

SOLANUM-ALKALOIDE—LIV¹

SYNTHESE VON SOLANIDIN UND 22-ISO-SOLANIDIN AUS TOMATID-5-EN-3 β -OL

K. SCHREIBER und H. RÖNSCH

Institut für Kulturpflanzenforschung der Deutschen Akademie
der Wissenschaften zu Berlin, Gatersleben, Kreis Aschersleben

(Received 21 September 1964)

Abstract—Reduction of the steroidal spirosolane alkaloid tomatid-5-ene-3 β -ol (I) with LiAlH₄ yielded two C-22 isomeric diols, (22R:25S)- and (22S:25S)-22,26-imino-cholest-5-ene-3 β ,16 β -diol (II and III). Acetylation of II to the diacetyl derivative (IV) and subsequent dehydrogenation afforded the 16-ketone (V). This compound was hydrolysed with potassium hydroxide in ethylene glycol to the carbinolamine (VII), which was simultaneously reduced to solanidine (VIII), the main alkaloid from the potato plant *S. tuberosum* L. Selective dehydrogenation of III at C-16 gave the carbinolamine X, which has been reduced with NaBH₄ to 22-iso-solanidine (XI).

Das in einer Chemovarietät von *Solanum dulcamara* L. (*Solanaceae*) als Hauptalkaloid² sowie in der Kartoffelpflanze, *S. tuberosum* L., als Nebenalkaloid³ vorkommende Tomatid-5-en-3 β -ol [(25S)-22 β N-Spirosol-5-en-3 β -ol, I]⁴ liess sich analog wie das entsprechende, 5 α -gesättigte Spirosolan-Alkaloid Tomatidin [(25S)-5 α ,22 β N-Spirosolan-3 β -ol]^{5,6} mit Lithiumalanat bzw. Lithiumalanat-Aluminiumchlorid⁷ zu einem Gemisch der an C-22 stereoisomeren Ring-E-offenen Dihydroverbindungen reduzieren. Das Hauptprodukt (Ausbeute 54 bzw. 73% d. Th.) erwies sich mit dem partialsynthetisch aus Tomatidin gewonnenen (22S:25S)-22,26-Imino-cholest-5-en-3 β ,16 β -diol (III)^{2b} als identisch. Das Nebenprodukt II (Ausbeute 32 bzw. 13 % d.

¹ LIII. Mitteil.: K. Schreiber und H. Rönsch, Arch. Pharmaz. (im Druck).

^{2a} K. Schreiber und H. Rönsch, 2. Internat. Arbeitstagung *Biochemie und Physiologie der Alkaloide*, Halle (1960); Tagungsber. *Abh. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin, Kl. Chem., Geol. Biol.* Nr. 4, 395 (1963); ^b K. Schreiber und H. Rönsch, *Tetrahedron Letters* 329 (1963); *Liebig's Ann.* (im Druck); ^c vgl. auch u.a. P. M. Boll, *Acta Chem. Scand.* 16, 1819 (1962); H. Sander, M. Alkemeyer und R. Hänsel, *Arch. Pharmaz.* 295, 6 (1962); S. Makleit und R. Bognár, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 38, 53 (1963).

³ K. Schreiber, *Angew. Chem.* 69, 483 (1957); *Kulturpflanze* 11, 422 (1963).

⁴ Vgl. zur Nomenklatur der *Solanum*-Alkaloide und ihrer Derivate K. Schreiber, *Z. Chem.* 3, 346 (1963); zur Konfiguration der Spirosolan-Alkaloide an C-22 K. Schreiber, *Habilitationsschrift* Univ. Jena (1961); *Liebig's Ann.* (im Druck); dort weitere Literatur.

^{5a} Y. Sato und H. G. Latham, Jr., *Chem & Ind.* 444 (1955); *J. Amer. Chem. Soc.* 78, 3146 (1956);

^b Y. Sato und N. Ikekawa, *J. Org. Chem.* 26, 1945 (1961).

