

1,6-Diazaphenanthrene aus 1,2-Dihydro-4,6-dimethyl-2-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäurediestern

Klaus Görlitzer* und Christian Heinrici¹⁾

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstraße 55, 3300 Braunschweig

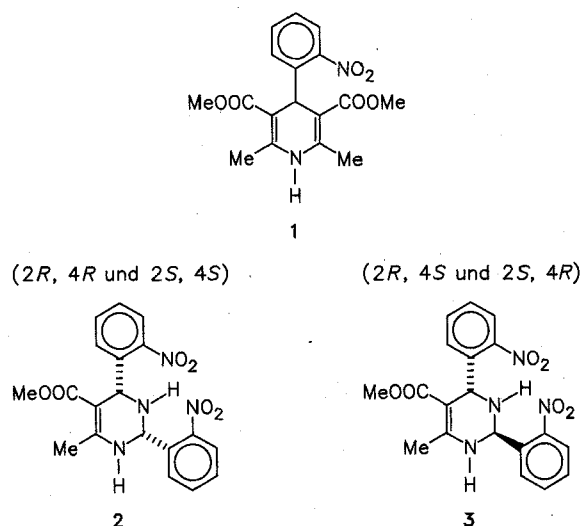
Eingegangen am 27. Januar 1987

Aus den 1,2-Dihydropyridinen **4** erhält man über die Nitropyridine **7** bei der Reduktion die cyclischen Hydroxamsäuren **8a, b**. Die Photoprodukte von **4**, die Nitrosopyridine **5**, die in fester Form als Dimere **6** vorliegen, cyclisieren mit HCl zu den 9-chlor-substituierten 1,6-Diazaphenanthrenen **8c, d**. Die Hydroxamsäuren **8** lassen sich mit PCl_3 zu den Lactamen **9** desoxygenieren.

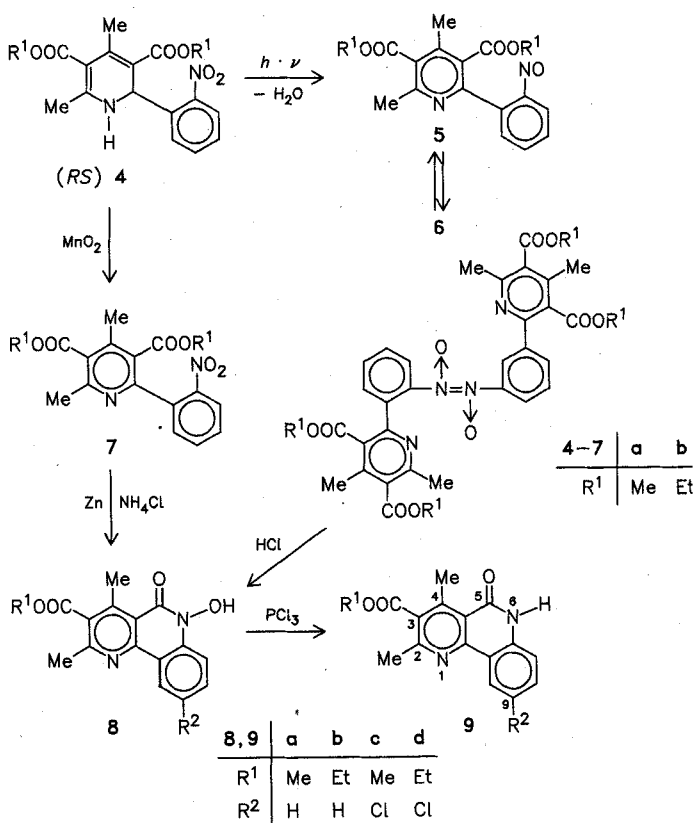
1,6-Diazaphenanthrenes from 1,2-Dihydro-4,6-dimethyl-2-(2-nitrophenyl)-pyridine-3,5-dicarboxylic Acid Esters

Reduction of the nitropyridines **7**, obtained from the 1,2-dihydropyridines **4**, yields the cyclic hydroxamic acids **8a, b**. The nitrosopyridines **5**, existing in the solid state as dimers **6**, which are formed by irradiation of **4**, cyclize with HCl to give the 9-chloro-substituted 1,6-diazaphenanthrenes **8c, d**. The hydroxamic acids **8** could be desoxygenated with PCl_3 to yield the lactames **9**.

