

HANS MUSSO und HERMANN BEECKEN

Über Orceinfarbstoffe, VI

DIE KONSTITUTION VON α -, β - UND γ -AMINO-ORCEIN¹⁾

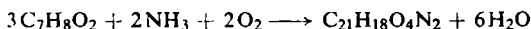
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 26. Juni 1957)

α -Amino-orcein besitzt die Formel I, β - und γ -Amino-orcein die Formeln III oder IV.

Bei der Autoxydation von Orcin (3.5-Dihydroxy-toluol) in wäßrigem Ammoniak entsteht Orcein, ein Gemisch aus vielen Farbstoffen, das sich verteilungschromatographisch in seine Komponenten zerlegen läßt. Auf Grund der Spektren lassen sich diese Verbindungen in drei Gruppen einteilen, und wir berichten in dieser Arbeit über die Konstitutionsermittlung aller Komponenten der ersten Gruppe: α -, β - und γ -Amino-orcein.

α -Amino-orcein (I) besitzt nach den Analysen die kleinste Summenformel $C_{21}H_{16-2n}O_4N_2$ (362.4)²⁾, und die KUHN-ROTH-Bestimmung zeigt an, daß die C-Methylgruppen bei der Bildungsreaktion



erhalten geblieben sind. Die sehr geringe Löslichkeit in $2n$ H_2SO_4 und die gute Löslichkeit in $2n$ NaOH deuten auf äußerst schwach basische und schwach saure Gruppen hin.

Mit Pyridin-Acetanhydrid bildet I bei 0° in 15 Min. ein hellrotes, kristallisiertes Triacetat $C_{21}H_{15}O_4N_2(COCH_3)_3$ (488.5) vom Schmp. 218–219.5° (Zers.), in dem alle acetylierbaren Gruppen reagiert haben (Löslichkeit, IR-Spektrum) und das sich in $2n$ methanol. KOH bei 20° glatt und in konz. Schwefelsäure unter teilweiser Sulfonierung zum Ausgangsprodukt verseifen läßt. Die ebullioskopische Molekulargewichtsbestimmung (gef. 460) und die katalytische Hydrierung des Acetates über Palladium-Bariumsulfat in Acetanhydrid, bei der auf ein Molekulargewicht von 475 in 15 Min. unter Entfärbung 1 Mol. Wasserstoff verbraucht wird, bestätigen die Molekülgröße von I und des Acetates.

Im IR-Spektrum von I³⁾ erkennt man bei 3μ assoziierte Hydroxygruppen und bei 6.06, 6.25 und 6.42μ drei Banden, die für ein Phenoxazon-Grundgerüst charakteristisch sind und im IR-Spektrum des Acetates bei 6.06, 6.18 und 6.34μ noch deutlicher zu sehen sind. Im Spektrum des Triacetates findet man ferner bei 5.64μ die Carbonylbande aromatisch gebundener Acetoxygruppen und bei 5.84μ die entsprechende Bande von Acetaminogruppen. Aus der Intensität dieser Banden kann man abschätzen,

¹⁾ V. Mitteil.: H. MUSSO und H.-G. MATTHIES, Chem. Ber. 90, 1814 [1957].

²⁾ H. MUSSO, Chem. Ber. 89, 1659 [1956].

³⁾ Die IR-Spektren sollen in der Kartei „Dokumentation der Molekülspektroskopie“, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., Butterworth Scientific Publications, London W. C. 2, referiert werden.

daß I zwei phenolische Hydroxygruppen und eine Aminogruppe besitzt, die nach der kurzwelligen Lage der Säureamidbande schwach basisch sein muß. Die N—H-Valenzschwingung der Acetaminogruppe ist in Kaliumbromid bei 2.94μ wegen der Wasserbande des Einbettungsmittels nicht gut zu erkennen, in Chloroform ist sie aber bei 2.95μ deutlich und scharf. Über die Zuordnung dieser Banden vgl. I. c.¹⁾.

