

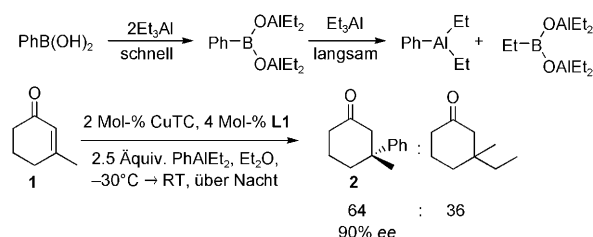
# Kupferkatalysierte asymmetrische konjugierte Addition von Arylaluminiumreagentien an cyclische Enone: Aufbau arylsubstituierter quartärer Stereozentren\*\*

Christine Hawner, Kangying Li, Virginie Cirriez und Alexandre Alexakis\*

Im Bereich der asymmetrischen konjugierten Addition (ACA) gilt der Cu- und Rh-katalysierten Reaktion von Alkylmetall- sowie Aryl- und Vinylboronsäurenucleophilen großes Interesse.<sup>[1]</sup> Über disubstituierte Substrate gibt es bereits vielzählige Berichte, der Aufbau von enantiomerenangereicherten quartären Kohlenstoffstereozentren ist jedoch noch immer problematisch.<sup>[2]</sup> Seit kurzem gibt es nun eine Reihe von Berichten über die Cu-katalysierte Version, die Lösungen zu diesem Problem bieten. Für die Verwendung der klassischen Alkylzinkreagentien als Nucleophile sind allerdings besondere Bedingungen notwendig, z. B. der Einsatz reaktiver Substrate wie Nitroalkene<sup>[3]</sup> oder doppelt aktivierter Enone.<sup>[4]</sup> Weniger reaktive trisubstituierte cyclische Enone sind nur mithilfe spezieller N-heterocyclischer Carbenliganden (NHCs)<sup>[5]</sup> oder reaktiver Nucleophile, z. B. Trialkylaluminiumreagentien, zugänglich. Trialkylaluminiumreagentien haben sich dank ihrer hohen Lewis-Acidität in Kombination mit stark koordinierenden Lösungsmitteln als gut geeignet für die ACA erwiesen.<sup>[6]</sup> Grignard-Reagentien sind ebenfalls nützlich, da sie ein breites Substratspektrum zugänglich machen; die Enantioselektivitäten sind hier jedoch im Allgemeinen niedriger als bei Verwendung von Al- und Zn-Reagentien.<sup>[7]</sup>

Obwohl aromatische quartäre Zentren ubiquitäre Motive in Naturstoffen und pharmazeutischen Wirkstoffen sind, beschäftigen sich nur wenige Berichte mit ihrem Aufbau durch konjugierte Additionen. Dabei ist in den meisten Beispielen das Spektrum der addierten aromatischen Gruppen auf Phenyl und *p*-Anisyl<sup>[5,7]</sup> begrenzt, die Arylgruppe ist bereits im Substrat vorhanden,<sup>[6c,d]</sup> oder aktivierte Substrate<sup>[8]</sup> sind notwendig. Bislang ist keine allgemeingültige Methode bekannt, die das Einführen einer großen Zahl an aromatischen Gruppen in trisubstituierte Enone ermöglicht. Auf der Suche nach einer Lösung für dieses Problem wandten wir uns Aluminiumreagentien zu, da diese sich bereits als gut geeignet für die Addition von Alkylsubstituenten erwiesen hatten; allerdings sind Arylaluminiumreagentien nicht kommerziell erhältlich. Ähnlich ist Diphenylzink das einzige käufliche

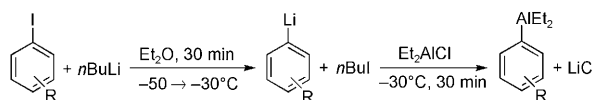
Arylzinkreagens, weshalb andere Verfahren entwickelt wurden, um die gewünschten Zinkverbindungen zu erhalten, z. B. die Transmetallierung von Arylboronsäuren mit Diethylzink<sup>[9]</sup> oder von Aryllithium mit Zinkdichlorid.<sup>[8b,10]</sup> Daher entschlossen wir uns, die Arylalanine auf ähnlichem Wege herzustellen. Zuerst wurde der Phenyltransfer von Phenylboronsäure auf Triethylaluminium durchgeführt (Schema 1). Drei Äquivalente Triethylaluminium waren



