ übereinstimmt. L-Glucosaminhydrochlorid war nach *R. Kuhn & W. Kirschenlohr*⁷⁾ bequem aus käuflicher L-Arabinose über das N-Benzyl-L-glucosaminsäurenitril zugänglich. Zur katalytischen Hydrierung des Nitrils in verd. Salzsäure kann

³⁾ *Experientia* **12**, 81 (1956); *S* und *R* dürfen nur in Fällen verwendet werden, wo die absolute Konfiguration diskutiert wird. Zur erstmaligen Bestimmung der absoluten Konfiguration der Weinsäure vgl. *J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman & A. J. van Bommel, Nature* **168**, 271 (1951).

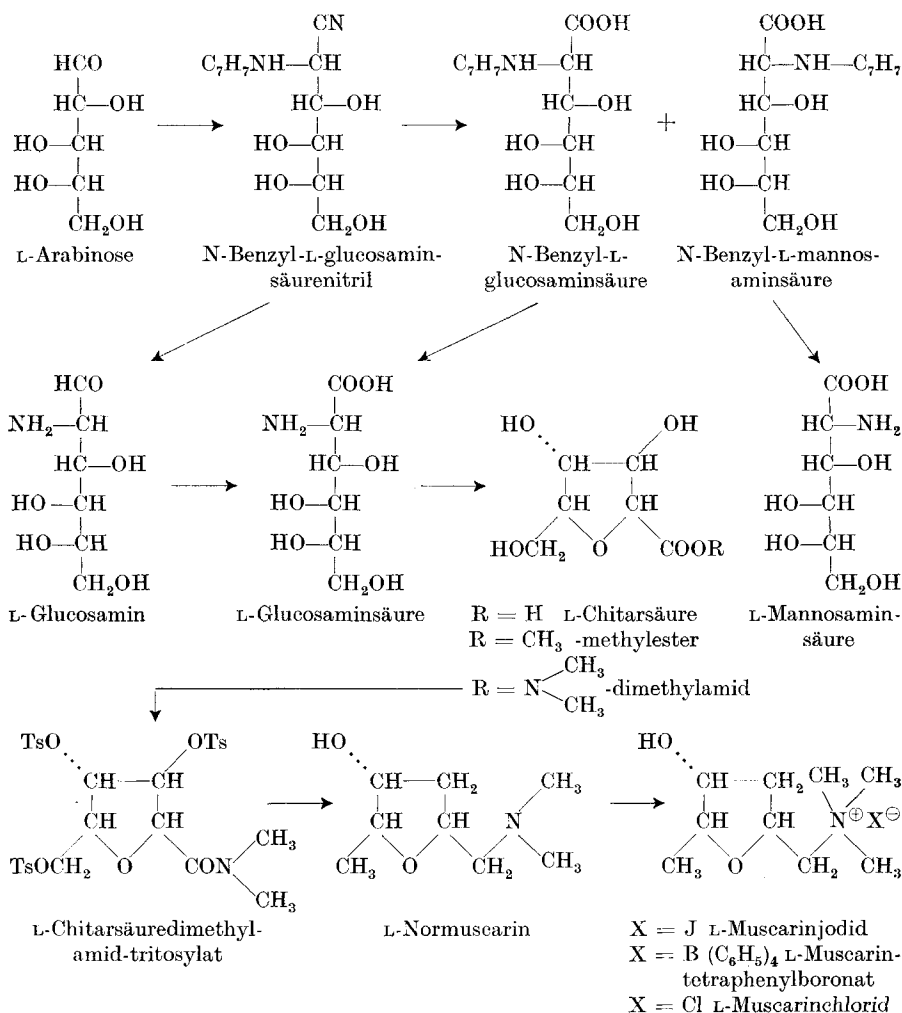
⁴⁾ *F. Kögl, H. C. Cox & C. A. Salemink, Experientia* **13**, 137 (1957); *H. Corrodi, E. Hardegger, F. Kögl & P. Zeller, ibid.* **13**, 138 (1957).

