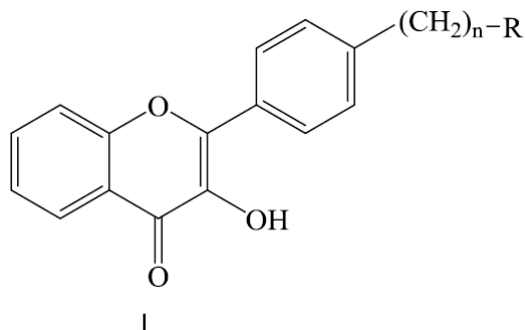


Винахід належить до області органічної хімії і являє собою нові 4'-алкілзаміщені похідні 2-феніл-3-гідрокси-4Н-хромен-4-ону загальної формули I та спосіб одержання сполук загальної формули I



де

$n=2, 3, 5, 6, 8, 9, 11,$

$R = \text{CH}_3, \text{CH}(\text{CH}_3)_2,$

$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}(\text{CH}_2)_2,$

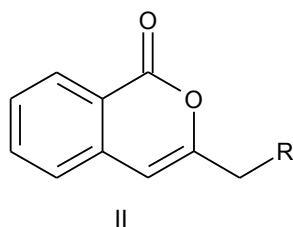
$\text{C}(\text{CH}_3)_3.$

Сполуки I - складні оксигеновмісні гетероциклічні речовини, що належать до родини хроменонів, і є аналогами багатьох природних сполук та сучасних лікарських препаратів. Похідні 3-гідрокси-4Н-хромен-4-ону добре відомі як флуоресцентні зонди та індикатори з переносом протону і знаходять широке застосування у медико-біологічних дослідженнях [Roshal, A.D. Chemical Record. - 2024. - Vol. 4(2). - P. e202300249. DOI: 10.1002/tcr.202300249]. Однак, практичне використання таких зондів є обмеженим, оскільки більшість з них має невелику здатність до закріплення поверхнях носіїв або досліджуваних об'єктів, наприклад, на наночастинках металу або біополімерах. Поліпшення адсорбційних властивостей може досягатися за рахунок введення в молекули хроменонів різноманітних довгих алкільних замісників ліпофільної природи [Kurychenko, A., Ladokhin A.S. Chemical Record.- 2024. - Vol. 4(2). - P. e202300232. DOI: 10.1002/tcr.202300232].

Також, введення ліпофільних замісників в молекули біологічно активних сполук та лікарських засобів є важливим напрямком досліджень у фармацевтичній та медичній хімії, оскільки зростання ліпофільності сполук впливає на розчинність та фармакокінетичні властивості лікарських препаратів, динаміку їх проникнення через біологічні бар'єри та біодоступність. Додатково, такі замісники можуть забезпечувати вибірку активності лікарських засобів та зменшувати ймовірність небажаних бічних реакцій.

Цільові похідні хроменонів з довгими алкільними замісниками мають такі фізичні властивості, як низька температура плавлення, висока розчинність у різних неполярних розчинниках та можливість утворення різноманітних морфологічних структур, що сприяє формуванню стабільних мезоморфних фаз нематичного, смектичного, холестеричного та інших типів. Таким чином, цілові сполуки з довгими алкільними замісниками є перспективними об'єктами вивчення як такі, що здатні утворювати рідкокристалічну фазу. [Duncan B.W., Timothy J. Bunning. The liquid crystal phases and applications of discotic compounds. Chemistry of Materials-1996. -8(8). - P. 1728-1740; Kazuya I., Ishida N. Discotic liquid crystals for organic electronics: carrier transport, morphology control, and applications. Advanced Materials-2010. - 22(30). - P. 3408-3420].

Відомими структурними аналогами сполук, що заявляються, є 3-алкіл-ізохромен-1-они загальної формули II:



де $R=(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3;$

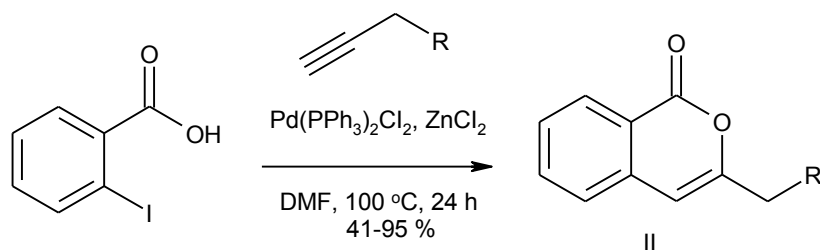
$R=(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{OH};$

$R=(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

наведені у [Wetzel I., Bracher F., Krauss J. Z. Naturforsch., - 2009. - Vol. 64b. -P. 313-318.DOI: 10.1515/znb-2009-0310].