**Schema 1.** Transmetallierung von Phenylboronsäure mit Triethylaluminium. CuTC = Kupferthiophencarboxylat.

notwendig, damit die ACA stattfand. Wir schlussfolgerten, dass zuerst zwei Äquivalente Trialkylaluminium durch die Reaktion mit einem Äquivalent Phenylboronsäure verbraucht wurden, bevor der Phenyltransfer von Bor auf Aluminium schließlich zur Bildung des Phenylalans führte. Allerdings entstanden durch Ethyltransfer auf das Substrat 3-Methylcyclohex-2-enon (**1**) 36 % an unerwünschtem Nebenprodukt.

Daher wurde nach anderen Möglichkeiten für die Bildung der Arylalanine gesucht. Wir wendeten uns einer Sequenz zu, deren erster Schritt aus einem Halogen-Metall-Austausch zwischen einem Arylhalogenid und *n*BuLi bestand, der zunächst zur Bildung der entsprechenden Aryllithiumverbindung führte. Dieses Zwischenprodukt wurde mit einem Dialkylaluminiumchloridreagens transmetalliert, wobei die gewünschte Dialkylarylaluminiumspezies in situ erhalten wurde (Schema 2).<sup>[11]</sup> Das auf diese Weise hergestellte Diethylphenylalan wurde als Nucleophil in der Cu-katalysierten ACA an 3-Methylcyclohex-2-enon eingesetzt. Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde zunächst kommerziell erhält-



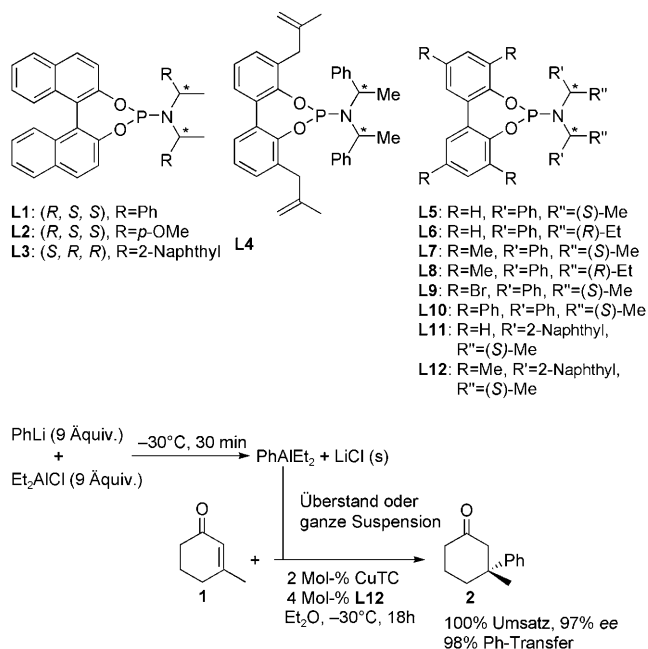
**Schema 2.** Reaktionssequenz aus I/Li-Austausch und Li/Al-Transmetallierung.

[\*] C. Hawner, Dr. K. Li, V. Cirriez, Prof. Dr. A. Alexakis  
Département de chimie organique, Université de Genève  
30 quai Ernest Ansermet, 1211 Genf 4 (Schweiz)  
Fax: (+41) 223-793-215  
E-Mail: alexandre.alexakis@chiorg.unige.ch

[\*\*] Wir danken der EU (Marie Curie Early Stage Researcher Training, MEST-CT-2005-019780) für finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200803436> zu finden.

liches PhLi im Transmetallierungsschritt zur Synthese von PhAlEt<sub>2</sub> verwendet. Auf der Grundlage des Berichts von Hoveyda et al.<sup>[8b]</sup> wurden neun Äquivalente PhAlEt<sub>2</sub> bei –30°C zugegeben, wobei nur die überstehende Lösung verwendet wurde, weil LiCl aus dem Reaktionsgemisch ausfiel (Schema 3).