Bei der Synthese des Calciumantagonisten Nifedipin (**1**) entstehen als Nebenprodukte die diastereomeren 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidine **2**²⁾ und **3**²⁾ sowie in Spuren das zum Nifedipin isomere 1,2-Dihydropyridin **4a**³⁾. **4a** ist nach einer von O'Callaghan⁴⁾ gefundenen Variante der Pyridin-Synthese nach Hantzsch jetzt auch im präparativen Maßstab zugänglich geworden. Den korrespondierenden bisher nicht beschriebenen Diethylester **4b** konnten wir inzwischen kristallin darstellen. In Analogie zur Synthese von 3,6-Diazaphenanthrenen⁵⁾ aus Nifedipin wird hier über die Bildung von 1,6-Diazaphenanthrenen aus den 1,2-Dihydropyridinen **4** berichtet.



Von Nifedipin ist bekannt⁶⁻¹⁰⁾, daß sehr leicht, und zwar schon bei Tageslicht, eine intramolekulare photochemische Redoxreaktion eintritt, die unter Eliminierung von Wasser zu einem Nitrosopyridin führt^{**}. **4** ist weniger lichtempfindlich. Im Sonnenlicht erhält man nach einigen Stunden eine grün-



lich-gelbe Lösung, aus der sich in kristalliner Form das gelbliche *trans*-Dimer **6** des Photolyseprodukts **5** isolieren läßt. **4** läßt sich mit aktiviertem Braunstein zum Pyridin **7** dehydrieren. Reduktion der Nitrogruppe von **7** mit Zink/ NH_4Cl führt zum Hydroxylamin, das spontan unter Aminolyse zur Hydroxamsäure **8a** bzw. **8b** cyclisiert. Behandlung von **6** mit konz. HCl oder Ausschütteln der Lösung von **5** in Chloroform mit Salzsäure¹¹⁾ führt zu den in 9-Position durch Chlor substituierten Benzo[*c*][2,5]naphthyridinen **8c** bzw. **8d**.

Die Hydroxamsäuren **8** lassen sich, vermutlich aus dem tautomeren N-Oxid, mit Phosphortrichlorid zu den Lactamen **9** desoxygenieren.

^{**} Zum Mechanismus der photochemischen Disproportionierung siehe Lit.^{7, 9)}.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linstrom-Gerät, unkorrt.; IR-Spektren: Pye Unicam SP 3-200; ¹H-NMR-Spektren: Bruker AM 400, J in Hz; MS: Finnigan MAT 8430; UV-Spektren: Pye Unicam SP 8-200; Elementaranalysen: Carlo Erba C-H-N-O-Elemental Analyser 1106, Inst. f. Pharm. Chem. d. TU Braunschweig; Zentrifugalschichtchromatographie (CLC): Chromatotron, Harrison Research, Palo Alto, California, USA; Kieselgel 60 PF₂₅₄ Merck, Gradientenelution mit Ethylacetat und n-Hexan.

1,2-Dihydro-4,6-dimethyl-2-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (4b)

Zu einer Lösung von 0.1 mol 2-Nitrobenzaldehyd und 0.2 mol Acetessigsäureethylester in 20 ml Eisessig gibt man nacheinander 44 ml 33proz. Ammoniak, 30 ml Eisessig und 60 ml Ethanol so hinzu, daß ein Sieden vermieden wird und rührt anschließend 1 d bei Raumtemp. Dann wird auf Eis gegossen und abgesaugt. Der Niederschlag wird 10 min mit 50 ml CHCl₃ digeriert; als Rückstand verbleiben 8.0 g 2/3-Ethylester. Der Chloroformauszug wird i. Vak. zur Trockne eingedampft und aus Et₂O/n-Hexan fraktioniert kristallisiert. Man erhält zunächst weitere 2.0 g 2/3-Ethylester, dann insgesamt 8.00 g (21 % d. Th.) **4b** als orangegelbe Kristalle vom Schmp. 93 °C. – IR (KBr): 1360; 1530 (NO₂); 1655; 1705 (CO); 3330 cm⁻¹ (NH). – UV (MeOH): λ max (log ε) = 204 (4.28), 282 (4.16), 352 nm (3.66). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.02 (t, 3-CH₂-CH₃, J = 7), 1.22 (t, 5-CH₂-CH₃, J = 7), 2.11 (s, 4-CH₃), 2.37 (s, 6-CH₃), 3.93 (mc, 3-CH₂), 4.10 (mc, 5-CH₂), 6.09 (d, H-2, ³J = 4.4), 7.53 (t, H-5', J = 7), 7.60 (d, H-6', J = 7), 7.71 (t, H-4', J = 7), 7.91 (d, H-3', J = 7), 8.33 (d, NH, ³J = 4.4). – MS: m/z = 374 (14 %, M⁺), 252 (100). – C₁₉H₂₂N₂O₆ (374.4) Ber. C 60.9 H 5.93 N 7.5 Gef. C 61.0 H 5.95 N 7.5.

