

20proz. NaOH und 1,8 ml H<sub>2</sub>O unter Rühren zugesetzt, filtriert, der Rückstand mit Ether und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgewaschen und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen gekühlter 0,1N-NCl und Ether verteilt, die H<sub>2</sub>O-Phase mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und ausgeethert. Ausb.: 0,15 g (53,6 % d.Th.) **7** (*cis-trans*-Diastereomergemisch). <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 6,2 (s, 2H arom.), 3,8 (s, 3H, -O-CH<sub>3</sub>), 2,8–3,1 (m, 1H, -CH-NH<sub>2</sub>), 1,75 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 1,0–2,0 (m, 8H aliph.), 1,25 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

*cis-5-Acetyl-2-methoxy-9a-methyl-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahydro-thieno[2,3-c]chinolin (1h)*

0,12 g (0,53 mol) **7** in 1 ml MeOH wurden mit 0,2 ml 35 proz. Formalinlösung versetzt und nach Umschütteln 15 h stehengelassen. Es wurde i. Vak. bei 40° eingedampft, der Rückstand in 1 ml Ac<sub>2</sub>O 30 min auf 40° erwärmt, zwischen Ether und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verteilt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Anschließend wurde 1h durch SC vom *trans*-Diastereomer getrennt (10 g Kieselgel, 0,063–0,2 mm, Benzol/Ether = 3:1). Ausb.: 0,06 g (53 % d.Th.) farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 6,0 (s, 1H arom.), 5,35, 5,05, 4,15, 3,85 (AB, I = 18 Hz, 1,5 H, Th-CH<sub>2</sub>-, d. Rotamer I), 4,4–4,8 (m, 0,75 H, Th-CH<sub>2</sub>-N-CH-d. Rotamer II), 3,9 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3,4–3,8 (m, 0,75 H, -N-CH- d. Rotamer I), 2,2 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-CO-), 0,8–2,5 (m, 11H aliph.).

#### Literatur

- 1 6. Mitt.: D. Binder, C.R. Noc und W. Bilek, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 883 (1980).
- 2 J. Hellerbach, Swiss Appl. 530 401, 29. Dez. 1972; C.A. 78, 84 284s (1973); id, Swiss Appl. 542 848, 30. Nov. 1973; C.A. 80, 70 720t (1974).
- 3 Vgl. P. Garrat und P. Vollhardt, Aromatizität, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
- 4 J. Sicé, J. Am. Chem. Soc. 75, 3697 (1953).
- 5 J.P. Conjat, P. Cagniant, D. Cagniant und M. Mirjolet, Tetrahedron Lett. 33, 2885 (1975).
- 6 A. Fischli, H. Hoffmann und P.M. Müller, Helv. Chim. Acta 59, 1661 (1976).

[Ph 267]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 233–239 (1981)

## Synthese einiger 2,4,4-Trimethyl-5,5-diphenyl-4,5-dihydro-oxazole und ihre massenspektrometrische Fragmentierung

Jürgen Bertram

Pharmazeutisches Institut der Universität, Auf der Morgenstelle 8, 74 Tübingen  
Eingegangen am 29. April 1980

Die Diphenylaminoalkohole **1** reagieren über ihre N-acetylierten Derivate zu den Titelverbindungen **3**. Ebenso reagiert die cyclische Verbindung **7** zu **8**. Außer diesen Verbindungen findet man Nebenprodukte, entstanden aus 1 m **1** und 3 m Essigsäure unter Verlust von 4 mol H<sub>2</sub>O, für die eine Dihydrofuranstruktur **4** postuliert wird. Die Strukturen wurden hauptsächlich mittels MS und <sup>1</sup>H-NMR bestimmt. Die ms Fragmentierung von **3** und **4** wird beschrieben.

