

Beiträge zur Chemie des Indols, VI¹⁾
Synthesen auf dem Gebiet eserin-ähnlicher Verbindungen, I

„Eine neue Synthese des Eseringrundgerüsts“

Peter Rosenmund* und Angelos Sotiriou

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/M.,
D-6000 Frankfurt/M. 50, Laboratorium Niederursel, Niederurseler Hang

Eingegangen am 5. Juli 1974

Aus dem Methylphenylhydrazon des 3-Formylbuttersäureesters **6** wird das Lacton **7** erhalten, welches mit Methylamin quantitativ zum Lactam **4** reagiert. Dieses wird mit Lithiumalanat quantitativ zu **1** („Desoxoeserolin“) reduziert.

Contributions to the Chemistry of Indole, VI¹⁾
Syntheses of Compounds Similar to Eserine, I
A New Synthesis of the Eserine Skeleton

Starting from the methylphenylhydrazone of ethyl 3-formylbutyrate (**6**) the lactone **7** is synthesized. **7** reacts quantitatively with methylamine to yield the lactam **4**, which is reduced by LiAlH₄ to give **1** („desoxoeseroline“) in almost quantitative yield.

Wir berichteten vor einiger Zeit²⁾ kurz über eine neuartige Darstellung des Physostigmingrundgerüsts, der wir jetzt die ausführliche Beschreibung folgen lassen. Später soll unter anderem über evtl. auch pharmakologisch interessierende Abwandlungen des Naturstoffes Physostigmin berichtet werden.

Das zu den kleinen Indolalkaloiden zählende Physostigmin (Eserin) ist trotz seines relativ einfachen Aufbaues nicht einfach synthetisch zugänglich, wie zahlreiche Synthesen auch analoger Verbindungen erkennen lassen³⁾. Aus ihnen kann man im wesentlichen drei Prinzipien des Vorgehens ersehen, die zugleich beispielhaft für die Reaktivität des Indolkernes sind:

1) Reduktiver Ringschluß von Oxindolen mit geeigneter Alkylaminseitenkette in β -Stellung.

2) Anlagerung von NH-Funktionen an Indoleninsysteme.

¹⁾ V. Mitteil.: P. Rosenmund, W. H. Hauser, J. Bauer und R. Frische, Chem. Ber. **106**, 1474 (1973).

²⁾ P. Rosenmund und A. Sotiriou, Angew. Chem. **76**, 787 (1964); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **3**, 641 (1964).

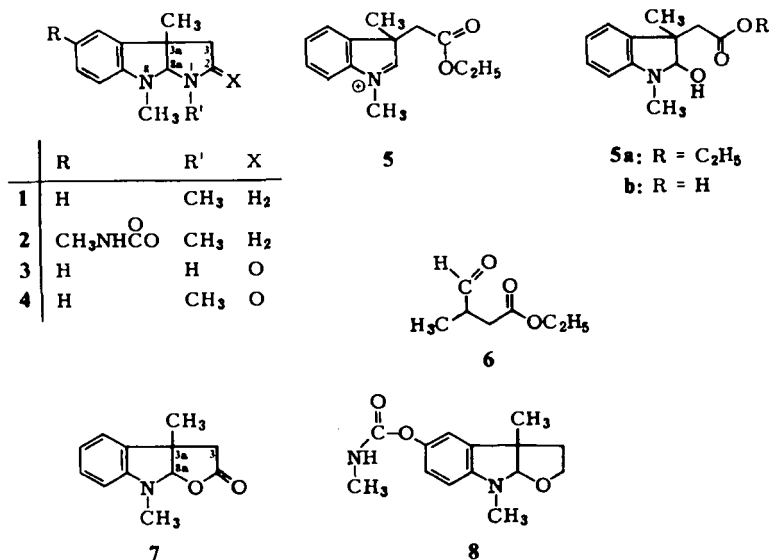
³⁾ Z. B.: F. E. King, H. Sugimoto und R. Robinson, J. Chem. Soc. **1933**, 1472; F. E. King, R. Robinson und M. Liguori, ebenda **1933**, 1475; P. L. Julian und J. Pikel, J. Amer. Chem. Soc. **57**, 539, 563, 755 (1935); T. Hoshino und T. Kobayashi, Liebigs Ann. Chem. **520**, 11 (1935); J. Harley-Mason und A. H. Jackson, J. Chem. Soc. **1954**, 3651; B. Witkop und R. K. Hill, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 6592 (1955); L. J. Dolby und S. Furukawa, J. Org. Chem. **28**, 2512 (1963); H. Fritz und O. Fischer, Tetrahedron **20**, 1737 (1969); G. Casnati, M. Francioni, A. Guareschi und A. Pochini, Tetrahedron Lett. **1969**, 2485; T. F. Spande, M. Wilchek und B. Witkop, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 3256 (1968).