4,6-Dimethyl-2-(2-nitrosophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (5a) und trans-Dimer (6a)

8 mmol **4a**⁴⁾ werden in 500 ml CHCl₃ gelöst und etwa 6 h direktem Sonnenlicht ausgesetzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird das grüne Öl mit Et₂O angerieben und abgesaugt. Man erhält 300 mg **8a**. Der Rückstand der etherischen Lösung wird durch CLC gereinigt. Ausb. 1.2 g (45 % d. Th.) grünes Öl (**5a**). **5a** wird in Et₂O gelöst, mit n-Hexan versetzt und 2 d bei -20 °C aufbewahrt. Fast farblose Kristalle (**6a**), die ab 80 °C unter Bildung von **5a** schmelzen. – **5a**: IR (CHCl₃): 1730 cm⁻¹ (CO). **6a**: IR (KBr): 1740 cm⁻¹ (CO). – UV (MeOH): λ max (log ε) = 204 (4.46), 276 (4.02), 313 nm (3.76). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.34 (s, 4-CH₃), 2.52 (s, 6-CH₃), 3.39 (s, 3-OCH₃), 3.97 (s, 5-OCH₃), 6.51 (d, H-6', J = 8), 7.60 (t, H-4', J = 8), 7.77 (d, H-3', J = 8), 7.96 (t, H-5', J = 8). – MS: m/z = 328 (62 %, M⁺), 252 (100). – C₃₄H₃₂N₄O₁₀ (656.7) Ber. C 62.2 H 4.92 N 8.5 Gef. C 62.3 H 4.91 N 8.5.

4,6-Dimethyl-2-(2-nitrosophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (5b) und trans-Dimer (6b)

Darstellung analog **5a/6a** aus **4b**. Ausb. 1.0 g (35 % d. Th.) grünes Öl (**5b**) bzw. fast farblose Kristalle (**6b**), die ab 60 °C unter Bildung von **5b** schmelzen. – IR (KBr): 1725 cm⁻¹ (CO). – UV (MeOH): λ max (log ε) = 205 (4.45), 278 (3.94), 310 nm (3.73). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.70 (t, 3-CH₂-CH₃, J = 7), 1.36 (t, 5-CH₂-CH₃, J = 7), 2.35 (s, 4-CH₃), 2.53 (s, 6-CH₃), 3.85 (q, 3-CH₂, J = 7), 4.45 (q, 5-CH₂, J = 7), 6.51 (d, H-6', J = 8), 7.61 (t, H-4', J = 8), 7.77 (d, H-3', J = 8), 7.96 (t, H-5', J = 8). – MS: m/z = 356 (18 %, M⁺), 238 (100). – C₃₈H₄₀N₄O₁₀ (712.8) Ber. C 64.0 H 5.67 N 7.9 Gef. C 64.0 H 5.72 N 8.0.

4,6-Dimethyl-2-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (7a)

5 mmol **4a**⁴⁾ in 150 ml Toluol gelöst, werden mit 2 g aktiviertem Braustein versetzt und 3 h unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert.

