



دانشگاه پیام نور

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته شیمی تجزیه

دانشکده علوم پایه

گروه علمی شیمی

عنوان پایان نامه

بررسی رفتار الکتروشیمیایی اکسیداسیون استامینوفن در حضور باربیتوریک اسید و برخی از

مشتقات آن

استاد راهنما:

دکتر اسماعیل تماری

استاد مشاور:

پرفسور سید جواد صابونچی

نگارش:

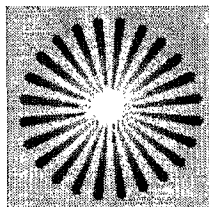
مریم کاظمی

اسفند ۱۳۸۸

۱۳۷۶۱۰

کتابخانه اطلاع رسانی مرکز علمی پیام نور  
تهران

۱۳۸۹ / ۳ / ۲



دانشگاه پیام نور

بسمه تعالی

تصویب پایان نامه

پایان نامه تحت عنوان بررسی رفتار الکتروشیمیایی اکسیداسیون استامینوفن در حضور باریتوریک اسید و برخی از مشتقات آن

که در مرکز همدان تهیه و به هیات داوران ارائه گردیده است مورد تأیید می باشد. تاریخ دفاع ۱۳۸۸/۱۲/۲۰

نمره: ۱۹/۲۵ درجه ارزشیابی: عالی

اعضای هیات داوران

<u>نام خانوادگی</u>	<u>هیات داوران</u>	<u>مرتبه علمی</u>	<u>امضاء</u>
۱- دکتر اسماعیل تماری	استاد راهنما	استادیار	
۲- دکتر سید جواد صابونچی	استاد مشاور	استاد	
۳- دکتر علی یگانه فعال	استاد داور داخلی	استادیار	
۴- دکتر داوود نعمت اللهی	استاد داور خارجی	استاد	
۵- دکتر زهرا رستمی	نماینده گروه علمی	استادیار	
۶- دکتر عباس امینی منش	نماینده تحصیلات تکمیلی	استادیار	

۱۳۸۹ / ۳ / ۲۴

تقدیم به:

## اعضای خانواده ام

که رشد و ترقی خود را مدیون زحمات تک تک آنها می دانم

## تقدیر و تشکر

از استاد بسیار عزیز و بزرگوارم جناب آقای دکتر اسماعیل تماری که به عنوان استاد راهنما، سرپرستی این پروژه را به بهترین نحو بر عهده داشته و همواره مشوق و راهنمای من بوده و از هیچ کوششی برای پیشرفت اینجانب دریغ ننموده است بسیار سپاسگزارم.

از استاد بزرگوارم آقای دکتر سید جواد صابونچی که به عنوان استاد مشاور همواره مرا مورد لطف و محبت خود قرار داده اند بسیار متشکرم. از اساتید بزرگوار آقایان دکتر نعمت الهی، دکتر یگانه فعال، خانم دکتر رستمی و که قبول زحمت نمودند در دفاعیه اینجانب شرکت نموده و مرا مورد لطف خود قرار داده اند صمیمانه تشکر می نمایم.

از استاد بزرگوارم دکتر امینی منش رئیس تحصیلات تکمیلی دانشگاه که به نوعی از محضر علمی و راهنمایی های ایشان بهره مند شدم کمال تشکر و قدردانی را دارم.

از دوستان عزیز و بزرگوارم که نسبت به بنده محبت داشتند بسیار تشکر و قدردانی می کنم.

