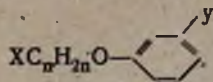


А. А. Ароян

Хлорметилирование метиловых эфиров некоторых *п*-алкоксибензойных кислот

Исследования, проведенные по хлорметилированию фениловых эфиров и их производных, содержащих различные радикалы как в алифатической, так и в ароматической части:



выявили некоторые закономерности этой реакции. Было установлено, что увеличение алкильного радикала ($X=H$; $Y=H$, 2- CH_3 , 4- CH_3) затрудняет хлорметилирование [1]. Введение алкоксильного радикала в алифатическую цепь ($X=RO$) в некоторой степени облегчает реакцию, тогда как введение галоида ($X=Cl$, Br) значительно затрудняет ее [2]. Некоторое затруднение в проведении этой реакции наблюдается также при наличии метильных групп в положениях 2 или 4 бензольного кольца ($X=H$; $Y=2$ и 4- CH_3).

Исходя из этих данных, представлялось интересным исследовать реакцию хлорметилирования таких эфиров фенола, которые в ароматической части содержат карбоксильную группу.

В качестве объекта исследования нами были выбраны эфиры *п*-алкоксибензойных кислот. Эти исследования дали бы возможность, помимо выявления некоторых закономерностей реакции хлорметилирования, разработать метод получения ряда соединений, представляющих интерес как для органического синтеза, так и для получения биологически активных веществ [3].

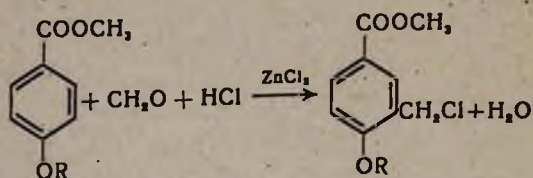
Известно, что бензойная кислота хлорметилируется значительно труднее, чем бензол и алкоксибензолы. Удовлетворительные результаты получаются при проведении реакции с хлорметиловым эфиром в среде смеси серной кислоты и 24%-ного олеума [4]. Это свидетельствует о том, что карбоксильная группа значительно затрудняет хлорметилирование.

По хлорметилированию эфиров *п*-алкоксибензойных кислот в литературе мы не нашли других данных, кроме одного патента [5], в котором указывается о хлорметилировании анисовой кислоты и ее этилового эфира действием формалина и соляной кислоты, однако без подробных данных об условиях проведения реакции.

Сопоставляя наши и литературные данные по хлорметилированию различных фениловых эфиров и бензойной кислоты, можно было полагать, что благодаря наличию алкоксильной группы хлорметилиро-

вание эфиров *п*-алкоксибензойных кислот будет протекать легче хлорметилирования бензойной кислоты, но труднее, чем эфиров фенола. Поэтому первоначальные опыты мы проводили в условиях, описанных нами ранее [1] для высших алкоксибензолов, т. е. в среде бензола действием хлористого водорода и большого избытка формалина. Однако, как показали наши опыты с метиловыми эфирами *п*-метокси- и *п*-изобутоксibenзойных кислот, в указанных условиях получают только следы соответствующих хлорметилпроизводных.

В дальнейшем хлорметилирование нами было проведено в более жестких условиях — в среде хлороформа действием параформальдегида и хлористого водорода в присутствии безводного хлористого цинка в качестве катализатора:



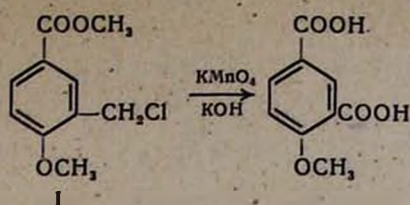
где $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{изо-}\text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{изо-}\text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{изо-}\text{C}_5\text{H}_{11}$

При этом соответствующие хлорметилпроизводные эфиров *п*-алкоксибензойных кислот получены с выходами порядка 79—81%. Интересно отметить, что, несмотря на изменение величины алкоксильных групп, выходы продуктов реакции почти одинаковы. Это означает, что, в отличие от простых фениловых эфиров, увеличение алкильного радикала в этом ряду заметным образом не влияет на реакционную способность ароматического ядра, что, несомненно, является результатом наличия карбметоксильной группы.