Der ölige Rückstand wird mit Et₂O angerieben und abgesaugt. Ausb. 1.5 g (81 % d. Th.). Farblose Kristalle, Schmp. 119 °C (EtOH). – IR (KBr): 1355; 1540 (NO₂); 1725; 1735 cm⁻¹ (CO). – UV (MeOH): λ max (log ε) = 206 (4.53), 260 (sh) cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.31 (s, 4-CH₃), 2.45 (s, 6-CH₃), 3.55 (3-OCH₃), 3.96 (s, 5-OCH₃), 7.46 (d, H-6', J = 8), 7.74 (t, H-4', J = 8), 7.82 (t, H-5', J = 8), 8.16 (d, H-3', J = 8). – MS: m/z = 344 (2 %, M⁺), 298 (100). – C₁₇H₁₆N₂O₆ (344.2) Ber. C 59.3 H 4.65 N 8.1 Gef. C 59.3 H 4.75 N 8.1.

4,6-Dimethyl-2-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (7b)

Darstellung analog **7a** aus **4b**. Ausb. 1.4 g (75 % d. Th.). Farblose Kristalle, Schmp. 76 °C (EtOH). – IR (KBr): 1365; 1525 (NO₂); 1725 cm⁻¹ (CO). – UV (MeOH): λ max (log ε) = 206 (4.57), 260 (sh) nm. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.86 (t, 3-CH₂-CH₃, J = 7), 1.36 (t, 5-CH₂-CH₃, J = 7), 2.23 (s, 4-CH₃), 2.47 (s, 6-CH₃), 4.01 (q, 3-CH₂, J = 7), 4.44 (q, 5-CH₂, J = 7), 7.47 (d, H-6', J = 8), 7.75 (t, H-4', J = 8), 7.83 (t, H-5', J = 8), 8.18 (d, H-3', J = 8). – MS: m/z = 372 (8 %, M⁺), 326 (100). – C₁₉H₂₀N₂O₆ (372.4) Ber. C 61.3 H 5.42 N 7.5 Gef. C 61.3 H 5.50 N 7.4.

5,6-Dihydro-2,4-dimethyl-6-hydroxy-5-oxo-benzolc[2,5]naphthyridin-3-carbonsäuremethylester (8a)

1 mmol **7a** wird mit 4 ml EtOH, 8 ml H₂O und 200 mg NH₄Cl versetzt. Nach der Zugabe von 120 mg Zinkstaub wird 2 h bei Raumtemp. gerührt. Man gießt auf Eis und saugt ab. Der Niederschlag wird mit wenig konz. HCl 5 min gerührt, abgesaugt und mit wenig EtOH gewaschen. Ausb. 160 mg (54 % d. Th.). Farblose Kristalle, Schmp. 194 °C (EtOH). – IR (KBr): 1640 (CONOH); 1730 (Ester); 3110 cm⁻¹ (OH). – UV (MeOH): λ max (log ε) = 207 (4.42), 235 (4.53), 273 (4.33), 335 nm (3.71). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.61 (s, 4-CH₃), 2.82 (s, 2-CH₃), 3.97 (s, OCH₃), 7.38 (mc, 1H, arom.), 7.73 (m, 2H, arom.), 8.73 (d, 1H, arom., J = 8), 11.4 (s, breit OH). – MS: m/z = 298 (74 %, M⁺), 281 (100). – C₁₆H₁₄N₂O₄ (298.3) Ber. C 64.5 H 4.69 N 9.4 Gef. C 64.5 H 4.80 N 9.3.

5,6-Dihydro-2,4-dimethyl-6-hydroxy-5-oxo-benzolc[2,5]naphthyridin-3-carbonsäureethylester (8b)

Darstellung analog **8a** aus **7b**. Ausb. 150 mg (48 % d. Th.). Farblose Kristalle, Schmp. 166 °C (EtOH). – IR (KBr): 1645 (CONOH), 1725 (Ester), 3200 cm⁻¹ (OH). – UV (MeOH): λ max (log ε) = 206 (4.51), 235 (4.62), 273 (4.41), 333 nm (3.80). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.38 (t, CH₂-CH₃, J = 7), 2.61 (s, 4-CH₃), 2.83 (s, 2-CH₃), 4.46 (q, CH₂, J = 7), 7.36 (mc, 1H, arom.), 7.72 (m, 2H, arom.), 8.70 (d, 1H, arom., J = 7), 11.38 (s, breit, OH). – MS: m/z = 312 (42 %, M⁺), 267 (100). – C₁₇H₁₆N₂O₄ (312.4) Ber. C 65.4 H 5.17 N 9.0 Gef. C 65.4 H 5.16 N 9.0.

