

## CETOLISATION DIASTÉREOSELECTIVE DE BENZALDEHYDES CHROME TRICARBONYLES CHIRAUX

J. BROCARD<sup>\*a</sup>, M. MAHMOUDI<sup>b</sup>, L. PELINSKI<sup>a</sup>, L. MACIEJEWSKI<sup>a</sup>.

a) Laboratoire de Chimie Organique Appliquée - Synthèse Organométallique - CNRS URA 402.

b) Laboratoire de Synthèse Organique.

Bâtiment C4 - Université des Sciences et Techniques de Lille Flandres Artois - 59655  
Villeneuve d'Ascq Cedex.

(Received in Belgium 16 July 1990)

**Abstract :** The addition of ketone (or ester) enolates to ortho substituted benzaldehydes tricarbonyl chromium leads to the formation of cetols (or hydroxy esters) with total (or good) stereoselectivity.

L'aldolisation et la réaction de Réformatsky sont des méthodes classiques de formation d'une chaîne hydrocarbonée portant des fonctions oxygénées en 1,3. Le contrôle stéréochimique des carbones 2 et 3, étudié ces dernières années, a donné à ces réactions un nouvel intérêt (1)(2).

Dans des conditions opératoires définies l'orientation vers l'un ou l'autre des diastéréoisomères de 4 est possible (schéma 1).

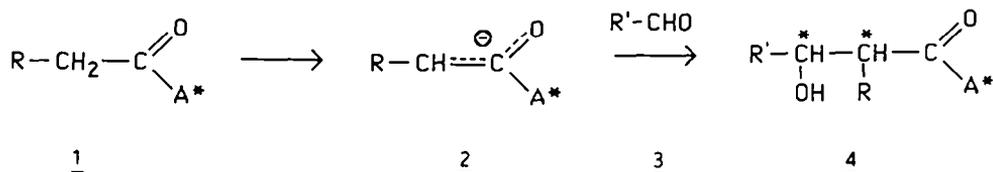


Schéma 1

L'utilisation de  $A^*$  comme auxiliaire chiral permet d'obtenir les énantiomères de 4 presque purs. Avec les méthyl cétones la stéréochimie des produits est simplifiée puisqu'un seul centre chiral est créé. L'utilisation de l'auxiliaire chiral  $A^*$  conduit alors à deux diastéréoisomères. L'induction observée par addition d'énolate asymétrique issu d'une méthyl cétone est liée à l'encombrement du centre chiral. L'asymétrie de la méthyl-3 pentanone-2 ( $A^* = {}^*CH(CH_3)C_2H_5$ ;  $R = H$ ) ne donne que 14 % d'excès diastéréoisomérique (3). De meilleurs résultats sont obtenus avec des substituants plus volumineux tels que la latrunculine (4) ou en transformant le carbonyle en oxazolidine ou en hydrazone chirales (5)(6).

Une autre approche consiste à utiliser un auxiliaire chiral extérieur aux réactifs de départ. Ainsi la condensation d'un aldéhyde et d'une méthylcétone déprotonée par une base optiquement active conduit de préférence à l'un des énantiomères (7).

Les réactifs de Reformatsky correspondants aux énolates de méthylalkylcétones sont obtenus par action du zinc sur les bromo-2 acétates d'alkyle. L'auxiliaire chiral est le groupement alkyle de l'ester : menthyle, camphyle etc.. (8) mais l'intérêt de ces réactions, dont la sélectivité est importante, se trouve limité par leurs faibles rendements. Les dérivés stanniques d'amides sont les seuls réactifs sélectifs donnant avec les aldéhydes des rendements élevés (9).

Une autre méthode de préparation des carbanions consiste à déprotoner un acétate d'alkyle. L'auxiliaire chiral est le groupement alkyle de l'acétate. Cette méthode utilisée par BRAUN et Coll. donne des résultats plus intéressants (10).

L'utilisation de complexes asymétriques de métaux de transition comme auxiliaires a donné de bons résultats (11). L'énolate du complexe d'acyl fer carbonyl cyclopentadiényl triphénylphosphine chiral se condense sur les aldéhydes avec une diastéréosélectivité proche de 100 %. Pendant la rédaction de cet article les résultats de la réaction d'énolates arènes chrome tricarbonyles chiraux sur des aldéhydes (ee = 80-84 %) ont été publiés (12).

