

Przemysłowe zastosowania metatezy olefin

Dr hab. inż. Włodzimierz Buchowicz

Katedra Chemii Organicznej
Wydział Chemiczny PW, ul. Noakowskiego 3
Gmach Chemii, pokój 143/143C

Email: wbuch@ch.pw.edu.pl

Tel.: 22 234 5150

Konsultacje: czwartki, godz. 12-14

Literatura

K. J. Ivin, J. C. Mol, *Olefin metathesis and metathesis polymerization*, Academic Press, **1997**

R. H. Grubbs (praca zbiorowa), *Handbook of Metathesis*, Wiley-VCH, **2003**,

K. Grela (praca zbiorowa), *Olefin Metathesis: Theory and Practice*, Wiley, **2014**

R. H. Grubbs (praca zbiorowa), *Handbook of Metathesis*, drugie wydanie, Wiley-VCH, **2015**

J. C. Mol, *Industrial applications of olefin metathesis*, *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2004**, 213, 39-45

J. C. Mol, *Application of olefin metathesis in oleochemistry: an example of green chemistry*, *Green Chemistry* **2002**, 4, 5-13

R. L. Pederson i współpracownicy, *Applications of Olefin Cross Metathesis to Commercial Products*, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 728-735

G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Ruthenium-Based Heterocyclic Carbene-Coordinated Olefin Metathesis Catalysts*, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1746–1787

C. S. Higman, J. A. M. Lummiss, D. E. Fogg, *Olefin Metatthesis at the Dawn of Implementation in Pharmaceutical and Specialty-Chemicals Manufacturing*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 3552-3565

Zaliczenie przedmiotu

- Materiały dydaktyczne będą dostępne na stronie KChO/Dla studentów
- Dwa pisemne sprawdziany (50 punktów każdy): 14 listopada 2019 i 23 stycznia 2020 roku
- Termin poprawkowy: 30 stycznia 2020 roku
- Punktacja i ocena na zaliczeniu:

Liczba punktów	Ocena
51-59	3.0
60-69	3.5
70-79	4.0
80-89	4.5
90-100	5.0

Opis przedmiotu

- Wprowadzenie: najważniejsze typy reakcji metatezy olefin, typowe katalizatory (homogeniczne i heterogeniczne), karbenowy mechanizm reakcji
- Metateza propenu: trójolefinowy proces Phillipsa i odwrotny proces Olefins Conversion Technology (OCT)
- Proces SHOP (Schell Higher Olefin Process): oligomeryzacja olefin, izomeryzacja i metateza
- Synteza neoheksenu
- Zastosowania metatezy z zamknięciem pierścienia w przemyśle farmaceutycznym
- Polimeryzacje cyklicznych olefin z otwarciem pierścienia (dicyklopentadien, norbornen, cyklookten)
- Metateza olefin pozyskiwanych z surowców odnawialnych: syntezy α -olefin i produktów o specjalnych zastosowaniach z olejów roślinnych



Pergamon

Tetrahedron Letters 42 (2001) 7103–7105

TETRAHEDRON
LETTERS

Synthesis and application of a new polystyrene-supported ruthenium carbene catalyst for alkene metathesis

Piotr Nieczypor, Włodzimierz Buchowicz,[†] Wim J. N. Meester, Floris P. J. T. Rutjes and Johannes C. Mol*

Institute of Molecular Chemistry, Universiteit van Amsterdam, Nieuwe Achtergracht 166, 1018 WV Amsterdam, The Netherlands

Received 3 July 2001; revised 31 July 2001; accepted 7 August 2001

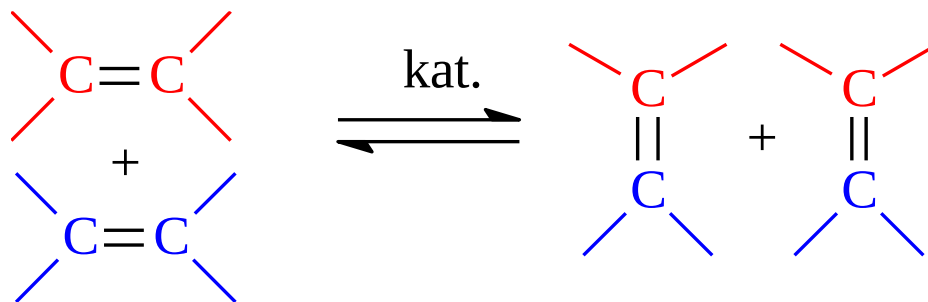
Abstract—A ruthenium carbene complex was permanently immobilised on a functionalised polystyrene resin by reaction with a supported silver salt of a carboxylic acid. The catalyst thus prepared was active in the self-metathesis of internal alkenes as well as in ring-closing metathesis. It was easily separated from the reaction products, which were almost free from ruthenium contamination, and also recycled. © 2001 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

During recent years impressive progress has been made in the development of homogeneous olefin metathesis catalysts.¹ This has mainly been due to the synthesis of new ruthenium carbene catalysts, such as Ru(=CHPh)(Cl)₂(PCy₃)₂ (**1**)² and Ru(=CHPh)(Cl)₂(PCy₃)L (where L is an *N*-heterocyclic carbene ligand).³ Immobilisation of

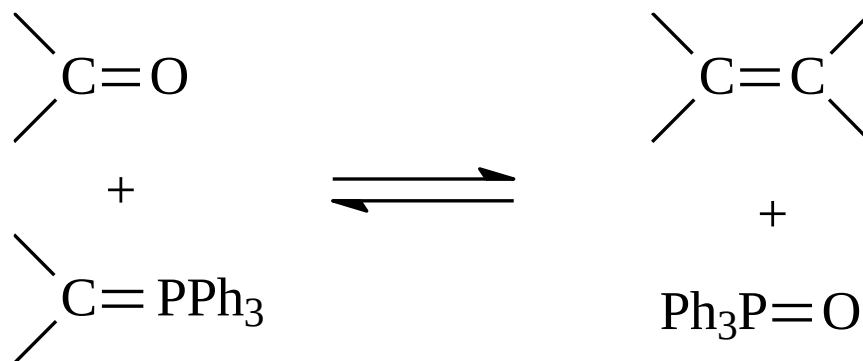
Recently, several publications have appeared describing new approaches to immobilise ruthenium carbene complexes. In most cases, the carbene unit is used as the connection to the solid phase,⁵ e.g. the so-called ‘boomerang’ polymer-supported catalyst **3**.^{5b} During metathesis, the catalyst is released to the reaction

Podstawowe pojęcia

Metateza (z greckiego *metathesis*) oznacza przestawienie, w przypadku metatezy olefin jest to wymiana podstawników przy podwójnych wiązaniach C=C

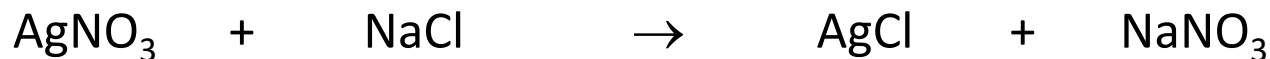


Podobnie reakcję Wittiga można określić jako metatezę wiązań C=O i C=P

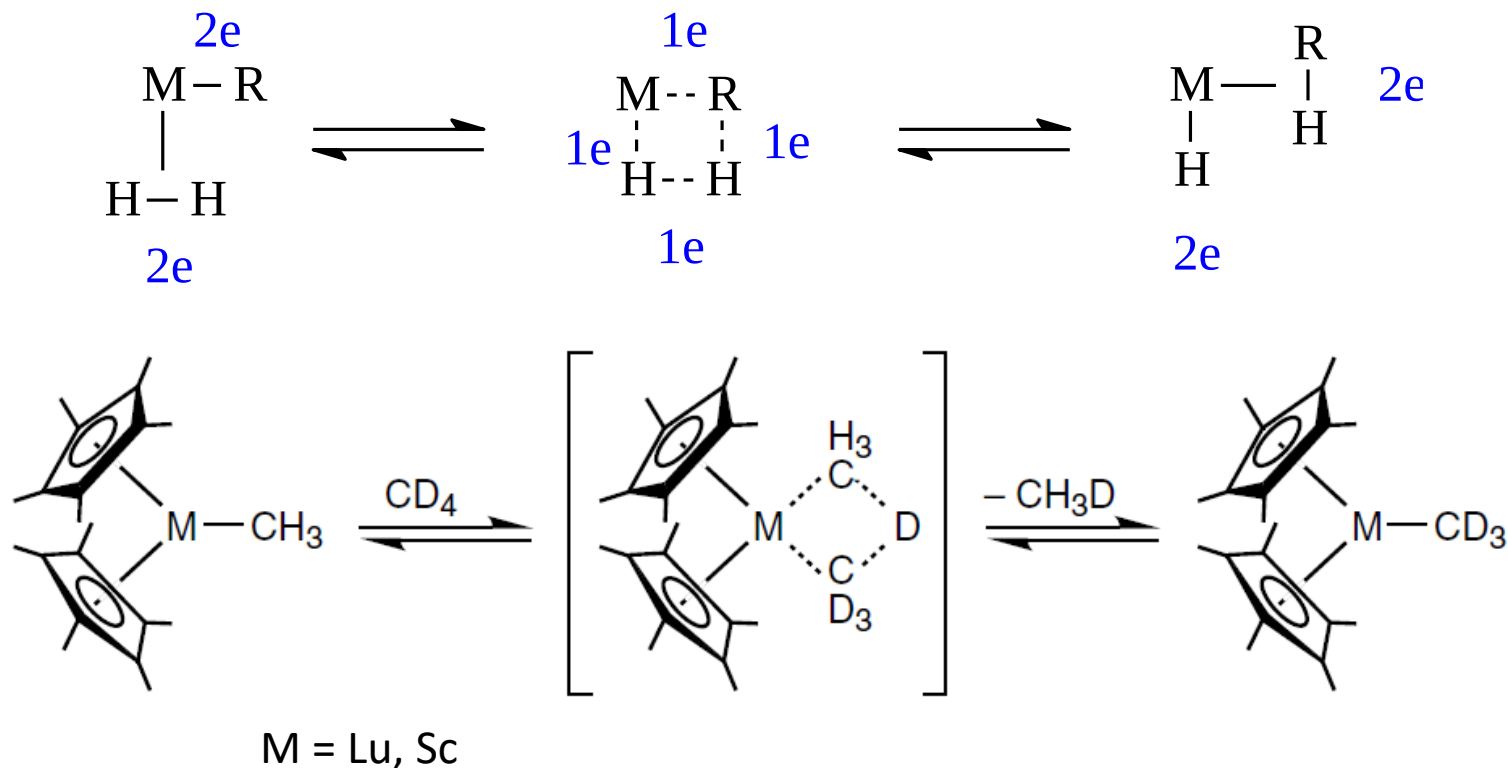


Podstawowe pojęcia

W literaturze chemicznej jest stosowany także termin „*salt metathesis*”, który odpowiada reakcjom wymiany lub podwójnej wymiany w solach, na przykład:

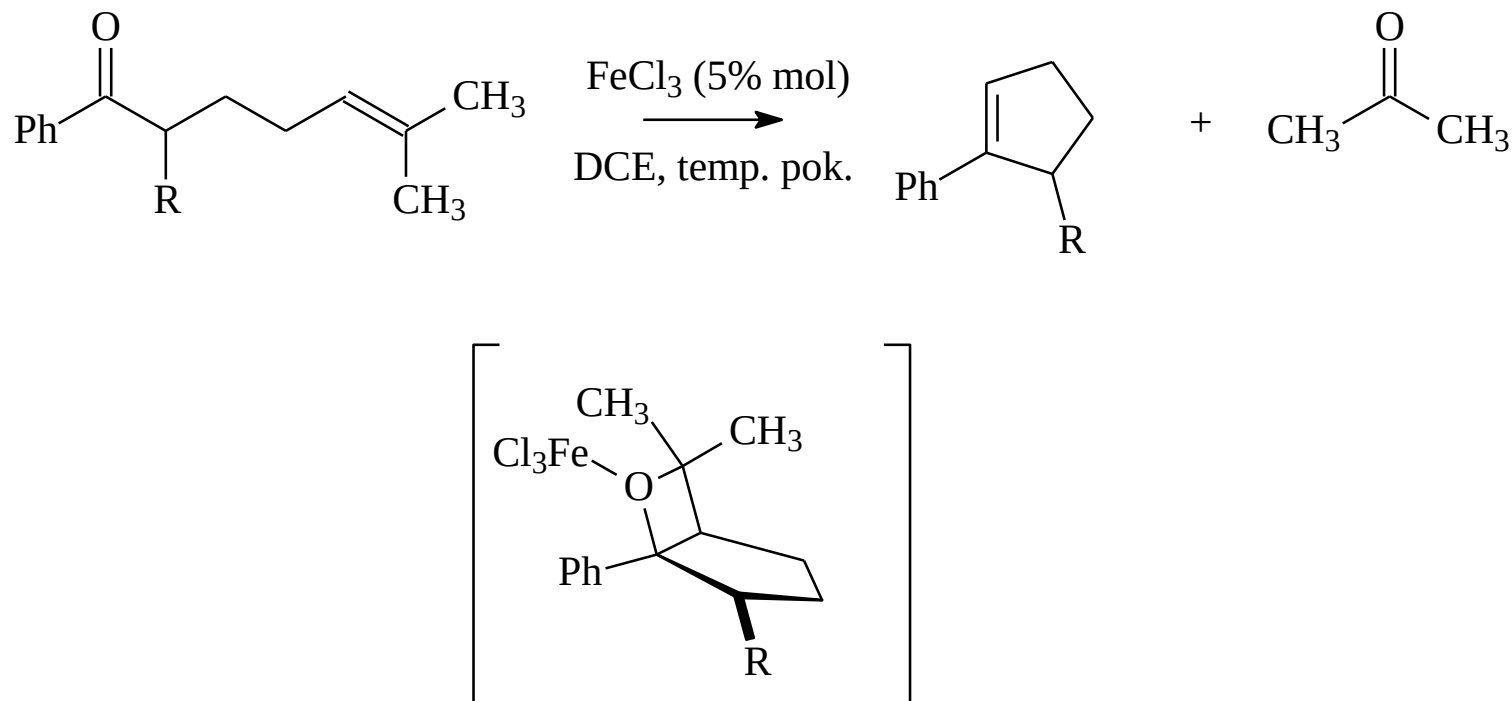


Metateza wiązań σ to jeden z dwóch postulowanych mechanizmów aktywacji wiązania C-H (obok addycji utleniającej)



Podstawowe pojęcia

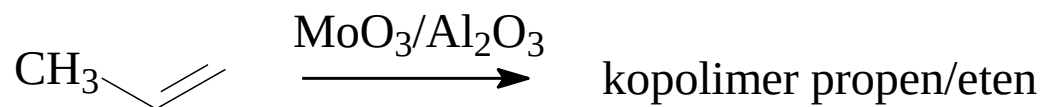
katalityczna *metateza karbonyl-olefina* (*J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11870)



Krótką historia odkrycia metatezy olefin

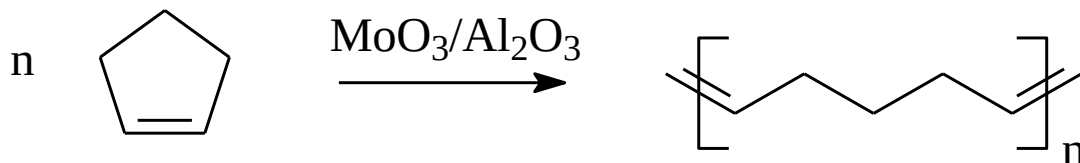
Pierwsze obserwacje metatezy olefin miały miejsce w latach 50-ych ubiegłego wieku w laboratoriach przemysłowych i z tego powodu niekoniecznie były opisywane w ogólnodostępnej literaturze chemicznej, różne źródła przypisują odkrycie tej reakcji różnym osobom.

