

mittels wird der Rückstand in Chloroform gelöst. Im DC lassen sich 4 Reaktionsprodukte nachweisen, von denen eines denselben Rf-Wert wie das unter (1) isolierte Acetylandromedenol (IV) hat. Abtrennung von den Begleitstoffen erfolgt so im Laufmittelsystem Chloroform : Methanol 9 : 1. Die Acetylandromedenolschicht wird mit Hilfe der unter (1) gewonnenen Substanz lokalisiert, abgehoben und mit Methanol eluiert. Nach Filtration wird der Rückstand mit Chloroform behandelt. Man erhält ein weißes Produkt, das aus Essigester/Cyclohexan umkristallisiert wird. Schmp. 177—179°. Die Substanz stimmt in allen physikalischen Eigenschaften und in ihrem chromatographischen Verhalten mit dem unter (1) isolierten Acetylandromedenol (IV) überein.

4. Hydrolyse von $\Delta^{10(18)}$ -Acetylandromedenol (IV) zu Andromedenol (II)

25 mg Acetylandromedenol (IV) werden mit 0,13 g Natriumhydroxid in 1,5 ml Wasser und 0,3 ml Äthanol 7 Std. am Rückfluß gekocht und über den H⁺-Ionenaustauscher Amberlite IRC 50 gegeben. Anschließend wird die wäßrige Lösung mit Chloroform perforiert, das Chloroform abdestilliert und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert.

Schmp. 198—203° (Lit. Schmp. 199—203°).

Anschrift: Prof. Dr. F. Zymalkowski, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26.

[Ph 752]

J. Knabe, W. Krause und K. Sierocks

Dihydroisochinolin-Umlagerung

II. Mitt.: Über eine Nebenreaktion bei der Umlagerung tertiärer 1,2-Dihydroisochinoline

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes

(Eingegangen am 18. Juni 1969)

Bei der Behandlung tertiärer 1-Benzyl-1,2-dihydroisochinoline mit verdünnter Säure tritt als von der Umlagerung unabhängige Nebenreaktion Eliminierung des C-1-Substituenten unter Aromatisierung des Heterozyklus ein. Der C-1-Substituent wird als Anion eliminiert, die Eliminierung erfolgt wahrscheinlich aus der Enamin-Form.

Dihydroisoquinoline-Rearrangement

On treatment of 1-benzyl-1,2-dihydroisoquinolines with dilute acid elimination of the C-1-substituent as anion occurs besides the rearrangement. The elimination probably takes place from the enamine-form, giving the isoquinolinium-salt.

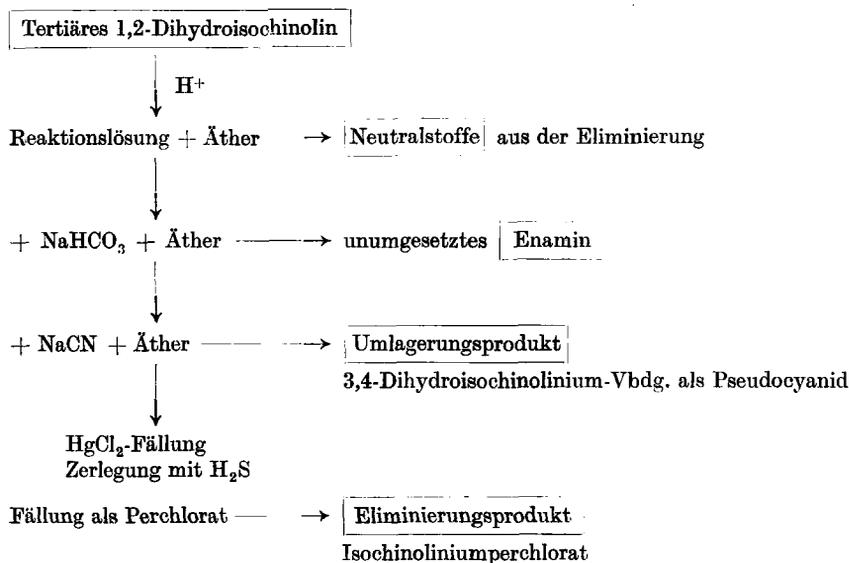
In der vorhergehenden Mitteilung dieser Reihe¹⁾ wurde über die Umlagerung von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(4-brombenzyl)-1,2-dihydroisochinolin (I), 2-Methyl-1-(4-nitrobenzyl)-1,2-dihydroisochinolin (II) und der entsprechenden 1-(2-Nitrobenzyl)-verbindung (III) mit verdünnter Salzsäure berichtet. Dabei fiel auf, daß