## چکیده

بررسی های انجام شده در ارتباط با الکترواکسیداسیون استامینوفن نشان می دهد کینون ایمین حاصل از اکسیداسیون استامینوفن ترکیب فعال و ناپایداری است و می تواند به عنوان یک پذیرنده مایکل تحت تأثیر نوکلئوفیل قرار گیرد و در چارچوب واکنش افزایشی او ۴ (مایکل) به ترکیبات مختلفی تبدیل گردد. بر این اساس در این کار تحقیقاتی ابتدا اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن در غیاب و در حضور باربیتوریک اسید و برخی مشتقات آن به عنوان نوکلئوفیل در بافر فسفات ، با استفاده از تکنیک ولتامتری چرخه ای و کولومتری مورد بررسی قرار گرفت . به لحاظ اهمیت فیزیولوژیکی  $pH=7/2$  کولومتری و سنتزها همگی در این  $pH$  انجام شد . بررسی های حاصل نشان می دهد که کینون ایمین حاصل از اکسیداسیون استامینوفن می تواند با آنیون انولات باربیتوریک اسید یا مشتقات آن در یک واکنش افزایشی مایکل وارد شود. و مشتقات جدید اسپروپیریمیدین سنتز شود. بر مبنای نتایج بدست آمده واکنش اکسیداسیون استامینوفن در حضور باربیتوریک اسید و برخی مشتقات آن تحت مکانیسم الکتروشیمیایی EC انجام می شود. ثابت سرعت هموزن بوسیله مقایسه ولتاموگرام های چرخه ای تجربی و ولتاموگرام های شبیه سازی شده دیجیتالی، در سرعت روبش های مختلف و  $pH$  های مختلف محاسبه شد. برای سنتز ترکیبات مذکور در هر مورد، الکترولیز در مقیاس بزرگ انجام شد و محصولات نهایی پس از جداسازی و خالص سازی باروشهای مختلف اسپکتروسکوپی  $MS$  ,  $IR$  ،  $^1H$  NMR و  $^{13}C$  NMR شناسایی شد.

## فهرست مطالب

## چکیده

## فصل اول: مقدمه و بررسی منابع

۱-۱- مقدمه.....	۲
۲-۱- استامینوفن.....	۲
۳-۱- اهمیت مطالعه استامینوفن.....	۳
۴-۱- الکتروشیمی استامینوفن.....	۴
۵-۱- باریتوریک اسیدها.....	۵
۶-۱- باریتوریک اسید به عنوان نوکلئوفیل.....	۶
۷-۱- بررسی منابع.....	۷
۸-۱- مروری بر کارهای انجام شده.....	۷

## فصل دوم: تئوری و کارهای تجربی

۱-۲- الکتروستت.....	۱۵
۲-۲- ولتامتری چرخه ای.....	۱۵
۳-۲- بررسی واکنش های شیمیائی گونه های الکترواکتیو.....	۱۷
۱-۳-۲- مکانیسم EC.....	۱۷
۲-۳-۲- EC کاتالیتیکی (EC <sup>+</sup> ).....	۲۰
۳-۳-۲- مکانیسم CE.....	۲۱

- ۲۳.....ECE مکانیسم ۴-۳-۲
- ۲۴.....ECEC مکانیسم ۵-۳-۲
- ۲۴.....پالس ولتامتری ۴-۲
- ۲۵.....سیستمهای برگشت پذیر ۱-۴-۲
- ۲۷.....سیستمهای شبه برگشت پذیر ۲-۴-۲
- ۲۸.....سیستمهای برگشت ناپذیر ۳-۴-۲
- ۲۹.....نرم افزار CV-SIM و پارامترهای آن ۵-۲
- ۳۰.....اهمیت و مزایای استفاده از سترهای الکتروشیمیایی ۶-۲
- ۳۱.....جنس الکتروود ۱-۶-۲
- ۳۲.....انتخاب حلال ۲-۶-۲
- ۳۲.....غلظت گونه الکترواکتیو ۳-۶-۲
- ۳۲.....طرح سل الکتروشیمیایی ۴-۶-۲
- ۳۲.....غشاء (دیافراگم) ۷-۶-۲
- ۳۴.....کارهای تجربی ۷-۲
- ۳۴.....شرایط تجربی: ۸-۲
- ۳۴.....مواد شیمیایی ۱-۸-۲
- ۳۴.....دستگاهها ۲-۸-۲
- ۳۵.....تهیه محلولها و بافرهای مورد استفاده ۳-۸-۲
- ۹-۲- بررسی رفتار و ارائه مکانیسم اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن در حضور باریتوریک  
اسیدومشتقات آن ۳۶.....
- ۱-۹-۲- بررسی رفتار و ارائه مکانیسم اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن در حضور



