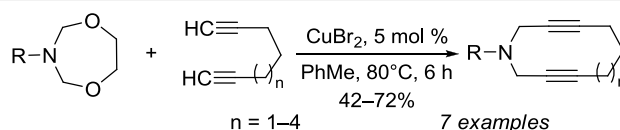


Однореакторный синтез азациклодиенов реакцией α,ω -диацетиленов с 1,5,3-диоксазепанами с применением содержащих медь катализаторов

Гузель Р. Хабибуллина^{1*}, Фируза Т. Зайнуллина¹, Борис И. Кутепов¹,
Асхат Г. Ибрагимов¹, Усейн М. Джемилев¹

¹ Институт нефтехимии и катализа РАН,
пр. Октября, 141, Уфа 450075, Россия; e-mail: khabibguzel@gmail.com

Поступило 16.08.2017
Принято 3.10.2017



Разработан эффективный метод синтеза циклических пропаргиламинов реакцией аминотилирования α,ω -диацетиленов *N*-алкиламещенными 1,5,3-диоксазепанами с использованием катализаторов на основе солей меди.

Ключевые слова: *N*-алкиламещенные 1,5,3-диоксазепаны, α,ω -диацетилены, циклические пропаргиламины, аминотилирование, катализ.

Азациклоалкины получают реакцией первичных аминов с α,ω -дигалогеналкадиинами,¹ внутримолекулярной циклизацией диацетиленовых *gem*-аминоэфиров в условиях высокого разбавления,² трехкомпонентной циклоконденсацией терминальных алкадиенов, альдегидов и аминов (*A*³-coupling) в присутствии CuCl,³ а также аминотилированием α,ω -диацетиленов с помощью *N,N*-бис(этоксиметил)аминов с использованием CuBr₂.⁴

Ранее было обнаружено, что 1,5,3-диоксазепаны эффективно могут применяться в качестве основания Манниха в реакциях аминотилирования β -кетоэфиров⁵ и циклопентанона.^{6,7} В настоящей работе приводятся данные по синтезу азациклоалкадиенов каталитическим циклоаминоотилированием α,ω -диацетиленов с помощью *N*-замещенных 1,5,3-диоксазепанов.

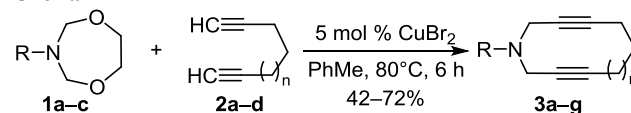
Интерес к азациклоалкадиенам обусловлен их применением в органическом синтезе, например в термической внутримолекулярной циклизации 1,6-диазациклодека-3,8-диенов⁸ или 1-тиа-6-азациклодека-3,8-диенов.⁹

В продолжение исследования реакции аминотилирования терминальных ацетиленов с помощью 1,5,3-диоксазепанов,¹⁰ а также с целью разработки эффективного метода синтеза азациклодиенов мы изучили реакцию α,ω -диацетиленов с *N*-замещенными 1,5,3-диоксазепанами **1a–c** под действием содержащих медь катализаторов. Выбор катализаторов на основе соединений меди обусловлен их высокой активностью в реакциях

терминальных ацетиленов с *N,N*-бис(этоксиметил)аминами.⁴

На примере модельной реакции 3-бутил-1,5,3-диоксазепана (**1b**) с 1,7-октадиеном (**2b**) мы установили, что при использовании содержащих медь гомогенных (CuCl (выход продукта 5%), CuBr (16%), CuI (25%), CuCl₂ (36%), CuBr₂ (65%), CuSO₄ (7%)) и иммобилизованных катализаторов (CuCl₂·2H₂O– γ -Al₂O₃ (выход продукта 25%), CuBr₂– γ -Al₂O₃ (23%), CuBr₂–микро-SiO₂ (7%), CuBr₂–мезо-SiO₂ (16%), CuBr₂–макро-SiO₂ (15%), CuBr₂–ASM-40 (14%), CuBr₂–НУ-БС (10%)) самый высокий выход (~65%) 1-бутил-1-азациклоундека-3,9-диена (**3d**) достигается при участии в качестве катализатора 5 моль. % CuBr₂ за 6 ч при 80 °С в толуоле в атмосфере аргона. В этих условиях реакция α,ω -алкадиенов **2a–d** с 1,5,3-диоксазепанами **1a–c** приводит к 1-алкил-1-азациклоалкадиенам **3a–g** с выходами 42–72% (схема 1). Спектральные характеристики соединений **3c,d,e,g** соответствуют литературным.⁴