⁶ Vgl. V. Prelog und O. Jeger, in R.H.F. Manske und H. L. Holmes, *The Alkaloids* Bd. 3, S. 247, und Bd. 7, S. 343. Academic Press, New York (1953 und 1960); H.-G. Boit, *Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960*, S. 758, Akademie-Verlag, Berlin (1961). Zur absoluten Konfiguration der 22,26-Imino-cholestan- bzw. Solanidan-Derivate an C-22 vgl. K. Schreiber, *Habilitationsschrift* Univ. Jena (1961); H. Ripperger und K. Schreiber, *Tetrahedron* (196X).

⁷ Zur LiAlH₄-Reduktion in Gegenwart von AlCl₃, vgl. G. R. Pettit und W. J. Bowyer, *J. Org. Chem.* 25, 84 (1960).

Th.) ist das entsprechende, bisher noch nicht beschriebene (22R)-Stereoisomere. Aus diesen Iminocholesterderivaten II und III sollten sich in Analogie zu Literaturbefunden^{5,6,8} das kürzlich erstmals aus Demissidin (5 α ,22 α H,25 β H-Solanidan-3 β -ol) synthetisierte⁹ Hauptalkaloid der Kartoffel, Solanidin (22 α H,25 β H-Solanid-5-en-3 β -ol, VIII),⁶ bzw. das noch unbekannte 22-iso-Solanidin (22 β H,25 β H-Solanid-5-en-3 β -ol, XI) darstellen lassen. Hierzu müssen II und III zwecks Erhalt der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -Gruppierung selektiv an C-16 dehydriert und die durch spontane Cyclisierung der γ -Amino-ketone VI und IX entstehenden Carbinolamine VII und X zu den tertiären Basen reduziert werden.

In Übereinstimmung mit dieser Konzeption liess sich Verbindung III durch partielle Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd in gepufferter Essigsäure¹⁰ in das Carbinolamin X überführen, das mit Natriumborant zu 22-iso-Solanidin (XI) reduziert wurde (Ausbeute 69% d. Th., bezogen auf III). Die angenommene Struktur XI konnte man durch katalytische Hydrierung mit Platin in Eisessig^{8b} zum bereits bekannten^{6b} 22-iso-Demissidin (5 α ,22 β H,25 β H-Solanidan-3 β -ol) sichern.

Im Gegensatz zum (22S)-Iminocholestendiol III ist das (22R)-Stereoisomere II an C-16 sterisch gehindert und lässt sich deshalb nicht ohne gleichzeitigen Angriff auf die 3 β -Hydroxy- Δ^5 -Gruppierung an C-16 dehydrieren. Allerdings tritt diese sterische Hinderung auch bei Acylierungsreaktionen in Erscheinung, so dass durch Umsetzung von II mit Acetanhydrid-Pyridin bei Raumtemperatur und nachfolgende Dehydrierung des erhaltenen O(3),N-Diacetats IV mit Chrom(VI)-oxyd in Dioxan in guter Ausbeute (22R:25S)-3 β -Acetoxy-22,26-acetimino-cholest-5-en-16-on (V) erhalten wurde [IR-Banden bei 1639 (N-Acetyl), 1733 und 1244 (O-Acetyl), 1737 cm⁻¹ (5-Ring-Keton)]. Abspaltung der Acetylgruppen sollte über VI zu dem gewünschten Carbinolamin VII führen. Verseifung von V mit Kaliumhydroxyd in siedendem Äthylenglykol¹¹ lieferte jedoch nicht erwartungsgemäss VII, sondern als Hauptprodukt (37% d. Th.) unmittelbar Solanidin (VIII), das sich in allen Eigenschaften mit authentischem Alkaloid aus *S. tuberosum*⁶ als identisch erwies. Daneben liessen sich beträchtliche Mengen der 16 β -Hydroxy-Ausgangsverbindung II nachweisen.