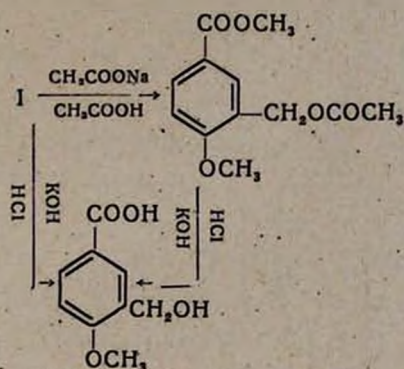
Было интересно проверить возможность хлорэтилирования эфиров 4-алкоксибензойных кислот. Однако попытка получения α -хлорэтильных производных действием ацетальдегида и хлористого водорода в присутствии хлористого цинка в условиях, применяемых для эфиров фуран-2-карбоновой кислоты [6], не дала положительных результатов. Безрезультатными оказались также попытки бисхлорметилирования метилового эфира анисовой кислоты действием трехкратного избытка параформальдегида и хлористого водорода при комнатной температуре в присутствии безводного хлористого цинка.

Для установления положения хлорметильной группы в полученных соединениях с метиловым эфиром хлорметиланисовой кислоты были проведены следующие реакции:

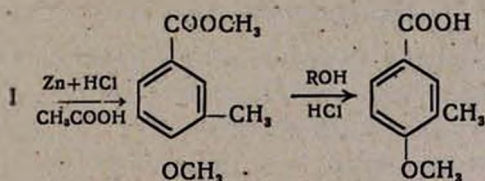
а) Окислением перманганатом калия в щелочной среде была получена 4-метоксиизофталевая кислота:



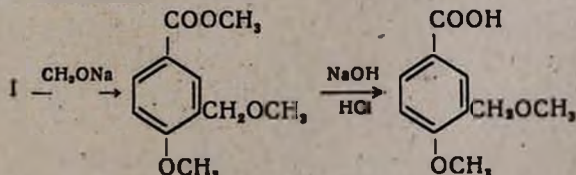
б) Омыление водным раствором едкого кали приводит к 4-метокси-3-оксиметилбензойной кислоте. Та же кислота получается и гидролизом метилового эфира 4 метокси-3-ацетоксиметилбензойной кислоты:



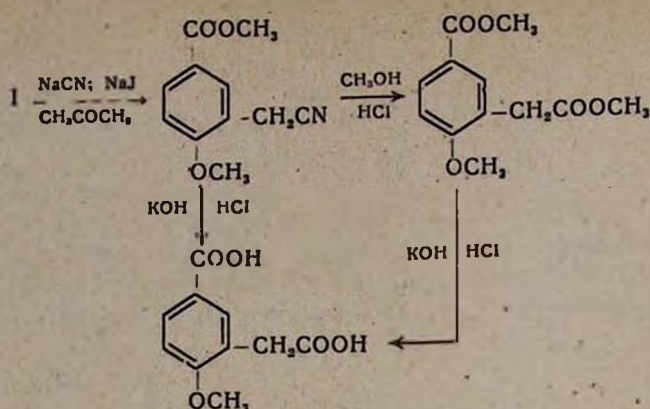
в) Восстановлением цинковой пылью и хлористым водородом в среде ледяной уксусной кислоты и последующим омылением получается 4-метокси-3-метилбензойная кислота:



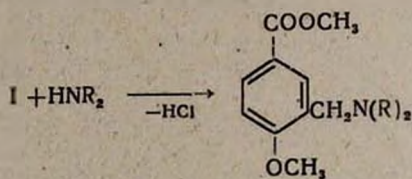
Эфиры 4-алкокси-3-хлорметилбензойных кислот являются хорошими исходными продуктами для многочисленных синтезов. Поэтому помимо вышеуказанных реакций метиловый эфир 4-метокси-3-хлорметилбензойной кислоты мы использовали для синтеза ряда других соединений. В частности были синтезированы 4-метокси-3-метокси-метилбензойная кислота:



и 4-метокси-3-карбоксиметилбензойная кислота:



Взаимодействием того же эфира (I) с некоторыми вторичными аминами синтезированы соответствующие аминопроизводные:



где $\text{R}=\text{CH}_3$; C_2H_5 ; $\text{N(R)}_2=1$ -пиперидил; 4-морфолил

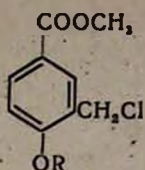
Для испытания биологических свойств получены хлоридраты, йодметилаты и йодэтилаты этих аминоксоединений.

Экспериментальная часть

Метилловые эфиры 4-алкокси-3-хлорметилбензойных кислот. Через смесь 0,2 моля метилового эфира 4-алкоксибензойной кислоты, 7,5 г (0,25 моля) параформальдегида, 10 г безводного хлористого цинка и 100 мл абсолютного хлороформа при энергичном перемешивании пропускают быстрый ток сухого хлористого водорода. При этом температура реакционной смеси повышается до $30-35^\circ$ и параформальдегид постепенно переходит в раствор. После насыщения, на что требуется около 30 минут, реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 2—2,5 часа; затем содержимое колбы три раза промывают ледяной водой, высушивают над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Полученные продукты можно перекристаллизовывать из абсолютного метанола. Выходы, данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы приведены в таблице 1.

Окисление метилового эфира 4-метокси-3-хлорметилбензойной кислоты. В колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 5,35 г (0,025 моля) метилового эфира 4-метокси-3-хлорметилбензойной кислоты и 5,6 г (0,1 моля) едкого кали в 75 мл воды. При перемешивании нагревают реакционную смесь на водяной

Таблица 1



R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Т. пл. в °С*	d_4^{20}	n_D^{20}	n_D		Анализ Cl в %	
						найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	78,5	152—153/2	92—93	—	—	—	—	16,35	16,52
C ₂ H ₅	79,6	148—149/1	74—75	—	—	—	—	15,28	15,50
C ₃ H ₇	81,8	154—155/1	43—44	—	—	—	—	14,58	14,61
изо-C ₃ H ₇	81,5	155—156/1,5	44—45	—	—	—	—	14,39	14,61
C ₄ H ₉	81,5	162—164/2	27—28	1,1366	1,5295	69,70	66,80	13,56	13,81
изо-C ₄ H ₉	78,0	170—171/3	33—34	1,1318	1,5250	69,50	66,80	13,57	13,81
C ₅ H ₁₁	80,8	166—168/2	30—31	1,1094	1,5244	74,70	71,41	12,75	13,09
изо-C ₅ H ₁₁	81,5	169—171/2,5	26—27	1,1071	1,5250	74,95	71,41	12,82	13,09

* Приведены т. пл. перекристаллизованных из метанола продуктов

бане в течение 0,5 часа, затем маленькими порциями в течение 2-х часов вносят 10,5 г тонкоизмельченного перманганата калия и продолжают нагревание и перемешивание еще 5—6 часов. По охлаждении фильтруют; к фильтрату приливают 20%-ной соляной кислоты до кислой реакции на конго и отсасывают выпавшие кристаллы. 4-Метоксиизофталевая кислота после перекристаллизации из ледяной уксусной кислоты плавится при 270—271° (по литературным данным [1], 272—273°). Выход 28 г (57,1%).

Найдено %: С 55,21; Н 4,15

C₉H₈O₅. Вычислено %: С 55,01; Н 4,08.

