

Literatur

- 1 P. Messinger, *Pharmazie* 29, 172 (1974).
- 2 R. Fusco, S. Rossi und R. Vitali, *Rend. Ist. Lomb. Sci. Lett. Cl. Sci. Mat. Nat.* 94 A, 87 (1960); *C.A.* 55, 10386 a (1961).
- 3 P. Messinger und H. Greve, *Liebigs Ann. Chem.* 1977, 1457.
- 4 P. Messinger und R. v. Vietinghoff-Scheel, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 318, 806 (1985).
- 5 D. Harpp und J. Gleason, *Tetrahedron Lett.* 1969, 1447; R. Dodson, P. Hammen und R. Davies, *J. Org. Chem.* 36, 2693 (1971); D. Knittel, *Monatsh. Chem.* 113, 37 (1982); S. Braverman und Y. Duar, *J. Am. Chem. Soc.* 105, 1061 (1983); R. Liskamp et al., *J. Org. Chem.* 48, 2733 (1983) und dort zit. Lit.
- 6 E. Knott, *J. Chem. Soc.* 1947, 1190.

[Ph 961]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 815–821 (1985)

Synthese und Eigenschaften von 4-Alkoxy-5-imino-1,4-thiazinan-3-onen

Detlef Geffken* und Hans-Jürgen Kämpf

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig
Eingegangen am 4. Juni 1984

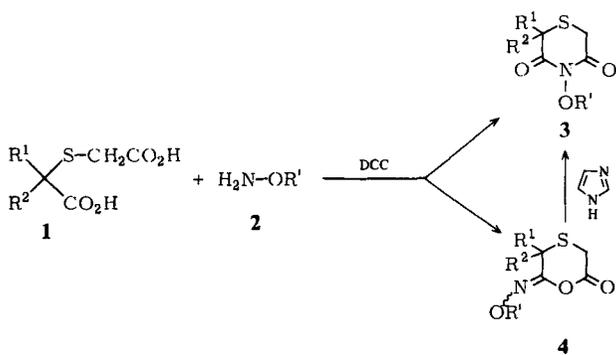
2-Cyanomethylthio-2,2-diphenylacetic acid (**5a**) reacts with alkoxyamines **2** and dicyclohexylcarbodiimide via the not isolated *N*-alkoxyamides **6a,b** to yield the 4-alkoxy-5-imino-1,4-thiazinan-3-ones **7a,b**. Reactions of the mono- and unsubstituted acids **5b,c** with **2a-c** afford primarily the *N*-alkoxyamides **6c-f**, which undergo cyclisation to **7Ac-f** in the presence of hydrogen chloride. Treatment of **7Ad,Af** with sodium carbonate leads to the unstable bases **7d,f**, which are converted to **8**

Synthesis and Properties of 4-Alkoxy-5-imino-1,4-thiazinan-3-ones

2-(Cyanomethylthio)-2,2-diphenylacetic acid (**5a**) reacts with alkoxyamines **2** and dicyclohexylcarbodiimide via the not isolated *N*-alkoxyamides **6a,b** to yield the 4-alkoxy-5-imino-1,4-thiazinan-3-ones **7a,b**. Reactions of the mono- and unsubstituted acids **5b,c** with **2a-c** afford primarily the *N*-alkoxyamides **6c-f**, which undergo cyclisation to **7Ac-f** in the presence of hydrogen chloride. Treatment of **7Ad,Af** with sodium carbonate leads to the unstable bases **7d,f**, which are converted to **8**

with isocyanates. During the hydrolysis of **7Ad** in hot ethanol, ring cleavage is observed leading to the diamide **9**, whereas **7Ab** is transformed under the same conditions to 4-benzyloxy-2,2-diphenyl-1,4-thiazinan-3,5-dione (**10**).