W 1956 roku H. S. Eleuterio (DuPont) podczas badań nad polimeryzacją propenu, w reakcji prowadzonej wobec katalizatora molibdenowego osadzonego na Al_2O_3 nieoczekiwanie otrzymał kopolimer propenu i etenu



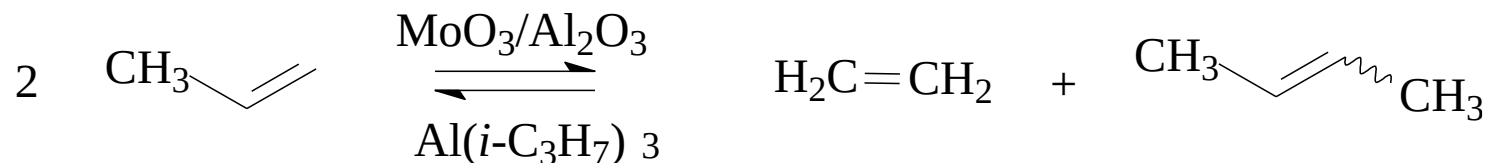
wykazał, że z propenu w obecności tego katalizatora powstaje mieszanina propenu, etenu i 1-butenu.

W podobnych warunkach otrzymał liniowy polimer z cyklopentenu (patent z 1963 roku)

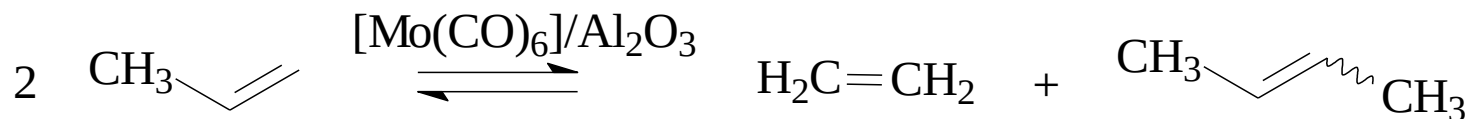


Krótką historia odkrycia metatezy olefin

W 1960 roku E. F. Peters i B. L. Evering (Standard Oil Co.) otrzymali w USA patent na wytwarzanie etenu i butenów z propenu w obecności tlenku Mo osadzonego na Al_2O_3 modyfikowanym $\text{Al}(i\text{-C}_3\text{H}_7)_3$

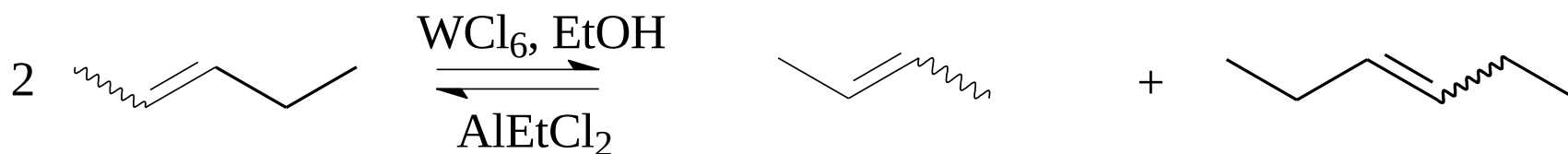


W 1964 roku R. L. Banks i G. C Bailey (Phillips Petroleum) opisali w *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* dysproporcjonację propenu do etenu i butenów w obecności $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ osadzonego na Al_2O_3



Krótką historia odkrycia metatezy olefin

W 1967 roku N. Calderon i współpracownicy (Goodyear Tire & Rubber Company) zaproponowali, że te reakcje polegają na rozerwaniu i ponownym tworzeniu wiązań C=C, a także wprowadzili termin „*olefin metathesis*”



Krótką historia odkrycia metatezy olefin

OLEFIN METATHESIS - A NOVEL REACTION FOR SKELETAL TRANSFORMATIONS OF UNSATURATED HYDROCARBONS

Nissim Calderon, Hung Yu Chen and Kenneth W. Scott
The Goodyear Tire and Rubber Company, Research Division, Akron, Ohio

(Received 29 May 1967)

It has been discovered that when an internal olefin is exposed to a catalyst comprised of tungsten hexachloride, ethanol and ethylaluminum dichloride, the following metathesis reaction occurs:



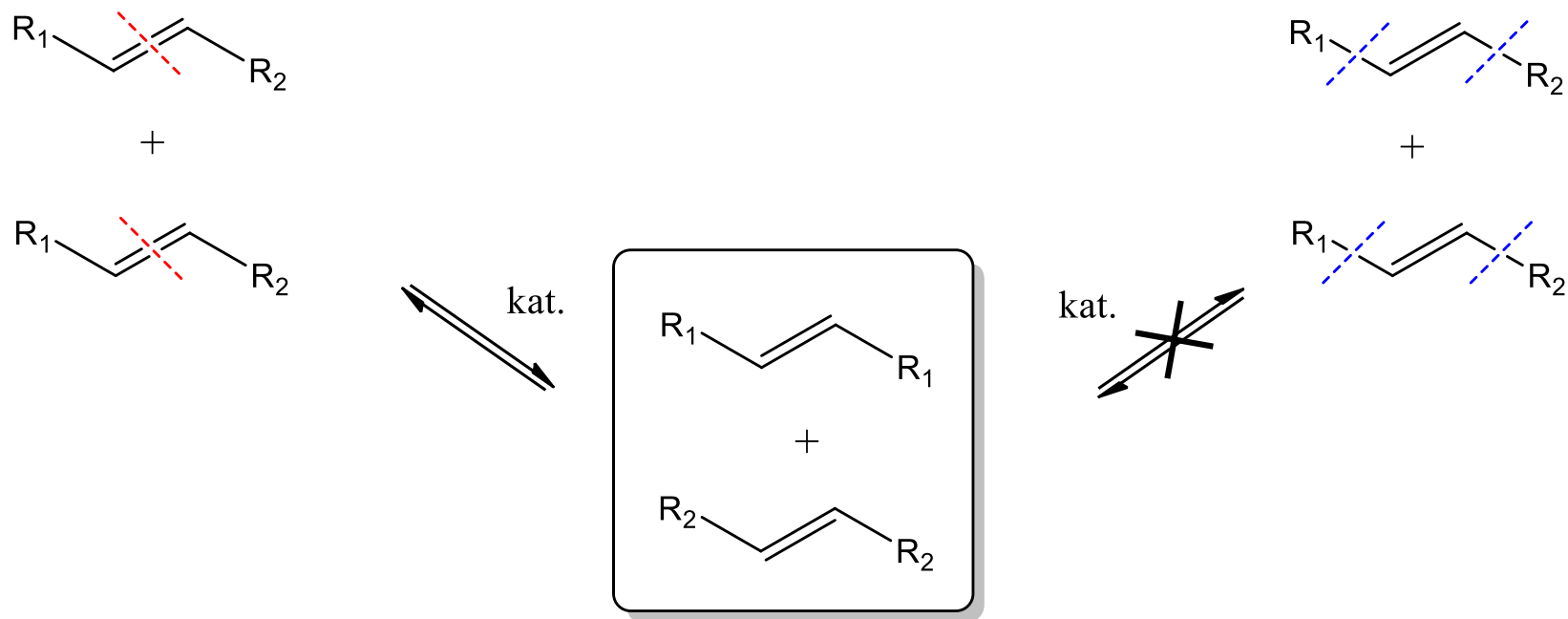
Thus, 2-pentene will undergo an interchange process resulting in the formation of a mixture containing at equilibrium 25, 50, and 25 mole percent of 2-butene, 2-pentene and 3-hexene, respectively.

TABLE 1

GLC Before and After the Metathesis of 2-Pentene
Using an n-Pentane Internal Standard

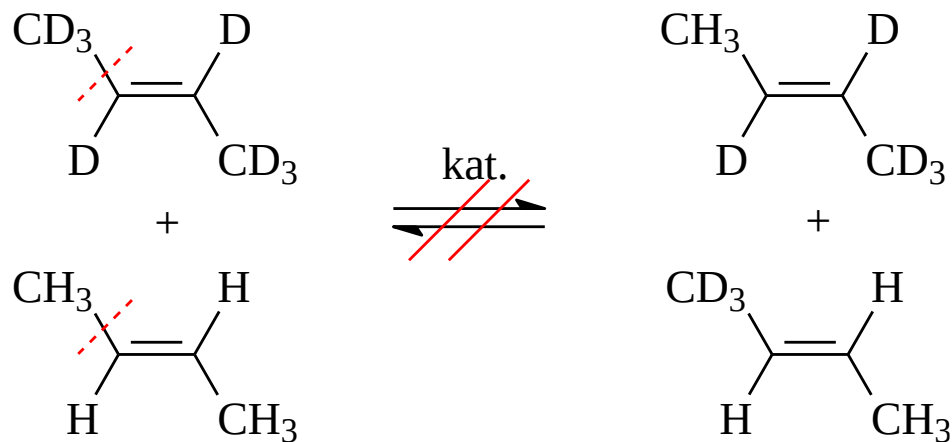
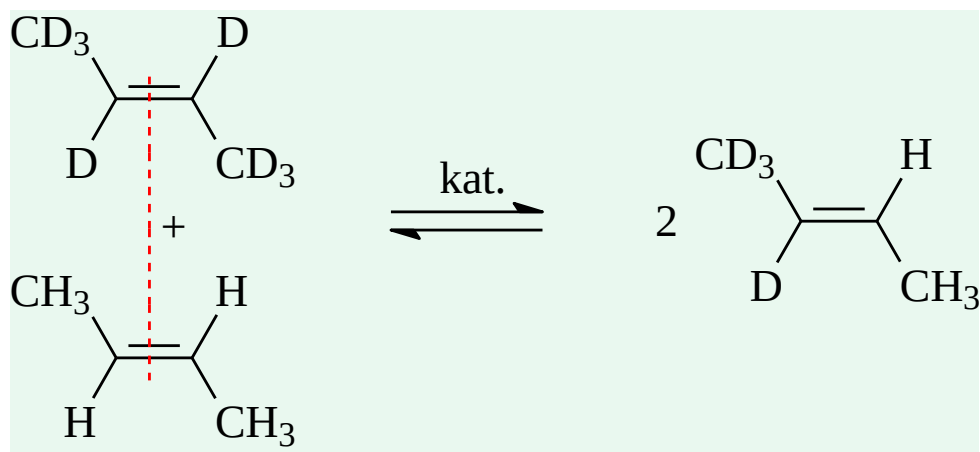
<u>Olefin</u> <u>Standard</u>	<u>Area Olefin</u> <u>Area Standard</u>	<u>Mole % of</u> <u>Total Olefins</u>
----------------------------------	--	--

Metateza wiązań C=C czy C-C?