Aus den Absorptionsbanden im sichtbaren und UV-Gebiet konnte vor kurzem für die Farbstoffe der ersten Gruppe ein 7-Amino-phenoxazon-Grundgerüst bewiesen werden¹⁾, dessen längstwellige Bande bei I gegenüber dem 7-Amino-4-methylphenoxazon-(2) in neutraler Lösung durch die weiteren Substituenten um $10m\mu$ bathochrom verschoben ist. Vergleicht man in Tab. I die Spektren der Acetate, so findet man die Maxima praktisch bei der gleichen Wellenlänge, und die Substituenten äußern sich beim Acetat von I nur in einer etwas geringeren spezif. Extinktion, da sie kein sichtbares Licht absorbieren.

Die Lage der Methylgruppen in 4.5-Stellung des 7-Amino-phenoxazon-(2)-Grundgerüsts von I ist durch die Bildung des Farbstoffs aus Orcin gegeben; denn sollte eine Orcinmolekel um 180° gedreht in den Chromophor (Formel I) eingebaut worden sein, so müßte in 3- oder 6-Stellung ein Sauerstoffatom während der Bildungsreaktion eliminiert werden, und das ist unter den angegebenen Reaktionsbedingungen nicht zu erwarten.

Tab. I. Absorptionsbanden der Amino-orceine und ihrer Acetate im sichtbaren Spektrum; λ in $m\mu$, ($\epsilon \cdot 10^{-3}$)

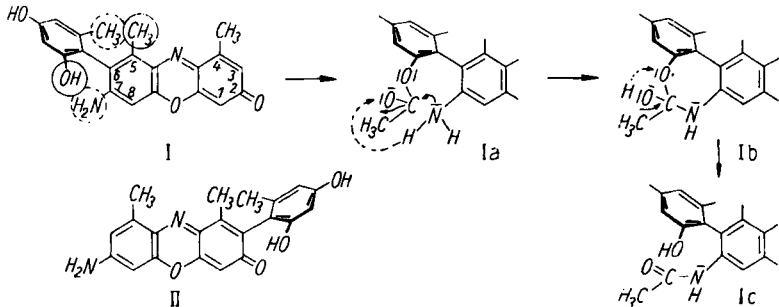
	in Methanol			
	neutral	0.2 n HCl		0.2 n KOH
7-Amino-4-methylphenoxazon-(2)	555 (38.0)	518 (32.1)	540s	550—560 (35.3)
α -Amino-orcein	566 (50.7)	514—517 (47.5)	540s	578 (66.5)
β -Amino-orcein	544—554 (50.6)	525—527 (43.0)	553—556 (41.0)	563 (48.6)
γ -Amino-orcein	542—554 (48.0)	525 (41.4)	552—556 (39.0)	561—564 (46.2)
7-Acetamino-4-methylphenoxazon-(2)	405s	469—472 (17.1)		
α -Amino-orcein-acetat ⁴⁾	405—415 (15.4)	465—468 (18.4)		
β -Amino-orcein-acetat ⁴⁾	417 (17.8)	465—467 (19.6)		
γ -Amino-orcein-acetat ⁴⁾	417 (17.7)	465—467 (19.3)		

s == Schulter

Bildet man die Differenz zwischen den Summenformeln von I und 7-Amino-4.5-dimethylphenoxazon, so erhält man als weiteren Substituenten einen $C_7H_7O_2$ -Rest, offenbar ein Orcinrest mit zwei acetylierbaren Hydroxygruppen, der in 1-, 3-,

⁴⁾ In Cyclohexan liegen die Maxima etwa $14m\mu$ kürzerwellig, doch ist 7-Acetamino-4-methylphenoxazon-(2) darin unlöslich und die Acetate von α -, β - und γ -Amino-orcein so wenig löslich, daß die Extinktionen nicht genau angegeben werden können.

