

EMIL BUCHTA und FRANZ ANDREE¹⁾

**Eine Partialsynthese des „all“-trans-Methyl-bixins²⁾
und des „all“-trans-4,4'-Desdimethyl-methyl-bixins**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen
(Eingegangen am 3. Juli 1959)

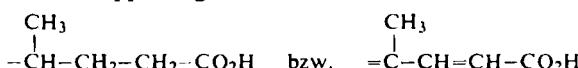
Das „all“-trans-Methyl-bixin sowie sein 4,4'-Desdimethyl-Derivat entsteht durch eine Wittig-Reaktion aus „all“-trans-4,9-Dimethyl-dodecapentaen-(2,4,6,8,10)-dial-(1,12) und 2 Moll. [4-Carbomethoxy-but-en-(3)-yliden-(2)]-triphenylphosphoran bzw. [3-Carbomethoxy-propen-(2)-yliden-(1)]-triphenylphosphoran. Die beiden Phosphoran-Derivate werden erhalten aus 4-Brom-penten-(2)-säure-(1)-methylester bzw. γ -Brom-crotonsäure-methylester durch Umsetzung mit Triphenylphosphin und nachfolgende Bromwasserstoff-Abspaltung aus den gebildeten Phosphoniumbromiden.

In der Chemie der Carotinoide haben die Carotinoidcarbonsäuren in den vergangenen Jahren steigende Bedeutung erlangt. Zu ihnen gehört auch das Bixin, der Monomethylester des Norbixins, einer mit Crocetin homologen Dicarbonsäure. Die von R. KUHN und A. WINTERSTEIN³⁾ vorgeschlagene Konstitutionsformel des Bixins wurde durch Untersuchungen von P. KARRER und Mitarbb.⁴⁾ bewiesen. Eine weitere Bestätigung der Struktur des Bixins bildeten die Totalsynthesen des „all“-trans-Methyl-bixins (Va) durch R. AHMAD und B. C. L. WEEDON⁵⁾ bzw. H. H. INHOFFEN und G. RASPÉ⁶⁾.

Schließlich veröffentlichten vor zwei Jahren O. ISLER und Mitarbb.⁷⁾ eine dritte Totalsynthese verschiedener „all“-trans-Norbixin-ester.

Im folgenden berichten wir über eine neue Partialsynthese des „all“-trans-Methyl-bixins (Va) und seines 4,4'-Desdimethyl-Derivates (Vb).

In einer im Jahre 1952 erschienenen Arbeit von E. BUCHTA und K. BURGER⁸⁾ wurde die Darstellung und Verwendung des 4-Brom-penten-(2)-säure-(1)-methylesters (Ia) für Reformatsky-Synthesen mit Cyclohexanon, Cyclopentanon, Benzaldehyd und Crotonaldehyd beschrieben. Die Autoren hatten damals darauf hingewiesen, daß mit Hilfe dieses Bromesters die Möglichkeit gegeben wäre, die in verschiedenen Naturstoffen vorhandenen Gruppierungen



¹⁾ Aus der Dissertation, F. ANDREE, Univ. Erlangen 1959.

²⁾ Vorläufige Mitteil.: E. BUCHTA und F. ANDREE, Naturwissenschaften **46**, 75 [1959].

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 646 [1932]; vgl. R. KUHN und L. EHmann, Helv. chim. Acta **12**, 904 [1929]; R. KUHN und A. WINTERSTEIN, ebenda **11**, 427 [1928].

⁴⁾ P. KARRER, F. BENZ, R. MORF, H. RAUDNITZ, M. STOLL und T. TAKAHASHI, Helv. chim. Acta **15**, 1218 [1932]; **15**, 1399 [1932]; P. KARRER und Th. GOLDE, ebenda **13**, 707 [1930]; P. KARRER und F. BENZ, ebenda **16**, 337 [1933].