Die Bildung von Solanidin (VIII) bei der Schmidt-Thomé-Verseifung von V lässt sich so deuten, dass das intermediär entstehende Carbinolamin VII sofort durch die siedende Kaliumglykolatlösung zur tertiären Base reduziert wird. Darüber hinaus findet ein reduktiver Angriff auch auf die 16-Keto-Gruppe in noch nicht entacetyliertem V statt, so dass bei nachfolgender Abspaltung der Acetylgruppen Verbindung II zurückgebildet wird. Auf die reduzierenden Eigenschaften der Alkalimetallalkoholate ist mehrfach hingewiesen worden.¹² Unter anderem lassen sich auch 3 β -Hydroxy-5 α ,25 β H-solanid-22(N)-en-Salze durch Natriumhydroxyd in Propylenglykol glatt zu Demissidin reduzieren.¹³

⁵ Vgl. auch ^a R. Kuhn, I. Löw und H. Trischmann, *Angew. Chem.* **64**, 397 (1952); K. Schreiber und G. Adam, *Liebigs Ann.* **666**, 176 (1963); ^b K. Schreiber, Chr. Horstmann und G. Adam, *Chem. Ber.* **97**, 2368 (1964).

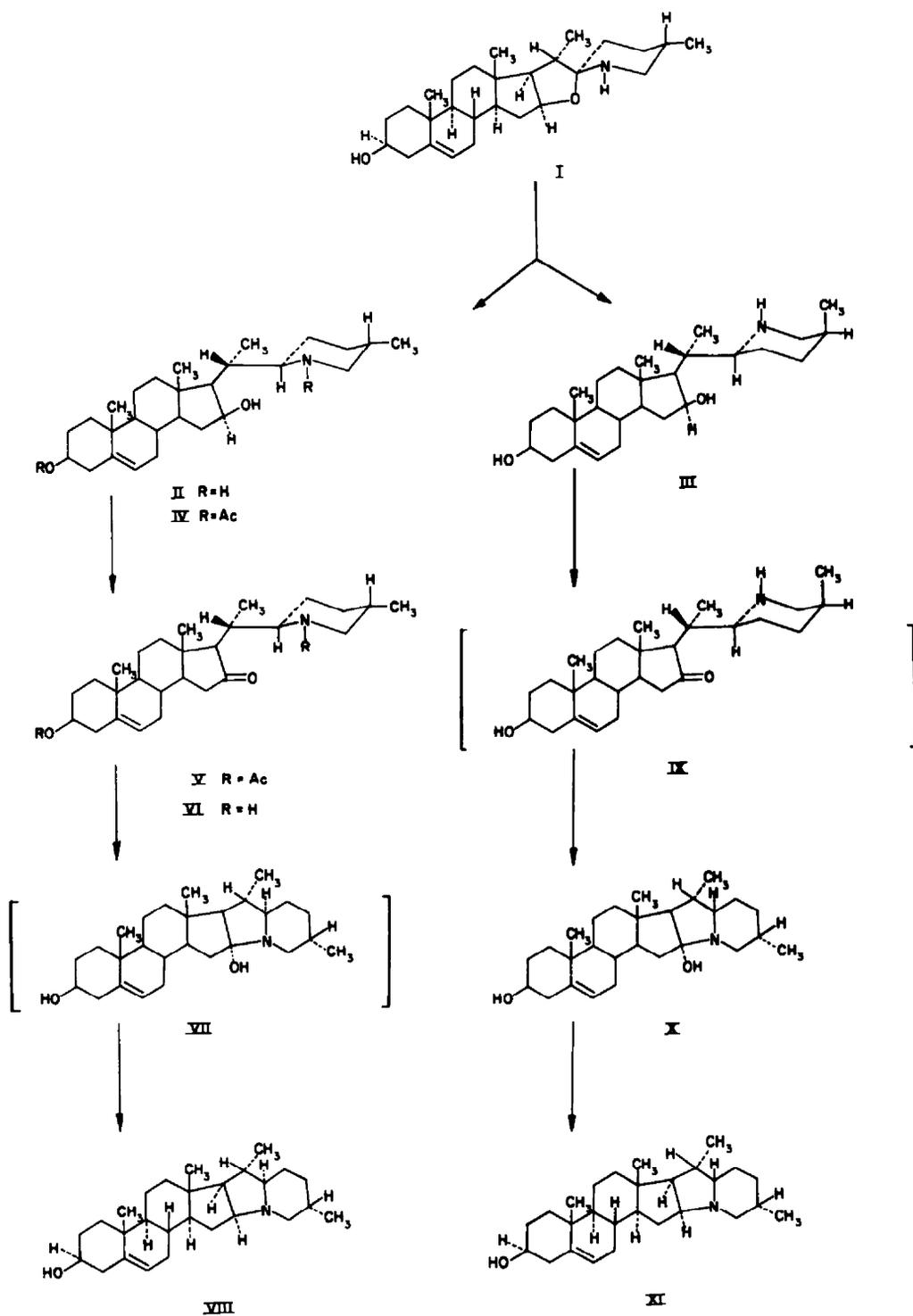
⁹ K. Schreiber und H. Rönsch, *Experientia* **17**, 491 (1961); *Chem. Ber.* **97**, 2362 (1964).

