

237. Chemische Bestimmung der absoluten Konfiguration der Lysergsäure

54. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von P. A. Stadler und A. Hofmann

(18. VIII. 62)

Die *relative* Konfiguration der stereoisomeren Lysergsäuren und ihrer Dihydroderivate ist durch umfassende chemische und physikalisch-chemische Untersuchungen aufgeklärt worden²⁾. Anhand der Interpretation der Rotationsdispersionskurven der isomeren Lysergsäuren wurde ferner die sterische Anordnung am C-5 der natürlichen Lysergsäure über vereinfachte bi- und tricyclische Modellsubstanzen mit der bekannten absoluten Konfiguration am C-10 des Steroidgerüsts (Testosteron) in Beziehung gebracht³⁾. Diese spektropolarimetrische Ableitung der *absoluten* Konfiguration der Lysergsäure konnte nun auf chemischem Weg überprüft und bestätigt werden, indem es gelang, die Lysergsäure zu einem Derivat der D-Asparaginsäure abzubauen.

Dazu wurde die Methode der erschöpfenden Ozonisierung benützt, die 1955 von CORRODI & HARDEGGER zur Aufklärung der absoluten Konfiguration von Colchicin⁴⁾ und von Apomorphin⁵⁾ angewandt worden war. Diese Autoren wiesen auch auf die breite Anwendbarkeit dieser früher in der Alkaloid-Chemie nur in vereinzelt Fällen verwendeten Methode hin.

Der Plan, auch die Konfiguration der Lysergsäure auf diesem Wege zu bestimmen, ist schon in der Dissertation von BRAUNSCHWEIGER dargelegt worden⁶⁾. Dort wird bereits die Synthese von optisch aktiven Aminosäurederivaten, die als Abbauprodukte der Lysergsäure in Frage kommen könnten, beschrieben. Das Projekt gelangte jedoch nicht zur Ausführung, anscheinend weil die Herstellung der für den Abbau als geeignet erachteten N-Nor-lysergsäure nicht gelang.

Bei der erschöpfenden Ozonisierung mit anschliessender Nachoxydation mit Perameisensäure sollte aus der natürlichen Lysergsäure (Schema 1, Formel I)⁷⁾ schliesslich die Tetracarbonsäure VI, eine am Stickstoffatom dialkylierte Asparaginsäure, entstehen. Da jedoch aus der Literatur⁵⁾ bekannt war, dass solche dialkylierte Asparaginsäuren schon beim Erhitzen mit Wasser rasch racemisiert werden, schien der direkte Abbau von Lysergsäure nicht aussichtsreich.

¹⁾ 53. Mitteilung: *Experientia* 18, 140 (1962).

²⁾ R. C. COOKSON, *Chemistry & Ind.* 1953, 337; J. B. STENLAKE, *ibid.* 1953, 1089; A. STOLL, TH. PETRZILKA, J. RUTSCHMANN, A. HOFMANN & Hs. H. GÜNTARD, *Helv.* 37, 2039 (1954).

³⁾ H. G. LEEMANN & S. FABBRI, *Helv.* 42, 2696 (1959).

