

Die aufregende Chemie des Tetraazidomethans**

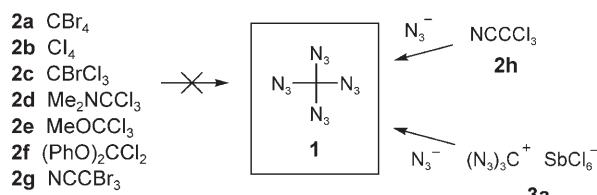
Klaus Banert,* Young-Hyuk Joo, Tobias Rüffer, Bernhard Walfort und Heinrich Lang

Professor Adalbert Maercker zum 75. Geburtstag gewidmet

Die Chemie der „isozentrischen“ Polyazide hat in den letzten Jahren eine Renaissance erfahren.^[1] Zahlreiche homoleptische Azide^[2a–g] des Typs $M(N_3)_n$ sowie daraus ableitbare Salze^[2g–j] wurden hergestellt und charakterisiert, um die Eigenschaften hochenergetischer Stoffe zu untersuchen. Erstaunlicherweise ist das organische Tetraazidomethan (**1**) bisher nicht synthetisiert worden, obwohl die Struktur dieser Verbindung bereits auf dem B3LYP/6-311 + G*-Niveau berechnet wurde.^[3] Die Eigenschaften des Triazidomethans,^[4] das durch schlichte nucleophile Substitution aus Bromoform zugänglich ist,^[4,5] lassen erwarten, dass **1** hochexplosiv sein sollte und dass die Isolierung dieses homoleptischen Azids eine Herausforderung sein wird. Wir berichten hier über zwei Syntheserouten für **1** und über einige zum Teil überraschende Folgereaktionen der Titelverbindung.

Unsere Bemühungen, **1** aus den Halogenverbindungen **2a–c** zu erzeugen, waren erfolglos (Schema 1).^[6] Auch die Umsetzungen der Donor- oder Acceptor-substituierten Vorstufen **2d–g**^[7] mit diversen Azid-Übertragungsreagentien lieferten keinen Hinweis auf die Bildung von **1**.^[6] Beispielsweise ergaben **2f** und Natriumazid in 86 % Ausbeute Diazido(diphenoxy)methan, das aber nicht in **1** umgewandelt

werden konnte. Dagegen führte die Einwirkung von Natriumazid auf **2h** in Acetonitril (50 °C/18 h) nach Aufarbeitung (Verdünnen mit Wasser, Extraktion mit *n*-Pentan und Trocknen) und Zugabe von Cyclooctin^[8] (−20 °C/5 h) sowie chromatographischer Abtrennung zum Abfangprodukt **4b** mit 5 % Ausbeute (Schemata 1 und 2). Bei einer kürzeren Reaktionszeit mit Cyclooctin kann die Zwischenstufe **4a** in 4 % Ausbeute erhalten werden, die ebenso wie **4b** nicht nur durch die üblichen Spektroskopiemethoden, sondern auch mithilfe der Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert wurde (Abbildung 1).^[9] Die Isolierung von **1** als farblose Flüssigkeit (siehe Sicherheitshinweise) gelingt, wenn nach der Umsetzung von **2h** mit Natriumazid und der Aufarbeitung eine Abtrennung durch präparative Gaschromatographie (gepackte 1-m-Säule OV 101, 80 °C) vorgenommen wird.^[10] Für **1** schätzen wir einen Siedepunkt um 165 °C ab, weil die



Schema 1. Versuche zur Synthese von Tetraazidomethan (**1**).

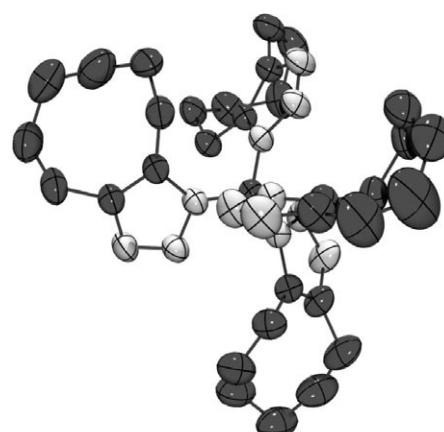
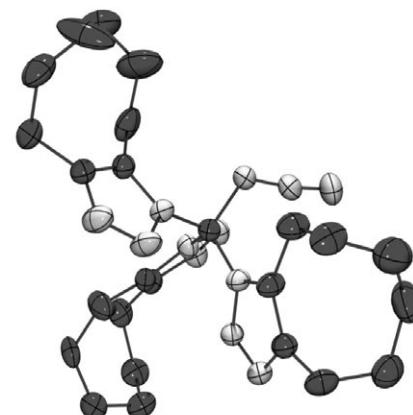


Abbildung 1. Molekülstrukturen der Cycloaddukte **4a** (oben) und **4b** (unten).