⁵⁾ *Ber. deutsch. chem. Ges.* **27**, 138 (1894).

⁶⁾ *E. Hardegger, P. Liechti & F. Lohse, unveröffentlicht.*

⁷⁾ *Liebigs Ann. Chem.* **600**, 115 (1956).

an Stelle des von *Kuhn* empfohlenen Palladiumoxyds ohne Verminderung der Ausbeute Palladiumkohle verwendet werden. Letztere bewährte sich auch in der katalytischen Oxydation des L-Glucosamins mit Sauerstoff, wobei in stets reproduzierbarer Weise etwa 50% höhere Ausbeuten an L-Glucosaminsäure erzielt wurden als nach der Originalvorschrift von *K. Heyns & W. Koch*⁸⁾. Die alternative Herstellungsweise⁷⁾ der L-Glucosaminsäure durch Verseifung des N-Benzyl-L-glucosaminsäurenitrils mit warmem Wasser oder mit konz., bei 0° mit HCl-Gas gesättigter Salzsäure und nachfolgender Hydrierung ist weniger empfehlenswert, da bei der Verseifung ein Gemisch der epimeren N-Benzyl-L-glucosamin- und N-Benzyl-L-mannosaminsäuren anfällt.



⁸⁾ Chem. Ber. **86**, 110 (1953).

Die Umwandlung der L-Glucosaminsäure in L-Chitarsäure verläuft nach der Vorschrift von *E. Fischer & F. Tiemann*⁵⁾ mit schlechten, zwischen 15 und 30% schwankenden Ausbeuten. Die Umwandlung bildet Gegenstand einer besonderen Untersuchung, über die wir demnächst berichten werden.

In der Planung der Synthese des Muscarins schien die Entfernung des primären Hydroxyls und die Umwandlung des Carboxyls der Chitarsäure in die Dimethylaminomethyl- und darauf in die Trimethylammoniummethyl-Gruppe nach bekannten Beispielen leicht durchführbar. Das schwierigste Problem war zweifellos die Eliminierung der sekundären Hydroxylgruppe vom C-Atom 3 der Chitarsäure. Betrachtungen über die Reaktionsfähigkeit der beiden sekundären Hydroxyle sowie über den Verlauf der Reduktion von Sulfonsäureestern mit Lithiumaluminiumhydrid führten auf den richtigen Weg⁹⁾. Es gelang, das über den Chitarsäure-methylester hergestellte Chitarsäure-dimethylamid-tritosylat mit Lithiumaluminiumhydrid in einer Operation und in recht erträglicher Ausbeute in Normuscarin umzuwandeln. Das Lithiumaluminiumhydrid erfüllt dabei vier Funktionen: reduktive Abspaltung einer primären (C-6) und einer sekundären Tosyloxy-Gruppe (C-3), Abspaltung einer sekundären Tosyl-Gruppe (C-4) und Reduktion des Säureamids (C-1) zum Amin. Es zeigte sich allerdings, dass teilweise auch die falsche Sauerstofffunktion (C-4) eliminiert wird bzw. erhalten bleibt (C-3). Unser „Normuscarin“ stellt deshalb trotz stimmenden Verbrennungswerten ein Gemisch dar. Dasselbe gilt für das daraus hergestellte, nicht kristallisierende „Methojodid“.

Aus dem Gemisch der Methojodide konnte das Muscarin als kristallisiertes Tetraphenylboronat abgetrennt werden. Zerlegung des Tetraphenylboronats mit Cäsiumchlorid gab Muscarinchlorid, welches sich nach dreimaliger Kristallisation als rein erwies. Das synthetische Muscarinchlorid stimmte in den Verbrennungswerten, in Smp., optischer Drehung, IR.-Spektrum, Rf-Wert, Smp. des Chloraurats und des Reineckats völlig mit dem natürlichen Muscarinchlorid überein²⁾¹⁰⁾. Bei der pharmakologischen Prüfung am Frosch erwies sich das synthetische Präparat im Vergleich mit dem Naturprodukt als voll wirksam.

