

Rückfluss gekocht. Nun wurde im Eisbad abgekühlt, die ausgefallene Phtalsäure abgenutscht, zweimal mit je 40 ml Wasser nachgewaschen und das Filtrat unter Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Wasser suspendiert, von nicht gelöstem Natriumchlorid und einer Spur Phtalsäure abgenutscht, mit etwas Wasser nachgewaschen und das Filtrat unter Wasserstrahlvakuum wieder zur Trockne eingedampft. Das gebildete *L*-Threonin-hydrochlorid wurde mit 200 ml Methanol herausgelöst, vom Natriumchlorid abgenutscht, mit Methanol nachgewaschen und die Lösung im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der anfallende Rückstand wurde erneut in 200 ml Methanol aufgenommen, von einer Spur Natriumchlorid abfiltriert und das Filtrat mit Diäthylamin auf ein pH von 6 eingestellt. Nach 4 Std. wurde das ausgefallene *L*-Threonin abgenutscht, gründlich mit Methanol gewaschen und im Wasserstrahlvakuum bei 90° getrocknet. Ausbeute: 25,8 g (90%),  $[\alpha]_D^{20} = -27,0^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2$ ; Wasser). Dieses Rohprodukt wurde in siedendem Wasser gelöst, filtriert, mit dem doppelten Volumen Alkohol versetzt, nach 2 Std. abgenutscht, mit Alkohol gewaschen und im Wasserstrahlvakuum bei 90° getrocknet. Ausbeute: 23,8 g (83%),  $[\alpha]_D^{20} = -28,2^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2$ ; Wasser). In Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1 verhält sich die Substanz nach 24 Std. Laufzeit (absteigend) papierchromatographisch einheitlich.

*D*-Threonin. 150 g (0,234 Mol) glasartiges Brucinsalz von *N*-Phtaloyl-*D*-threonin wurden mit 350 ml 2-n. Natronlauge und 350 ml Chloroform übergossen und 1 Std. kräftig gerührt. Die Substanz wird hierbei allmählich gelöst. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie beim *L*-Threonin. Das rohe *D*-Threonin wurde aus siedendem Wasser ohne Zusatz von Alkohol umkristallisiert. Ausbeute nach Aufarbeitung der Mutterlauge 20 g (70%),  $[\alpha]_D^{20} = +27,6^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2$ ; Wasser). Über die papierchromatographische Reinheitsprüfung gilt das für *L*-Threonin Gesagte.

Die Mikroanalysen verdanken wir Herrn Dr. H. WALDMANN; die Papierchromatogramme wurden in zuvorkommender Weise von Herrn W. LERGIER ausgeführt.

#### SUMMARY

A new resolution of DL-threonine into the optical antipodes is effected by fractional crystallization of the stereoisomeric brucine salts of *L*- and *D*-*N*-phthaloyl-threonine in methyl-cellosolve. The two salts mentioned possess extraordinarily different degrees of solubility in methyl-cellosolve, and this allows the production of *D*- and *L*-threonine by simple operations in very high yield.

Chemische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. A.G., Basel

## 18. Hydroxy-morphinane

12. Mitteilung<sup>1)</sup>

### Die Konfiguration der Morphinane

von H. Corrodi, J. Hellerbach, A. Züst, E. Hardegger und O. Schnider

(13. XII. 58)

Nach Aufklärung der absoluten Konfiguration<sup>2)3)4)5)</sup> der Alkaloide Morphin, Codein und Thebain erschien es reizvoll, auch den räumlichen Bau der synthetischen

<sup>1)</sup> 11. Mitteilung: A. GRÜSSNER, J. HELLERBACH & O. SCHNIDER, *Helv.* **40**, 1232 (1957).