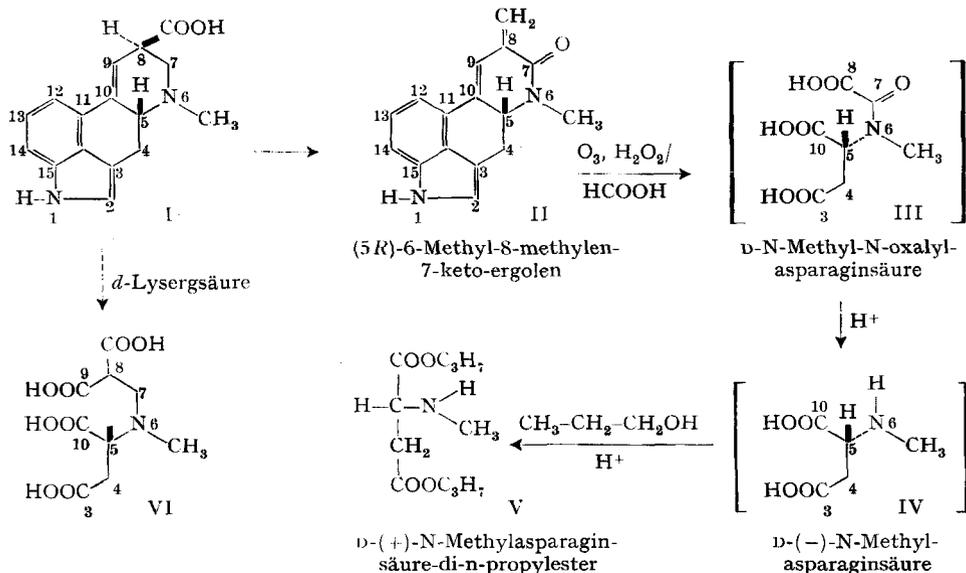
⁴⁾ H. CORRODI & E. HARDEGGER, *Helv.* 38, 2030 (1955).

⁵⁾ H. CORRODI & E. HARDEGGER, *Helv.* 38, 2038 (1955).

⁶⁾ H. BRAUNSCHWEIGER, Diss. ETH, Zürich 1958 (Prom. Nr. 2787).

⁷⁾ In den Formelbildern ist die absolute Konfiguration der Lysergsäure, so wie sie durch die vorliegende Untersuchung gesichert wurde, vorweggenommen.

SCHEMA 1



Um zu einem sterisch stabilen Abbauprodukt mit sekundärem Stickstoff zu gelangen, müsste von der N-Nor-lysergsäure ausgegangen werden. Aus dem gleichen Grunde ist auch Laudanosin zur Bestimmung seiner absoluten Konfiguration durch oxydativen Abbau zuerst in die N-Nor-Verbindung übergeführt⁸⁾ worden. Da die Entmethylierung der Lysergsäure zur N-Nor-lysergsäure jedoch unerwartete Schwierigkeiten bereitete, wurde für den oxydativen Abbau ein lactamartiges Derivat II der Lysergsäure eingesetzt (s. Schema 1). In diesem Lactam, das bei kurzem Erhitzen in Essigsäureanhydrid nach erfolgter β -Aminocarbonsäure-Spaltung aus Lysergsäure entsteht⁹⁾, besitzt das N-Atom in Stellung 6 den Charakter eines sekundären, acylierten Amids. Demgemäss war bei der erschöpfenden Ozonisierung, Nachoxydation und Verseifung die Bildung einer am Stickstoff nur monoalkylierten, also sterisch stabilen Asparaginsäure⁶⁾ zu erwarten. Tatsächlich fanden wir beim oxydativen Abbau von II die offenbar über das Oxalyl-Derivat III entstandene, erwartete N-Methylasparaginsäure (IV), die in Form ihres Di-n-propylesters V in reiner Form gefasst werden konnte.

Die Ozonisierung des Lactams II wurde in einer Lösung von Methylenchlorid, Methanol und Wasser bei Zimmertemperatur mit etwa dem Dreifachen der nach der Theorie notwendigen Menge von Ozon durchgeführt und das Rohprodukt gleich mit Wasserstoffsuperoxid nachoxydiert.

Da Versuche zur Isolierung der Tricarbonsäure III aus dem Reaktionsgemisch negativ verliefen, wurde dieses zur Abspaltung der Oxalyl-Gruppe mit 1N Salzsäure verseift. Es gelang uns jedoch auch nicht, die freie Aminosäure IV aus dem Hydrolysgemisch zu isolieren.