Wir danken der *F. Hoffmann-La Roche & Co AG.* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹¹⁾.

L-Glucosamin-hydrochlorid. Hergestellt nach *R. Kuhn & W. Kirschenlohr*⁷⁾ aus N-Benzyl-L-glucosaminsäurenitril. Die katalytische Hydrierung wurde statt mit Palladiumoxyd mit 10-proz. Palladiumkohle durchgeführt.

⁹⁾ Vgl. dazu *N. G. Gaylord*, Reduction with Complex Metal Hydrides, Intersc. Pbs., New York 1956.

¹⁰⁾ *C. H. Eugster & P. G. Waser*, Helv. **40**, 888 (1957); *C. H. Eugster*, Helv. **40**, 886 (1957), und frühere Mitt.

¹¹⁾ Alle Smp. sind korrigiert, die Sdp. sind nicht korrigiert.

L-Glucosaminsäure. 55 g reines L-Glucosamin-hydrochlorid wurden in 1,8 l Wasser gelöst und mit 55 ml Natronlauge und 25 g Kaliumhydrogencarbonat auf pH 7,1 eingestellt. Diese Lösung wurde mit 25 g 10-proz. Palladiumkohle versetzt und unter Vibrieren und Durchleiten von Sauerstoff in einer Gasumwälzanlage auf 30° gehalten. Das während der Reaktion frei werdende Kohlendioxyd wurde in Kalilauge absorbiert. Nach ca. 10 Std. war die Sauerstoffaufnahme beendet. Das pH der Lösung betrug 8,7. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Reaktionsgemisch mit 1-n. Salzsäure auf pH 4,0 gebracht und bei 50° Badtemperatur im Vakuum auf ca. 170 ml eingedampft. Beim Stehenlassen kristallisierte L-Glucosaminsäure aus.

Das kristalline Produkt wurde abfiltriert und das Filtrat mit der gleichen Menge 96-proz. Alkohol versetzt, worauf erneut L-Glucosaminsäure gewonnen werden konnte. Aus Wasser-Alkohol, Smp. 240—250° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +14,4^\circ$ ($c = 6,7$ in 2,5-proz. Salzsäure). Ausbeute: 27—30 g (54—60%).

$C_6H_{13}O_6N$ Ber. C 36,92 H 6,71% Gef. C 36,51 H 6,77%

L-Chitarsäure. 11,7 g (0,06 Mol) L-Glucosaminsäure wurden in 72 ml (0,072 Mol) 1-n. Salzsäure gelöst und zu der mit Eis gekühlten, gut gerührten Lösung portionenweise eine Suspension von 11,7 g (0,076 Mol) Silbernitrit in 25 ml Wasser gegeben. Die Zugabe zu der auf 0° gehaltenen Reaktionsmischung war nach 1 Std. beendet. Hierauf liess man die Temperatur langsam auf 20° steigen und filtrierte die noch 22 Std. gerührte Mischung vom grauen Silberschlamm ab. Im Filtrat wurde das noch gelöste Silber mit wenig Salzsäure vollständig gefällt. Die filtrierte Lösung wurde dann bei max. 45° Badtemperatur auf ca. 30 ml konzentriert. Durch Zugabe von 7 g Calciumcarbonat wurde die kongosaure Lösung neutralisiert, überschüssiges Carbonat wurde abfiltriert und das nur schwach gefärbte Filtrat mit wenig Aktivkohle gereinigt. Nach dem Einengen kristallisierte zuerst ca 1 g Glucosaminsäure aus, anschliessend bei genügender Reinheit das Calciumchitarat in würfelförmigen Kristallen.