⁵⁾ J. chem. Soc. [London] 1953, 3286. ⁶⁾ Liebigs Ann. Chem. **592**, 214 [1954].

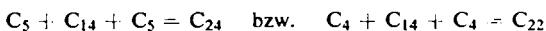
⁷⁾ O. ISLER, H. GUTMANN, M. MONTAVON, R. RÜEGG, G. RYSER und P. ZELLER, Helv. chim. Acta **40**, 1242 [1957].

⁸⁾ Liebigs Ann. Chem. **576**, 155 [1952]; vgl. auch K. BURGER, Dissertation, Univ. Erlangen 1952.

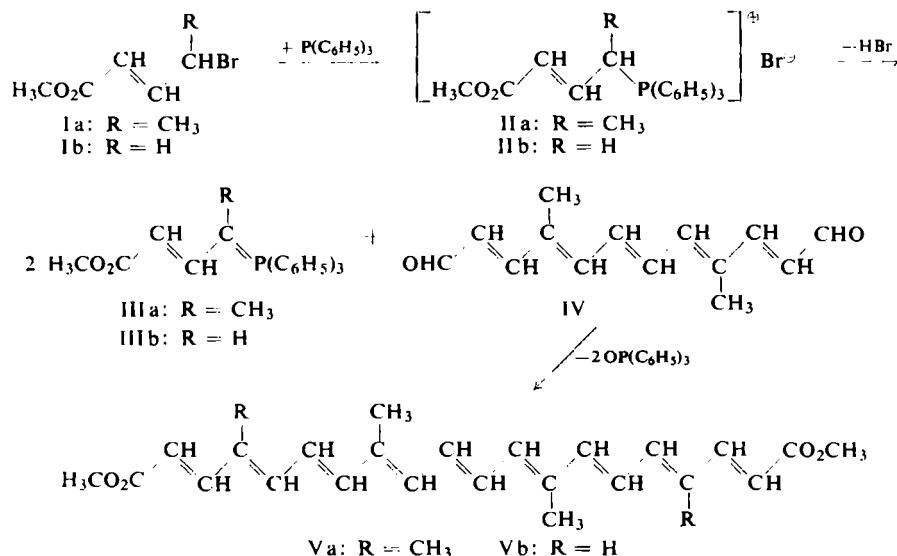
durch eine Reformatsky-Reaktion in entsprechende tetracyclische Ketone bzw. in Polyen-dialdehyde einzuführen. Als Beispiel für solche Naturstoffe nannten sie das Bixin.

Seitdem nun durch die Arbeiten von O. ISLER und Mitarbb.⁹⁾ sowie G. WITTIG und H. POMMER¹⁰⁾ das „*all*“-*trans*-4,9-Dimethyl-dodecapentaen-(2,4,6,8,10)-dial-(1,12) (IV) leicht zugänglich geworden ist, kommt dem Brompentenester Ia als C₅-Seitenstück bzw. dem γ -Brom-crotonsäure-methylester (Ib) als C₄-Seitenstück für die Partialsynthese des „*all*“-*trans*-Methyl-bixins (Va) und des „*all*“-*trans*-4,4'-Desdimethyl-methyl-bixins (Vb) eine besondere Bedeutung zu.

Auf Grund der von H. H. INHOFFEN und Mitarbb.¹¹⁾ beobachteten Schwierigkeiten bei der Reformatsky-Reaktion ihrer Crocetindimethylester-Synthese waren auch hier ähnliche Komplikationen bei der Kondensation von Ia bzw. Ib mit IV nach REFORMATSKY zu erwarten. Deshalb zogen wir für die Umsetzung die eindeutig und in guten Ausbeuten verlaufende Wittig-Reaktion¹²⁾ heran. Die Synthese erfolgte nach dem Aufbauprinzip:



Zur Darstellung der erforderlichen C₅-Ylid-Komponente setzten wir Ia mit Triphenylphosphin zum [4-Carbomethoxy-buten-(3)-yl-(2)]-triphenylphosphoniumbromid (IIa) um und erhielten daraus durch Bromwasserstoff-Abspaltung⁷⁾ das [4-Carbo-



9) O. ISLER, H. GUTMANN, H. LINDLAR, M. MONTAVON, R. RÜEGG, G. RYSER und P. ZELLER, *Helv. chim. Acta* **39**, 463 [1956].