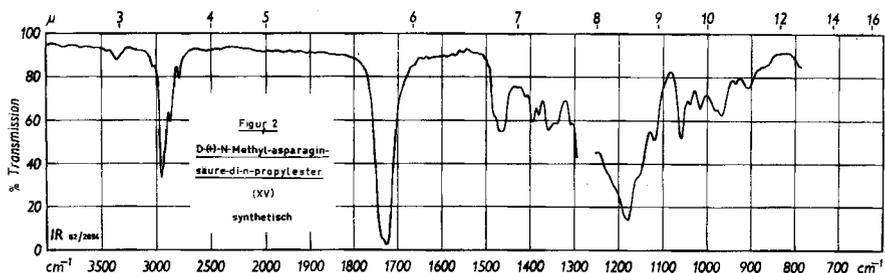
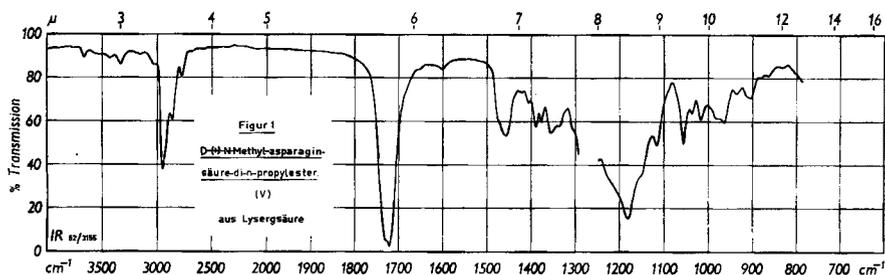
⁸⁾ H. CORRODI & E. HARDEGGER, Helv. 39, 889 (1956).

⁹⁾ A. STOLL, A. HOFMANN & F. TROXLER, Helv. 32, 506 (1949).

Nachdem ein Modellversuch mit synthetischer D-N-Methylasparaginsäure (XIII, Schema 2) gezeigt hatte, dass diese durch einstündiges Erhitzen mit n-Propanol und Salzsäuregas mit guter Ausbeute und ohne Racemisierung verestert werden konnte, unterwarf man das rohe, mit 1N Salzsäure verseifte Ozonisierungsprodukt den gleichen Veresterungsbedingungen¹⁰⁾.

Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man ein Gemisch verschiedener Ester in guter Ausbeute, welches an einer Silicagelsäule chromatographiert wurde. Diejenigen Fraktionen, welche optisch aktiv waren und im Dünnschichtchromatogramm Flecken mit den gleichen Rf-Werten zeigten, wie der synthetische D-(+)-N-Methylasparaginsäure-di-n-propylester (XV), wurden vereinigt und im Hochvakuum destilliert. Das Destillat, 150 mg farbloses Öl, einer Ausbeute von 4% über die Stufen II bis V entsprechend, erwies sich in allen Eigenschaften (Sdp., Brechungsindex, Elementaranalyse, Rf-Werte, IR.-Spektrum und NMR.-Spektrum) als identisch mit dem synthetisch hergestellten, in seiner absoluten Konfiguration gesicherten⁶⁾¹¹⁾¹²⁾ D-N-Methylasparaginsäure-di-n-propyl-ester (XV). Einzig die Drehungswerte des durch Abbau aus der Lysergsäure erhaltenen Esters V waren um einen unbedeutenden Betrag kleiner als diejenigen des synthetischen Vergleichsmaterials XV, so dass angenommen werden muss, dass irgendwo in der Stufenreihe von I bis V eine geringfügige Racemisierung stattgefunden hat.

Aus der Bildung von D-N-Methylasparaginsäure (IV) beim oxydativen Abbau der natürlichen Lysergsäure ergibt sich für den Grundbaustein der Mutterkorn-