3) Elektrophile Substitution in der β -Stellung, gefolgt von nucleophiler cyclisierender Addition eines Amins in die α -Stellung.

Insbesondere erfordert die Monomethylierung von N (1) einen verhältnismäßig hohen Aufwand, und unsere Überlegungen gingen davon aus, an ein Indolenin der Struktur **5** primäres Amin (CH_3NH_2) anzulagern – analog der leicht erfolgenden Wasseranlagerung an Indolenine bei alkalischem pH – wobei das zunächst labile Anlagerungsprodukt⁴⁾ durch nachfolgende innermolekulare Lactamcyclisierung stabilisiert werden würde.

Stellt man **5** über eine Fischersche Indolsynthese dar, so ergibt sich als Edukt der 3-Formylbuttersäureester **6**, dessen Methylphenylhydrazon zu **5** führen sollte. Dieses Syntheseprinzip gestattet einen unabhängigen Wechsel der Substituenten der beiden Stickstoffe, was uns für spätere Vorhaben willkommen erschien.

6 war, zumindest zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Arbeit, unbekannt, diesbezügliche positive Literaturangaben⁵⁾ können wir nicht bestätigen. So sollte **6** über die Hydroformylierung von Crotonester gebildet werden, das einheitliche Produkt ergab ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 67°C , während unsere, auf dem folgend beschriebenen, zweifelsfreien Weg erhaltene Verbindung ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 102°C ergibt.



4) Eigene Versuche zur Darstellung von 2-Amino-1,3,3-trimethylindolin durch Anlagerung von Amin an das Indolenin verliefen unbefriedigend. Die Addition konnte zwar UV-spektroskopisch nachgewiesen werden, eine Reinsolierung der Verbindungen gelang dagegen nicht.

5) Vgl. Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. VII/1, 4. Aufl., S. 62, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954; H. Adkins und G. Krsek, J. Amer. Chem. Soc. 71, 3051 (1949).

Wir erhielten **6** durch quantitativ erfolgende HBr-Anlagerung an Crotonester, Ersatz des Halogens gegen Cyanid (45%) mit nachfolgender Plieninger-Reduktion⁶⁾ (35%). Sowohl durch Verseifung der Nitrilgruppe wie auch durch Oxidation der Aldehydfunktion erhält man Methylbernsteinsäure.

Mit *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin bildet sich aus **6** das Hydrazon, welches in einer modifizierten Fischerschen Indolsynthese⁷⁾ nach einigen Tagen bei Reaktionstemperaturen von 0°C und darunter das Zinndoppelsalz von **5** ergab. Daraus erhält man die 2-Hydroxyindolinbase **5a** als gelbliches, autoxidables Öl.