Схема 1



	2a n = 1	2b n = 2	2c n = 3	2d n = 4
1a R = <i>n</i> -Pr			3a	3b
1b R = <i>n</i> -Bu	3c	3d		3e
1c R = <i>t</i> -Bu	3f	3g		

Циклоалкил(циклопропил,циклопентил,циклогексил)- и арилзамещенные 1,5,3-диоксазепаны в приведенных выше условиях нам не удалось вовлечь в реакцию с α,ω -диацетиленами, поскольку в разработанных условиях указанные 1,5,3-диоксазепаны образуют 1,3,5-триазины. Гетероатомсодержащие α,ω -диацетилены (ди(пропин-2-ил)эфир и *N,N*-ди(пропин-2-ил)амин) малоактивны в реакции с алкилзамещенными 1,5,3-диоксазепанами, вероятно, из-за конформационной жесткости, обусловленной влиянием неподеленной электронной пары гетероатома на структуру α,ω -диацетилена.

Таким образом, разработан новый одnoreакторный метод синтеза азациклодиенов циклоаминометилированием α,ω -диацетиленов с помощью *N*-замещенных 1,5,3-диоксазепанов с использованием в качестве катализатора CuBr_2 .

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Vertex 70v в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно) и Bruker Ascend 500 (500 и 125 МГц соответственно) в CDCl_3 . Гомо- (COSY) и гетероядерные (^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC) двумерные спектры ЯМР соединений **3a–g** записаны на спектрометре Bruker Avance 500. Химические сдвиги определены относительно сигналов растворителя (δ_{H} 7.28 м. д. и δ_{C} 77.1 м. д. соответственно). Анализ методом ГХ–МС проведен на хроматографе Shimadzu GC 2010 с масс-спектрометрическим детектором GCMS-QP2010 Ultra (Shimadzu) с капиллярной колонкой Supelco 5ms (60 м \times 0.25 мм \times 0.25 мкм), газ-носитель – гелий, температура инжектора – 260 °С, интерфейса – 260 °С, ионного источника – 200 °С, ионизация ЭУ (70 эВ). Элементный состав С, Н и N определен на CHN-анализаторе (модель 1106, Carlo Erba). ГЖХ проведена на хроматографе Shimadzu GC-9A с пламенно-ионизационным детектором, неподвижная фаза SE-30 (5%) на носителе Chromaton N-AW-HMDS, насадочная стальная колонка 2000 \times 3 мм, программирование температуры 50–280 °С, 8 °С/мин, газ-носитель гелий. ТСХ проведена на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А, в качестве проявителя использована иодная камера. Индивидуальные соединения получены хроматографированием на силикагеле марки КСК (50–160 мкм). Элюент, используемый для колоночной хроматографии, указан для каждого соединения.

Исходные α,ω -диацетилены **2a–d** с содержанием основного вещества не менее 98% являются коммерчески доступными препаратами (Acros) и использованы без дополнительной очистки, 1,5,3-диоксазепаны **1a–c** синтезированы по известной методике.⁵ Соли меди (CuBr , CuI , CuCl_2 , CuBr_2 , $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CuSO_4 и $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$) с содержанием основного вещества не менее 99% являются коммерчески доступными препаратами (Acros). Нанесенные катализаторы, представляющие собой соли меди на поверхности пористых носителей, приготовлены пропиткой растворами (спир-

товыми или эфирными) указанных выше солей следующих носителей: $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, микро-мезо-, мезо- и макропористых силикагелей, а также кислотных аморфного алюмосиликата и микро-мезо-макропористого цеолита HY (HY-BC) с последующей стадией сушки при 110 °С по методике.¹¹ Содержание активного компонента – соли меди – во всех образцах 10–12 масс. %.

Синтез 1-алкил-1-азациклоалкадиенов 3a–g (общая методика). В сосуд Шленка в атмосфере аргона загружают 1 ммоль 1,5,3-диоксазепана **1a–c**, 3 мл толуола, 1 ммоль α,ω -диацетилена **2a–d**, 0.01 г (0.05 ммоль) CuBr_2 , перемешивают при 80 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой силикагеля, растворитель упаривают на роторном испарителе. Продукт выделяют с помощью колоночной хроматографии.