Dans ces réactions le centre chiral inducteur est porté par l'énolate, le solvant ou la base. Notre travail porte sur une approche différente. Nous avons étudié l'effet inducteur d'un centre chiral situé sur l'aldéhyde. Le pouvoir inducteur des aldéhydes dans les réactions du schéma 1 a été peu étudié. Il apparaît dans une inductio compétitive, en concurrence avec un énolate optiquement actif (13). Les résultats montrent la faible influence de la configuration de l'aldéhyde et la nette prédominance de celle de l'énolate.

Dans une note préliminaire nous avons reporté les résultats de la réaction de REFORMATSKY sur un aldéhyde chiral (14). L'orthométhoxybenzaldéhyde chrome tricarbonyle conduit à un seul diastéréoisomère avec des rendements élevés. Ce mémoire présente la cétolisation de méthylalkylcétones avec des aldéhydes complexes chiraux et la réaction de REFORMATSKY sur ces mêmes aldéhydes.

#### Cétolisation :

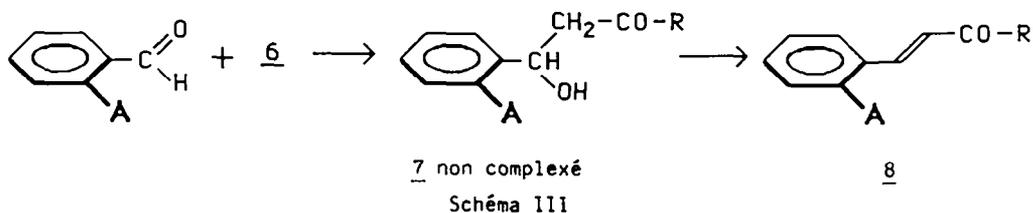
Les aldéhydes et cétones arènes chrome tricarbonyle chiraux ont donné lieu à des nombreuses études d'induction asymétrique. Les organomagnésiens, organolithiens, nitroalcanes (15) donnent avec les aldéhydes arènes chrome tricarbonyles orthosubstitués des alcools benzyliques avec des excès diastéréoisomériques importants.

Les résultats de la condensation des alkylméthylcétones sur les aldéhydes chrome tricarbonyles ortho substitués (schéma II) sont reportés dans le tableau I.

L'apport de la complexation dans cette réaction est multiple. Avec le LDA et l'amidure de benzyle et d'isopropyle les rendements sont quantitatifs malgré l'encombrement stérique du greffon  $\text{Cr}(\text{CO})_3$  et du groupement en ortho du carbonyle. L'induction asymétrique est totale. Aucune trace de l'autre diastéréoisomère n'a pu être décelée en HPLC ou en RMN à 400MHz. Dans cette réaction l'induction et le rendement vont de pair.

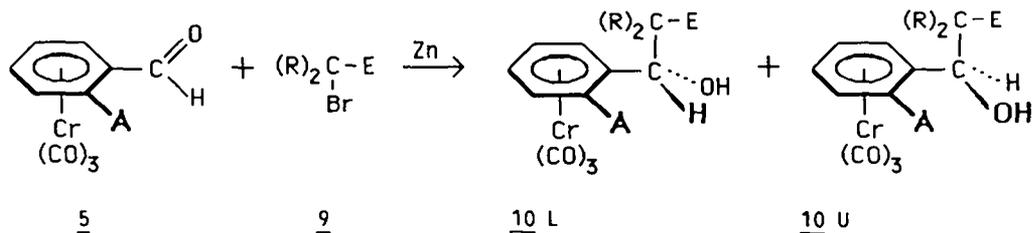


température ambiante on observe également une déshydratation. En 4 heures le cétol 7 donne la chalcone 8 complexée avec un rendement quantitatif. La complexation augmente sensiblement la cinétique de la condensation et influence peu celle de la déshydratation.



### Réaction de Reformatsky :

Par action du zinc les esters et les nitriles  $\alpha$  bromés conduisent à des réactifs analogues aux énolates et se condensent avec les benzaldéhydes chrome tricarbonyle ortho substitués (schéma IV). Les résultats sont rassemblés dans le tableau II.