¹⁰ Zur Methodik vgl. G. Grimmer, *Liebigs Ann.* **636**, 42 (1960).

¹¹ J. Schmidt-Thomé, *Chem. Ber.* **88**, 895 (1955).

¹² Vgl. Th. Bersin, in W. Foerst, *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie* Bd. 1, S. 137, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1949); F. Schmidt, in Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie* 4. Auflage, Bd. 6/2, S. 68, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1963).

¹³ K. Schreiber und Chr. Horstmann, unveröffentlicht.



EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach Boëtius bestimmt und sind korrigiert. Die spezifischen Drehungen wurden in Chloroform gemessen, falls nicht anders vermerkt. Die IR-Spektren wurden von lufttrockenen Substanzen mit dem Zeiss-Zweistrahl-Spektralphotometer UR 10 in Nujol aufgenommen. Zur Elementaranalyse trocknete man bei 100° i. Hochvak. über P₂O₅-Paraffin bis zur Gewichtskonstanz.

Die Dünnschichtchromatographie (DC) erfolgte, wenn nicht anders angegeben, an Aluminiumoxyd, standard. nach Brockmann (Merck), 3 Stdn. in der Kugelmühle gemahlen, mit 10% Gipszusatz. Die manuell beschichteten Platten (Grösse 13 × 25 cm) wurden nach 1stdg. Aktivierung der Adsorptionsschichten bei 110° über Blaugel bis zur Verwendung aufbewahrt. Die Entwicklung erfolgte aufsteigend mit Kammersättigung bei 20°; Laufstrecke 12–15 cm. Zum Nachweis verwendete man eine Lösung von 0.4 g Jod + 0.8 g KJ/100 ml Wasser; die R_{st}-Werte beziehen sich auf Solanidin (VIII).

(22R:25S)- und (22S:25S)-22,26-Imino-cholest-5-en-3β,16β-diol (II bzw. III).

(a) *Reduktion von Tomatid-5-en-3β-ol (I) mit LiAlH₄-AlCl₃*. Zur eisgekühlten Lösung von 10 g LiAlH₄ in 300 ml Äther wurden unter Rühren 34 g wasserfreies AlCl₃ in 300 ml Äther gegeben. In diese Mischung liess man unter Rühren (etwa 0°) innerhalb von 30 Min. die Lösung von 2.5 g I in 150 ml Tetrahydrofuran + 150 ml Äther eintropfen. Nach 1 Std. weiterem Rühren bei Eisbadtemperatur wurde 2 Stdn. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man zersetzte überschüssiges Reduktionsmittel durch vorsichtige Zugabe von 50 ml Tetrahydrofuran-Wasser 2:1. Die nach Behandlung mit 250 ml gesätt. Natriumkaliumtartratlösung und 700 ml 8% NaOHaq resultierende wässr. Phase wurde 2mal mit Äther ausgeschüttelt; die vereinigten organischen Lösungen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Der harzige Abdampfrückstand (2.5 g) bestand nach dem DC (Benzol-Methanol 90:10) aus II (R_F = 0.19, R_{st} = 0.26, Nebenprodukt) und III (R_F = 0.51, R_{st} = 0.70, Hauptprodukt). Zur präparativen Trennung wurde das Gemisch (2.5 g) in 80 ml Methylenechlorid gelöst an 300 g Al₂O₃ (Merck), Aktiv.-St. II, chromatographiert; Elution (Fraktt. zu 60 ml) mit Methylenechlorid + ansteigende Mengen Methanol (+0.5% bei Fraktt. 2–8, +1% bei Fraktt. 9–12, +2% bei Fraktt. 13–23, +5% Methanol bei Fraktt. 24–33). Man erhielt aus Fraktt. 13–18 1.34 g (54% d. Th.) III, aus Fraktt. 19 + 20 ein Gemisch von 0.12 g II und III sowie aus Fraktt. 21–23 0.81 g (32% d. Th.) II.