9-Chlor-5,6-dihydro-2,4-dimethyl-6-hydroxy-5-oxo-benzolc[2,5]naphthyridin-3-carbonsäuremethylester (8c)

Methode A: 8 mmol **4a**⁴⁾ in 500 ml CHCl₃ gelöst, werden etwa 4–6 h dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt. Die grünlichgelbe Lösung wird dann 5mal mit 10 ml konz. HCl ausgeschüttet. Die salzsaure Phase wird mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und mit konz. NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt. Ausb. 0.95 g (35 % d. Th.).

Methode B: 2 mmol **6a** werden mit 20 ml konz. HCl versetzt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird mit 20 ml Wasser versetzt, mit konz. NaHCO₃-Lösung neutralisiert, und der Niederschlag wird abgesaugt. Ausb. 0.39 g (58 % d. Th.). Farblose Kristalle, Schmp. 210 °C (Zers.) (EtOH). – IR (KBr): 1635 (CONOH), 1735 (Ester), 3240 cm⁻¹ (OH). – UV (MeOH): λ max (log ε) = 211 (4.49), 238 (4.63), 273 (4.39), 343 nm (3.78). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.59 (s, 4-CH₃), 2.78 (s, 2-CH₃), 3.98 (s, OCH₃), 7.70 (mc, 2H, arom.), 8.56 (d, H-10, J = 2), 11.58 (s, breit, OH). – MS: m/z = 332 (86 %, M⁺), 315 (100). – C₁₆H₁₃ClN₂O₄ (332.6) Ber. C 57.8 H 3.91 N 8.4 Gef. C 57.7 H 3.92 N 8.3.

9-Chlor-5,6-dihydro-2,4-dimethyl-6-hydroxy-5-oxo-benzoc[[2,5]naphthyridin-3-carbonsäureethylester (8d)

Darstellung analog **8c** aus **4b** (Methode A), Ausb. 0.85 g (30 % d. Th.) und aus **6b** (Methode B), Ausb. 0.39 g (56 % d. Th.). Farblose Kristalle, Schmp. 199 °C (EtOH). – IR (KBr): 1635 (CONOH), 1725 (Ester), 3220 cm^{-1} (OH). – UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 211 (4.40), 238 (4.56), 273 (4.33), 344 nm (3.72). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1.38 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 7$), 2.59 (s, 4- CH_3), 2.79 (s, 2- CH_3), 4.46 (q, CH_2 , $J = 7.68$ (mc, 2 H, arom.), 8.54 (d, H-10, $J = 2$), 11.46 (s, OH). – MS: m/z = 346 (52 %, M^{+}), 301 (100). – $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (346.8) Ber. C 58.9 H 4.37 N 8.1 Gef. C 58.8 H 4.39 N 8.0.

5,6-Dihydro-2,4-dimethyl-5-oxo-benzoc[[2,5]naphthyridin-3-carbonsäuremethylester (9a)

1 mmol **8a**, in 30 ml CHCl_3 gelöst, wird mit 0.8 ml PCl_3 versetzt und 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf Eis gegossen und mit NaHCO_3 neutralisiert. Die org. Phase wird abgetrennt und noch einmal mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Die vereinigten CHCl_3 -Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert. Ausb. 84 % d. Th. Farblose Nadeln, Schmp. 240 °C (EtOH). – IR (KBr): 1665 (CONH), 1720 (Ester), 3180 cm^{-1} (NH). – UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 206 (4.48), 232 (4.67), 272 (4.38), 328 nm (4.41). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.60 (s, 4- CH_3), 2.78 (s, 2- CH_3), 3.96 (s, OCH_3), 7.27 (t, H-9, $J = 8$), 7.34 (d, H-7, $J = 8$), 7.58 (t, H-8, $J = 8$), 8.60 (d, H-10, $J = 8$), 11.48 (s, NH). – MS: m/z = 282 (100 %, M^{+}). – $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (282.3) Ber. C 68.1 H 5.01 N 9.9 Gef. C 67.7 H 5.10 N 9.7.

