

185. Tocol mit Methoxygruppen

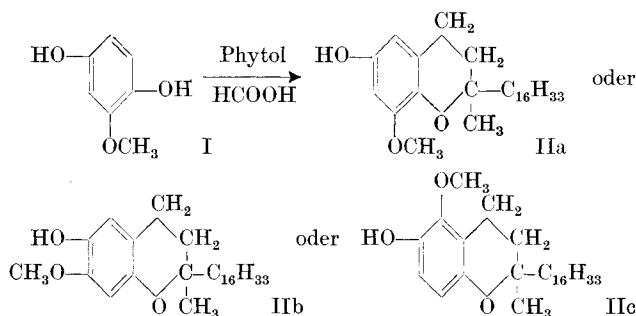
von P. Karrer und K. Dürr.

(6. V. 49.)

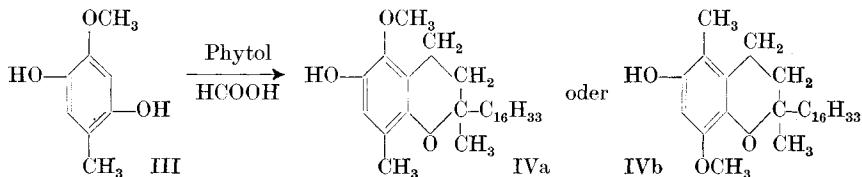
Die Vitamin-E-Wirkung der Tocol ist bekanntlich stark abhängig von der Zahl der Methylgruppen im Benzolring. Die stärkste Wirkung besitzt die Trimethylverbindung (α -Tocopherol), geringere Aktivität kommt den Dimethyltocolen (β -, γ -, δ -Tocopherole) zu, während Monomethyltocol praktisch unwirksam ist.

Es interessierte uns, festzustellen, ob beim Ersatz der CH_3 -Gruppen in den Tocolen durch die ebenfalls positiven OCH_3 -Reste noch Vitamin-E-Wirksamkeit nachgewiesen werden kann. Daher haben wir auf den nachstehend skizzierten Wegen ein Monomethoxy-tocol (5- oder 7- oder 8-Monomethoxy-tocol), ein Methylmethoxy-tocol (8-Methyl-5-methoxy- oder 5-Methyl-8-methoxy-tocol) und das 5,7-Dimethyl-8-methoxy-tocol dargestellt.

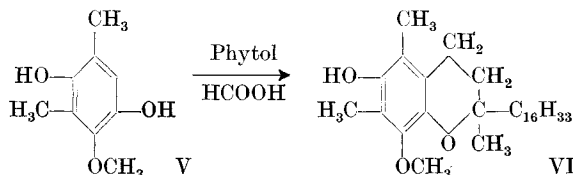
1.



2.



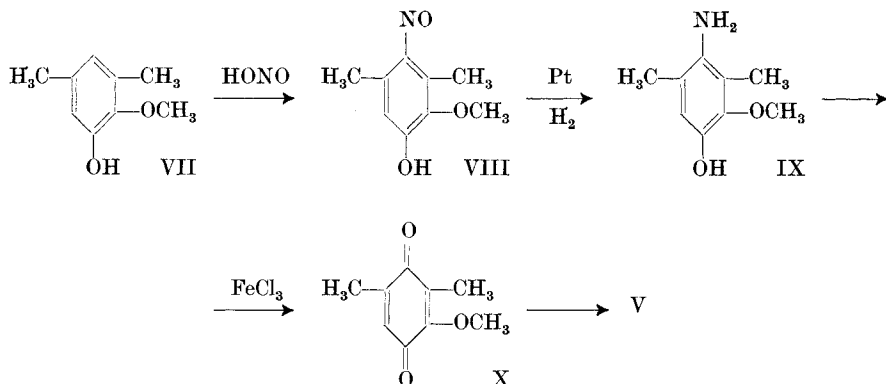
3.