<u>5b</u>	A = CH <sub>3</sub>	<u>9a</u>	R = H	E = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
<u>5c</u>	A = OCH <sub>3</sub>	<u>9b</u>	R = H	E = CO <sub>2</sub> tBu
		<u>9c</u>	R = H	E = CN
		<u>9d</u>	R = CH <sub>3</sub>	E = CO <sub>2</sub> Et
		<u>9e</u>	R = CH <sub>3</sub>	E = CN

Schéma IV

La nature du groupement en ortho ou du réactif de Reformatsky influe peu sur le rendement de la réaction. Par contre l'induction est dépendante de ces deux facteurs. L'aldéhyde complexé ortho méthoxylé 5c se transforme en hydroxy nitrile ou ester avec une induction totale. Avec l'homologue ortho méthylé l'induction dépend de l'encombrement du réactif de Reformatsky. Les bromoacétates 9a, 9b et bromoacétonitrile 9c donnent des taux d'induction plus élevés que les  $\alpha$ -bromo isobutyro esters 9d et nitrile 9e. Dans la série des acétates l'encombrement du groupement stabilisant CN, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> et CO<sub>2</sub>tBu entraîne une légère augmentation de l'excès diastéréoisomérique. Cette variation est beaucoup plus nette

entre l' $\alpha$ -bromoisobutyrate d'éthyle 9d et le nitrile 9e. Avec ce dernier on constate la disparition de l'induction.

**Tableau 11** : Réaction de Reformatsky sur les benzaldéhydes chrome tricarbonyle ortho substitués.

Hydroxy ester ou hydroxy nitrile <u>10</u>		Rdt %	e.d.	Fusion °C			
A	R	B		L (RR-SS)	U (RS-SR)		
<u>10a</u>	CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	88 %	64	82	86
<u>10b</u>	CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> tBu	80 %	70	76	109
<u>10c</u>	CH <sub>3</sub>	H	CN	73 %	62	154	136
<u>10d</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	77 %	58	a)	
<u>10e</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	72 %	2	a)	
<u>10f</u>	OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	70 %	100	171	
<u>10g</u>	OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> tBu	70 %	100	102	
<u>10h</u>	OCH <sub>3</sub>	H	CN	80 %	100	161	
<u>10i</u>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	77 %	100	91	
<u>10j</u>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	80 %	100	140	

a) Ces diastéréoisomères ne peuvent être séparés, e.d. déterminé par HPLC.

#### Détermination de la configuration relative :

La configuration relative du diastéréoisomère unique ou majoritaire est déduite de la complexation directe du ligand libre de 10 par le chrome hexacarbonyle. Cette réaction conduit majoritairement au diastéréoisomère (RR-SS) (L) (16)(17) identique au produit de la réaction de Reformatsky.

La stéréochimie de l'addition nucléophile sur le carbonyle est déterminée par la combinaison des effets électroniques et stériques. Ceux-ci sont multiples. Deux effets électroniques interviennent, l'un est exercé par le groupement en ortho du carbonyle et l'autre par le groupement stabilisant le carbanion. Les effets stériques proviennent du substituant R du carbanion, du groupement stabilisant le carbanion (nitrile ou ester méthylique, éthylique ou tertiobutylique) et du substituant en ortho du carbonyle.

La diastéréospécificité de la condensation de l'ortho méthoxybenzaldéhyde chrome tricarbonyle peut s'expliquer par l'existence dans le complexe de la liaison hydrogène observée dans le ligand libre entre l'oxygène du méthoxy et l'hydrogène du formyle (18). L'attaque en anti du Cr(CO)<sub>3</sub> conduirait à un état de transition où les doublets non liants de l'oxygène du OCH<sub>3</sub> attirent le H du carbonyle et repoussent le carbanion (schéma V).

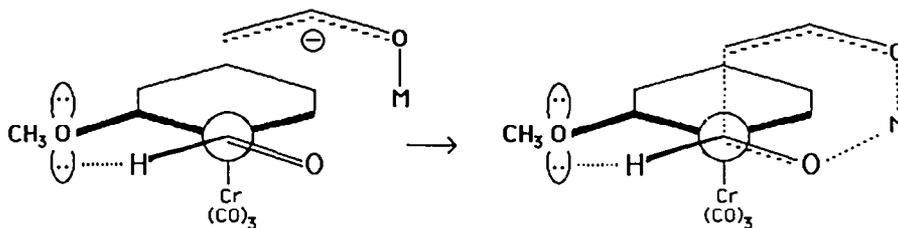


Schéma V

Par contre l'induction observée lors de la condensation de l'ortho méthyl benzaldéhyde chrome tricarbonyle dépend du réactif antagoniste. L'encombrement du groupement alkyl porté par l'oxygène augmente l'induction et celui du carbanion la diminue. A l'extrême le réactif issu de 9e dont le carbanion porte des substituants plus volumineux que le groupement activant ne donne pas d'induction. L'ensemble de ces résultats est difficile à rationaliser. Une étude conformationnelle analogue à (19), susceptible de préciser la conformation des aldéhydes chrome tricarbonyle et de l'état de transition, est en cours.