- باریتوریک اسید..... ۳۶
- ۱-۱-۹-۲- بررسی اثر pH بر واکنش پذیری کینون ایمین در حضور باریتوریک اسید..... ۳۶
- ۲-۱-۹-۲- بررسی رفتار و ارائه مکانیسم اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن در حضور باریتوریک اسید..... ۳۸
- ۳-۱-۹-۲- بررسی اثر سرعت روبش بر ولتامتری چرخه‌ای اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن در حضور باریتوریک اسید..... ۳۹
- ۴-۱-۹-۲- مطالعات کولومتری اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن در حضور باریتوریک اسید و الکترولیز در پتانسیل ثابت..... ۴۱
- ۵-۱-۹-۲- سنتز الکتروشیمیایی و جداسازی مشتق جدید اسپروپیریمیدین..... ۴۳
- ۲-۹-۲- بررسی رفتار اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن و ۱،۳ دی متیل باریتوریک اسید..... ۴۴
- ۱-۲-۹-۲- بررسی رفتار اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن در حضور ۱،۳ دی متیل باریتوریک اسید..... ۴۴
- ۲-۲-۹-۲- بررسی اثر سرعت روبش بر ولتامتری چرخه‌ای اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن در حضور ۱،۳ دی متیل باریتوریک اسید..... ۴۵
- ۳-۲-۹-۲- مطالعات کولومتری اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن در حضور ۱،۳ دی متیل باریتوریک اسید و الکترولیز در پتانسیل ثابت..... ۴۷
- ۴-۲-۹-۲- سنتز الکتروشیمیایی و جداسازی مشتق جدید اسپروپیریمیدین..... ۴۹
- ۳-۹-۲- بررسی رفتار اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن و ۲-تیو باریتوریک اسید..... ۵۰
- ۱-۳-۹-۲- بررسی رفتار الکتروشیمیایی استامینوفن در حضور ۲-تیو باریتوریک اسید..... ۵۰

- ۲-۳-۹-۲- بررسی اثر سرعت روبش بر ولتامتری چرخه‌ای اکسیداسیون الکتروشیمیایی  
استامینوفن در حضور ۲-تیوباربتوریک اسید ..... ۵۱
- ۲-۳-۹-۳- مطالعات کولومتری اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن در حضور  
۲-تیوباربتوریک اسید و الکترولیز در پتانسیل ثابت ..... ۵۳
- ۲-۳-۹-۴- سنتز الکتروشیمیایی و جداسازی مشتق جدید اسپروپیریمیدین ..... ۵۵
- ۲-۹-۴- بررسی رفتار اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن و ۱،۳-ادی اتیل ۲-تیوباربتوریک اسید  
..... ۵۶
- ۲-۹-۴-۱- بررسی رفتار اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن در حضور ۱،۳-ادی اتیل  
۲-تیوباربتوریک اسید ..... ۵۶
- ۲-۹-۴-۲- بررسی اثر سرعت روبش بر ولتامتری چرخه‌ای اکسیداسیون الکتروشیمیایی  
استامینوفن در حضور ۱،۳-ادی اتیل ۲-تیوباربتوریک اسید ..... ۵۷
- ۲-۹-۴-۳- مطالعات کولومتری اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن در حضور ۱،۳-ادی اتیل  
۲-تیوباربتوریک اسید و الکترولیز در پتانسیل ثابت ..... ۵۹
- ۲-۹-۴-۴- سنتز الکتروشیمیایی و جداسازی مشتق جدید اسپروپیریمیدین ..... ۶۱
- ۲-۱۰-۱- بررسی ثابت سرعت شیمیایی افزایش باربتوریک اسید و برخی مشتقات آن به کینون  
ایمین با استفاده از روش شبیه‌سازی کامپیوتری ..... ۶۲
- ۲-۱۰-۱-۱- بررسی ثابت سرعت واکنش شیمیایی بین کینون ایمین به عنوان الکتروفیل و  
باربتوریک اسید و برخی مشتقات آن بعنوان نوکلئوفیل در سرعت‌های روبش متفاوت ..... ۶۳
- ۲-۱۰-۱-۱-۱- بررسی ثابت سرعت واکنش شیمیایی بین کینون ایمین حاصل از اکسیداسیون