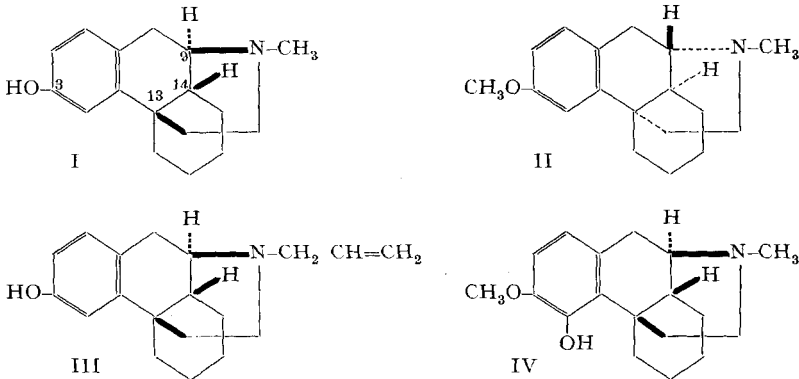
<sup>2)</sup> G. STORK, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 768 (1952); G. STORK in R. H. F. MANSKE & H. L. HOLMES, *The Alkaloids, Chemistry & Physiology*, Bd. 11, 171 ff. (Academic Press, New York 1952).

<sup>3)</sup> J. KALVODA, P. BUCHSCHACHER & O. JEGER, *Helv.* **38**, 1847 (1955).

<sup>4)</sup> M. MACKAY & D. CROWFOOT HODGKIN, *J. chem. Soc.* **1955**, 3252.

<sup>5)</sup> H. CORRODI & E. HARDEGGER, *Helv.* **38**, 2038 (1955).

Morphinane, zu denen wichtige Pharmaka wie das Analgeticum (-)-3-Hydroxy-N-methyl-morphinan<sup>6)</sup> (I), das Hustenmittel (+)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan<sup>7)</sup> (II) und der Morphin-Antagonist (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan<sup>8)</sup> (III) gehören, abzuklären und damit Licht in die sterischen Zusammenhänge zwischen den Morphinanen und den Morphinalkaloiden zu bringen.



Eine direkte stereochemische Verknüpfung zwischen Tetrahydrodesoxy-codein (IV) und (-)-3-Hydroxy-N-methyl-morphinan (I) war nicht durchführbar, da weder die Mesylierung bzw. Tosylierung von IV mit der Absicht nachheriger hydrogenolytischer Abspaltung der Mesyloxy- bzw. Tosyloxy-Gruppe, noch die Einführung eines Substituenten in 4-Stellung des (-)-3-Methoxy-N-methyl-morphinans (V) gelang.

Wir beschlossen daher, I auf einem von O. JEGER und Mitarb.<sup>3)</sup> an Thebain vorgezeichneten Wege zur [2-Methyl-2-carboxy-cyclohexyl-(1)]-essigsäure (XV) abzubauen, deren vier diastereomere Formen bekannt sind. Dies würde die Abklärung der relativen und absoluten Konfiguration an allen drei asymmetrischen Kohlenstoffatomen (9, 13, 14) in I erlauben. Die (-)-*cis*-[2-Methyl-2-carboxy-cyclohexyl-(1)]-essigsäure (XV) wurde beim Abbau von Thebain<sup>3)</sup> und Abietinsäure<sup>9)</sup>, die stereoisomere (+)-*trans*-Dicarbonsäure aus Abietinsäure<sup>9)</sup> und Ergosterin<sup>10)</sup> erhalten.

Der Abbau von (-)-3-Hydroxy-N-methyl-morphinan (I) liess sich ohne Schwierigkeiten auf dem im Formelschema skizzierten Weg durchführen.

Es sind nur wenige Bemerkungen dazu nötig. Das UV.-Spektrum der Verbindung VII aus dem ersten HOFMANN'schen Abbau ( $\lambda_{\text{max}} = 270 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 13400$ ) zeigte, dass sich die gebildete Doppelbindung in Konjugation zum Benzolring befindet. Eine Isomerisierung an C-14, die eine Konstitutionsaufklärung natürlich illusorisch machen würde, ist demnach äusserst unwahrscheinlich.

Die Spaltung des Glykols XI zum Aldehyd XII liess sich mit Perjodsäure quantitativ durchführen, während die Oxydation mit Bleitetraacetat nicht oder nur in sehr schlechter Ausbeute das gewünschte Produkt ergab.