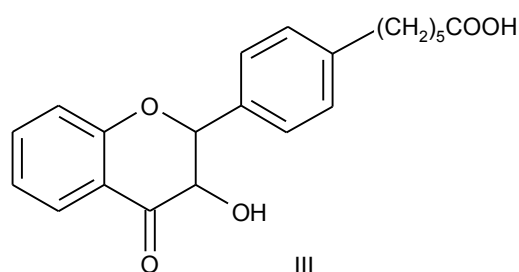
Сполуки формули II одержано одностадійним синтезом реакцією Сонагашира з 2-іodobензойної

кислоти да відповідного алкіна в присутності триетиламіну, каталізатора - $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ та ZnCl_2 шляхом нагрівання у диметилформаміді (DMF) в атмосфері аргону при 100°C протягом 24 годин, з виходом 41-95 % від теорії.



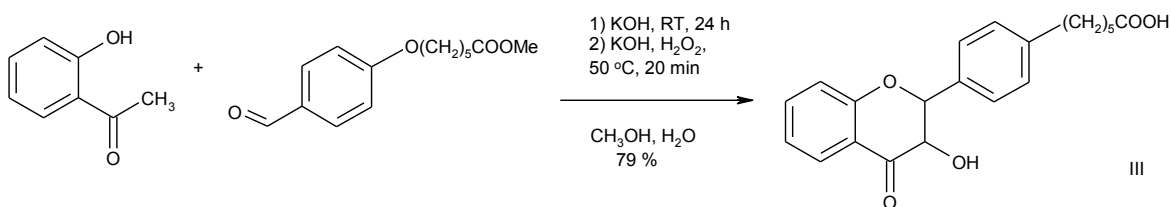
Недоліком структури сполук формули II є відсутність достатньо розвиненої ароматичної системи, що не дозволяє використовувати їх в якості барвників. Більш того, дані ізохромен-1-они мають слабку флуоресценцію в фіолетовій частині спектра або не флуоресціюють взагалі, що обмежує їх використання, як флуоресцентних сенсорів і маркерів.

Відомий структурний аналог сполук, що заявляються, - 6-(4-гідрокси-4-оксо-4H-хромен-2-іл)фенокси)гексанова кислота загальної формули III:



наведений у [Chepeleva L.V., Gladkov E.S., Alexander Kyrychenko et al. RSC Adv.-2023.-Vol. 13.-P.34107.DOI: 10.1039/d3ra06276g].

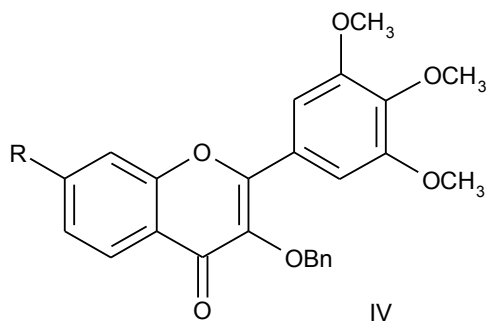
Сполуку формули III одержано реакцією заміщеного 2-гідрокси-ацетофенону з метиловим естером 4-формілфеноксигексанової кислоти в присутності гідроксиду калію та пероксиду водню шляхом перемішування розчину вихідних сполук у метанолі протягом 24 годин при 25°C , з наступним нагріванням у водно-метанольному розчині при 50°C протягом 20 хвилин.



Недоліком структури сполук формули III є наявність етерного атому оксигену в положенні 4' бокового фенільного фрагменту, що має позитивний мезомерний вплив на ароматичну систему хроменоного фрагменту, і через це знижує здатність 3-гідроксигрупи біциклу до фототаутомеризації. Зниження виходу фототаутомеру негативно впливає на спектральні властивості флуоресцентних індикаторів даної структури.

Також наявність карбоксильної групи в термінальному положенні ланцюга нівелює ліпофільний ефект алкільної групи, і, таким чином, зменшує розчинність сполуки III в неполярних розчинниках, що, в свою чергу, негативно впливає на її адсорбційну здатність.