1-Пропил-1-азациклододека-3,10-динн (3a). Выход 0.085 г (42%), желтое масло. R_f 0.53 (гексан – хлористый метилен, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1140 (C–N), 1432 (CH_3), 1457 (CH_2), 2258 (C \equiv C), 2860 (CH_2), 2934 (CH_3). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.93 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3); 1.48–1.53 (8H, м, (C \equiv CCH $_2$ CH $_2$) $_2$ CH $_2$, CH $_2$ CH $_3$); 2.21–2.23 (4H, м, N(CH $_2$ C \equiv CCH $_2$) $_2$); 2.45 (2H, т, $J = 7.5$, CH $_3$ CH $_2$ CH $_2$ N); 3.38 (4H, с, N(CH $_2$ C \equiv C) $_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 12.0 (CH $_3$); 18.7 (2C \equiv CCH $_2$); 20.7 (CH $_2$ CH $_3$); 28.3 ((C \equiv CCH $_2$ CH $_2$) $_2$ CH $_2$); 28.5 (2C \equiv CCH $_2$ CH $_2$); 42.5 (N(CH $_2$ C \equiv C) $_2$); 54.9 (CH $_2$ CH $_2$ N); 75.1 (N(CH $_2$ C \equiv C) $_2$); 84.8 (N(CH $_2$ C \equiv C) $_2$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 203 [M] $^+$ (11), 188 [M–CH $_3$] $^+$ (3), 174 [M–CH $_2$ CH $_3$] $^+$ (100), 160 [M–CH $_3$ (CH $_2$) $_2$] $^+$ (9), 132 [M–N(CH $_2$) $_3$ CH $_3$] $^+$ (7). Найдено, %: С 82.76; Н 10.34; N 6.91. C $_{14}$ H $_{21}$ N. Вычислено, %: С 82.70; Н 10.41; N 6.89.

1-Пропил-1-азациклотридека-3,11-динн (3b). Выход 0.132 г (60%), желтое масло. R_f 0.45 (гексан – хлористый метилен, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1170 (C–N), 1433 (CH $_3$), 1461 (CH $_2$), 2118 (C \equiv C), 2859 (CH $_2$), 2933 (CH $_3$). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.93 (3H, т, $J = 7.5$, CH $_3$); 1.38–1.44 (4H, м, (C \equiv CCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$) $_2$); 1.49–1.56 (6H, м, (C \equiv CCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$) $_2$, CH $_2$ CH $_2$ N); 2.19–2.22 (4H, м, N(CH $_2$ C \equiv CCH $_2$) $_2$); 2.47 (2H, т, $J = 7.5$, CH $_2$ CH $_2$ N); 3.39 (4H, с, N(CH $_2$ C \equiv C) $_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 11.96 (CH $_3$); 18.7 (2C \equiv CCH $_2$); 20.7 (CH $_2$ CH $_3$); 28.4 (2C \equiv CCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$); 28.8 (2C \equiv CCH $_2$ CH $_2$); 42.5 (N(CH $_2$ C \equiv C) $_2$); 54.9 (CH $_2$ CH $_2$ N); 75.1 (N(CH $_2$ C \equiv C) $_2$); 84.9 (N(CH $_2$ C \equiv C) $_2$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 217 [M] $^+$ (10), 202 [M–CH $_3$] $^+$ (3), 188 [M–CH $_2$ CH $_3$] $^+$ (100), 174 [M–CH $_3$ (CH $_2$) $_2$] $^+$ (3), 160 [M–N(CH $_2$) $_3$ CH $_3$] $^+$ (3), 91 [NH(CH $_2$ C \equiv C) $_2$] $^+$ (18). Найдено, %: С 82.94; Н 10.61; N 6.45. C $_{15}$ H $_{23}$ N. Вычислено, %: С 82.89; Н 10.67; N 6.44.

1-Бутил-3,4,8,9-тетрагидро-1,2,5,6,7,10-гексагидроазецин (3c). Выход 0.085 г (45%), желтое масло. R_f 0.53 (циклогексан–этилацетат–CH $_2$ Cl $_2$, 1:10:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1110 (C–N), 1432 (CH $_3$), 1455 (CH $_2$), 2220 (C \equiv C), 2861 (CH $_2$), 2931 (CH $_3$). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.94 (3H, т, $J = 9.0$, CH $_3$); 1.33–1.39 (2H, м, CH $_2$ CH $_3$); 1.40–1.49 (2H, м, CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$); 1.71–1.76 (2H, м, (C \equiv CCH $_2$) $_2$ CH $_2$); 2.32–2.35 (4H, м, (C \equiv CCH $_2$) $_2$ CH $_2$); 2.50 (2H, т, $J = 9.0$, CH $_2$ CH $_2$ N); 3.38 (4H, с, N(CH $_2$ C \equiv C) $_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 14.0 (CH $_3$); 18.0