### Synthesis of 2,4,4-Trimethyl-5,5-diphenyl-4,5-dihydrooxazoles and Their Analysis by Mass Spectrometry.

The diphenylamino alcohols **1** and **7** react *via* their *N*-acetylated derivatives to yield the title compounds **3** and **8**, respectively. Beside these compounds by-products with a postulated dihydrofuran structure were observed. They arise from 1 mole **1** and 3 moles of acetic acid by loss of 4 moles of water. The structures were determined mainly by mass spectrometry and  $^1\text{H-NMR}$  spectroscopy. The mass spectrometrical fragmentations of **3** and **4** are described.

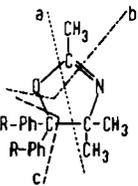
Bei Versuchen, *p*-disubstituierte 1,1-Diphenylaminoalkohole zu entsprechenden Fluorenderivaten<sup>1)</sup> zu cyclisieren, wurden auch einige *N*-acetylierte Diphenylaminoalkohole auf ihre Cyclisierbarkeit zu *N*-acetylierten Fluorenalkanaminen geprüft. Statt einer Cyclisierung zum Fluoren unterliegen diese *N*-acetylierten Diphenylaminoalkohole jedoch einem Ringschluß zu Dihydro-oxazolen.

Diese Reaktion von **1** über **2** zu **3** erinnert an die Azlactonsynthese der *N*-Acylamino-säuren<sup>2)</sup>. Auch die Reaktion von 2-Chlorethanaminen mit Säureanhydriden<sup>3)</sup> und die Cyclisierung der *N*-Acylethylenimine<sup>4)</sup> stellen verwandte Reaktionen dar. Homologe Oxazine<sup>5)</sup> erhält man aus 3-Acetylaminopropansäureestern und Alkylmagnesiumbromiden, Hydroxyaminocarbonsäureester<sup>6)</sup> geben nach Acylierung die gleiche Reaktion.

Da die auf diese Weise zugänglichen 2,4,4-Trimethyl-5,5-diphenyl-4,5-dihydro-oxazole **3** strukturell an das Anticonvulsivum Phenytoin erinnern und schon mehrfach Oxazole, insbesondere auch 4,5-Dihydro-oxazole als potentielle Arzneimittel publiziert wurden<sup>7-10)</sup>, wird über die Synthese und die ms Fragmentierung dieser Verbindungen berichtet.

Die 4,5-Dihydro-oxazole **3** und **8** wurden in guter Ausbeute auch direkt ohne Isolierung des Zwischenprodukts **2** erhalten, wenn die entsprechenden Aminoalkohole in Acetanhydrid zum Sieden erhitzt wurden. Wegen ihrer schlechten Kristallisationseigenschaften bzw. ihrer öligen Beschaffenheit können sie nur so von den als Nebenprodukten anfallenden *N*-Acylverbindungen **2** und Kondensationsprodukten aus 1 mol Aminoalkohol und 3 mol Essigsäure abgetrennt werden. Für diese Kondensationsprodukte können die drei Strukturen **4**, **5** und **6** postuliert werden, jedoch sprechen die Massenspektren für die Furanstruktur **4**.

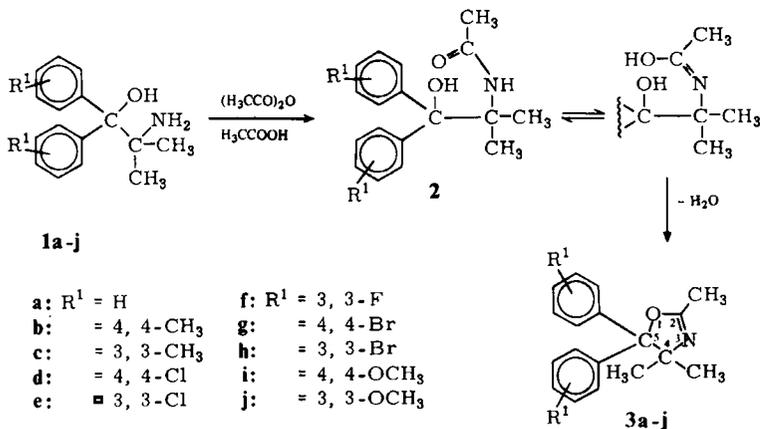
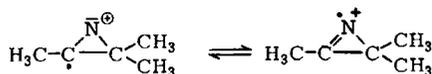
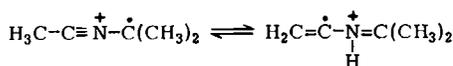
Die Dihydro-oxazole zeigen massenspektroskopisch eine ähnliche Fragmentierung:



[Ph 268.]