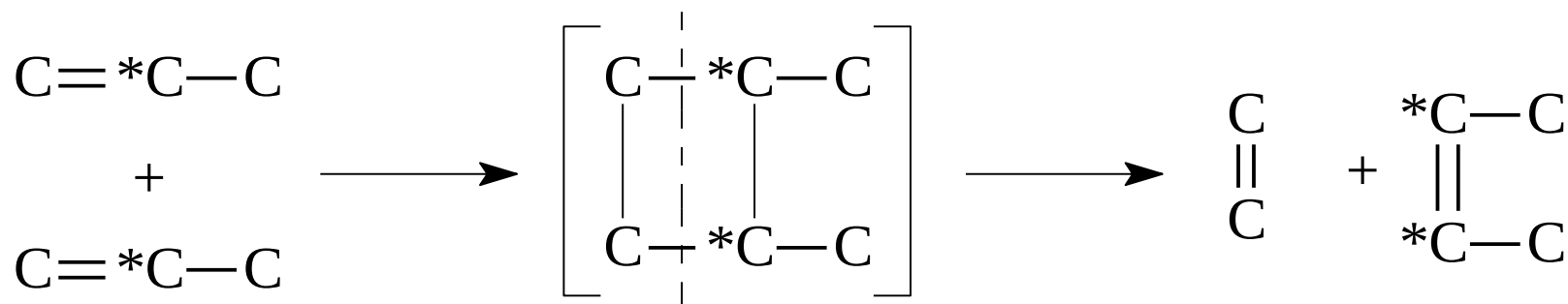
Krótką historia odkrycia metatezy olefin

W 1968 roku N. Calderon i współpracownicy wykonali doświadczenia z 2-butenem i 2-butenem- d_8 w obecności katalizatora homogenicznego i udowodnili, że reakcja metatezy olefin polega na rozerwaniu i tworzeniu wiązań C=C
(*J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4133)



Krótką historia odkrycia metatezy olefin

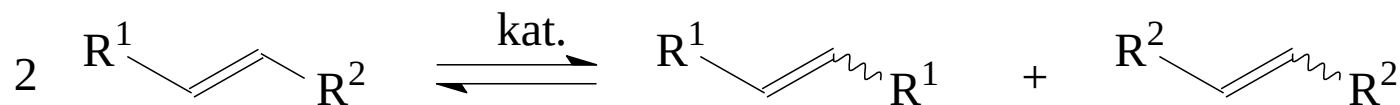
W tym samym czasie, niezależnie, J. C. Mol i współpracownicy z *University of Amsterdam* w doświadczeniach z $[2-^{14}\text{C}]$ -propenem w obecności katalizatora heterogenicznego ($\text{Re}_2\text{O}_7/\text{Al}_2\text{O}_3$) uzyskali wyniki, które prowadziły do takich samych wniosków (*Chem. Commun.* **1968**, 633)



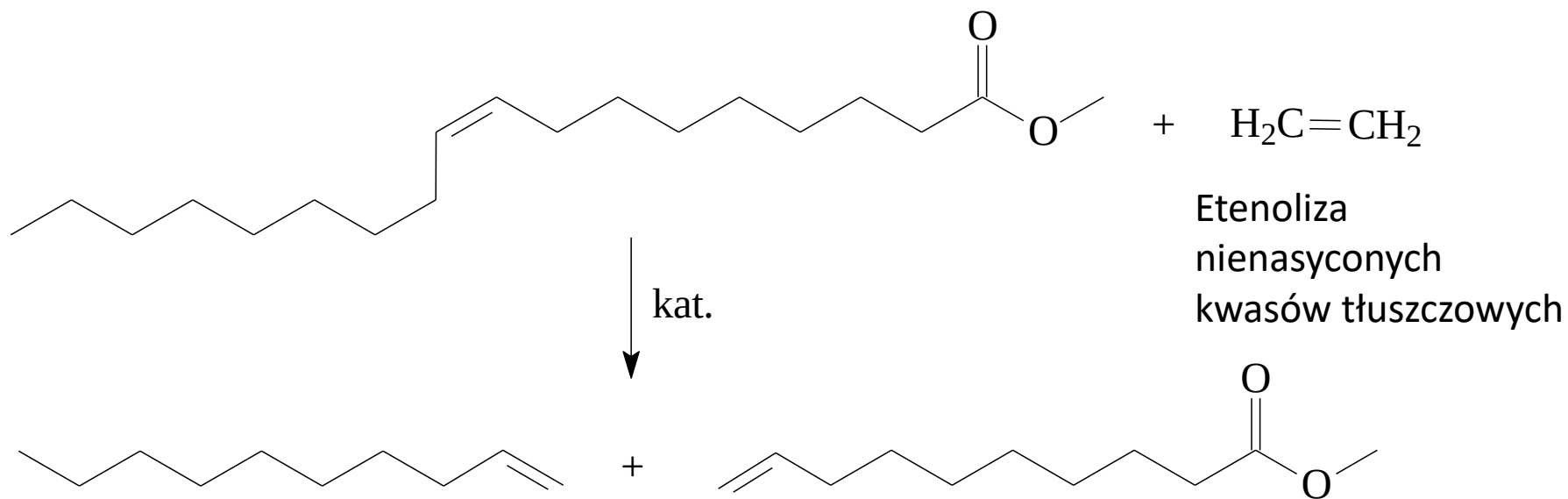
„four-membered ring-intermediate”

**błędna propozycja: nie
uwzględnia metalu
przejściowego (katalizatora) !!!**

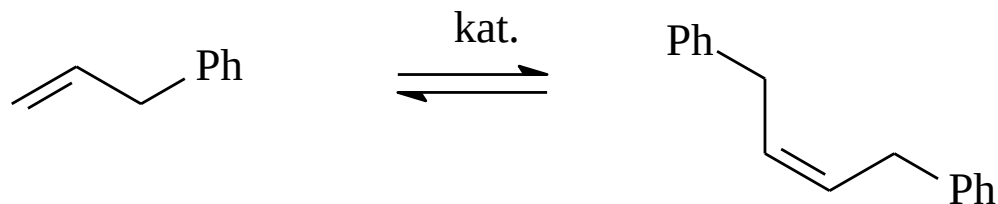
Metateza krzyżowa (CM)



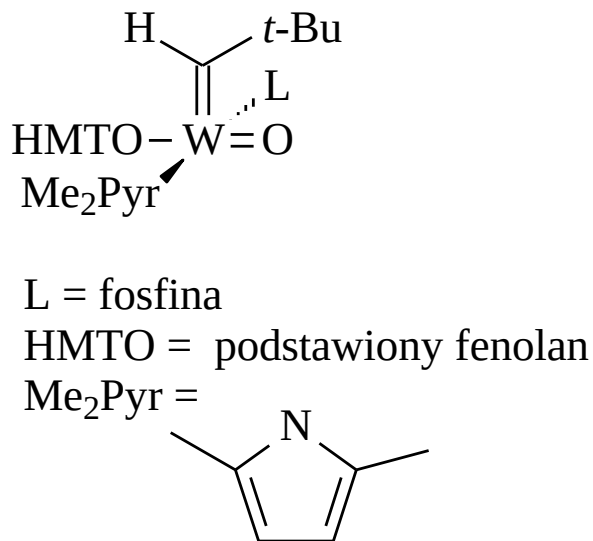
Przykłady:



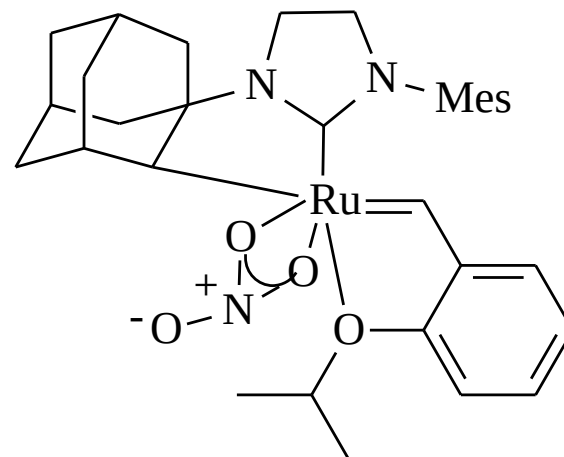
Przykład Z-selektywnej metatezy krzyżowej



> 95% Z

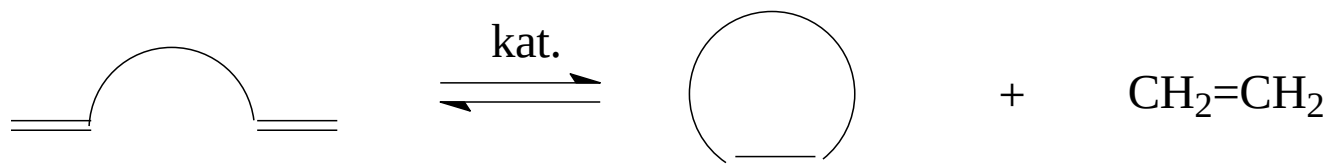


Schrock, Hoveyda i
 współpracownicy, **2011**

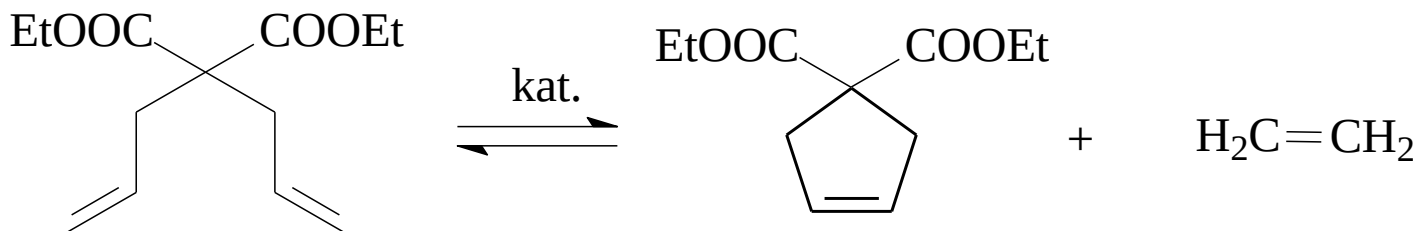


Grubbs i współpracownicy,
2011

Metateza z zamknięciem pierścienia (RCM)

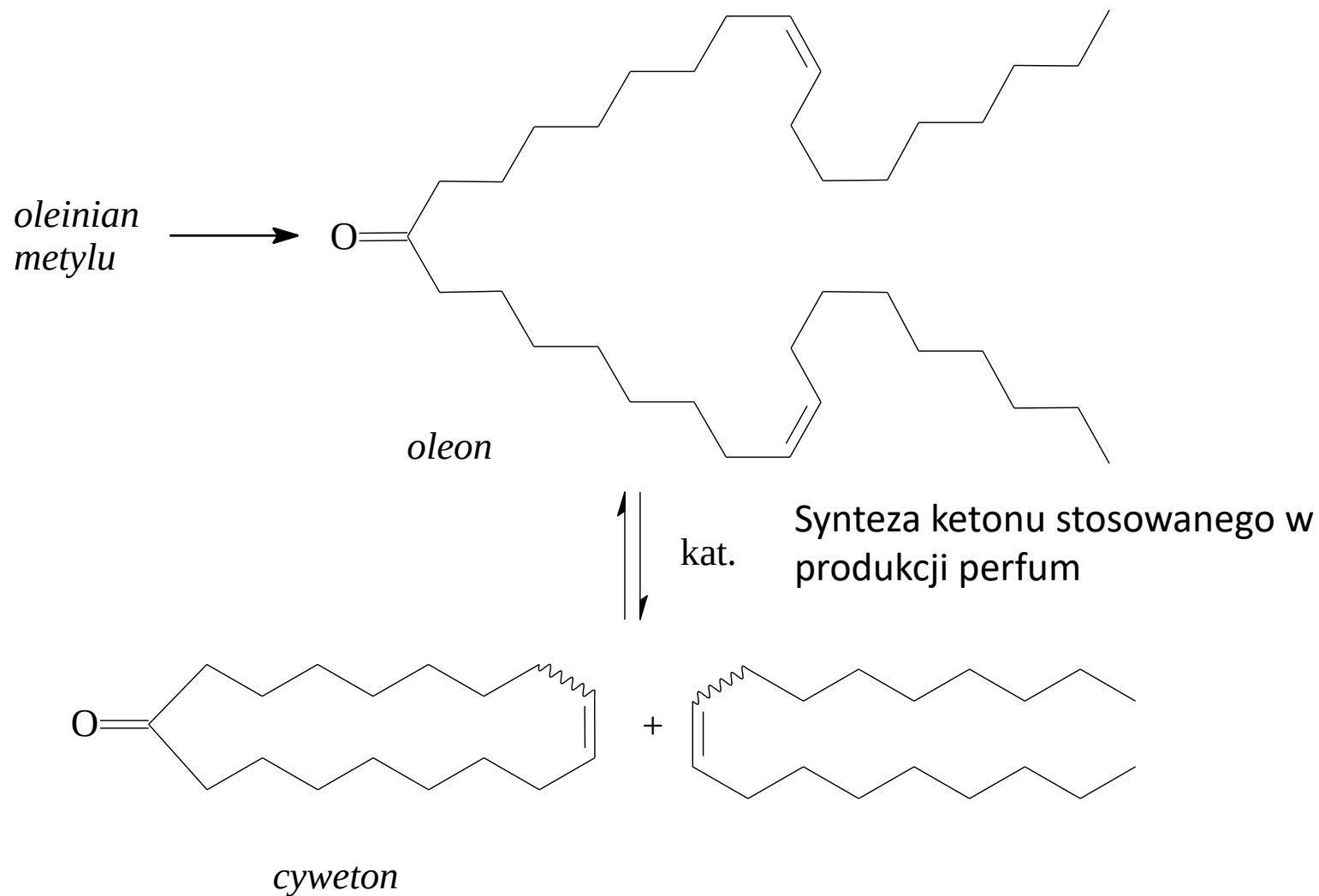


Przykłady:

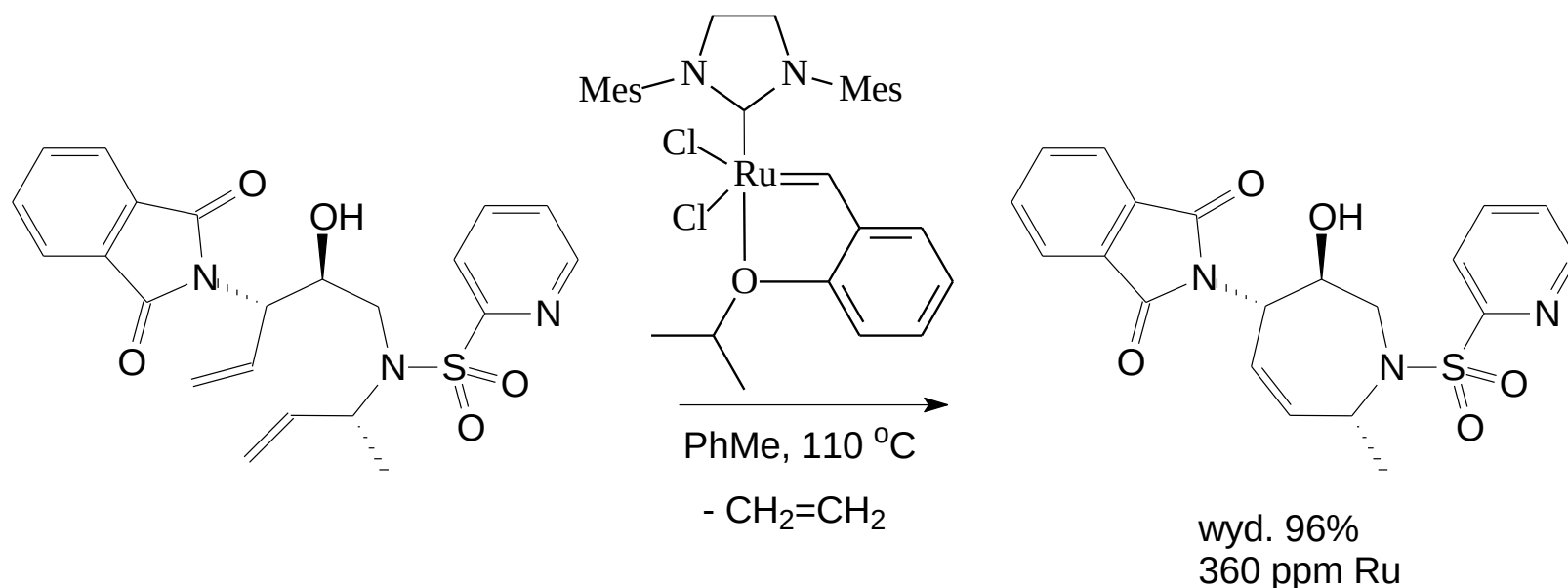


Testowa reakcja do badania aktywności katalitycznej katalizatorów homogenicznych

Metateza z zamknięciem pierścienia

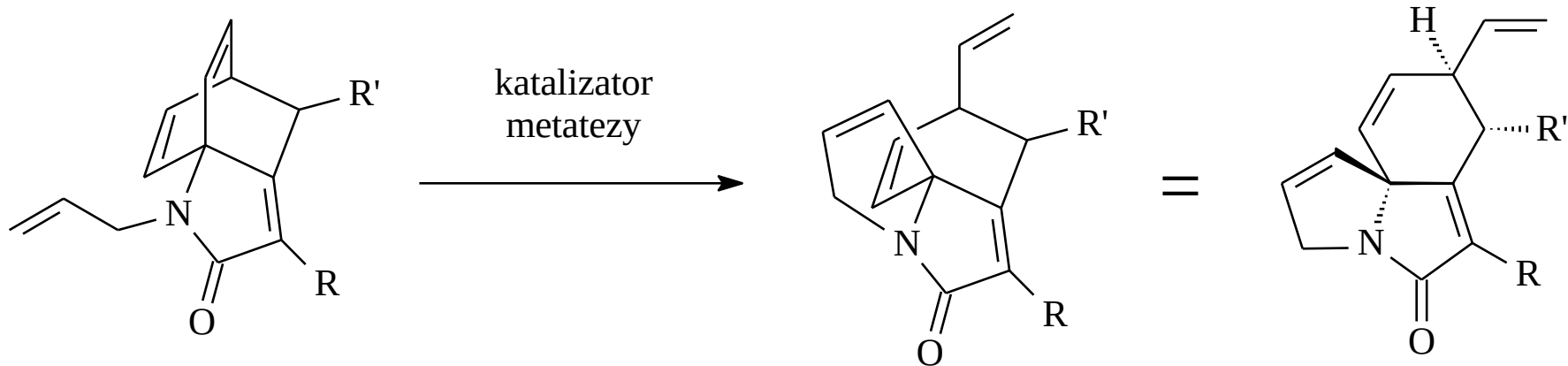


Metateza z zamknięciem pierścienia: przykład zastosowania w przemyśle farmaceutycznym

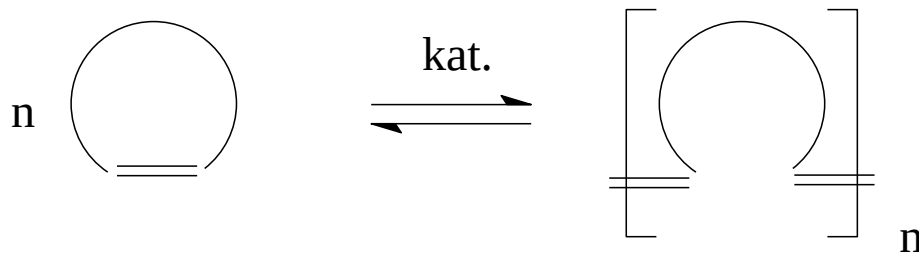


skala: kilkadziesiąt kg/szarżę

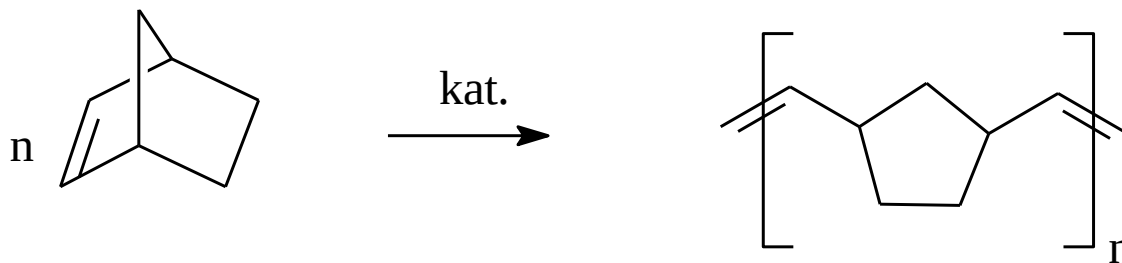
Przykład tandemowej reakcji metatezy w syntezie złożonych policyklicznych laktamów o potencjalnych zastosowaniach farmaceutycznych



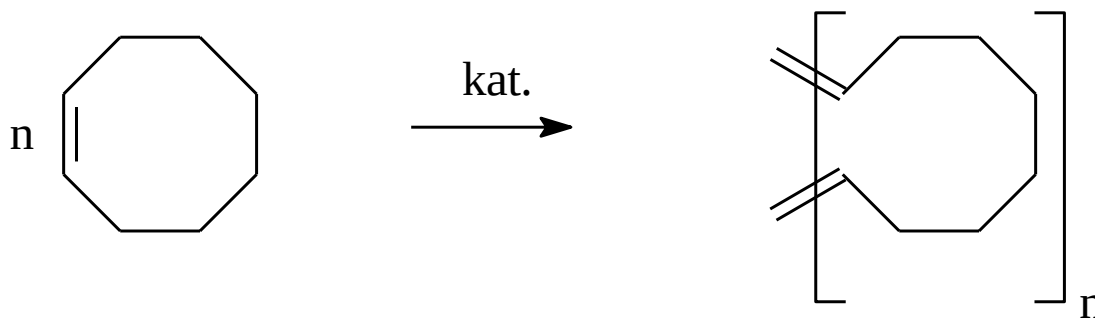
Metateza polimeryzacyjna z otwarciem pierścienia (ROMP)



Przykłady:

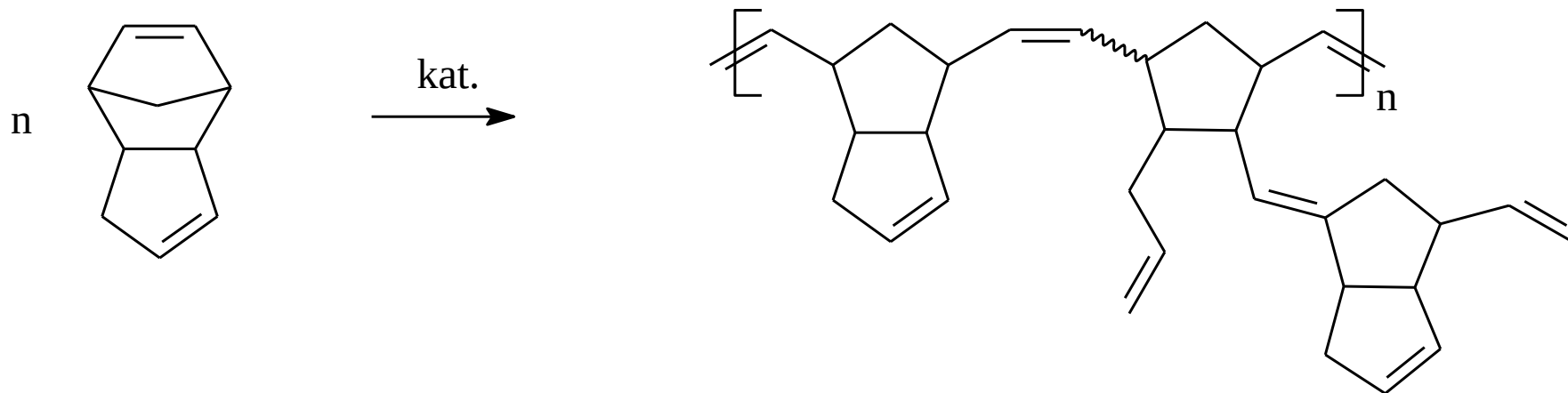


Norsorex®



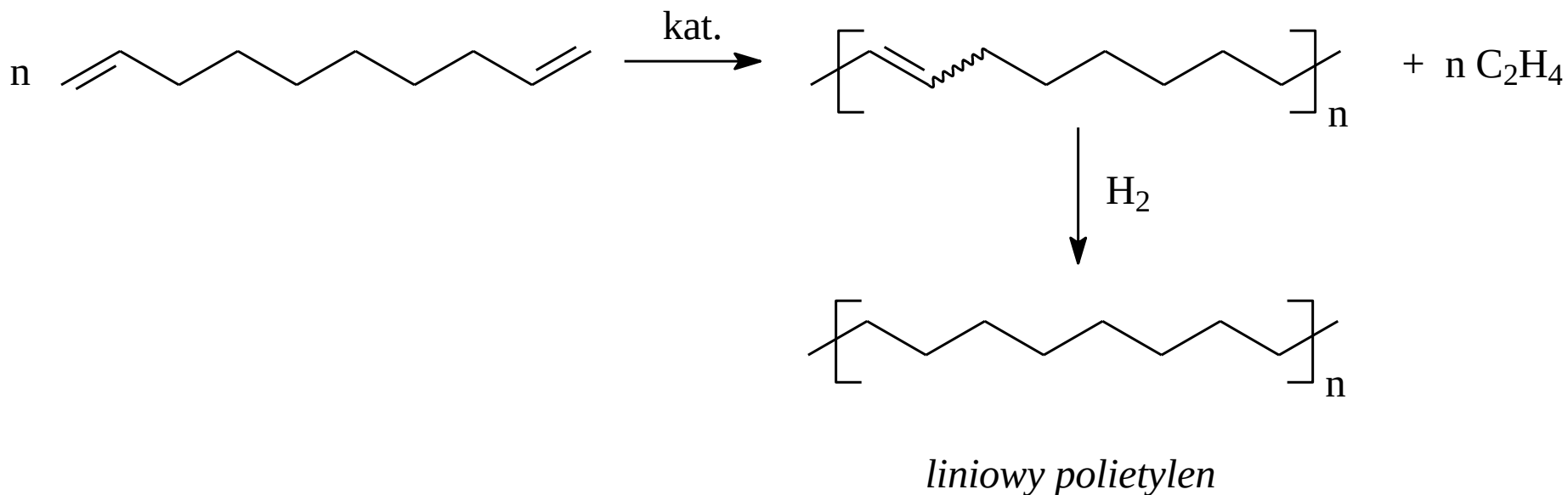
Vestenamer®

Polimeryzacja dicyklopentadienu

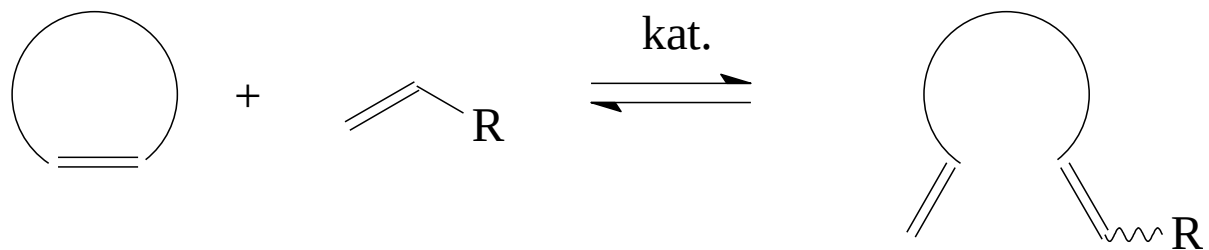


Telene®
Metton®

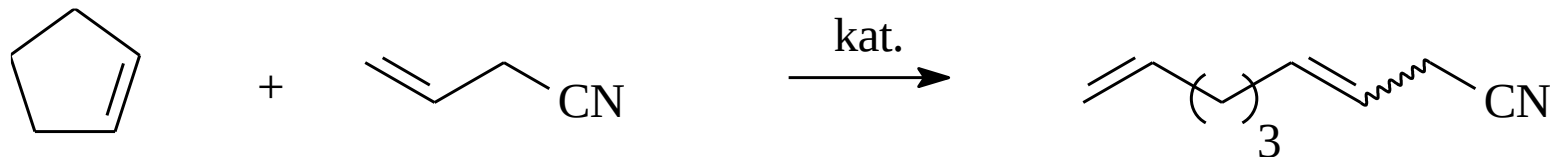
Polimeryzacja niecyklicznych dienów (ADMET)



Metateza z otwarciem pierścienia (ROP)



Przykład:



Podsumowanie pierwszego wykładu

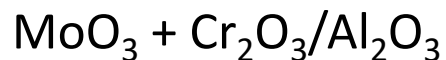
- Metateza olefin polega na rozrywaniu i tworzeniu wiązań podwójnych $C=C$; *liczba wiązań $C=C$ nie ulega zmianie*
- Metateza olefin została przypadkowo odkryta podczas badań nad polimeryzacją olefin w obecności związków metali przejściowych w latach 50-ych i 60-ych ubiegłego wieku
- W zależności od budowy substratów i produktów klasyfikuje się pięć podstawowych typów tej reakcji:
 - Metateza krzyżowa (CM)
 - Metateza z zamknięciem pierścienia (RCM)
 - Metateza polimeryzacyjna z otwarciem pierścienia ($ROMP$)
 - Polimeryzacja niecyklicznych dienów ($ADMET$)
 - Metateza z otwarciem pierścienia (ROM)

Katalizatory heterogeniczne

Tlenki, karbonylki, halogenki, kompleksy alkilowe lub siarczki Mo, W, Re na nośnikach; najlepszymi nośnikami są tlenki glinu lub krzemu, na

przykład:

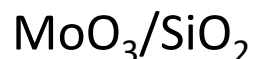
*Wymagają aktywowania (H_2 , CH_4 , olefiny)
w temperaturze 400-800 K*



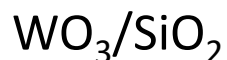
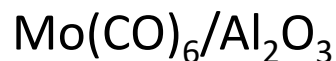
Aktywne w temperaturach powyżej 300 K



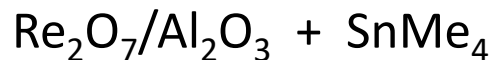
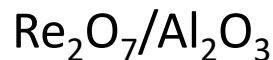
Aktywne głównie wobec olefin bez grup funkcyjnych



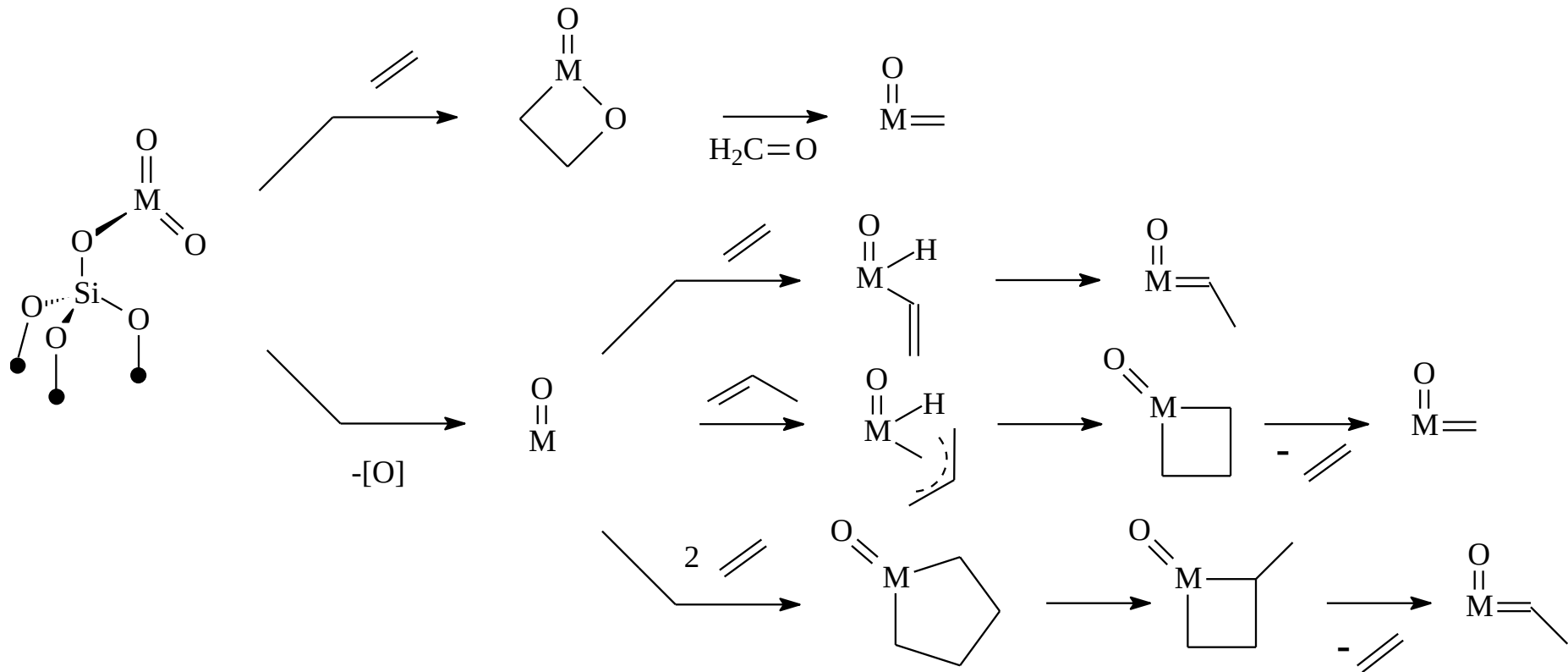
„In spite of 50 years of investigation, hard data concerning the structure of the catalyst sites in classical heterogeneous olefin metathesis catalysts are difficult to come by ...”



*Schrock, Coperet, **Organometallics**, 2017*

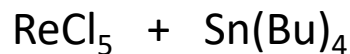
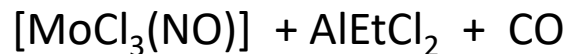
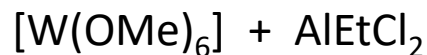
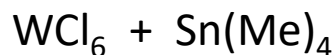
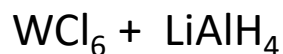


Prawdopodobne mechanizmy tworzenia aktywnych katalitycznie kompleksów z tlenków metali na SiO_2

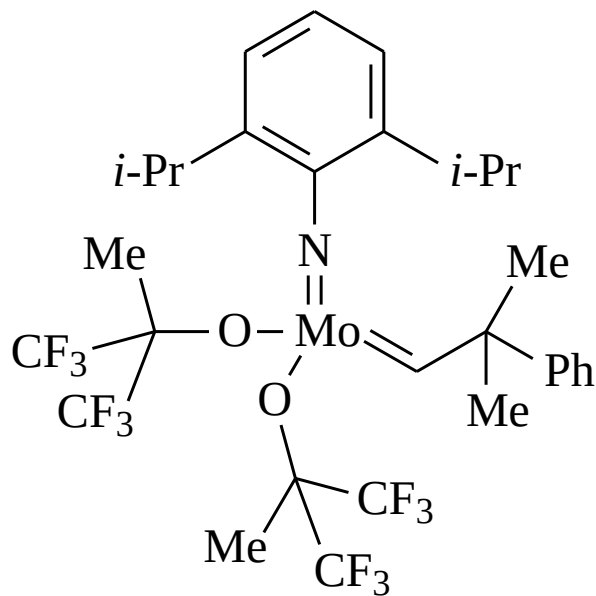


Katalizatory homogeniczne (dwu- lub trzyskładnikowe, do ok. 1990 roku)

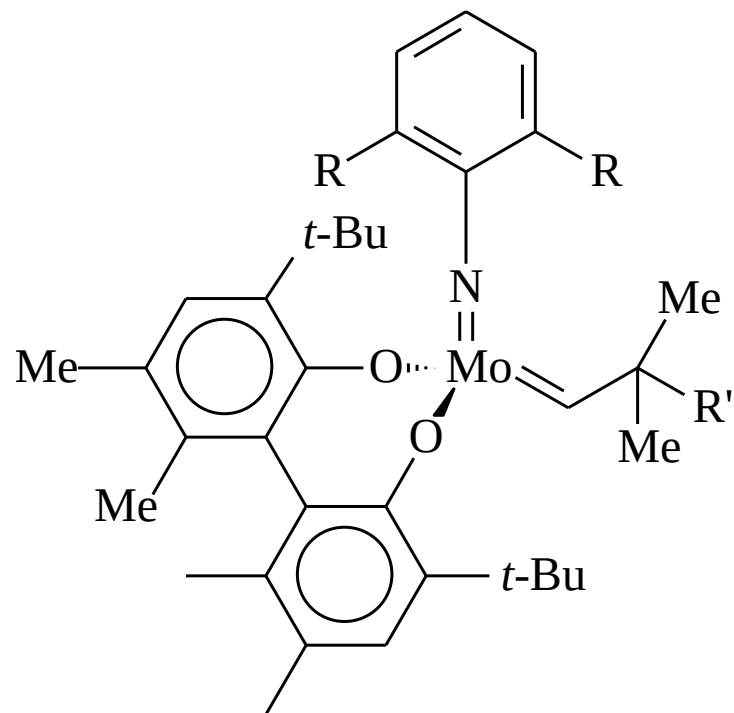
Halogenki, karbonylki, związki koordynacyjne W, Mo, Re lub Ta w obecności związków metaloorganicznych metali grup głównych, zwykle Al, Li, Mg, Sn lub Si, na przykład:



Katalizatory Schrocka i Schrocka-Hoveydy

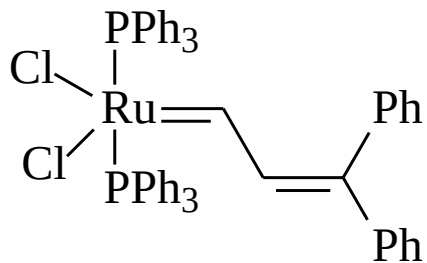


1990

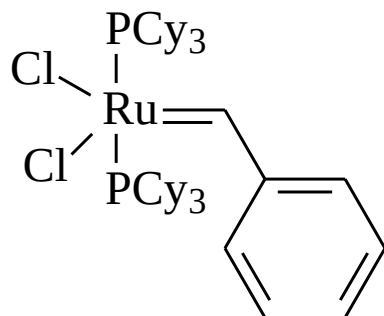


1998

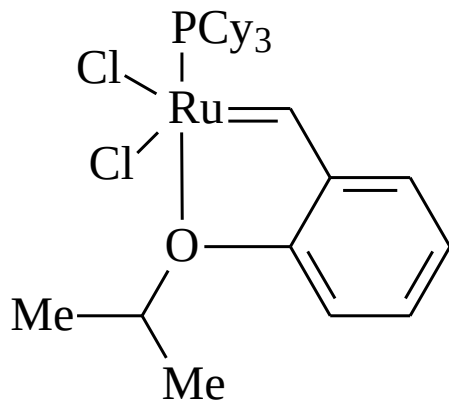
Katalizatory Grubbsa i pochodne



Grubbs i współpracownicy, 1992

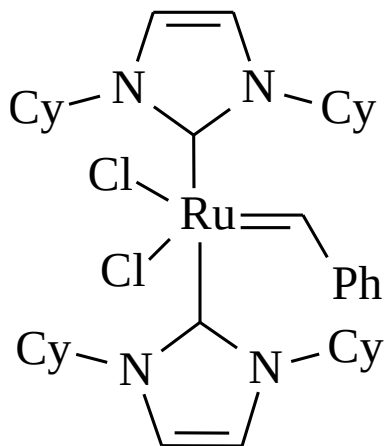


Grubbs i współpracownicy, 1995, 1996

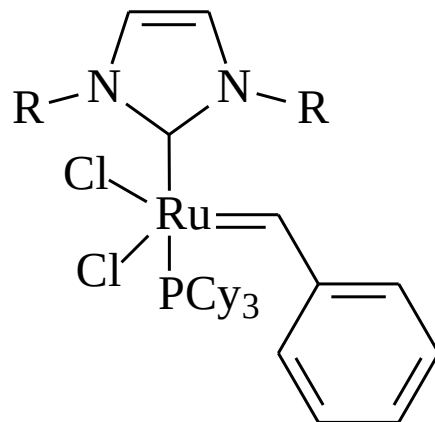


Hoveyda i współpracownicy, 1999

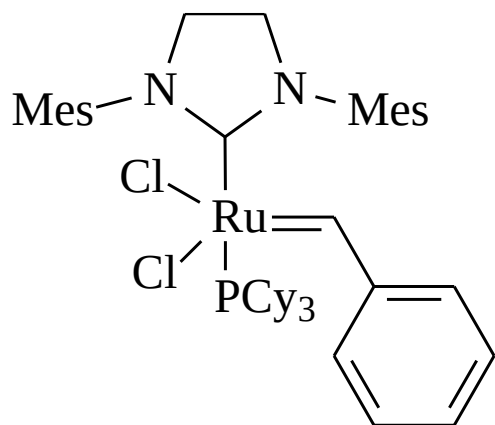
Katalizatory Grubbsa i pochodne



Herrmann i współpracownicy, 1998 (Cy = cykloheksyl)

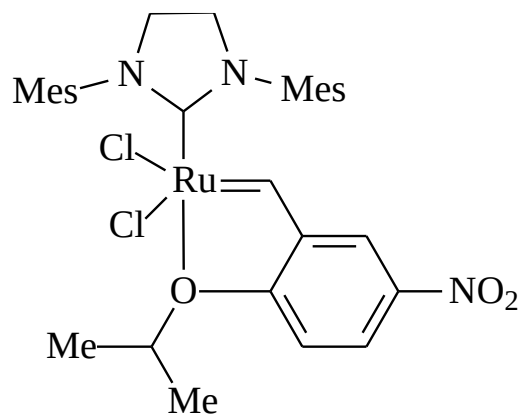


Herrmann i współpracownicy, 1999
Grubbs i współpracownicy, 1999
Nolan i współpracownicy, 1999

