

90. Über Ergebnisse der Methylierung von Tyrosin mit Dimethylsulfat und einige Derivate des N-Methyltyramins

von Ulrich A. Corti.

(28. XII. 48.)

Von den bisher bekannten Synthesen des Ratanhins (= Surinamin, Angelin usw.), d. i. N-Methyltyrosin (*Friedmann und Gutmann*¹⁾, *Johnson und Nicolet*²⁾, *Fischer und Lipschitz*³⁾, *Kanewskaja*⁴⁾, *Deulofeu*⁵⁾, sowie *Deulofeu und Mendivelzua*⁶⁾) führt nur diejenige von *Fischer und Lipschitz* unmittelbar, wenn auch über mehrere Reaktionsstufen, zum optisch aktiven Ratanhin.

Nun lässt sich optisch aktives Ratanhin, das schon von *Wittstein* (1854) aus der amerikanischen Ratanhiawurzel (*Krameria triandra*) isoliert worden ist, leicht auch durch Methylierung des bei der Hydrolyse zahlreicher Proteine anfallenden natürlichen Tyrosins mit Dimethylsulfat gewinnen, ohne dass dabei eine Methylierung der phenolischen Hydroxylgruppe eintritt.

Durch Einhaltung bestimmter Versuchsbedingungen kann ferner aus Tyrosin das bisher durch Methylierung mit Dimethylsulfat anscheinend noch nicht dargestellte Tyrosinbetain in guter Ausbeute gewonnen werden. Schliesslich lässt sich Tyrosin durch $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ fast quantitativ in p-Methoxyzimtsäure überführen. Diese Reaktion ist an sich bekannt, jedoch fehlen u. W. Angaben über Versuchsbedingungen, die zu hohen Ausbeuten führen.

Die Gewinnung des optisch-aktiven Ratanhins, des Tyrosinbetains und der p-Methoxyzimtsäure durch Methylierung des Tyrosins mit Dimethylsulfat ist so einfach, dass die nachstehend beschriebenen Methoden bei der leichten Zugänglichkeit der erwähnten Aminosäure auch von präparativem Wert sein dürften.

Im Zusammenhang mit der Bearbeitung gewisser chemotherapeutischer Probleme wurden sodann einige Derivate des N-Methyltyramins dargestellt. Die einschlägigen Daten finden sich im nachstehenden experimentellen Teil.

Experimenteller Teil.

Ratanhin.

500 g technisch reines, aus Eiweisshydrolysat gewonnenes L-Tyrosin werden in 4000 cm³ Wasser + 400 cm³ 33-proz. NaOH aufgelöst, worauf man unter Rühren 400 cm³ Dimethylsulfat tropfenweise zufließen lässt. Während dieser Operation steigt die Tem-

¹⁾ Bioch. Z. **27**, 491 (1911).

²⁾ Am. Soc. **47**, 459 (1912).

³⁾ B. **48**, 360 (1915).

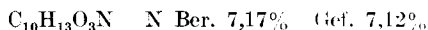
⁴⁾ J. pr. **124**, 48 (1929).

⁵⁾ B. **67** B, 1542 (1934).

⁶⁾ B. **68** B, 783 (1935).

peratur des Reaktionsgemisches von 15° auf 30° an. Nach Zugabe der gesamten Dimethylsulfatmenge steigert man die Temperatur allmählich auf 90°, hält sie dann 1—2 Stunden auf dieser Höhe, erhitzt schliesslich unter Rückfluss noch ca. 2 Stunden lang und lässt hierauf erkalten.

Nun wird das ausgeschiedene Produkt abgesaugt (das hier anfallende Filtrat A kann zur Gewinnung von p-Methoxyzimtsäure dienen; siehe weiter unten) und mit Wasser gründlich ausgewaschen. Der feuchte Rückstand (ca. 900 g) wird in 8000 cm³ siedendem Wasser mit soviel Salzsäure $d = 1,16$ (ca. 110—120 cm³) versetzt, bis er vollständig in Lösung geht. Die heisse Lösung wird mit Aktivkohle behandelt. Aus dem Filtrat krystallisiert beim Erkalten das natürliche Ratanhin in Form glänzender, verfilzter, farbloser Nadeln aus, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen werden. Ausbeute: 110 g Ratanhin, Smp. 273°; $[\alpha]_D^{19} = +19,1$ — $+19,3^\circ$.