Engt man die nach dem Entzinnen saure Lösung von **5** ein und alkalisiert mit Ammoniak (pH 8–9), dann fällt eine sehr stabile, in Äther nahezu unlösliche zweite Verbindung in wechselnden Ausbeuten von ca. 10–40% an. Die nähere Untersuchung ergab die Struktur **3** (s. u.). Unter diesen sehr milden Bedingungen erscheint eine normale Aminolyse der Estergruppe in **5** kaum vorstellbar, vielmehr sollte der eingangs erwähnte und von uns angestrebte Mechanismus über eine Addition von Ammoniak an die Indolenindoppelbindung mit nachfolgender, konzentrationsunabhängiger, innermolekularer Cyclisierung ablaufen. Aus **5** scheint jedenfalls mit äußerster Leichtigkeit ein Lactamringschluß möglich.

Aufgrund eines analogen Mechanismus sollte aus **5a** die Bildung des Lactons **7** denkbar sein. Verseift man **5a** energisch und säuert vorsichtig bis auf pH 4 an, dann fällt **7** in kristalliner Form aus. Die Struktur ergibt sich u. a. durch folgende experimentelle und spektroskopische Details: **7** löst sich in warmer 1/2 N NaOH und ist mit Säure exakt zurückzutitrieren. Analysendaten und Mol.-Peak des weiter unten besprochenen Massenspektrums bestätigen die Summenformel. Das UV-Spektrum ist dasjenige eines Indolins, es verändert sich nicht auf Zugabe mäßig starker Säure, was mit der experimentell ermittelten Nichtbasizität von **7** übereinstimmt. Im IR (KBr) ist eine Carbonylbande bei der für Fünfringlactone typischen Wellenzahl (1755 cm⁻¹) auszumachen.

Das einfache Linienbild des NMR-Spektrums läßt sich vollkommen deuten: eine *N*-Methylgruppe absorbiert bei $\delta = 2.93$ ppm (CDCl₃, TMS), 3a-CH₃ bei 1.4, 8a-H bei 5.42, die beiden 3-H ergeben eine ausgeprägte AB-Struktur mit Zentrum bei 2.8. Sie sind sowohl diastereotop, benachbart dem Asymmetriezentrum 3a, als auch durch den Winkel der C-Ringebene zu der des Aromaten dem unterschiedlichen Aromatenfeld ausgesetzt.

Die Lactonnatur wird weiter durch das Massenspektrum bewiesen. Neben dem (70 eV, 40°C) kräftigen Mol.-Peak sind Spitzen bei $m/e = 174$ (5%) – Abspaltung von CO und H unter Bildung einer Oxindolstruktur – sowie 158 (100%) – Eliminierung von CO₂ und H unter Bildung des stabilen Dimethylchinolinium-Ions⁸⁾ –

⁶⁾ H. Plieninger und G. Werst, Chem. Ber. **88**, 1956 (1955); H. Plieninger und B. Kiefer, ebenda **90**, 617 (1957).

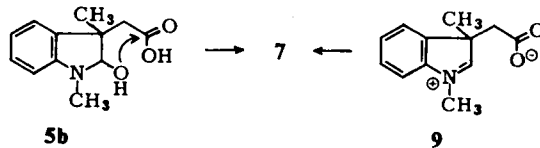
⁷⁾ K. Brunner, Monatsh. Chem. **17**, 257 (1896); G. Jenisch, ebenda **27**, 1225 (1906).

⁸⁾ G. Spitteller und M. Spitteller-Friedmann, Tetrahedron Lett. **1963**, 147; E. Clayton und R. I. Reed, Tetrahedron **19**, 1345 (1963).

⁹⁾ B. Robinson, J. Chem. Soc. **1964**, 1503; R. B. Longmore und B. Robinson, Chem. Ind. (London) **1965**, 1297.

