

## ETUDE THEORIQUE PAR LA METHODE D.F.T. DE LA REGIO ET STEREO-SELECTIVITE DE LA CONDENSATION DU $\beta$ -HIMACHALENE AVEC L'ACIDE *m*-CHLOROPERBENZOIQUE (*m*-CPBA) DANS LE DICHLOROMÉTHANE

### [ THEORETICAL STUDY BY D.F.T. OF REGION AND STEREO-SELECTIVITY OF CONDENSATION OF $\beta$ -HIMACHALENE WITH *m*-CHLOROPERBENZOIC ACID (*m*-CPBA) IN DICHLOROMETHANE ]

Tourya Bedda<sup>1</sup>, Ahmed Benharref<sup>2</sup>, and Habib Elalaoui Elabdellaoui<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Chimie Physique, Département de Chimie,  
Faculté des Sciences Université Chouaib Doukkali, BP 20, 24000 EL Jadida, Maroc

<sup>2</sup>Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles,  
Faculté des Sciences Semlalia, Université Cadi Ayyad, BP. 2390 Marrakech, Maroc

---

Copyright © 2014 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the *Creative Commons Attribution License*, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ABSTRACT:** The study of the  $\beta$ -himachalène attack by *m*-chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA) in dichloromethane at room temperature by the method ab initio quantum DFT/B3LYP 21G-3 contributes to the calculation of the reaction enthalpy, entropy reaction, free enthalpy of reaction and activation energies. From the results, we could infer that this reaction leads to a single product P1 regiospecifically the  $\beta$ -époxyhimachalène quantitative yield.

A geometric study of  $\beta$ -himachalène showed that the number of conformers is relatively low due to the C6 = C7 double bond that involves a carbon atom of the junction between the two cycles.

The values of the enthalpies of reaction, the reaction of free enthalpies and entropies of the reaction on the action of  $\beta$ -dibromocarbène himachalène at room temperature showed that the condensation of the  $\beta$ -dibromocarbène himachalène is at the C6 = C7 double bond in  $\alpha$  position and the attack by the  $\beta$  face is impossible, these values have allowed us to conclude that the reaction is exothermic.

The values of HOMO and LUMO energies showed that the reaction takes place by charge transfer with Normal electronic demand NED.

**KEYWORDS:** the reaction enthalpies, entropies reaction, free enthalpy of reaction, activation energies, stereoselective, regional selectivity, HOMO, LUMO.

**RÉSUMÉ:** L'étude de l'attaque du  $\beta$ - himachalène par l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) dans le dichlorométhane à température ambiante par la méthode quantique ab initio DFT/B3LYP 3-21G contribue au calcul des enthalpies de réaction, entropies de réaction, enthalpies libres de réaction et des énergies d'activation. A partir des résultats obtenus, nous avons pu déduire que cette réaction conduit à un seul produit P<sub>1</sub> régiospécifiquement au  $\beta$ -époxyhimachalène avec un rendement quantitatif.

Une étude géométrique du  $\beta$ - himachalène a montré que le nombre de conformères est relativement faible en raison de la double liaison C<sub>6</sub>=C<sub>7</sub> qui fait intervenir un atome de carbone de la jonction entre les deux cycles.

Les valeurs des enthalpies de réaction, des enthalpies libres de réaction et des entropies de réaction de l'action de dibromocarbène sur le  $\beta$ -himachalène à température ambiante ont montré que la condensation du dibromocarbène sur le  $\beta$ -

himachalène se fait au niveau de la double liaison C<sub>6</sub>=C<sub>7</sub> en position  $\alpha$  et que l'attaque par la face  $\beta$  est impossible, ces valeurs nous ont permis aussi de déduire que la réaction est exothermique.

Les valeurs des énergies HOMO et LUMO ont montré que la réaction se fait par transfert de charge à demande électronique normale NED.

**MOTS-CLEFS:** Enthalpies de réaction, Entropies de réaction, Enthalpies libres de réaction, Energies d'activation, Stéréo-sélective, Régio-sélectivité, HOMO, LUMO.

## 1 INTRODUCTION

L'époxydation des himachalènes issus de l'huile essentielle de cèdre a été largement étudiée dans le but de synthétiser de nouveaux composés sous forme énantiomériquement purs qui pourrait être intéressants pour les industries pharmaceutiques, agrochimiques ainsi que l'industrie du parfum.