<sup>6)</sup> DROMORAN (Markenname).

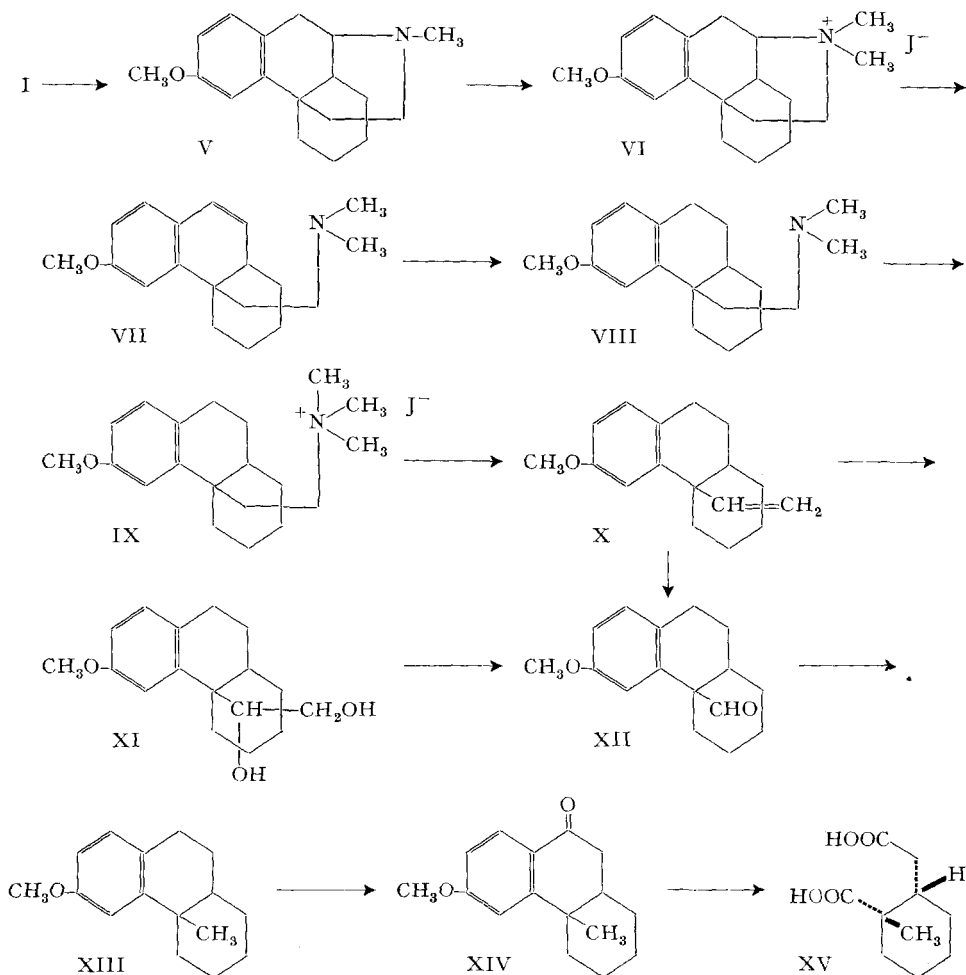
<sup>7)</sup> ROMILAR (Markenname).

<sup>8)</sup> LORFAN (Markenname).

<sup>9)</sup> D. ARIGONI, J. KALVODA, H. HEUSSER, O. JEGER & L. RUZICKA, *Helv.* **38**, 1857 (1955).

<sup>10)</sup> H. HEUSSER, E. BERIGER, R. ANLIKER, O. JEGER & L. RUZICKA, *Helv.* **36**, 1918 (1953).

Das Keton XIV wurde in 80-proz. Ameisensäure nach den von uns erprobten Vorschriften<sup>11)</sup> ozonisiert und gab die (-)-*cis*-[2-Methyl-2-carboxy-cyclohexyl-(1)]-essigsäure (XV) in 10-proz. Ausbeute. Diese Dicarbonsäure war in Smp., Misch-Smp., optischer Drehung und IR.-Spektrum identisch mit authentischem Material<sup>12)</sup>.