10) Dtsch. Bundes-Pat.-Anmeldung Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG., Ludwigshafen
a. Rhein.

11) H. H. INHOFFEN, O. ISLER, G. VON DER BEY, G. RASPÉ, P. ZELLER und R. AHRENS, Liebigs Ann. Chem. **580**, 7 [1953].

12) G. WITTIG und U. SCHÖLLKOPF, Chem. Ber. 87, 1318 [1954]; vgl. auch G. WITTIG und G. GEISSLER, Liebigs Ann. Chem. 580, 44 [1953]; G. WITTIG, Experientia [Basell] 12, 47 [1956].

methoxy-butene-(3)-yliden-(2)]-triphenylphosphoran (IIIa). Das C₄-Seitenstück gewannen wir durch eine ähnliche Reaktion aus dem γ -Brom-crotonsäure-methylester (Ib) über das [3-Carbomethoxy-propen-(2)-yl-(1)]-triphenylphosphoniumbromid (IIb) zum [3-Carbomethoxy-propen-(2)-yliden-(1)]-triphenylphosphoran (IIIb).

Die Wittig-Reaktion bestand in der beidseitigen Kondensation von 2 Mol. IIIa bzw. IIIb mit IV. Unter Austritt von 2 Moll. Triphenylphosphinoxid erhielten wir in 75-proz. Ausbeute das „all“-trans-Methyl-bixin (Va) bzw. in 79-proz. Ausbeute das „all“-trans-4,4'-Desdimethyl-methyl-bixin (Vb).

Da wir bei der Umsetzung isomerisierende Einflüsse nicht ausgeschaltet hatten, erhielten wir die Diester Va bzw. Vb in ihrer „all“-trans-Form als der stabilsten aller möglichen Isomeren.

Die beiden Diester wurden durch ihr Absorptionsspektrum charakterisiert. Ihre physikalischen Daten zeigt folgende Tabelle:

| Formel | R | Farb- äquivalent n_F | Δn_F | Absorptionsmaxima (in Petroläther) | | $\Delta \lambda_{\max}$ |
|--------|-----------------|------------------------------|--------------|---------------------------------------|------------|-------------------------|
| | | | | $\lambda_{\max} \text{ m}\mu$ | ϵ | |
| Va | CH ₃ | 12 | $1/2$ | 429.5 | 97200 | 9 |
| | | | | 454 | 141400 | |
| | | | | 488 | 135600 | |
| Vb | H | 11 1/2 | $1/2$ | 420.5 | 85300 | 10 |
| | | | | 446 | 136200 | |
| | | | | 478 | 135500 | |

Die Absorptionsspektren wurden auf einem Spektralphotometer Zeiß-Opton M 4 bzw. M 4 Q im Bereich der drei charakteristischen Absorptionsbanden aufgenommen. Die reinen Diester Va bzw. Vb wurden in 5 ccm Methylenchlorid gelöst und mit Petroläther (45 bis 55°) verdünnt. Die bei Vb gemessenen Extinktionen verminderten sich nach $1/2$ Stde. um 10 %. Vergleicht man die Lage der längstwelligen Maxima in ihrer Beziehung zur Konstitution, so findet man die von R. KUHN und CHR. GRUNDMANN¹³⁾ aufgestellte Regel gut bestätigt.