Le composé 6,7-époxy-himachal-2-ène a été préparé à partir du  $\beta$ -himachalène (séparé sur une colonne de gel de silice imprégnée de nitrate d'argent à partir de l'huile essentielle du cèdre de l'atlas) par l'équipe de Dev [1-2]. Ce même composé a fait l'objet d'une étude très approfondie au sein de laboratoire [3, 4, 5]. Cette étude menée sur la série cis himachalène montre que la réaction d'époxydation des hydrocarbures de jonction cis se fait dans des conditions douces. Le  $\beta$ -himachalène, constituant principal de l'huile de cèdre, présente une activité anti-inflammatoire [6].

Le résultat expérimental de l'époxydation du  $\beta$ -himachalène a été confirmé par une étude théorique (AM<sub>1</sub>) [7].

Des études théoriques montrent que la mono-époxydation de  $\alpha$  cis et  $\alpha$  trans himachalène est hautement stéréo et régio-sélective, alors que leur diépoxydation est faiblement stéréo-sélective [8]. Le  $\beta$ -himachalène, traité à température ambiante par une quantité stœchiométrique d'acide m-chloroperbenzoïque (m-CPBA) dans le dichlorométhane, conduit régiosélectivement au  $\beta$ -époxyhimachalène (II-2) avec un rendement quantitatif réaction 1 (Figure 1).

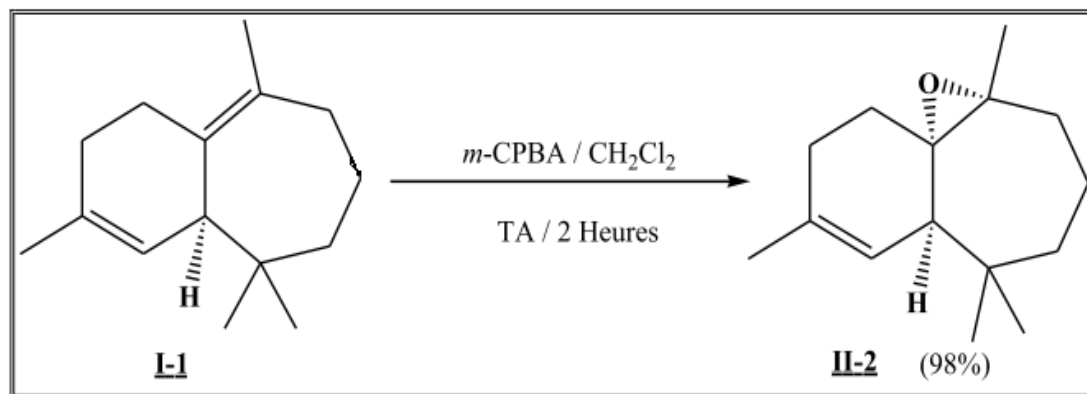


Figure 1

Cette étude a aussi confirmé la stéréochimie du pont oxiranique en position C<sub>6</sub>=C<sub>7</sub> en déterminant celle du produit issu de l'ouverture du produit (II-2) par l'acide chlorhydrique dans le dichlorométhane [9].

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'attaque du  $\beta$ -himachalène par l'acide m-chloroperbenzoïque (m-CPBA) dans le dichlorométhane à température ambiante en utilisant la méthode quantique ab initio DFT. L'utilisation de cette méthode contribue au calcul des enthalpies de réaction, entropies de réaction, enthalpies libres de réaction et des énergies d'activation, à partir de ces résultats obtenus, nous pouvons déduire la face de l'attaque  $\alpha$  ou bien  $\beta$ , et la nature du mécanisme réactionnel.

## 2 METHODOLOGIE INFORMATIQUE

Dans le domaine de la réactivité chimique, la chimie quantique est un complément indispensable de l'expérimentation. Elle est devenue un outil très important dans l'étude et la compréhension de stéréo-sélectivité des réactions concertées. Pour résoudre les problèmes des structures et réactivités chimiques, on utilise les méthodes quantiques.

L'application des méthodes quantiques à l'étude de la spectroscopie moléculaire a connu un grand essor ces dernières années [10-15]. La majorité des études utilisent les méthodes ab initio au lieu des méthodes semi-empiriques bien que la plupart des propriétés moléculaires (chaleur de formation, la géométrie moléculaire, moments dipolaires, potentiel d'ionisation, l'énergie vibrationnelle au point zéro...) ont été obtenus par les méthodes semi-empiriques [16-19].

