

Mechanismus der polarographischen Reduktion des Tranquilizers Uldazepam^{*)}

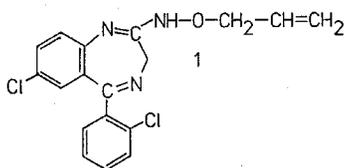
H. Oelschläger, M. M. Ellaithy und J. Volke^{**)}

Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Georg-Voigt-Str. 14, D-6000 Frankfurt a. M.

Eingegangen am 27. Mai 1987

Uldazepam (**1**) wird in 2 Stufen unter Verbrauch von 6 \ominus an der DME reduziert. Die positivere Stufe (Verbrauch von 2 \ominus) ist der Reduktion der $-N=CR$ -Bindung (4,5) zu **2** zuzuordnen, während die negativere Stufe (Verbrauch von 4 \ominus) einem gemischten Mechanismus entspricht, nämlich Spaltung der $-NH-O$ -Bindung mit nachfolgender Ringverengung des intermediär erhaltenen Cycloamidins **6** zu einem 3,4-Dihydrochinazolin **4**. Es ist dies der zweite Fall, daß bei einer Reduktion von 1,4-Benzodiazepinen an Hg-Elektroden eine Ringverengung zu 3,4-Dihydrochinazolinen beobachtet wird.

Uldazepam (**1**) ist ein von der Fa. Upjohn Co., Kalamazoo, USA, entwickeltes 1,4-Benzodiazepin, dessen Wirkprofil dem des Diazepam ähnelt⁽¹⁾. Wir haben vor kurzem mitgeteilt⁽²⁾, daß **1** an der Hg-Tropfelektrode (DME), abhängig vom pH-Wert, in 2 Stufen reduziert wird. In sauren Britton-Robinson-Puffern (BRP) ist die erste Stufe diffusionskontrolliert, mechanistisch und wegen der relativ positiven Lage des $E_{1/2}$ könnte die Aufnahme von 2 \ominus durch die Reduktion der $-N=CR$ -Bindung (4,5) bedingt sein. In der zweiten Stufe werden dagegen 4 \ominus , auch diffusionskontrolliert, aufgenommen. Beide Reduktionsstufen sind irreversibel.



Diese polarographischen Befunde wurden von uns zunächst dahingehend interpretiert, daß die im Acetatpuffer (pH 4.0) bei positiverem Potential (-0.73 V) auftretende Stufe auf die Reduktion der $-N=CR$ -Doppelbindung (4,5) zu **2** zurückzuführen ist, weil nach unseren vielfältigen Erfahrungen⁽³⁾ mit mehr als 25 1,4-Benzodiazepinen das $E_{1/2}$ der Azomethin-Reduktionsstufe unabhängig von der Molekülstruktur relativ lagekonstant ist (z. B. $E_{1/2}$ Diazepam -0.75 V, Acetatpuffer pH 4). Dagegen konnte der über den ganzen pH-Bereich auftretende Verbrauch von 4 Elektronen in der zweiten, um ca. 300–500 mV negativeren Stufe durch verschiedene sich überlappende Reduktionsvorgänge bedingt sein. Zur Diskussion (vgl. Abb. 1) standen die Reduk-

Mechanismus of the Polarographic Reduction of the Tranquilizer Uldazepam

1 is reduced at the DME with consumption of 6 \ominus in 2 steps. The more positive wave (consumption of 2 \ominus) is due to the reduction of the $-N=CR$ -bond (4,5) to **2** whilst the more negative wave (consumption of 4 \ominus) corresponds to a mixed mechanism. 2 \ominus are required for the reductive cleavage of the $-NH-O$ -bond and further 2 \ominus are necessary for the subsequent ring contraction of the intermediate cycloamidine **6** to a 3,4-dihydroquinazoline **4**. This is the second example of a ring contraction during the reduction of 1,4-benzodiazepines at Hg-electrodes.

tion der Allylseitenkette (Verbrauch 2 \ominus), die reduktive Spaltung der $-NH-O$ -Bindung (Verbrauch 2 \ominus) sowie eine Ringverengung unter Elimination eines Stickstoffderivats mit nachfolgender Bildung eines 3,4-Dihydrochinazolins (Verbrauch 2 \ominus).