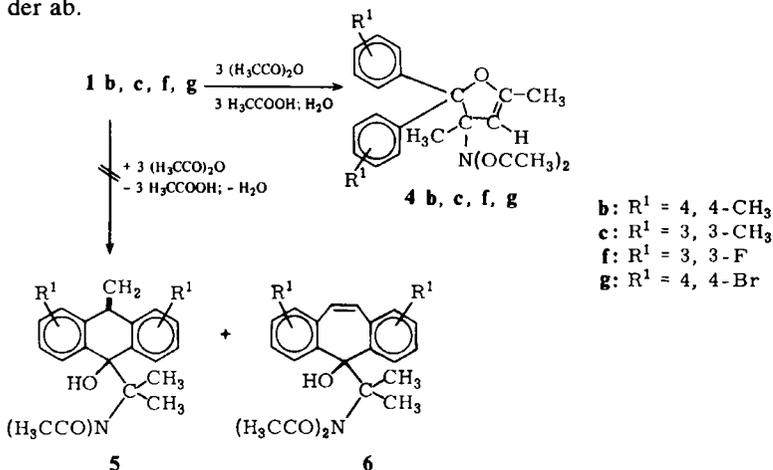
Abb. 1: Fragmentierungsschema der 4,5-Dihydro-oxazole

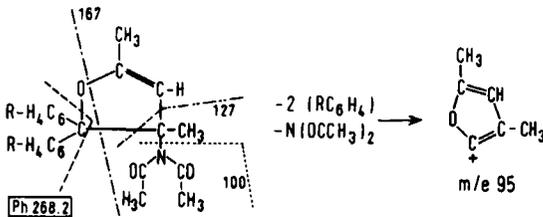
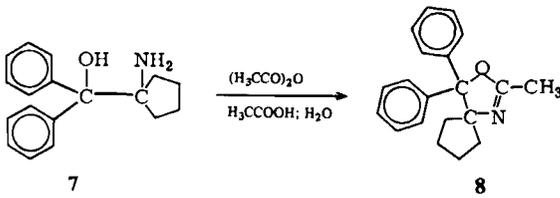
Fragmentierung a führt zu dem bei allen Derivaten vorhandenen Basispeak  $m/e = 83$ , der entweder als offenkettiges oder als cyclisches Radikalion formuliert werden kann:



Der nach dieser Fragmentierung verbleibende Rest  $(\text{RC}_6\text{H}_4)_2\text{CO}$  ist nicht zu erfassen, da er sich sofort in die Fragmente  $\text{RC}_6\text{H}_4\text{CO}$  und  $\text{RC}_6\text{H}_4$  spaltet, deren Ionen in unterschiedlicher Intensität bei den einzelnen Derivaten registriert werden. Fragmentierung b tritt ebenfalls bei allen Derivaten des Dihydro-oxazols in Erscheinung, jedoch sind die resultierenden M-43-Peaks wenig intensiv. Fragmentierung c gibt Anlaß zu einer Reihe von Folgepeaks, die aus dem Fragmentation  $(\text{RC}_6\text{H}_4)_2\text{C}$  substituitionsabhängig entstehen. Eine Ausnahme bildet die Spiroverbindung **8**, die anstelle des Peaks  $m/e = 83$  einen Basispeak  $m/e = 109$  aufweist (vgl. Exp. Teil).