#### PARTIE EXPERIMENTALE.

##### Généralités :

L'unicité du produit de réaction ou la proportion relative des deux isomères est déterminée par HPLC (VARIAN VISTA 5500) (colonne NVC 18) et vérifiée par pesée des complexes après séparation. Les rendements sont calculés sur les produits isolés.

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur BRUCKER WP 60 ou WP 400. La valeur des déplacements chimiques est donnée en ppm par rapport au tétraméthylsilane. Les abréviations d, d, t, q se réfèrent à des signaux sous forme de singulet, doublet, triplet et quadruplet ; m désigne un massif non résolu.

Les points de fusion ont été mesurés au banc chauffant KOFLER.

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre quadripolaire RIBER-10-10 par introduction directe ou sur KRATOS concept II HH par méthode F.A.B. pour observer l'ion moléculaire.

##### Cétolisation :

A une solution préparée sous argon de  $2,75 \cdot 10^{-3}$  mole de LDA dans 15 ml d'éther, refroidie à  $-78^\circ$ , on ajoute  $2,5 \cdot 10^{-3}$  mole de méthylcétone. Au bout de 2 heures on introduit  $2,5 \cdot 10^{-3}$  mole d'aldéhyde complexé dissous dans 15 ml d'éther. Après 30 mn le mélange est hydrolysée en milieu neutre. Après extraction et lavage avec une solution de NaCl, la solution est évaporée. Le cétol pur est obtenu après passage sur une colonne de silice (éluant : hexane 50, éther 50).

Phényl-1 hydroxy-3 (phényl chrome tricarbonyle)-3 propanone-1 7a :

RMN<sup>1</sup>H : 3,38 (1H) ; 3,41 (2H, d, J = 6,23) ; 3,03-5,73 (6H) ; 7,32-8,07 (5H).

SM m/e (%) : 362 (M<sup>+</sup>, 0,02) ; 344 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O) ; 2,88 (chal-2CO, 2) ; 278 (M<sup>+</sup>-3CO, 1) ; 260 (chal-3CO, 20) ; 158 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> Cr(CO), 7) ; 120 (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O, 24) ; 105 (C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O, 90) ; 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 89) ; 52 (100) (chal = chalcone 8). F = 127°C.

Phényl-1 hydroxy-3 (ortho méthyl phényl chrome tricarbonyle)-3 propanone-1 7b :

RMN<sup>1</sup>H : 2,22 (3H, s) ; 3,19 (1H, OH, d, J = 3,5) ; 3,18 (1H, dd, J = 2,45 ; Jgem = 17,19) ; 3,34 (1H, dd, J = 9,20 ; Jgem = 17,2) ; 5,14 (1H, d, J = 6,23) ; 5,25 (1H, t, J = 6,37) ; 5,26 (1H, m) ; 5,37 (1H, t, J = 6,24) ; 5,84 (1H, d, J = 6,44) ; 7,47 (2H, t, J = 7,63) ; 7,60 (1H, t, J = 7,63) ; 7,95 (2H, d, 7,73).

SM m/e (%) : 376 (M<sup>+</sup>, 0,07) ; 358 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 1) ; 302 (chal-2CO, 0,4) ; 292 (M<sup>+</sup>-3CO, 0,8) ; 274 (chal-3CO, 7) ; 222 (chal-Cr(CO)<sub>3</sub>, 6) ; 120 (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O, 55) ; 105 (C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O, 100) ; 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>, 35) ; 52 (Cr, 72). FAB : 376 ; 358 ; 320 ; 292. Analyse : calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>CrO<sub>5</sub> : C : 60,64 ; H : 4,26 ; Cr : 13,82 ; trouvé : C : 60,75 ; H : 4,57 ; Cr : 13,45. F = 118°C.