- [*] Prof. Dr. K. Banert, Y.-H. Joo
Lehrstuhl für Organische Chemie
Technische Universität Chemnitz
Straße der Nationen 62, 09111 Chemnitz (Deutschland)
Fax: (+49) 371-531-21229
E-Mail: klaus.banert@chemie.tu-chemnitz.de
Homepage: <http://www.tu-chemnitz.de/chemie/org>
- Dr. T. Rüffer,^[+] Dr. B. Walfort,^[+] Prof. Dr. H. Lang^[+]
Lehrstuhl für Anorganische Chemie
Technische Universität Chemnitz
Straße der Nationen 62, 09111 Chemnitz (Deutschland)
- [+] Einkristallröntgenstrukturanalysen.
- [**] Diese Arbeit wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Dr. M. Hagedorn und Dr. J. Lehmann für die Unterstützung bei spektroskopischen Untersuchungen.
- Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

gaschromatographische Retentionszeit zwischen den Werten für *n*-Nonan und *n*-Decan liegt. Bei der spektroskopischen Charakterisierung von **1** (Tabelle 1) weisen die GC-MS(EI)-

Tabelle 1: Ausgewählte physikalische Daten der Titelverbindung **1** sowie der weiteren Azide **3a**, **5** und **7**.^[a]

1: farblose, hochexplosive Flüssigkeit; IR (CCl_4): $\tilde{\nu} = 2125 \text{ cm}^{-1}$; ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 102.5 \text{ ppm}$ (s); ^{13}C -NMR (CD_3CN): $\delta = 103.5 \text{ ppm}$ (s); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 101.7 \text{ ppm}$ (s); ^{15}N -NMR (CD_3CN): $\delta = -276.7 \text{ (d, }^1J = 15.6 \text{ Hz, N}_\alpha\text{), } -145.1 \text{ (d, }^1J = 6.9 \text{ Hz, N}_\beta\text{), } -143.3 \text{ ppm (dd, }^1J = 15.6 \text{ Hz, }^1J = 6.9 \text{ Hz, N}_\beta\text{); GC-MS (EI, 70 eV): } m/z \text{ (%): } 138 \text{ (60)} [M-\text{N}_3]^+, 54 \text{ (84), 42 (100); HR-MS (ESI): } m/z: 180.0812 \text{ (ber. 180.0801).}$

3a: ^{13}C -NMR (CD_3CN): $\delta = 176.6 \text{ ppm}$ (s); ^{15}N -NMR (CD_3CN): $\delta = -239.8 \text{ (d, }^1J = 16.9 \text{ Hz, N}_\alpha\text{), } -157.9 \text{ (dd, }^1J = 16.9 \text{ Hz, }^1J = 4.6 \text{ Hz, N}_\beta\text{), } -116.6 \text{ ppm (d, }^1J = 4.6 \text{ Hz, N}_\gamma\text{).}$

5: ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 161.6 \text{ ppm}$ (s); ^{13}C -NMR (CD_3CN): $\delta = 162.6 \text{ ppm}$ (s); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 160.3 \text{ ppm}$ (s); ^{15}N -NMR (CD_3CN): $\delta = -257.3 \text{ (d, }^1J = 15.5 \text{ Hz, N}_\alpha\text{), } -145.5 \text{ (dd, }^1J = 15.5 \text{ Hz, }^1J = 5.5 \text{ Hz, N}_\beta\text{), } -137.9 \text{ ppm (d, }^1J = 5.5 \text{ Hz, N}_\gamma\text{).}$

7: ^{13}C -NMR (CD_3CN): $\delta = 106.5 \text{ ppm}$ (s).