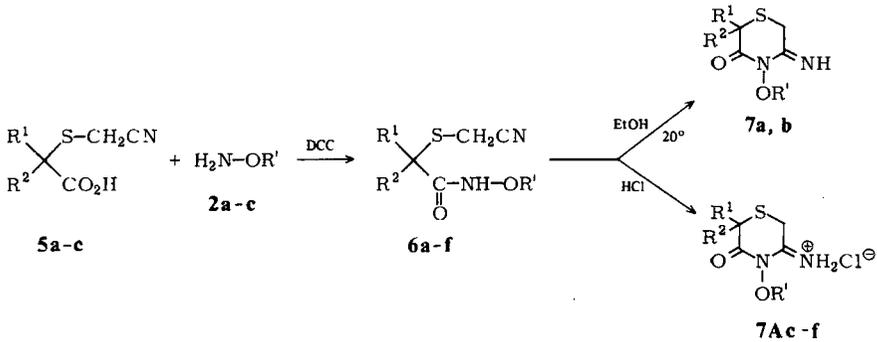
Wie in einer vorangegangenen Mitt. dargelegt¹⁾, verläuft die Cyclokondensation von Thiodiglycolsäuren **1** mit Alkoxyaminen **2** und Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zu den Heterocyclen **3** und/oder **4**, wobei letztere durch Imidazolkatalyse glatt in die Imide **3** umgelagert werden können.



In Fortführung unserer Studien an cyclischen Hydroxamsäuren haben wir nun versucht, durch Reaktion von 2-Cyanomethylthioessigsäuren **5a-c** mit den Alkoxyaminen **2a-c** und DCC die 4-Alkoxy-5-imino-1,4-thiazinan-3-one **7** zu erschließen, welche sowohl die Teilstruktur einer cyclischen Hydroxamsäure als auch eines Hydroxyamidins erkennen lassen.

Ließ man **5a,b** mit **2a,c** und äquimolaren Mengen DCC in THF reagieren, so fielen nach Abtrennung des Harnstoffs zunächst ölige Rückstände an, in denen nach den IR-Spektren die offenkettigen N-Alkoxyamide **6a,b** vorlagen. Sehr bald nach dem Lösen dieser Öle in Ethanol erschienen im IR jedoch zwei neue Banden bei 1640 und 1700 cm^{-1} , verbunden mit einer stetigen Abnahme der für **6** typischen Absorption bei 1650–1670 ($\text{C}=\text{O}$) und 2250 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), was auf die Cyclisierung zum gewünschten heterocyclischen System **7** hindeutete. Tatsächlich kristallisierten während des 18-stdg. Stehenlassens der Lösungen die Verbindungen **7a,b** als farblose Nadeln aus, und in den Mutterlaugen war nach Ablauf dieser Zeit kein **6** mehr IR-spektroskopisch auffindbar.

Unter gleichen Bedingungen zeigten dagegen die aus den Umsetzungen von **5b,c** in 66–82 proz. Ausbeute gebildeten Verbindungen **6c-f** kein Cyclisierungsbestreben. Versuche, die intramolekulare Addition der N-Alkoxyamidgruppierung an die Nitrilfunktion durch Basenkatalyse entsprechend^{2,3)} mit Ethanolat oder Triethylamin zu bewerkstelligen, blieben ebenfalls erfolglos; stets wurden die Edukte **6** unverändert zurückgewonnen. Durch Sättigung einer Lösung von **6c-f** in Dichlormethan/Ether mit Chlorwasserstoff ließ

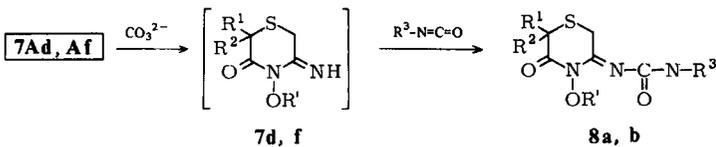


5	R ¹	R ²	2	R'	6	R ¹	R ²	R'	7
a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	a	CH ₃	a*	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	a
b	H	C ₆ H ₅	b	C ₂ H ₅	b*	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	b
c	H	H	c	CH ₂ C ₆ H ₅	c	H	C ₆ H ₅	CH ₃	Ac
					d	H	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	Ad
					e	H	H	C ₂ H ₅	Ae
					f	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	Af

* nur spektroskopisch nachgewiesen

sich jedoch der Ringschluß erzwingen. Die dergestalt resultierenden, kristallinen 4-Alkoxy-3-oxo-1,4-thiazinan-5-iminiumchloride **7Ac-f** erwiesen sich als beständige Verbindungen, nicht indessen ihre mittels Natriumcarbonat im Zweiphasensystem Wasser/Ether freigesetzten korrespondierenden Basen, welche als farblose Öle anfielen, sich aber schnell unter Braunfärbung zersetzten und auch durch Säulenchromatographie an Kieselgel nicht analysenrein erhältlich waren.