Das Calciumchitarat wurde mit Wofatit KS in freie Chitarsäure umgesetzt, welche nur schwer kristallin erhalten werden konnte. Smp. 144°. Ausbeute: 2—4 g (15—30%).

Glucosaminsäure wird auf Wofatit KS festgehalten. Zur Isolierung der reinen Chitarsäure kann somit auch die Glucosaminsäure enthaltende Calciumsalzlösung auf den Ionenaustauscher gegeben werden.

L-Chitarsäure-methylester. 5,48 g L-Chitarsäure wurden in 20 ml Methanol gelöst und mit Diazomethan verestert. Nach dem Konzentrieren wurden 5,60 g (95%) hochviskoser, hygroskopischer Methylester erhalten. Sdp. 175° im Hochvakuum im Kugelrohr unter geringer Zersetzung.

L-Chitarsäure-dimethylamid. 1,92 g (0,01 Mol) L-Chitarsäure-methylester wurden in 10 ml Methanol gelöst, mit 4,5 g (0,1 Mol) Dimethylamin versetzt und 20 Std. bei 10° stehengelassen. Beim Konzentrieren kristallisierte das Dimethylamid aus. Es wurde aus Methanol-Essigester oder viel Essigester umkristallisiert. Smp. 172°. $[\alpha]_D^{20} = -19,1^\circ$ ($c = 0,9$ in Methanol). Ausbeute 1,4—1,6 g (63—73%), je nach Reinheit des Esters.

$C_8H_{15}O_5N$ Ber. C 46,82 H 7,37 N 6,83%
Gef. „ 46,72 „ 7,29 „ 6,41%

L-Chitarsäure-dimethylamid-tritosylat. 4,11 g (0,02 Mol) L-Chitarsäure-dimethylamid wurden in 50 ml Pyridin gelöst, mit 22,9 g (0,12 Mol) p-Toluolsulfochlorid versetzt und 15 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Zur Aufarbeitung wurde auf ca. 50 g Eis gegossen, worauf das Tosylat nach 2 Std. als kristallisiertes Produkt abfiltriert werden konnte. Nicht kristallisierende Ansätze wurden mit Essigester ausgeschüttelt. Aus Methanol, Smp. 141—142°. $[\alpha]_D^{20} = -29,0^\circ$ ($c = 1,23$ in Pyridin). Ausbeute: 9,35 g (70%).

$C_{29}H_{33}O_{11}S_3N$ Ber. C 52,16 H 4,98 S 14,40%
Gef. „ 52,08 „ 5,09 „ 14,28%

„*L-Normuscarin*“. In einem 100 ml Schliffdreihalsrundkolben versehen mit Vibrator wurden 3,34 g (5 Millimol) L-Chitarsäure-dimethylamid-tritosylat in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst, anschliessend wurde die Lösung gut gekühlt und vorsichtig mit 950 mg

(25 Millimol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Hierauf steigerte man die Temperatur langsam, so dass nach 3 Std. die Reaktion unter Rückfluss verlief, wobei sie 1 Std. belassen wurde. Nach dem Abkühlen zersetzte man vorsichtig mit Essigester und Wasser, säuerte an und dampfte das Tetrahydro-furan bei max. 50° Badtemperatur im Vakuum ab. Anschliessend wurde vorsichtig stark alkalisch (pH 14) gemacht und das Reaktionsgemisch mit Äther ausgeschüttelt. Es waren 8—12 Extraktionen nötig, um die Hauptmenge zu gewinnen. Die Ätherextrakte wurden mit Pottasche getrocknet und konzentriert, worauf ein gelbes, unangenehm riechendes, schwach ätherflüchtiges Öl zurückblieb. Das Öl wurde im Hochvakuum bei 80—95° im Kugelrohr destilliert. Das nicht einheitliche Destillat, 358 mg, war ein schwach gefärbtes, sehr hygroskopisches Öl. Das Analysenpräparat wurde mehrmals bei 80° im Hochvakuum im Kugelrohr destilliert.