**Schema 3.** Konjugierte Addition mit PhAlEt<sub>2</sub> als Nucleophil.

Wie sich zeigte, war die Reaktion diesmal sehr selektiv beim Aryltransfer und führte zu vollständigem Umsatz mit 97% ee. Et<sub>2</sub>AlCl erwies sich als besseres Transmetallierungsreagens als Me<sub>2</sub>AlCl und *i*Bu<sub>2</sub>AlCl. Aus einer großen Zahl von Phosphoramidit-Liganden (siehe Hintergrundinformationen) und elf verschiedenen Kupfersalzen wurden **L12** und CuTC ausgewählt (Schema 3). Interessanterweise hatte der Ligand einen großen Einfluss auf Umsatz und Enantioselektivität, wogegen fast alle Kupfersalze ähnliche Ergebnisse lieferten. Wurden weniger als neun Äquivalente Phenylalanin hinzugefügt, konnte das Substrat nicht vollständig umgesetzt werden. Die Verwendung von THF anstatt Et<sub>2</sub>O als Lösungsmittel führte zu vermindertem Umsatz und geringerem Enantiomerenüberschuss.

Da die Abtrennung des Überstands von den resultierenden

Salzen unpraktisch ist, wurde in einem weiteren Experiment die gesamte Alansuspension dem Gemisch aus CuTC und **L12** in Et<sub>2</sub>O hinzugefügt, um zu prüfen, ob die Gegenwart der Salze die Reaktion beeinflusst. Dies war nicht der Fall, denn es wurden genau die gleichen Ergebnisse wie unter salzfreien Bedingungen erzielt. Als nächstes wollten wir verschiedenen substituierte Arylgruppen addieren, deren lithiierte Vorstufe nicht käuflich ist. Deswegen erfolgte die weitere Optimierung mit in situ hergestelltem PhLi, das durch einen I/Li-Austausch aus PhI erhalten worden war, womit jedoch in der ACA kein Umsatz stattfand. Es ist bekannt, dass für die Tandemreaktion aus Hydroaluminierung und ACA von Vinylalanen 30 Mol-% CuX und 30 Mol-% Ligand benötigt werden.<sup>[6d]</sup> Daher erhöhten wir die Katalysatormenge auf 10 Mol-% und verwendeten äquimolare Mengen an Kupfer und Ligand; gleichzeitig fügten wir nur noch drei Äquivalente Alan hinzu. Unter den geänderten Bedingungen führte die Reaktion zu vollständigem Umsatz und den gleichen Enantiomerenüberschüssen wie bei den vorigen Experimenten.

Um das Substratspektrum zu untersuchen, wurden unterschiedliche Arylgruppen sowie ein Vinylalan in dieser Reaktion eingesetzt. (Tabelle 1). Bekanntlich können SimplePhos-Liganden bei der Addition von AlMe<sub>3</sub> an 3-Phenylcyclohex-2-enon höhere Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse als Phosphoramidit-Liganden liefern,<sup>[6c]</sup> weshalb sie unter den optimierten Reaktionsbedingungen ebenfalls getestet wurden. Die Untersuchung zeigte, dass eine große Zahl an elektronenziehenden und -schiebenden Gruppen, die in *para*- oder *meta*-Position substituiert sein können, zu vollständigem Umsatz und sehr hohen Enantiomerenüberschüs-

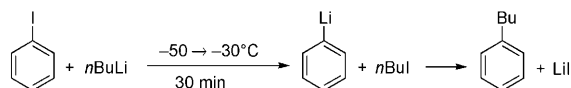
**Tabelle 1:** Screening von Nucleophilen.