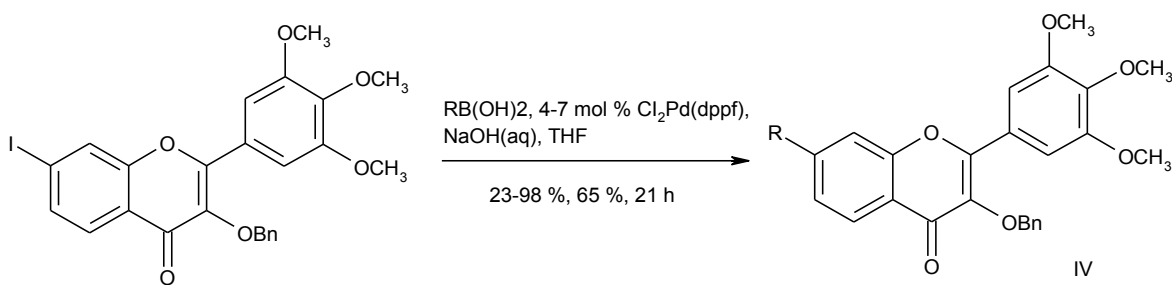
Відомий структурний аналог сполук, що заявляються, - похідні 3-бензилокси-7-алкіл-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-хромен-4-ону загальної формули IV обрано як прототип за хімічною будовою сполук та технікою синтезу.



де R=n-Bu;
 R=(CH₃)₂CH(CH₂)₃;
 R=n-C₆H₁₃; R=n-C₈H₁₇;
 R=n-C₁₀H₂₁; R=n-C₁₂H₂₅;
 R=n-C₁₈H₃₇

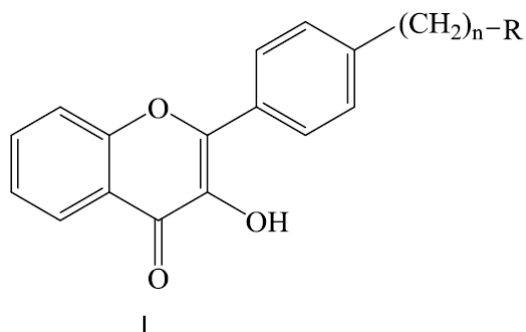
Синтез прототипу IV наведено у статті [Bennett C J., Caldwell T., Hartley R.C. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry. - 2004. - Vol. 12. - P. 2079-2098. DOI: 10.1016/j.bmc.2004.02.031].

Сполуки формули IV одержано реакцією 3-бензилокси-7-іодо-2-(3,4,5-триметилфеніл)-хромен-4-ону з n-алкілбороною кислотою, каталізатором - дихлоропаладієм-DPPF та гідроксидом натрію шляхом нагрівання розчину вихідних сполук у тетрагідрофурані при кипінні протягом 21 години.



В основу винаходу поставлено задачу створення нових похідних 2-феніл-3-гідрокси-4Н-хромен-4-ону з можливістю широкої варіації алкільних замісників у 4'-положенні фенільного циклу та розробка нового методу синтезу 4'-алкіл-заміщених похідних 2-феніл-3-гідрокси-4Н-хромен-4-ону загальної формули I з метою реалізувати потенціал хімічної модифікації продуктів - похідних 2-гідрокси-4Н-хромен-4-ону.

Рішення поставленої задачі забезпечується отриманням нових 4'-алкіл-заміщених похідних 2-феніл-3-гідрокси-4Н-хромен-4-ону загальної формули I



де
 n=2, 3, 5, 6, 8, 9, 11,
 R = CH₃, CH(CH₃)₂,
 CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₂)₂,
 C(CH₃)₃.

Рішення поставленої задачі забезпечується також тим, що в способі одержання сполук формули I,

де в якості вихідних реагентів використовуються галогенопохідні 2-феніл-3-гідрокси-4Н-хромен-4-ону і похідні алкенілборонової кислоти, а реакція протікає в присутності основи, похідних паладію в якості каталізатора і в циклічному етері в якості розчинника, згідно винаходу, як галогенопохідну сполуку використовують - 3-(бензилокси)-2-(4-бромфеніл)-4Н-хромен-4-он, як похідне алкенілборонової кислоти - алкеніл-борпінаколати, як основу - карбонат калію, в якості паладієвого каталізатора - каталізатор Бухвальда (3-го покоління, XPhos Pd G3), як розчинник - циклічний етер діоксан; реакцію проводять на першій стадії в інертній атмосфері аргону, при 70 °С протягом 24 годин, потім проміжну речовину без додаткової очистки піддають відновленню протягом 24 годин газоподібним воднем у розчиннику - метанолі в присутності трифтороцтової кислоти і каталізатора Pd/C.