Die Dihydrofurane, von denen nur einige massenspektroskopisch untersucht wurden, weichen je nach Substitution der Aromaten in ihrer Fragmentierung erheblich voneinander ab.





**Abb. 2:** Fragmentierungsschema der 2,3-Dihydrofurane

Entsprechend unterschiedlich ist auch der Basispeak. Während das 4-Methylprodukt **4b** einen Basispeak  $m/e = 167$  und daraus resultierende Peaks  $m/e = 152$  ( $167 - \text{CH}_3$ ),  $m/e = 139$  ( $167 - 2\text{CH}_2$ ) und  $m/e = 124$  ( $167 - \text{CH}_3\text{CO}$ ) zeigt, fragmentiert das vergleichbare 3-Methylderivat **4c** auch zu einem gleich intensiven Ion  $m/e = 95$ , das durch Abspaltung der Aromaten und des  $\text{N}(\text{OCCH}_3)_2$ -Restes erklärt werden kann. Das 4-Bromderivat **4g** bildet bevorzugt das Fragment  $\text{N}(\text{OCCH}_3)_2$ , aus dem unter Verlust von Keten der Basispeak  $m/e = 58$  resultiert. Das 3-Fluorprodukt **4f** schließlich ist durch den Basispeak  $m/e = 95$  ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ) charakterisiert. Gemeinsam sind dagegen allen Derivaten des Dihydrofurans Peaks, die aus dem Molekül unter Verlust einer Methylgruppe und eines oder mehrerer Ketene entstehen.

## Experimenteller Teil

**1a–j** und **7**:<sup>11)</sup>

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von **3a–3j**

1 Teil 2-Aminoalkohol **1** + 10 T. Acetanhydrid **4 h** zum Sieden erhitzen, danach Acetanhydrid abdampfen und öligen Rückstand mit Heptan auskochen. Heptan vom ungelösten Anteil dekantieren und einengen. Rückstand der Heptanlösung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  lösen und sc reinigen. (KG 60 „Merck“ trocken in eine Säule einfüllen, Elution mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und steigendem Anteil Ether bis zu 20%.) Als erste Substanz wird das Dihydrofuran **4** eluiert, dicht gefolgt vom Dihydro-oxazol **3**. Zur dc Kontrolle ist das im UV schlecht erkennbare Dihydro-oxazol mit Dragendorff's Reagens oder Jod zu detektieren.

### 2,4,4-Trimethyl-5,5-diphenyl-4,5-dihydro-oxazol (**3a**)

400 mg **1a** und 10 g Acetanhydrid **3 h** auf  $100^\circ$  erhitzt. MS (70 eV):  $m/e = 265$  ( $\text{M}^+$ ), 222 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$ ), 208 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CON}$ ), 165 [ $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}$ ], 105 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ ), 83 [Basispeak;  $\text{M}^+ - (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CO}$ ], 77 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

**5,5-Bis(4-methylphenyl)-2,4,4-trimethyl-4,5-dihydro-oxazol (3b)**

MS (70 eV):  $m/e = 293 (M^+)$ ,  $250 (M^+ - CH_3CO)$ ,  $194 [(H_3CC_6H_4)_2C]$ ,  $179 (194 - CH_3)$ ,  $119 (H_3CC_6H_4CO)$ ,  $83$  [Basispeak;  $(H_3C)_2CNCCH_3$ ],  $42 (H_2CCO)$ .

**5,5-Bis(3-methylphenyl)-2,4,4-trimethyl-4,5-dihydro-oxazol (3c)**

MS (70 eV):  $m/e = 293 (M^+)$ ,  $250 (M^+ - CH_3CO)$ ,  $179 (C_6H_4CC_6H_4CH_3)$ ,  $119 (H_3CC_6H_4CO)$ ,  $83$  (Basispeak; s. **3b**),  $42 (H_2CCO)$ .