5,6-Dihydro-2,4-dimethyl-5-oxo-benzoc[[2,5]naphthyridin-3-carbonsäureethylester (9b)

Darstellung analog **9a** aus **8b**. Ausb. 78 % d. Th. – Farblose Nadeln, Schmp. 261 °C (EtOH). – IR (KBr): 1660 (CONH), 1720 (Ester), 3200 cm^{-1} (NH, breit). – UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 206 (4.46), 232 (4.59), 272 (4.29), 326 nm (3.83). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1.37 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 7$), 2.60 (s, 4- CH_3), 2.78 (s, 2- CH_3), 4.45 (q, CH_2 , $J = 7$), 7.26 (t, H-9, $J = 8$), 7.33 (d, H-7, $J = 8$), 7.57 (t, H-8, $J = 8$), 8.58 (d, H-10, $J = 8$), 11.74 (s, NH). – MS: m/z = 296 (86 %, M^{+}), 267 (100). – $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (296.4) Ber. C 68.9 H 5.41 N 9.5 Gef. C 68.7 H 5.51 N 9.4.

9-Chlor-5,6-dihydro-2,4-dimethyl-5-oxo-benzoc[[2,5]naphthyridin-3-carbonsäuremethylester (9c)

Darstellung analog **9a** aus **8c**. Ausb. 82 % d. Th. – Farblose Kristalle, Schmp. 278 °C (EtOH). – IR (KBr): 1660 (CONH), 1730 (Ester), 3180 cm^{-1} (NH). – UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 233 (4.37), 261 (4.59), 295 (4.28), 362 nm (3.72). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.59 (s, 4- CH_3), 2.76 (s, 2- CH_3), 3.96 (s, OCH_3), 7.34 (d, H-7, $^3J = 9$), 7.61 (dd, H-8, $^3J = 9$, $^4J = 2$), 8.50 (d, H-10, $^4J = 2$), 11.85 (s, NH). – MS: m/z = 316 (100 %, M^{+}). $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (316.8) Ber. C 60.7 H 4.15 N 8.9 Gef. C 60.6 H 4.22 N 8.8.

9-Chlor-5,6-dihydro-2,4-dimethyl-5-oxo-benzoc[[2,5]naphthyridin-3-carbonsäureethylester (9d)

Darstellung analog **9a** aus **8d**. Ausb. 40 % d. Th. – Farblose Kristalle, Schmp. 271 °C (EtOH). – IR (KBr): 1660 (CONH), 1730 (Ester), 3180 cm^{-1} (NH). – UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 234 (4.41), 261 (4.66), 298 (4.30), 363 nm (3.82). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1.36 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 7$), 2.61 (s, 4- CH_3), 2.77 (s, 2- CH_3), 4.44 (q, CH_2 , $J = 7$), 7.33 (d, H-7, $^3J = 9$), 7.61 (dd, H-8, $^3J = 9$, $^4J = 2$), 8.50 (d, H-10, $^4J = 2$), 11.83 (s, NH). – MS: m/z = 330 (76 %, M^{+}), 301 (100). – $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (330.8) Ber. C 61.7 H 4.58 N 8.5 Gef. C 61.5 H 4.66 N 8.3.

Literatur

- 1 Aus der geplanten Dissertation *Christian Heinrich*, TU Braunschweig.
- 2 K. Görlitzer und D. Buß, Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 938 (1981).
- 3 Persönliche Mitteilung von Dr. S. Goldmann, Bayer AG, Wuppertal.
- 4 C. N. O'Callaghan, J. Chem. Research (M), **1986**, 2901.
- 5 K. Görlitzer und D. Buß, Arch. Pharm. (Weinheim) **318**, 97 (1985).
- 6 L. E. Hinkel, E. E. Ayling und W. H. Morgan, J. Chem. Soc. **140**, 1835 (1931).
- 7 J. A. Berson und E. Brown, J. Am. Chem. Soc. **77**, 447 (1955).
- 8 K. Schloßmann, Arzneim. Forsch. **22**, 60 (1972).
- 9 Dissertation *R. Klimek*, Frankfurt/Main, 1978; K. Thoma und R. Klimek, Dtsch. Apoth. Ztg. **120**, 1967 (1980).
- 10 S. Ebel, K. Schütz und A. Hornitschek, Arzneim. Forsch. **28**, 2188 (1978).
- 11 K. Görlitzer und D. Buß, Arch. Pharm. (Weinheim) **318**, 106, (1985).

[Ph 445]