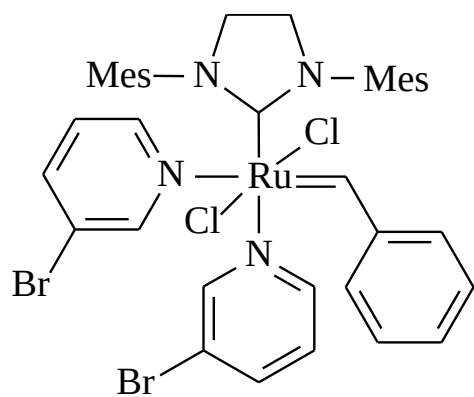


Grubbs i współpracownicy, 1999

Katalizatory Grubbsa i pochodne

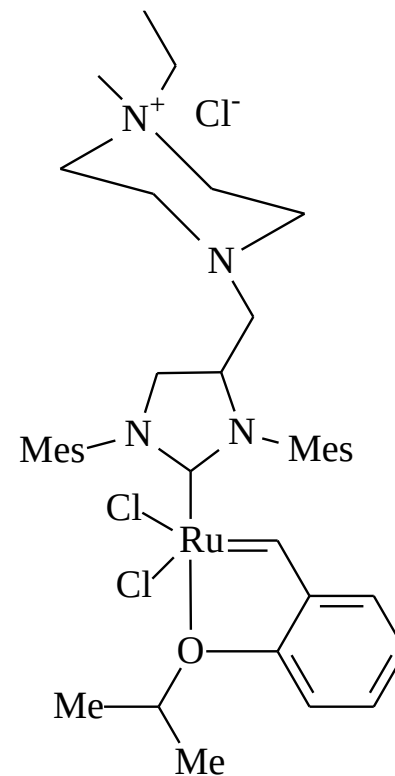


Grela i współpracownicy, 2002

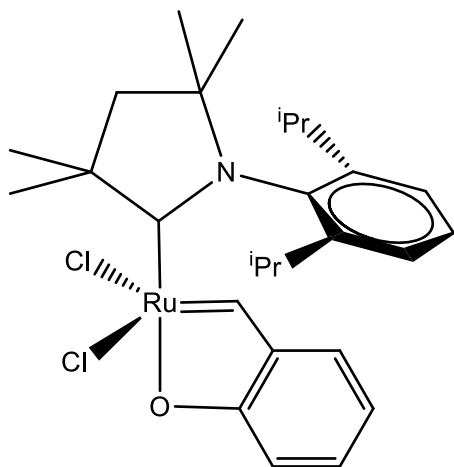


Grubbs i współpracownicy, 2002

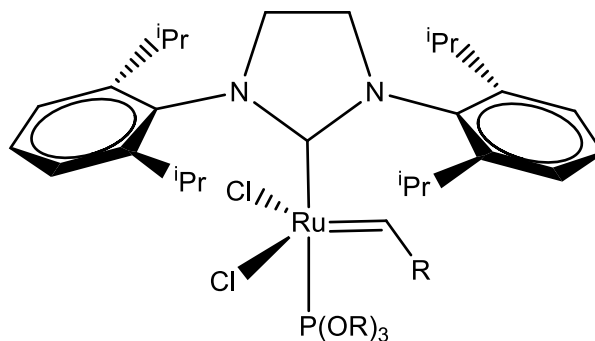
Grela i współpracownicy, 2012



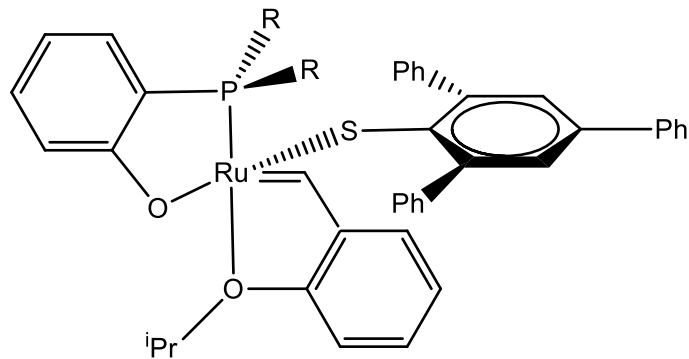
Katalizatory Grubbsa i pochodne



Grubbs i współpracownicy, 2007
„cykliczny karben alkilo amino” (CAAC)

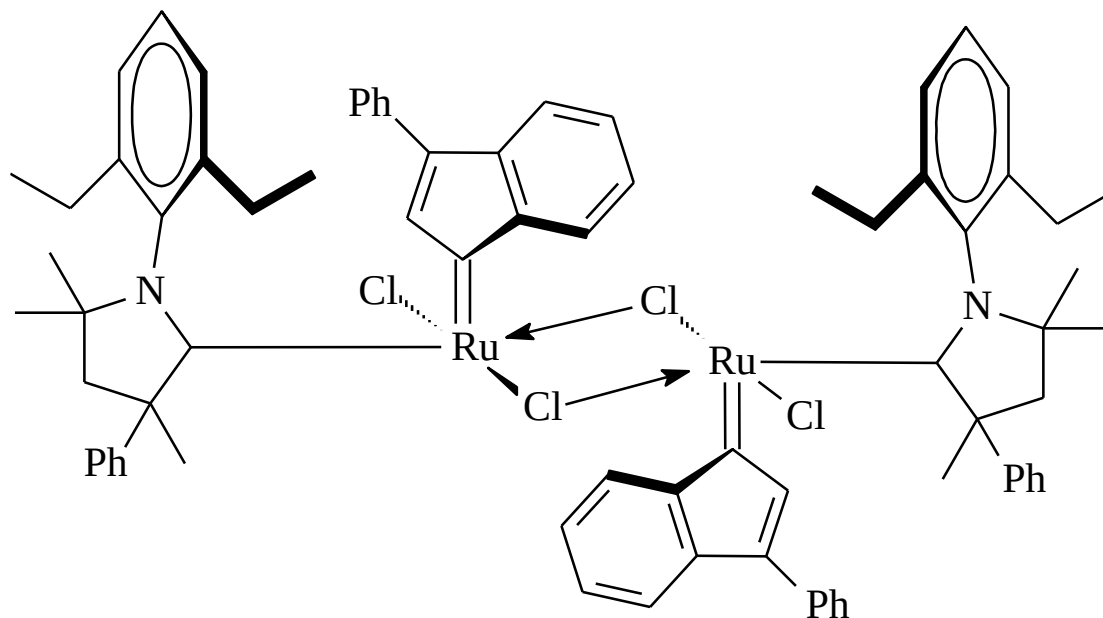


Cazin i współpracownicy, 2013
„uśpiony katalizator”
aktywowany termicznie



Jensen i współpracownicy, 2016
(Z-selektywny)

Aktywny katalizator z ligandem indenylidenowym



Center for Catalysis Research and Innovation, Kanada
Apeiron Synthesis, Wrocław, Polska
Wydział Chemiczny PW (P. A. Guńka, J. Zachara)
Journal of the American Chemical Society, 2019

Katalizatory Grubbsa i pochodne

„prawdopodobnie otrzymano dotychczas ponad 500 rutenowych katalizatorów metatezy, uwzględniając modyfikacje wszystkich ligandów”

(wszystkie w podobny sposób reagują z olefinami,

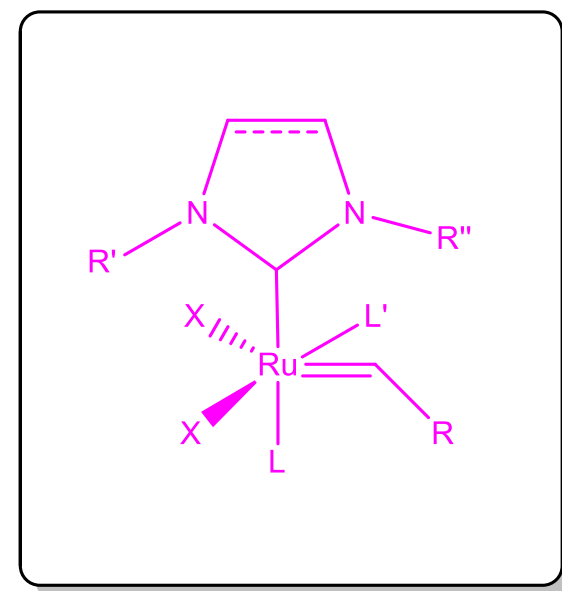
tworząc po dysocjacji jednego z ligandów

14 elektronowy metalacyklobutan)

obecnie są dostępne handlowo 62 katalizatory metatezy:

56 to kompleksy Ru, w tym 1 immobilizowany,

pozostałe to kompleksy Mo



(Olefin Metathesis: Theory and Practice, praca zbiorowa pod redakcją K. Greli, **2014**)

Stopień utlenienia rutenu w katalizatorach Grubbsa?

„Considered together with classical electronegativity scales, the covalent nature of the Ru=C bond implies that the formal oxidation state of Ru in Grubbs catalysts is +4”

.... , it could also be argued that the effective “ π electronegativity” of the carbon atom is in fact lower than that of ruthenium. Such nontraditional reasoning would suggest an oxidation state of +2 for Ru”

G. Occhipinti*, V. R. Jensen, *Organometallics* **2011**,

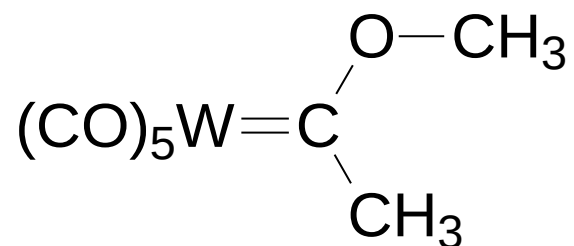
„Almost certainly it is best to view these species as Ru(II) complexes”

R. R. Schrock

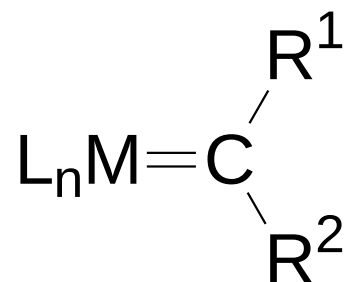
Katalizatory metatezy olefin w układzie okresowym pierwiastków

21 Sc Scandium	22 Ti Titanium	23 V Vanadium	24 Cr Chromium	25 Mn Manganese	26 Fe Iron	27 Co Cobalt	28 Ni Nickel	29 Cu Copper	30 Zn Zinc
39 Y Yttrium	40 Zr Zirconium	41 Nb Niobium	42 Mo Molybdenum	43 Tc Technetium	44 Ru Ruthenium	45 Rh Rhodium	46 Pd Palladium	47 Ag Silver	48 Cd Cadmium
57 La Lanthanum	72 Hf Hafnium	73 Ta Tantalum	74 W Tungsten	75 Re Rhenium	76 Os Osmium	77 Ir Iridium	78 Pt Platinum	79 Au Gold	80 Hg Mercury
89 Ac Actinium	104 Rf Rutherfordium	105 Ha Hahnium	106 Sg Seaborgium	107 Bh Bohrium	108 Hs Hassium	109 Mt Meitnerium	110 (271)	111 (272)	112 (277)

Karbenowe kompleksy metali

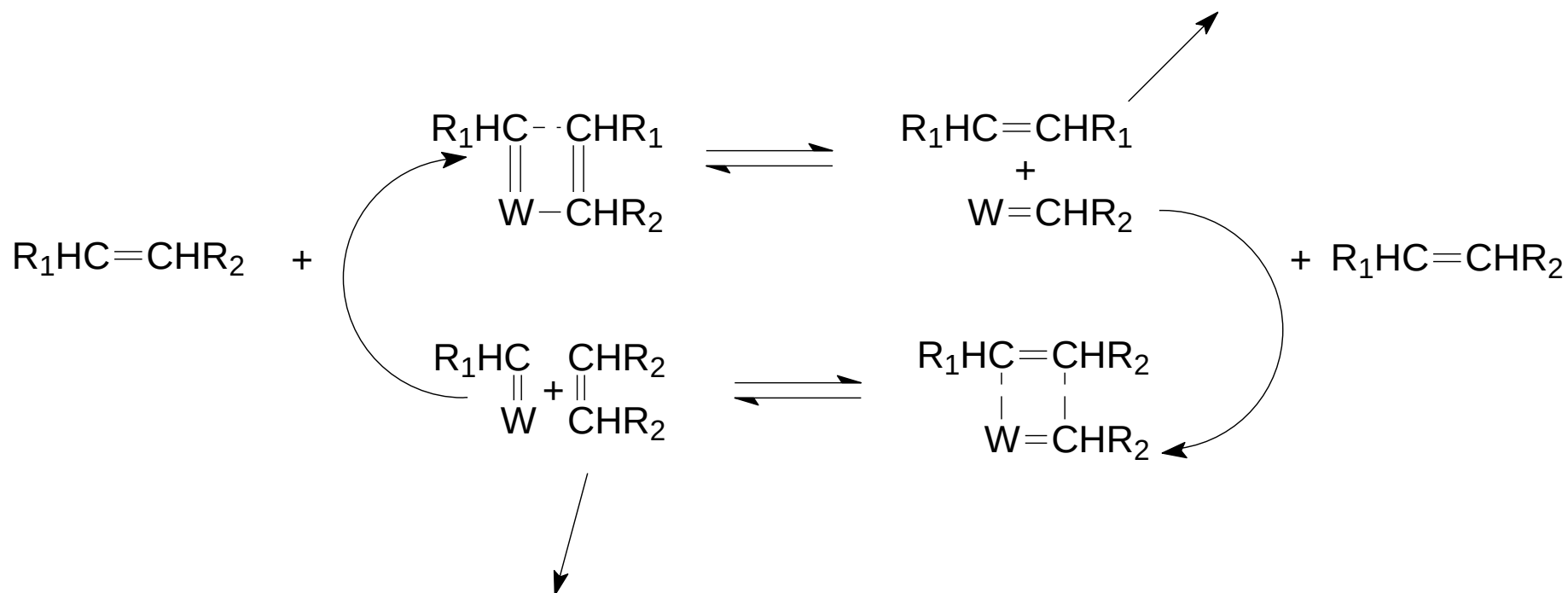


kompleksy Fischera
E.O. Fischer i
współpracownicy, **1964**



kompleksy Schrocka
(*kompleksy alkilidenowe*)

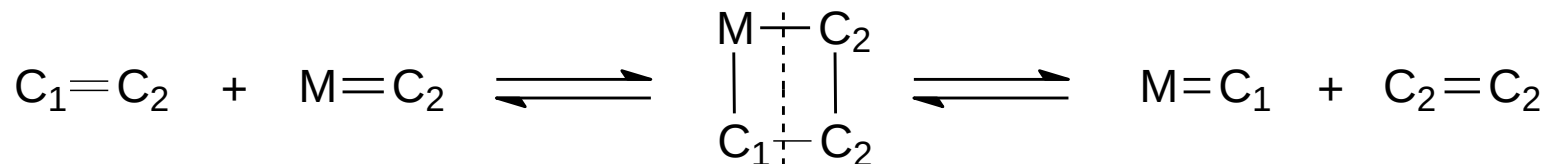
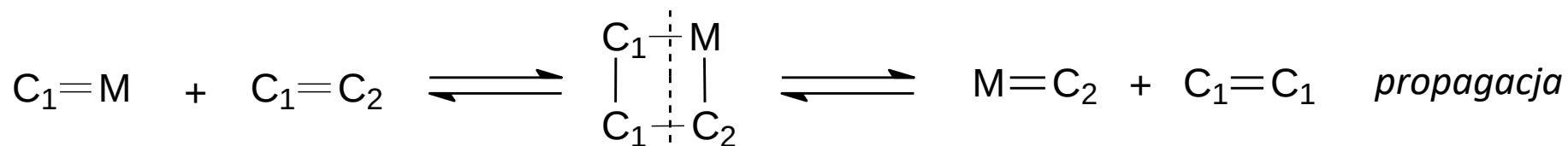
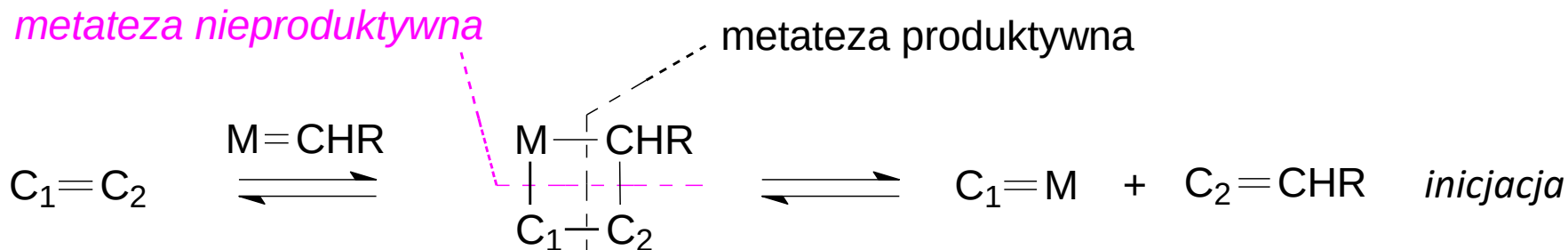
Pierwsza propozycja karbenowego mechanizmu metatezy