Neutralisiert man das salzsaure Filtrat heiss mit 60 cm³ konz. Natronlauge, so krystallisieren aus der Lösung noch 70 g rohes Ratanhin vom Drehwert $[\alpha]_D^{19} = -18,1^\circ$ aus. Durch nochmaliges Umkrystallisieren dieser 70 g Ratanhin erhält man weiter ca. 40 g eines Produktes vom Drehwert $[\alpha]_D^{19} = +19,1^\circ$, so dass die Ausbeute an Ratanhin vom Drehwert $+19,1$ — $+19,3^\circ$ ca. 150 g, also rund 30% des Gewichtes des angesetzten Tyrosins bzw. 26,2% der Theorie beträgt.

Bei der Aufarbeitung der salzsauren Mutterlaugen erhält man, und zwar teils bei der Neutralisation der Lösungen, teils beim Eindampfen der Filtrate, weitere Mengen von Krystallisaten, deren Drehwert jedoch erheblich tiefer liegt.

Tyrosinbetain.

400 g Tyrosin werden in 1000 g 30-proz. Natronlauge aufgelöst, worauf man auf 15° abkühlt und unter ständigem Rühren sowie Kühlung mit Wasser im Verlaufe eines Tages bei 15—18° insgesamt 550 g Dimethylsulfat einfließen lässt. Am folgenden Tag wird zur Beendigung der Reaktion ca. 1 Stunde lang auf dem Wasserbad erwärmt und hernach abgekühlt. Nun wird vom abgeschiedenen Na₂SO₄ abgesaugt und letzteres mit etwas verdünntem Äthanol ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit 3 Liter Äthanol längere Zeit ausgekocht und die Lösung nach dem Erkalten filtriert. Der Filtrerrückstand wird auf dem Wasserbad getrocknet: Produkt A. Das alkoholische Filtrat wird zur Trockene verdampft und der Rückstand mit 1 Liter Äthanol ausgekocht. Bei dieser Operation geht nahezu alles in Lösung; aus der filtrierten Lösung krystallisiert beim Erkalten das Produkt B.

Die vereinigten Produkte A und B, d. h. total ca. 450 g methylschwefelsaurer Verbindungen, werden in 1 Liter warmem Wasser aufgelöst, mit ca. 800 cm³ konz. Natronlauge versetzt und während einiger Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Hierauf wird mit ca. 800 cm³ Salzsäure $d = 1,16$ auf schwach kongoblau angesäuert. Nach leichtem Abkühlen wird von der ausgeschiedenen p-Methoxyzimtsäure (ca. 20 g) abfiltriert und das Filtrat mit ca. 500 cm³ Salzsäure $d = 1,16$ versetzt. Nach 24-stündigem Stehen scheidet sich das rohe Tyrosinbetainhydrochlorid aus. Dasselbe wird abfiltriert und mit etwas verdünnter Salzsäure gewaschen. Jetzt löst man das Betainhydrochlorid in 1,5 Liter heissem Wasser auf, entfärbt mit etwas Aktivkohle, filtriert und neutralisiert mit trockenem Na₂CO₃ (ca. 70 g) bis zur lackmusneutralen Reaktion. Schliesslich wird bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft. Man erhält nach dem Ausrystallisieren ca. 150 g farbloses Tyrosinbetain in grossen, „quarzigen“ Krystallen vom Smp. 266° (unkorr.) und beim Eindampfen der Mutterlauge noch weitere Mengen (ca. 75 g) etwas gelbgefärbten Betains. Letzteres kann durch nochmaliges Umkrystallisieren aus Wasser unter

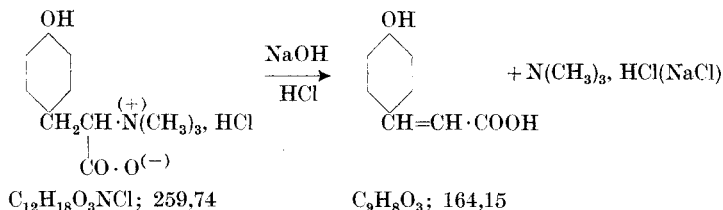
Kohlebehandlung leicht gereinigt werden. Als Endausbeute erhält man ca. 200 g reines Tyrosinbetain, $C_{12}H_{17}NO_3$, nebst ca. 20 g eines weniger reinen Produktes.