Tous les calculs présentés ici ont été exécutés en utilisant les programmes GAUSSIENS 09 [20] et GAUSS VIEW (03) [21] des géométries optimisées et les énergies correspondantes pour les réactifs, les structures d'état de transition et les produits sont déterminés avec la théorie de densité fonctionnelle DFT [22-23] avec les ensembles de base 3-21 G [24].

Avant d'entamer l'étude du mécanisme de la condensation de l'acide m-chloroperbenzoïque (m-CPBA) au  $\beta$ -himachalène, il est intéressant de faire une étude conformationnelle de  $\beta$ -himachalène.

Pour le  $\beta$ -himachalène, le nombre de conformères est relativement faible en raison de la double liaison  $C_6=C_7$  qui fait intervenir un atome de carbone de la jonction entre les deux cycles. Et la double liaison  $C_2=C_3$  impose aux atomes de carbones  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ , et  $C_{12}$  d'être coplanaires, de même la double liaison ( $C_6=C_7$  oblige les atomes  $C_1$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ , et  $C_{13}$  d'être aussi dans un même plan. Dans la suite de notre étude, nous allons prendre le conformère le plus stable du  $\beta$ -himachalène dont sa valeur d'énergie calculée par la méthode D.F.T est de -365340.7234 (kcal/mol). La stabilité de ce conformère a été confirmée par la méthode AM 1 [25] le  $\beta$ -himachalène le plus stable est représenté par la figure 2.

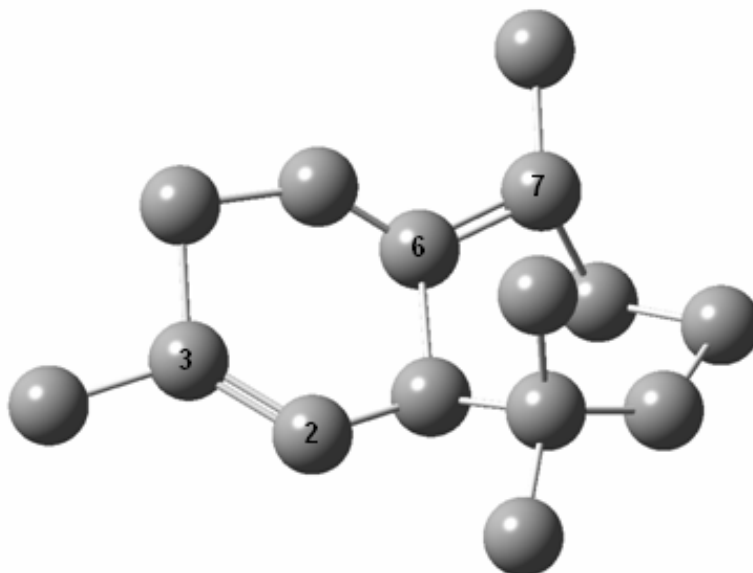
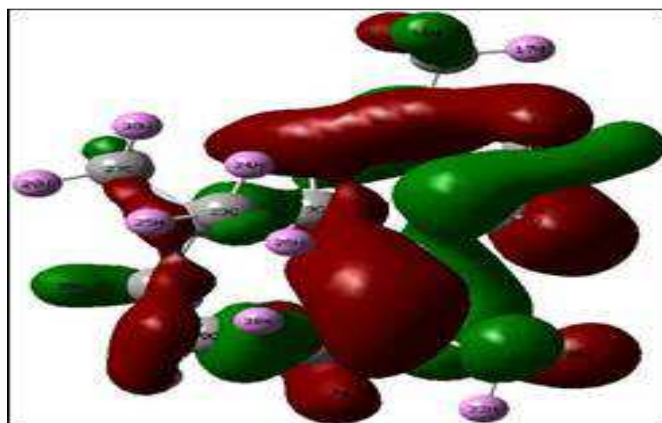