Alle drei Tocol wurden durch Destillation ihrer Acetate gereinigt und als Allophanate charakterisiert. (Schmelzpunkt der Allophanate: von II 105—107°, von IV 103°, von VI 159—161°.)

2-Methyl-5-methoxy-hydrochinon (III), das in der Literatur schon beschrieben ist, wurde auf neuem Weg aus 2,5-Dioxy-4-methoxy-benzaldehyd¹⁾ durch *Clemmensen*-Reduktion dargestellt.

Als Ausgangsmaterial für das vorher noch unbekannte 3,5-Dimethyl-2-methoxy-hydrochinon (V) diente 3,5-Dimethyl-2-methoxy-phenol (VII). Dieses wurde in das 4-Nitrosoderivat VIII und letzteres in 3,5-Dimethyl-2-methoxy-4-amino-phenol (IX) übergeführt, das durch Oxydation mit Eisen-(III)-chlorid 2-Methoxy-3,5-dimethyl-p-benzochinon (X) ergab; durch Reduktion entstand daraus 3,5-Dimethyl-2-methoxy-hydrochinon (V).



Schliesslich versuchten wir noch, 2,5-Dimethoxy-hydrochinon mit Phytol und Ameisensäure zu einem Dimethoxy-tocol zu kondensieren. Dabei erfolgte aber Abspaltung einer Methoxylgruppe, so dass man ein Monomethoxy-tocol (als Acetat) gewann, das wir nicht näher untersuchten.

Die Prüfung der neuen Tocolen auf Vitamin-E-Wirkung wurde in der pharmakologischen Abteilung von *F. Hoffmann-La Roche & Co.* in Basel ausgeführt, wofür wir unseren besten Dank aussprechen. Das Monomethoxytocol (IIa oder IIb oder IIc) erwies sich auch in Dosen von 60 mg an der Ratte als unwirksam, ebenso das Methyl-methoxytocol (IVa oder IVb). Dagegen hatte das 5,7-Dimethyl-8-methoxytocolacetat (Acetat von VI) in 60-mg-Dosen volle Vitamin-E-Wirkung, während 30 mg nicht genügten.

Da 5,7-Dimethyltocol in Dosen von 5–10 mg voll Vitamin E wirksam ist²⁾, bedeutet die Einführung der Methoxygruppe in 8-Stellung eine Herabsetzung der biologischen Wirksamkeit. Die Methoxygruppe hat daher hier einen dystherapeutischen Einfluss.

¹⁾ B. **64**, 626 (1931).

²⁾ Helv. **21**, 1234 (1938); **22**, 260, 1142 (1939).

Experimenteller Teil.

1. Methoxy-tocol.

a) Kondensation von 2-Methoxy-hydrochinon mit Phytol.

2 g 2-Methoxy-hydrochinon, 4,4 g Phytol, 20 cm³ wasserfreie Ameisensäure und 20 cm³ trockenes Benzol wurden während vier Stunden im Stickstoffstrom auf dem Wasserbad erwärmt. Nach beendeter Reaktion destillierte man das Benzol ab und goss den Rückstand in die 4fache Menge Wasser. Das ausgeschiedene Öl wurde 3mal mit Äther extrahiert und die Ätherlösung zunächst mit Wasser, dann 3mal mit 2-n. Natronlauge und zuletzt wieder mit Wasser gewaschen. Nach dem Eindampfen der getrockneten Lösung blieben 5 g bräunliches Öl zurück, das alkoholische Silbernitratlösung in der Hitze rasch und stark reduzierte. Das Öl wurde in Petroläther aufgenommen und an Aluminiumoxyd adsorbiert. Das Chromatogramm zeigte nach dem Nachwaschen mit ³/₄ Liter Petroläther folgende Zonen:

- I. (oben) schmale, dunkelbraune Zone, wurde nicht eluiert;
- II. graue Hauptzone, ergab 2,3 g Öl;
- III. gelbliche Zone, ergab 0,9 g Öl;
- IV. schmale, dunkelrote Zone, nicht eluiert.