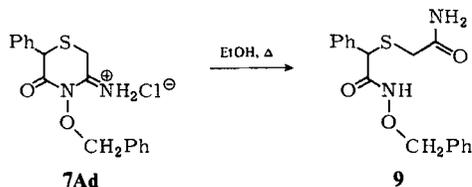
Das Ringgerüst bleibt indes intakt, wenn unmittelbar nach der Isolierung die Basizität des Iminostickstoffs durch Derivatisierung zum Harnstoffabkömmling **8** vermindert wird: so erhielt man in glatter Reaktion aus **7d** mit Tolylysocyanat und aus **7f** mit Methylisocyanat unter milden Bedingungen die kristallinen und beständigen Harnstoffderivate **8a,b**.



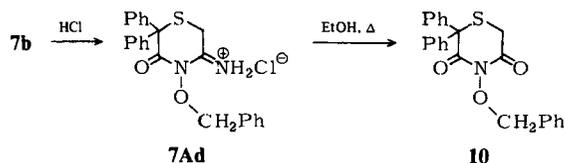
8	R ¹	R ²	R'	R ³
a	H	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	4-CH ₃ -C ₆ H ₅
b	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃

Eigenschaften und Reaktionen der 1,4-Thiazinanabkömmlinge 7

Im Gegensatz zu den unbeständigen Basen von **7Ac-f** blieben **7a,b** bei Lagerung unter Luftabschluß über einen Beobachtungszeitraum von 3 Monaten unverändert. Die größere Beständigkeit der 2,2-diphenylsubstituierten Thiazine **7a,b** findet auch in den Ergebnissen der Hydrolysen von **7Ad** und dem Hydrochlorid von **7b** (**7Ab**) einen überzeugenden Ausdruck: Erhitzte man eine ethanolische Lösung von **7Ad**, so gelangte man unter Öffnung der Imidfunktion zu dem Diamid **9**.



Unter gleichen Bedingungen reagierte dagegen das aus **7b** mit HCl in Ether bereitete **7Ab** unter Erhalt des Ringgerüsts in 90 proz. Ausbeute zu **10**.



Die Konstitution der dargestellten Verbindungen **7-10** folgt zweifelsfrei aus den elementaranalytischen und spektroskopischen Daten. Während die 5-Imino-1,4-thiazinanabkömmlinge **7a,b,d,f** im IR durch zwei Banden bei 1640 (C=N) und 1700 cm^{-1} (C=O) auffallen, beobachtet man für die Hydrochloride **7A**, analog zu Isoimidiumsalzen⁴⁾, eine deutliche hypochrome Verschiebung der (C=O)-Valenzschwingung zu 1745–1760 cm^{-1} . In den IR-Spektren der Harnstoffderivate **8a,b** erkennt man neben drei Absorptionen im Bereich zwischen 1625–1720 cm^{-1} eine scharfe (NH)-Valenzschwingung bei 3250–3320 cm^{-1} , und für das der Hydrolyse von **7ad** entstammende Diamid **9** findet man erwartungsgemäß drei (NH)-Absorptionen bei 3430, 3340 und 3230 cm^{-1} sowie zwei (C=O)-Banden bei 1690 und 1665 cm^{-1} . (¹H-NMR-Daten s. Exper. Teil).

Experimenteller Teil

IR: Pye Unicam SP 3–200, wenn nicht anders angegeben KBr. – ¹H-NMR: Varian EM 390, TMS inn. Stand.. – Schmp.: Mettler FP 61. – SC: Kieselgel (Silica) Woelm 100–200, Aktivität I, 30 x 1.5-cm-Säule.

Die Herstellung von **5b,c** erfolgte nach ^{5,6)} aus 2-Mercaptophenylessigsäure⁷⁾ bzw. Thioglycolsäure mit Chloracetonitril.

1) 2-Cyanomethylthio-2,2-diphenylessigsäure (**5a**)

Man löst 20 mmol Thiobenzilsäure⁸⁾ und 40 mmol Natriumhydroxid in 50 ml Wasser und versetzt unter Rühren mit 20 mmol Chloracetonitril. Nach 2h wird mit 20 ml Ethylacetat extrahiert und die wäßrige Phase mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Die Fällung wird mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Ethylacetat umkristallisiert. Ausb. 85 %. – Schmp. 179°. – IR: 2250 (C≡N), 1730 cm⁻¹ (C=O). C₁₆H₁₃NO₂S (283.4). Ber.: C 67.8 H 4.63 N 4.9 Gef.: C 67.6 H 4.65 N 4.8.

2) Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzungen der 2-Cyanomethylthioessigsäuren **5a–c** mit den Alkoxyaminen **2a–c**

Je 10 mmol **5** und **2** werden in 50 ml absol. THF gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 10 mmol DCC in 20 ml absol. THF versetzt. Nach 5h wird vom ausgefallenem Dicyclohexylharnstoff abgetrennt und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Die weitere Aufarbeitung der Rückstände erfolgt in der nachfolgend beschriebenen Weise.

a) Der Rückstand der Umsetzung von **5a** mit **2a** wird in 20 ml Ethanol gelöst. Nach 18stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. erhält man 1.9 g (61 %) *5-Imino-4-methoxy-2,2-diphenyl-1,4-thiazinan-3-on* (**7a**) als farblose Kristalle mit Schmp. 105°. IR: 1640 (C=N) und 1700 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.47 (s, CH₂-S), 3.87 (s, OCH₃), 7.33 (s, 10 arom. H), 8.03 (s, NH). C₁₇H₁₆N₂O₂S (312.4) Ber.: C 65.4 H 5.16 N 9.0 Gef.: C 65.2 H 5.28 N 9.0.

b) Der Rückstand der Umsetzung von **5a** mit **2c** wird wie unter 2a) beschrieben aufgearbeitet. Man erhält 1.8 g (47 %) *4-Benzylloxy-5-imino-2,2-diphenyl-1,4-thiazinan-3-on* (**7b**) als farblose Kristalle mit Schmp. 126°. – IR: 1640 (C=N) und 1700 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.45 (s, CH₂-S), 5.03 (s, NO-CH₂), 7.35 (s, 15 arom. H), 8.05 (s, NH). C₂₃H₂₀N₂O₂S (388.5) Ber.: C 71.1 H 5.19 N 7.2 Gef.: C 71.2 H 5.32 N 7.2.

c) Der Rückstand der Umsetzung von **5b** mit **2a** wird in Benzol unter Erwärmen gelöst. Nach mehrtägigem Stehenlassen bei Raumtemp. erhält man 1.93 g (82 %) *2-Cyanomethylthio-N-methoxy-2-phenylacetamid* (**6c**). – Schmp. 129° (Toluol). – IR: 2250 (C≡N) und 1660 cm⁻¹ (C=O). C₁₁H₁₂N₂O₂S (236.3) Ber.: C 55.9 H 5.12 N 11.9 S 13.6 Gef.: C 55.7 H 5.14 N 11.7 S 13.8. 5 mmol **6c** werden in 50 ml Dichlormethan/Ether (1+1) mit trockenem HCl 15 min behandelt. Den verschlossenen Kolben läßt man über Nacht stehen. Das kristalline Produkt wird mehrmals mit Ether gewaschen. Man erhält 1.2 g (88 %) *4-Methoxy-3-oxo-2-phenyl-1,4-thiazinan-5-iminiumchlorid* (**7Ac**) mit Schmp. 171° (Zers.). – IR: 1750 (C=O) und 1645 cm⁻¹ (C=N). C₁₁H₁₃ClN₂O₂S (272.8) Ber.: C 48.4 H 4.80 N 10.3 S 13.0 Gef.: C 48.1 H 4.77 N 10.1 S 13.2.

d) Der Rückstand der Umsetzung von **5b** mit **2c** wird chromatographiert. 100 ml Benzol-Eluat werden verworfen. Anschließend eluiert man mit 200 ml Ether/Dichlormethan (1 + 1), dampft i. Vak. ein und bringt den Rückstand durch Reiben mit einem Glasstab zur Kristallisation. Man erhält 2.06 g (66 %) *N-Benzylloxy-2-cyanomethylthio-2-phenylacetamid* (**6d**) mit Schmp. 115° (Ether/Dichlormethan). – IR: 2250 (C≡N) und 1670 cm⁻¹ (C=O). C₁₇H₁₆N₂O₂S (312.4) Ber.: C 65.4 H 5.16 N 9.0 Gef.: C 65.3 H 5.19 N 8.8.