- استامینوفن و باربیتوریک اسید در سرعت‌های روبش متفاوت..... ۶۳
- ۲-۱۰-۱-۲- بررسی ثابت سرعت واکنش شیمیائی بین کینون ایمین و ۳،۱دی متیل باربیتوریک اسید
- در سرعت‌های روبش متفاوت..... ۶۵
- ۲-۱۰-۱-۳- بررسی ثابت سرعت واکنش شیمیائی بین کینون ایمین و ۲-تیو باربیتوریک اسید
- در سرعت‌های روبش متفاوت..... ۶۷
- ۲-۱۰-۱-۴- بررسی ثابت سرعت واکنش شیمیائی بین کینون ایمین و ۳،۱دی اتیل ۲تیو
- باربیتوریک اسید در سرعت‌های روبش متفاوت..... ۶۹
- ۲-۱۰-۲- بررسی ثابت سرعت واکنش شیمیائی بین کینون ایمین و باربیتوریک اسید در
- pH های متفاوت..... ۷۰

### فصل سوم : بحث و نتیجه‌گیری

- ۳- بحث و نتیجه‌گیری ..... ۷۷
- ۳-۱- تفسیر طیف‌های ترکیب ۱d ..... ۷۸
- ۳-۱-۱- پیشنهاد مکانیسم و ساختار محصول ..... ۷۸
- ۳-۲- تفسیر طیف‌های ترکیب ۲d ..... ۸۱
- ۳-۲-۱- پیشنهاد مکانیسم و ساختار محصول ..... ۸۱
- ۳-۳- تفسیر طیف‌های ترکیب ۳d ..... ۸۳
- ۳-۳-۱- پیشنهاد مکانیسم و ساختار محصول ..... ۸۳
- ۳-۴- تفسیر طیف‌های ترکیب ۴d ..... ۸۶
- ۳-۴-۱- پیشنهاد مکانیسم و ساختار محصول ..... ۸۷

۳-۵- شیه سازی..... ۹۰

## پیوست ها

طیف شماره ۱..... ۹۳

طیف شماره ۲..... ۹۴

طیف شماره ۳..... ۹۵

طیف شماره ۴..... ۹۶

طیف شماره ۵..... ۹۷

طیف شماره ۶..... ۹۸

طیف شماره ۷..... ۹۹

طیف شماره ۸..... ۱۰۰

طیف شماره ۹..... ۱۰۱

طیف شماره ۱۰..... ۱۰۲

طیف شماره ۱..... ۱۰۳

طیف شماره ۱۲..... ۱۰۴

طیف شماره ۱۳..... ۱۰۵

طیف شماره ۱۴..... ۱۰۶

منابع..... ۱۰۸

فصل اول:

مقدمه و بررسی

منابع

## ۱-۱- مقدمه:

امروزه الکتروشیمی کاربرد وسیعی در زمینه صنعت پیدا نموده است که از آن جمله می‌توان به پوشش‌دهی سطوح، تولید فلزات از طریق استخراج، تخلیص، تصفیه محلول‌های الکترولیت‌ها به منظور استفاده مجدد، تصفیه فاضلاب‌ها، ساخت باتری‌ها و پیل‌های سوختی و غیره اشاره کرد [۱]

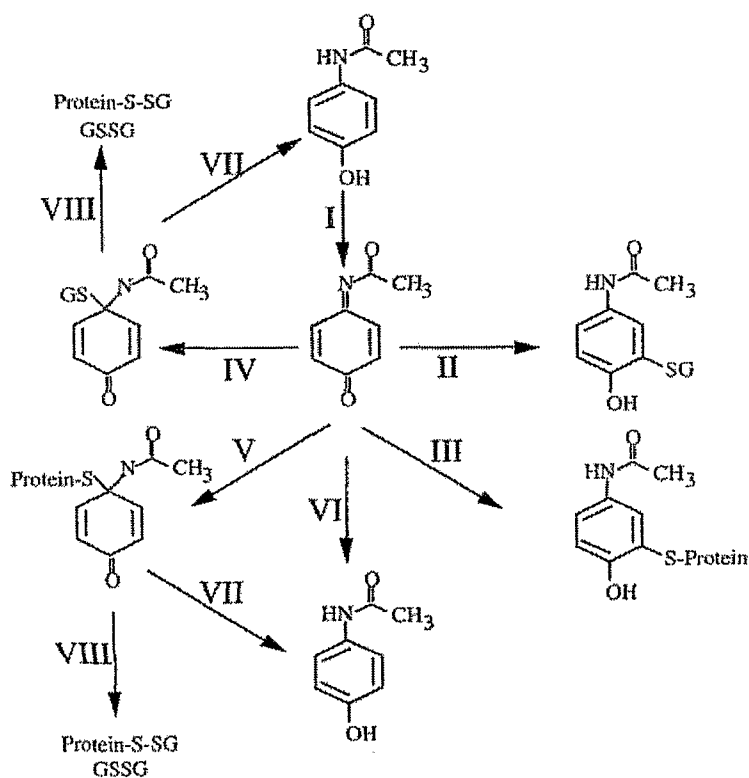
روش‌های الکتروشیمیایی سهم بسیار زیادی در مطالعه و تعیین مولکول‌های مختلف دارند. یکی از کاربردهای عملی الکتروشیمیایی عبارت از تعیین مکانیسم کاهش یا اکسیداسیون الکترودی است که با توجه به تشابه بین واکنش‌های بیولوژیکی و الکتروشیمیایی می‌توان پیشنهاد کرد که مکانیسمی که در سطح الکتروود انجام می‌شود، با آنچه در بدن اتفاق می‌افتد دارای اصول مشابهی است. همچنین بررسی داروهایی که در درمان بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند، ضروری است تا از بروز اثرات سمی در بیماران اجتناب شود، بنابراین استفاده از روش‌هایی که توانایی تعیین داروها را در حداقل غلظت، چه در ترکیبات دارویی و چه در مایعات بیولوژیکی نظیر خون داشته باشند، ضروری است. [۲]