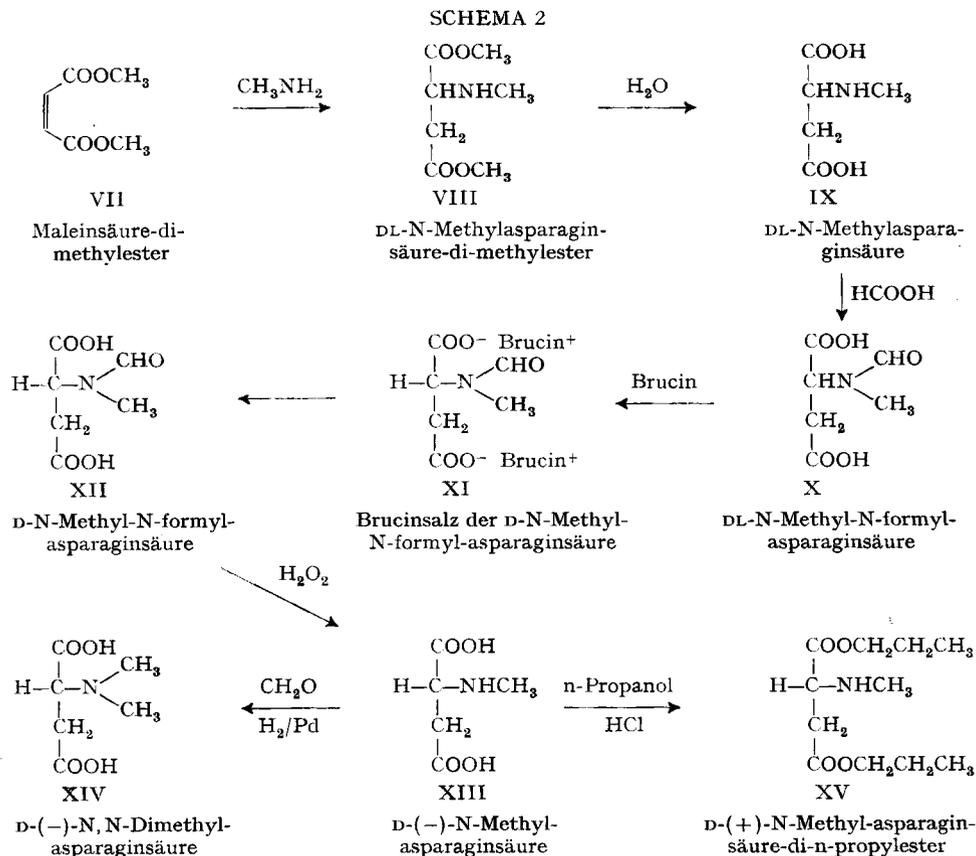
¹⁰⁾ Die Gründe dafür, dass gerade mit n-Propanol verestert wurde, lagen in den Anforderungen, die an die chemischen und physikalischen Eigenschaften dieses Esters gestellt werden mussten.

¹¹⁾ T. DOYNE, R. PEPINSKY & T. WATANABE, *Acta cryst.* 10, 438 (1957).

¹²⁾ R. E. BOWMAN & H. H. STROUD, *J. chem. Soc.* 1950, 1342.

alkaloide die in Formel I zum Ausdruck gebrachte (5*R*:8*R*)-Konfiguration¹³). Damit wurde die auf spektropolarimetrischem Wege abgeleitete absolute Konfiguration³) bestätigt.

Synthese des D-N-Methylasparaginsäure-di-n-propylesters (XV). Die synthetische Herstellung des als Vergleichsmaterial dienenden Aminosäure-Esters XV erfolgte auf dem im Formelschema 2 angegebenen Wege. Für die meisten Stufen bestanden schon Vorschriften⁶)¹⁴). Einige davon wurden durch Anwendung neuerer Methoden modifiziert. So wurde der DL-N-Methylasparaginsäure-di-methylester (VIII) durch Erhitzen mit Wasser verseift und die aus dem Brucinsalz⁶) erhaltene, rohe D-N-Methyl-N-formyl-asparaginsäure (XII) durch Oxydation mit Wasserstoff-superoxid¹⁵) in die D-N-Methylasparaginsäure (XIII) übergeführt.



Die sterische Verknüpfung des positiv drehenden N-Methylasparaginsäure-di-n-propylesters (XV) mit der in ihrer absoluten Konfiguration bekannten, natürlichen L-Asparaginsäure¹¹) ergab sich aus dem Übergang der negativ drehenden N-Methylasparaginsäure (XIII) einerseits in XV, andererseits in die negativ drehende N,N-Dimethylasparaginsäure (XIV)⁸), den Antipoden der aus der natürlichen L-Asparaginsäure gewonnenen, positiv drehenden N,N-Dimethylasparaginsäure¹²).