1) 10. Mitt.: J. Knabe und K. Sierocks, Arch. Pharmaz. 303, 77 (1970).

in allen drei Fällen außer dem Umlagerungsprodukt noch ein anderes Isochinolin-derivat entstanden war, das sich nach Abtrennung des Umlagerungsproduktes in der Mutterlauge befand¹⁾; dem UV-Spektrum der Mutterlauge nach mußte es sich bei der fraglichen Verbindung um ein Isochinoliniumsalz handeln. Das übliche Aufarbeitungsschema²⁾ wurde daraufhin wie folgt abgeändert:

Tabelle 1

Aufarbeitung der sauren Umlagerungslösung

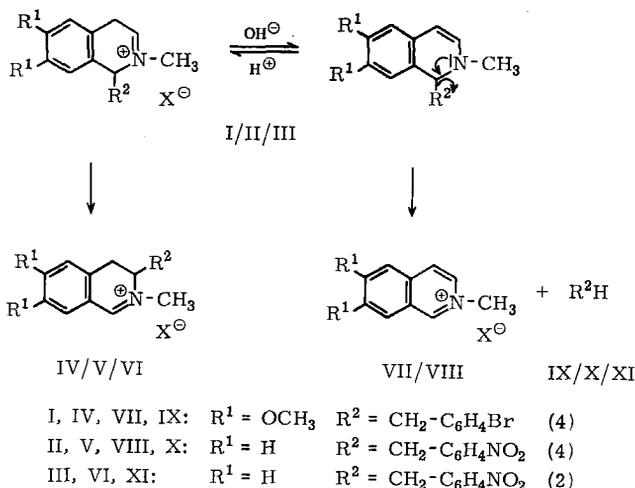


Auf diese Weise konnte bei der Behandlung von I mit 0,5 n HCl neben dem Umlagerungsprodukt IV, das in 50proz. Ausbeute anfiel, in einer Ausbeute von 20% das Isochinoliniumsalz VII als Perchlorat isoliert werden. VII-Perchlorat stimmt in allen Eigenschaften mit authentischem 6,7-Dimethoxy-2-methyl-isochinolinium-perchlorat überein.

Analog war aus II bzw. III neben dem Umlagerungsprodukt V bzw. VI 2-Methylisochinolinium-perchlorat VIII entstanden, und als Neutralstoffe konnten 4-Nitrotoluol (X) bzw. 2-Nitrotoluol (XI) isoliert und dc identifiziert werden.

Es tritt demnach neben der Umlagerung Eliminierung des C-1-Substituenten unter Aromatisierung des Heterozyklus ein wie das Formelschema zeigt. Der C-1-Substituent wird als Anion eliminiert, das sich durch Aufnahme eines Protons

²⁾ J. Knabe und J. Kubitz, Arch. Pharmaz. 297, 129 (1964).



stabilisiert. Die Überprüfung der Umlagerung von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-benzyl-1,2-dihydroisochinolin (XII) ergab, daß auch hierbei in geringem Umfange Eliminierung erfolgt. Eine Übersicht über die Mengenverhältnisse der Reaktionsprodukte gibt Tab. 2.

Tabelle 2

Reaktionsprodukte der Dihydroisochinoline I, II, III, XII mit verd. Säure

1,2-Dihydroisochinolin	Unumgesetztes Enamin	Umlagerungsprodukt	Eliminierungsprodukt
I	12%	46%	20%
II	20%	41%	24%
III	15%	41%	38%
XII	—	79%	10%

Die in Tab. 2 zusammengefaßten Ergebnisse zeigen, daß bei Einführung von elektronenziehenden Substituenten in den Benzylrest die Umlagerungsquote gegenüber der unsubstituierten Verbindung XII deutlich abnimmt. Gleichzeitig steigt die Menge an Eliminierungsprodukt an, was offensichtlich darauf zurückzuführen ist, daß die Ablösung des C-1-Substituenten als Anion durch eine derartige Substitution begünstigt wird. Die Zunahme der Eliminierungsrate beim Übergang von der 4-Nitrobenzyl- II zur 2-Nitrobenzylverbindung III zeigt, daß neben dem -M-Effekt der Nitrogruppe auch deren induktiver Effekt eine Rolle spielt.