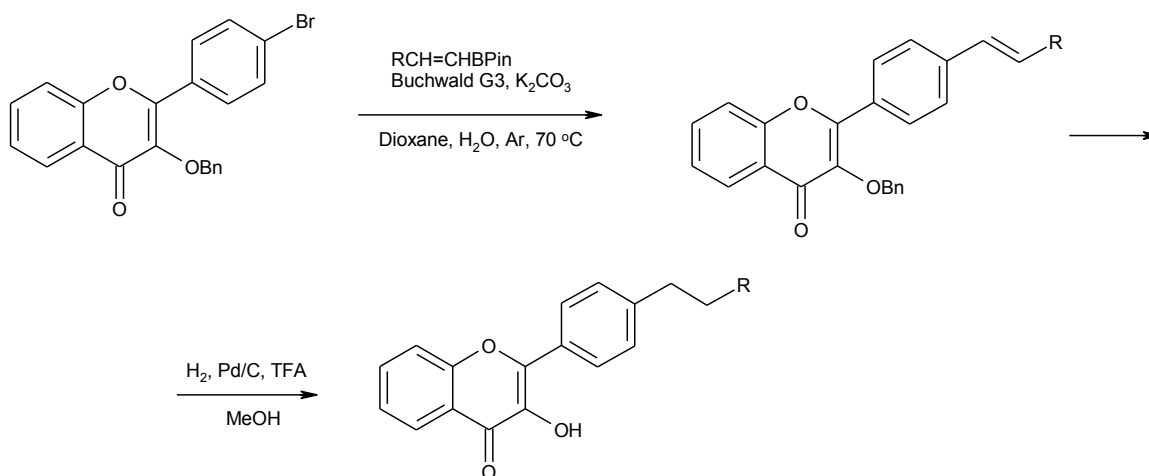
Детально методика синтезу описана у прикладах 1 і 2. При проведенні досліджень виявлено оптимальний температурно-часовий режим синтезу, що відображено у прикладі 3.

Проведення реакції в умовах, що заявляються, а саме, при температурі 70 °С забезпечує високу швидкість синтезу та максимальний ступінь перетворення реагентів на кінцеві продукти, що приводить до зменшення тривалості процесу отримання кінцевих продуктів. Підвищення температури вище 70 °С не впливає на вихід кінцевих продуктів. Зниження температури реакційного середовища (нижче ніж 70 °С) призводить до збільшення часу реакції, оскільки її швидкість зменшується, і утворення відповідного кінцевого продукту йде повільніше. Було експериментально встановлено, що при температурі 70 °С максимальний вихід реакції складає приблизно 24 години.

Використання в якості розчинника інших циклічних етерів, що є типовими розчинниками для органічного синтезу подібних сполук, призводить до уповільнення синтезу і зниження його виходу. Так, випробування близького за структурою альтернативного розчинника - тетрагідрофурана негативно вплинуло на вихід реакції — а саме, викликало його зниження до 43 % від теорії.

Сполуки формули I отримують способом, що пропонується, за наступною схемою.

Синтез проводять у дві стадії, у якості вихідних сполук використовуються 3-(бензилокси)-2-(4-бромфеніл)-4Н-хромен-4-он, відповідний алкенілборпінаколат та карбонат калію, в якості каталізатора - каталізатор Бухвальда (3-го покоління, XPhos Pd G3), в якості розчинника - діоксан. Реакція здійснюється в інертній атмосфері аргону, при 70 °С протягом 24 годин. Після закінчення першої стадії, проміжну речовину без додаткового очищення переносять у метанол, який містить 1 еквівалент трифтороцтової кислоти і каталізатор Pd/C (10 %). Реакційну суміш перемішують у атмосфері водню 24 години до утворення цільових продуктів та зникнення вихідних сполук (контроль перетворення сполук здійснюють методом тонкошарової хроматографії на платівках Silufol UV-254 в елюенті - етанолі). Після закінчення реакції суміш фільтрують через тонкий шар силікагелю, розчинник випарюють під вакуумом. Цільові сполуки очищують перекристалізацією з суміші етанол-тетрагідрофурани.