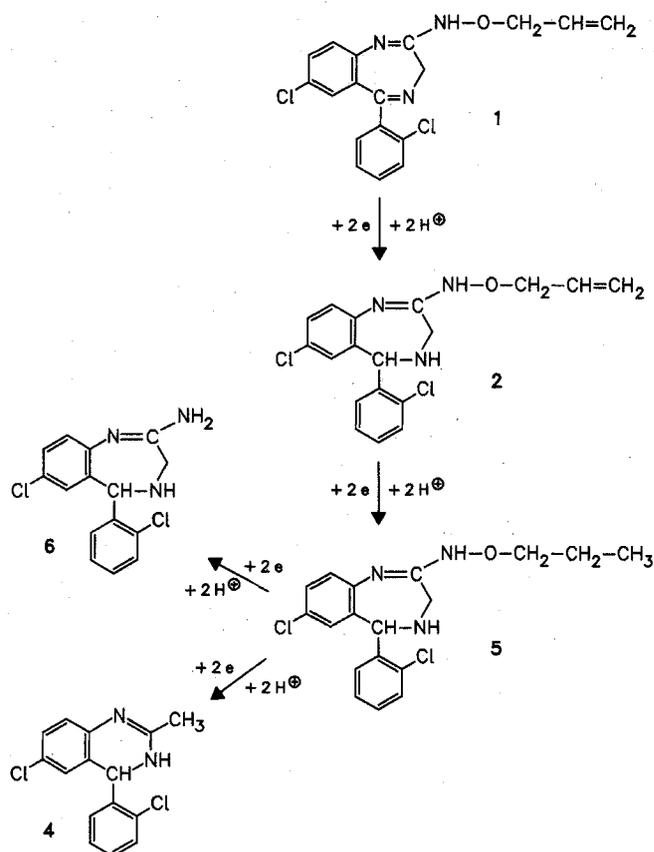


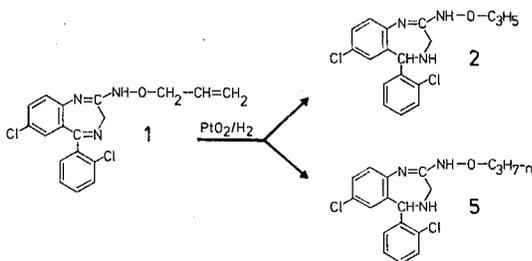
Abb. 1: Zunächst vermuteter Elektrodenmechanismus (DME) von Uldazepam.

^{*)} Herrn Dr. phil. Dr. h. c. techn. Dr. phil. nat. h. c. Leo Henryk Sternbach, New Jersey, anlässlich seiner Ehrenpromotion durch die Johann Wolfgang Goethe-Universität in Freundschaft gewidmet.

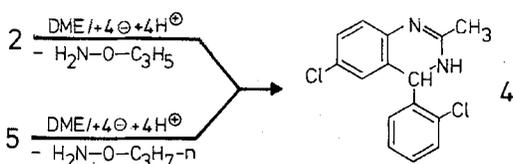
^{**)} Ständige Anschrift: J. Heyrovský-Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften, Prag, ČSSR

Diese Annahmen sind z. T. durch Literaturbefunde gestützt. Chlordiazepoxid, das unter Verbrauch von 6 Θ in 3 Stufen reduziert wird, erleidet in der negativsten Stufe unter Elimination von Methylamin eine Ringkontraktion zum 6-Chlor-2-methyl-4-phenyl-3,4-dihydrochinazolin⁴⁾. Spaltungen von N-O-Bindungen an der DME sind von *Lund*⁵⁾ bei Aminoximen und Hydroxamsäuren, bei Pyridinaldoximen von *Volke et al.*⁶⁾ und von *Volke, Volkova* und *Oelschläger*⁷⁾ bei Ethern des 1-Hydrobenzo [a]-1,2,3-triazols beobachtet worden. Die C=C-Doppelbindung ist erfahrungsgemäß an Hg-Elektroden nur bei einem sehr negativen Potential und meistens nur bei Konjugation mit einem weiteren π -System reduzierbar; so werden Acrylsäurenitrile⁸⁾ in nicht gepufferten Lösungsmittelgemischen bei ~ -2 V reduziert. Damit rückte die Möglichkeit der C=C-Reduktion in der Diskussion des Elektrodenmechanismus von **1** an den Rand der Wahrscheinlichkeit.