Aus der Tatsache, daß der C-1-Substituent als Anion eliminiert wird, läßt sich allerdings nicht ohne weiteres schließen, daß auch die Umlagerung über ein Benzyl-Anion erfolgt. Dieser Schluß wäre nur dann berechtigt, wenn es sich bei der Eliminierungsreaktion um eine Ausweichreaktion handelt, die deswegen eintritt, weil

der ausgetretene Rest das C-3 nicht „findet“. Zur Überprüfung dieser Frage wurden die 3-substituierten 1-Benzyl-1,2-dihydroisochinoline XIII–XV synthetisiert und den Bedingungen der Umlagerung unterworfen. Es war dabei zu erwarten, daß die Umlagerung infolge Abschirmung der 3-Stellung deutlich erschwert sei, und daß die Eliminierungsreaktion dadurch in den Vordergrund treten würde, wenn es sich dabei um eine „abgebrochene“ Umlagerung handelte. Dies ist jedoch nicht der Fall. Die 3-substituierten Dihydroisochinoline XIII–XV erleiden mit Säure keine Umlagerung, und die Eliminierungsquote ist unter vergleichbaren Bedingungen eher geringer. Es wird vielmehr der größte Teil der eingesetzten 1,2-Dihydroisochinoline, die in diesem Falle auffallend stabil sind, bei der Aufarbeitung unverändert zurückgewonnen (Tab. 3). Daraus geht hervor, daß es sich bei der Eliminierungsreaktion um eine von der Umlagerung unabhängige Nebenreaktion handelt, aus deren Verlauf Rückschlüsse auf den Mechanismus der Dihydroisochinolin-Umlagerung nicht gezogen werden können. Als Neutralstoffe konnten bei der Umsetzung von XIV Toluol und von XV 4-Methoxytoluol gefaßt und ge identifiziert werden.

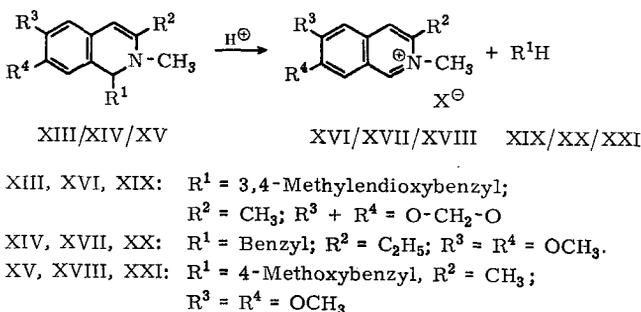


Tabelle 3

Reaktionsprodukte der Dihydroisochinoline XIII, XIV, XV mit verd. Säure

1,2-Dihydroisochinolin	Zurückgewonnenes Enamin	Eliminierung
XIII	95%	5%
XIV	85%	15%
XV	80%	10%

Eine Stütze für die Annahme, daß die Eliminierung aus der Enaminform heraus erfolgt, liefert folgender Befund: Wenn XIII statt mit $n \text{HCl}$ mit $n \text{CH}_3\text{COOH}$ umgesetzt wird, steigt die Eliminierungsquote auf 65% und nur 35% des eingesetzten Enamins werden zurückgewonnen. Eine Zunahme der Eliminierungs-

quote wurde bei Austausch der Salzsäure gegen Essigsäure auch bei der Umsetzung anderer 1,2-Dihydroisochinoline in unserem Arbeitskreis beobachtet³⁾.

Synthese der Dihydroisochinoline XIII–XV

XIII wurde durch Quaternisierung von Alteupaverin und anschließende LiAlH_4 -Reduktion hergestellt, XIV und XV durch LiAlH_4 -Reduktion der entsprechenden Isochinoliniumjodide; diese wurden aus den entsprechenden Nitroolefinen über die daraus mit LiAlH_4 erhältlichen Amine auf dem üblichen Weg durch Ringschluß der Säureamide nach *Bischler-Napieralski*, anschließende Aromatisierung mit Pd und folgende Quaternisierung gewonnen.

Wir danken dem Fonds der Chemie für die finanzielle Förderung unserer Arbeiten. Der Deutschen Hoffmann-La Roche AG, Grenzach/Baden, danken wir für die Überlassung von Homoveratrylamin; der E. Merck AG für Homoveratronitril und „Alteupaverin“.