Figure 2: le conformère le plus stable de  $\beta$ -himachalène

### 3 RESULTATS ET DISCUSSION

#### 3.1 CHIMIO-SÉLECTIVITÉ DU $\beta$ -HIMACHALÈNE

En présence d'un équivalent de l'acide m-chloroperbenzoïque (m-CPBA) dans le dichlorométhane à température ambiante, le  $\beta$ -himachalène conduit à la formation d'un  $\beta$ -époxyhimachalène  $\alpha$ , résultant de l'attaque d'une seule double liaison. Ce résultat montre que la condensation de l'acide m-chloroperbenzoïque (m-CPBA) au  $\beta$ -himachalène est chimio-spécifique, c'est-à-dire que l'acide m-chloroperbenzoïque (m-CPBA) réagit avec la seule double liaison  $C_6=C_7$ . Ceci pourrait être dû à la nature des orbitales frontières des sites réactifs HOMO du  $\beta$ -himachalène, LUMO de l'acide m-chloroperbenzoïque (m-CPBA), la densité de charge située aux sites réactifs, potentiels chimiques électroniques  $\mu$ , les duretés globales  $\eta$  et l'indice d'électrophilicité  $\omega$ .


 Figure 3 : le conformère  $\beta$ -himachalène

### 3.2 PREDICTION DU CARACTERE (NED OU IED) DE LA REACTION

Afin de mettre en évidence le caractère NED (Demande électronique normale) ou IED (demande électronique inverse), nous avons calculé :

- les potentiels chimiques électroniques  $\mu$ , les duretés globales  $\eta$ , les indices d'électrophilicités  $\omega$  (tableau 1a) et mollesses globales  $S$  des réactifs (tableau 1).
- les gaps d'énergie HOMO/LUMO pour les deux combinaisons possibles (tableau 2).
- les quantités locales des indices de Fukui et mollesses locales  $f_k^\pm$  et  $s_k^\pm$  des réactifs (tableau 8).

**Tableau 1. HOMO/LUMO pour les deux combinaisons possibles, les potentiels chimiques électroniques  $\mu$ , les duretés globales  $\eta$ , les indices d'électrophilicités  $\omega$**

Réactifs	HOMO (eV)	LUMO (eV)	$\mu$ (eV)	$\eta$ (eV)	$\omega$ (eV)
$\beta$ -himachalène	-6.273	-4.317	-0.978	-1.956	-0.244 (donneur)
m-chloroperbenzoïque	-7.2572	-1.7480	4.5026	-5.509	-1.840 (accepteur)

**Tableau 2. Caractère NED (demande électronique normale) ou IED (demande électronique inverse) des gaps HOMO/LUMO pour les deux combinaisons possibles des réactifs.**

$  E_{\text{HOMO}}^{\beta\text{-himachalène}} - E_{\text{LUMO}}^{\text{m-CPBA}}  $ (NED)	$  E_{\text{HOMO}}^{\text{m-CPBA}} - E_{\text{LUMO}}^{\beta\text{-himachalène}}  $ (IED)
4.525 (eV)	2.940 (eV)

**Tableau 3. les densités de charges sur les sites réactifs**

	$\beta$ -himachalène	m-chloroperbenzoïque
atome C2	-0.293016	-0.206529
atome C3	-0.006336	
atome C6	+0.0988	
atome C7	+0.000057	

Le tableau 1 montre que :

Le potentiel chimique électronique de l'acide m-chloroperbenzoïque (m-CPBA), est supérieur à celui du  $\beta$ -himachalène, ce qui implique que le transfert d'électrons aura lieu de l'acide m-chloroperbenzoïque (m-CPBA) vers le  $\beta$ -himachalène.

L'indice d'électrophilicité du  $\beta$ -himachalène est supérieur à celui de l'acide m-chloroperbenzoïque (m-CPBA). Par conséquent, l'acide m-chloroperbenzoïque (m-CPBA) est moins électrophile que  $\beta$ -himachalène. En d'autres termes, l'acide m-chloroperbenzoïque (m-CPBA) est plus nucléophile que le  $\beta$ -himachalène.

Le tableau 2 et 3 montrent que :

l'écart d'énergie correspondant à la combinaison HOMO( $\beta$ -himachalène)/LUMO(m-CPBA) est plus forte que celui correspondant à la combinaison HOMO (m-chloroperbenzoïque)/LUMO( $\beta$ -himachalène); ce qui montre que la  $\beta$ -himachalène se comporte comme un donneur et l'acide m-chloroperbenzoïque comme un accepteur. C'est-à-dire que la réaction est à demande électronique inverse IED.

