

Received: June 30, 1977

SYNTHESE TRIFLUORMETHYL-SUBSTITUIERTER 6H-1,3,5-OXATHIAZINE [1]

K. BURGER und R. OTTLINGER

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität
Arcisstraße 21, D-8000 München (Germany)

ZUSAMMENFASSUNG

Trapping reactions of N-(perfluoroisopropylidene)thiocarb-oxamides II — which are in a thermally mobile equilibrium with 2H-1,3-thiazetes I — with carbonyl compounds (aldehydes, ketones and diphenylketene) yield 6,6-bis(trifluoromethyl)-6H-1,3,5-oxathiazines III and IV. 2,2-Bis(trifluoromethyl)-6H-1,3,5-oxathiazines VI are formed on reaction of N-hydroxymethyl thiocarboxamides V with hexafluoroacetone followed by elimination of water. I.r., ^1H n.m.r., and ^{19}F n.m.r. spectra of the new compounds are described.

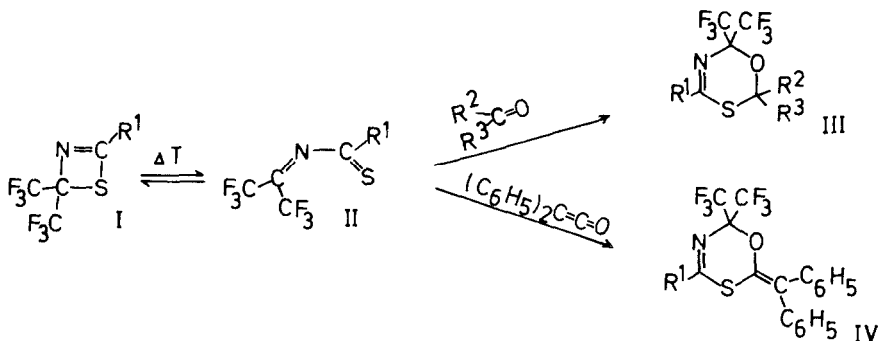
EINLEITUNG

Das 6H-1,3,5-Oxathiazin-System wurde vor kurzer Zeit erstmals beschrieben [1-4]. Im Rahmen unserer Untersuchungen über Schwefelheterocyclen [1] berichten wir nachfolgend über einfache Synthesewege für trifluormethyl-substituierte 6H-1,3,5-Oxathiazine.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

2,2-Bis(trifluormethyl)-2H-1,3-thiazete I stehen bei erhöhter Temperatur in einem valenztautomeren Gleichgewicht mit N-(Perfluoroisopropyliden)thiocarbonsäureamiden II [5]. Wir fanden, daß die auf diesem Wege zugänglichen Hetero-1,3-diene II Carbonylverbindungen wie Aldehyde, Ketone und Diphenylketen

im Temperaturbereich von 120-140 °C (Bad) glatt unter Bildung von [1:1]-Addukten aufnehmen.



Die Konstitution der erhaltenen Produkte im Sinne der Formeln III und IV kann anhand der Massenspektren abgeleitet werden. Die dominierend auftretende Retroreaktion $[M - R^2R^3CO]^+$ legt bereits die Struktur eines Diels-Alder-Addukts nahe [6-8]. Weitere strukturbeweisende Fragmentationen sind: M^+ , $[M - R^2R^3CO, - F]^+$, $[M - R^2R^3CO, - CF_3]^+$, $[(CF_3)_2CN=CR^1]^+$, $[(CF_3)_2CN=CR^1 - F]^+$, $[(CF_3)_2CN=CR^1 - CF_3]^+$, R^1CN^+ , R^1CS^+ , $R^2R^3CS^+$, $R^2R^3CO^+$, CF_3CS^+ . Die so ermittelte Orientierung des Dienophils bezüglich des Hetero-1,3-diens II wird durch die Ergebnisse der ¹H- und ¹⁹F-NMR-Spektroskopie bestätigt. So zeigen die ¹H-NMR-Spektren der Acetonaddukte III j-1 (Tab. 1) für die beiden magnetisch äquivalenten Methylgruppen ebenso ein scharfes Singulett wie die ¹⁹F-NMR-Spektren für die beiden Trifluormethylgruppen. Dieser Befund und die Werte der chemischen Verschiebung für die Signale der Trifluormethylgruppen stehen im Einklang mit der vorgeschlagenen Struktur. Im Falle der umgekehrten Orientierung des Dienophils bezüglich II — hierbei kämen die Methyl- und Trifluormethylgruppen an vicinalen Kohlenstoffatomen zu stehen — sollte eine ⁵J_{HF}-Kopplung zu erkennen sein. Die Struktur der Diphenylketenaddukte IV ist durch eine IR-Absorption bei 1625-1619 cm⁻¹, die wir der exocyclischen C=C-Doppelbindung zuordnen, sowie durch die Daten der ¹³C-NMR-Spektroskopie [9] zusätzlich abgesichert.