Nr.	R	CuTC [Mol-%]	L [Mol-%]	L*	Prod.	Ausb. [%]	ee [%]
1	Ph	5	5	<b>L12</b>	<b>2</b>	n.b. <sup>[c]</sup>	97
2	Ph	10	11	<b>L12</b>	<b>2</b>	75	96.5
3	Ph	10	11	<b>L13</b>	<b>2</b>	n.b. <sup>[c]</sup>	94
4	<i>m</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5	5.5	<b>L12</b>	<b>3</b>	0	
5	<i>m</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	11	<b>L12</b>	<b>3</b>	87	96.8
6	<i>m</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5	10	<b>L12</b>	<b>3</b>	n.b. <sup>[c]</sup>	97.8
7	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	11	<b>L12</b>	<b>4</b>	82	96.3
8 <sup>[d]</sup>	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	11	<b>L13</b>	<b>5</b>	82	84.6
9	<i>m</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	11	<b>L12</b>	<b>6</b>	66	98
10	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	11	<b>L12</b>	<b>7</b>	81	95
11	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5	5.5	<b>L12</b>	<b>7</b>	0	
12	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5	10	<b>L12</b>	<b>7</b>	n.b. <sup>[c]</sup>	97.2
13 <sup>[a]</sup>	2-Naphthyl	10	11	<b>L12</b>	<b>8</b>	59	98.6
14	<i>m</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	11	<b>L12</b>	<b>9</b>	73	94.9
15	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	11	<b>L12</b>	<b>10</b>	74	98.4
16	<i>m</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	11	<b>L12</b>	<b>11</b>	76	97.7
17 <sup>[b]</sup>	BuCH=CH	10	10	<b>L12</b>	<b>12</b>	93	82

[a] 2-Bromnaphthalin wurde als Arylhalogenid eingesetzt. [b] Die Reaktionsmischung wurde 19 h bei –30°C gerührt, der Umsatz betrug 80%. [c] n.b. = nicht bestimmt. [d] Die Reaktionsmischung wurde 21 h bei –10°C gerührt.

sen führte. Nur für die *o*-Tolylgruppe waren besondere Bedingungen notwendig. Die Verwendung von SimplePhos **L13** führte hier bei  $-10^{\circ}\text{C}$  und Reaktion über Nacht zu vollständigem Umsatz und 84.6 % Enantiomerenüberschuss, während mit **L12** nur mäßiger Umsatz und niedriger Enantiomerenüberschuss erreicht wurden (Tabelle 1, Nr. 8). Auch Arylbromide können verwendet werden, wie am Beispiel von 2-Bromnaphthalin demonstriert wurde (Tabelle 1, Nr. 13). Weniger als 5 Mol-% Katalysatorbeladung stellten sich als ineffizient heraus. 5 Mol-% Kupfersalz und Ligand waren ausreichend für die Addition der einfachen Phenylgruppe (Tabelle 1, Nr. 1), doch die doppelte Menge war notwendig im Fall substituierter Arylgruppen. In einigen Beispielen war auch ein CuTC/**L12**-Molverhältnis von 5:10 erfolgreich (Tabelle 1, Nr. 6 und 12). Die absolute Konfiguration des Phenyladdukts wurde als *R* bestimmt, welche wir analog auch den anderen Aryladdukten zuschreiben. Unsere Methode ließ sich, ausgehend vom entsprechenden Iodid, auch auf Vinylalane übertragen (Tabelle 1, Nr. 17). Das gewünschte Produkt wies ebenfalls die *R*-Konfiguration auf und konnte mit höherem *ee*-Wert und geringerer Katalysatorbeladung erhalten werden, als zuvor für die Tandemreaktion aus Hydroaluminierung und ACA beschrieben.<sup>[6d]</sup>

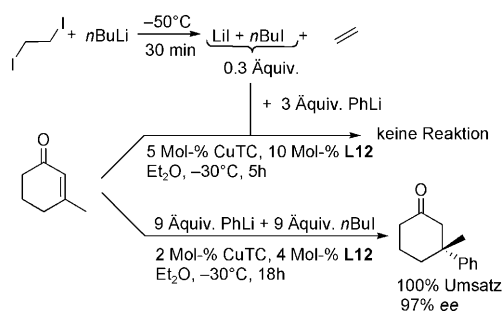
Als nächstes sollte die Frage beantwortet werden, warum eine höhere Katalysatorbeladung notwendig ist, wenn in situ hergestelltes statt kommerzielles PhLi verwendet wird; hierfür wurde der Einfluss von *n*BuLi und LiI auf die ACA untersucht. Während kommerzielles PhLi keines dieser beiden Reagentien enthält, wird während des I/Li-Austauschschrittes ein Äquivalent *n*BuLi gebildet. *n*BuLi kann wiederum von noch nicht umgesetztem PhLi angegriffen werden, wobei Et<sub>2</sub>O-lösliches LiI entsteht, wenngleich diese Reaktion bei tiefen Temperaturen sehr langsam ist (Schema 4).<sup>[12]</sup> So waren unter