Umkristallisation von DC-einheitlichem III aus Aceton-Hexan lieferte lange Nadeln vom Doppel-Schmp. 167.5–168.5° und 188–191°, [α]_D²⁰ - 70.9° (c = 0.77), identisch in allen Eigenschaften (Misch-Schmp., IR-Spektrum, Dc mit aus Tomatidin synthetisiertem (22S:25S)-22,26-Imino-cholest-5-en-3β,16β-diol (III) [Lit.^{2b} Doppel-Schmp. 151–152° und 188–189°, [α]_D - 72.3°).

DC-einheitliches II wurde einmal aus Methanol-Wasser und 2mal aus Methanol-Aceton umkristallisiert: Prismen vom Schmp. 222.5–225°, [α]_D²⁰ - 27.1° (c = 0.86, Methanol). (C₂₇H₄₆NO₂ (415.7): Ber. C, 78.02; H, 10.91; Gef. C, 77.71; H, 11.00%).

(b) *Reduktion von Tomatid-5-en-3β-ol (I) mit LiAlH₄*. Die Suspension von 3 g I in 700 ml Äther wurde in kleinen Portionen mit 5 g LiAlH₄ versetzt und anschliessend 4.5 Stdn. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei allmähliche Auflösung eintrat. Überschüssiges Reduktionsmittel wurde durch Zusatz wasserhaltigen Äthers vorsichtig zersetzt und das Reaktionsgemisch wie unter (a) beschrieben aufgearbeitet. Der harzige Rückstand (ca. 3 g) bestand nach dem DC (s.o.) hauptsächlich aus III und nur wenig II. Die wie bei (a) ausgeführte präparative chromatographische Auftrennung ergab 2.2 g (73% d. Th.) III und 0.4 g (13% d. Th.) II.

(22R:25S)-3β-Acetoxy-22,26-acetimino-cholest-5-en-16β-ol (IV)

Acetylierung von 181 mg II mit 1.2 ml Acetanhydrid und 4 ml Pyridin (20 Stdn. bei Raumtemperatur) und nachfolgende tropfenweise Zugabe von 15 ml Wasser ergab 198 mg (91% d. Th.) IV in Plättchen vom Schmp. 230–239°. Nach dem DC (Äther-Hexan 75:25) enthielt die Substanz neben dem Hauptprodukt IV (R_F = 0.23, R_{st} = 0.52) geringe Mengen einer nicht identifizierten Verunreinigung vom R_F = 0.31 (R_{st} = 0.71). Umkristallisation aus Methanol-Wasser und Aceton-Wasser erhöhte den Schmp. auf 242–244°, [α]_D²¹ - 68.7° (c = 0.73). (C₃₁H₄₈NO₄ (499.7): Ber. C, 74.51; H, 9.88; N, 2.80; Gef. C, 74.74; H, 9.51; N, 2.87%). IR-Banden bei 3345 (breit, OH), 1734 und 1243 (O-Acetyl), 1604 cm⁻¹ (N-Acetyl).