[a] Die Daten der Produkte **4a,b**, **6**, **8**, **9a,b** und **10a,b** sind in den Hintergrundinformationen zusammengefasst. ^{13}C -NMR: 100.6 MHz, s (Singulett) bezieht sich jeweils auf das Fehlen von ^{13}C , ^1H -Kopplungen. ^{15}N -NMR: 40.5 MHz, CH_3NO_2 als externer Standard, δ -Werte aus Messungen mit natürlicher Isotopenverteilung, Multiplizitäten und J -Werte beziehen sich auf ^{15}N , ^{15}N -Kopplungen in Verbindungen mit isotopenmarkierten Azidgruppen.

Daten auf eine Dissoziation zum Triazidocarbenium-Ion^[11] ($M=138$) hin. Damit unterscheidet sich **1** von anderen Aziden, die unter diesen Messbedingungen auch kein Molekülionensignal zeigen, aber ein mit N_2 -Abspaltung erklärabes Signal ergeben. ESI-Massenspektren von **1** weisen dagegen das Molekülionensignal auf, und die ^{13}C -NMR- sowie die ^{15}N -NMR-Spektren (Abbildung 2) belegen klar, dass es sich bei **1** um eine Verbindung mit kovalenten Bindungen handelt.

Vor mehr als zwanzig Jahren kam es bei dem Versuch, 5-Trichlormethyltetrazol aus **2h**, Ammoniumchlorid und einem Überschuss an Natriumazid herzustellen, zu einer folgenschweren Explosion.^[12] Als Ursache wurde zunächst auch die Isomerisierung des Tetrazols zur offenkettigen Form, dem Trichlormethylazidoazomethin, vermutet.^[13] Später konnte aber gezeigt werden, dass auf einem anderen Weg synthetisiertes 5-Trichlormethyltetrazol selbst beim Erhitzen nicht explodiert.^[14] Eventuell war aber die Bildung des gefährlichen Azids **1** die Ursache der Explosion.

Die Umsetzung des Salzes **3a**^[11,15] mit wasserfreiem Lithiumazid oder Natriumazid in Acetonitril lieferte einen weiteren Zugang zur Titelverbindung **1** (Schema 1). Obwohl die Ausbeuten in diesem Fall deutlich höher sind als bei der Synthese von **1** aus **2h**,^[10] empfiehlt sich für präparative Zwecke dennoch das billige und nicht explosive Ausgangsmaterial **2h**, zumal dann die Aufarbeitung weniger problematisch und besser reproduzierbar abläuft als im Falle des Antimonat-Salzes.

In wasserhaltigem Chloroform reagierte **1** relativ rasch und nahezu quantitativ zu dem Kohlensäurederivat **5**^[16] und