**Schema 4.** Bildung von LiI während des I/Li-Austauschs.

$-15^{\circ}\text{C}$  auch keine Spuren von *n*BuPh mit GC/MS feststellbar. Wir vermuteten jedoch, dass bereits undetektierbare Mengen an LiI die Reaktion stören könnten, weshalb wir kommerzielles PhLi mit *n*BuLi und LiI versetzten, um deren Rolle bei der Reaktion zu untersuchen (Schema 5). Während *n*BuLi keinerlei Einfluss auf die Reaktion hatte, verhinderte LiI die Umsetzung völlig. Folglich ist eine genaue Temperaturkontrolle während des I/Li-Austauschs notwendig, um die Bildung von LiI einzuschränken. Weiterhin wollten wir wissen, ob LiI mit dem Liganden wechselwirkt. Dazu wurde in Et<sub>2</sub>O und einer kleinen Menge C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> gelöstes **L12** mit LiI versetzt und das <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum aufgenommen. Da keine Verschiebung des <sup>31</sup>P-NMR-Signals festgestellt wurde, nehmen wir an, dass LiI an anderer Stelle interveniert.

Zuletzt wurde untersucht, ob die Reaktion auch auf andere Substrate anwendbar ist. Hierzu wurden verschieden substituierte Cyclohexenone sowie Enone unterschiedlicher Ringgröße getestet (Tabelle 2). Nach Optimierung der Re-



**Schema 5.** Untersuchung der Rolle von LiI und *n*BuLi bei der ACA.

aktionsbedingungen war es möglich, das Phenylalan auch an komplexere Substrate zu addieren, was zu exzellenten *ee*-Werten in allen Fällen außer bei 3-Methylcyclopent-2-enon (Tabelle 2, Nr. 4) führte, für das nur 77.5 % *ee* erreicht wurden. Dies ist aber immer noch der höchste bislang be-

**Tabelle 2:** Untersuchung verschiedener Substrate.<sup>[a]</sup>

Nr.	Produkt	Ligand	Umsatz [%] <sup>[b]</sup>	Ausb. [%]	<i>ee</i> [%]
1 <sup>[c]</sup>		<b>L12</b>	94	77	95
2		<b>L13</b>	91	58	98.6
3 <sup>[d]</sup>		<b>L13</b>	99	62	96.5
4 <sup>[e]</sup>		<b>L13</b>	100	67	77.5

[a] Reaktionsbedingungen: 10 Mol-% CuTC, 11 Mol-% Ligand, Et<sub>2</sub>O, über Nacht,  $-10^{\circ}\text{C}$ . [b] Bestimmt durch GC/MS. [c] 13 % Ethyltransfer bestimmt durch GC/MS. [d] 3 % Ethyltransfer bestimmt durch GC/MS. [e] 7 % Ethyltransfer bestimmt durch GC/MS.

richtete Enantiomerenüberschuss für die Michael-Addition an dieses Substrat. Reaktionsbedingungen und Liganden mussten allerdings den anspruchsvolleren Substraten angepasst werden. So waren höhere Temperaturen und längere Reaktionszeiten nötig, um zufriedenstellende Umsätze zu erreichen. Leider führte dies zu einem erhöhten Ethyltransfer, mit Ausnahme des *i*Bu-substituierten Cyclohexenons, für das kein Ethyladdukt feststellbar war. Dennoch konnten gute Ausbeuten an isoliertem Produkt erhalten werden. Zudem ergab der reaktivere SimplePhos-Ligand **L13** bessere Umsätze und etwas höhere *ee*-Werte für die Produkte **14–16** als der entsprechende Phosphoramidit-Ligand.

Zusammenfassend wurde die erste Cu-katalysierte ACA entwickelt, die die Addition einer großen Anzahl an Arylalanen an 3-Methylcyclohexenon mit exzellenten Umsätzen und hohen Enantiomerenüberschüssen erlaubt, welche zur Bildung von arylsubstituierten quartären Stereozentren führt.