**5,5-Bis(4-chlorphenyl)-2,4,4-trimethyl-4,5-dihydro-oxazol (3d)**

MS (70 eV):  $m/e = 333 (M^+)$ ,  $290 (M^+ - CH_3CO)$ ,  $277 [M^+ - (H_3C)_2CN]$ ,  $250 (M^+ - 83)$ ,  $234 [(ClC_6H_4)_2C]$ ,  $199 (234 - Cl)$ ,  $163 (234 - Cl - HCl)$ ,  $139 (ClC_6H_4CO)$ ,  $111 (ClC_6H_4)$ ,  $83$  (Basispeak; s. **3b**),  $42 (H_2CCO)$ .

**5,5-Bis(3-chlorphenyl)-2,4,4-trimethyl-4,5-dihydro-oxazol (3e)**

MS (70 eV): wie **3d**, zusätzlich  $m/e = 164 [(C_6H_4)_2C]$ ,  $73 (C_6H_3)$ .

**5,5-Bis(3-fluorphenyl)-2,4,4-trimethyl-4,5-dihydro-oxazol (3f)**

MS (70 eV):  $m/e = 301 (M^+)$ ,  $258 (M^+ - CH_3CO)$ ,  $202 [(FC_6H_4)_2C]$ ,  $123 (FC_6H_4CO)$ ,  $108 (202 - FC_6H_3)$ ,  $95 (FC_6H_4)$ ,  $83$  (Basispeak; s. **3b**),  $42 (H_2CCO)$ .

**5,5-Bis(4-bromphenyl)-2,4,4-trimethyl-4,5-dihydro-oxazol (3g)**

Aus **1g** erhält man vor der sc Reinigung ein kristallines Hydrochlorid durch Sättigung einer etherischen Lösung mit HCl-Gas. Nach Freisetzung der Base und sc Trennung erhält man aus der Mutterlauge die Base. **3g** HCl: Schmp.  $152^\circ$ .  $C_{18}H_{18}Br_2ClNO$  (459,6) Ber.: C 47,0 H 3,95 N 3,1 Gef.: C 46,8 H 3,86 N 3,3. MS (70 eV): s. **3h**, zusätzlich  $m/e = 342 (M^+ - Br)$ ,  $299 (M^+ - CH_3CO - Br)$ .

**5,5-Bis(3-bromphenyl)-2,4,4-trimethyl-4,5-dihydro-oxazol (3h)**

MS (70 eV):  $m/e = 421 (M^+)$ ,  $378 (M^+ - CH_3CO)$ ,  $322 [(BrC_6H_4)_2C]$ ,  $243 (322 - Br)$ ,  $183 (BrC_6H_4CO)$ ,  $163 (322 - Br - HBr)$ ,  $155 (BrC_6H_4)$ ,  $83$  (Basispeak; s. **3b**),  $42 (H_2CCO)$ .

**5,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2,4,4-trimethyl-4,5-dihydro-oxazol (3i)**

Bei der sc Reinigung Elution mit Ethylacetat. MS (70 eV):  $m/e = 325 (M^+)$ ,  $282 (M^+ - CH_3CO)$ ,  $226 [(H_3COC_6H_4)_2C]$ ,  $211 (226 - CH_3)$ ,  $135 (H_3COC_6H_4CO)$ ,  $83$  (Basispeak; s. **3b**),  $42 (H_2CCO)$ .

**5,5-Bis(3-methoxyphenyl)-2,4,4-trimethyl-4,5-dihydro-oxazol (3j)**

Bei der sc Reinigung Elution mit Ethylacetat. MS (70 eV):  $m/e = 325 (M^+)$ ,  $282 (M^+ - CH_3CO)$ ,  $135 (H_3COC_6H_4CO)$ ,  $107 (H_3COC_6H_4)$ ,  $83$  (Basispeak; s. **3b**),  $42 (H_2CCO)$ .

Die 4,5-Dihydrofurane **4b,c,f,g** entstehen als Nebenprodukte bei der Herstellung der entsprechenden 4,5-Dihydro-oxazole. Bei der sc Reinigung isoliert man sie aus den Fraktionen unmittelbar vor den Dihydro-oxazolen.