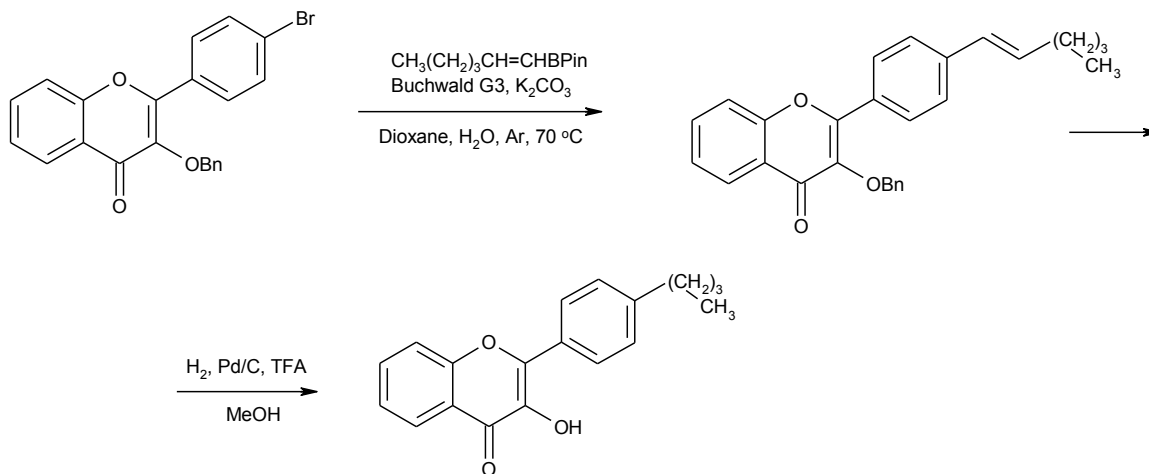


Вихідний реагент - 3-(бензилокси)-2-(4-бромфеніл)-4Н-хромен-4-он було синтезовано відомим методом [Flavonol derivative and application thereof. пат. CN116813588A KHP. № CN202310789005A; заявл. 30.06.2023; опубл. 29.09.2023]. Всі інші вихідні сполуки є комерційно доступними.

Цільові сполуки є твердими речовинами світло-жовтого кольору, не розчиняються у воді та полярних розчинниках, але є розчинними у диметилформаміді та диметилсульфоксиді.

Будова усіх отриманих сполук доведена за допомогою елементного аналізу, ¹H- та ¹³C-ЯМР спектроскопії.

Приклад 1: Одержання 2-(4-гексилфеніл)-3-гідрокси-4Н-хромен-4-ону (Сполука 1)



1,20 г (3 ммоль) 3-(бензилокси)-2-(4-бромфеніл)-4Н-хромен-4-ону розчиняють у 90 мл діоксану та 10 мл води. Розчин продувають аргонем і додають 1,23 г карбонату калію (9 ммоль), каталізатор Бухвальда 3-го покоління (XPhos Pd G3, CAS № 1445085-55-1) 120 мг (5 мол. %) та 0,93 г (4,5 ммоль) гекс-1-ен-1-іл-борпінаколату. Суміш перемішують 24 год. при 70° С. Після закінчення реакції (контроль перетворення сполук - методом тонкошарової хроматографії на платівках Silufol UV-254 в елюенті - етанолі) розчинник випаровують під вакуумом, твердий залишок розчиняють у 150 мл ацетонітрилу, фільтрують через тонкий шар силікагелю та упарюють.

Без додаткового очищення речовину розчиняють у 70 мл метанолу, додають 60 мг каталізатору Pd/C (10 %) та 0,3 мл (3 ммоль) трифтороцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують під атмосферою водню 24 год. Після закінчення реакції суміш фільтрують через тонкий шар силікагелю, розчинник випарюють під вакуумом. Цільову сполуку очищують перекристалізацією з суміші етанол-тетрагідрофуран (19:1).

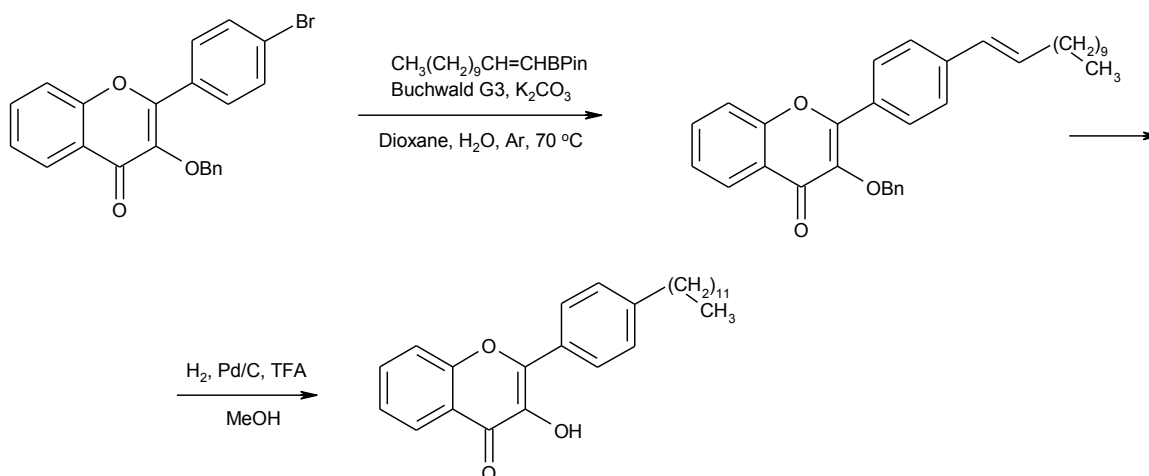
Продукт - порошок жовтого кольору. Тпл = 103-104 °С. Вихід продукту: 0,65 г (67 % від теорії).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 0.88 (t, 3H, CH_3), 1.16-1.41 (m, 8H, 4 CH_2), 2.65 (t, 2H, CH_2), 7.06 (d, 2H, Ar), 7.34 (d, 2H, Ar), 7.42 (t, 1H, Ar), 7.71 (t, 1H, Ar), 7.71-7.77 (m, 1H, Ar), 8.08 (d, 1H, Ar), 9.43 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 14.1, 22.7, 28.9, 31.2, 31.8, 35.7, 116.1, 121.7, 123.4, 127.4, 127.7, 128.0, 135.2, 136.5, 141.8, 146.9, 156.2, 172.6.