Метилловый эфир 4-метокси-3-ацетоксиметилбензойной кислоты. Смесь 10,7 г (0,05 моля) метилового эфира 4-метокси-3-хлорметилбензойной кислоты, 6,15 г (0,075 моля) безводного уксуснокислого натрия и 50 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании нагревают в течение 10—12 часов так, чтобы содержимое колбы интенсивно кипело. После охлаждения смесь вливают в 150 мл воды со льдом. Полученные кристаллы отсасывают, промывают водой и перекристаллизовывают из метанола. Выход 9,8 г (82,2%), т. пл. 86—87°.

Найдено %: С 60,32; Н 6,15

C₁₃H₁₄O₅. Вычислено %: С 60,50; Н 5,92.

4-Метокси-3-оксиметилбензойная кислота. А. Смесь 5,95 г (0,025 моля) метилового эфира 4-метокси-3-ацетоксиметилбензойной кислоты и раствора 5,6 г (0,1 моля) едкого кали в 30 мл воды при Известия XV. 2—4

перемешивании нагревают на водяной бане в течение 4—5 часов. По охлаждении фильтруют и приливают 20%-ную соляную кислоту до кислой реакции на конго. Выпавшую кислоту отсасывают и перекристаллизовывают из метанола. Выход 4,2 г (92,3%), т. пл. 217—218° (по литературным данным [7], 218°).

Б. Смесь 5,35 г (0,025 моля) метилового эфира 4-метокси-3-хлорметилбензойной кислоты и раствора 5,6 г (0,1 моля) едкого кали в 30 мл воды при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 4—5 часов. По охлаждении фильтруют и подкисляют до кислой реакции на конго. Выделившуюся кислоту отсасывают и перекристаллизовывают из метанола. Выход 4,3 г (94,5%), т. пл. 217—218°. Температура плавления смеси кислот, полученных способами А и Б, не дает депрессии.

Найдено %: С 59,28; Н 5,55

$C_9H_{10}O_4$. Вычислено %: С 59,34; Н 5,53.

Метилловый эфир 4-метокси-3-метоксиметилбензойной кислоты. К раствору метилата натрия, полученному из 1,15 г (0,05 г-ат.) металлического натрия в 30 мл абсолютного метанола, при перемешивании вносят 10,7 г (0,05 моля) метилового эфира 4-метокси-3-хлорметилбензойной кислоты. Смесь перемешивают, нагревая на водяной бане в течение 3—4 часов, и отгоняют растворитель. К остатку приливают 50 мл воды и отсасывают полученные кристаллы. Продукт реакции можно экстрагировать эфиром и перегнать в вакууме. Т. кип. 144—145°/3 мм, выход 8,6 г (81,9%). Перекристаллизованный из метанола продукт плавится при 80—81°.

Найдено %: С 63,11; Н 6,97

$C_{11}H_{14}O_4$. Вычислено %: С 62,84; Н 6,71.

4-Метокси-3-метоксиметилбензойная кислота. Смесь 5,02 г (0,025 моля) метилового эфира 4-метокси-3-метоксиметилбензойной кислоты и раствора 2,8 г (0,05 моля) едкого кали в 20 мл воды при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 4—5 часов. По охлаждении фильтруют и подкисляют 20%-ной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Полученные кристаллы отсасывают и перекристаллизовывают из метанола. Выход 4,4 г (89,8%), т. пл. 179°. По литературным данным [7], 178°.

Найдено %: С 61,42; Н 6,25

$C_{10}H_{12}O_4$. Вычислено %: С 61,22; Н 6,16.

Метилловый эфир 4-метокси-3-метилбензойной кислоты. В колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником с газоотводной трубкой, термометром и стеклянной трубкой для ввода хлористого водорода, помещают 10,7 г (0,05 моля) метилового эфира 4-метокси-3-хлорметилбензойной кислоты и 50 мл ледяной уксусной кислоты. При энергичном перемешивании в течение 10—15 минут небольшими порциями вносят 9,8 г (0,15 г-ат.) цинковой пыли. Затем

пропускают ток сухого хлористого водорода с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 55—65°. После насыщения нагревают на водяной бане в течение 15—20 минут и по охлаждении вливают в 100 мл воды со льдом. Полученные кристаллы отсасывают и перекристаллизовывают из метанола. Выход 8,2 г (90,0%), т. пл. 67—68°. По литературным данным [8], 67—68°.