$C_{12}H_{17}O_3N$	Ber. C 64,5	H 7,67	N 6,28%
	Gef. „ 64,1	„ 7,84	„ 6,37%

Das rohe Tyrosinbetainhydrochlorid, z. B. 280 g, wird zur Reinigung in 500 cm³ heissem Wasser gelöst, die Lösung mit etwas Aktivkohle behandelt, das heisse Filtrat mit 50 cm³ Salzsäure $d = 1,16$ versetzt und unter Rühren erkalten gelassen. Dabei scheidet sich das Hydrochlorid als farbloses Pulver aus. Dasselbe wird mit verdünnter Salzsäure gewaschen und getrocknet. Smp. 207° (unkorr., unter Zersetzung).

p-Cumarsäure aus Tyrosin-betain-hydrochlorid.

Den Beweis dafür, dass bei der Behandlung von Tyrosin mit $(CH_3)_2SO_4$ nicht der bereits bekannte O-Methyläther des Tyrosinbetains entsteht, sondern das Tyrosinbetain selbst, liefert die Aufspaltung des letzteren zu p-Cumarsäure und Trimethylamin.



In einem mit Rückflusskühler versehenen Kolben von 1 Liter Inhalt werden 58,0 g kryst. Tyrosinbetainhydrochlorid mit 175 g 33-proz. Natronlauge versetzt und 5½ Stunden lang gekocht. Der Rückflusskühler wird oben mit einem Gasableitungsrohr und letzteres mit einer Gaswaschflasche verbunden, die zur Absorption des bei der Reaktion entstehenden Trimethylamins mit 15–20-proz. Salzsäure beschickt wird. Nach ca. einstündiger Kochdauer schäumt das Reaktionsgemisch heftig auf. Man reguliert die Gasentwicklung durch Reduktion der Heizquelle und zeitweises, kräftiges Schütteln des Kolbens. Nach 5½-stündigem Kochen gibt man 200–250 cm³ Wasser in den Kolben, lässt dessen Inhalt erkalten und filtriert. Das klare Filtrat versetzt man mit konz. Salzsäure bis zur kongoblaunen Reaktion und lässt es hierauf über Nacht stehen. Nun saugt man die ausgefällte p-Cumarsäure ab und wäscht sie mit kaltem Wasser salzsäurefrei. Man erhält 32,9 g wasserbadtrockenes Produkt vom Smp. 198°. Durch Umkrystallisieren aus 2,5 Liter Wasser (Behandlung mit 1,5 g Aktivkohle) gewinnt man schliesslich 28,4 g (77,5% der Theorie) reine, krystallisierte p-Cumarsäure vom Smp. 207°. Zur Filtration der heissen Lösung ist ein Heisswassertrichter zu verwenden.

p-Methoxyzimtsäure aus Tyrosin.

In vorzüglicher Ausbeute erhält man p-Methoxyzimtsäure aus Tyrosin auf folgende Weise.

100 g L-Tyrosin werden in 1 Liter Wasser + 100 cm³ 33-proz. Natronlauge bei Raumtemperatur gelöst, worauf man ohne besonderes Erwärmen unter Rühren tropfenweise 50 g Dimethylsulfat zufügt. Dabei scheidet sich Tyrosin aus, das man durch Zusatz von weiteren 100 cm³ Natronlauge wieder in Lösung bringt. Man setzt hierauf neuerdings 100 cm³ Dimethylsulfat zu; die Temperatur steigt bei dieser Operation auf 33° an. Weitere Ausscheidungen treten nun nicht mehr auf. Das Reaktionsgemisch reagiert jetzt noch schwach lackmus-, aber nicht mehr phenolphthaleinalkalisch. Nun fügt man nochmals 100 cm³ Natronlauge und weitere 150 cm³ Dimethylsulfat zu; die Temperatur steigt auf 45° an. Schliesslich wird der Kolbeninhalt noch 30 Minuten lang auf dem Wasserbade