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z (I_{rel} , %): 323.1 (100), 324.1 (22).

Приклад 2: Синтез 2-(4-додецилфеніл)-3-гідрокси-4Н-хромен-4-ону (Сполука 3)



0,4 г (1 ммоль) 3-(бензилокси)-2-(4-бромфеніл)-4Н-хромен-4-ону розчиняють у 45 мл діоксану та 5 мл води. Продувають аргонем і додають 0,41 г карбонату калію (3 екв.), 40 мг каталізатора Бухвальда XPhos 3-го покоління (5 мол. %) та 0,44 г додец-1-ен-1-іл-борпінаколату (1,5 екв.). Суміш перемішують 24 год. при 70 °С. Після закінчення реакції розчинник випаровують під вакуумом, твердий залишок розчиняють у 100 мл ацетонітрилу, фільтрують через тонкий шар силікагелю та упарюють.

Без додаткового очищення речовину розчиняють у 50 мл метанолу, додають 20 мг каталізатору Pd/C (10 %) та 0,1 мл трифтороцтової кислоти (1 екв.). Реакційну суміш перемішують під атмосферою

водню 24 год. Після закінчення реакції суміш фільтрують через тонкий шар силікагелю, розчинник випарюють під вакуумом. Цільову сполуку очищують перекристалізацією з суміші етанол-тетрагідрофуран (9:1).

Продукт - порошок жовтого кольору. Тпл = 96-97 °C

Вихід продукту: 0.26 г (65 % від теорії).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 0.82 (t, 3H, CH_3), 1.09-1.31 (m, 16H, 8 CH_2), 1.36-1.43 (m, 4H, 2 CH_2), 2.69 (t, 2H, CH_2), 7.11 (d, 2H, Ar), 7.31 (d, 2H, Ar), 7.48 (t, 1H, Ar), 7.67 (t, 1H, Ar), 7.73-7.78 (m, 1H, Ar), 8.10 (d, 1H, Ar), 9.51 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 14.0, 22.9, 27.9, 28.9, 29.6, 30.7, 31.2, 31.9, 35.9, 116.7, 121.5, 123.8, 127.2, 127.6, 128.2, 135.4, 136.9, 141.5, 146.6, 156.8, 173.4.

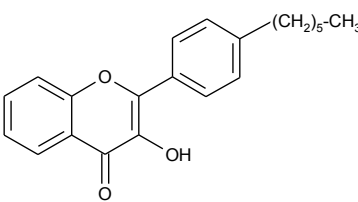
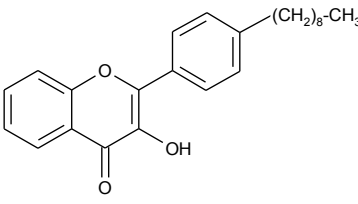
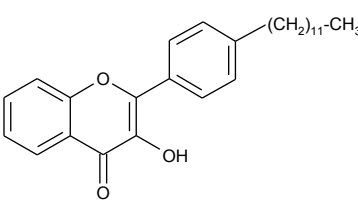
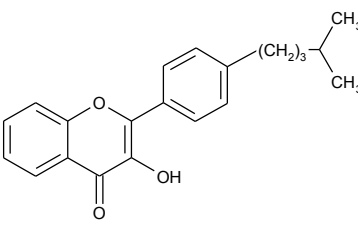
LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z (I_{rel} , %): 407.2 (100), 408.2 (29).