5 mmol **6d** werden wie unter 2c) beschrieben mit HCl behandelt; man erhält *4-Benzylloxy-3-oxo-2-phenyl-1,4-thiazinan-5-iminiumchlorid* (**7Ad**) als farblose Kristallnadeln mit Schmp. 168° (Zers.). IR: 1760 (C=O) und 1645 cm⁻¹ (C=N). C₁₇H₁₇ClN₂O₂S (348.9) Ber.: C 58.5 H 4.91 N 8.0 S 10.2 Gef.: C 58.2 H 4.73 N 8.0 S 10.6.

e) Der Rückstand der Umsetzung von **5c** mit **2b** kristallisiert beim Verreiben mit etwas Ethanol. Man erhält 1.1 g (63 %) *2-Cyanomethylthio-N-ethoxyacetamid (6e)* mit Schmp. 105° (Ethanol/Ether). – IR: 2200 (C≡N) und 1655 cm⁻¹ (C=O). C₆H₁₀N₂O₂S (174.2) Ber.: C 41.4 H 5.79 N 16.1 Gef.: C 41.5 H 5.71 N 16.0.

5 mmol **6e** werden wie unter 2c) beschrieben mit HCl behandelt; man erhält 1.1 g (85 %) *4-Ethoxy-3-oxo-1,4-thiazinan-5-iminiumchlorid (7Ae)* mit Schmp. 178° (Zers.). – IR: 1745 (C=O) und 1625 cm⁻¹ (C=N). C₆H₁₁ClN₂O₂S (210.7) Ber.: C 34.2 H 5.26 N 13.3 S 15.2 Gef.: C 34.0 H 5.32 N 13.2 S 15.3.

f) Der Rückstand der Umsetzung von **5c** mit **2c** kristallisiert nach mehrtägigem Stehenlassen aus Ether. Man erhält 1.7 g (72 %) *N-Benzoyloxy-2-cyanomethylthioacetamid (6f)* mit Schmp. 58° (Ether). IR: 2250 (C≡N) und 1650 cm⁻¹ (C=O). C₁₁H₁₂N₂O₂S (236.3) Ber.: C 55.9 H 5.12 N 11.9 Gef.: C 55.7 H 5.23 N 11.8.

5 mmol **6f** werden wie unter 2c) beschrieben mit HCl behandelt; man erhält 1.2 g (88 %) *4-Benzoyloxy-5-oxo-1,4-thiazinan-5-iminiumchlorid (7Af)* mit Schmp. 158° (Zers.). – IR: 1750 (C=O) und 1660 cm⁻¹ (C=N). C₁₁H₁₃ClN₂O₂S (272.8) Ber.: C 48.4 H 4.80 N 10.3 S 11.8 Gef.: C 48.1 H 4.88 N 10.0 S 11.9.

3) *4-Benzoyloxy-5-(4-methylphenyl)carbamoylimino-2-phenyl-1,4-thiazinan-3-on (8a)*

4 mmol **7Ad** werden in 20 ml Wasser und 30 ml Ether mit 2 g Na₂CO₃ unter heftigem Rühren bis zur klaren Lösung behandelt. Nach 15 min trennt man die organische Phase ab, extrahiert die wäßrige Lösung nochmals mit 20 ml Ether, trocknet die vereinigten ether. Phasen über MgSO₄ und dampft i. Vak. ein. Man erhält 1.1 g *4-Benzoyloxy-5-imino-2-phenyl-1,4-thiazinan-3-on (7d)* als farbloses Öl, welches sich an der Luft braun verfärbt. – IR (Film): 3300 (NH), 1700 (C=O) und 1645 cm⁻¹ (C=N). Die Hälfte des erhaltenen Öles wird unmittelbar nach der Isolierung in 20 ml absol. Ether gelöst und mit 2 mmol 4-Tolylisocyanat versetzt. Nach 5 h wird das ausgefallene Produkt abgetrennt und mit kaltem Ether gewaschen. Man erhält 500 mg **8a** als farblose Kristalle mit Schmp. 128°. – IR: 3320 (NH), 1720 (C=O), 1655 (C=N) und 1625 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.35 (s, CH₃), 3.80 (s, CH₂-S), 4.73 (s, CH-S), 5.10 (s, NO-CH₂), 7.08–7.78 (m, 14 arom. H). C₂₅H₂₃N₃O₃S (445.5) Ber.: C 67.4 H 5.20 N 9.4 Gef.: C 67.1 H 5.02 N 9.3.