erhitzt, worauf man, nach Zusatz von 600 cm³ Natronlauge, weiter auf dem Wasserbad erwärmt. Nach einiger Zeit tritt eine starke Reaktion ein. Es entweicht Trimethylamin und später wird der Kolbeninhalt fest. Nach Zusatz von 1500 cm³ Wasser löst sich das ausgeschiedene Produkt wieder auf, während noch weitere Mengen von Trimethylamin abgespalten werden. Zuletzt destilliert man zwecks Abtreibung der letzten Reste von Trimethylamin unter vermindertem Druck. Beim Einengen der Lösung scheidet sich nach kurzer Zeit das Natronsalz der p-Methoxyzimtsäure aus. Man setzt so viel Wasser zu, dass alles Salz wieder in Lösung geht, filtriert die Lösung heiss und stellt sie mit Salzsäure (ca. 400 cm³, spez. Gew. 1,16) kongosauer. Nach dem Erkalten wird die ausgeschiedene p-Methoxyzimtsäure abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Ausbeute 80 g (88,9% der Theorie). Das Produkt kann nötigenfalls aus Alkohol umkrystallisiert werden. Weisse Nadeln, Smp. 168° bzw. 185° (liquokrystallines Verhalten).

N-Methyltyramin.

Das N-Methyl-4-oxy- β -phenyl-äthylamin entsteht nach Walpole¹⁾ beim Erhitzen von N-Methyl-N-acetyl-4-oxy- β -phenyläthylamin oder N-Methyl-N-benzolsulfonyl-4-oxy- β -phenyläthylamin bzw. den Methyläthern dieser Verbindungen mit konz. Salzsäure auf 170°, ferner bei der Decarboxylierung von N-Methyltyrosin (Ratanhin)²⁾.

Wir haben das N-Methyltyramin mittels des von B. H. Waser zur Decarboxylierung als Wärmeüberträger verwendeten Fluorens gewonnen. Ebensogut, wenn nicht noch besser, eignet sich an Stelle von Fluoren das Diphenylmethan.

Man trägt z. B. in 200 g auf 250° erhitztes Fluoren portionenweise 100 g Ratanhin [α]_D²⁰ = +19,5° ein, kühlt die Schmelze nach Beendigung der Kohlendioxydabspaltung auf ca. 100° ab und setzt hierauf 1000 cm³ Benzol zu, worin sich die ganze Masse löst. Beim Erkalten krystallisiert das N-Methyltyramin aus. Nun wird das Benzol abgegossen und mit Wasser ausgeschüttelt. Der wässrige Auszug wird zur Auflösung der Rohbase verwendet. Man erhitzt letztere in ca. 2000 cm³ Wasser zum Sieden bis zur Auflösung, filtriert nach dem Erkalten und dampft das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Der Trockenrückstand wird mit Benzol ausgekocht. Beim Erkalten krystallisiert aus der Lösung das reine N-Methyltyramin aus. Blättchen vom Smp. 127—128°. Ausbeute: 84—93% der Theorie. Zur Analyse diente sein Hydrochlorid vom Smp. 148°.

C₉H₁₃ON, HCl Ber. N 7,46 Cl 18,89% Gef. N 7,42 Cl 18,85%

Die freie Base kann auch gewonnen werden, indem man die erstarrte Fluorenschmelze (z. B. aus 130 g Fluoren und 100 g Ratanhin) pulverisiert und hernach mit Wasser auskocht. Der wässrige Auszug wird mit Aktivkohle entfärbt, filtriert und zur Trockene verdampft.

N-Acetyl-N-Methyltyramin.

Durch Kochen von N-Methyltyramin mit Essigsäureanhydrid erhält man leicht und in ordentlich guter Ausbeute das schön krystallisierende, in Wasser schwer lösliche N-Acetylderivat des N-Methyltyramins. Aus 10 g der letztgenannten Verbindung lassen sich z. B. 8 g des N-Acetylderivates vom Smp. 143° erhalten.

C₁₁H₁₅O₂N N Ber. 7,25% Gef. 7,12%

Dieses liefert mit FeCl₃ die bekannte, hier blaue Reaktion freier Phenole. Auch wenn man 50 g N-Methyltyramin in 50 g Essigsäureanhydrid einträgt, die Mischung $\frac{1}{2}$ Stunde lang auf dem Wasserbad erwärmt (wobei alles in Lösung geht) und nun 100 cm³ Wasser zusetzt, fällt der Acetylkörper krystallinisch aus. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser erhält man die Verbindung in einer Ausbeute von 37 g (57,9% der Theorie).

¹⁾ Soc. 97, 944, 947 (1910).

²⁾ Cf. Beilstein 13/14, 236, 1. Erg.-Werk.

3-Nitro-N-methyltyramin.