$C_8H_{17}O_2N$	Ber. C 60,34	H 10,76	N 8,80%
	Gef. „ 59,95	„ 10,27	„ 8,51%

Höher siedende Fraktionen zeigten stark abweichende Verbrennungswerte.

Methojodide. 2,68 g L-Normuscarin enthaltendes Reduktionsprodukt aus 22,45 g L-Chitarsäure-dimethylamid-tritosylat wurden in 10 ml abs. Äther gelöst und mit der doppelten Gewichtsmenge (ca. 100% Überschuss) Methyljodid versetzt, worauf sofort eine weisse Trübung auftrat, und sich bald ein öliges Produkt abschied. Die flüchtigen Anteile wurden im Vakuum vorsichtig entfernt. Als Rückstand blieben 3,64 g rötlichbraunes Öl, das nicht kristallisierte!

Muscarin-tetraphenylboronat. 3,64 g öliges Methojodidgemisch wurden in 10 ml dest. Wasser gelöst und mit einer Lösung von 4,33 g (5% Überschuss) Kalignost in 10 ml dest. Wasser versetzt. Unter leichter Erwärmung entstand sofort eine weisse Fällung von Boronat, welches nach 2 Std. bei Eiskühlung abfiltriert wurde.

Das Präparat (4,09 g) wurde aus Aceton-Wasser, anschliessend aus viel Methanol, Aceton-Petroläther oder Aceton-Hexan umkristallisiert.

Zuerst kristallisierte jeweils rhombisch ein Boronat vom Smp. 193°. $[\alpha]_D = +9,7^\circ$ ($c = 1,34$ in Aceton). Ausbeute: 2,02 g.

$C_{33}H_{40}O_2NB$	Ber. C 80,32	H 8,36%	Gef. C 79,14	H 8,12%
---------------------	--------------	---------	--------------	---------

Später kristallisierte stäbchenförmig das Muscarinboronat vom Smp. 174°. $[\alpha]_D = +6,5^\circ$ ($c = 1,54$ in Aceton). Ausbeute: 2,07 g (12,5% bezogen auf eingesetztes L-Chitarsäure-dimethylamid-tritosylat.)

$C_{33}H_{40}O_2NB$	Ber. C 80,32	H 8,17	N 2,84	C—CH ₃ 3,05%
	Gef. „ 79,40	„ 8,36	„ 3,07	„ 2,52%

Muscarinchlorid. 986 mg Muscarinboronat wurden in 30 ml Methanol heiss gelöst und heiss mit einer Lösung von 321 mg Cäsiumchlorid (5% weniger als äquimolar) in 2 ml dest. Wasser versetzt. Es bildete sich sofort eine weisse Fällung von Cäsiumboronat. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde nochmals kurz erwärmt und anschliessend 2—3 Std. bei 0° belassen. Dann wurde filtriert und konzentriert, worauf erneut weisse Fällung auftrat. Durch mehrmalige Behandlung mit Äthanol-Äther (1:1) in gleicher Weise konnte schliesslich ein klares Öl erhalten werden, das durch wenig Aktivkohle filtriert vollkommen farblos wurde und im Hochvakuum bei 80° nach 2—10 Std. durchkristallisiert war. $[\alpha]_D = +20^\circ$ ($c = 3,25$ in Wasser). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Aceton war das Produkt vollständig rein. Smp. 179—180° im evakuierten Röhrchen. $[\alpha]_D = +7,4^\circ$ konstant ($c = 3,1$ in H₂O). Ausbeute: 293 mg (70%). Rf = 0,51, identisch mit natürlichem Muscarinchlorid im absteigenden Papierchromatogramm im System sek. Butanol 150/abs. Alkohol 50/Eisessig 10/Wasser 50.

$C_9H_{20}O_2NCl$	Ber. C 51,54	H 9,61	N 6,68%
	Gef. „ 51,30	„ 9,73	„ 6,73%

Chloraurat: Aus Wasser, Smp. 119—120° im evakuierten Röhrchen.