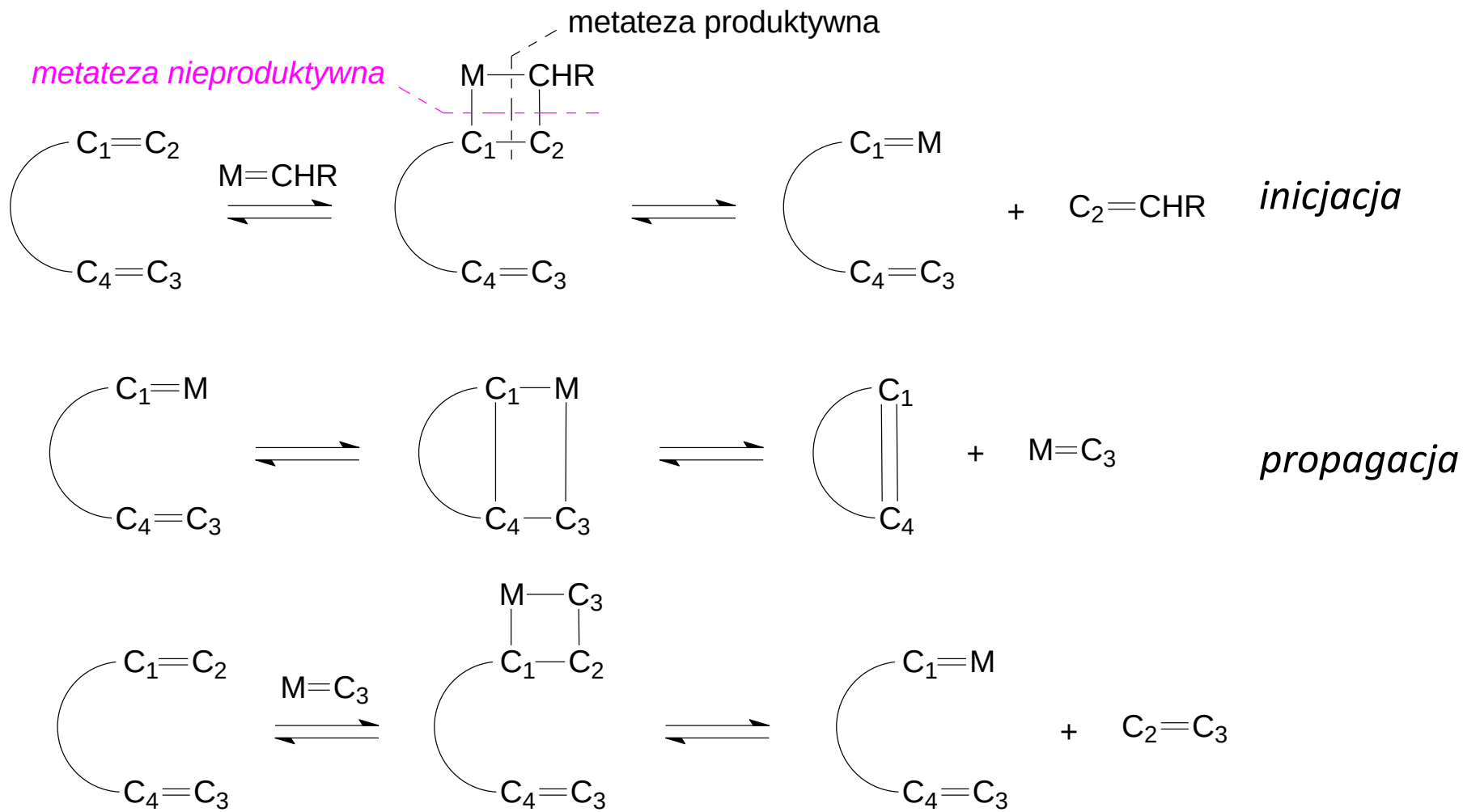
„quasi-cyclobutane intermediate”

Herisson, Chauvin, **1971**

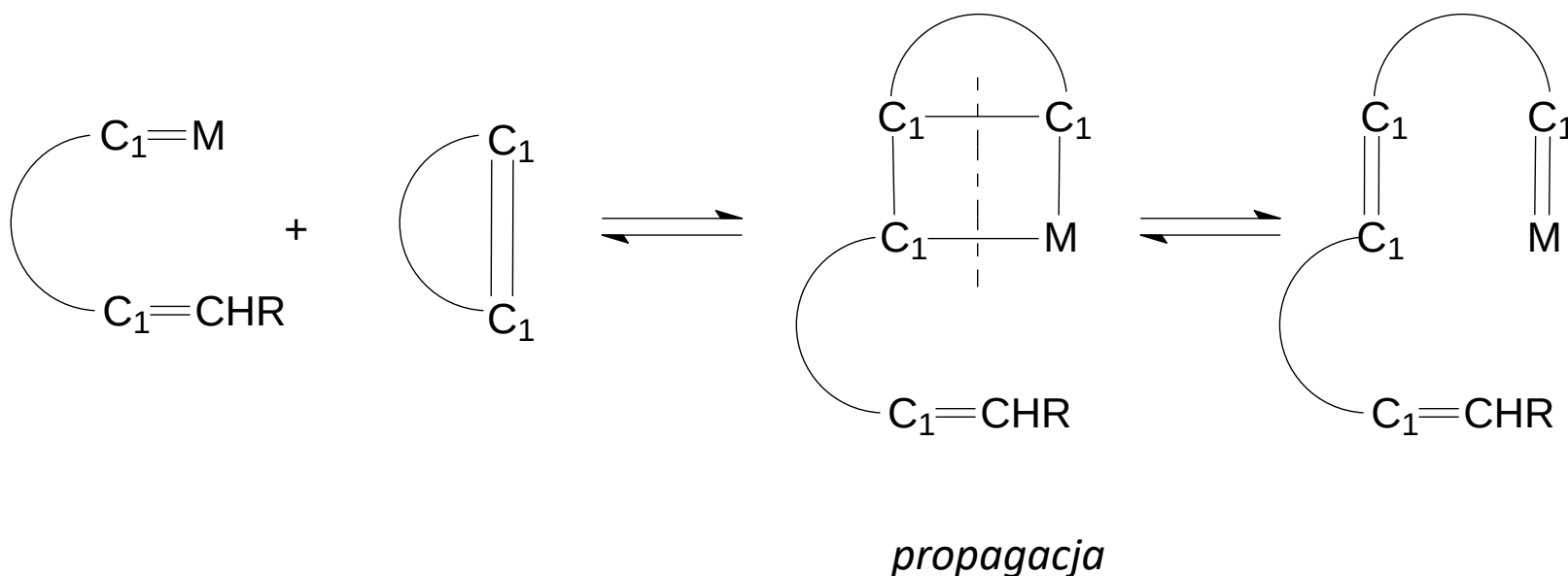
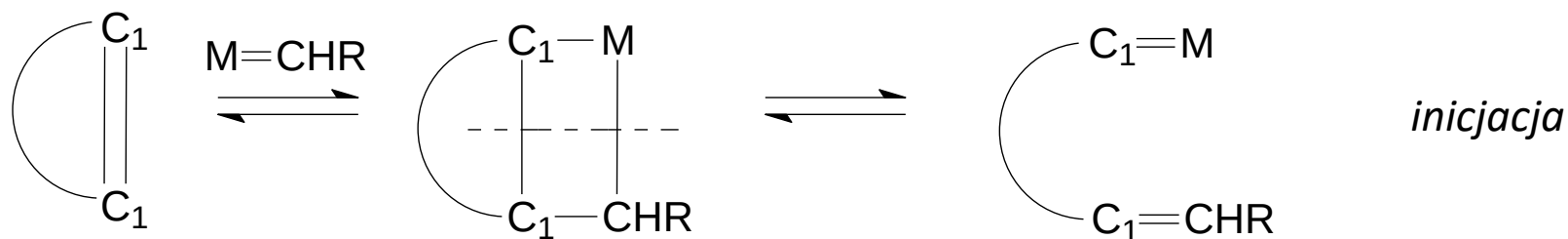
Mechanizm: metateza krzyżowa