W. K. und K. S. danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Stipendium.

Beschreibung der Versuche

1. Synthese von 6,7-Methylenedioxy-2,3-dimethyl-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-1,2-dihydroisochinolin (XIII) und Umsetzung mit verdünnten Säuren

7 g Alteupaverin [6,7-Methylenedioxy-3-methyl-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-isochinolin] wurden in 50 ml Nitromethan mit Methyljodid im Überschuß 4 Std. auf 80° erwärmt. Dabei schied sich das Alteupaverin-methojodid, Schmp. 265° (Zers.), ab. Ausbeute 10 g (99% d. Th.).

$\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 255 nm (log $\epsilon = 4,75$); 292 nm (3,91); 315 nm (4,02).

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{J}$ (463,3)	Ber.: C 51,85	H 3,92
	Gef.: C 51,8	H 4,36

N-Methyl-Alteupaverinium-perchlorat schmilzt nach Umkristallisation aus Methanol bei 285° (Zers.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{Cl}$ (435,8)	Ber.: C 55,12	H 4,16	N 3,21
	Gef.: C 55,3	H 4,18	N 3,3

5 g getrocknetes und gepulvertes Alteupaverin-methojodid wurden in 250 ml abs. Äther suspendiert und unter Rühren in kleinen Anteilen innerhalb 1 Std. mit 2 g LiAlH_4 versetzt. Anschließend kochte man 2 Std. unter Rückfluß und zersetzte mit Wasser. Es wurde von den Hydroxiden abgesaugt, diese mit Äther ausgekocht und die Ätherlösung auf 500 ml aufgefüllt. Davon benutzte man 50 ml zur gravimetrischen Gehaltsbestimmung. Ausbeute 3,4 g XIII = 93% d. Th. UV-Spektrum der Ätherlösung: λ max 295, 335 nm (1,2-Dihydroisochinolin).

Der Äther, der noch 3 g Base enthielt, wurde mit 150 ml n HCl versetzt und abdestilliert. Die saure Lösung erhitzte man 1 Std. auf dem Wasserbad. Die schwach gelbe Lösung hatte nun λ max 235, 290 nm. Nach dem Erkalten wurde ausgeäthert, mit NaHCO_3 alkalisiert und erneut ausgeäthert. Beim Verdampfen des Äthers blieben 2,85 g XIII als Öl zurück (95%), welches durch das UV-Spektrum und die Reduktion verdünnter alkoholi-

³⁾ Dissertation K. Sierocks, Saarbrücken 1968.

seher AgNO_3 -Lösung identifiziert wurde. Ein DC zeigte, daß das zum Vergleich aufgetragene entsprechende Tetrahydroisochinolin in der NaHCO_3 -Phase nicht vorhanden war (Fließmittel: Benzol/Aceton/Methanol 65 : 20 : 15 Vol., Detektion im UV-Licht bei 256 nm).

Die angesäuerte Mutterlauge zeigte ein UV-Spektrum mit Maxima bei 250 und 310 nm. Sie wurde i. Vak. bei 50° zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Isopropanol extrahiert und die eingeeengte Lösung mit Perchlorsäure versetzt, wobei sich XVI-Perchlorat, Schmp. 283° , abschied, das mit N-Methylalteupaverinium-perchlorat eine deutliche Schmp.-Depression gab.

$\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 251 nm ($\log \epsilon = 4,79$); 310 nm (4,17).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_6\text{Cl}$ (301,7)	Ber.: C 47,77	H 4,01	N 4,64
	Gef.: C 47,7	H 4,01	N 4,7

In einem weiteren Versuch wurden 2,8 g XIII mit 150 ml n Essigsäure analog behandelt. Es wurde aus dem hydrogencarbonatalkalischen Ätherextrakt etwa 1 g XIII wiedergewonnen (35%), während 1,8 g Eliminierungsprodukt XVI als Perchlorat isoliert wurden (65%).

2. 6,7-Methyldioxy-2,3-dimethyl-1-(3,4-methyldioxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

1 g Alteupaverin-methojodid wurde in 50 ml 80proz. Methanol mit NaBH_4 reduziert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde die Base in Äther aufgenommen und durch Einleiten von HCl als Hydrochlorid gefällt. Aus Isopropanol/Äther Schmp. $208\text{--}211^\circ$.