(22R:25S)- β -Acetoxy-22,26-acetimino-cholest-5-en-16-on (V)

Zur Lösung von 326 mg IV in 30 ml gereinigtem Dioxan wurde bei 20° innerhalb von 40 Min. 1.0 ml Kiliani-Reagens¹⁴ so zutropft, dass stets eine deutliche Gelbfärbung der sich bald trübenden Reaktionsmischung erkennbar blieb. Anschliessend gab man einige Tropfen gesätt. Na₂SO₃aq zu, verdünnte mit 30 ml Äther, schüttelte mit wasserfreiem K₂CO₃, filtrierte und engte i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand (320 mg) enthielt nach dem DC (Kieselgel G (Merck), Entwicklung mit Äther-Isopropanol 90:10) als Hauptkomponente V ($R_F = 0.66$, $R_{St} = 0.96$) sowie geringe Mengen Ausgangssubstanz IV ($R_F = 0.57$, $R_{St} = 0.82$) und einer stärker polaren Verunreinigung vom $R_F = 0.52$ ($R_{St} = 0.74$). Zur Reinigung wurde in 40 ml Benzin (Sdp. 60–70) + 20 ml Äther gelöst und an 50 g Kieselgel (VEB (K) Feinchemie Eisenach, durch Zusatz von 12.5% Wasser desaktiviert¹⁵) chromatographiert (Frakt. zu 40 ml). Elution mit Benzin (Sdp. 60–70)-Äther 1:1 (Frakt. 1–5) und mit Äther (Frakt. 6–13) ergab aus Frakt. 10–13 263 mg (81% d. Th.) V. Nach Umkristallisation aus Methanol-Wasser Nadeln vom Schmp. 180.5–181.5°, $[\alpha]_D^{25} = -192.4^\circ$ ($c = 0.83$). (C₃₁H₄₇NO₄ (497.7): Ber. C, 74.81; H, 9.52; Gef. C, 75.13; H, 9.54%). IR-Banden bei 1737 (5-Ring-Keton), 1733 und 1244 (O-Acetyl), 1639 cm⁻¹ (N-Acetyl).

Solanidin [22 α H,25 β H-Solanid-5-en-3 β -ol (VIII)]

Verbindung V (111 mg) wurde mit 1.3 g KOH in 9 ml Äthylenglykol¹¹ unter Argon 2 Stdn. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Aus der nach dem Erkalten mit 15 ml Wasser versetzten Reaktionsmischung kristallisierten 33 mg (37% d. Th.) VIII in Form feiner Nadeln vom Schmp. 210–215°. Nach Rekristallisation aus Methanol-Wasser und Äthanol-Wasser Nadeln vom Schmp. 215–218°, $[\alpha]_D^{25} = -27.3^\circ$ ($c = 0.89$), identisch nach Misch-Schmp., IR-Spektrum und DC (Methylenchlorid-Methanol 98:2, $R_F = 0.47$, $R_{St} = 1.00$) mit authent. Solanidin (VIII) aus *S. tuberosum* [Lit.*: Schmp. 219°, $[\alpha]_D = -27.3^\circ$].

Aus der Mutterlauge wurde durch Ätherextraktion 54 mg harzige Substanz gewonnen, in der sich durch DC neben VIII und mehreren nicht identifizierten Verbindungen als Hauptkomponente (22R:25S)-22,26-Imino-cholest-5-en-3 β ,16 β -diol (II) nachweisen liess ($R_F = 0.19$, $R_{St} = 3.82$ bei DC mit Benzol-Methanol 90:10 bzw. $R_F = 0.10$, $R_{St} = 7.10$ bei DC an Kieselgel G (Merck) mit Chloroform-Methanol 80:20).

22 β H,25 β H-Solanid-5-en-3 β ,16 α -diol [Carbinolamin (X)]

Zu (22S:25S)-22,26-Imino-cholest-5-en-3 β ,16 β -diol (III, 580 mg) und 2.8 g Natriumacetat-Trihydrat in 110 ml wasserfreiem Eisessig wurden 104 mg CrO₃ in 4.7 ml Wasser hinzugegeben. Nach 16 Stdn. Aufbewahren der Mischung bei 18–20° wurde i. Vak. weitgehend eingengt und mit 60 ml kaltesätt. Natriumkaliumtartratlösung sowie 50 ml 2 n NaOH versetzt. 5maliges Ausschütteln mit Äther, Waschen der Extrakte mit Wasser und Trocknen über Na₂SO₄ ergab nach dem Abdampfen 535 mg harzig-kristallinen Rückstand. Durch DC (Benzol-Methanol 90:10) liessen sich als Hauptkomponente Carbinolamin X ($R_F = 0.54$, $R_{St} = 0.81$) und als Nebenprodukte nur Spuren von Ausgangsmaterial III ($R_F = 0.43$, $R_{St} = 0.64$) sowie geringe Mengen einer nicht identifizierten Verbindung ($R_F = 0.28$, $R_{St} = 0.43$) nachweisen. Wegen der Unbeständigkeit der Carbinolamine vom Typ X (vgl. Lit.¹⁶) wurde das Rohprodukt unmittelbar weiterverarbeitet.