6- oder 8-Stellung so am Chromophor gebunden sein muß, daß er, wie die Spektren zeigen, keinen Einfluß auf die Lichtabsorption des Grundgerüsts ausübt. Das ist nur möglich, wenn die Einstellung dieses aromatischen Restes in die Phenoxazonebene und somit eine Wechselwirkung der π -Elektronensysteme durch die Substituenten in Orthostellung zur Verknüpfungsstelle verhindert wird. Am STUART-BRIEGLEB-Modell läßt sich zeigen, daß die sterische Hinderung durch die beiden Methylgruppen bei einer Verknüpfung in 3- und 6-Stellung am größten ist, wenn man innerhalb des Orcinrestes die Verknüpfung in Orthostellung zur Methylgruppe vornimmt (Formel I und II).



Eine Entscheidung zwischen den Formeln I und II läßt sich folgendermaßen treffen: Bei einer Verknüpfung in 3-Stellung sollte die 7-Aminogruppe in Formel II mit der gleichen Geschwindigkeit acetyliert werden, wie im 7-Amino-4-methyl-phenoxazon; bei einer Verknüpfung in 6-Stellung ist es aber möglich, daß die 7-Aminogruppe in Formel I durch eine Transacetylierung (I a–c) über die räumlich sehr nahe stehende Hydroxygruppe des Orcinrestes schneller acetyliert wird als die Modellverbindung. Der Versuch zeigt, daß die Acetylierung von I in Pyridin-Acetanhydrid bei 0° etwa hundertmal rascher erfolgt als beim 7-Amino-4-methyl-phenoxazon-(2), was man gut am Farbumschlag während der Reaktion verfolgen kann.

Der Siebenring im Übergangszustand I b läßt sich im Kalottenmodell vollkommen spannungsfrei realisieren.

Einen ähnlichen Fall, bei dem die Acetylierung einer sek. Aminogruppe durch eine räumlich benachbarte Hydroxygruppe erleichtert wird, fanden wir beim Diphenylamin, dessen NH-Gruppe in Pyridin-Acetanhydrid bei 20° in 24 Stdn. praktisch nicht reagiert. Beim 4-Hydroxy-diphenylamin wird unter den angegebenen Bedingungen nur die Hydroxygruppe acetyliert, beim 2-Hydroxy-diphenylamin erhält man unter den gleichen Bedingungen glatt das *O,N*-Diacetat.

Für die Verknüpfungsstelle innerhalb des Orcinrestes wird die 2-Stellung angenommen, da diese bei allen Substitutionsreaktionen des Orcins der 4-Stellung vorgezogen wird, und außerdem die orthoständige Methylgruppe die Einstellung des Orcinrestes in die Phenoxazonebene stärker behindert als eine Hydroxygruppe.

α -Amino-orcein ist demnach ein 7-Amino-4.5-dimethyl-6-[4.6-dihydroxy-*o*-tolyl]-phenoxazon-(2) der Formel I, das wegen der Molekülasymmetrie als Racemat vorliegen muß.

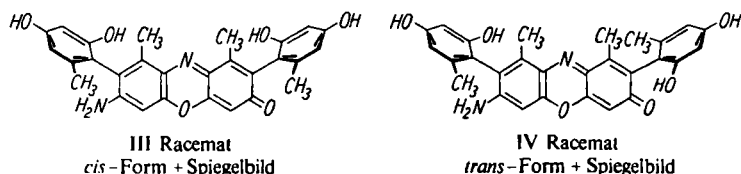
β - und γ -Amino-orcein (III und IV) besitzen beide die gleiche Summenformel $C_{14}H_{13}O_3N$ (243) und geben gleiche⁵⁾ IR- und UV-Spektren. Beide Farbstoffe und ihre Acetate stimmen in den Spektren so gut mit α -Amino-orcein und seinem Acetat überein, daß ihnen ebenfalls ein 7-Amino-phenoxazon-Grundgerüst zukommen muß¹⁾. Die Absorptionsbanden im sichtbaren Spektrum sind aber weniger intensiv (Tab. 1). Berechnet man aus den spezif. Extinktionen von I, III und IV und dem Molekulargewicht von I die Molekulargewichte von III und IV, so findet man Werte um 500, die durch die gleiche Berechnung aus den Spektren der Acetate bestätigt werden. Die kleinste Summenformel ist also zu verdoppeln: $C_{28}H_{24}O_6N_2$ (484).