Zur Klärung der komplexen Problematik haben wir uns bemüht, durch Synthese möglicher Zwischenprodukte und Überprüfung des Verhaltens dieser Verbindungen an der DME den Reduktionsmechanismus von **1** zu beweisen. Wir versuchten zunächst, die -N=CR-Bindung (4,5) von **1** zu **2** katalytisch zu hydrieren. Bei der Reduktion an der DME hätte dann das erhaltene **2** nur noch die negativere 4-elektronige Stufe zeigen dürfen. Während uns seinerzeit mit PtO₂ in EtOH unter Normaldruck bei 20° die Hydrierung des Diazepam zu seiner 4,5-Dihydroverbindung in guter Ausbeute ohne Schwierigkeiten gelungen war⁹⁾, wurde überraschenderweise bei der Hydrierung von **1** statt 1 mol H₂ in 3 h die doppelte Menge aufgenommen. Die Geschwindigkeit der H₂-Aufnahme verlangsamte sich danach sehr beträchtlich. Die dc Analyse des Katalysatorfiltrats ergab ein Gemisch von **1** mit zwei neuen Substanzen, die sich nach Ausweis der Massenspektroskopie als das 4,5-Dihydroderivat **2** (M⁺ = m/z 362) und als 1-Tetrahydroderivat **5** (M⁺ = m/z 364) herausstellten.



Das Gemisch von **2** und **5** erwies sich als nicht trennbar. Die polarographische Untersuchung des Gemisches machte aber diese Strukturen sehr wahrscheinlich, weil die zweielektronige Stufe bei positiverem Potential nicht mehr beobachtet wurde, wohl aber eine vierelektronige Stufe bei negativerem Potential (BRP pH 4.0). Dieser Befund läßt nur die Interpre-



tation zu, daß an der DME aus **2** O-Allyl-hydroxylamin und aus **5** O-n-Propyl-hydroxylamin unter Ringverengung zum 3,4-Dihydrochinazolinderivat **4** abgespalten worden sind [vgl.⁴⁾].

Auch mit Pd-C (10 %) in EtOH trat keine selektive Reduktion der -N=CR-Bindung von **1** ein, wohl aber wurde in Übereinstimmung mit einem H₂-Verbrauch von ca. 3 mol eine Hydrogenolyse der Chloratome beobachtet. Die Cl-Ionen wurden durch Fällung mit Ag⁺ im salpetersauren Katalysatorfiltrat nachgewiesen.

Zu einem interessanten Produkt führte die Hydrierung von **1** mit Raney-Ni in EtOH unter Normaldruck bei 20°. Sie ergab nach Aufnahme von 2 mol H₂ unter Abspaltung von wahrscheinlich n-Propanol in 65%iger Ausbeute das bisher nicht bekannte Cycloamidin **7**, dessen Struktur durch EA, MS, IR- und NMR-Spektren gesichert wurde. Somit war über Ni sowohl die Allylgruppe hydriert als auch eine Hydrogenolyse der -NH-O-Bindung in der Seitenkette bewirkt worden, während die -N=CR-Bindung (4,5) nicht angegriffen worden war. Zu der gleichen Beobachtung über die Effektivität von Raney-Ni waren wir bereits früher beim Diazepam⁹⁾ und vor kurzem beim Metaclozepam¹⁰⁾ gekommen. Raney-Co war unter gleichen Bedingungen ineffektiv. Die Struktur von **7** konnte ferner durch eine polarographische Untersuchung bestätigt werden, denn sie ergab eine 2-elektronige Stufe bei positiverem und eine weitere 2-elektronige Stufe bei negativerem Potential (BRP pH 4.0: 1. Stufe bei -0.75 V, 2. Stufe bei -1.1 V). Aus der Lage des E_{1/2} der beiden Stufen kann sehr wahrscheinlich geschlossen werden, daß bei positiverem Potential die -N=CR-Bindung (4,5) reduziert wird, und daß bei negativerem Potential die zuerst von *Oelschläger* und *Hoffmann*⁴⁾ beobachtete Ringverengung von 4,5-Dihydrobenzodiazepinen mit Cycloamidinstruktur zu 3,4-Dihydrochinazolinen unter Elimination von substituierten Aminen eintritt. Somit käme dem Produkt die Formel **4** zu.