Herrn Dr. O. ISLER, Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche u. Co. AG., Basel (Schweiz), danken wir vielmals für die Überlassung einer kleinen Menge des C₁₄-Pentaen-dials. — Weiterhin gilt unser Dank Herrn Direktor Dr. A. STEINHOFER, BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG., Ludwigshafen a. Rhein, und der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die Unterstützung der Arbeit sowie dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für ein F. Andree gewährtes Stipendium.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹⁴⁾

: 4-Carbomethoxy-butene-(3)-yl-(2)]-triphenylphosphoniumbromid (IIa): Zu einer Lösung von 111.2 g *Triphenylphosphin* in 480 ccm absol. Benzol lässt man unter starkem Rühren 77.2 g frisch destillierten 4-Brom-penten-(2)-säure-(1)-methylester (Ia) (Sdp.₁₃ 94–97°)¹⁵⁾ innerhalb von 1–1½ Std. langsam zutropfen, wobei eine geringfügige Temperaturerhöhung um 2–3° eintritt. Man hält noch 48–72 Std. unter heftigem Rühren bei Raumtemperatur.

¹³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 1323 [1937]; **65**, 898, 1880 [1932]; vgl. R. KUHN und A. WINTERSTEIN, Helv. chim. Acta **12**, 899 [1927].

¹⁴⁾ Alle Schmpp. sind unkorrigiert.

¹⁵⁾ E. BUCHTA und K. BURGER, Liebigs Ann. Chem. **576**, 167 [1952].

Das Benzol wird sodann auf dem Wasserbad (40°) i. Vak. — keinesfalls auf dem siedenden Wasserbade unter Normaldruck! — abdestilliert. Als Rückstand verbleibt ein viskoses, farbloses Öl, das in der Kälte beim Verreiben mit Äther langsam kristallisiert. Es wird abgesaugt, mit Äther nachgewaschen und 1 Stde. bei 64°/12 Torr — unter öfterem Umschütteln — getrocknet. Rohausb. 155—160 g (85.1—87.9% d. Th.) IIa als trockene, farblose Nadeln; Roh-Schmp. 164° (Zers.), nach vorherigem Sintern unter Braunfärbung. Zur Reinigung wird portionsweise aus Acetonitril/Essigester (1:2) auf der elektr. Heizplatte umkristallisiert, um größere Verluste infolge zu langen Erhitzens zu vermeiden. Man löst etwa 40 g rohes IIa in ca. 50 ccm wasserfreiem, destilliertem Acetonitril in der Siedehitze auf, filtriert und versetzt die heiße Lösung mit ca. 100 ccm reinem, kochendem Essigester. Durch kurzes Reiben mit einem Glasstab beginnt die Kristallisation schon in der noch heißen Lösung. Nach dem Abkühlen saugt man die farblosen, kleinen Nadeln ab, wäscht mit wenig Acetonitril/Essigester (1:2) nach und trocknet bei 80°/12 Torr 1 Stde. unter wiederholtem Umschütteln. Durch Einengen der Mutterlaugen i. Vak. kristallisiert noch weiteres Salz aus. Gesamtausb. 130—140 g (71.4—76.8% d. Th.) reines IIa, Schmp. 166° (Zers.). Für die nachfolgende Bromwasserstoff-Abspaltung ist das Salz rein genug.

Zur Analyse wird ein kleiner Teil nochmals aus Acetonitril/Essigester (1:2) umkristallisiert und 1 Stde. bei 100°/12 Torr getrocknet. Schmp. 166—167° (Zers.) — nach vorherigem Sintern unter Braunfärbung bei 165.5° — zu einer roten Flüssigkeit. Für die CH-Bestimmung wird die mit V_2O_5 vermischt Substanz verbrannt.

| | | | | |
|-------------------------------|---------------------|--------------|--------|----------|
| $C_{24}H_{24}O_2P]Br$ (455.3) | Ber. C 63.31 | H 5.32 | P 6.80 | Br 17.55 |
| | Gef. C 63.33, 64.02 | H 4.81, 5.26 | P 6.76 | Br 17.72 |