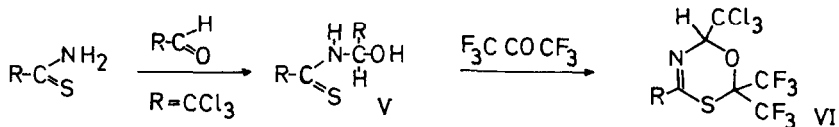
Die Cycloaddition von Bis(trifluormethyl)keten an N-(Perfluorisopropyliden)benzamid erfolgt ebenfalls an die C=O-Doppelbindung mit gleicher Regiochemie [10], dagegen soll Ketene mit der C=C-Doppelbindung angelagert werden [11].

Tabelle 1. ^1H - und ^{19}F -NMR-Daten der Verbindungen III und IV

Nr.	R ¹	R ²	R ³	CF ₃ -Gruppen	
IIIa	C ₆ H ₅ ^{a)}	C ₆ H ₅	H		
		7.13-7.47(m) 8H	6.05(s) 1H	-1.1(q,9) 3F	
		7.67-7.91(m) 2H		-2.7(q,9) 3F	
IIIb	p-CH ₃ C ₆ H ₄ ^{a)}	C ₆ H ₅	H		
		2.34(s) 3H	7.16-7.43(m) 5H	6.02(s) 1H	-1.1(q,9) 3F
		6.90-7.15(m) 2H			-2.6(q,9) 3F
		7.54-7.79(m) 2H			
IIIc	p-ClC ₆ H ₄ ^{a)}	C ₆ H ₅	H		
		7.08-7.33(m) 2H	7.17-7.42(m) 5H	6.03(s) 1H	-1.2(q,9) 3F
		7.59-7.84(m) 2H			-2.7(q,9) 3F
IIIId	C ₆ H ₅ ^{b)}	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	H		
		7.88-8.15(m) 2H	3.76(s) 3H	6.20(s) 1H	-0.9(q,9) 3F
			6.81-7.10(m) 2H		-2.5(q,9) 3F
			7.31-7.64(m) 5H		
IIIe	p-CH ₃ C ₆ H ₄ ^{b)}	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	H		
		2.36(s) 3H	3.77(s) 3H	6.18(s) 1H	-0.8(q,9) 3F
			6.81-7.61(m) 6H		-2.3(q,9) 3F
			7.79-8.05(m) 2H		
IIIIf	p-ClC ₆ H ₄ ^{b)}	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	H		
			3.79(s) 3H	6.19(s) 1H	-0.9(q,9) 3F
			6.82-7.11(m) 2H		-2.5(q,9) 3F
			7.29-7.62(m) 4H		
		7.80-8.08(m) 2H			
IIIg	C ₆ H ₅ ^{b)}	m-NO ₂ C ₆ H ₄	H		
		7.20-8.29(m) 9H	6.23(s) 1H	-1.1(q,9) 3F	
				-2.4(q,9) 3F	
IIIh	p-CH ₃ C ₆ H ₄ ^{b)}	m-NO ₂ C ₆ H ₄	H		
		2.37(s) 3H	7.00-8.28(m) 8H	6.21(s) 1H	-1.0(q,9) 3F
					-2.3(q,9) 3F
IIIi	p-ClC ₆ H ₄ ^{b)}	m-NO ₂ C ₆ H ₄	H		
		7.18-8.30(m) 8H	6.24(s) 1H	-1.1(q,9) 3F	
				-2.5(q,9) 3F	