**3-Diacetylamino-[2,2-bis(4-methylphenyl)-3,5-dimethyl-2,3-dihydrofuran] (4b)**

MS (70 eV):  $m/e = 377 (M^+)$ , 362 ( $M^+ - CH_3$ ), 320 ( $362 - CH_2CO$ ), 278 ( $362 - 2CH_2CO$ ), 250 [ $M^+ - H_3CCN(OCCH_3)_2$ ], 236 ( $278 - CH_2CO$ ), 221 ( $236 - CH_3$ ), 211 [ $(H_3CC_6H_4)_2COH$ ], 209 ( $211 - 2H$ ), 194 [ $(H_3CC_6H_4)_2C$ ], 167 [Basispeak;  $M^+ - (H_3CC_6H_4)_2CO$ ], 152 ( $167 - CH_3$ ), 139 ( $167 - 2CH_2$ ), 124 ( $167 - CH_3CO$ ), 119 ( $H_3CC_6H_4CO$ ), 82 ( $124 - CH_2CO$ ).

**3-Diacetylamino-[2,2-bis(3-methylphenyl)-3,5-dimethyl-2,3-dihydrofuran] (4c)**

MS (70 eV): s. **4b**, zusätzlich  $m/e = 101 [HN(OCCH_3)_2]$ , 95 [gleiche rel. Intensität wie Basispeak  $m/e = 167$ ;  $M^+ - 2H_3CC_6H_4 - N(OCCH_3)_2$ ], 58 ( $101 - CH_3CO$ ), 54 [ $H_3C(CH_3)_3$ ].

**3-Diacetylamino-[2,2-bis(3-fluorphenyl)-3,5-dimethyl-2,3-dihydrofuran] (4f)**

MS (70 eV):  $m/e = 385 (M^+)$ , 301 ( $M^+ - 2CH_2CO$ ), 202 [ $(FC_6H_4)_2C$ ], 167 [ $M^+ - (FC_6H_4)_2CO$ ], 127 [ $H_3CCN(OCCH_3)_2$ ], 125 ( $167 - CH_2O$ ), 123 ( $FC_6H_4CO$ ), 95 (Basispeak;  $FC_6H_4$ ), 84 ( $127 - CH_3CO$ ).

**3-Diacetylamino[2,2-bis(4-bromphenyl)-3,5-dimethyl-2,3-dihydrofuran] (4g)**

MS (70 eV):  $m/e = 505 (M^+)$ , 490 ( $M^+ - CH_3$ ), 448 ( $490 - CH_2CO$ ), 405 [ $M^+ - N(OCCH_3)_2$ ], 378 [ $M^+ - H_3CCN(OCCH_3)_2$ ], 363 ( $378 - CH_3$ ), 339 [ $(BrC_6H_4)_2COH$ ], 322 [ $BrC_6H_4)_2C$ ], 298 ( $378 - HBr$ ), 284 ( $363 - HBr$ ), 243 ( $322 - Br$ ), 183 ( $BrC_6H_4CO$ ), 167 [ $M^+ - (BrC_6H_4)_2CO$ ], 100 [ $N(OCCH_3)_2$ ], 58 (Basispeak;  $100 - CH_2CO$ ).

**3-Methyl-1,1-diphenyl-2-oxa-4-aza-spiro[4.4]-3,4-nonen (8)**

MS (70 eV):  $m/e = 291 (M^+)$ , 248 ( $M^+ - CH_3CO$ ), 165 [ $(C_6H_5)_2C$ ], 109 [Basispeak;  $M^+ - (C_6H_5)_2CO$ ], 81 ( $109 - C_2H_4$ ), 77 ( $C_6H_5$ ), 67 ( $109 - C_3H_6$ ).