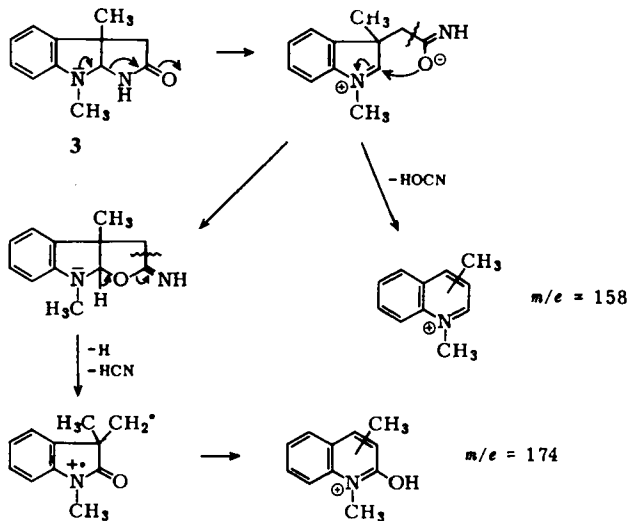
vorhanden. Weitere *m/e*-Werte bei 145, 144 und 130 folgen durch Spaltung in Methyl- und Methylengruppen. Damit steht 7 in enger struktureller Beziehung zu dem Alkaloid Physovenin⁹⁾ (8).

Es ist sicher, daß bei Verseifung von 5 zunächst die Säure 5b gebildet wird. Beim Ansäuern können zur Bildung von 7 zwei mechanistisch unterschiedliche Wege durchlaufen werden. 1) Es erfolgt die normale, bei Fünfringlactonen außerordentlich leicht verlaufende Veresterungsreaktion (I. Art, analog der oben diskutierten cyclischen Aminolyse zu 3) am Zentrum der Carboxylgruppe. 2) Es bildet sich intermediär, durch Protonenaddition an das 2-Hydroxyl von 5b, das Zwitterion 9, was einer Lactonbildung II. Art entsprechen würde, da letztlich Substitution des 2-Hydroxyls durch das Carbonsäure-Anion erfolgt. Zur Zeit läßt sich keine Entscheidung für die eine oder andere Richtung treffen, doch sollte dies prinzipiell unter Verwendung markierter Verbindungen möglich sein.



Im Zuge der weiteren Synthese stellt 7 eine Schlüsselverbindung dar, da sie, im Gegensatz zu 5a, in reiner Form herstellbar und beliebig lange haltbar ist. Wir machten die Beobachtung, daß sich 7 mit Ammoniak quantitativ in 3 überführen läßt und daß diese Reaktion auch mit einem primären Amin wie Methylamin durchführbar ist. In dieser Beziehung besitzt 7 somit ähnliche Eigenschaften wie 5.

Die Überführung von 7 in 4 verläuft einfach durch Erwärmen in einer gesättigten methanolischen Methylaminlösung. Bei 50°C ist die Reaktion, die völlig einsinnig verläuft, in ca. 2 Tagen beendet. Auch die Struktur von 4 (wie von 3) läßt sich mittels Analyse und Spektroskopie beweisen. Das zu 7 vollkommen analoge NMR-Spek-



trum (bei 4 tritt eine zusätzliche *N*-Methylabsorption auf, das 8a-H-Signal erfährt gegenüber 7 eine Hochfeldverschiebung, 3: $\delta = 4.68$ ppm, 4: 4.6) sowie das Massenspektrum von 3 sind dafür Zeugnis. Im Massenspektrum tritt eine Besonderheit auf: M^+ ist Basispeak (100%), mit 45% bildet sich $m/e = 174$. Diese Spitze enthält laut Hochauflösung, $C_{11}H_{12}NO$, Sauerstoff. Der Zerfall zu dieser Verbindung, der wir Oxindolstruktur bzw., daraus hervorgehend, Hydroxychinoliniumstruktur zusprechen, kann nur verstanden werden, wenn eine Lactam-Iminolacton-Umlagerung vorausgeht.

4 enthält das vollständige Gerüst des Desoxoesserolins (1). 1 kann in der Tat durch Reduktion mit Lithiumalanat aus 4 in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Über die Reaktivität von 1, 4 und 7 bezüglich einiger uns interessierenden Umsetzungen werden wir in einer weiteren Folge berichten.