Der Versuch, **4** auch durch präparative Elektrolyse von **1** bei konstantem Potential (c.p.e) zu gewinnen, scheiterte, weil aufgrund des hohen, zur Lösung von **1** erforderlichen EtOH-Anteils bei nur ca. 10 % Wassergehalt im Katholyten keine ausreichende Stromdichte erzeugt werden konnte. Dagegen gelang es, **4** durch Reduktion von **7** bei konstantem Potential an einer gerührten Hg-Elektrode (Acetatpuffer pH 4.1) bei -1.5 bis -1.6 V in 75%iger Ausbeute zu synthetisieren. Seine Struktur wurde durch EA, MS sowie IR- und NMR-Spektren bewiesen. Außerdem konnte **4** mit K₃[Fe(CN)₆] zu 6-Chlor-4-(o-chlorphenyl)-2-methyl-chinazolin (**8**) oxidiert werden.

Die vorstehenden Ergebnisse gestatten nunmehr folgende zwingende Interpretation des Reduktionsvorganges an der DME und damit eine Entscheidung über den Ursprung der negativeren 4-elektronigen Stufe: In Acetatpuffer (pH 4.0) wird **1** unter Verbrauch von 2 Θ und 2 H⁺ bei -0.73 V zum 4,5-Dihydroderivat **2** reduziert, das dann bei -1.15 V unter Verbrauch von 2 \times 2 Θ und 4 H⁺ über **6** unter Ringverengung zum 3,4-Dihydrochinazolin **4** weiter reduziert wird.

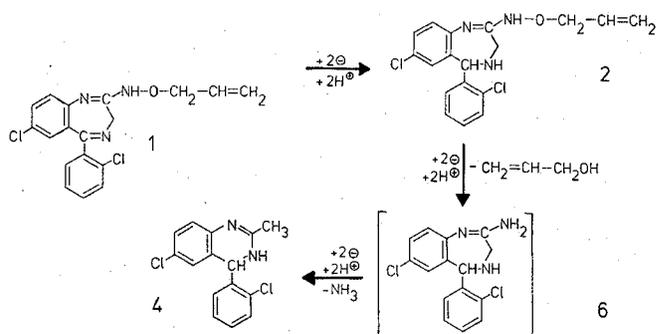
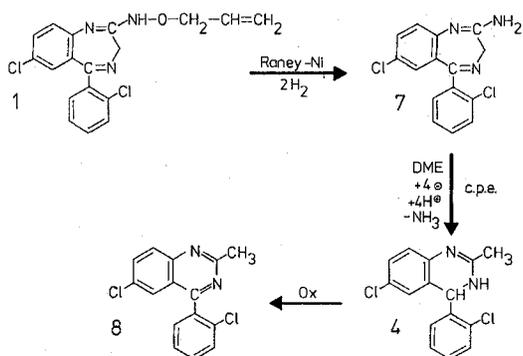
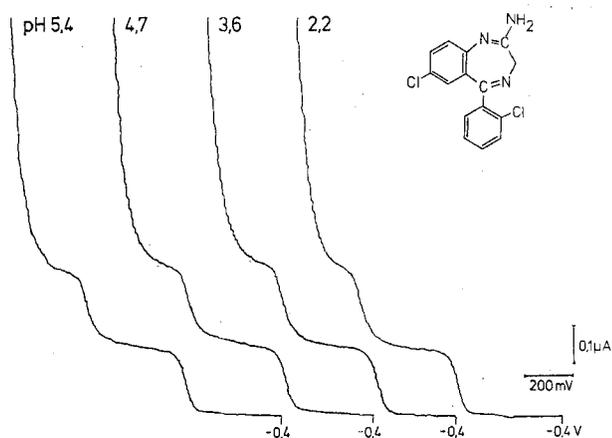