Mechanizm: metateza z zamknięciem pierścienia

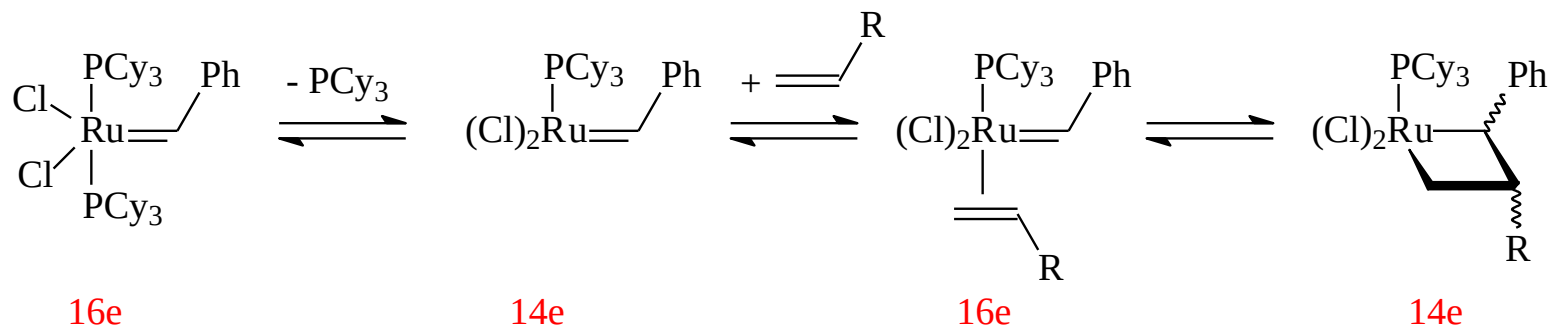


Mechanizm: metateza polimeryzacyjna z otwarciem pierścienia

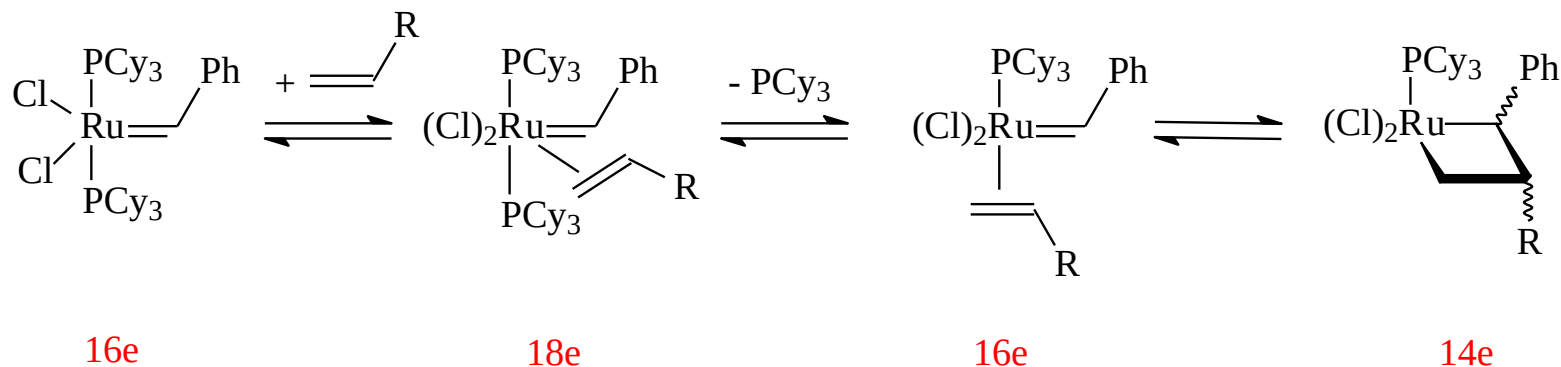


Mechanizm dla trwałych kompleksów karbenowych

mechanizm dysocjacyjny

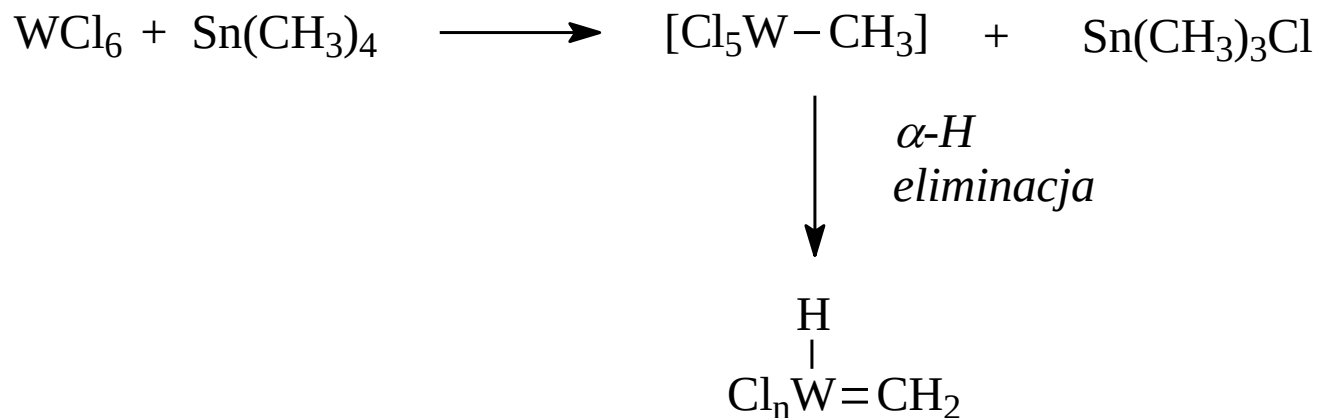


mechanizm asocjacyjny

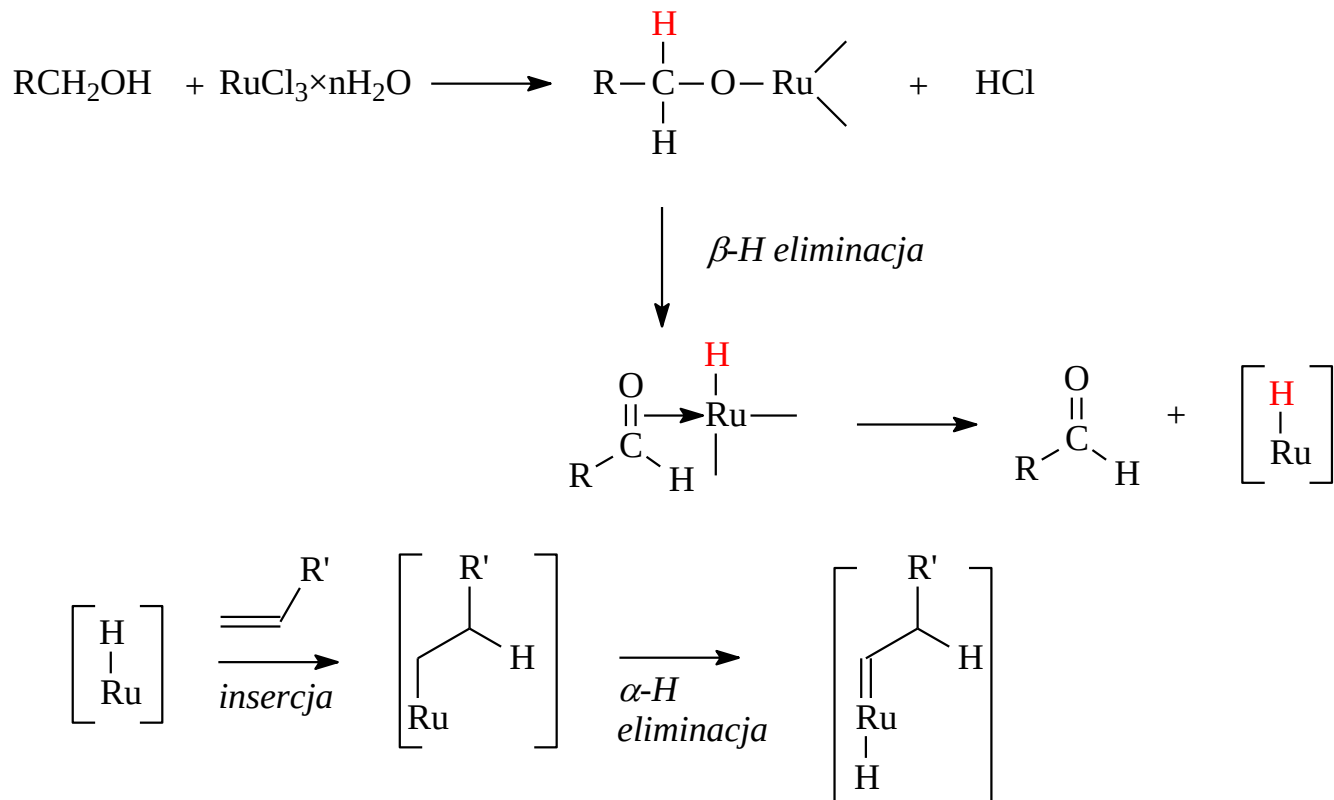


wyniki badań kinetycznych wskazują, że przeważa mechanizm dysocjacyjny

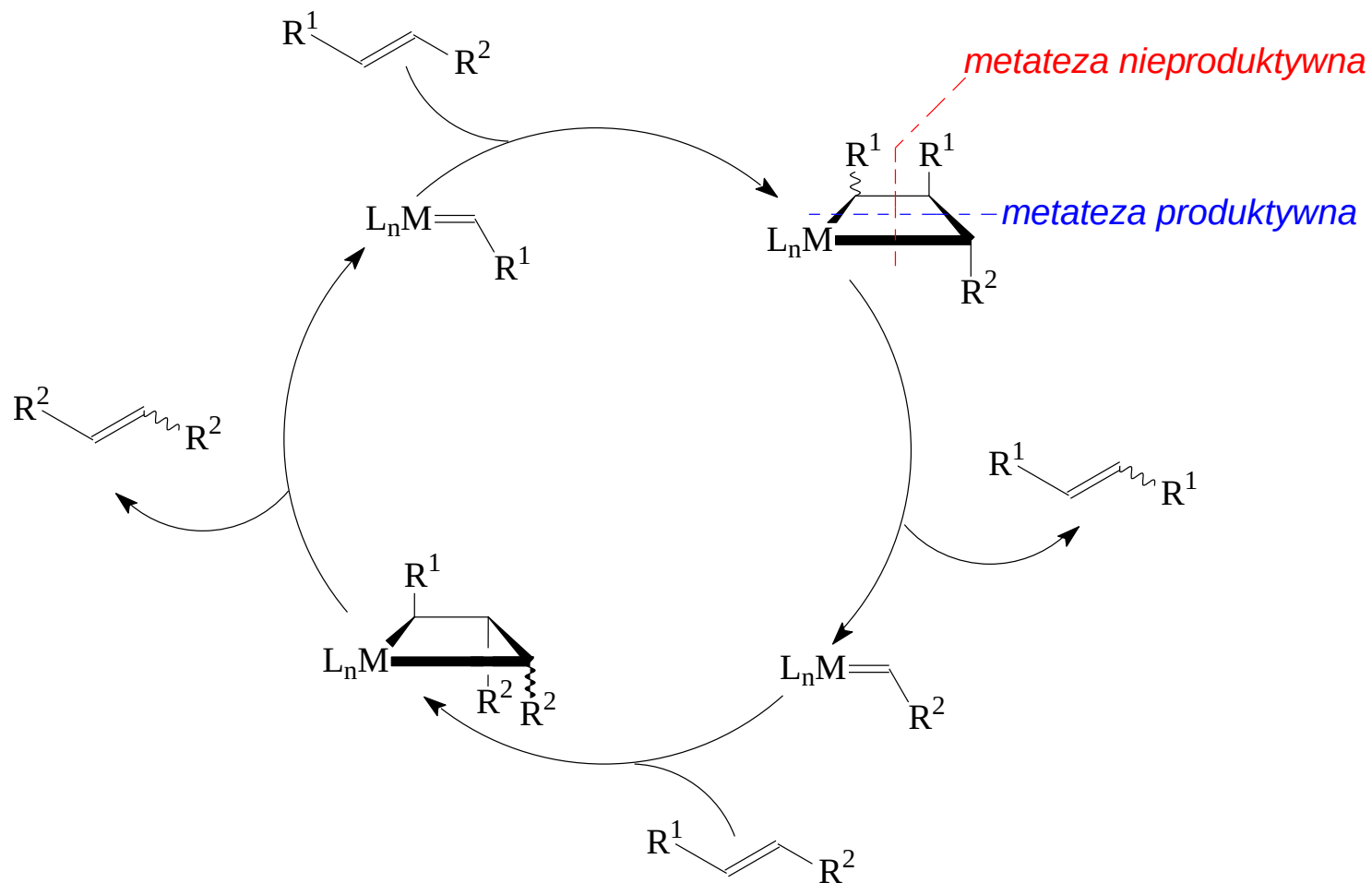
Jak kompleksy karbenowe powstają z nieorganicznych związków metali?



Jak kompleksy karbenowe powstają z nieorganicznych związków metali?



Mechanizm metatezy - podsumowanie



Podsumowanie

- Metateza olefin jest katalizowana przez karbenowe kompleksy metali przejściowych $[L_nM=CR^1R^2]$
- Znane są heterogeniczne i homogeniczne katalizatory metatezy, nie wszystkie katalizatory są aktywne we wszystkich typach reakcji metatezy
- Najważniejsze pierwiastki, które tworzą kompleksy aktywne w metatezie olefin to Mo, W, Re, i Ru
- Wszystkie typy metatezy olefin zachodzą według tego samego mechanizmu; kluczowym etapem pośrednim reakcji jest metalacyklobutan, który tworzą *trzy atomy C i jeden atom metalu przejściowego*

METATHESIS CATALYST SHOWDOWN

PATENT FIGHT: Nobel Prize-winning technology is at the center of messy infringement case

A PATENT DISPUTE playing out in a U.S. court pits the discovery of 2005 Nobel Prize winner Robert H. Grubbs of Caltech and coworkers against a prominent chemical firm and Technical University of Munich President and inorganic chemist Wolfgang A. Herrmann and associates. The fight is over ruthenium-

based olefin metathesis patents used to make hundreds of millions of dollars' worth of plastics, specialty chemicals, and pharmaceutical intermediates each year.

The intellectual property challenges came to light after a ruling by the U.S. Federal Court for the District of Delaware at the end of September—but revealed only late last month—in which Evonik Industries, the owner of Herrmann's patents, won a victory on the interpretation of its claims.

Grubbs, along with Yves Chauvin of the French Petroleum Institute, and

Elevance's 400 million-lb-per-year specialty chemical facility in Gresik, Indonesia.

Richard R. Schrock of MIT, shared the 2005 Nobel Prize in Chemistry for their role in the discovery of olefin metathesis. Olefin metathesis is a reaction that promotes the formation of carbon-carbon double bonds—allowing clean, inexpensive, and efficient production of chemicals and materials.

The dispute began in 2009 when Evonik sued Materia, which had licensed Grubbs's olefin metathesis patents, for violating a Herrmann patent. Evonik filed a second patent violation suit against Materia in 2010 for infringing yet another Herrmann patent. Materia disputed Evonik's claims and also charged that Evonik had infringed on patents owned by Materia.

Both of Evonik's suits against Materia center on Herrmann's patents describing the composition of a catalyst consisting of an alkylidene ruthenium complex coordinated with an N-heterocyclic carbene ligand. Evonik is seeking unspecified damages and an order enjoining Materia from infringing the Herrmann patents.

At the heart of Evonik's arguments, according to court documents, is that Herrmann filed his patents in Germany in April 1998, ahead of Grubbs's patents that were filed in 2000 and 2001. However, the U.S. Patent & Trademark Office issued the Grubbs patents first because Herrmann's patents were not filed in the U.S. until 2002 and 2003. Regardless, Evonik's lawyers say that Herrmann is the first inventor and is entitled to the U.S. patents.

Mixed up in the lawsuits is Elevance Renewable Sciences, a company founded by agricultural products firm Cargill and Materia in 2008 and which makes specialty chemicals from plant-based oils via olefin metathesis. Evonik sought to prevent Elevance from using in its chemical plants catalysts that are based on Herrmann's two metathesis patents.

Playing it safe, Elevance licensed Evonik's disputed patents in July 2010, noted Andrew Shafer, the firm's executive vice president. The firm continues to license metathesis catalysts from Materia and others. Other companies licensing Materia's patents include Larxess, which uses them for specialty materials, and BASF, which uses them for specialty chemicals.

Materia may still prevail over Evonik. In December 2012, the European Patent Office revoked one of the Herrmann patents involved in the U.S. case after Materia challenged it. Evonik has not responded to a C&EN request for comment on the European dispute.

If Materia loses the suit, its licensees have other options. "There are many different types of ruthenium catalysts," says a consultant who requested anonymity so as not to jeopardize his business relationships with both companies.—MARC REISCH

ANATOMY OF A CONFLICT

1992 Robert H. Grubbs ► synthesizes first well-defined ruthenium-based metathesis catalyst.

2001 Materia licenses Grubbs's olefin metathesis patent estate from Caltech.

2003 Materia and Cargill jointly work on transforming vegetable oils into chemicals using Grubbs catalysts. In 2008, they form Elevance to commercialize the work.

2005 Grubbs shares the Nobel Prize with Yves Chauvin and Richard R. Schrock for the development of olefin metathesis in organic synthesis.

2008 Wolfgang A. Herrmann ► is awarded first of two U.S. patents for certain ruthenium-containing catalysts. Both patents are assigned to Evonik.

2009 Evonik first sues Materia in U.S. federal court for infringing Herrmann's patents and asserts priority over the Grubbs patents.

2013 Elevance opens chemical plant in Indonesia based on Grubbs catalysts. ►

2013 Court accepts Evonik's broad patent claim interpretations; Evonik seeks judgment overruling the two Grubbs patents.



„Materia loses metathesis patent case”

Firma *Materia* (założona między innymi przez R. H. Grubbsa), zgodnie z wyrokiem sądu federalnego w USA, ma zapłacić firmie *Evonik Industries* (kupiła prawa do katalizatorów od niemieckiego chemika W. A. Herrmanna) tantiemy w wysokości ponad 1.5 miliona \$ w sporze o własność patentów obejmujących rutenowe katalizatory metatezy. Według *Materia* „sprawa nie jest skończona”. Według prof. R.H. Grubbsa spór nie dotyczy nauki, a jest przykładem „gnębienia” małej firmy przez dużą firmę (*Chemical & Engineering News*, 6 luty 2017, str. 10).

Ostatecznie firma *Materia* kupiła licencję od *Evonik Industries* na katalizatory *Grubbsa* (październik 2017), a w 2018 sprzedała swój dział katalizatorów metatezy firmie Umicore.