Phényl-1 hydroxy-3 (ortho-méthoxy phényl chrome tricarbonyle)-3 propanone-1 7c :

RMN<sup>1</sup>H : 3,24 (1H, dd, J = 9,14, Jgem = 17,18) ; 3,41 (1H, dd, J = 2,33 ; Jgem = 17,18) ; 3,30 (1H, OH, d, J = 3,17) ; 3,75 (3H, s) ; 4,95 (1H, t, J = 6,16) ; 5,06 (1H, d, J = 7,73) ; 5,37 (1H, m) ; 5,50 (1H, t, J = 6,11) ; 6,1 (1H, d, J = 6,1) ; 7,46 (2H, t, J = 7,61) ; 7,59 (1H, t, J = 7,28) ; 7,95 (2H, d, J = 7,55).

SM m/e (%) : 374 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 2) ; 336 (M-2CO, 0,4) ; 290 (chal-3CO, 8) ; 238 (chal-Cr(CO)<sub>3</sub>, 4) ; 207 (C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>O, 100) ; 105 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O, 34) ; 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 56) ; 52 (Cr, 26). FAB : 392 ; 374 ; 336 ; 308 ; 291 ; 239 ; 171. Analyse : calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>CrO<sub>6</sub> : C : 58,16 ; H : 4,08 ; Cr : 13,26 ; trouvé : C : 57,92 ; H : 4,10 ; Cr : 13,43. F = 117°C.

Hydroxy-1 (ortho-méthyl phényl chrome tricarbonyle)-1 diméthyl-4,4 pentanone-3 7d :

RMN<sup>1</sup>H : 1,15 (9H, s) ; 2,18 (3H, s) ; 3,05 (1H, OH, d, J = 3,37) ; 2,82 (1H, dd, J = 9,30 ; Jgem = 17,32) ; 2,68 (1H, dd, J = 2,53, Jgem = 17,29) ; 5,07 (1H, m) ; 5,12 (1H, d, J = 6,34) ; 5,24 (1H, t, J = 6,41) ; 5,35 (1H, t, J = 6,28) ; 5,77 (1H, d, J = 6,53).

SM m/e (%) : 356 (M<sup>+</sup>, 0,6) ; 338 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 2) ; 328 (M<sup>+</sup>-CO, 0,02) ; 310 (chal-CO, 0,7) ; 272 (chal-Cr(CO)<sub>3</sub>, 8) ; 145 (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>Cr, 100) ; 105 (C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O, 10) ; 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>, 34) ; 52 (Cr, 66). FAB : 356 ; 338 ; 328 ; 300 ; 254 ; 203. Analyse : calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>CrO<sub>5</sub> : C : 57,30 ; H : 5,62 ; Cr : 14,61 ; trouvé : C : 57,58 ; H : 5,55 ; Cr : 14,61. F = 102°C.

Hydroxy-1 (ortho-méthoxy phényl chrome tricarbonyle)-1 diméthyl-4,4 pentanone-3 7e :

RMN<sup>1</sup>H : 1,14 (9H, s) ; 2,72 (1H, dd, J = 9,25 ; Jgem = 17,18) ; 2,91 (1H, dd, J = 2 ; Jgem = 17,18) ; 3,36 (1H, OH, d, J = 3,65) ; 3,76 (3H, s) ; 4,94 (1H, t, J = 6,18) ; 5,05 (1H, d, J = 6,73) ; 5,16 (1H, m) ; 5,48 (1H, t, J = 6,28) ; 5,93 (1H, J = 6,15).

SM m/e (%) : 372 (M<sup>+</sup>, 0,02) ; 354 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 3) ; 344 (M<sup>+</sup>-CO, 0,01) ; 326 (chal-CO,

0,01) ; 288 ( $M^+-3CO$ , 0,01) ; 270 (chal-3CO, 15) ; 236 ( $M^+-Cr(CO)_3$ , 0,1) ; 218 (chal- $Cr(CO)_3$ , 7) ; 188 ( $C_{13}H_{16}O$ , 1) ; 161 ( $C_7H_8OCr$ , 100) ; 105 ( $C_7H_5O$ , 20) ; 77 ( $C_6H_5$ , 17) ; 52 (Cr, 43). FAB : 372 ; 355 ; 344 ; 316 ; 288 ; 218 ; 270. Analyse : calculée pour  $C_{17}H_{20}CrO_6$  : C : 54,84 ; H : 5,38 ; Cr : 13,98 ; trouvé C : 54,80 ; H : 5,20 ; Cr : 13,66. F = 104°C.