*(3-Carbomethoxy-propen-(2)-yl-(1)]-triphenylphosphoniumbromid (IIb)*¹⁶⁾: Zu einer Lösung von 111.2 g *Triphenylphosphin* in 480 ccm absol. Benzol lässt man unter heftigem Röhren 71.6 g frisch destillierten *γ-Brom-crotonsäure-methylester* (Ib) (Sdp. 83—85°/13 Torr) innerhalb von 1½ Stdn. zutropfen, wobei die Temperatur im Innern der Lösung auf 36° steigt. Die klare Lösung trübt sich, und nach einiger Zeit scheiden sich blaßgelbe Öltröpfchen ab, die sich langsam zu feinen, farblosen Kristallen verdichten. Zur Vervollständigung der Kristallisation wird noch 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Man saugt ab, wäscht mit Benzol und Petroläther nach und trocknet i. Vak. bei 60—80° 2 Stdn. unter öfterem Umschütteln. Rohausb. 146.5 g (83% d. Th.) IIb; Roh-Schmp. 172° (Zers.). Nach Einengen der Mutterlauge i. Vak. (40°) erhält man noch weitere 22.5 g (12.75% d. Th.) IIb. Für die nachfolgende Bromwasserstoff-Abspaltung ist IIb rein genug.

Zur Analyse wird ein kleiner Teil aus wasserfreiem Acetonitril/Essigester (1:1) — wie bei IIa angegeben — umkristallisiert. Farblose Kriställchen vom Schmp. 179—180° (Zers.) zu einer roten Flüssigkeit. Für die CH-Bestimmung wird die mit V_2O_5 vermischte Substanz verbrannt.

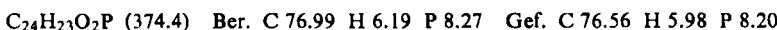
| | | | | |
|-------------------------------|--------------|--------|--------|----------|
| $C_{23}H_{22}O_2P]Br$ (441.3) | Ber. C 62.60 | H 5.03 | P 7.02 | Br 18.11 |
| | Gef. C 62.54 | H 5.17 | P 7.11 | Br 18.17 |

4-Carbomethoxy-buten-(3)-yliden-(2)]-triphenylphosphoran (IIIa): 45.5 g reines IIa werden in 2.5 l kaltem Wasser unter Röhren gelöst. Sodann lässt man unter heftigem Röhren im Laufe von 45 Min. eine Lösung von 4 g Natriumhydroxyd in 200 ccm Wasser langsam zutropfen. Dabei fällt IIIa in gelben Flocken aus; es wird sofort abgesaugt und mit reichlichen Mengen Wasser gewaschen. Das Produkt kann nicht völlig alkalifrei gewaschen werden. Es wird auf der Nutsche abgepreßt und im Vakuumexsikkator bei 20°/12 Torr 1—2 Tage

¹⁶⁾ Die Verbindungen IIb und IIIb sind in der Arbeit von F. BOHLMANN, Chem. Ber. 90, 1519 [1957], kurz erwähnt; Angaben über Darstellung, Ausbeuten, Schmpp. und Analysenwerte fehlen jedoch.

auf Ton über Silicagel getrocknet. Ausb. 30.5 g (81.5% d. Th.) rohes IIIa, das bei 157° zu sintern beginnt und zwischen 166 und 170° zu einer roten, zähen Flüssigkeit schmilzt. Die letzten Spuren Wasser werden durch 4 stdg. Trocknen bei 25–35°/0.005 Torr — unter öfterem Umschütteln — über P₂O₅ entfernt. Das Umkristallisieren erfordert ein völlig trockenes Produkt und wird in kleineren Portionen aus trockenem Essigester auf der elektr. Heizplatte — keinesfalls auf dem siedenden Wasserbad! — vorgenommen, um die durch längeres Erhitzen und durch den Wasserdampf einsetzende Hydrolyse zu dem unerwünschten Triphenylphosphinoxid vollkommen auszuschließen. Aus der filtrierten, heißen Essigesterlösung fällt beim Abkühlen IIIa in eingelben Blättchen aus. Durch Einengen der Mutterlaugen i. Vak. (in der Kälte!) kann noch weitere Substanz erhalten werden. Nach 1 stdg. Trocknen bei 20°/1.5 Torr, zuletzt bei 80°/0.005 Torr, beträgt die Ausbeute des als Pulver vorliegenden IIIa 25 g (66.8% d. Th.); Schmp. 166–172°, nach Sintern bei 160°.