Les charges de Millikan aux atomes C<sub>6</sub> et C<sub>7</sub> sont positives, et puisque l'acide m-chloroperbenzoïque porte une charge négative ce qui implique l'attaque dans la position C<sub>6</sub>=C<sub>7</sub> avec un rendement quantitatif. Donc cette chimio-sélective est contrôlée par transfert de charge.

### 3.3 APPROCHE THEORIQUE DE LA REGIOSELECTIVITE DE LA REACTION

#### A)-UTILISATION DE LA THÉORIE DE L'ÉTAT DE TRANSITION ET CALCUL D'ACTIVATION

Selon la théorie de l'état de transition, le passage des réactifs (état initial) aux produits (état final) nécessite le passage par un état de transition. L'affranchissement de la barrière d'activation est nécessaire pour atteindre l'état final.

La comparaison entre les deux états de transition en (face  $\alpha$ ) et en face  $\beta$  est donnée dans le tableau 4.

Tableau 4 : comparaison entre les deux états de transition en (face  $\alpha$ ) et en face  $\beta$

Propriété	Etat de transition en face $\alpha$	Etat de transition en face $\beta$
Energie (u.a.)	-1502.519	-1502.283
L'entropie S (Cal/mol.K)	184.611	183.845
Energie vibrationnelle (Kcal/mol)	296.432	296.312

#### B) - STÉRÉO-SÉLECTIVITÉ

Nous avons reporté dans le (tableau 5), les paramètres énergétiques de la réaction: énergie d'activation directe et l'énergie d'activation inverse des deux approches  $\alpha$  et  $\beta$  sur la double liaison C<sub>6</sub>=C<sub>7</sub>. Les valeurs des énergies de réaction de condensation de l'acide m-chloroperbenzoïque (m-CPBA) au  $\beta$ -himachalène indiquent que la réaction est exothermique et que le produit formé de la face  $\alpha$  est plus stable que celui de la face  $\beta$ . Par conséquent, l'approche  $\alpha$  est thermodynamiquement favorisée.

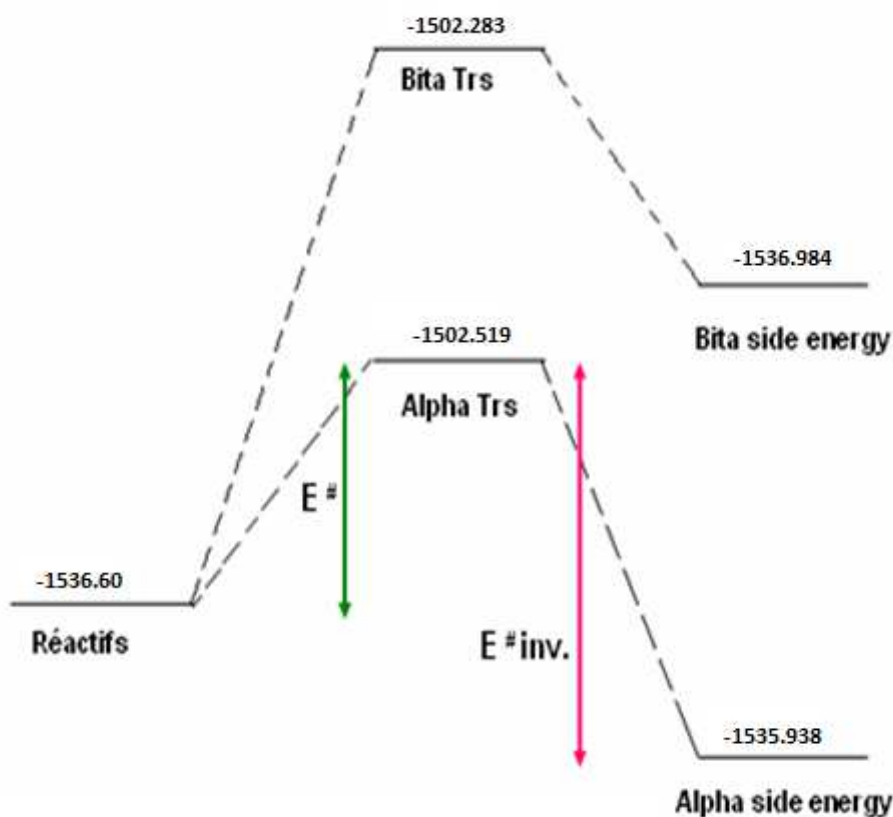
Nous avons noté que la barrière énergétique E<sup>#</sup> de l'approche  $\alpha$  est inférieure à celle attribuée à l'approche  $\beta$ . Ainsi la formation du produit  $\alpha$  est cinétiquement favorisée.