رشد الکتروشیمی در سال‌های اخیر به عنوان شاخه‌ای با دو ویژگی بنیادی و کاربردی از شیمی تجزیه، در مقایسه با اکثر شاخه‌های آن بسیار سریع و چشمگیر بوده است. این امر از یک سو به ماهیت تلفیق‌پذیری الکتروشیمی تجزیه با دیگر رشته‌ها مانند: زیست‌شناسی، پزشکی و الکترونیک مربوط می‌شود و از سوی دیگر از ویژگی‌های کاربردی شیوه‌های مبتنی بر الکتروشیمی تجزیه نظیر دقت و حساسیت بالا، سهولت اجرا، برگزیدگی، سرعت عمل بالا و هزینه‌های کم در مقایسه با برخی روش‌ها نشأت می‌گیرد. [۱]

## ۱-۲- استامینوفن

اگر به جای اتم اکسیژن گروه کربونیل کینون حاصل از کتکول NH- قرار بگیرد، کینون ایمین‌ها به وجود می‌آیند. تعدادی از داروها و مواد شیمیایی که از نظر زیست محیطی مهم هستند می‌توانند با کینون ایمین‌ها واکنش می‌دهند. [۳]

امروزه استفاده از داروها در زندگی روزمره امری اجتناب ناپذیر است. در این میان دارویی مثل استامینوفن (N-استیل-p-آمینوفنول) یکی از پرکاربردترین داروهاست. از طرفی دیگر مصرف همزمان داروها می تواند اثرات تداخلی ایجاد کند از جمله واکنش هایی که در اثرات تداخلی با استامینوفن مورد نظر است خاصیت الکتروفیلی کینون ایمین است که در اثر اکسایش استامینوفن به وجود می آید. اکسیداسیون استامینوفن می تواند توسط آنزیمهای اکسیداز مثل سیتوکروم P450 اکسید شود. برای این اساس در کار حاضر واکنشی انتخاب شده است که در آن محصول اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن در حضور باریتوریک اسید و برخی مشتقات آن قرار گیرد تا به عنوان الگوی در ترکیبات بیولوژیکی مورد بررسی الکتروشیمیایی قرار گیرد. (طرح ۱-۱) [۴]

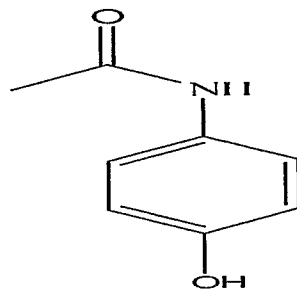


طرح ۱-۱

### ۳-۱- اهمیت مطالعه استامینوفن

استامینوفن (N-استیل-p-آمینوفنول) داروی شناخته شده ای است که به عنوان مسکن کاربرد دارد. این دارو می تواند در بدن توسط آنزیمهای اکسیداز مثل سیتوکروم P450 اکسید شده و کینون ایمین تولید کند که خاصیت الکتروفیلی داشته و می تواند مورد حمله نوکلئوفیل ها قرار گیرد، که این