((C≡CCH₂)₂CH₂); 20.6 (CH₂CH₃); 28.2 ((C≡CCH₂)₂CH₂); 29.6 (CH₂CH₂CH₃); 42.6 (N(CH₂C≡C)₂); 52.7 (CH₂CH₂N); 75.6 (N(CH₂C≡C)₂); 84.0 (N(CH₂C≡C)₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 188 [M–H]⁺ (6), 174 [M–CH₃]⁺ (6), 146 [M–(CH₂)₂CH₃]⁺ (100), 117 [M–NH(CH₂)₃CH₃]⁺ (45), 103 [M–CH₃(CH₂)₃NHCH₂]⁺ (13), 91 [NH(CH₂C≡C)₂]⁺ (83). Найдено, %: C 82.53; H 10.07; N 7.35. C₁₃H₁₉N. Вычислено, %: C 82.48; H 10.12; N 7.40.

1-Бутил-1-азаацетилондека-3,9-динн (3d). Выход 0.132 г (65%), желтое масло. *R*_f 0.60 (гексан–этилацетат, 1:2). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1111 (C–N), 1325 (C–N), 1385 (CH₃), 1432 (CH₃), 1458 (CH₂), 2230 (C≡C), 2863 (CH₂), 2931 (CH₃). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), *δ*, м. д. (*J*, Гц): 0.94 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.33–1.38 (2H, м, CH₂CH₃); 1.40–1.48 (2H, м, CH₂CH₂CH₃); 1.63–1.65 (4H, м, (C≡CCH₂CH₂)₂); 2.24 (4H, уш. с, (C≡CCH₂CH₂)₂); 2.50 (2H, т, *J* = 7.2, CH₂CH₂N); 3.38 (4H, с, N(CH₂C≡C)₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), *δ*, м. д.: 14.0 (CH₃); 18.2 (2C≡CCH₂CH₂); 20.6 (CH₂CH₃); 27.9 (2C≡CCH₂CH₂); 29.6 (CH₂CH₂CH₃); 42.5 (N(CH₂C≡C)₂); 52.6 (CH₂CH₂N); 75.3 (N(CH₂C≡C)₂); 84.4 (N(CH₂C≡C)₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 202 [M–H]⁺ (9), 160 [M–(CH₂)₂CH₃]⁺ (100), 117 [M–CH₂NH(CH₂)₃CH₃]⁺ (38), 91 [M–N(CH₂C≡C)₂]⁺ (51). Найдено, %: C 82.74; H 10.45; N 6.92. C₁₄H₂₁N. Вычислено, %: C 82.70; H 10.41; N 6.89.

1-Бутил-1-азаацетилтридека-3,11-динн (3e). Выход 0.167 г (72%), желтое масло. *R*_f 0.45 (циклогексан–этилацетат–CH₂Cl₂, 1:10:2). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1111, 1144 (C–N), 1361 (CH₃), 1436 (CH₂), 2261 (C≡C), 2857 (CH₂), 2930 (CH₃). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), *δ*, м. д. (*J*, Гц): 0.94 (3H, т, *J* = 7.2 CH₃); 1.35–1.38 (2H, м, CH₂CH₃); 1.39–1.43 (4H, м, (C≡CCH₂CH₂CH₂)₂); 1.44–1.49 (2H, м, CH₂CH₂CH₃); 1.51–1.53 (4H, м, (C≡CCH₂CH₂CH₂)₂); 2.21 (4H, т, *J* = 7.0 (C≡CCH₂CH₂CH₂)₂); 2.50 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂CH₂N); 3.38 (4H, с, N(CH₂C≡C)₂). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), *δ*, м. д.: 14.0 (CH₃); 18.7 (2C≡CCH₂CH₂CH₂); 20.7 (CH₂CH₃); 28.4 (2C≡CCH₂CH₂CH₂); 28.8 (2C≡CCH₂CH₂CH₂); 29.6 (CH₂CH₂CH₃); 42.6 (N(CH₂C≡C)₂); 52.6 (CH₂CH₂N); 75.1 (N(CH₂C≡C)₂); 84.9 (N(CH₂C≡C)₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 231 [M]⁺ (6), 207 [M–C≡C]⁺ (27), 188 [M–(CH₂)₂CH₃]⁺ (87), 40 [CNCH₂]⁺ (100). Найдено, %: C 83.11; H 10.92; N 6.01. C₁₆H₂₅N. Вычислено, %: C 83.06; H 10.89; N 6.05.