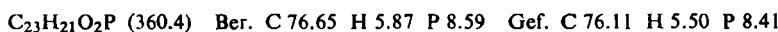
Zur Analyse wird eine kleine Probe nochmals aus trockenem Essigester umkristallisiert und 1 Stde. bei 100°/12 Torr getrocknet. Schmp. 168–173° (nach Sintern bei 160° unter Verfärbung von Gelb über Braun nach Rot), zu einer roten, zähen Flüssigkeit. Für die CH-Bestimmung wird die mit V₂O₅ vermischt Substanz verbrannt.



An der Luft unterliegt IIIa relativ leicht der Hydrolyse unter starker Braufärbung und Verklebung. Im Vak. über P₂O₅ aufbewahrt, ist es jedoch eine Woche unzersetzt haltbar.

*[3-Carbomethoxy-propen-(2)-yilden-(1)]-triphenyl-phosphoran (IIIb)*¹⁶: 66.15 g rohes IIIb (Schmp. 172°) werden in 3.5 l kaltem Wasser unter Röhren aufgelöst, und unter fortgesetztem Röhren durch langsames Zutropfen einer Lösung von 6 g Natriumhydroxyd in 300 ccm Wasser — während 1½ Stdn. — wird IIIb in orangegelben Flocken ausgefällt. Die Aufarbeitung erfolgt analog der Darstellung von IIIa. Ausb. 42.5 g (78.6% d. Th.) rohes IIIb, das bei 158° zu sintern beginnt und von 165–171° zu einer tiefroten, zähen Flüssigkeit schmilzt. Es wird umkristallisiert, wie unter IIIa beschrieben. Ausb. 38 g (70.4% d. Th.) ockerfarbene Blättchen vom Schmp. 175–179° (nach Sintern bei 168°).

Zur Analyse wird nochmals aus trockenem Essigester umkristallisiert. Schmp. 174–180.5° (tiefrote, zähe Flüssigkeit). Für die CH-Bestimmung wird die mit V₂O₅ vermischt Substanz verbrannt.



An der Luft zeigt IIIb ähnliche Eigenschaften wie IIIa; i. Vak. über P₂O₅ aufbewahrt, ist es jedoch längere Zeit unzersetzt haltbar.

„all“-trans-Methyl-bixin (Va): Die Lösung von 1.08 g „all“-trans-4,9-Dimethyl-dodeca-pentaen-(2,4,6,8,10)-dial-(1,12) (IV)⁹ (Schmp. 175–177°) und 5.61 g frisch hergestelltem, reinem IIIa (Schmp. 166–172°) in 50 ccm absol. Benzol wird im Ölbad (Badtemp. 130°) 6 Stdn. unter Rückfluß in einer Stickstoff-Atmosphäre gekocht, wobei die Lösung tiefviolett wird. Beim langsamen Abkühlen kristallisieren über Nacht 0.9 g Va aus, die abfiltriert, mit kaltem Methanol gewaschen und bei 65°/12 Torr getrocknet werden. Schmp. 193°. Aus der Mutterlauge wird das Benzol auf dem Wasserbad (40°) i. Vak. unter Stickstoff entfernt und der tiefviolette Rückstand mit 20 ccm Methanol kurz ausgekocht, wobei weiteres Va ungelöst bleibt, während das entstandene Triphenylphosphinoxid in Lösung geht. Ausb. 0.4 g vom Schmp. 192°. Aus der Mutterlauge wird das Methanol i. Vak. entfernt und der Rückstand nochmals auf dieselbe Weise mit Methanol behandelt, wobei noch 0.25 g Va vom Schmp. 189–190° erhalten werden. Gesamtausb. 1.55 g (76% d. Th.). Es wird aus wenig heißem Benzol umkristallisiert, und die metallisch glänzenden, blauvioletten Kriställchen werden bei 100°/12 Torr getrocknet. Schmp. 197–198° (tiefrote Schmelze). Die Lösung in