¹³) Zur Bezeichnung der absoluten Konfiguration vgl. R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Experientia* 12, 81 (1956).

¹⁴) G. KÖRNER & A. MENOZZI, *Gazz. chim. ital.* 79, 422 (1889).

¹⁵) G. LOSSE & W. ZÖNNCHEN, *Liebigs Ann. Chem.* 636, 140 (1960).

Experimenteller Teil

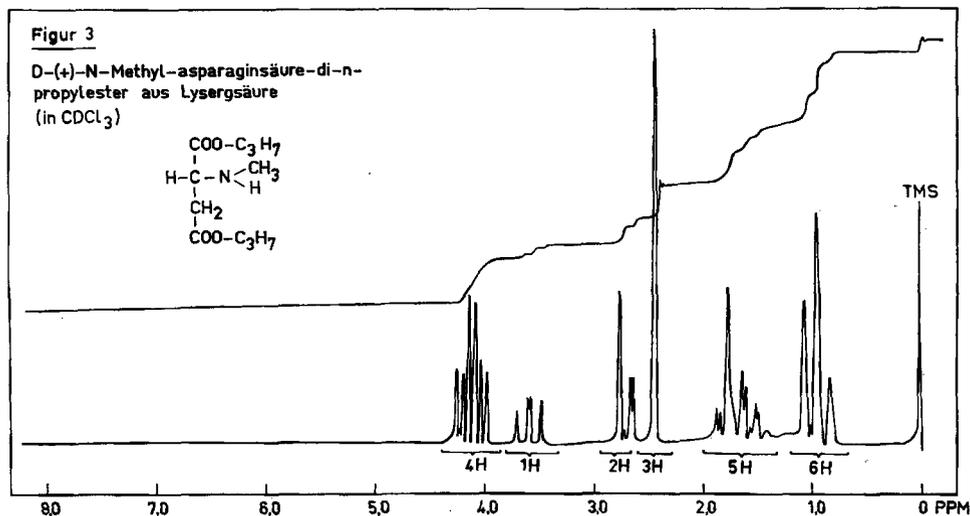
Alle Smp. wurden im offenen Röhrchen bestimmt und sind korrigiert. Die Sdp. sind nicht korrigiert.

Die NMR.-Spektren wurden auf einem VARIAN-Spektrographen bei 60 Megahertz gemessen. Die Lage der Signale ist in δ -Werten (ppm) angegeben. Als Bezugssignal diente Tetramethylsilan ($\delta = 0$). Die beigefügten Zahlen (z. B. 1H) betreffen die durch elektronische Integration ermittelte, auf- bzw. abgerundete ganzzahlige Protonenzahl der betreffenden Signalgruppe.

Die Drehungen bei den Quecksilber-Linien wurden auf dem «lichtelektrischen Präzisionspolarimeter 0,005°» von ZEISS gemessen.

Abbau des (5R)-6-Methyl-8-methylen-7-keto-ergolens (II) zu D-N-Methylasparaginsäure-di-n-propylester (V). Die Lösung von 4 g (16 Millimol) (5R)-6-Methyl-8-methylen-7-ketoergolen (II)⁹ in einem Gemisch von 300 ml Methylenchlorid und 150 ml Methanol versetzte man portionenweise mit 20 ml dest. Wasser. Die resultierende klare, gelbe Lösung wurde bei Zimmertemperatur mit einem Überschuss von ozonhaltigem Sauerstoff (Ozongehalt, jodometrisch bestimmt: 1–1,5 Millimol O₃/l) ozonisiert. Die Lösung färbte sich zuerst rasch dunkelbraunrot, hellte sich dann aber im weiteren Verlaufe der Ozonisation allmählich wieder zu einem hellen Gelb auf.