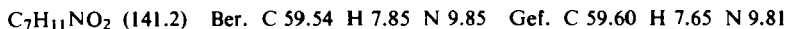
Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für eine Sachbeihilfe.

Experimenteller Teil

1) *3-Brombuttersäure-äthylester*: In eine Mischung aus 300 g Crotonsäure-äthylester und 100 ml Eisessig wird bei 0–5°C bis zur Sättigung HBr eingeleitet. Nach weiteren 3 h Rühren wird in 1 Liter Eiswasser gegeben und das abgeschiedene Öl mit Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 505 g (98%) einer bei 72°C/12 Torr siedenden Flüssigkeit



2) *3-Cyanbuttersäure-äthylester*¹⁰⁾: 195 g 3-Brombuttersäure-äthylester (1 mol) werden mit 550 ml 96proz. Äthanol vermischt. Die Temp. wird durch ein Wasserbad auf 75°C gehalten. In 1.5 h werden dann 100 g KCN, glöst in wenig heißem Wasser, zuge tropft, wobei sich der Ansatz allmählich dunkelrot färbt. Man rührt insgesamt 4 h bei 75°C, danach kühlt man und gießt in 2 Liter Eis/Wasser-Gemisch, wonach 6 mal jeweils mit 250 ml Äther ausgezogen wird. Die Auszüge werden neutral gewaschen und getrocknet, der nach Vertreiben des Lösungsmittels verbleibende dunkle Rückstand wird i. Vak. destilliert. Nach einem Vorlauf von Crotonester geht 3-Cyanbuttersäureester bei 102°C/12 Torr als farblose Flüssigkeit über, Ausb. 58–62 g (42–45%).



3) *3-Formylbuttersäure-äthylester* (6): 28.2 g (0.1 mol) 3-Cyanbuttersäure-äthylester werden in einer Schüttelbirne mit 48 g 1,2-Dianilinoäthan „Merck“, 16 ml Eisessig, 180 ml Methanol und ca. 30 g Raney-Nickel bis zur Aufnahme von ca. 4.4 Liter Wasserstoff unter Normaldruck geschüttelt. Die Hydrierung wird dann unterbrochen, man fügt 500 ml Äther hinzu, kocht auf und saugt vom Katalysator ab, der wiederholt mit heißem Methanol gespült wird. Die Filtrate werden vereinigt und zunächst mit Natriumhydrogencarbonat, dann mit Wasser neutral gewaschen. Man entfernt Äther und Methanol i. Vak., nimmt den braunen Rückstand in 50 ml Methanol auf und erhält bei –20°C ein Kristallinat, das mit wenig Methanol von –20°C gewaschen wird. Die rohe Tetrahydroimidazolverbindung wird über KOH getrocknet.

18 g der Tetrahydroimidazolverbindung werden in 600 ml Äther gelöst, der dann mit 200 ml 20proz. Salzsäure ($d = 1.10$) 1 min geschüttelt wird. Man gießt die milchige Suspension in 1 Liter Wasser und schüttelt 3 mal mit je 200 ml Äther aus. Die Auszüge werden ihrerseits mit 30 ml 20proz. Salzsäure geschüttelt, mit Wasser und Hydrogencarbonat neutral

¹⁰⁾ P. Kurtz, Liebigs Ann. Chem. 572, 23 (1951).

gewaschen und eingengt. Der Rückstand destilliert praktisch ohne Vor- und Nachlauf konstant bei 82°C/12 Torr. Ausb. 10 g aus 28 g Cyanbuttersäureester (35%). 6 ist eine farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit von angenehmem Geruch und, verschlossen in der Kälte aufbewahrt, gut haltbar. Durch Oxidation mit ammoniak. Silberoxidlösung erhält man hieraus Methylbernsteinsäure vom Schmp. 112°C.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 102°C (Äthanol).