Nr.	R ¹	R ²	R ³	CF ₃ -Gruppen
IIIj	C ₆ H ₅ ^{a)} 7.34-7.67(m) 3H 7.88-8.17(m) 2H	CH ₃	CH ₃ 1.76(s) 6H	-1.3(s) 6F
IIIk	p-CH ₃ C ₆ H ₄ ^{a)} 2.39(s) 3H 7.11-7.40(m) 2H 7.79-8.08(m) 2H	CH ₃	CH ₃ 1.74 (s) 6H	-1.2(s) 6F
IIIl	p-ClC ₆ H ₄ ^{a)} 7.35-7.62(m) 2H 7.86-8.12(m) 2H	CH ₃	CH ₃ 1.78(s) 6H	-1.4(s) 6F
III m	C ₆ H ₅ ^{a)} 7.23-7.65(m) 3H 7.87-8.17(m) 2H		-(CH ₂) ₅ - 1.20-2.22(m) 10H	-1.1(s) 6F
III n	p-CH ₃ C ₆ H ₄ ^{a)} 2.39(s) 3H 7.09-7.39(m) 2H 7.78-8.07(m) 2H		-(CH ₂) ₅ - 1.17-2.21(m) 10H	-1.1(s) 6F
III o	p-ClC ₆ H ₄ ^{a)} 7.30-7.60(m) 2H 7.83-8.11(m) 2H		-(CH ₂) ₅ - 1.27-2.23(m) 10H	-1.2(s) 6F
	R ¹		=C(C ₆ H ₅) ₂	CF ₃ -Gruppen
IVa	C ₆ H ₅ ^{a)} 6.90-7.33(m) 13H 7.46-7.72(m) 2H			-1.7(s) 6F
IVb	p-CH ₃ C ₆ H ₄ ^{a)} 2.35(s) 3H 7.01-7.53(m) 12H 7.59-7.84(m) 2H			-1.6(s) 6F
IVc	p-ClC ₆ H ₄ ^{a)} 7.15-7.63(m) 12H 7.71-7.98(m) 2H			-1.6(s) 6F

6H-1,3,5-Oxathiazine VI, die in Position 2 mit Trifluormethylgruppen bestückt sind, können durch Umsetzung von N-Hydroxymethyl-thiocarbonylamiden V [12] mit Hexafluoracetone und nachfolgende Wassereliminierung mittels Trifluoressigsäureanhydrid/Pyridin gewonnen werden.



Die massenspektrometrischen Daten erlauben auch hier die zweifelsfreie Strukturzuordnung. Charakteristische Fragmentationen sind: M^+ , $[\text{M} - \text{CCl}_3]^+$, $[\text{M} - (\text{CF}_3)_2\text{CO}]^+$, $[\text{M} - (\text{CF}_3)_2\text{CO} - \text{S}]^+$, $[\text{M} - (\text{CF}_3)_2\text{CO} - \text{Cl}]^+$, $[\text{M} - (\text{CF}_3)_2\text{CO} - 2\text{Cl}]^+$, $[\text{M} - (\text{CF}_3)_2\text{CO} - 3\text{Cl}]^+$, $\text{RC}=\text{N}-\text{CH}=\text{CCl}_2^+$, $(\text{CF}_3)_2\text{CS}^+$, $(\text{CF}_3)_2\text{CO}^+$, $\text{CF}_3\text{COCF}_2^+$, RCS^+ , RCNH^+ , RCN^+ , CF_3CS^+ , CF_3CO^+ , R^+ , CF_3^+ . Die Platzierung der Trifluormethylgruppen an C-(2) verursacht eine kurzweilige Verschiebung der $\nu\text{C}=\text{N}$ -Absorption nach 1625-1620 cm^{-1} .

EXPERIMENTELLER TEIL

Die angegebenen Schmp. sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem Gerät Perkin-Elmer-Infracord, die ^1H -NMR-Spektren mit einem Varian-Gerät A 60 in CCl_4^{a} bzw. CDCl_3^{b} (TMS als innerer Standard), die ^{19}F -NMR-Spektren mit einem Jeol-Gerät C 60 HL in CCl_4^{a} bzw. in CHCl_3^{b} (Trifluoressigsäure als äußerer Standard), die Massenspektren mit einem Gerät MS 9 von AEI (Elektronenenergie 70 eV) aufgenommen.