Nach 3 Std. waren ca. 220 l Ozongemisch durch die Lösung gegerlt, was etwa dem Dreifachen der theoretisch benötigten Ozonmenge entsprochen haben dürfte. Zur Nachoxydation wurde die Reaktionslösung dann mit 10 ml 40-proz. H₂O₂ und 10 ml wasserfreier Ameisensäure versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen, wobei sich das Reaktionsgemisch stark dunkel färbte. Zur Zersetzung von überschüssiger Persäure und H₂O₂ gab man dann 1 g Palladium auf Aktivkohle (5% Pd) zu, liess ausreagieren, filtrierte ab, verdünnte mit 100 ml Wasser und dampfte im Rotationsverdampfer bei 30° auf ca. 50–70 ml ein. Darauf setzte man nochmals 50 ml Wasser zu und engte dann wieder ein. Der im Hochvakuum gut getrocknete dunkle, harzige Rückstand wurde in 200 ml 1N HCl aufgenommen und 4 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde die Lösung abgekühlt, durch Aktivkohle filtrierte und im Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Man erhielt so 4,0 g Rohprodukt, das zur Veresterung in 20 ml abs. Propanol suspendiert wurde, welches 3,7 g HCl gelöst enthält. Nach einstündigem Sieden der Suspension unter Rückfluss war fast alles in Lösung gegangen. Zur Aufarbeitung wurden das überschüssige HCl und das Propanol bei 30° vorsichtig abgesaugt und der Rückstand zwischen Äther und kalter an NaCl gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Anschliessend wurden die Ätherlösungen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels hinterblieben 3,2 g eines relativ dünnflüssigen, braunen Öls, welches an 100 g Silicagel chromatographiert wurde. Mit Benzol, welches 10% Aceton enthielt, konnten



optisch aktive Fraktionen eluiert werden, die im Dünnschichtchromatogramm an Silicagel- und Aluminiumoxid-Platten einen Fleck zeigten, dessen Rf-Wert mit dem des synthetischen D-(+)-N-Methylasparaginsäure-di-n-propylesters (XV) identisch war. Diese Fraktionen, insgesamt 330 mg, wurden vereinigt und im Hochvakuum im Kragenkölbchen destilliert. Bei 0,02 Torr und einer Ölbadtemperatur von 100° destillierten 150 mg (4% d.Th.) farbloses Öl, das sich in Dünnschichtchromatogrammen an Aluminiumoxid- und Silicagel-Platten als homogen erwies und die gleichen Rf-Werte zeigte wie das synthetische Vergleichsmaterial. $n_D^{22} = 1,4379$; $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = +12,6$, $[\alpha]_{546}^{20} = +13,5^\circ$, $[\alpha]_{438}^{20} = +21,0^\circ$, $[\alpha]_{405}^{20} = +25,7^\circ$ ($c = 1$ in Benzol). IR.-Spektrum in Methylchlorid und NMR.-Spektrum identisch mit den Spektren des synthetischen Vergleichsmaterials (siehe Figuren 1, 2 und 3).

$C_{11}H_{21}O_4N$	Ber. C 57,1	H 9,2	O 27,7	N 6,1%
	Gef. „ 56,8	„ 9,2	„ 28,4	„ 5,6%

DL-N-Methylasparaginsäure-di-methylester (VIII). 490 g (3,4 Mol) Maleinsäure-di-methylester (VII) versetzte man mit 1 l einer 3,4 M Lösung von Methylamin in abs. Methanol. Es trat dabei eine spontane Reaktion mit Erwärmung des Reaktionsgemisches auf ca. 60° ein. Zur Vervollständigung des Umsatzes wurde anschliessend noch 1 Std. unter Rückfluss zum gelinden Sieden erhitzt. Dann wurde der Methylalkohol im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhielt 514,1 g (86%) DL-N-Methylasparaginsäure-di-methylester (VIII) als farbloses, fast geruchloses Öl, Sdp. 60–61°/0,25 Torr, $n_D^{25} = 1,4380$.