Abb. 3: Mechanismus der Reduktion von Uldazepam an der DME

Abb. 2: i-E-Kurven (DC_T) von 7

Dieser vierelektronige Schritt beinhaltet bei annähernd gleichem Potential die $2 \ominus$ erfordernde reduktive Spaltung der $-NH-O$ -Bindung und die $2 \ominus$ benötigende Ringverengung mit Amineliminierung, für die wir schon 1967 einen Mechanismus mit Hydridtransfer zur Diskussion gestellt haben⁴⁾, dem aber eine Alternative entgegengesetzt wurde¹¹⁾. Mit der Aufklärung dieses strittigen Mechanismus sind wir zur Zeit beschäftigt. Daß an der Elektrode keine Reduktion der Allylgruppe eintritt und andererseits die $-NH-O-CH_2-CH=CH_2$ -Kette zwischen N und O gespalten wird, geht einmal daraus hervor, daß wir durch Head-space-Analyse im Katholyten Allylalkohol nachweisen konnten. Ferner haben unsere Studien über das polarographische Verhalten von Hydroxylamin und seinem O-Ethyl-, O-Allyl- und O-n-Propyl-Derivat, die pH-abhängig unter Verbrauch von $2 \ominus$ und $2 H^+$ an der DME reduziert werden, die N-O-Spaltung bewiesen (vgl. auch¹²⁾). Somit ergibt sich ein grundsätzlicher Unterschied im Reaktionsablauf zwischen der elektrochemischen Reduktion von 1 und seiner katalytischen Hydrierung mit Raney-Ni in EtOH, die zu 7 führte. Offenkundig ist die Ringverengung zu 3,4-Dihydrochinazolinen unter Elimination von Aminen nur an der Hg-Kathode möglich. Ringverengungen von 1,4-Benzodiazepinen zu Chinazolin-Derivaten sind dagegen häufiger beobachtet worden, so z. B. bei thermolytischen Prozessen (GLC)¹³⁾ bzw. Biotransformationsreaktionen¹⁴⁾.

Einen Einblick in die Kinetik des Reaktionsverlaufes, der von 1 nach 4 führt, ermöglichte die dc Kontrolle der c.p.e. von 4,5 mg 1 in Acetatpuffer/EtOH (pH 4,6) bei $-1,25 V$ mit Hilfe der Referenzsubstanzen 2 und 3 (Gemisch) und 4. Nach ca. 40 min war die positivere Stufe im DC-Polarogramm verschwunden und nach 80 min wurde nur noch die Kurve der Grundlösung registriert. Im DC tauchen 2 und 6 bereits nach 10 min auf, 4 erscheint dagegen erst nach 50 min. Die zeitliche Reihenfolge beweist, daß sowohl die Reduktion der $-N=CR$ -Bindung (4,5) als auch die Spaltung der $-NH-O$ -Gruppe schnell erfolgen, während die Ringverengung zu 4 wesentlich langsamer eintritt.

Die vorstehenden Untersuchungen erweitern die 1967 am Chlordiazepoxid erstmalig gemachte Beobachtung der Ringverengung von 4,5-Dihydrobenzodiazepinen zu 3,4-Dihydrochinazolinen um 3 weitere Beispiele, bei denen im Reduktionsprozeß an Hg-Elektroden Ammoniak, Allylhydroxylamin und n-Propylhydroxylamin abgespalten werden. Die Beispiele beleuchten weiterhin, daß elektrochemische Reduktionen häufiger als gemeinhin angenommen wird zu anderen Produkten führen, als sie bei der katalytischen Hydrierung erhalten werden.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn-Bad Godesberg, und dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt a.M., für finanzielle Unterstützung. M. M. Ellaihy, Universität Kairo, Faculty of Pharmacy, Analytical Chemistry Department, ist der Alexander von Humboldt-Stiftung, Bonn-Bad Godesberg, für ein zweijähriges Forschungsstipendium im Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Frankfurt a.M. sehr verbunden.

Beschreibung der Versuche

1. Synthetischer Teil

1.1 Katalytische Hydrierung von 1 mit PtO_2

360 mg (10^{-3} mol) 1 wurden mit 70 mg PtO_2 in 50 ml EtOH unter Normaldruck bei Raumtemp. hydriert. Innerhalb von 2 h wurden $2 \cdot 10^{-3}$ mol H_2 verbraucht. Danach kam die H_2 -Aufnahme zum Stillstand. Die übliche Aufarbeitung ergab 250 mg farbloser Kristalle, die unter Sintern zwischen $110-112^\circ$ schmolzen. Die dc Untersuchung zeigte außer wenig 1 zwei neue Substanzen, deren Trennung durch präp. Schichtchromatographie nicht möglich war.