Weiter ist die Methode auf eine Reihe von Substraten mit verschiedenen  $\beta$ -Substituenten oder Ringgrößen anwendbar. Das gewünschte Alan kann einfach aus den entsprechenden Aryliodiden oder -bromiden durch eine Sequenz aus I/Li-Austausch und Li/Al-Transmetallierung hergestellt werden, und es ist keine Abtrennung des resultierenden, unlöslichen LiCl nötig, was die Methode sehr praktikabel macht. Selbst Vinylalane können auf diese Weise hergestellt und in der ACA eingesetzt werden.

### Experimentelles

Allgemeine Vorschrift: Das Aryliodid (1.05 mmol) wurde in inerter Atmosphäre in Et<sub>2</sub>O (0.5 mL) gelöst und auf –55 °C gekühlt, bevor es mit *n*BuLi (3.15 mmol, 656  $\mu$ L, 1.6 M in Hexanen) versetzt wurde. Das Gemisch wurde 30 min bei –55 °C gerührt. Danach wurde tropfenweise Et<sub>2</sub>AlCl (1.05 mmol, 1.05 mL, 1 M in Hexan) zugegeben und 30 min zwischen –50 und –20 °C gerührt. In einem getrennten Kolben wurden Kupfersalz (10 Mol-%), Ligand (11 Mol-%) und Et<sub>2</sub>O (1.5 mL) 30 min bei Raumtemperatur gründlich gerührt, bevor die Alansuspension inklusive der Salze bei –30 °C hinzugefügt wurden. Nach 5 min wurde das Substrat (0.35 mmol) zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 5 h bei –30 °C gerührt, bevor sie durch die Zugabe von 10-proz. HCl (20 mL) abgebrochen wurde. Et<sub>2</sub>O (20 mL) wurde hinzugefügt, und die zwei Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Et<sub>2</sub>O (20 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit NaOH (1 M, 20 mL) und einmal mit H<sub>2</sub>O (20 mL) extrahiert und dann über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die Lösung wurde über Kieselgel filtriert, eingeeengt und chromatographisch (SiO<sub>2</sub>; Pentan/Et<sub>2</sub>O, 9:1) gereinigt, um das reine Produkt zu erhalten.

Eingegangen am 16. Juli 2008

Online veröffentlicht am 22. September 2008

**Stichwörter:** Asymmetrische Katalyse · Enone · Kupfer · Michael-Additionen · Quartäre Stereozentren

- [1] Übersichtsartikel zur asymmetrischen konjugierten Addition: a) A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221–3226; b) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171–196; c) T. Hayashi, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 354–362.
- [2] a) C. Jiang, B. M. Trost, *Synthesis* **2006**, 369–396; b) A. Baro, J. Christoffers, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1473–1482.
- [3] J. Wu, D. M. Mampreian, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4584–4585.
- [4] A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14988–14989.
- [5] K. Lee, K. Brown, A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7182–7184.
- [6] a) M. d'Augustin, L. Palais, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1400–1402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1376–1378; b) N. Fuchs, M. d'Augustin, M. Humam, A. Alexakis, R. Taras, S. Gladiali, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3143–3146; c) L. Palais, I. S. Mikhel, C. Bournaud, L. Micouin, C. A. Falcicola, M. Vuagnoux-d'Augustin, S. Rosset, G. Bernardinelli, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7606–7609; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7462–7465; d) M. Vuagnoux-d'Augustin, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9647–9662; e) M. Vuagnoux-d'Augustin, S. Kehrli, A. Alexakis, *Synlett* **2007**, 2057–2060.
- [7] a) D. Martin, S. Kehrli, M. d'Augustin, H. Clavier, M. Mauduit, A. Alexakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8416–8417; b) Y. Matsumoto, K. Yamada, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4578–4581.
- [8] a) A. J. Wilsily, E. Fillion, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2774–2775; b) M. K. Brown, T. L. May, C. A. Baxter, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1115–1118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1097–1100; c) A. Wilsily, E. Fillion, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2801–2804.
- [9] J. Rudolph, C. Bolm, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14850–14851.
- [10] a) D. Peña, F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2004**, 1836–1837; b) J. G. Kim, P. J. Walsh, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4281–4284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4175–4178.
- [11] M. Oishi in *Science of Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg. H. Yamamoto), Thieme, Stuttgart, **2004**, S. 261.
- [12] G. Cahiez, D. Bernard, J. F. Normant, *Synthesis* **1976**, 245–248.