$\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 235 nm ($\log \epsilon = 4,13$); 290 nm (3,93).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{Cl}$ (375,9)	Ber.: C 63,91	H 5,90	N 3,73
	Gef.: C 63,6	H 5,89	N 3,7

3. Synthese von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3-äthyl-1-benzyl-1,2-dihydroisochinolin (XIV) und Umsetzung mit n HCl

5 g 6,7-Dimethoxy-3-äthyl-1-benzylisochinolin (Eupaverin®) wurden in einer Mischung von 30 ml Aceton und 10 ml Methanol mit 5 ml Methyljodid 4 Std. gekocht. Auf Zusatz von Äther kristallisierte das Methojodid in hellgelben Nadeln vom Schmp. $229\text{--}230^\circ$. Ausbeute: 5 g = 68% d. Th.

$\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 258 nm ($\log \epsilon = 4,82$); 318 nm (4,06).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{J}$ (449,3)	Ber.: C 56,13	H 5,38	N 3,12
	Gef.: C 56,0	H 5,36	N 3,2

Das entsprechende Perchlorat hat den Schmp. $250\text{--}251^\circ$ (Methanol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{Cl}$ (421,9)	Ber.: C 59,79	H 5,73	N 3,32
	Gef.: C 59,8	H 5,76	N 3,0

5 g des Methojodids wurden wie unter 1. beschrieben zum 1,2-Dihydroisochinolin (XIV) reduziert. Ausbeute 2,9 g (83% d. Th.). Die 2,6 g XIV enthaltende Äthermenge wurde mit 125 ml n HCl versetzt, der Äther abdestilliert und die saure Lösung 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Maxima der sauren Lösungen lagen nun bei 230, 255, 285 und 310 nm. Aufarbeitung analog 1. lieferte 2,3 g XIV in der Fraktion der tertiären Basen (85%). In einem DC der Base konnte das zum Vergleich aufgetragene 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3-äthyl-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin nicht nachgewiesen werden. Die in der Mutter-

lauge (UV-Spektrum λ_{max} 255, 315 nm) vorhandene Isochinoliniumverbindung wurde als XVII-Perchlorat isoliert, Schmp. 199—200°. Ausbeute etwa 400 mg (15%).

$\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 254 nm (log $\epsilon = 4,82$); 312 nm (4,06).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_6\text{Cl}$ (331,8)	Ber.: C 50,68	H 5,47	N 4,22
	Gef.: C 50,3	H 5,52	N 4,3

Die beim Erhitzen der Reaktionslösung entweichenden Dämpfe leitete man durch eine Kapillare in trockenen Äther und bewahrte zur GC auf.

4. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3-äthyl-1⁴-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin
1 g des unter 3. hergestellten Methojodides wurde mit NaBH_4 in 80proz. Methanol reduziert und die Base als Perchlorat gefällt. Schmp. 155° (Methanol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{Cl}$ (425,9)	Ber.: C 59,22	H 6,62	N 3,29
	Gef.: C 59,1	H 6,70	N 3,1

5. Synthese von 6,7-Dimethoxy-2,3-dimethyl-1-(4-methoxybenzyl)-1,2-dihydroisochinolin (XV) und Umsetzung mit n HCl

Aus 9,5 g 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-propylamin-(2)⁴) wurden in Benzol in Gegenwart von Natriumcarbonat mit 9,5 g 4-Methoxyphenyl-acetylchlorid 15 g N-(4-Methoxyphenyl-acetyl)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (90% d. Th.) vom Schmp. 119—121° (Benzol/Petroläther) erhalten.

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (343,4)	Ber.: C 69,95	H 7,34	N 4,08
	Gef.: C 70,2	H 7,41	N 4,1

14 g des Säureamides wurden in Benzol mit 30 ml POCl_3 ringgeschlossen. Bei der üblichen Aufarbeitung wurden 10,5 g (80% d. Th.) 6,7-Dimethoxy-3-methyl-1-(4-methoxybenzyl)-3,4-dihydroisochinolin erhalten, das bei der Dehydrierung mit 500 mg Pd-Mohr in Tetralin das entsprechende Isochinolin ergab. Nach Umkristallisation aus Essigester/Petroläther Schmp. 111—112°, Ausbeute 7 g (53% d. Th.).