نوکلئوفیل ها در بدن می توانند سایر داروها در نتیجه مصرف همزمان آنها با استامینوفن باشد و در نتیجه بحث تداخل دارویی پیش می آید که این مسئله اهمیت آنرا برای بررسی نشان می دهد. به همین دلیل در این پایان نامه واکنشی که در آن اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن در حضور باربیتوریک اسید و برخی مشتقات آن که از جمله داروها به شمار می روند بررسی می شود. [۴]

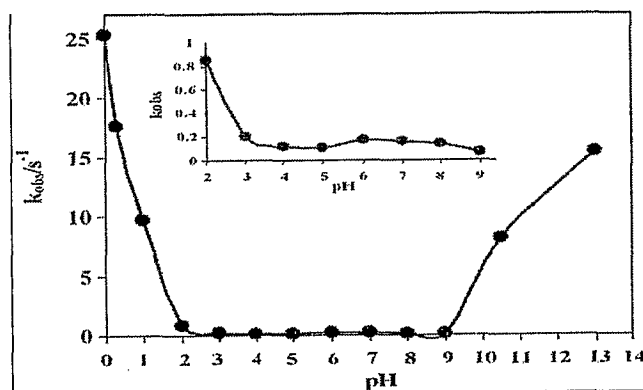


شکل (۱-۱): ساختار استامینوفن .

#### ۴-۱- الکتروشیمی استامینوفن

اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن و پایداری محصولات اولیه با جزئیات، به وسیله ولتامتری کلاسیک و الکترولیز با پتانسیل کنترل شده و EPR مطالعه شده است براساس مطالعات انجام شده، اکسیداسیون استامینوفن در ابتدا منجر به تشکیل کینون ایمین می شود و مشخص شده است که این کینون ایمین تحت حمله نوکلئوفیلی، نوکلئوفیل های موجود در محیط الکترولیز قرار می گیرد. کاهش الکتروشیمیایی استامینوفن با استفاده از پلاروگرافی، ولتامتری چرخه ای، کولومتری و تجزیه محلول بررسی شده است. کاهش استامینوفن به وسیله یک انتقال دو الکترونی پیش می رود در این پایان نامه به بررسی اکسیداسیون الکتروشیمیایی استامینوفن، در حضور باربیتوریک اسید و برخی از مشتقات آن به عنوان نوکلئوفیل می پردازیم، که سبب ایجاد پیوند جدید C-C می شود. استامینوفن به تنهایی در محیط های بافری می تواند دچار دیمر شدن، هیدرولیز شدن، هیدروکسیل دار شدن شود، که ثابت هموژن مربوط به آنها در pH های مختلف گزارش شده است. همچنین با توجه ثابت هموژن های محاسبه شده بهترین pH ها pH=۹ و pH=۵ گزارش شده است. ( طرح ۱-۲) [۵]

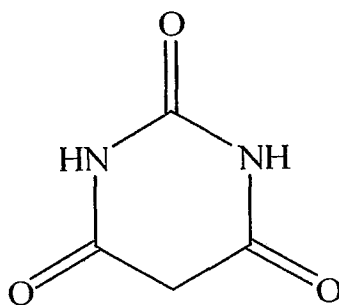




طرح ۱-۲

### ۱-۵ باربیتوریک اسیدها

باربیتوریک اسیدها ترکیبات آلی واز مشتقات پیریمیدین هستند که برخی مشتقات آن شامل ۱،۳،۵-تری متیل باربیتوریک اسید، ۲-تیو باربیتوریک اسید و ۳،۵-دی اتیل ۲-تیو باربیتوریک اسید می باشند که به طور گسترده‌ای در داروسازی بکار می‌روند مانند فنوباریتال ها که از نظر خواص دارویی و بیولوژیکی حائز اهمیت هستند و در پژوهش‌های علمی و سنتزهای آلی کاربردهای مهمی دارند باربیتوریک اسید با فرمول  $C_4H_4N_2O_3$  است، که ساختار آن به صورت زیر است. [۶]



شکل (۱-۲): ساختار باربیتوریک اسید

### ۶-۱- باریتوریک اسیدبه عنوان نوکلئوفیل

باریتوریک اسیدو مشتقات آن نوکلئوفیل های آلی برای افزایش مایکل هستند. واکنش به وسیله حمله نوکلئوفیلی باریتوریک اسیدبه محلی که از لحاظ الکترونی فقیر است، انجام می شود. وجود دو هیدروژن اسیدی بین دو گروه کربونیل در مولکول باریتوریک اسید منجر به واکنش پذیری باریتوریک اسید شده و باعث می شود این مولکول خاصیت اسیدی داشته باشد که  $pK_a$  آن برابر با ۴/۰۱ می باشد و این هیدروژن های اسیدی قابل جایگزینی توسط گروه های الکتروفیل می باشند.