Die Öle aus den Zonen II und III wiesen gegenüber alkoholischer AgNO₃-Lösung in der Wärme starke Reduktionswirkung auf.

b) Methoxy-tocolacetat.

Zwecks Darstellung des Acetats mischte man die Öle aus den Zonen II und III (2,3 und 0,9 g) mit 8 bzw. 3 cm³ trockenem Pyridin und 0,7 bzw. 0,25 g frisch destilliertem Essigsäureanhydrid, liess die Gemische über Nacht stehen und erwärmte schliesslich noch eine Stunde auf 60°. Die Reduktionswirkung war vollständig verschwunden. Die Gemische wurden in Wasser gegossen und ausgeäthert, die Ätherlösungen mit verdünnter Schwefelsäure, dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die erhaltenen Rohacetate hat man unter 0,025–0,03 mm in einem Kugelrohr destilliert, wobei die Hauptfraktion zwischen 200 und 205° Luftbadtemperatur überging. Die Ausbeute betrug 2,2 bzw. 0,8 g.

C₂₉H₄₈O₄ (460,4) Ber. C 75,59 H 10,51% Gef. C 76,15 H 10,68%

c) Verseifung des Methoxy-tocolacetats zum Methoxy-tocol.

3 g Methoxy-tocolacetat löste man in wenig absolutem Methanol und versetzte die Lösung mit einer solchen von 3 g Natrium in 60 cm³ Methanol. Nach einstündigem Erwärmen im Stickstoffstrom wurde das Gemisch in die 4fache Menge Wasser gegossen und ausgeäthert. Die Ätherlösung hinterliess nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen ein bräunlich gefärbtes, hoch viskoses Öl, das unter einem Druck von 0,03 mm unzersetzt destilliert werden konnte. Das Methoxy-tocol ging in der Kugelhöhre zwischen 180–190° (Luftbadtemperatur) über und war schwach gelb gefärbt. Die Ausbeute betrug 2,1 g.

Dieses wurde nach der Methode von *Emmerie* und *Engel*¹⁾ auf seine Reinheit geprüft. Danach wies das Produkt einen Reinheitsgrad von 93,5% auf.

C₂₇H₄₆O₃ (418,4) Ber. OCH₃ 7,41% Gef. 7,59%

d) Methoxy-tocol-allophanat.

Wir haben 2 g 2-Methoxy-hydrochinon mit Phytol kondensiert. Das Reaktionsgemisch wurde wie üblich aufgearbeitet und die beiden mittleren Zonen des Chromatogramms in das Allophanat übergeführt. Zu diesem Zweck löste man das daraus erhaltene Öl in wenig thiophenfreiem Benzol und sättigte diese Lösung mit Cyansäure. Das Gemisch wurde zunächst fünf Tage bei 4°, dann noch drei Tage bei Zimmertemperatur stehen

¹⁾ R. 57, 1351 (1938); R. 58, 895 (1939).

gelassen, aufgekocht und filtriert. Das Filtrat hinterliess nach dem Eindampfen eine zähe Masse, aus welcher das Allophanat nach zweimaligem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol als weisses Pulver erhalten werden konnte. Smp. 105—107°.

$C_{29}H_{48}O_5N_2$ (504,4) Ber. C 68,99 H 9,59% Gef. C 69,01 H 9,47%

2. Methyl-methoxy-tocol.

a) Darstellung des 2-Methyl-5-methoxy-hydrochinons.

Das bekannte 2-Methyl-5-methoxy-hydrochinon konnte auf einem neuen Wege erhalten werden. Der nach der *Gattermann*'schen Oxy-aldehyd-Synthese aus 2-Methoxy-hydrochinon dargestellte 2,5-Dioxy-4-methoxy-benzaldehyd¹⁾ konnte nach der *Clemmensen*-schen Reduktionsmethode glatt in das entsprechende Toluolderivat übergeführt werden.