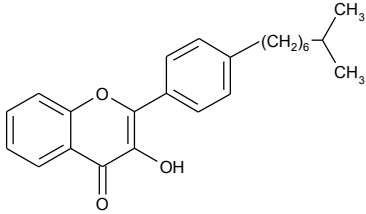
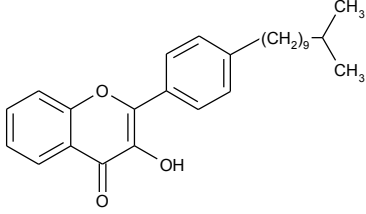
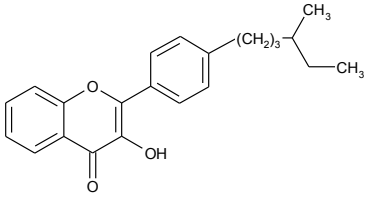
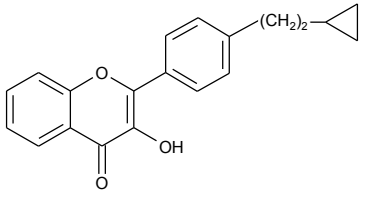
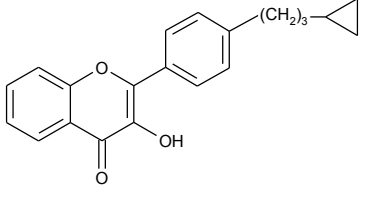
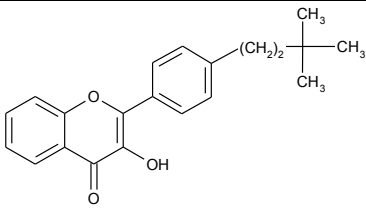
У таблиці 1 наведено характеристики (температура плавлення, виходи, спектри ^1H ЯМР та дані елементного аналізу) деяких цільових продуктів реакції, одержаних за способом, що заявляється.

Сpektри ядерного магнітного резонансу виміряно на спектрометрі Varian Mercury MR-400 (400 МГц для ^1H ЯМР) у розчинах ДМСО- d_6 .

Елементний аналіз було виконано на приладі Eurovector-1200.

Таблиця 1

№	Сполука	Т. пл., °C	Вихід, %	Елементний аналіз, %, знайдено (розраховано)	Спектр ЯМР ^1H , δ (м.ч.)
1		103-104	67	C, 78.19; H, 6.91 (C, 78.23; H, 6.88)	0.88 (t, 3H, CH_3), 1.16-1.41(m, 8H, 4 CH_2), 2.65 (t, 2H, CH_2), 7.06 (d, 2H, Ar), 7.34(d, 2H, Ar), 7.42 (t, 1H, Ar), 7.71 (t, 1H, Ar), 7.71-7.77 (m, 1H, Ar), 8.08 (d, 1H, Ar), 9.43 (s, 1H, OH).
2		99-100	71	C, 79.11; H, 7.67 (C, 79.09; H, 7.74)	0.84 (t, 3H, CH_3), 1.11-1.34 (m, 12H, 6 CH_2), 1.37-1.45 (m, 2H, CH_2), 2.63 (t, 2H, CH_2), 7.07 (d, 2H, Ar), 7.32(d, 2H, Ar), 7.43 (t, 1H, Ar), 7.69 (t, 1H, Ar), 7.72-7.79 (m, 1H, Ar), 8.11 (d, 1H, Ar), 9.59(s, 1H, OH).
3		96-97	65	C, 79.79; H, 8.41 (C, 79.76; H, 8.43)	0.82 (t, 3H, CH_3), 1.09-1.31 (m, 16H, 8 CH_2), 1.36-1.43 (m, 4H, 2 CH_2), 2.69 (t, 2H, CH_2), 7.11(d, 2H, Ar), 7.31 (d, 2H, Ar), 7.48 (t, 1H, Ar), 7.67(t, 1H, Ar), 7.73-7.78 (m, 1H, Ar), 8.10 (d, 1H, Ar), 9.51 (s, 1H, OH).
4		101-102	73	C, 78.28; H, 6.86 (C, 78.23; H, 6.88)	0.89 (d, 6H, 2 CH_3), 1.18-1.38 (m, 4H, 2 CH_2), 1.58-1.71 (m, 1H, CH), 2.64 (t, 2H, CH_2), 6.82 (d, 2H, Ar), 7.29 (d, 2H, Ar), 7.55 (t, 1H, Ar), 7.72 (t, 1H, Ar), 7.79-7.84 (m, 1H, Ar), 8.15 (d, 1H, Ar), 9.23 (s, 1H, OH).