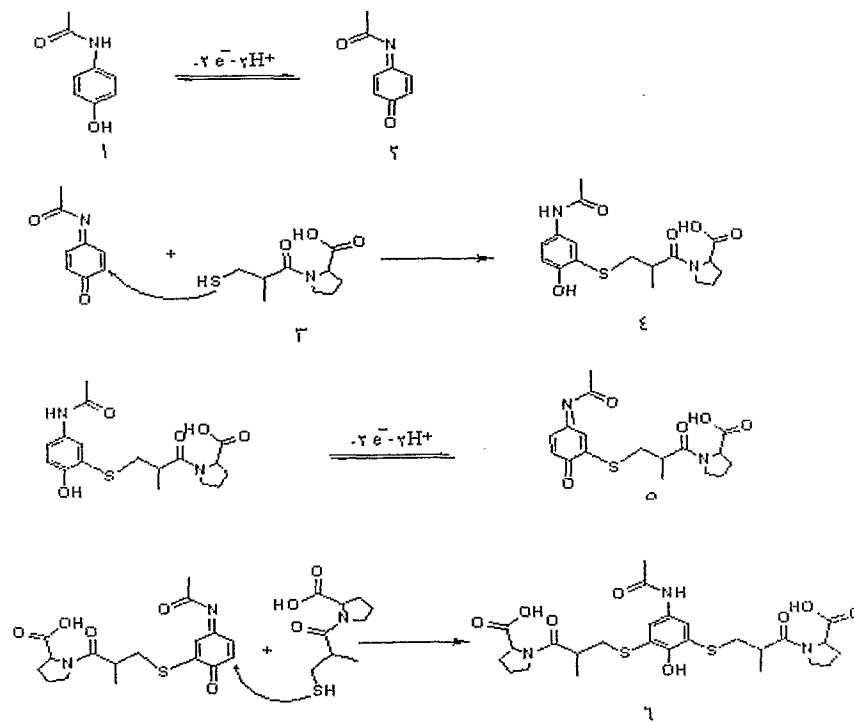
[ ۶ ]

## ۱-۷- مقدمه

در این بخش واکنشهایی که در آن خود استامینوفن به عنوان پذیرنده مایکل و واکنشهایی که در آن باربیتوریک اسیدها به عنوان نوکلئوفیل حضور دارند و همچنین واکنشهایی که به صورت واکنش مایکل می باشند آورده شده است.

## ۱-۸- مروری بر کارهای انجام شده

بررسی الکتروشیمیائی اکسیداسیون استامینوفن در حضور کاپتوپریل به عنوان نوکلئوفیل در محلول آبی توسط ولتامتری چرخه‌ای و کولومتری در پتانسیل کنترل شده مطالعه شده است. نتایج نشان داده‌اند که این ترکیبات در واکنش افزایشی مایکل شرکت کرده و ترکیبات جدید آریل تیول را تولید می‌کنند. ثابت سرعت هموزن با استفاده از روش شبیه سازی دیجیتالی ولتامتری چرخه‌ای بررسی شده است ( طرح ۱-۳). [۴]



طرح ۱-۳

بررسی الکتروشیمیائی اکسیداسیون ۴-متیل کتکول در حضور مشتقات باربیتوریک اسید به عنوان نوکلئوفیل در محلول آبی بافر فسفات توسط ولتامتری چرخه‌ای و کولومتری در پتانسیل کنترل شده مطالعه شده است. نتایج نشان داده‌اند که این ترکیبات در واکنش افزایشی مایکل شرکت کرده و سنتز الکتروشیمیائی این ترکیبات با موفقیت در یک سل تک‌خانه و با استفاده از الکترودهای گرافیت با بازده بالا انجام شده است (طرح ۱-۴) [۷].