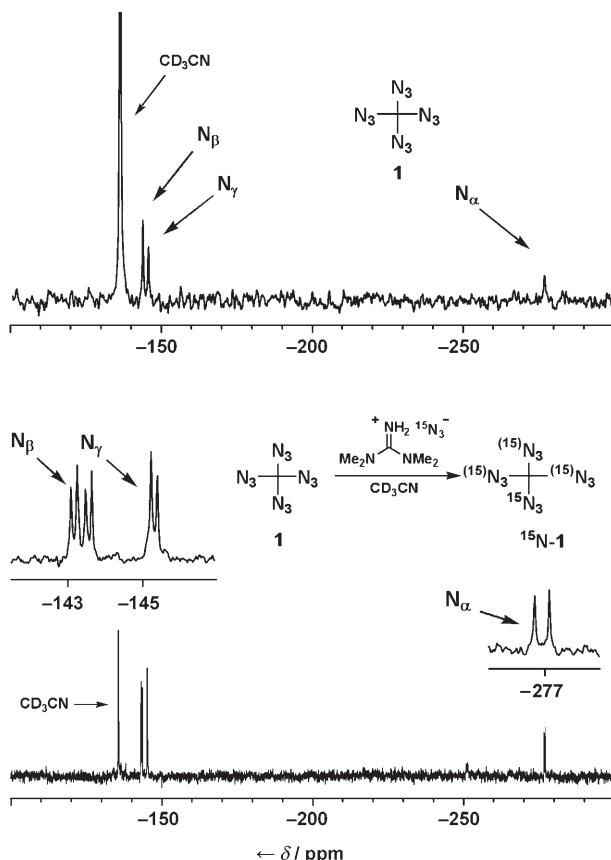
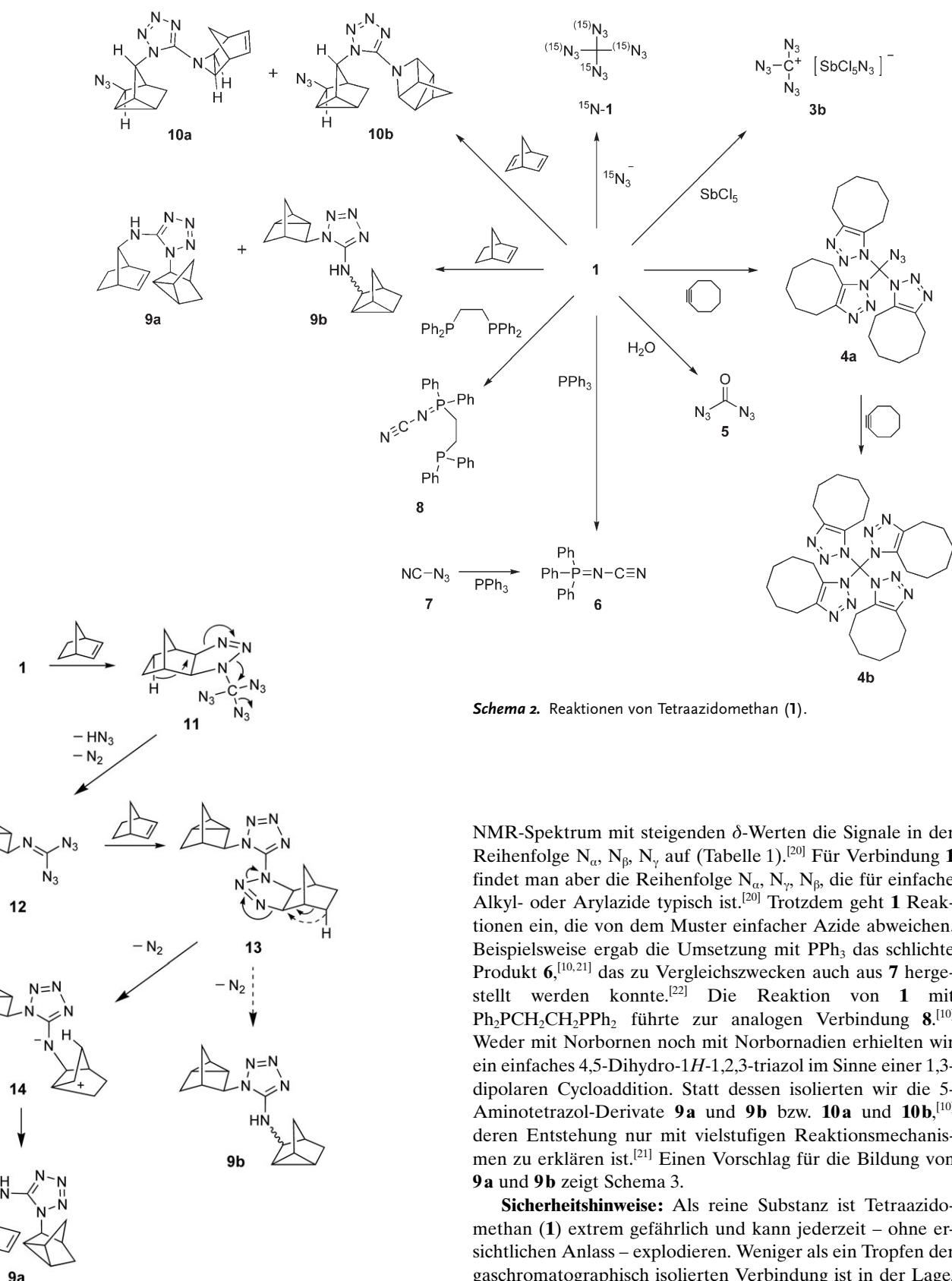


Abbildung 2: ^{15}N -NMR-Spektren von **1** mit natürlicher Isotopenverteilung und von ^{15}N -**1** mit dreifach ^{15}N -markierter Azidgruppe (siehe auch Tabelle 1).