6,6-Bis(trifluormethyl)-6H-1,3,5-oxathiazine III und IV, (allgemeine Arbeitsvorschrift): 10 mmol 2H-1,3-Thiazet I [1] und 12 mmol der Carbonylverbindung werden 12-36 h in wasserfreiem Xylol auf 120-140 °C (Bad) erhitzt. Der Fortgang der Reaktion wird ^{19}F -NMR-spektroskopisch verfolgt. Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. zurückbleibende Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Säulenmaterial: Kiesel-

gel; Elutionsmittel: Tetrachlorkohlenstoff bzw. Chloroform) gereinigt und anschließend destilliert bzw. aus Methanol, wenn nicht anders vermerkt, umkristallisiert. Daten in Tabelle 2.

N-(2,2,2-Trichlor-1-hydroxy-ethyl)-carbonsäurethioamide V, (allgemeine Arbeitsvorschrift): Die Suspension eines Carbonsäurethioamids in Methylenchlorid wird unter Rühren mit einem Überschuß an Chloral versetzt. Nach 10 h wird auf -30°C abgekühlt, dabei fallen die Produkte V kristallin an. Das Kristallisat wird mehrmals mit Hexan gewaschen und anschließend aus Methylenchlorid (Kältebad) umkristallisiert.

N-(2,2,2-Trichlor-1-hydroxy-ethyl)-thiobenzamid Va: 10.0 g (73 mmol) Thiobenzamid und 9.8 ml (100 mmol) Chloral liefern 19.9 g (96%) Va mit Schmp. 112°C . - IR (KBr): 3400-3000, 1615, 1590, 1505 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -Aceton): $\delta = 6.90-8.28$ (m) 7H, 9.20-10.00 ppm 1H.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NOS}$ (284.6)	Ber. C 37.98 H 2.83 N 4.92
	Gef. C 37.97 H 2.64 N 4.62

N-(2,2,2-Trichlor-1-hydroxy-ethyl)-4-methyl-thiobenzamid Vb: 10.0 g (66 mmol) 4-Methyl-thiobenzamid und 8.8 ml (90 mmol) Chloral geben 18.7 g (95%) Vb mit Schmp. 110°C . - IR (KBr): 3400-3000, 1619, 1602, 1513 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -Aceton): $\delta = 2.40$ (s) 3H, 7.00-7.60 (m) 4H, 7.86-8.20 (m) 2H, 9.35-9.75 ppm 1H.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NOS}$ (298.6)	Ber. C 40.22 H 3.38 N 4.69
	Gef. C 40.27 H 3.42 N 4.62

2,2-Bis(trifluormethyl)-6H-1,3,5-oxathiazine V, (allgemeine Arbeitsvorschrift): In einer mit CO_2 -Rückflußkühler und Quecksilberventil versehenen Apparatur wird eine Lösung von 5g V in 100 ml wasserfreiem Ether mit der äquimolaren Menge Hexafluoraceton bei -10°C unter intensivem Rühren versetzt. Die Reaktionsmischung wird danach mit der äquimolaren Menge Trifluoressigsäureanhydrid und der doppelten Menge Pyridin versetzt und 48 h bei -30°C belassen. Die etherische Phase wird sodann vom ausgefallenen Salz abgetrennt und mehrmals mit Eiswasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Tabelle 2. Ausbeuten, Schmelzpunkte, IR- und elementaranalytische Daten der Verbindungen III u. IV