4) *4-Benzoyloxy-5-methylcarbamoylimino-1,4-thiazinan-3-on (8b)*

4 mmol **7Af** werden mit Carbonat entsprechend Vorschrift 3. behandelt. Es resultieren 0.75 g *4-Benzoyloxy-5-imino-1,4-thiazinan-3-on (7f)* als farbloses Öl, welches sich rasch braun verfärbt. IR (Film): 3300 (NH), 1705 (C=O), 1645 cm⁻¹ (C=N). Die Hälfte des Öles wird sofort in 20 ml absol. Ether gelöst und mit 2 mmol Methylisocyanat versetzt. Man läßt den verschlossenen Kolben 5 h bei Raumtemp. stehen, trennt vom ausgefallenen Produkt ab und wäscht mit kaltem Ether. Man erhält 300 mg **8b** als farblose Kristalle mit Schmp. 116° (Zers.). IR: 3320 (NH), 1700 (C=O), 1665–1630 cm⁻¹ (breit, C=N und C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.85 (d, NCH₃), 3.50 (s, CH₂S), 3.70 (s, CH₂S), 5.00 (s, NO-CH₂), 7.28–7.67 (m, 5 arom. H). C₁₃H₁₅N₃O₃S (293.3) Ber.: C 53.2 H 5.15 N 14.3 Gef.: C 53.4 H 5.19 N 14.1.

5) *N-Benzoyloxy-2-phenyl-2'-thiodiacetamid (9)*

200 mg **7Ad** werden in 20 ml Ethanol 2 h rückfließend erhitzt. Man dampft ein, verreibt den Rückstand mit wenig Chloroform und trennt das kristalline Produkt ab. Ausb. 66 %. – Schmp. 157° (Chloroform). – IR: 3430, 3340, 3230 (NH), 1690 und 1665 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = AB-Signal (δ_A = 3.67, δ_B = 3.46, J_{AB} = 15 Hz, CH₂-S), 3.34 (s, NH₂), 4.62 (s, CH-S), 4.75 (s, NO-CH₂), 7.30–7.55 (m, 10 arom. H), 11.54 (s, O-NH). C₁₇H₁₈N₂O₃S (330.4) Ber.: C 61.8 H 5.49 N 8.5 Gef.: C 61.4 H 5.44 N 8.2.

6) 4-Benzylloxy-3-oxo-2,2-diphenyl-1,4-thiazinan-5-iminiumchlorid (7Ab)

2 mmol **7b** werden in 20 ml absol. Ether suspendiert und unter Schütteln mit HCl behandelt. Nach 15 min trennt man das kristalline Produkt ab und wäscht mehrmals mit Ether. Ausb.: 90%. – Schmp. 142°. (Zers.). – IR: 1755 (C=O) und 1635 cm^{-1} (C=N). $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ (425.0) Ber.: C 65.0 H 4.98 N 6.6 Gef.: C 65.0 H 5.28 N 6.9.

7) 4-Benzylloxy-2,2-diphenyl-1,4-thiazinan-3,5-dion (10)

2 mmol **7Ab** werden in 20 ml Ethanol 2 h rückfließend erhitzt. Man engt anschließend i. Vak. ein und stellt zur Kristallisation in den Kühlschrank. Man erhält 0.73 g (93%) farblose Kristalle mit Schmp. 130° (Lit.¹⁾: 130°). – IR: 1730 und 1700 cm^{-1} (C=O).

Literatur

- 1 D. Geffken und H.-J. Kämpf, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 587 (1985).
- 2 G. Satzinger, Liebigs Ann. Chem. 1978, 473.
- 3 J. Petridou-Fischer und E. P. Papadopoulos, J. Heterocycl. Chem. 20, 1159 (1983).
- 4 G. V. Boyd und R. L. Monteil, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 1978, 1338.
- 5 R. M. DeMarinis, J. C. Boehm, G. L. Dunn, J. R. E. Hoover, J. V. Uri, J. R. Guarini, L. Phillips, P. Actor und J. A. Weisbach, J. Med. Chem. 20, 30 (1977).
- 6 G. Nannini, G. Molgora, G. Biasoli, P. Cozzi, F. Casabuona, G. Galli, D. Severino, L. Sala, C. Confalonieri, P. N. Giraldi, G. Vita, I. de Carneri, G. Meinardi, G. Monti und A. Bianchi, Arzneim.Forsch. 27, 343 (1977).
- 7 W. A. Bonner, J. Org. Chem. 33, 1831 (1968).
- 8 H. Becker und A. Bistrzycki, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 47, 3149 (1914).

[Ph 962]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 821–824 (1985)

Antineoplastika, 15. Mitt.¹⁾**Butyllderivate der 5-Aminomethylenbarbitursäure**)**

Alfred Kreuzberger*) und Elfriede Kreuzberger

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz,
und Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
Eingegangen am 4. Juni 1984

***) Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium der Universität Heidelberg, Mai 1984.