Mit Pyridin-Acetanhydrid erhält man aus III und IV bei 20° in 15 Min. kristallisierte, orange Pentaacetate $C_{28}H_{19}O_6N_2(COCH_3)_5$ (694.7) vom Schmp. 240–242° (Zers., III) und 198–200° (Zers., IV), die sich ebenfalls wieder zu den Ausgangsverbindungen verseifen lassen, und deren Molekulargewichte ebullioskopisch (gef. 604 und 644) und durch katalytische Hydrierung (gef. 706 und 695) bestätigt werden.

Aus den IR-Spektren von I, III, IV und den Acetaten kann man an den Intensitäten der OH-, Acetoxy- und Acetamino-Banden einerseits und der Intensität der Phenoxazonbanden andererseits abschätzen, daß III und IV ebenso wie I eine Aminogruppe, aber mehr als zwei Hydroxygruppen enthalten.

Bildet man nun die Differenz zwischen den Summenformeln von I gegenüber III und IV, so erhält man wieder einen Orcinrest als weiteren Substituenten in den Farbstoffen III und IV. Aus den Spektren erkennt man, daß auch dieser Rest die Lichtabsorption nicht beeinflußt, er muß also ebenso sterisch am Durchdrehen um die Verknüpfungsstelle gehindert sein, wie der andere Orcinrest, und das ist nur in 3-Stellung möglich.

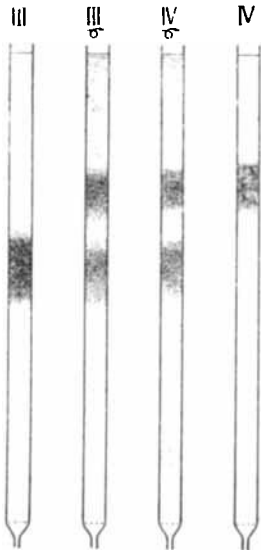
Somit stellen β - und γ -Amino-orcein die beiden atropisomeren Formen vom 7-Amino-4,5-dimethyl-3,6-bis-[4,6-dihydroxy-*o*-tolyl]-phenoxazon-(2) dar, die sich chromatographisch trennen lassen. Durch die sterische Hinderung der Substituenten an den Verknüpfungsstellen des Grundgerüsts mit den Orcinresten können die orthoständigen Hydroxygruppen in *cis*- und *trans*-Stellung zueinander vorliegen, wie es in den vier möglichen Formeln III und IV angedeutet ist. Da beide Molekeln durch die 7-Aminogruppe ihre Symmetrie verlieren, stellen beide Verbindungen Racemate dar, bei denen eine Spaltung in die Antipoden gelingen sollte.



Eine eindeutige Zuordnung, bei welchem Racemat die Hydroxygruppen an den Orcinresten auf der gleichen Seite der Phenoxazonebene liegen (Formel III) und bei