Eine Mischung von 7,5 g 2,5-Dioxy-4-methoxy-benzaldehyd, 280 cm³ 6-n. Salzsäure, 60 cm³ Alkohol, 24 cm³ Eisessig und 240 g amalgamiertem Zink wurde während 10 Stunden unter Rühren am Rückflusskühler gekocht und darauf erkalten gelassen. Nach erschöpfendem Ausäthern, Waschen der ätherischen Lösung mit kalt gesättigter Hydrogencarbonat-Lösung und Verdunsten des Äthers blieb ein dunkel gefärbter Krystallbrei zurück. Das 2-Methyl-5-methoxy-hydrochinon konnte nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Chloroform (Tierkohlezusatz) in rein weissen Krystallen erhalten werden. Ausbeute 3,5 g entspr. 51% der Theorie. Der Smp. von 124° stimmt überein mit demjenigen des aus 2-Methyl-5-methoxy-chinon-(1,4) gewonnenen Reduktionsproduktes²⁾.

b) Kondensation von 2-Methyl-5-methoxy-hydrochinon mit Phytol.

2 g 2-Methyl-5-methoxy-hydrochinon, 4,4 g Phytol, 20 cm³ wasserfreie Ameisensäure und 20 cm³ trockenes Benzol kochte man während vier Stunden im Stickstoffstrom auf dem Wasserbad. Darauf wurde das Benzol abdestilliert, der Rückstand in Wasser gegossen, ausgeäthert, die Ätherlösung mit Wasser, dann zur Entfernung von überschüssigem Hydrochinon 3mal mit 2-n. Natronlauge, zuletzt wieder mit Wasser alkalifrei gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl (5 g) reduzierte alcoholisches Silbernitrat in der Hitze sehr stark.

Das Öl wurde in Petroläther aufgenommen und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Nach dem Nachwaschen mit $\frac{3}{4}$ Liter Petroläther zeigte die Adsorptionsröhre folgende Zonen:

- I. (oben) schmale, dunkelbraune Zone, nicht eluiert;
- II. graue Hauptzone, ergab 2 g Öl;
- III. gelbliche Zone, ergab 1,8 g Öl;
- IV. schmale, dunkelrote Zone, nicht eluiert.

c) Methyl-methoxy-tocolacetat.

Die Öle aus den Zonen II und III wurden in trockenem Pyridin mit frisch destilliertem Essigsäureanhydrid wie üblich acetyliert und die erhaltenen Rohacetate bei 0,025—0,03 mm destilliert. Das Öl aus Zone II lieferte 1,4 g Acetat (Sdp. 200—220°, Luftbadtemperatur). Aus dem acetylierten Produkt der Zone III konnten nur 0,3 g eines gleichartigen Öles erhalten werden. Ausbeute an Acetat 1,7 g. Dieses ist ein hoch viskoses, gelblich gefärbtes Öl.

$C_{30}H_{50}O_4$ (474,4) Ber. C 75,90 H 10,62% Gef. C 76,67 H 10,74%

d) Methyl-methoxy-tocol-allophanat.

1 g 2-Methyl-5-methoxy-hydrochinon wurde mit 2,2 g Phytol kondensiert, das Reaktionsgemisch auf die übliche Weise aufgearbeitet und das Rohprodukt chromato-

¹⁾ B. 64, 626 (1931).

²⁾ Luff, Perkin und Robinson, Soc. 97, 1137 (1910).

graphiert. Das aus den beiden mittleren Zonen des Chromatogramms erhaltene Öl nahm man in wenig thiophenfreiem Benzol auf, sättigte diese Lösung mit Cyansäure und liess das Gemisch 8 Tage bei 4° stehen. Dann wurde aufgekocht, filtriert und das Filtrat eingengt. Es hinterblieb eine zähe Masse, die nach mehrmaligem Umlösung aus wenig absolutem Alkohol in fester Form erhalten werden konnte. Das Allophanat besass keinen krystallinen Habitus. Der Schmelzpunkt war unscharf. Bei 103° war das Produkt vollständig durchgeschmolzen, nachdem es bei 100° zu sintern begonnen hatte.