Durch unsere Reaktionsfolge können also die asymmetrischen C-Atome 13 und 14 der Morphinane in eindeutiger Weise mit Morphin und damit mit Glycerinaldehyd<sup>3)</sup> verknüpft werden. Nach den Überlegungen von G. STORK<sup>2)</sup> und H. RAPOPORT und Mitarb.<sup>13)</sup> ist im weiteren auch das asymmetrische C-Atom 9 im Sinne der Formel I miterfasst.

<sup>11)</sup> Vgl. H. CORRODI & E. HARDEGGER, *Helv.* **38**, 2030, 2038 (1955); **39**, 889 (1956).

<sup>12)</sup> Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. O. JEGER und Dr. D. ARIGONI für die Überlassung einer Probe Vergleichsmaterial und für das IR.-Spektrum sowie Herrn PD. Dr. H. HEUSSER für die anregende Diskussion herzlich danken.

<sup>13)</sup> H. RAPOPORT & J. B. LAVIGNY, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5329 (1953).

Das zur enantiomeren Reihe gehörende (+)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan<sup>7)</sup> (II) besitzt somit an den genannten Kohlenstoffatomen (9, 13, 14) die gleiche Konfiguration wie Sinomenin<sup>2)</sup>.

### Experimenteller Teil<sup>14)</sup>

(-)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan (V): 12,6 g Phenyl-trimethylammoniumchlorid löst man in 17,5 ml Methanol und versetzt portionenweise bei 25° und unter lebhaftem Schütteln mit 13,5 g 31,5-proz. methanolischer Kalilauge. Nach Zugabe von 15 ml Toluol wird abgenutscht und der Rückstand mit wenig Methanol gewaschen. Das Filtrat giesst man nun auf einmal zu einer Lösung von 11,4 g (-)-3-Hydroxy-N-methyl-morphinan (I) in 28 ml Toluol und destilliert das Lösungsmittelgemisch so weit ab, bis die Temperatur des übergelassenen Dampfes 110° erreicht. Das Reaktionsprodukt wird über Nacht stehengelassen, mehrmals mit 1-n. Natronlauge ausgeschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum destilliert. Bei 78–80°/11 Torr destilliert zunächst Dimethylanilin und dann bei 125–135° im Hochvakuum das (-)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan (V), das sofort erstarrt. Smp. 109–111°<sup>15)</sup>. Ausbeute 80%.

(+)-3-Methoxy-13-( $\beta$ -dimethylamino-äthyl)-5,6,7,8,13,14-hexahydro-phenanthren (VII): 10,38 g (-)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan (V) werden in 100 ml Aceton gelöst und langsam mit 60 g Methyljodid versetzt. Das (-)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan-jodmethylat (VI) kristallisiert sofort aus und schmilzt bei 232–234°. Ausbeute 90%. Das aus 7,0 g Silbernitrat frisch hergestellte Silberoxyd wird in 140 ml Wasser aufgeschlämmt, mit 14,1 g (-)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan-jodmethylat (VI) versetzt und über Nacht geschüttelt. Man engt die filtrierte Lösung unter Wasserstrahlvakuum bis zur Trockne ein und erwärmt den Rückstand in einem Ölbad von 120°. Zuletzt wird das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet, vom Äther befreit und in ein Hydrobromid vom Smp. 178–179° (aus Alkohol-Äther) übergeführt.  $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$  (c = 1 in Methanol). Ausbeute 70%.

$C_{19}H_{27}ON, HBr$  Ber. C 62,29 H 7,70 Br 21,81% Gef. C 62,35 H 7,59 Br 21,62%

(-)-3-Methoxy-13-( $\beta$ -dimethylamino-äthyl)-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-phenanthren (VIII): 3,7 g (+)-3-Methoxy-13-( $\beta$ -dimethylamino-äthyl)-5,6,7,8,13,14-hexahydro-phenanthren-hydrobromid (VII) werden in 30 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 3 g 5-proz. Palladiumkohle hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge (1 Std.) wird vom Katalysator abgetrennt und das Methanol abgedampft. Das (-)-3-Methoxy-13-( $\beta$ -dimethylamino-äthyl)-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-phenanthren-hydrobromid (VIII) kristallisiert aus Alkohol-Äther und schmilzt bei 226–227°.  $[\alpha]_D^{20} = -15,6^\circ$  (c = 1 in Methanol). Ausbeute 80%.