$C_7H_{13}O_4N$	Ber. C 48,0	H 7,5	O 36,5	N 8,0%
	Gef. „ 47,6	„ 7,5	„ 36,4	„ 8,0%

DL-N-Methylasparaginsäure (IX). Die Lösung von 150 g (0,855 Mol) DL-N-Methylasparaginsäure-di-methylester (VIII) in 1 l Wasser erhitzte man 12 Std. unter Rückfluss zum Sieden. Dann wurde die Lösung im Rotationsverdampfer stark eingeeengt, wobei die DL-N-Methylasparaginsäure (IX) beim Abkühlen auskristallisierte. Man erhielt 56,8 g (45%) kristallwasserhaltige, bei ca. 125–132° schmelzende schiefe Prismen; nach Trocknung im Hochvakuum Smp. ca. 185° unter Zers.

$C_3H_9O_4N$	Ber. C 40,8	H 6,2	O 43,5	N 9,5%	Gef. C 41,0	H 6,4	O 43,2	N 9,6%
--------------	-------------	-------	--------	--------	-------------	-------	--------	--------

DL-N-Formyl-N-Methyl-asparaginsäure (X). Die Lösung von 50 g (0,34 Mol) DL-N-Methylasparaginsäure (IX) in 100 ml wasserfreier Ameisensäure hielt man 3 Std. unter Rückfluss am Sieden. Dann wurden die leichtflüchtigen Anteile des Gemisches im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand erneut in 100 ml Ameisensäure 2 Std. am Sieden gehalten. Nach erneutem Absaugen der Ameisensäure wurde der Rückstand wiederholt aus Methanol/Aceton umkristallisiert. Man erhielt so insgesamt 33,1 g (55%) drusige Kristalle vom Smp. 153–155° nach dem Trocknen im Hochvakuum (100°).

$C_6H_8O_5N$	Ber. C 41,1	H 5,2	O 45,7	N 8,0%	Gef. C 41,1	H 5,2	O 46,0	N 7,6%
--------------	-------------	-------	--------	--------	-------------	-------	--------	--------

Brucinsalz der D-N-Methyl-N-formyl-asparaginsäure (XI). 32,5 g (0,1855 Mol) DL-N-Methyl-N-formyl-asparaginsäure (X) wurden in 250 ml Methanol heiss gelöst und zu einer heissen Lösung von 146,5 g (0,371 Mol) Brucin in 250 ml Methanol gegeben, wobei sofort Kristallisation erfolgte. Man liess auf 20° abkühlen und nutschte ab. Der Niederschlag wurde in 3,5 l Methanol heiss gelöst und die Lösung langsam auf Zimmertemperatur abgekühlt: 104 g Kristalle, welche noch zweimal aus je 3 l Methanol umkristallisiert wurden. Man erhielt nach Trocknen im Hochvakuum 70 g rechteckige, stengelige Kristalle, Smp. 149–154°, $[\alpha]_D^{20} = -13,4^\circ$ ($c = 3$ in Wasser).

D-(–)-N-Methylasparaginsäure (XII). 69,5 g Brucinsalz der D-N-Methyl-N-formyl-asparaginsäure (XI) wurden mit 300 ml 1N Natronlauge versetzt und zur Entfernung des in Freiheit gesetzten Brucins dreimal mit Methylenechlorid extrahiert. Die wässrig/alkalische Lösung wurde dann, um das Natriumsalz der D-N-Methyl-N-formyl-asparaginsäure in die freie Säure XII zu überführen, durch eine mit 400 g (feucht gewogen) beschickte Ionenaustauscher-Säule von DOWEX-50W-X2 (H-Form) geschickt. Durch Eluation dieser Säule mit Wasser erhielt man nach dem Abdampfen des Wassers im Rotationsverdampfer 12,1 g D-N-Methyl-N-formyl-asparaginsäure (XII) als zähes, schlecht kristallisierendes Öl, welches direkt zur D-(–)-N-Methylasparaginsäure (XIII) oxydiert wurde.