**Tab. 1:** Ausbeuten und physikalische Konstanten von **3a-3j** und **8**

Nr.	Ausb. %	Summenformel (Molmasse) ms gef.	Schmp. °	IR $cm^{-1}$ O-C=N
<b>3a</b>	39	$C_{18}H_{19}NO$ (265,4) 265	65	1675 (KBr)
<b>3b</b>	76	$C_{20}H_{23}NO$ (293,4) 293	ölig	1680 ( $CHCl_3$ )
<b>3c</b>	84	$C_{20}H_{23}NO$ (293,4) 293	ölig	1680 ( $CHCl_3$ )
<b>3d</b>	57	$C_{18}H_{17}Cl_2NO$ (334,2) 333	ölig	1680 ( $CHCl_3$ )
<b>3e</b>	52	$C_{18}H_{17}Cl_2NO$ (334,2) 333	ölig	1690 ( $CHCl_3$ )
<b>3f</b>	54	$C_{18}H_{17}F_2NO$ (301,4) 301	ölig	1680 ( $CHCl_3$ )
<b>3g</b>	65	$C_{18}H_{18}Br_2ClNO$ (459,6) 421 (Base)	152	1675 (KBr)
<b>3h</b>	72	$C_{18}H_{17}Br_2NO$ (423,1) 421	ölig	1685 ( $CHCl_3$ )
<b>3i</b>	49	$C_{20}H_{23}NO_3$ (325,4) 325	ölig	1670 ( $CHCl_3$ )
<b>3j</b>	40	$C_{20}H_{23}NO_3$ (325,4) 325	ölig	1680 ( $CHCl_3$ )
<b>8</b>	51	$C_{20}H_{21}NO$ (291,4) 291	ölig	1685 ( $CHCl_3$ )

**Tab. 2:**  $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Dihydro-oxazole in  $\text{CDCl}_3$  [ $\delta$ (ppm)]

Substanz	C-4-CH <sub>3</sub> (s)	C-2-CH <sub>3</sub> (s)	Aromat	Sonstige
3a	1,16	2,15	7,05–7,37 (m; 10 H)	
3b	1,14	2,15	6,89–7,29 (dd; 8 H)	2,27 (C-4'-CH <sub>3</sub> )
3c	1,16	2,17	6,89–7,17 (m; 8 H)	2,29 (C-3'-CH <sub>3</sub> )
3d	1,14	2,15	6,97–7,45 (m; 8 H)	
3e	1,16	2,19	6,97–7,37 (m; 8 H)	
3g	1,16	2,19	7,01–7,41 (dd; 8 H)	
3g · HCl	1,47	2,75	6,97–7,53 (dd; 8 H)	
3i	1,12	2,14	6,65–7,25 (dd; 8 H)	3,73 (C-4'-OCH <sub>3</sub> )
3j	1,16	2,17	6,57–7,21 (m; 8 H)	3,73 (C-3'-OCH <sub>3</sub> )
8	–	2,11	6,89–7,57 (m; 10 H)	1,2–1,79 (m; 8 H)

**Literatur**

- 1 J. Bertram, Arch. Pharm. (Weinheim), in Vorbereitung.
- 2 H.E. Carter, Org. Reactions 3, 198 (1946).
- 3 A.A. Goldberg und W. Kelly, J. Chem. Soc. 1948, 1919.
- 4 S. Gabriel und R. Stelzner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 28, 2929 (1895).
- 5 C.A. Grob, F. Ostermayer und W. Raudenbusch, Helv. Chim. Acta 45, 1678 (1962).
- 6 M. Bergmann und A. Miekeley, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 140, 128 (1924).
- 7 C.-M. Lee und N.P. Plotnikoff, J. Med. Chem. 19, 731 (1976).
- 8 L.B. Turnbull et al., J. Med. Chem. 17, 45 (1974).
- 9 E.R. Freiter, A.H. Abdallah und S.J. Strycker, J. Med. Chem. 16, 510 (1973).
- 10 C.A. 81, 77938, 96435 (1974).
- 11 J. Bertram, Arch. Pharm. (Weinheim), 314, 44 (1981).