5		97-98	69	C, 79.03; H, 7.77 (C, 79.09; H, 7.74)	0.91(d, 6H, 2CH ₃), 1.12-1.41 (m, 10H, 5CH ₂), 1.60-1.69 (m, 1H, CH), 2.69 (t, 2H, CH ₂), 6.78 (d, 2H, Ar), 7.18 (d, 2H, Ar), 7.51 (t, 1H, Ar), 7.69 (t, 1H, Ar), 7.77-7.83 (m, 1H, Ar), 8.09 (d, 1H, Ar), 9.61 (s, 1H, OH).
6		94-95	67	C, 79.72; H ₅ 8.45 (C, 79.76; H, 8.43)	0.94 (d, 6H, 2CH ₃), 1.10-1.46 (m, 16H, 8CH ₂), 1.63-1.70 (m, 1H, CH), 2.66 (t, 2H, CH ₂), 6.81(d, 2H, Ar), 7.21 (d, 2H, Ar), 7.49 (t, 1H, Ar), 7.71 (t, 1H, Ar), 7.79-7.84 (m, 1H, Ar), 8.11 (d, 1H, Ar), 9.69 (s, 1H, OH).
7		102-103	66	C, 78.57; H, 7.16 (C, 78.54; H.7.19)	0.85 (d, 3H, CH ₃), 0.98 (t, 3H, CH ₃), 1.15-1.43 (m, 6H, 3CH ₂), 1.61-1.68 (m, 1H, CH), 2.53 (t, 2H, CH ₂), 6.68(d, 2H, Ar), 7.19 (d, 2H, Ar), 7.47 (t, 1H, Ar), 7.69 (t, 1H, Ar), 7.78-7.85 (m, 1H, Ar), 8.13 (d, 1H, Ar), 9.69 (s, 1H, OH).
8		113-114	59	C, 78.45; H, 5.90 (C, 78.41; H, 5.92)	0.16-0.27 (m, 2H, 2CH (cyclopropane)), 0.43-0.59 (m, 2H, 2CH (cyclopropane)), 0.95-1.08 (m, 1H, CH (cyclopropane)), 1.49-1.56 (m, 2H, CH ₂), 2.58 (t, 2H, CH ₂), 6.78(d, 2H, Ar), 7.25 (d, 2H, Ar), 7.51(t, 1H, Ar), 7.64 (t, 1H, Ar), 7.74-7.83 (m, 1H, Ar), 8.24 (d, 1H, Ar), 9.42(s, 1H, OH).
9		109-110	57	C, 78.70; H, 6.32 (C, 78.73; H, 6.29)	0.25-0.37 (m, 2H, 2CH (cyclopropane)), 0.52-0.60 (m, 2H, 2CH (cyclopropane)), 0.99-1.11 (m, 1H, CH (cyclopropane)), 1.36-1.54 (m, 4H, 2CH ₂), 2.62 (t, 2H, CH ₂), 6.76 (d, 2H, Ar), 7.21 (d, 2H, Ar), 7.53 (t, 1H, Ar), 7.72 (t, 1H, Ar), 7.78-7.84 (m, 1H, Ar), 8.27 (d, 1H, Ar), 9.56 (s, 1H, OH).
10		99-100	62	C, 78.21; H, 6.83 (C, 78.23; H, 6.88)	0.91 (s, 9H, 3CH ₃), 1.51 (t, 2H, CH ₂), 2.63 (t, 2H ₅ CH ₂), 6.74(d, 2H, Ar), 7.23 (d, 2H, Ar), 7.51 (t, 1H, Ar), 7.68 (t, 1H, Ar), 7.81-7.88 (m, 1H, Ar), 8.04 (d, 1H, Ar), 9.60 (s,

					1Н, ОН).
--	--	--	--	--	----------

Приклад 3: Обґрунтування температурно-часового режиму синтезу.

Першу стадію синтезу сполуки 2 в таблиці 1 проводили при різних температурах протягом різних часових проміжків. В якості критерію оцінки ефективності використовували вихід кінцевої речовини формули I (на прикладі сполуки 1). Результати наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Температура реакційного середовища, °С	30	50	60	70	80	100	70
Розчинник	діоксан						тетрагідрофуран
Вихід кінцевого продукту, %	11	42	61	67	65	55	43

Як витікає із опису матеріалів винаходу і даних таблиць, структура сполук формули I, що заявляються, забезпечує одержання великого набору заміщених 4'-алкілпохідних 2-феніл-2-гідрокси-4Н-хромен-4-ону з досить високим ступенем чистоти та високими виходами кінцевих продуктів (57-73 %), що свідчить про рішення поставлених задач - створення нових похідних 2-феніл-3-гідрокси-4Н-хромен-4-ону з можливістю широкої варіації алкільних замісників у 4'-положенні фенільного циклу та розробка нового методу синтезу 4'-алкіл-заміщених похідних 2-феніл-3-гідрокси-4Н-хромен-4-ону загальної формули I.

Нові сполуки формули I мають науково-практичний інтерес для медико-біологічних досліджень біологічно активних речовин, можуть використовуватися в медицині і фармакології, як флуоресцентні зонди та індикатори з переносом протону для ліпофільних середовищ.