6: $C_7H_{12}O_3$ (144.2) Ber. C 58.30 H 8.39 Gef. C 58.15 H 8.35

4) 3-Formylbuttersäure-äthylester-methylphenylhydrazon (6-Hydrazon): Zu 14.4 g (0.1 mol) 6 in 10 ml absol. Methanol fügt man unter Eiskühlung allmählich 12.6 g frisch dest. *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin. Durch Reiben bilden sich erste Kristalle, die Ausb. wird durch Tiefkühlung (-20°C) optimal. Nach Absaugen auf vorgekühltem Trichter wäscht man mit wenig tiefgekühltem Methanol nach. Die blättchenförmigen Kristalle werden über KOH i. Vak. getrocknet. Ausb. 21.6 g (87%), Schmp. 35.5°C.

$C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248.3) Ber. C 67.72 H 8.12 N 11.24 Gef. C 67.58 H 8.10 N 11.03

5) 2-Hydroxy-1,3-dimethyl-3-indolinessigsäure-äthylester (5a): 5.6 g wasserfreies SnCl₂ (mit Acetanhydrid entwässert) werden mit 11 ml absol. Äthanol und 3.3 ml Salzsäure (*d* = 1.19) in Lösung gebracht. Man kühlt auf 0°C und tropft die Lösung von 5 g (0.02 mol) 6-Methylphenylhydrazon in 15 ml absol. Äther hinzu, wobei die Temp. nicht über +5°C ansteigen sollte; das Eintropfgerät wird mit 5 ml Äther nachgespült. Nach bereits 1 h beginnt aus der gelblich werdenden Lösung die Abscheidung von Kristallen. Man beläßt 2 Tage bei 0°C, fügt weitere 20 ml Äther hinzu und nach weiteren 3 Tagen nochmals 30 ml Äther. Nach einwöchigem Verweilen in der Tiefkühltruhe (-20°C) ist die Kristallabscheidung beendet. Man saugt den gelblichen Kristallkuchen von der roten Mutterlauge ab und wäscht gründlich mit Äther. Ausb. ca. 6 g Rohprodukt als Zinndoppelsalz von 5.

2 g dieses Rohproduktes werden fein gepulvert mit 1 ml konz. Salzsäure und etwas Methanol in Lösung gebracht. Man verdünnt mit 1 Liter warmem Wasser, leitet H₂S bis zur völligen Ausfällung des Zinns ein und wäscht den Sulfidniederschlag mehrmals mit kleinen Mengen warmen Methanols. Das Filtrat wird i. Vak. auf ein Drittel eingengt und mit Soda auf pH 9–10 eingestellt. Man äthert erschöpfend aus. Nach Waschen, Trocknen (Natriumsulfat) und Vertreiben des Lösungsmittels verbleibt ein gelbes bis hellbraunes Öl, das nicht kristallisiert und die Indolinbase darstellt, Ausb. 700–800 mg. Zur Analyse gelangte das bei 130°C schmelzende Pikrat (Äthanol). – IR (KBr): C=O 1735 cm⁻¹.

$C_{20}H_{20}N_4O_9$ (460.2) Ber. C 52.17 H 4.38 N 12.17 Gef. C 52.40 H 4.56 N 12.16

6) 3a,8-Dimethyl-3,3a,8,8a-tetrahydrofuro[2,3-*b*]indol-2-on (7): 0.7 g der Indolinbase 5a werden in 5 ml einer 20proz. methanolischen KOH-Lösung 1 h bei 50°C gehalten. Man versetzt mit 30 ml Wasser und äthert eventuell unverseiften Ester aus. Die wäbr. Lösung wird i. Vak. vom Äther befreit und mit 2 N HCl auf pH 4 gebracht. Hier beginnt 7 auszukristallisieren. Nach 3stdg. Stehenlassen bei 0°C werden die fast farblosen Nadeln vom Schmp. 102°C abgesaugt. Aus Wasser/Methanol umgelöst Schmp. 105°C. Ausb. 400 mg (70%). *R_f* 0.5 (Essigester).