Die ms Untersuchung des Gemisches der beiden unbekannt Substanzen ergab Hinweise auf eine Mischung von 2 und 5 ($M^{+} = m/z$ 361 und $M^{+} = m/z$ 363). Daß die $-N=CR$ -Bindung hydriert worden war, ging aus dem Fortfall der positivere Stufe bei $-0,79 V$ im Acetatpuffer (pH 4,0) hervor.

1.2 Katalytische Hydrierung von 1 mit Raney-Ni zu 7

360 mg (10^{-3} mol) **1** wurden mit 700 mg Raney-Ni (2 % Pd), feucht gewogen, in 50 ml EtOH unter Normaldruck bei Raumtemp. hydriert. Die H_2 -Aufnahme von $2 \cdot 10^{-3}$ mol war in etwa 4 h beendet und die Hydrierung kam zum Stillstand. Die übliche Aufarbeitung ergab nach SC an Kieselgel mit Toluol-Dioxan-EtOH = 50+44+6 200 mg (66 % d. Th.), 2-Amino-7-chlor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin in Form farbloser Stäbchen vom Schmp. 215–217°. Etwas **1** war im Nachlauf enthalten.

IR (KBr): 3060 (NH_2), 2970, 1610 (NH def. in plane), 1455, 1385, 1330, 1305, 1260, 1125, 1055, 1030, 950, 855, 830, 790, 735, 700 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7–7.5 (m; 7 H arom.), 5.2 (s; NH_2 , austauschbar mit D_2O), 4.05 (s; 2H). – MS (90 eV) (^{35}Cl): m/z = 303 (44 %, M^+), 268 (100 %), 233 (52 %), 216 (12 %), 205 (20 %).

$C_{15}H_{11}Cl_2N_3$ (304.2) + $\frac{1}{2} H_2O$ Ber. C 57.5 H 3.86 Cl 22.6 N 13.4 Gef. C 57.7 H 3.68 Cl 24.1 N 13.4.

1.3 Elektrolyse von 7 zu 4 bei konstantem Potential (c.p.e)

180 mg ($5.9 \cdot 10^{-4}$ mol) **7** wurden in einer Mischung von 35 ml MeOH und 5 ml 1 M-Acetattuffer (pH 4) gelöst und bei –1.45 V unter N_2 der Elektrolyse unterworfen. Benutzt wurde ein Amel 463 (Multifunction Assembly). Dieses Gerät enthält neben dem Polarographen noch einen Potentiostaten für präparative Zwecke und einen elektronischen Stromintegrator, mit dessen Hilfe der Fortgang der Coulometrie verfolgt werden kann. Es wurde mit einem 3-Elektroden-System gearbeitet [gerührte großflächige Hg-Elektrode als Arbeitselektrode, Ag/AgCl-Elektrode als Referenz-Elektrode und ein Graphitstab als Hilfelektrode]. Während der Elektrolyse verlor die gelbe Färbung der Ausgangslösung laufend an Intensität. Es wurde so lange elektrolysiert, bis der Strom auf weniger als 1 mA abgesunken war.

Zur Aufarbeitung wurde der Katholyt i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit EtOH extrahiert. Dann wurde der Rückstand des ethanologischen Extraktes an einer Kieselgelsäule Merck (0.05–0.2 mm) mit Toluol-Dioxan-EtOH = 50+44+6 chromatographiert. Man erhielt 135 mg (78 % d. Th.) 6-Chlor-2-(o-chlorphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin als amorphe farblose Substanz vom Schmp. 212°. – IR (KBr): 3430 (NH), 3210 (NH), 2930 (CH_3), 1615 (NH def. in plane), 1585, 1520, 1475, 1445, 1410, 1345, 1295, 1270, 1220, 1180, 1120, 1030, 835, 750 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 6.7–7.5 (m; 7 H arom.), 6.1 (s; H), 3.4 (s; NH), 2.0 (s; CH_3). – MS (90 eV): m/z = 290 (26 %, M^+), 253 (12 %), 220 (12 %), 205 (37 %), 179 (100 %), 149 (32 %).