100 g aus Benzol umkrystallisiertes N-Methyltyramin vom Smp. 128° werden in 700 cm³ Wasser suspendiert und bei einer zwischen 0° und +5° liegenden Temperatur mit 350 g konz. Salpetersäure nitriert. Man lässt die Salpetersäure tropfenweise unter Rühren zufließen. Nach beendeter Nitrierung wird das Reaktionsgemisch während 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei sich das 3-Nitro-N-methyltyramin als Nitrat (rote Krystalle) ausscheidet. Sofern sich das Nitrat nicht ohne weiteres ausscheidet, salzt man dasselbe mit Natriumsulfat aus. Es wird abgesaugt und mit wenig kaltem Wasser nachgewaschen. Hierauf löst man das Nitrat in warmem Wasser und neutralisiert mit Ammoniumhydroxyd. Nach kurzer Zeit scheidet sich das freie 3-Nitro-N-methyltyramin als braunrote, mikrokristalline Masse vom Smp. 213° aus. Ausbeute: 70 g (ca. 54% der Theorie).

3-Nitro-N-methyl-N-acetyltyramin.

Diese Verbindung wurde wie folgt gewonnen:

a) durch Nitrierung des N-Acetyl-N-methyltyramins.

Man suspendiert 20 g fein pulverisiertes N-Acetyl-N-methyltyramin (Smp. 143° in 140 cm³ Wasser und nitriert bei 0–5° mit 70 cm³ Salpetersäure vom spez. Gew. 1,456.

Zunächst geht alles in Lösung; nach einiger Zeit scheidet sich das gelbe Nitrat des 3-Nitro-N-methyl-N-acetyltyramins krystallinisch aus. Man lässt 24 Stunden stehen, saugt das Nitrat ab, schlämmt es in wenig Wasser auf und neutralisiert zur Abscheidung der freien, gelben Nitroverbindung mit wässrigem Ammoniak. Durch Umkrystallisieren aus Wasser und Trocknen der Substanz bei 105° erhält man das 3-Nitro-N-methyl-N-acetyltyramin, welches in Aceton, Alkohol und Benzol leicht löslich ist, schön krystallisiert in einer Ausbeute von 13,5 g (54,8% der Theorie). Smp. 120°.

$C_{11}H_{14}O_4N_2$	Ber. C 55,5	H 5,92	N 11,8%
	Gef. „ 55,5	„ 6,07	„ 11,7%

b) durch Acetylierung von 3-Nitro-N-methyltyramin.

50 g 3-Nitro-N-methyltyramin werden in 50 g Essigsäureanhydrid eingerührt. Die Reaktionstemperatur steigt auf ca. 50° an. Dann wird noch ½ Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, bis alles in Lösung gegangen ist. Nun giesst man das Produkt in Wasser ein, wobei sich ein Öl ausscheidet, das nach einigem Rühren erstarrt. Man filtriert ab, wäscht mit Wasser aus und trocknet das 3-Nitro-N-methyl-N-acetyltyramin. Ausbeute: 38 g (wasserbadtrocken); Smp. 110–112°. Offenbar krystallisiert die Verbindung mit Wasser, denn durch längerwährendes Trocknen bei 100–105° steigt der Smp. auf 120°. Hellgelbe Nadeln aus Wasser.

Oder es werden 20 g 3-Nitro-N-methyltyramin mit 40 g Eisessig übergossen, dann 5 g geschmolzenes Natriumacetat und unter Turbinieren tropfenweise noch 10 g Essigsäureanhydrid zugefügt, wobei alles in Lösung geht. Nach 1 Stunde werden 160 cm³ Wasser zugegeben; das Acetat scheidet sich hierauf fest aus. Man krystallisiert es aus 1 Liter heissem Wasser um. Ausbeute 15 g gelbe Nadeln vom Smp. 112°. Wird das in einem Röhrchen geschmolzene Produkt nach dem Erstarren nochmals geschmolzen, so liegt der Smp. bei 120°. Auch 2–3ständiges Trocknen des Produktes vom Smp. 112° steigert den Smp. auf 120°.

3-Amino-N-methyl-N-acetyltyramin.