$C_{19}H_{29}ON, HBr$  Ber. C 61,95 H 8,21 Br 21,70% Gef. C 62,04 H 8,00 Br 21,64%

(+)-3-Methoxy-13-vinyl-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-phenanthren (X): 5,74 g (-)-3-Methoxy-13-( $\beta$ -dimethylamino-äthyl)-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-phenanthren (VIII) werden in 60 ml Aceton gelöst, mit 2,84 g Methyljodid versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Abdampfen des Acetons im Vakuum kristallisiert das 3-Methoxy-13-( $\beta$ -dimethylamino-äthyl)-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-phenanthren-jodmethylat (IX) aus Wasser. Smp. 76–78°. Ausbeute 97%.

$C_{20}H_{32}ONJ, 1\frac{1}{2} H_2O$  Ber. C 52,64 H 7,73 J 27,81  $H_2O$  5,92%  
Gef. „ 52,68 „ 7,71 „ 27,78 „ 6,27%

Das aus 19 g Silbernitrat frisch hergestellte Silberoxyd wird in 500 ml Wasser aufgeschlämmt, unter kräftigem Rühren mit 43 g 3-Methoxy-13-( $\beta$ -dimethylamino-äthyl)-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-phenanthren-jodmethylat (IX) versetzt, 30 Min. auf 50° erwärmt und anschliessend über Nacht bei Zimmertemperatur geschüttelt. Man dampft die filtrierte Lösung im Vakuum bis zur Trockne ein und erwärmt den Rückstand auf 130° (Ölbadtemperatur). Das Reaktionsprodukt wird in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und nach Abdampfen des Äthers destilliert. Das (+)-3-Methoxy-13-vinyl-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-phenanthren (X), ein farbloses Öl, siedet im Hochvakuum bei 104–112°.  $[\alpha]_D^{20} = +17,46^\circ$  (c = 6,76 in Methanol);  $n_D^{20} = 1,5583$ . Ausbeute 62%.

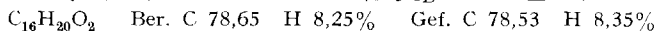
$C_{17}H_{22}O$  Ber. C 84,25 H 9,15% Gef. C 84,05 H 9,06%

<sup>14)</sup> Alle Smp. sind unkorrigiert.

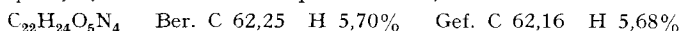
<sup>15)</sup> O. SCHNIDER & A. GRÜSSNER, Helv. **34**, 2211 (1951).

(+)-3-Methoxy-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-phenanthren-13-aldehyd (XII): a) über das Glykol XI: 0,90 g Vinylverbindung X werden in 30 ml abs. Äther gelöst, mit 1 ml Pyridin und 1 g Osmiumtetroxyd versetzt und 12 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Abdekantieren des Äthers wird nun der rotbraun gefärbte, ölige Rückstand in Methylchlorid gelöst und mit einer wässrigen Lösung von 2-n. Natronlauge mit 10% Mannit geschüttelt, bis die rote Farbe in die wässrige Schicht übergegangen ist. Man wäscht die Methylchloridlösung neutral, trocknet und dampft ein. Das zurückbleibende Glykol XI kristallisiert nicht, es wird sofort weiter verarbeitet.

1,0 g Glykol XI, gelöst in 20 ml Methanol und 10 ml Wasser, versetzt man unter Eiskühlung mit einer Lösung von 1,0 g Perjodsäure in 2 ml Wasser. Der Aldehyd XII beginnt spontan zu kristallisieren; er wird nach 2 Std. abgenutscht und aus Methanol umkristallisiert. Nach Sublimation im Hochvakuum bei 130° schmilzt der (+)-3-Methoxy-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-phenanthren-13-aldehyd (XII) bei 87°. Ausbeute 92%.  $[\alpha]_D^{20} = +56^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1,6 in Chloroform).