$\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 240 nm (log $\epsilon = 4,83$); 320 nm (3,67); 332 nm (3,70).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (323,4)	Ber.: C 74,30	H 6,54	N 4,33
	Gef.: C 74,1	H 6,56	N 4,4

4 g 6,7-Dimethoxy-3-methyl-1-(4-methoxybenzyl)-isochinolin wurden mit 5 ml Methylojodid in 40 ml Methanol und 10 ml Aceton 4 Std. erhitzt. Das auf Zusatz von Äther auskristallisierende Methojodid wurde nicht analysenrein erhalten und deshalb in das Perchlorat überführt. Schmp. 259—260°, Ausbeute 5 g = 87% d. Th.

$\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 224 nm (log $\epsilon = 4,56$); 257 nm (4,79); 317 nm (4,07).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_7\text{Cl}$ (437,9)	Ber.: C 57,60	H 5,52	N 3,20
	Gef.: C 57,2	H 5,34	N 3,2

5 g 6,7-Dimethoxy-2,3-dimethyl-1-(4-methoxybenzyl)-isochinolinium-perchlorat wurden in Äther wie unter 1. beschrieben mit LiAlH_4 reduziert. Die Ausbeute an XV betrug 3,4 g (94%). Davon wurden 3,0 g in 150 ml n HCl 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Die ent-

⁴) C. Mannich und W. Jacobsohn, Ber. dtsch. chem. Ges. 43. 194 (1910).

weichenden Dämpfe wurden wie bei 3. beschrieben in Äther geleitet. Die saure Lösung zeigte nach 1 Std. Maxima bei 215 und 245 nm. Nach Alkalisieren mit NaHCO_3 wurden 2,4 g XV durch Ausschütteln mit Äther zurückerhalten (etwa 80%). Die dc-Prüfung bewies, daß 6,7-Dimethoxy-2,3-dimethyl-1-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin nicht entstanden war. Aus der Mutterlauge wurden 250 mg XVIII-Perchlorat isoliert, Schmp. 254—256°.

$\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 254 nm ($\log \varepsilon = 4,78$); 313 nm (4,04).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_6\text{Cl}$ (317,7)	Ber.: C 49,14	H 5,07	N 4,41
	Gef.: C 48,9	H 5,05	N 4,2

6. 6,7-Dimethoxy-2,3-dimethyl-1-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

1 g 6,7-Dimethoxy-2,3-dimethyl-1-(4-methoxybenzyl)-isochinolinium-perchlorat wurde in 80proz. Methanol mit NaBH_4 wie unter 2. reduziert. Aus Methanol/Äther erhielt man das entspr. Tetrahydroisochinolin-HCl vom Schmp. 195° (Zers.).

$\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 229 nm ($\log \varepsilon = 3,28$); 284 nm (3,74).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{Cl}$ (377,8)	Ber.: C 66,74	H 7,47	N 3,70
	Gef.: C 66,7	H 7,59	N 3,5

7. Gaschromatographie der bei 3. und 5. angefallenen Neutralstoffe

Gerät: Aerograph 1520, Wilkens Instrument u. Research Inc., Schreiber: Speedomax W, Papiertransport: Slow (6,35 cm/10 Min.). Trennsäule: Länge 3 m, lichte Weite 6 mm, mit 10% Apiezon M auf Chromosorb W 80—100 mesh als stationäre Phase beschickt. Von den ätherischen Lösungen wurden ohne weitere Vorbehandlung jeweils 2 μl eingespritzt.

Versuchsbedingungen: Trägergas Stickstoff, Strömungsgeschwindigkeit 25 ml/Min. Injektorblock und Detektorofen auf 250° geheizt. Der Säulenofen hatte bei Temperaturprogrammierung eine Anfangstemperatur von 125°. 1 Min. isotherm, dann 3 Min. Steigerung um 15°/Min., danach wieder isotherm. Die Retentionszeit vom Beginn des Lösungsmittelpeaks an gerechnet betrug für Toluol 2'45'', für 4-Methoxytoluol 4'30''.

Die Elementaranalysen wurden im Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Direktor Prof. Dr. B. Eistert, nach der Methode von Prof. Walisch⁵⁾ ausgeführt.

Die IR-Spektren wurden im Beckman Spektrophotometer IR-5A in KBr aufgenommen. Die UV-Spektren wurden im Zeiss Spektrophotometer PMQ II gemessen. Die Schmp. wurden auf dem Kofler-Heiztischmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert. Mischschmp. wurden im Mettler-Gerät FP I bestimmt.

⁵⁾ W. Walisch, Chem. Ber. 94, 2314 (1961).