konz. Schwefelsäure ist intensiv blau. Zur Analyse wird eine Probe nochmals aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 198–198.5° [Lit.¹⁷⁾: 200–202° (unkorr.)^{a)}; 207° (korrig.)^{b)}; 203° (unkorr.)^{c)}; 200–201° (unkorr.)^{d)}; 205–206° (korrig.)^{e)}].

$\epsilon_{429.5} = 97200$; $\epsilon_{454} = 141400$; $\epsilon_{488} = 135600$ (in Petroläther, 45–55°) [Lit.¹⁷⁾: $\epsilon_{475} = 125000$, $\epsilon_{507} = 118000$ (in Benzol)^{a)}; $\epsilon_{432} = 99000$, $\epsilon_{457.5} = 146800$, $\epsilon_{490} = 136000$ (in Petroläther)^{b)}; $\epsilon_{432} = 108300$, $\epsilon_{456} = 165500$, $\epsilon_{490} = 165500$ (in Petroläther)^{c)}].



„all‘-trans-4,4'-Desdimethyl-methyl-bixin (Vb): 1.08 g „all‘-trans-4,9-Dimethyl-dodecapenten-(2,4,6,8,10)-dial-(1,12) (IV)⁹⁾ (Schmp. 175–177°) und 5.4 g frisch hergestelltes, reines IIIb (Schmp. 175–179°) werden in 50 ccm absol. Benzol gelöst; es wird dann wie unter Va weiter verfahren. Gesamtausb. an Rohprodukt 1.5 g (79% d. Th.) Vb als tief-violette Blättchen vom Schmp. 198–200° (Zers.). Die aus wenig heißem Benzol umkristallisierten metallisch glänzenden, tiefvioletten Blättchen werden bei 100°/12 Torr getrocknet. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist tiefblau, schlägt jedoch nach kurzer Zeit in Rot um. Schmp. 206–207° (im Mikroschmelzpunktsapparat nach KOFLER). Die Schmelze ist tiefrot; bei 208° wird sie gelb, wobei Zersetzung eintritt. Der Diester Vb ist praktisch analysenrein. Er lässt sich auch aus Pyridin oder Eisessig umkristallisieren.

$\epsilon_{420.5} = 85300$; $\epsilon_{446} = 136200$; $\epsilon_{478} = 135500$ (in Petroläther, 45–55°).



¹⁷⁾ a) R. AHMAD und B. C. L. WEEDON, J. chem. Soc. [London] 1953, 3286; b) H. H. INHOFFEN und G. RASPÉ, Liebigs Ann. Chem. 592, 214 [1955]; c) O. ISLER, H. GUTMANN, M. MONTAVON, R. RÜEGG, G. RYSER und P. ZELLER, Helv. chim. Acta 40, 1242 [1957]; statt der molaren Absorptionskoeffizienten ϵ_λ sind die Extinktionen $E_{\lambda \text{ cm}}^{1\%} = \log I_0/I$ angegeben. d) P. KARRER, A. HELFENSTEIN, R. WIDMER und TH. B. VAN ITALLIE, Helv. chim. Acta 12, 741 [1929]; e) R. KUHN und A. WINTERSTEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 646 [1932].