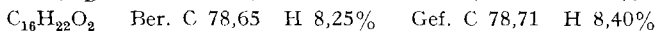
2,4-Dinitrophenylhydrazon von XII: Smp. 129°. Gelbe, feine Nadeln aus Chloroform-Methanol.



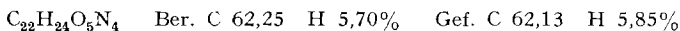
b) Durch Ozonisierung von X: 0,50 g Vinylverbindung X werden in 40 ml Essigester bei -70° ozonisiert und das Reaktionsprodukt in Gegenwart von 100 mg 10-proz. Palladiumkohle hydriert. Die Hydrierung kommt nach Aufnahme von 65% der berechneten Menge Wasserstoff zum Stillstand und liefert nach Aufarbeitung und Umkristallisieren 0,31 g Aldehyd, der identisch ist mit dem oben erhaltenen Produkt. Ausbeute 62%.

(+)-3-Methoxy-13-methyl-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-phenanthren (XIII): 1 g Aldehyd XII, 20 ml Äthanol, 50 ml Diäthylenglykol und 5,5 ml Hydrazinhydrat werden zunächst während 2 Std. und dann nach Zugabe von 3,0 g Kaliumhydroxyd weitere 15 Min. auf einem Dampfbad erwärmt. Anschliessend erhitzt man ohne Rückflusskühlung 3 Std. auf 200°. Das Reaktionsprodukt wird mit Petroläther viermal extrahiert, eingedampft und an Aluminiumoxyd (Akt. II) mit Petroläther eluiert. Man erhält so 0,55 g eines Öls, das zur Analyse im Kugelrohr bei einer Badtemperatur von 120° im Hochvakuum destilliert werden konnte.  $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$  (c = 3,5 in Chloroform).

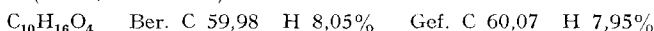
(+)-3-Methoxy-13-methyl-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-phenanthron-(10) (XIV): 1,0 g XIII werden in 20 ml Eisessig gelöst, unter Kühlung und Schütteln mit 2,8 ml einer 25-proz. Chromtrioxydlösung in 80-proz. Essigsäure versetzt und 3 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Durch Methanolzugabe zerstört man nun den Überschuss an Oxydationsmittel, verdünnt mit 200 ml Wasser und extrahiert mit Äther. Man wäscht den Äther mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung säurefrei, trocknet und dampft ein. Aus Methanol-Wasser umkristallisiert schmilzt das Keton XIV bei 73°.  $[\alpha]_D^{20} = +36^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1,1 in Chloroform). Ausbeute 90%.



2,4-Dinitrophenylhydrazon von XIV: Karminrote Plättchen aus Chloroform-Methanol. Smp. 167°.



(-)-cis-[2-Methyl-2-carboxy-cyclohexyl-(7)]-essigsäure (XV): 0,85 g Keton XIV werden in 40 ml 80-proz. Ameisensäure 5 Std. mit einem 4-proz. Ozonstrom (400 ml/Min.) behandelt. Man dampft die Lösung im Vakuum bis auf wenige ml ein, verdünnt mit Wasser und versetzt mit Kalilauge bis zur schwach phenolphthalein-alkalischen Reaktion. Durch Zugabe von 2 g frisch gefälltem Silberoxyd wird das Reaktionsprodukt nachoxydiert, anschliessend filtriert, angesäuert und in Äther aufgenommen. Nach Abdampfen des Äthers wird der Rückstand (410 mg) mit Diazomethan verestert und im Hochvakuum destilliert. Die bei einer Badtemperatur von 90-100° siedende Fraktion (250 mg) verseift man durch 12stdg. Kochen mit 20-proz. Kalilauge, säuert an und nimmt die Säure in Äther auf. Beim Eindampfen des Äthers werden 110 mg beinahe vollständig kristallisierter Rückstand erhalten. Die Dicarbonsäure XV schmilzt, aus Aceton-Cyclohexan umgelöst, bei 159-160°. Zur Analyse wird sie im Hochvakuum bei 145° sublimiert.  $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1,1 in Aceton).