$C_{15}H_{12}Cl_2N_2$ (291) Ber. C 61.9 H 4.13 Cl 24.4 N 9.6 Gef. C 62.3 H 4.55 Cl 22.4 N 9.6.

1.4 Oxidation von 4 zu 8

50 mg ($1.7 \cdot 10^{-4}$ mol) **4** wurden in 1 ml Dioxan gelöst und 16 h bei 50° mit einer Lösung von 0.128 g $K_3[Fe(CN)_6]$ in 2.5 ml 7.5 proz. KOH oxidiert. Nach Abkühlen der Lösung auf 20 °C und Zugabe von 2.5 ml 33 proz. KOH wurde die Lösung mit Ether extrahiert. Den Rückstand der etherischen Ausschüttelung brachte man durch Behandeln mit Petrolether zur Kristallisation: 35 mg (70 % d. Th.) 6-Chlor-4-(o-chlorphenyl)-2-methylchinazolin als farblose Kristalle vom Schmp. 105–107°. – IR (KBr): 2960, 2920 (CH_3), 2860, 1600, 1550, 1470, 1425, 1390, 1330, 1300, 1260,

1080, 1060, 1030, 835, 800, 760, 725 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.4–8.1 (m; 7 H arom.), 2,9 (s, CH_3). – MS (90 eV): m/z = 288 (50 %, M^+), 253 (100 %), 219 (15 %), 177 (25 %), 151 (28 %), 110 (39 %).

2. Analytische Versuche

2.1 DC-Polarographie

Die DCP-Untersuchungen wurden mit einem Polarecord E 261, Metrohm, Herisau/Schweiz, ausgeführt. Die Instrumentation bestand aus einem 2-Elektroden-System (Arbeits-Elektrode DME, Referenz-Elektrode Ag/AgCl).

Die zu untersuchenden Lösungen wurden aus einer mit DMF hergestellten Stammlösung bereitet. Das DMF war vorher sc^{15} gereinigt worden. Uldazepam wurde von der Firma Upjohn, Kalamazoo/USA, zur Verfügung gestellt.

2.2 Spektroskopische Prüfungen

IR-Spektroskopie: Perkin-Elmer 299; MS: Varian MAT 212; NMR: Bruker WH 90.

Literatur

- 1 T. M. Itil, J. Marasa, A. Bigelow und B. Saletu, *Curr. Ther. Res.* **16**, 642 (1974).
- 2 H. Oelschläger und M. M. Ellaithy, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 80 (1987).
- 3 H. Oelschläger, *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* **10**, 25 (1983). A section of *J. Electroanal. Chem. and constituting Vol. 155* (1983).
- 4 H. Oelschläger und H. Hoffmann, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **300**, 817 (1967).
- 5 H. Lund, *Acta Chem. Scand.* **13**, 249 (1959).
- 6 J. Volke, R. Kubiček und F. Santavý, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **25**, 871 (1960).
- 7 J. Volke, V. Volkeová und H. Oelschläger, *Electroanal. Acta* **25**, 1177 (1980).
- 8 N. Yamazaki, I. Tanaka, und S. Nakahama, *J. Macromol. Sci., Part A, Chem.* **2**, 1121 (1968); *C. A.* **70**, 4663m (1969).
- 9 H. Oelschläger, J. Volke und E. Kurek, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **297**, 431 (1964).
- 10 H. Oelschläger und M. M. Ellaithy, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 711 (1987).
- 11 H. Lund, *Symposium on the Synthetic and Mechanistic Aspects of Electroorganic Chemistry*, Durham, N. C., Oktober 1968, *Preprints of Papers*, p. 197; H. Lund in *Organic Electrochemistry* Ed. M. M. Baizer, p. 580, Marcel Dekker, Inc. New York 1973.
- 12 Z. Vodrážka, *Chem. Listy* **45**, 293 (1951); *C. A.* **46**, 1392c (1952).
- 13 J. Rieder und G. Rentsch, *Arzneim.-Forsch.* **18**, 1545 (1968).
- 14 C. V. Puglisi, J. A. F. de Silva und A. S. Leon, *J. Chromatogr.* **118**, 371 (1976).
- 15 H. Oelschläger, H.-P. Oehr und C. T. Lim, *Pharm. Acta Helv.* **48**, 662 (1973).

[PH 366]