Dazu wurde das Öl in 23,6 ml 30-proz. H_2O_2 und 23,6 ml Wasser gelöst und 2 Std. auf 60° erhitzt. Dann wurden die flüchtigen Bestandteile des Reaktionsgemisches am Vakuum schonend

abdestilliert und der Rückstand aus wenig Wasser und Äthanol zweimal umkristallisiert. Man erhielt nach Trocknen im Hochvakuum bei 100° 3,8 g reine D-(–)-N-Methylasparaginsäure (XIII), Smp. 192–194°, $[\alpha]_D^{20} = -14,0^\circ$ ($c = 2$ in Wasser).

$C_6H_9O_4N$ Ber. C 40,8 H 6,2 O 43,5 N 9,5% Gef. C 40,6 H 7,1 O 42,1 N 9,6%

D-(+)-N-Methylasparaginsäure-di-n-propylester (XV). 4,6 g (31,3 Millimol) D-(–)-N-Methylasparaginsäure (XIII) suspendierte man in 25 ml abs. n-Propanol, welches 4,6 g wasserfreies HCl gelöst enthielt, und erhitzte das Gemisch 1 Std. unter Rückfluss zum Sieden. Dann saugte man die leichtflüchtigen Bestandteile des Gemisches bei 30° vorsichtig ab und verteilte den Rückstand zwischen Natriumhydrogencarbonatlösung und Äther. Die ätherischen Lösungen wurden einmal mit ges. Kochsalzlösung nachgewaschen und dann mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 5,8 g Rohprodukt, welches, bei 0,02 Torr destilliert, eine zwischen 80° und 82° siedende Fraktion von 5,1 g (70%) reinem Ester XV ergab. Praktisch geruchloses, farbloses Öl, $n_D^{20} = 1,4375$, dünnschichtchromatographisch einheitlich; $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = +13,0^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = +14,5^\circ$, $[\alpha]_{436}^{20} = +24,5^\circ$, $[\alpha]_{405}^{20} = +30^\circ$ ($c = 1$ in Benzol). Das IR.-Spektrum, in Methylchloridlösung aufgenommen, war identisch mit dem entsprechenden Spektrum des Materials aus dem Ozonabbau, ebenso war das Kernresonanzspektrum des synthetischen Vergleichsmaterials, in $CDCl_3$ aufgenommen, identisch mit dem in Figur 3 dargestellten NMR.-Spektrum des Abbauproduktes.

$C_{11}H_{21}O_4N$ Ber. C 57,1 H 9,2 O 27,7 N 6,1% Gef. C 57,1 H 9,2 O 27,6 N 6,0%

D-(–)-N,N-Dimethylasparaginsäure (XIV). 1,0 g (6,8 Millimol) D-(–)-N-Methylasparaginsäure (XIII) in 25 ml Wasser versetzte man mit 4 ml 40-proz. wässriger Formaldehyd-Lösung und hydrierte mit 1 g vorhydriertem Palladium auf Aktivkohle (5% Pd) als Katalysator bei Zimmer-temperatur. Nach 3 Std. waren 150 ml Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung stehen blieb. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das kristalline Rohmaterial in wenig Wasser heiss gelöst, die Lösung vom Paraformaldehyd abfiltriert und mit Äthanol verdünnt, worauf bereits reine D-(–)-N,N-Dimethylasparaginsäure (XIV) in farblosen Nadeln auskristallisierte. Ausbeute (nach 24stündigem Trocknen im Hochvakuum bei 25°) 820 mg (75%); Smp. 183–184°; $[\alpha]_D^{20} = -15,2^\circ$ ($c = 1,35$ in Wasser).

$C_8H_{11}O_4N$ Ber. C 44,7 H 6,9 O 39,7 N 8,7% Gef. C 44,5 H 6,9 O 39,9 N 8,8%

Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. W. SCHÖNIGER) ausgeführt und die Spektren in unserer physikalisch-chemischen Abteilung (Leitung Dr. H. G. LEEEMANN) aufgenommen.

SUMMARY

The absolute configuration of natural lysergic acid was determined as (5*R*:8*R*) by ozonisation of 6-methyl-8-methylene-7-keto-ergolene and subsequent oxidation with performic acid to D-N-methyl-aspartic acid which was identified in the form of its di-n-propyl ester.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien,
SANDOZ AG., Basel