22-iso-Solanidin [22 β H,25 β H-Solanid-5-en-3 β -ol (XI)]

Das rohe Carbinolamin X (etwa 535 mg) löste sich in 100 ml heissem Äthanol nur unvollständig. Zu der erhaltenen Suspension gab man bei Raumtemperatur 535 mg NaBH₄ in 50 ml Äthanol + 3 ml Wasser. Die nach 4 Stdn. Rühren klare Lösung wurde 30 Min. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt; das Erhitzen wurde nach vorsichtiger Zugabe von 17 ml konz. HCl eine weitere Stde. fortgesetzt. Aus der mit 10% NH₃aq auf pH 9 alkalisierten Lösung destillierte man Äthanol i. Vak. weitgehend ab. Der feinkristalline Niederschlag (476 mg) enthielt nach dem DC (Äther-Hexan 75:25) neben XI ($R_F = 0.18$, $R_{St} = 0.66$) geringe Mengen nicht identifizierter Verunreinigungen vom $R_F = 0.28$ ($R_{St} = 1.00$) und $R_F = 0.64$ ($R_{St} = 2.29$). Umkristallisation aus Methanol-Wasser ergab 384 mg

¹⁴ 5.3 g CrO₃ + 4.3 ml konz. H₂SO₄ in 40 ml Wasser; H. Kiliani, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **46**, 676 (1913).

¹⁵ J. Pitra, J. Reichelt und Z. Čekan, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **28**, 3072 (1963).

XI (69% d. Th., bezogen auf III), Nadeln vom Schmp. 175–185° (Zers.). Mehrfache Rekristallisation aus Methanol–Wasser erhöhte den Schmp. auf 184–192° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} -36.7^\circ$ ($c = 1.20$). ($C_{17}H_{19}NO$ (397.7); Ber. C, 81.55; H, 10.90; Gef. C, 81.40; H, 10.81%).

22-iso-Demissidin (5 α ,22 β H,25 β H-Solanidan-3 β -ol)

22-iso-Solanidin (XI; 27 mg) wurde in 5 ml Eisessig und bei Gegenwart von 19 mg PtO₂ bei Raumtemperatur hydriert (7 Stdn.). Nach Einengen i. Vak. wurde der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen und in der Siedehitze mit verd. NH₃aq versetzt. Die beim Erkalten auskristallisierenden Nadeln vom Schmp. 195–203°, $[\alpha]_D^{20} +10.2^\circ$ ($c = 0.59$), erwiesen sich nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit einer authent. Probe^{5b} von 22-iso-Demissidin vom Schmp. 198–203°, $[\alpha]_D +13.8^\circ$, als identisch [Lit.^{5b}: Schmp. 198–203°, $[\alpha]_D +12^\circ$]. Im DC (Äther-Hexan 75:25) liessen sich neben 22-iso-Demissidin ($R_f = 0.18$, $R_{St} = 0.66$) Spuren von Demissidin (5 α ,22 α H,25 β H-Solanidan-3 β -ol) ($R_f = 0.28$, $R_{St} = 1.00$) nachweisen (vgl. hierzu Lit.^{5b}).

Herrn Dr. K. Heller, Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm, Jena, danken wir für die Aufnahme der IR-Spektren sowie Frau E.-M. Belger für sorgfältige präparative Mitarbeit. Die Mikroelementaranalysen wurden von Herrn Dr. W. Knobloch und Frau F. Knobloch, Institut für Pharmakologie des medizinischbiologischen Forschungszentrums Berlin-Buch der DAW zu Berlin, sowie vom Mikroanalytischen Laboratorium I. Beetz, Kronach/Obfr., ausgeführt.