⁵⁾ Die Wellenlängen der Maxima sind identisch. In den sichtbaren Spektren sind die Extinktionen bei IV um 4 % geringer als bei III, vgl. Tab. 1. Wir führen dieses darauf zurück, daß IV beim Trocknen mehr Lösungsmittel festhält als III; die Analysen stimmen bei III auch etwas besser auf die ber. Summenformel als bei IV, vgl. I. c.²⁾

welchem sie entgegengesetzt angeordnet sind (Formel IV), konnte noch nicht getroffen werden. Man sieht aber leicht ein, daß reines β -Amino-orcein und reines γ -Amino-orcein jedes für sich ein Gemisch aus gleichen Teilen beider Verbindungen liefern sollten, wenn durch Zuführung von thermischer Energie einem oder beiden Orcinresten das Durchdrehen doch ermöglicht wird. Wie die Abbildung zeigt, gelingt diese Isomerisierung, indem man die reinen Farbstoffe III und IV, in Glycerin gelöst, 2 Stdn. auf 210° erhitzt.



Damit ist auch die Verknüpfungsstelle innerhalb der Orcinreste bewiesen, denn läge diese auch nur bei einem Rest zwischen den Hydroxygruppen, so wäre nur *ein* Racemat möglich, und es dürften keine Isomere auftreten, die sich ineinander umwandeln lassen.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die großzügige Unterstützung unserer Versuche und Fräulein S. SCHEIBE für die sorgfältige Aufnahme der IR-Spektren.

Chromatographische Analyse von III und IV vor und nach
 —○→ der Isomerisierung an Cellulosepulversäulen
 0.9×20 cm; n-Butanol/0.2 m Phosphatpuffer p_H 12.00

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmp. wurden unter dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt und sind korrigiert. Die Substanzen wurden zur Analyse mehrere Stdn. bei 100° i. Hochvak. getrocknet. Die UV-Spektren wurden im Beckman DU, die IR-Spektren im Perkin-Elmer 21 aufgenommen.

Die präparative Trennung des Orceins wurde gegenüber dem alten Verfahren²⁾ insofern verbessert, als bei der ersten Auftrennung an Cellulosepulversäulen (4×50 cm) im System n-Butanol/0.2 m Phosphatpuffer jetzt bei p_H 12.00 gearbeitet wurde und beim Zerschneiden der Säule die Übergänge zwischen den Zonen verworfen wurden. Dabei erhielten wir aus 18.4 g Orcein an 72 Säulen 0.882 g amorphes I (4.8 %), 1.145 g amorphes III + BII (6.2 %) und 2.56 g amorphes IV + BIII (13.7 %). Amorphes I wurde direkt acetyliert. Aus den Fraktionen III und IV konnten nach einmaliger Chromatographie an Kieselgel im System Formamid/Chloroform/Pyridin 10:10:3, wobei BII bzw. BIII abgetrennt wurden, die folgenden Mengen an krist. chromatographisch einheitlichen Produkten gewonnen werden:

III 0.343 g krist. aus Methanol; 0.143 g amorph aus der Mutterlauge
 IV 0.932 g krist. aus Methanol; 0.326 g amorph aus der Mutterlauge

α -Amino-orcein-acetat: Eine Lösung von 64.8 mg krist. I in 2 ccm absol. Pyridin und 3 ccm eisessigfreiem Acetanhydrid wurde bei 20° unter Feuchtigkeitsausschluß aufbewahrt. Die tiefviolette Lösung hellte sich in 15 Min. nach Orangebraun auf und wurde nach 24 Stdn. i. Vak. verdampft, der Rückstand dreimal mit wenig Benzol i. Vak. abgedampft und die Lösung des klebrigen braunen Rückstandes in 3 ccm Benzol an einer 3×20 -cm-Säule aus Gips mit Benzol, Benzol-Chloroform 1:1 und zuletzt mit reinem Chloroform chromatographiert. Die