Nr.	R	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	IR (cm ⁻¹)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse			
						C	H	N	
IIIa	R ¹ =R ² =C ₆ H ₅ R ³ =H	40	59	1595, 1574 a)	C ₁₇ H ₁₁ F ₆ NOS (391.3)	Ber.	52.18	2.83	3.58
						Gef.	52.01	2.84	3.75
IIIb	R ¹ =p-CH ₃ C ₆ H ₄ R ² =C ₆ H ₅ , R ³ =H	47	93	1594, 1564 a)	C ₁₈ H ₁₃ F ₆ NOS (405.4)	Ber.	53.34	3.23	3.46
						Gef.	53.58	3.20	3.52
IIIc	R ¹ =p-ClC ₆ H ₄ R ² =C ₆ H ₅ , R ³ =H	89	84	1601, 1589, 1563 a)	C ₁₇ H ₁₀ ClF ₆ NOS (425.8)	Ber.	47.96	2.37	3.29
						Gef.	47.88	2.46	3.42
IIId	R ¹ =C ₆ H ₅ R ² =p-CH ₃ OC ₆ H ₄ , R ³ =H	69	68 (Hexan)	1597, 1575 a)	C ₁₈ H ₁₃ F ₆ N ₂ O ₂ S (421.4)	Ber.	51.31	3.11	3.32
						Gef.	51.38	3.11	3.23
IIIe	R ¹ =p-CH ₃ C ₆ H ₄ R ² =p-CH ₃ OC ₆ H ₄ , R ³ =H	71	67.5 (Hexan)	1594, 1563 a)	C ₁₉ H ₁₅ F ₆ N ₂ O ₂ S (435.4)	Ber.	52.42	3.47	3.22
						Gef.	52.33	3.52	3.27
IIIf	R ¹ =p-ClC ₆ H ₄ R ² =p-CH ₃ OC ₆ H ₄ , R ³ =H	74	79 (Hexan)	1601, 1589, 1562 a)	C ₁₈ H ₁₂ ClF ₆ N ₂ O ₂ S (455.8)	Ber.	47.43	2.65	3.07
						Gef.	47.32	2.61	3.36
IIIg	R ¹ =C ₆ H ₅ R ² =m-NO ₂ C ₆ H ₄ , R ³ =H	71	108	1603, 1575, 1529 a)	C ₁₇ H ₁₀ F ₆ N ₂ O ₃ S (436.3)	Ber.	46.80	2.31	6.42
						Gef.	47.06	2.46	6.19
IIIh	R ¹ =p-CH ₃ C ₆ H ₄ R ² =m-NO ₂ C ₆ H ₄ , R ³ =H	76	128	1594, 1564, 1526 a)	C ₁₈ H ₁₂ F ₆ N ₂ O ₃ S (450.4)	Ber.	48.01	2.69	6.22
						Gef.	47.87	2.66	6.19
IIIi	R ¹ =p-ClC ₆ H ₄ R ² =m-NO ₂ C ₆ H ₄ , R ³ =H	78	140	1605, 1589, 1563, 1528 a)	C ₁₇ H ₉ ClF ₆ N ₂ O ₃ S (470.8)	Ber.	43.37	1.93	5.95
						Gef.	43.45	1.97	5.96
IIIj	R ¹ =C ₆ H ₅ R ² =R ³ =CH ₃	41	61	1601, 1575 b)	C ₁₃ H ₁₁ F ₆ NOS (343.3)	Ber.	45.48	3.23	4.08
						Gef.	45.37	3.20	3.88

Nr.	R	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	IR (cm ⁻¹)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		
						C	H	N
IIIk	R ¹ =p-CH ₃ C ₆ H ₄ R ² =R ³ =CH ₃	36	71/0.11597,	1565 b)	C ₁₄ H ₁₃ F ₆ NOS (357.4)	Ber. 47.06 Gef. 47.21	3.67 3.71	3.92 4.02
IIIl	R ¹ =p-ClC ₆ H ₄ R ² =R ³ =CH ₃	31	30	1603, 1591, 1565 b)	C ₁₃ H ₁₀ ClF ₆ NOS (377.7)	Ber. 41.34 Gef. 41.29	2.67 2.62	3.71 3.75
IIIm	R ¹ =C ₆ H ₅ R ² , R ³ =-(CH ₂) ₅ -	56	39	1603, 1575 b)	C ₁₆ H ₁₅ F ₆ NOS (383.4)	Ber. 50.13 Gef. 50.01	3.94 4.06	3.65 3.41
IIIn	R ¹ =p-CH ₃ C ₆ H ₄ R ² , R ³ =-(CH ₂) ₅ -	49	47	1597, 1565 b)	C ₁₇ H ₁₇ F ₆ NOS (397.4)	Ber. 51.38 Gef. 51.31	4.31 4.40	3.52 3.33
IIIo	R ¹ =p-ClC ₆ H ₄ R ² , R ³ =-(CH ₂) ₅ -	63	58	1604, 1593, 1565 b)	C ₁₆ H ₁₄ ClF ₆ NOS (417.8)	Ber. 46.00 Gef. 45.97	3.38 3.51	3.35 3.21
IVa	R ¹ =C ₆ H ₅	58	92	1619, 1587, (Hexan) 1569 c)	C ₂₄ H ₁₅ F ₆ NOS (479.4)	Ber. 60.13 Gef. 60.42	3.15 3.15	2.92 3.09
IVb	R ¹ =p-CH ₃ C ₆ H ₄	65	154	1621, 1589, (Hexan) 1567 c)	C ₂₅ H ₁₇ F ₆ NOS (493.5)	Ber. 60.85 Gef. 60.65	3.47 3.38	2.84 2.76
IVc	R ¹ =p-ClC ₆ H ₄	68	167	1625, 1588, (Hexan) 1563 c)	C ₂₄ H ₁₄ ClF ₆ NOS (513.9)	Ber. 56.10 Gef. 56.03	2.75 2.73	2.73 2.63