50 g 3-Nitro-N-methyl-N-acetyltyramin werden in einer Schüttelente in 250–300 cm³ 95-proz. Äthanol suspendiert, worauf man 2,0 g *Raney-Nickel* (*Gilman*) zufügt und mit Wasserstoff, unter leichter Erwärmung der Suspension, reduziert. Nach 5 Stunden sind 14,690 Liter Wasserstoff aufgenommen worden. Nun gibt man in die Schüttelente 3,0 g

Aktivkohle, erwärmt 1 1/2 Stunden lang, filtriert und kühlt das Filtrat ab. Dabei scheiden sich 27,4 g 3-Amino-N-methyl-N-acetyltyramin vom Smp. 151—152° krystallinisch ab. Das rotbraun gefärbte Filtrat wird konzentriert und liefert weitere 6,3 g Rohprodukt. Schliesslich erhält man durch Eindampfen der Mutterlauge noch 4,6 g dunkel gefärbtes Rohprodukt, insgesamt 43,6 g.

Zur Reinigung des Rohproduktes löst man dasselbe in verdünnter Schwefelsäure, fällt letztere quantitativ mit Bariumcarbonat, entfärbt mit etwas Aktivkohle, konzentriert unter vermindertem Druck und lässt in der Kälte krystallisieren. Smp. 155°.

$C_{11}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 63,4	H 7,74	N 13,5%
	Gef. „ 63,2	„ 7,85	„ 13,4°.

3-Amino-N-methyltyramin.

50 g 3-Nitro-N-methyltyramin werden in 500 cm³ Wasser + 500 cm³ Salzsäure d = 1,16 gelöst, worauf man portionenweise 60 g geraspelt Zinn einträgt. Die Reaktionslösung wird zur vollständigen Auflösung des Zinns leicht gekocht. Nun fällt man das Zinn mit H₂S, filtriert und verdampft das farblose Filtrat mitsamt den Waschwässern unter vermindertem Druck zur Trockne. Den Verdampfungsrückstand nimmt man in Wasser auf und behandelt die Lösung nochmals mit H₂S. Man filtriert vom neuerdings ausgeschiedenen Zinnsulfid ab, wäscht letzteres aus und verdampft die vereinigten Filtrate wieder zur Trockne. Ausbeute an farblosem 3-Amino-N-methyltyramin ca. 50 g. Aus Alkohol Blättchen vom Smp. 243°. Die Substanz färbt sich an der Luft rasch grau.

Das 3-Amino-N-methyltyramin lässt sich aus 3-Nitro-N-methyltyramin auch durch katalytische Reduktion mit *Raney*-Nickel oder durch elektrolytische Reduktion in schwefelsaurer Lösung mit Bleielektroden erhalten. Die Überführung des 3-Amino-N-methyltyramins bzw. 3-Amino-N-methyl-N-acetyltyramins in 3,4-Dioxy-N-methyltyramin (Epinin) dürfte sich nach dem z. B. von *B. H. Waser*¹⁾ bei der Darstellung des 3,4-Dioxy-phenylalanins aus 3-Amino-4-oxy-phenylalanin angewandten Verfahren (Diazotierung, Verkochen mit CuSO₄) bewerkstelligen lassen (vgl. auch Schweiz. Pat. 100805 vom 13. November 1922; ausg. 17. Dezember 1923).

Zusammenfassung.

Dimethylsulfat liefert bei der Reaktion mit natürlichem Tyrosin — je nach den Versuchsbedingungen — p-Methoxyzimtsäure bzw. Tyrosinbetain bzw. optisch-aktives Ratanhin. Aus dem bei der Decarboxylierung des Ratanhins erhaltenen N-Methyltyramin wurden N-Acetyl-N-Methyltyramin, 3-Nitro-N-Methyltyramin, 3-Nitro-N-methyl-N-acetyltyramin, 3-Amino-N-methyl-N-acetyltyramin und 3-Amino-N-methyltyramin hergestellt.

Die vorstehende Publikation fusst auf Arbeiten, die vor einigen Jahren im Forschungslaboratorium der Aktiengesellschaft *Alimentana*, Kemptal durchgeführt worden sind. Der Verfasser dankt seinen früheren Kollegen, den Herren Dres. *R. Schwarzenbach*, *G. Farine*, sowie Herrn Dr. *K. Escher* (Analysen) für ihre wertvolle Mitarbeit und der Direktion der *Nestlé Alimentana AG.*, Vevey, für die Bewilligung zur Veröffentlichung.

Zürich 7, Waldschulweg 6.

¹⁾ Helv. 4, 657 (1921).