Stickstoffwasserstoffsäure.^[17,18] Weitere Versuche zeigten, dass **1** in *n*-Pantan von verdünnten Säuren erheblich schneller hydrolysiert wird als in Gegenwart wässriger Basen. Mit Na^{15}N_3 in wasserfreiem Acetonitril gelang die Isotopenmarkierung des Azids **1** zunächst nicht, doch nach Zugabe von Wasser (2 Vol.-%) und DMSO (5 Vol.-%) entstand augenblicklich ^{15}N -**1**, dessen Erzeugung aber von der Bildung von ^{15}N -**5** begleitet war (Tabelle 1). Wenn **1** in wasserfreiem Acetonitril mit dem Reagens^[19] $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{C}=\text{NH}_2+^{15}\text{N}_3^-$ behandelt wird, kommt es zu einem langsamen Austausch (5–7 Tage/20°C), sodass im ^{15}N -NMR-Spektrum die Signale von ^{15}N -**1** ohne die des Hydrolyseprodukts ^{15}N -**5** zu beobachten waren (Abbildung 2). Offensichtlich wird die Dissoziation von **1** aber nicht nur durch Protonen, sondern auch durch Lewis-Säuren wie SbCl_5 unterstützt. Entsprechend ließ sich **1** in Acetonitril durch Zugabe von SbCl_5 vollständig in das Triazidocarbenium-Salz **3b** umwandeln (Schema 2). Wenn **3a** in Acetonitril mit einem Unterschuss an Na^{15}N_3 versetzt wurde, fanden wir im ^{15}N -NMR-Spektrum nicht nur die Signale von ^{15}N -**1**, sondern auch einen Einbau der ^{15}N -Markierung in das im Überschuss vorliegende Triazidocarbenium-Ion und damit einen weiteren Beleg für die reversible Dissoziation von **1** in Gegenwart von SbCl_5 .

Azide, bei denen die N_3 -Gruppe direkt mit einer starken Acceptor-Einheit verknüpft ist, z.B. **3**, **5** und **7**, weisen im ^{15}N -



Schema 2. Reaktionen von Tetraazidomethan (**1**).

NMR-Spektrum mit steigenden δ -Werten die Signale in der Reihenfolge N_{α} , N_{β} , N_{γ} auf (Tabelle 1).^[20] Für Verbindung **1** findet man aber die Reihenfolge N_{α} , N_{γ} , N_{β} , die für einfache Alkyl- oder Arylazide typisch ist.^[20] Trotzdem geht **1** Reaktionen ein, die von dem Muster einfacher Azide abweichen. Beispielsweise ergab die Umsetzung mit PPh_3 das schlichte Produkt **6**,^[10,21] das zu Vergleichszwecken auch aus **7** hergestellt werden konnte.^[22] Die Reaktion von **1** mit $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2$ führte zur analogen Verbindung **8**.^[10] Weder mit Norbornen noch mit Norbornadien erhielten wir ein einfaches 4,5-Dihydro-1*H*-1,2,3-triazol im Sinne einer 1,3-dipolaren Cycloaddition. Statt dessen isolierten wir die 5-Aminotetrazol-Derivate **9a** und **9b** bzw. **10a** und **10b**,^[10] deren Entstehung nur mit vielstufigen Reaktionsmechanismen zu erklären ist.^[21] Einen Vorschlag für die Bildung von **9a** und **9b** zeigt Schema 3.

Sicherheitshinweise: Als reine Substanz ist Tetraazidomethan (**1**) extrem gefährlich und kann jederzeit – ohne ersichtlichen Anlass – explodieren. Weniger als ein Tropfen der gaschromatographisch isolierten Verbindung ist in der Lage, nicht nur die gläserne GC-Falle, sondern auch das Dewar-Gefäß des Kühlbades komplett zu zerstören. Deshalb sollte die isolierte Substanz nur hinter einer Schutzscheibe durch Aufdampfen eines Lösungsmittels, nicht jedoch manuell (mit

Schema 3. Möglicher Reaktionsmechanismus der Bildung von **9a** und **9b**. Die zeitliche Abfolge der Schritte ist willkürlich. Die zweite *exo*-Cycloaddition an Norbornen kann auch zu einem Diastereomer von **13** führen.