La stéréo-sélectivité est énergétiquement contrôlée. La (figure 4) représente le chemin réactionnel de l'action de l'acide m-chloroperbenzoïque (m-CPBA) sur  $\beta$ -himachalène.

Tableau 5: Energie de réaction, énergie d'activation, énergie d'activation inverse, l'enthalpie libre et l'entropie calculées par la méthode DFT/B3LYB 3-21G.

	$\Delta H$ (Kcal/mol)	E <sup>#</sup> (Kcal/mol)	E <sup>#</sup> inv (Kcal/mol)	$\Delta G$ (Kcal/mol)	$\Delta S$ (Cal/mol.K)
Approche $\alpha$	-56.443	(34.081 ua)	(0.384 ua)	-48.773	-47.536
Approche $\beta$	-44.228	(34.317 ua)	(0.662 ua)	-30.812	-45.085

## DIAGRAMME D'ÉNERGÉTIQUES



Les énergies d'activation calculées permettent de prédire les proportions des deux produits formés sont rassemblés dans le tableau suivant:

$$\frac{[P_1]}{[P_2]} = \exp\left[\frac{E_2^\ddagger - E_1^\ddagger}{RT}\right]$$

Tableau 6: Les énergies d'activation et les proportions des deux produits formés :

Etat de transition en face $\alpha$		Etat de transition en face $\beta$	
$E_a$ (Kcal/mol)	%	$E_a$ (Kcal/mol)	%
0.9423	94.23	0.9373	93.73

## 3.4 CALCUL DES MOLLESSES ET DURETES GLOBALES DES REACTIFS

Tableau 7 : molleses globales  $S$  et duretés globales des réactives en unités atomiques

Réactifs	$\eta$ (u.a.)	$S$ (u.a. <sup>-1</sup> )
$\beta$ - himachalène	-1.956	-0.255
m-chloroperbenzoïque (m-CPBA)	-5.509	-0.09

Tableau 8 : Calcul des quantités locales des indices de Fukui et molleses  $f_k^\pm$  et  $s_k^\pm$  :

Réactifs	Atome	$f^+$	$f^-$	$s^+(eV)$	$s^-(eV)$	$\omega^+(eV)$
$\beta$ -himachalène	C <sub>6</sub>	0.264	-0.856	0.067	-0.218	1.891
	C <sub>7</sub>	-0.129	0.324	-0.032	0.082	-0.924
	C <sub>2</sub>	0.283	-0.456	0.072	-0.116	2.027
	C <sub>3</sub>	0.008	-0.003	0.002	-0.0007	0.057
m-chloroperbenzoïque	O	-0.348	0.011	-0.031	0.0009	0.064

L'interaction la plus favorisée aura lieu entre le carbone du site le plus nucléophile du composé m-chloroperbenzoïque et les deux carbone C<sub>6</sub> et C<sub>7</sub> des deux sites les plus électrophiles de composé  $\beta$ -himachalène.

#### 4 CONCLUSION

Les calculs théoriques par la méthode quantique DFT/B3LYP 3-21G des enthalpies de réaction, des enthalpies libres de réaction et des entropies de réaction de l'action de dibromocarbène sur le  $\beta$ -himachalène à température ambiante nous a permis de dire que:

- Les valeurs des enthalpies de réaction ont montrés que la première condensation du dibromocarbène sur le  $\beta$ -himachalène se fait au niveau de la double liaison C<sub>6</sub>=C<sub>7</sub> en position  $\alpha$  et que l'attaque par la face  $\beta$  est impossible puisque la vitesse de réactions de l'approche  $\alpha$  est grand  $10^{375}$  que la vitesse de l'approche  $\beta$ . Par contre au cours de la deuxième condensation du dibromocarbène sur le  $\beta$ -himachalène aura lieu en face  $\alpha$  ou  $\beta$  de façon équiprobable.
- Les valeurs des enthalpies libres de réaction des deux condensations du dibromocarbène sur le  $\beta$ -himachalène sont négatives, ce qui indique que les deux réactions sont exothermiques.
- L'écart énergétique entre HOMO de  $\beta$ -himachalène et LUMO de dibromocarbène ou celui entre HOMO de dibromocarbène et LUMO de  $\beta$ -himachalène est supérieur à 2 eV ce qui montre que la réaction se fait par transfert de charge.
- Les trois approches théoriques (Gaps HOMO/LUMO, valeurs des potentiels chimiques électroniques, valeurs des indices d'électrophilicités) montrent que la réaction entre  $\beta$ -himachalène et dibromocarbène est à demande électronique normale NED.