1-(трет-Бутил)-3,4,8,9-тетрадегидро-1,2,5,6,7,10-гексагидроазецин (3f). Выход 0.12 г (63%), желтое масло. *R*_f 0.38 (гексан–этилацетат–CH₂Cl₂, 1:2:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1018 (C–N), 1366 (CH₃), 1392 (CH₃), 1453 (CH₃), 2118 (C≡C), 2200 (C≡C), 2910 (CH₂), 2960 (CH₃). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), *δ*, м. д. (*J*, Гц): 1.20 (9H, с, 3CH₃); 1.68–1.76 (2H, м, (C≡CCH₂)₂CH₂); 2.29–2.36 (4H, м, (C≡CCH₂)₂); 3.60 (4H, с, N(CH₂C≡C)₂). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), *δ*, м. д.: 18.2 ((C≡CCH₂)₂); 27.5 ((CH₃)₃); 28.0 ((C≡CCH₂)₂CH₂); 36.8 (N(CH₂C≡C)₂); 55.0 (C(CH₃)₃);

78.1 (N(CH₂C≡C)₂); 83.3 (N(CH₂C≡C)₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 189 [M]⁺ (9), 174 [M–CH₃]⁺ (100), 144 [M–3(CH₃)]⁺ (13), 132 [M–C(CH₃)]⁺ (30), 117 [M–NHC(CH₃)₃]⁺ (40), 91 [NH(CH₂C≡C)₂]⁺ (45). Найдено, %: C 82.61; H 10.08; N 7.43. C₁₃H₁₉N. Вычислено, %: C 82.48; H 10.12; N 7.40.

1-(трет-Бутил)-1-азаацетилондека-3,9-динн (3g). Выход 0.103 г (51%), желтое масло. *R*_f 0.48 (гексан–этилацетат–CH₂Cl₂, 1:2:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1202 (C(CH₃)₃), 1262 (C–N), 1364 (CH₃), 1390 (CH₃), 1431 (CH₃), 1457 (CH₂), 2130 (C≡C), 2863 (CH₂), 2938 (CH₃). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), *δ*, м. д. (*J*, Гц): 1.17 (9H, с, 3CH₃); 1.59–1.62 (4H, м, (CH₂CH₂)₂); 2.20 (4H, уш. с, (CH₂CH₂)₂); 3.57 (4H, с, N(CH₂C≡C)₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), *δ*, м. д.: 18.5 (2C≡CCH₂CH₂); 27.5 (CH₃); 27.9 ((C≡CCH₂CH₂)₂); 36.7 (N(CH₂)₂); 54.9 (NC(CH₃)₃); 77.8 (N(CH₂C≡C)₂); 83.7 (N(CH₂C≡C)₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 203 [M]⁺ (7), 188 [M–CH₃]⁺ (100), 146 [M–C(CH₃)₃]⁺ (9), 117 [M–CH₂NHC(CH₃)₃]⁺ (16), 91 [NH(CH₂C≡C)₂]⁺ (29). Найдено, %: C 82.83; H 10.52; N 6.84. C₁₄H₂₁N. Вычислено, %: C 82.70; H 10.41; N 6.89.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Президента РФ (НИИ-6651.2016.3) и Российского научного фонда (RSF-DST №16-43-02010).

Структурные исследования соединений проведены в Центре коллективного пользования "Агидель" при Институте нефтехимии и катализа РАН.

Список литературы

- (a) Gleiter, R.; Ritter, J. *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 2113. (b) Gleiter, R.; Ritter, J.; Irgartinger, H.; Lichtenthaler, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2887.
- Epszstein, R.; Goff Le, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3203.
- (a) Pang, T.; Yang, Q.; Gao, M.; Wang, M.; Wu, A. *Synlett* **2011**, 3046. (b) Cai, Q.; Yang, Q.-W.; Zhang, J.-M. *Chin. J. Struct. Chem.* **2014**, 33, 785.
- Khabibullina, G. R.; Zaynullina, F. T.; Valiakhmetova, A. R.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Synthesis* **2016**, 2294.
- Sparrow, K.; Barker, D.; Brimble, M. A. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1017.
- Kapnang, H.; Charles, G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1597.
- Ooka, K.; Inoue, H. JP Patent 2008094744.
- Gleiter, R.; Ritter, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, 33, 2470.
- Gleiter, R.; Ritter, J.; Irgartinger, H.; Lichtenthaler, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2883.
- Khabibullina, G. R.; Zaynullina, F. T.; Karamzina, D. S.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Tetrahedron* **2017**, 73, 2367.
- Веклов, В. А.; Кутепов, Б. И.; Талипова, Р. Р.; Григорьева, Н. Г.; Джемилев, У. М.; Дроздов, В. А. Патент РФ 2420455; *Бюл. изобрет.* **2011**, (16).