Pipette oder Spritze) verdünnt werden. Auch Lösungen von **1** können bei mechanischer Belastung (Schraubverschluss) oder nach dem Abdampfen eines leicht flüchtigen Lösungsmittels, z. B. in einer Pipette, explodieren. Schließlich ist zu beachten, dass es sich bei **3**, **5** und **7** ebenfalls um explosive Azide handelt.

Eingegangen am 27. September 2006
Online veröffentlicht am 4. Dezember 2006

Stichwörter: Azide · Dipolare Cycloadditionen · Explosivstoffe · Nucleophile Substitutionen · Stickstoffheterocyclen

- [1] Übersichten: a) C. Knapp, J. Passmore, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4938–4941; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4834–4836; b) H.-J. Himmel, B. Hoge, *Nachr. Chem.* **2005**, *53*, 225–235.
- [2] a) T. M. Klapötke, B. Krumm, P. Mayer, I. Schwab, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6024–6026; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5843–5846; b) R. Haiges, J. A. Boatz, A. Vij, M. Gerken, S. Schneider, T. Schroer, K. O. Christe, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6027–6031; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5847–5851; c) R. Haiges, J. A. Boatz, A. Vij, V. Vij, M. Gerken, S. Schneider, T. Schroer, M. Yousufuddin, K. O. Christe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6844–6848; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6676–6680; d) R. Haiges, A. Vij, J. A. Boatz, S. Schneider, T. Schroer, M. Gerken, K. O. Christe, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 508–517; e) R. Haiges, J. A. Boatz, S. Schneider, T. Schroer, M. Yousufuddin, K. O. Christe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3210–3214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3148–3152; f) R. Haiges, J. A. Boatz, R. Bau, S. Schneider, T. Schroer, M. Yousufuddin, K. O. Christe, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1894–1899; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1860–1865; g) I. C. Tornieporth-Oetting, T. M. Klapötke, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 559–568; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 511–520; h) T. M. Klapötke, H. Nöth, T. Schütt, M. Warchhold, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2197–2199; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2108–2109; i) A. C. Filippou, P. Portius, D. U. Neumann, K.-D. Wehrstedt, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4524–4527; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4333–4336; j) M.-J. Crawford, A. Ellern, P. Mayer, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 8086–8090; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7874–7878.
- [3] Q. S. Li, H. X. Duan, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 9089–9094.
- [4] A. Hassner, M. Stern, H. E. Gottlieb, F. Frolow, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2304–2306.
- [5] Wir stellten Triazidomethan aus Iodoform und einer konzentrierten Lösung von Tributylhexadecylphosphoniumazid in Chloroform her.
- [6] Wir behandelten **2a–c** mit Reagentien wie NaN_3 in DMF oder Acetonitril und Tributylhexadecylphosphoniumazid in verschiedenen Lösungsmitteln. Die Ausgangsstoffe **2d–g** wurden ebenfalls mit diesen Reagentien sowie mit $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{C}=\text{NH}_2^+ \text{N}_3^-$ in CH_2Cl_2 oder Acetonitril und mit HN_3 in Chloroform umgesetzt.
- [7] a) H. G. Viehe, Z. Janousek, Ger. Offen., Patent DE2033276, **1972** [*Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 85425]; b) G. Barany, A. L. Schroll, A. W. Mott, D. A. Halsrud, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4750–4761; c) C. Bolln, H. Frey, R. Mülhaupt, *Macromolecules* **1996**, *29*, 3111–3116; d) E. E. Gilbert, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1801–1806.
- [8] L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart, **1991**, S. 39–40.