#### REFERENCES

- [1] T. C. Joseph et S. Dev, Tetrahedron Lett, 1961, 216.
- [2] R. Shankaranaryan, S.C. Brsarya, S. Dev, Tetrahedron, 1977, 1207.
- [3] A. Chakroun, Thèse d'état, Université Cadi Ayyad, Marrakech, 1989.
- [4] A. Chiaroni, C. Riche, A. Benharref, E. Lassaba, A. Benharref, Acta Cryst., 1996, C52, 240.
- [5] E. Lassaba, A. Chakroun, A. Chiaroni, A. Benharref, C. Riche, J-P. Lavergne, Bull. Soc. Chem. Belg, 1997, 106, 281.
- [6] J. Lenfeld, O. Molt et A. Trka, Pharmacie, 1986, 41, 268.
- [7] A. Chekroun, A. Jarid, A. Benharref and A. Boutalib, "Regio- and Stereoselectivity of  $\beta$ -Himachalene Epoxidation by m-CPBA. A Theoretical Study," Journal of Organic Chemistry, vol. 65, no. 1, pp. 4431-4434, 2000.
- [8] A. Chekroun, A. Jarid, A. Benharref and A. Boutalib, "Computational study of chemo- and stereoselectivity of  $\alpha$ -cis,  $\alpha$ -trans and  $\alpha'$ -trans-himachalene epoxidation by MCPBA," Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, vol. 588, pp. 201-210, 2002.
- [9] A. Benharref, A. Chekroun et J-P. Lavergne, Bull. Soc. Chem. Fr., 1991, 128, 738.
- [10] Y. G. Smeyers, M. Villa. Chem. Phys. Lett. 324, (2000), 273.
- [11] I. Bendypadyopadhyay, S. Managran, J. Mol. Struct. (Theochem) 496, (2000), 107.
- [12] M. Sana, G. Leray, D. Deeters, G. Wilanle, J. Mol. Struct. (Theochem) 164, (1988), 249.
- [13] Y. I. Binev, R.R. Patoua, J. A. Tsenov, I.G. Binev, J. Mol. Struct. (Theochem) 516(2000) 23.
- [14] M. Sana, G. Leroy, M. Hilalé, Chem. Phys. Lett. 190, (1992), 551.
- [15] T.D. Klots, D. Deolin, W. B. Colluer, Spectrochimica. Acta Part A. 53, (1937), 2445.
- [16] M.J.S. Dewar, E.G. Zuebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, J. Am. Chem. Soc. 107 (1985) 3902
- [17] H. Zhou, E. Tajkhorshid, T. Fraunheim, S. Suhan, M. Elstner, Chem. Phys. 277, (2002), 91.

- [18] M. Rahal, N. EL Moohalhal, A. EL Hajbi, *Ann.Chim. Sci. Mat.*31(1), (2006), 103.
- [19] M. Rahal, M. Hilali, A. EL Hamadi, M. EL Mouhtadi, A. EL Hajbi, *J. Mol. Struct. (Theo chem)* 572, (2001), 73.
- [20-21] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin.
- [22] C.T. Lee, W.T. Yang, R.G. Parr, "Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior," *Physical Review B*, vol. 37, pp. 785-789, 1988.
- [23] A.D. Becke, "A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories," *Journal of Chemical Physics*, vol. 98, pp. 1372-1377, 1993.
- [24] A. E. Reed, F. Weinhold, "Natural Atomic Orbitals and Natural Population Analysis," *Journal of Chemical Physics*, vol. 78, pp. 4066-4073, 1983.
- [25] A. Chekroun, A. Jarid, A. Benharref and A. Boutalib, "Regio- and Stereoselectivity of  $\beta$ -Himachalene Epoxidation by m-CPBA. A Theoretical Study," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 65, no. 1, pp. 4431-4434, 2000.