$C_{30}H_{50}O_5N_2$ (518,4) Ber. C 69,46 H 9,71% Gef. C 69,80 H 9,68%

3. Methoxy-tocol durch Kondensation von 2,5-Dimethoxy-hydrochinon mit Phytol unter Abspaltung einer Methoxylgruppe.

a) Kondensation von 2,5-Dimethoxy-hydrochinon mit Phytol.

2,3 g 2,5-Dimethoxy-hydrochinon, 5 g Phytol, 25 cm³ wasserfreie Ameisensäure und 25 cm³ trockenes Benzol wurden während 4½ Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Gleichzeitig leitete man einen trockenen Stickstoffstrom durch die Mischung. Nach kurzer Zeit färbte sich diese dunkelbraun (in beiden Versuchen). Nach beendeter Reaktion destillierte man das Benzol ab, goss den Rückstand in Wasser und extrahierte das ausgeschiedene Öl mit Äther. Die mit Wasser, 3mal mit 2-n. Natronlauge und wieder mit Wasser gewaschene Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen 5,1 g dunkel gefärbtes Öl, das in der Wärme starke Reduktionswirkung zeigte. Das Öl wurde in Petroläther aufgenommen und an Aluminiumoxyd adsorbiert. Die Zonen des Chromatogramms waren:

- I. (oben) schmale, dunkelbraune Zone, nicht eluiert;
- II. rötliche graue Hauptzone, 9 cm, 2,7 g Öl;
- III. gelbliche Zone, 2 cm, 0,4 g Öl;
- IV. rötliche Zone, schmal, keine Reduktionswirkung.

Das Produkt aus Zone II zeigte in der Wärme starke, dasjenige aus Zone III schwächere Reduktionswirkung gegenüber Silbernitrat in alkoholischer Lösung.

b) Acetylierung der erhaltenen Öle.

Zur weitem Reinigung wurden die aus den Zonen II und III des Chromatogramms erhaltenen Öle (2,7 bzw. 0,4 g) acetyliert, und zwar mit 0,8 g bzw. 0,15 g Essigsäureanhydrid in 10 cm³ bzw. 2 cm³ Pyridin. Die Gemische liess man über Nacht stehen und erwärmte sie dann während je einer Stunde auf 60°. Die Aufarbeitung erfolgte auf die übliche Art.

Die erhaltenen acetylierten Rohprodukte wurden bei 0,01–0,02 mm in der Kugelhöhle destilliert; dabei erhielt man nach 2maliger Destillation 1,2 g Acetat, das bei 195 und 200° Luftbadtemperatur übergang.

$C_{28}H_{48}O_4$	Ber. C 75,6	H 10,51	CH_3O 673%
(460,4)	Gef. „ 76,15	„ 10,89	„ 7,43%
$C_{30}H_{50}O_5$	Ber. „ 73,41	„ 10,28	„ 12,64%
(490,4)			

c) Verseifung des Acetats zum freien Tocol.

0,5 g des erhaltenen Acetats wurden in wenig absolutem Methanol gelöst, dazu eine Lösung von 0,5 g Natrium in 10 cm³ absolutem Methanol gegeben und das Gemisch eine Stunde unter Einleiten von Stickstoff gekocht. Man goss dann in Wasser und ätherte aus. Die ätherische Lösung liess nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen 0,2 g freies Tocol zurück. Das schwach gelb gefärbte Öl wurde nach der Methode von *Emmerie* und *Engel* auf seine Reinheit geprüft. Der Reinheitsgrad betrug 97%.

4. 5,7-Dimethyl-8-methoxy-tocol.

a) 3,5-Dimethyl-2-methoxy-4-nitroso-phenol.