#### Réaction de Refromatsky :

L'aldéhyde complexé ( $10^{-3}$  mole) le dérivé halogéné ( $1,5 \cdot 10^{-3}$  mole) et le zinc activé ( $3 \cdot 10^{-3}$  at) sont mélangés avec 5ml de tétrahydrofurane. Après 5 mn à reflux le mélange est hydrolysé par une solution de  $NH_4Cl$  et extrait à l'éther. Après évaporation de la solution le produit est purifié sur colonne de gel de silice.

Les produits 10a, 10b, 10c, 10d, 10f, 10g, 10h, 10i, 10j sont décrits dans (16)

#### Diméthyl-2,2 hydroxy-3 (orthométhylphényl chrome tricarbonyle)-3 propionitrile 10c :

Les deux diastéréoisomères ne peuvent être séparés par chromatographie. Les données spectroscopiques correspondent à un mélange 48%-52% de U et L.

$RMN^1H$  ( $CDCl_3$ ) : 1,39-1,52 ( $CH_3$ , m) ; 2,28-2,52 ( $O-CH_3$ , 2s) ; 4,24 (OCH, d, J = 4,4 Hz) ; 4,55 (OCH, d, J = 2,9 Hz) ; 5,07-6,02 ( $C_6H_4-Cr$ ).

SM m/e (%) : 325 ( $M^+$ , 8,8) ; 269 ( $M^+-2CO$ , 1,7) ; 241 ( $M^+-3CO$ , 29,5) ; 146 (22) ; 121 (64,1) ; 93 (31,8) ; 91 (51) ; 52 (100).

#### BIBLIOGRAPHIE :

- (1) M. BRAUN, *Angew. Chem.*, **99**, (1987), 24, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **26**, (1987), 24.
- (2) A. FURSTNER, *Synthesis*, **1989**, 571.
- (3) D. SEEBACH, V. EHRIG et M. TESCHNER, *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **1976**, 1357.
- (4) R. ZIBUCK, N.J. LIVERTON and A.B. SMITH, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, (1986), 2451.
- (5) K. NARASAKA, T. MIWA, H. HAYASHI and M. OHTA, *Chem. Lett.*, **1984**, 1399.
- (6) D. ENDERS, *Asymmetric Synthesis*, Vol 3, Part B, Academic Press, New York 1984, Chap. 4.
- (7) T. SUGASAWA and T. TOYODA, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1423.
- (8) M. PALMER and J. REID, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 931 ; **1962**, 1762.
- (9) Y. NAGAO, Y. HAGIWARA, T. KUMAGAI, M. OCHIAI, T. INOUE, K. HASHIMOTO and E. FUJITA, *J. Org. Chem.*, **51**, (1968), 239.
- (10) M. BRAUN and R. DEVANT, *Angew. Chem.* **95** (1983) 802 ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **22**, (1983), 788 ; R. DEVANT and M. BRAUN, *Chem. Ber.*, **119**, (1986), 2191.
- (11) L. LIEBESKIND and M. WELKER, *Tetrahedron Lett.*, **25**, (1984), 4341.  
S. DAVIES, I. DORDOR, P. WARNER, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 956.
- (12) M. UEMURA, T. MINAMI, and Y. HAYASHI, *Tetrahedron Lett.*, **46**, (1989), 6383.
- (13) S. MASAMUNE, W. CHOY, J. PETERSEN and L. SITA, *Angew. Chem.*, **97**, (1985), 1 ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24**, (1985), 1.
- (14) J. BROCARD, L. PELINSKI et J. LEBIBI, *J. Organomet. Chem.*, **1987**, **337**, C 47.
- (15) Références citées en (13).
- (16) J. BROCARD, L. PELINSKI, J. LEBIBI, M. MAHMOUDI et L. MACIEJEWSKI, *Tetrahedron*, **1989**, **45**, 709.
- (17) Nomenclature L=(RR-SS) ; U(RS-SR) préconisée par D. SEEBACH et V. PRELOG ; *Angew. Chem.*, **94**, (1982), 696, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**, (1982), 654.
- (18) T. SADEKOV, V. MINKIN and A. LUTSKII, *Russian Chem. Rev.*, **39**, 1970, 179.
- (19) A. GRYFF-KELLER, P. SZCZECINSKI and P. KOZIEL, *J. Organomet. Chem.*, **1989**, **372**, 225.