IR (KBr): C=O 1755 cm⁻¹. – UV (Methanol): λ_{max} 242 nm (ε = 9300), 293 (3300),

Massenspektrum (70 eV, 40°C): M⁺ (50%) *m/e* = 203.0955 (ber. für C₁₂H₁₃NO₂ 203.0946), 158.0977 (ber. für C₁₁H₁₂N 158.0970).

$C_{12}H_{13}NO_2$ (203.3) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.89 Gef. C 70.79 H 6.42 N 7.05

7) *3a,8-Dimethyl-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-b]indol-2-on* (3): 200 mg **7** werden in einem zugeschmolzenen Röhrchen mit 5 ml bei 0°C mit NH₃ gesättigtem Methanol 72 h bei 50°C aufbewahrt. Danach erhält man, umgelöst aus Methanol/Wasser, 180 mg **3** (90%) vom Schmp. 180°C, *R_F* 0.1 (Essigester).

IR (KBr): C—O 1680 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃, HMDSO) 3-H δ = 2.8 ppm (AB, *J*_{AB} = 17, Δν = 17 Hz), 1.39 3a-CH₃ (s), 2.71 8-CH₃ (s), 4.68 8a-H (s).

Massenspektrum: *m/e* = 202 (M⁺, 100%), 174 (34%), 160 (28%), 159 (22%), 158 (65%), 145 (20%), 144 (46%), 143 (12%), 132 (10%), 131 (6%), 130 (12%), 117 (9%), 115 (9%). — 202.1115 (ber. 202.1106 für C₁₂H₁₄N₂O), 174.0928 (ber. 174.0918 für C₁₁H₁₂NO), 158.0965 (ber. 158.0970 für C₁₁H₁₂N).

C₁₂H₁₄N₂O (202.3) Ber. C 71.24 H 6.97 N 13.85 Gef. C 71.10 H 7.00 N 13.51

8) *1,3a,8-Trimethyl-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-b]indol-2-on* (4): 200 mg **7** werden, wie vorstehend beschrieben, 48 h bei 50°C mit 5 ml einer bei 0°C gesättigten methanolischen Methylaminlösung umgesetzt. Die Ausb. nach Abdampfen des Lösungsmittels ist, von Aufarbeitungsverlusten abgesehen, quantitativ. 195 mg aus Petroläther. Schmp. 70°C, *R_F* 0.3 (Essigester).

IR (KBr): C=O 1670 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃, TMS): 3-H δ = 2.65 ppm, (AB, Δν = 17, *J*_{AB} = 17 Hz), 1.38 3a-CH₃ (s), 2.9, 3.0 1-CH₃, 8-CH₃ (s), 4.6 8a-H (s).

C₁₃H₁₆N₂O (216.3) Ber. C 72.19 H 7.46 N 12.95 Gef. C 72.05 H 7.42 N 13.15

9) *1,3a,8-Trimethyl-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-b]indol* („Desoxoeserolin“) (1): 100 mg **4** werden in 50 ml absol. Tetrahydrofuran unter Zusatz von 100 mg Lithiumaluminiumhydrid 1/2 h unter Rückfluß gekocht. Danach wird die gleiche Menge Reduktionsmittel zugesetzt und insgesamt 1 h erhitzt. Die Umsetzung ist dann beendet, überschüss. Lithiumalanat wird durch Zusatz von 2 ml Wasser zerstört. Man filtriert, wäscht den Filterinhalt mit Methanol/Wasser (8:2), engt das Filtrat ein und isoliert **1** als Pikrat vom Schmp. 175°C¹¹⁾, Ausb. 186 mg (95%).

C₁₉H₂₁N₅O₇ (431.4) Ber. C 52.90 H 4.91 N 16.24 Gef. C 52.84 H 5.10 N 16.16

11) P. L. Julian, J. Pikel und D. Bogges, J. Amer. Chem. Soc. **56**, 1797 (1934).