Zu einer Lösung von 8,7 g 3,5-Dimethyl-2-methoxy-phenol in 130 cm³ Alkohol und ebenso viel konz. Salzsäure, die auf 0° abgekühlt war, wurden 7 g Natriumnitrit in kleinen Portionen gegeben. Das Gemisch färbte sich allmählich dunkelbraun. Nach Zugabe des Natriumnitrites rührte man eine Stunde und goss dann in 1,2 Liter kaltes Wasser. Dabei schied sich ein braunes Öl aus, das in Äther aufgenommen wurde. Das nach dem Trocknen und Abdunsten des Äthers zurückgebliebene Produkt (8 g) konnte trotz verschiedener Krystallisationsversuche (aus Wasser, verdünntem Alkohol, Essigester, Ligroin) nicht krystallin erhalten werden.

b) 3,5-Dimethyl-2-methoxy-p-aminophenol.

Das erhaltene Nitrosophenol (8 g) wurde in absolutem Alkohol gelöst und mit Wasserstoff in Gegenwart von 350 mg Platin reduziert. Die vom Platin abfiltrierte Lösung ergab nach dem Abdestillieren das Aminophenol als dunkelbraunes Öl, das jedoch bei Zugabe von wenig Äther zu einem Krystallbrei erstarrte. Diesen löste man in wenig verdünnter Salzsäure und schüttelte die Lösung zur Entfernung ätherlöslicher Produkte mit Äther aus. Nach dem Neutralisieren der Salzsäurelösung mit Natriumhydrogencarbonat wurde das ausgeschiedene Aminophenol selbst in viel Äther aufgenommen und aus der getrockneten und eingeeengten Ätherlösung durch Einleiten eines trockenen Stromes von HCl-Gas als Hydrochlorid wieder ausgefällt. Man filtrierte es ab und wusch mit Äther nach. Ausbeute 5,5 g Chlorhydrat.

$C_9H_{14}O_2NCl$ (203,6) Ber. Cl 17,44% Gef. Cl 17,42%

c) 3,5-Dimethyl-2-methoxy-chinon-(1,4).

Das 3,5-Dimethyl-2-methoxy-p-aminophenolhydrochlorid nahm man in wenig verdünnter Salzsäure (1:5) auf und versetzte diese Lösung tropfenweise mit einer solchen von 70 g wasserhaltigem Eisenchlorid ($FeCl_3 \cdot 6 H_2O$) in 65 cm³ Wasser und 20 cm³ konz. Salzsäure. Die Lösung färbte sich rasch dunkel und mit der Zeit schieden sich lange, gelbe Nadeln des gebildeten Chinons aus. Die Oxydationslösung liess man über Nacht stehen und filtrierte die Krystalle ab. Eine geringe Menge an Chinon konnte noch aus dem Filtrat durch Extraktion mit Äther gewonnen werden. Ausbeute 2,2 g Chinon aus 5,5 g Dimethyl-methoxy-aminophenolhydrochlorid (ca. 50%).

Das Chinon krystallisiert aus Wasser in langen, gelben Nadeln und sublimiert im Vakuum zwischen 30 und 40°; Smp. 59°.

$C_9H_{10}O_3$ (166,1) Ber. C 65,03 H 6,07% Gef. C 65,04 H 6,07%

d) 3,5-Dimethyl-2-methoxy-hydrochinon.

Zu einer methanolischen Lösung des 3,5-Dimethyl-2-methoxy-chinons-(1,4) gab man eine Lösung von Natriumdisulfid in Wasser. Nach kurzem Schütteln trat fast vollständige Entfärbung ein. Das gebildete Hydrochinon wurde mit Äther ausgezogen, die Ätherlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieb ein Öl zurück, das nach einiger Zeit krystallisierte. Aus Ligroin umkrystallisiert, erhielt man das Hydrochinon in feinen, weissen Nadelchen, die sich aber bald leicht bräunlich verfärbten. Das 2mal aus Ligroin umkrystallisierte Produkt schmolz bei 101°.