- [9] Kristallographische Daten für **4a**: $C_{25}\text{H}_{36}\text{N}_{12}$, $M = 504.66$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$, $Z = 4$, $a = 11.1484(6)$, $b = 11.0673(5)$, $c = 21.2600(13)$ Å, $\beta = 90.153(5)^\circ$, $V = 2623.1(2)$ Å 3 , $\rho_{\text{ber.}} = 1.278$ g cm $^{-3}$, $T = 298$ K, Kristallgröße $0.40 \times 0.35 \times 0.20$ mm 3 , $R = 0.0605$ ($I > 2\sigma(I)$, $R_w = 0.2078$, GOF = 1.023. Kristallographische Daten für **4b**: $C_{33}\text{H}_{48}\text{N}_{12}$, $M = 612.83$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$, $Z = 4$, $a = 12.250(4)$, $b = 12.373(4)$, $c = 22.192(5)$ Å, $\alpha = 81.041(9)$, $\beta = 82.336(9)$, $\gamma = 85.500(11)^\circ$, $V = 3287.1(18)$ Å 3 , $\rho_{\text{ber.}} = 1.238$ g cm $^{-3}$, $T = 298$ K, Kristallgröße $0.30 \times 0.30 \times 0.30$ mm 3 , $R = 0.0762$ ($I > 2\sigma(I)$, $R_w = 0.2545$, GOF = 1.048. CCDC-619288 (**4a**) und -619287 (**4b**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [10] Weil die Ausbeute an **1** nicht durch Wiegen bestimmt werden konnte (siehe Sicherheitshinweis), wurde die Integration des ^{13}C -NMR-Signals (ohne Entkopplung, 60 s Wartezeit zwischen den Pulsen) im Vergleich zu den Signalen gewogener Mengen an CCl_4 , CBr_4 und Tetrachlorethen herangezogen. Dadurch ergab sich für die Synthese von **1** aus **2h** nach gaschromatographischer Isolierung eine Ausbeute von 1–2% und für die Erzeugung von **1** aus **3a** und NaN_3 oder LiN_3 ohne Aufarbeitung eine Ausbeute von 60–87%. Da diese Methode der Ausbeutebestimmung sehr mühsam und ungenau ist, wurden die Ausbeuten der stabilen Folgeprodukte von **1** (Schemata 1 und 2) auf die Vorstufe **2h** bezogen. Entsprechend erhielten wir **6** mit 3% Ausbeute (bezogen auf **2h**), sowie **8** mit 2%, **9a** mit 2%, **9b** mit 0.1%, **10a** mit 0.7% und **10b** mit 0.1%.
- [11] U. Müller, K. Dehnicke, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 825; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 841–842.
- [12] R. K. Howe, M. L. Rueppel, *Chem. Eng. News* **1983**, *61* (17. Januar), 4.
- [13] L. A. Burke, *Chem. Eng. News* **1983**, *61* (25. April), 2.
- [14] a) W. Beck, J. Geisenberger, *Chem. Eng. News* **1984**, *62* (5. März), 39; b) J. Geisenberger, I. Eble, I. Neibrich, U. Nassel, W. Beck, *Z. Naturforsch. B* **1987**, *42*, 55–64.
- [15] M. A. Petrie, J. A. Sheehy, J. A. Boatz, G. Rasul, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, K. O. Christe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8802–8808, zit. Lit.
- [16] W. Kesting, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1924**, *57*, 1321–1324, zit. Lit.
- [17] Die Hydrolyseempfindlichkeit von **1** mag der Grund sein, dass die Umsetzung mit terminalen Alkinen unter Kupfer(I)-Katalyse (Klick-Chemie) nach dem Sharpless-Protokoll^[18] nicht zum Erfolg führte. Allerdings scheiterten bisher auch Varianten dieser Klick-Reaktion in wasserfreien Lösungsmitteln.
- [18] Übersicht zur Klick-Reaktion (Azid/Alkin): V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *51*–68.
- [19] Synthese aus N,N,N',N' -Tetramethylguanidin und der Säure H^{15}N_3 , die aus Na^{15}N_3 und konzentrierter Salzsäure erzeugt wurde (59% Ausbeute über beide Schritte).
- [20] D. M. Kanjia, J. Mason, I. A. Stenhouse, R. E. Banks, N. D. Venayak, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981**, 975–979.
- [21] Die spektroskopischen Daten zur Charakterisierung der Produkte **4a,b**, **6**, **8**, **9a,b** und **10a,b** sowie (weitere) Reaktionsmechanismen, die die Bildung von **6**, **9a,b** und **10a,b** erklären können, sind in den Hintergrundinformationen zusammengefasst.
- [22] a) F. D. Marsh, M. D. Hermes, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4506–4507; b) F. D. Marsh, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2966–2969.