Das Präparat ist in Misch-Smp., optischer Drehung und im IR.-Spektrum mit authentischer (-)-cis-Dicarbonsäure<sup>12)</sup> aus Abictinsäure identisch.

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor der ETH (Leitung W. MANSER) und im mikroanalytischen Laboratorium der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG. (Leitung Dr. H. WALDMANN) ausgeführt.

## SUMMARY

It has been shown that synthetic (–)-3-hydroxy-N-methyl-morphinane (I) possesses the same steric configuration at the C-atoms 9, 13 and 14 as the natural morphine alkaloids, since it can be degraded to the known (–)-*cis*-[2-methyl-carboxy-cyclohexyl-(1)]-acetic-acid.

Organisch-chemisches Institut der ETH, Zürich, und  
Chemische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

## 19. Die Reaktivierung der Bernsteinsäure-Cytochrom-c-Reduktase durch die Vitamine K<sub>1</sub> und K<sub>2</sub> und deren Isoprenologen

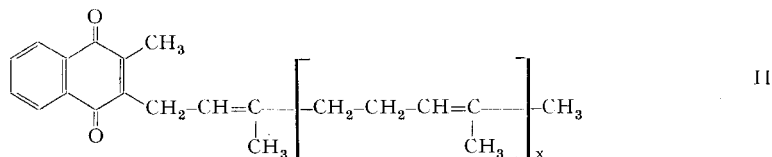
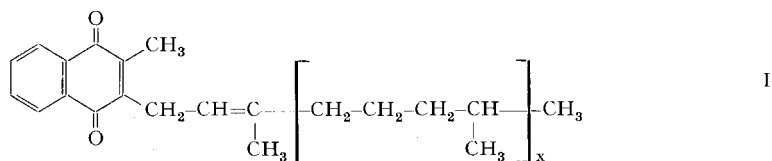
von F. Weber und O. Wiss

Herrn Prof. Dr. W. KUHN zum 60. Geburtstag gewidmet

(13. XI. 58)

In einer früheren Mitteilung wurde über die Reaktivierung der mit Isooctan inaktivierten Bernsteinsäure-Cytochrom-c-Reduktase durch die Vitamine K<sub>1</sub> und K<sub>2</sub> berichtet<sup>1)</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zu früheren Auffassungen nicht das Redoxsystem des Vitamins K, sondern die isoprenoide Seitenkette für diesen Effekt verantwortlich ist. Die Ergebnisse machten es wahrscheinlich, dass in dieser Versuchsanordnung eine Teilfunktion des Vitamins K, d. h. die durch die Seitenkette bedingte Haftung an die Mitochondrienstruktur zum Ausdruck kommt.

Das Vorliegen einer grösseren Anzahl Isoprenologer der Vitamine K<sub>1</sub> (I, x = 3) und K<sub>2</sub> (II, x = 6)<sup>2)3)</sup> und die Kenntnis deren biologischer Aktivität<sup>4)</sup> liessen es interessant erscheinen, auch die reaktivierende Wirkung der Isoprenologen auf die inaktivierte Bernsteinsäure-Cytochrom-c-Reduktase vergleichend zu prüfen, um so weitere Aufschlüsse über die Bedeutung dieses Phänomens zu erhalten.



1) F. WEBER, U. GLOOR & O. WISS, *Helv.* **41**, 1038 (1958).

2) O. ISLER, R. RÜEGG, A. STUDER & R. JÜRGENS, *Z. physiol. Chem.* **295**, 290 (1953).

3) O. ISLER, R. RÜEGG, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, A. WINTERSTEIN & O. WISS, *Helv.* **41**, 786 (1958).

4) O. WISS, F. WEBER, R. RÜEGG & O. ISLER, *Z. physiol. Chem.*, im Druck.