Найдено %: С 66,53; Н 6,80
 $C_{10}H_{12}O_3$. Вычислено %: С 66,65; Н 6,71.

4-Метокси-3-метилбензойная кислота. 4,5 г (0,025 моля) метилового эфира 4-метокси-3-метилбензойной кислоты омылялись раствором 2,8 г (0,05 моля) едкого кали в 20 мл воды, как описано выше. Выход 4,0 г (95,2%), т. пл. 196—197°. По литературным данным [8], 196—197°.

Найдено %: С 65,06; Н 6,08
 $C_9H_{10}O_3$. Вычислено %: С 65,05; Н 6,09.

Метилловый эфир 4-метокси-3-цианометилбензойной кислоты. Смесь 10,7 г (0,05 моля) метилового эфира 4-метокси-3-хлорметилбензойной кислоты, 3,92 г (0,08 моля) цианистого натрия, 0,5 г йодистого натрия и 50 мл абсолютного ацетона при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 15—16 часов; затем отгоняют растворитель, приливают 50 мл воды. Полученные кристаллы отсасывают, промывают водой и перекристаллизовывают из метанола. Выход 8,2 г (80,0%), т. пл. 103—104°.

Найдено %: N 6,51
 $C_{11}H_{11}NO_3$. Вычислено %: N 6,82.

Диметилловый эфир 4-метокси-3-карбоксиметилбензойной кислоты. Смесь 4,0 г (0,02 моля) метилового эфира 4-метокси-3-цианометилбензойной кислоты и 40 мл абсолютного метанола насыщают хлористым водородом и нагревают с обратным холодильником в течение 8—10 часов, затем отгоняют метанол, к остатку приливают 30 мл воды и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Продукт реакции перегоняется при 170—180 /2 мм, выход 3,5 г (73,5%). Перекристаллизованный из метанола продукт плавится при 56—57°.

Найдено %: С 60,32; Н 6,11
 $C_{12}H_{14}O_3$. Вычислено %: С 60,49; Н 5,92.

4-Метокси-3-карбоксиметилбензойная кислота. А. Смесь 3,0 г (0,015 моля) метилового эфира 4-метокси-3-цианометилбензойной кислоты и раствора 3 г едкого кали в 30 мл воды при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 10—12 часов; затем фильтруют

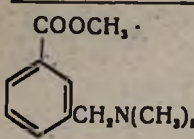
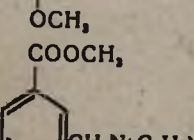
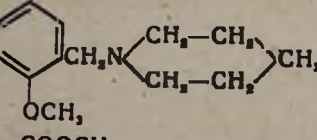
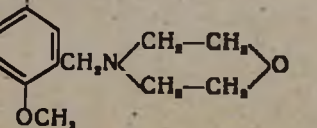
Структурная формула	Выход в %	Т. кип. в °C/мм	Т. пл. в °C	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D	
						найдено	вычислено
	78,5	143—144/2,5	—	1,0971	1,5295	62,81	61,25
	81,2	160—162/4	—	1,0643	1,5250	72,36	70,49
	80,5	180—181/3	54—55	—	—	—	—
	79,2	175—176/1	66—67	—	—	—	—

Таблица 2

А н а л и з в ‰						Т. пл. солей в °С		
С		Н		N		- хлор- гидраты	Йодмети- лаги	Йод- этилаты
найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено			
64,68	64,55	7,77	7,67	6,35	6,27	195—196	199—200	170—171
67,18	66,91	8,67	8,42	5,82	5,57	162—163	198—199	187—188
68,63	68,41	8,15	8,04	5,41	5,32	183—184	175—176	—
63,51	63,38	7,32	7,22	5,38	5,28	226—227	211—213	—

и подкисляют соляной кислотой, полученные кристаллы отсасывают и перекристаллизовывают из ледяной уксусной кислоты. Выход 2,1 г (69,8%).