Reinekat: Aus Wasser, Smp. 174—175° im evakuierten Röhrchen.

N-Benzyl-L-glucosaminsäure und N-Benzyl-L-mannosaminsäure. Unter heftigem Rühren wurden 150 g N-Benzyl-L-glucosaminsäurenitril in 1,5 l Wasser von 70–75° eingetragen. Alsbald trat ein intensiver Geruch nach Ammoniak und Blausäure auf. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Std. bei 70° belassen, dann im Vakuum auf 500 ml konzentriert, mit Aktivkohle entfärbt und weiter schonend, bei max. 50° Badtemperatur eingedampft, wobei bereits schon Kristallisation eintrat, die sich beim Stehenlassen vervollständigte. Das erhaltene Epimerengemisch wurde durch Kristallisation aus Wasser getrennt. Die rhombisch kristallisierende N-Benzyl-L-glucosaminsäure schied sich zuerst ab, die N-Benzyl-L-mannosaminsäure kristallisierte oftmals erst nach weiterer Konzentration in schönen Nadeln.

Die Reinheit der Substanzen wurde durch optische Drehungsmessung verfolgt.

Ausbeute an N-Benzyl-L-glucosaminsäure: 23 g (14%). Smp. 211–213° (Zers.). $[\alpha]_D = -14,0^\circ$ ($c = 4,06$ in 2,5-proz. Salzsäure).

$C_{13}H_{19}O_6N$ Ber. C 54,73 H 6,71 Gef. C 54,61 H 6,89%

Ausbeute an N-Benzyl-L-mannosaminsäure: 67 g (42%). Smp. 212° (Zers.). $[\alpha]_D = +2,1^\circ$ ($c = 2,1$ in 2,5-proz. Salzsäure).

$C_{13}H_{19}O_6N$ Ber. C 54,73 H 6,71% Gef. C 54,48 H 6,77%

L-Glucosaminsäure. 40 g N-Benzyl-L-glucosaminsäure wurden in 2500 ml Wasser gelöst, mit 2 g 10-proz. Palladiumkohle versetzt und mit Wasserstoff geschüttelt. Nach 8 Std. war die Wasserstoffaufnahme beendet. Es wurde vom Katalysator abfiltriert und konzentriert, worauf die L-Glucosaminsäure in einer Menge von 28,9 g, d. h. quantitativ, rein erhalten werden konnte. $[\alpha]_D^{20} = +14,4^\circ$ ($c = 6,67$ in 2,5-proz. Salzsäure). Zers. bei 210 bis 240°.

L-Mannosaminsäure. 400 mg N-Benzyl-L-mannosaminsäure wurden in 25 ml Wasser gelöst und 20 mg 10-proz. Palladiumkohle versetzt und mit Wasserstoff hydriert. Hierauf wurde der Katalysator abfiltriert und konzentriert, wobei quantitativ reine L-Mannosaminsäure kristallisierte. Smp. 195° (Zers.). $[\alpha]_D = -10,1$ ($c = 1,39$ in 2,5-proz. Salzsäure).

$C_6H_{13}O_6N$ Gef. C 36,97 H 6,92% Ber. C 36,92 H 6,71%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Aus L-Glucosaminsäure wurde L-Chitarsäure hergestellt. Reduktion des L-Chitarsäure-dimethylamid-tritosylats mit Lithiumaluminiumhydrid gab unreines Normuscarin. Umsetzung mit Methyljodid und Reinigung über das Tetraphenylboronat führte zu synthetischem Muscarinchlorid, welches sich in allen Eigenschaften mit natürlichem Muscarinchlorid identisch erwies. Die abs. Konfiguration des Muscarinchlorids ergibt sich aus der Synthese. Zwischenprodukte der Synthese und Herstellungsweise der L-Glucosaminsäure sind aus dem Formelschema ersichtlich.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.