IR-Spektren in CHCl₃ a), in CCl₄ b) bzw. in KBr c) aufgenommen.
* Sdp. °C/Torr.

Die kristallin anfallenden Produkte werden aus wasserfreiem Methanol umgelöst.

4-Phenyl-6-trichlormethyl-2,2-bis(trifluormethyl)-6H-1,3,5-oxathiazin VIa: 5.0 g (17.6 mmol) Va geben 4.3 g (57%) VIa mit Schmp. 82-83 °C. - IR (CCl₄): 1630, 1600, 1575 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 5.52 (s) 1H, 7.37-7.78 (m) 3H, 7.98-8.27 ppm (m) 2H. - ¹⁹F-NMR (CCl₄): δ = -1.9 (q, 9.5) 3F, -3.8 ppm (q, 9.5) 3F.
 C₁₂H₆Cl₃F₆NOS (432.6) Ber. C 33.32 H 1.40 N 3.24
 Gef. C 33.32 H 1.26 N 3.25

4-(p-Tolyl)-6-trichlormethyl-2,2-bis(trifluormethyl)-6H-1,3,5-oxathiazin VIb: 5.0 g (16.8 mmol) Vb liefern 5.0 g (66%) VIb mit Schmp. 79 °C. - IR (CCl₄): 1625, 1594, 1570 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.43 (s) 3H, 5.48 (s) 1H, 7.22-7.50 (m) 2H, 7.86-8.17 ppm (m) 2H. - ¹⁹F-NMR (CCl₄): δ = -2.0 (q, 9.5) 3F, -3.9 ppm (q, 9.5) 3F.
 C₁₃H₈Cl₃F₆NOS (446.6) Ber. C 34.96 H 1.81 N 3.14
 Gef. C 34.97 H 1.63 N 3.12

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung dieser Untersuchungen. R.O. ist dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktorandenstipendium zu großem Dank verpflichtet.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Schwefelheterocyclen 2. Mitteilung; 1. Mitteilung: K. Burger, R. Ottlinger und J. Albanbauer, Chem. Ber. 110, 2114 (1977).
- 2 A. Schulze und J. Goerdeler, Tetrahedron Lett. 1974, 221; J. Goerdeler, R. Schimpf und M.L. Tiedt, Chem. Ber. 105, 3322 (1972).
- 3 C. Giordano und A. Belli, Synthesis 1975, 789.
- 4 K. Burger, J. Albanbauer und M. Eggersdorfer, Angew. Chem. 87, 816 (1975); Angew. Chem. internat. Edit. 14, 766 (1975).
- 5 K. Burger, J. Albanbauer und W. Foag, Angew. Chem. 87, 816

- (1975); *Angew. Chem. internat. Edit.* 14, 767 (1975).
- 6 S. Meyerson, J.D. McCollum und P.N. Rylander, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1401 (1961).
- 7 K. Biemann, *Angew. Chem.* 74, 102 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* 1, 98 (1962).
- 8 H. Budzikiewicz, J.I. Brauman und C. Djerassi, *Tetrahedron* 21, 1855 (1965).
- 9 J. Firl, K. Burger und R. Ottlinger unveröffentl. Ergebnisse.
- 10 N.P. Gambaryan und Yu.V. Zeifman, *Izvest. Akad. Nauk SSSR* 9, 2059 (1969).
- 11 N.P. Gambaryan, E.M. Rokhlin, Yu.V. Zeifman, C. Ching-Yun und I.L. Knunyants, *Angew. Chem.* 78, 1008 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* 5, 947 (1966).
- 12 H. Böhme und H.H. Hotzel, *Arch. Pharm.* 300, 241 (1967).