$C_9H_{12}O_3$ (168,1) Ber. C 64,25 H 7,20% Gef. C 64,13 H 7,22%

e) Kondensation von 3,5-Dimethyl-2-methoxy-hydrochinon mit Phytol.

Eine Mischung von 2 g 3,5-Dimethyl-2-methoxy-hydrochinon, 4,4 g Phytol, 20 cm³ absolutem Benzol und 20 cm³ wasserfreier Ameisensäure erwärmte man unter Stickstoff während sechs Stunden auf dem Wasserbad. Dann wurde das Benzol abdestilliert, der

Rückstand in die 4fache Menge Wasser gegossen und das ausgeschiedene Öl mit Äther extrahiert. Man wusch die Ätherlösung zunächst mit Wasser, dann zur Entfernung des überschüssigen Hydrochinons 3mal mit 2-n. Natronlauge, zuletzt wieder mit Wasser bis zur neutralen Reaktion. Die getrocknete und eingedampfte Lösung liess ein dunkelbraunes Öl zurück, das alkoholische Silbernitratlösung in der Hitze stark reduzierte. Das Öl (6 g) wurde in Petroläther aufgenommen und an Aluminiumoxyd adsorbiert.

Das Chromatogramm wies drei Zonen auf.

- I. Zone (oben) dunkelbraun, nicht eluiert;
- II. Zone Hauptzone, weiss-grau, ergab 2,5 g Öl;
- III. Zone braunrot, ergab 1,2 g Öl.

Die Öle aus den Zonen II und III zeigten in der Wärme starke Reduktionswirkung.

f) 5, 7-Dimethyl-8-methoxy-tocolacetat.

Die Öle aus den Zonen II und III wurden in 8 cm³ bzw. 4 cm³ trockenem Pyridin mit 0,7 g bzw. 0,35 g frisch destilliertem Essigsäureanhydrid acetyliert, und zwar liess man die Gemische über Nacht stehen und erwärmte sie schliesslich noch eine Stunde auf 60°. Man goss in Wasser und ätherte aus. Die Ätherlösungen wurden mit verdünnter Schwefelsäure, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die fraktionierte Destillation bei 0,01—0,02 mm ergab bei 145° einen Vorlauf, zwischen 210 und 220°, das Acetat und einen Destillationsrückstand. Die zwischen 210—220° Luftbadtemperatur übergehende Fraktion wurde nochmals destilliert. Die Ausbeuten an Acetat betrugen 1,0 und 0,2 g.

C₃₁H₅₂O₄ (488,4) Ber. C 76,17 H 10,73% Gef. C 76,63 H 10,61%

g) 5, 7-Dimethyl-8-methoxy-tocol-allophanat.

1 g 3,5-Dimethyl-2-methoxy-hydrochinon wurde mit 2,2 g Phytol kondensiert, das Kondensationsprodukt chromatographiert und das Öl aus den beiden Hauptzonen auf das Allophanat weiter verarbeitet. Man löste das Öl in wenig thiophenfreiem Benzol und liess die mit Cyansäure gesättigte Lösung während zehn Tagen bei ca. 4° stehen. Dann wurde das Gemisch kurz aufgekocht, vom ausgeschiedenen Cyamelid abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Es hinterblieb eine klebrige Masse, die beim Anrühren mit wenig absolutem Alkohol krystallisierte. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol schmolz das Allophanat zwischen 159—161°.

C₃₁H₅₂O₅N₂ (532,4) Ber. C 69,85 H 9,85% Gef. C 69,82 H 9,85%

Zusammenfassung.

Es wurden ein Monomethoxytocol, ein Monomethyl-methoxy-tocol und das 5,7-Dimethyl-8-methoxy-tocol synthetisiert, ihre Acetate und Allophanate dargestellt und die Acetate auf Vitamin-E-Wirkung geprüft. Nur 5,7-Dimethyl-8-methoxy-tocol-acetat besass in Dosen von 60 mg volle Vitamin-E-Wirkung.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.