Б. 2,38 г (0,01 моля) диметилового эфира 4-метокси-3-карбоксиметилбензойной кислоты омылялись раствором 2,8 г (0,05 моля) едкого кали в 25 мл воды, как описано выше. Выход 1,85 г (88/1%). Перекристаллизованный из ледяной уксусной кислоты продукт плавится при 258—259°. Температура плавления смеси кислот, полученных способами А и Б, не дает депрессии.

По литературным данным [9], 4-метокси-3-карбоксиметилбензойная кислота плавится при 259°.

Найдено %: С 57,03; Н 4,83

$C_{10}H_{10}O_6$. Вычислено %: С 57,14; Н 4,79.

Конденсация метилового эфира 4-метокси-3-хлорметилбензойной кислоты с вторичными аминами. Смесь 10,7 г (0,05 моля) метилового эфира 4-метокси-3-хлорметилбензойной кислоты и 0,11 моля вторичного амина, растворенного в 40 мл абсолютного бензола, нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 10—12 часов (в случае диметиламина нагревание проводится в запаянной трубке). Затем обрабатывают охлажденной 10%-ной соляной кислотой до кислой реакции на конго, отделяют бензол, водный слой насыщают углекислым калием, приливают несколько мл 20%-ного раствора едкого натра и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают над сернистым натрием и после отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Выходы и некоторые физико-химические константы полученных соединений приведены в таблице 2.

В ы в о д ы

1. Исследована реакция хлорметилирования метиловых эфиров 4-алкоксибензойных кислот. Установлено, что эти соединения хлорметилируются значительно легче, чем бензойная кислота, но труднее, чем соответствующие фениловые эфиры, причем, в отличие от последних, увеличение алкильного радикала в этом ряду заметным образом не отражается на легкости проведения реакции. Разработан метод получения соответствующих 3-хлорметилпроизводных с 79—81%-ными выходами.

2. На примере метилового эфира 3-хлорметиланисовой кислоты разработаны методы получения ряда малодоступных соединений, представляющих интерес в качестве исходных продуктов для синтеза биологически активных веществ.

2. Ա. Հատում

ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՎԱԿՕՔՍԻԲԵՆԶՈՅԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ՄԵՔԻԼԷՍՔԵՐՆԵՐԻ
ՔԼՈՐՄԵՔԻԼՈՒՄԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ֆենոլի եթերների և նրանց մի շարք ածանցյալների քլորման ռեակցիայի ուսումնասիրության շնորհիվ բացահայտված էին այդ ռեակցիայի մի շարք օրինաչափություններ: Ցույց էր տրված, որ ալկիլային խմբի մեծացման հետ մեկտեղ դժվարանում է նրանց քլորման ժամկետը, ալկոքսի ադիկայի ներկայությունը ալիֆատիկ մասում որոշ չափով հեշտացնում է, իսկ հալոգենի ներկայությունը դժվարացնում է քլորման ժամկետը: Քլորման ռեակցիան մասամբ դժվարանում է բենզոլային օղակի 2 և 4 տեղերում մեթիլ խմբերի առկայության դեպքում ևս:

Հետաքրքիր էր ուսումնասիրել ֆենոլի ալկիլիսի եթերների քլորման ժամկետը որոնք արոմատիկ օղակում ունեն կարգօքսիլ խումբ: Իբրև հետազոտության օբյեկտ մենք ընտրեցինք ալկոքսիբենզոլաթթուների մեթիլէսթերները:

Այդ հնարավորություն կտար բացահայտել քլորման ռեակցիայի որոշ նոր օրինաչափություններ և մշակել մի շարք միացությունների ստացման մեթոդներ, որոնք իբրև ելանյութեր հետաքրքրություն են ներկայացնում օրգանական սինթեզում:

Կարելի է ենթադրել, որ ալկոքսի խմբի ներկայության շնորհիվ ալկոքսիբենզոլաթթուների էսթերների քլորման ժամկետը բենզոլաթթվի համեմատությամբ ավելի հեշտ կընթանա: Այդ պատճառով մենք փորձեցինք նրանց քլորման ժամկետը իրականացնել մեծ ալկիլ ռադիկալ ունեցող ֆենոլի եթերների համար նկարագրված պայմաններում՝ բենզոլի միջավայրում քլորաջրածնի և ֆորմալինի ազդեցությամբ: Պարզվեց, որ այդ պայմաններում ստացվում են համապատասխան քլորման ժամկետների միայն հետքեր: Սակայն մեզ հաջողվեց այդ էսթերները 80—82⁰/₁₀ ելքերով քլորման ժամկետի խիստ պայմաններում իբրև կատալիզատոր օգտագործելով անջուր ցինկի քլորիդ քլորոֆորմի միջավայրում, քլորաջրածնի և պարաֆորմալդեհիդի ազդեցությամբ:

Հետաքրքիր է նշել, որ ռեակցիայի պրոդուկտների ելքերը օգտագործված բոլոր էսթերների համար համարյա միևնույնն են: Այդ նշանակում է, որ ի տարբերություն ֆենոլի ալկիլ եթերներից, այս շարքում ալկիլ ռադիկալի մեծացումը նշանակալից չափով չի ազդում արոմատիկ օղակի ռեակցիոն ունակության վրա: Այդ, անշուշտ, կարճաթուրք խմբի ներկայության հետևանքն է:

Ստացված միացությունների մեջ քլորման ժամկետը որոշելու նպատակով անիսաթթվի մեթիլէսթերից ստացված պրոդուկտը օքսիդացրել ենք մինչև 4-մեթոքսիդոֆեալաթթու, հիդրոլիզել մինչև 4-մեթոքսի 3-հիդրօքսիմեթիլբենզոլաթթու և վերականգնել մինչև 4-մեթոքսի-3-մեթիլբենզոլաթթու:

Ենթելով 3-քլորման ժամկետի մեթիլէսթերից, մշակել ենք մի շարք դժվարամատչելի միացությունների ստացման մեթոդներ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Научные тр. ЕГУ (хим. серия) 38, 21 (1952); Изв. АН АрмССР, ХН 8, 29 (1955); А. А. Ароян, С. Г. Титанян, Г. А. Арзоян, Научные тр. ЕГУ (хим. серия) 53, 45 (1956).
2. А. А. Ароян, Научные тр. ЕГУ (хим. серия) 44, 55 (1954); А. А. Ароян, С. Г. Титанян, Изв. АН АрмССР, ХН 10, 283 (1957); А. А. Ароян, С. Г. Титанян, М. Г. Геворкян, Научные тр. ЕГУ (хим. серия) 53, 53 (1956).
3. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Ганглерон и опыт его клинического применения. Ереван, АН АрмССР, 1959, 13; А. Л. Мнджоян, Л. В. Гюльбудагян, Изв. АН АрмССР, ХН 9, 37 (1956).
4. Пат. ФРГ 951,927 (1956) [С. А. 53, 21616 (1959)].
5. Германский пат. 113,723 (1900) [С. 1900 II, 796].
6. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, ДАН АрмССР 25, 276 (1957).
7. В. Reichert, Arzneimittel Forsch. 2, 375 (1952) [С. А. 47, 6973 (1953)].
8. M. S. Carpenter, W. M. Easter, J. Org. Chem. 20, 401 (1955).
9. R. Traus, Gazz. 81, 773 (1951) [С.А. 48, 8049 f (1952)].