orange Hauptzone ließ sich mit 1 % Essigester enthaltendem Chloroform vollständig eluieren, wobei dunkel gefärbte Sekundärprodukte am oberen Säulenrande hängen blieben. Nach dem Abdampfen des Eluates der Hauptfraktion i. Vak. blieb ein roter Lack zurück, der, in 2 ccm Benzol gelöst, bei vorsichtigem Zusatz von 5 ccm Cyclohexan bei 20° in hellroten biegsamen Nadeln kristallisierte. Ausb. 31 mg, 36 % d. Th. Aus 882 mg rohem, amorphem I wurden in 20 ccm Pyridin und 20 ccm Acetanhydrid auf dem gleichen Wege nach dreimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Cyclohexan 383 mg (32 % d. Th.) erhalten. *α*-Amino-orceinacetat kristallisiert aus heißem Tetrachlorkohlenstoff in ziegelroten Sechsecken, aus siedendem Benzol in flachen, langen, hellroten Blättchen oder Nadeln und beim sehr langsamen Abkühlen einer nicht ganz gesättigten heißen Benzollösung in derben, dunkelroten Vierecken, die bei 150–160° unter Aufschäumen Kristalllösungsmittel abgeben und wieder fest werden. Alle Formen schmelzen nach dem Trocknen bei 100° i. Hochvak. bei 218–219.5° (Zers.) und liefern identische IR- und UV-Spektren.

$C_{21}H_{15}O_4N_2(COCH_3)_3$ (488.5) Ber. C 66.36 H 4.95 N 5.74 CH_3CO 26.5
 Gef. C 65.61, 66.29 H 5.18, 5.28 N 5.61 CH_3CO 25.5⁶⁾
 Mol.-Gew. 460 (ebullioskop. in Chloroform)

β-Amino-orceinacetat: 100 mg III wurden in 2 ccm Pyridin mit 1 ccm Acetanhydrid bei 20° acetyliert. Als sich die violette Lösung nach 15 Min. hellorange gefärbt hatte, wurde wie beim I-Acetat aufgearbeitet und an Gips mit Chloroform-Essigester 9:1 oder an schwach saurem Kieselgel mit Chloroform/Essigester 7:3 chromatographiert. Das Acetat kristallisiert aus Benzol-Cyclohexan in orangegelben Platten, aus Toluol in orangegelben derben Spießeln. Ausb. 118.5 mg (83 % d. Th.), Schmp. 240–242° (Zers.).

$C_{28}H_{19}O_6N_2(COCH_3)_5$ (694.7) Ber. C 65.69 H 4.93 N 4.03 CH_3CO 31.0
 Gef. C 65.35 H 5.39 N 3.66 CH_3CO 26.7⁶⁾
 Mol.-Gew. 604 (ebullioskop. in Trichloräthylen)

γ-Amino-orceinacetat: Aus 100 mg IV wurden wie oben 122.5 mg (86 % d. Th.) erhalten, die aus Benzol-Cyclohexan ebenfalls in orangegelben Platten und aus Toluol in Büscheln aus orangegelben Spießeln vom Schmp. 198–200° (Zers.) kristallisierten.
 Gef.⁶⁾ C 65.94 H 5.29 N 3.75 $COCH_3$ 28.0 Mol.-Gew. 644 (ebullioskop. in Trichloräthylen)

Verseifung der Acetate: a) alkalisch: Je 2 mg der Acetate wurden unter peinlichem Sauerstoffausschluß in 1 ccm 0.5*n* methanol. KOH gelöst und durch die sofort violett werdenden Lösungen 50 Min. lang bei 20° sauerstoff-freier Stickstoff durchgeblasen. Nach dem Ansäuern wurde unter Zusatz von Wasser und Natriumchlorid mit *n*-Butanol ausgeschüttelt, die Butanollösungen mit Wasser neutral gewaschen und wie üblich an 0.9 × 25-cm-Cellulosepulversäulen analysiert. Es hatte sich jeweils das Ausgangsprodukt ohne nennenswerte Zersetzung zurückgebildet.

b) sauer: Je 2 mg der reinen Orceinkomponenten und ihrer Acetate wurden bei 0° in 1 ccm konz. Schwefelsäure gelöst. Die Farbstoffe selbst lösten sich sofort tiefblau, die Acetate erst rotviolett; nach einigen Stdn. schlug die Farbe nach Blau um. Nach 12–18 Stdn. wurde auf Eis gegossen, mit Butanol ausgeschüttelt und wie oben verfahren. Beim Neutralwaschen der Lösung ging ein großer Teil der vorher in Wasser unlöslichen Farbstoffe mit dem Wasser verloren. An den Cellulosepulversäulen zeigte es sich, daß die Acetate dabei vollständig verseift und die frei werdenden Farbstoffe zu über 50 % in neue Produkte verwandelt werden, die am oberen Ende der Säule hängen blieben, also stärker sauer reagieren und viel besser in Wasser löslich sind, sonst aber die gleiche Farbe und genau dieselben Farbumschläge

⁶⁾ 120 Min. mit WENZELscher Schwefelsäure verseift.

zeigen, wie die reinen Komponenten. Es handelt sich hierbei wohl um Sulfonsäuren von I, III und IV.

Katalytische Hydrierung: Etwa 0.1 mMol der Acetate wurde in 4 ccm Acetanhydrid über 50 mg 5-proz. Palladium-Bariumsulfat bei 25° in der Mikrohydrierapparatur nach P. W. PATT⁷⁾ quantitativ bis zur vollständigen Entfärbung und Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Die aufgenommenen Wasserstoffmengen und die daraus berechneten Molekulargewichte enthält Tab. 2.

Setzt man nach der Hydrierung des I-Acetates in Acetanhydrid unter Sauerstoffausschluß Pyridin zu, so erhält man wie bei der reduzierenden Acetylierung von α -Amino-orcein nach H. BROCKMANN und G. BUDDÉ⁸⁾ ein farbloses Leukoacetat, das wir nicht kristallisieren und analysenrein isolieren konnten, da es an der Luft sehr schnell unter Rotfärbung zersetzt und an allen untersuchten Adsorptionsmitteln bei der Chromatographie ebenfalls zerstört wurde.

Tab. 2. Ergebnisse der Hydrierungen

	mg Subst.	mg Katalys.	Zeit Min.	Torr	ccm H ₂	Mol.-Gew. Gef.	Mol.-Gew. Ber.
I-Acetat	42.5	62.2	15	748	2.00	475	488.5
III-Acetat	71.9	69.1	80	740	2.56	706	694.7
IV-Acetat	78.1	75.7	200	745	2.80	695	694.7

Thermische Isomerisierung: 2 mg reines β - und γ -Amino-orcein werden je in 1 ccm frisch dest. Glycerin unter Reinstickstoff erhitzt, wobei die Farbstoffe nach wenigen Minuten gelöst werden und die Lösungen sich langsam etwas dunkler färben. Führt man die Reaktion unter Luftzutritt aus, so nimmt die Menge der Zersetzungsprodukte zu. Anschließend wird die Glycerinlösung zwischen Wasser und Butanol verteilt, die Butanolphase wiederholt mit Wasser gewaschen, i. Vak. eingeeengt und die Rückstände an kleinen Cellulosepulversäulen 0.9 \times 20 cm im System n-Butanol/0.2 m Phosphatpuffer, p_H 12.00, analysiert. Beim 1 stdg. Erhitzen auf 140° ist noch nichts zu erkennen, bei 160° sind die Isomeren bereits spurenweise nachweisbar, bei 180–190° wird die Umlagerung deutlich, doch ist das Gleichgewicht bei 200° nach 1 Stde. noch nicht erreicht, denn das Ausgangsmaterial überwiegt noch im Gemisch. Erst bei 210° hat sich nach 2 Stdn. das Isomerisierungsgleichgewicht vollständig (etwa 1:1) eingestellt (Abbild.).

⁷⁾ Chemie-Ing.-Techn. **28**, 644 [1956].

⁸⁾ Chem. Ber. **86**, 432 [1953].