

und präparativer HPLC (Nucleosil C18, 5 µm, 250 × 20 mm, Grom, Herrenberg, Deutschland) gereinigt.

Die ES-MS- und ES-MS/MS-Experimente wurden mit einem Tripel-Quadrupol-Massenspektrometer (API III TAGA 6000 E, Perkin-Elmer Sciex, Thornhill, Kanada) durchgeführt. Hochaufgelöste Massenspektren wurden an einem APEX-II-FTICR-Massenspektrometer (4.7 T, Bruker Inc., Bremen, Deutschland) im Positivionen-Modus mit ES-Ionisation gemessen. Es wurden Auflösungen von 21 000 (SP-1132) bzw. 25 000 (SP-1294) erreicht. NMR-Experimente wurden an einem AMX-600-NMR-Spektrometer (Bruker, Karlsruhe, Deutschland), ausgestattet mit einem 5-mm-Triplexresonanz-Probenkopf und z-Gradienten, durchgeführt. Der Edman-Abbau wurde an einem Hewlett-Packard-241-Proteinsequenzer mit einem zweiphasigen Säulendetektor (Hewlett-Packard, Waldbronn, Deutschland) durchgeführt.

Die Aminosäurenanalytik wurde mit GC-MS (HP 5973/HP 6890, Agilent Technologies, Waldbronn, Deutschland) durchgeführt. Die Peptide wurden unter Vakuum hydrolysiert (6N HCl mit 5% Phenol, 110 °C, 24 h) und mit 2N HCl/Methanol (110 °C, 15 min). Trifluoressigsäureanhydrid (110 °C, 10 min), BSTFA/HMDS/Pyridin 4:1:4 (80 °C, 30 min) derivatisiert (BSTFA = *N,O*-Bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid, HMDS = 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan). Die Analytik erfolgte auf Fused-Silica-Kapillaren (25 m × 0.25 mm), belegt mit L-Chirasil-Val bzw. Lipodex E (30%) in PS255 (Filmdicke  $d_f$  = 0.13 µm).

Zur Durchführung der Zuckeranalytik wurde SP-1294 einer sauren Methanolysen unterzogen (0.65N HCl in Methanol/Methylacetat (4:1), 70 °C, 16 h). Die TMS-Derivate (BSTFA/Pyridin 1:1, 80 °C, 30 min) wurden ebenfalls mit GC-MS auf einer HP 1-MS Fused-silica Kapillare (30 × 0.25 mm;  $d_f$  = 0.25 µm, Agilent Technologies) analysiert.

Eingegangen am 27. Dezember 2000 [Z16325]

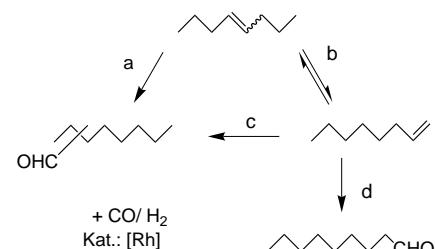
- [1] M. K. McCormick, W. M. Stark, G. E. Pittenger, R. C. Pittenger, G. M. McGuire, *Antibiot. Annu.* **1955/1956**, 606–611; Strukturaufklärung: a) G. M. Sheldrick, P. G. Jones, O. Kennard, D. H. Williams, G. A. Smith, *Nature* **1978**, 271, 223–225; b) P. J. Loll, A. E. Bevivino, B. D. Korty, P. H. Axelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1516–1522; c) C. M. Harris, H. Kopecka, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6915–6922; d) S. G. Grdadolnik, P. Pristovsek, D. F. Mierke, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2090–2099.
- [2] R. C. Yao, L. W. Crandall in *Glycopeptide Antibiotics* (Hrsg.: R. Nagarajan), Marcel Dekker, New York, **1994**, S. 1–21.
- [3] a) H. R. Perkins, *Biochem. J.* **1969**, 111, 195–205; b) J. R. Kalman, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 906–912.
- [4] a) D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1264–1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1172–1193; b) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2230–2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2096–2152.
- [5] A. M. A. van Wageningen, P. N. Kirkpatrick, D. H. Williams, B. R. Harris, J. K. Kershaw, N. J. Lennard, M. Jones, S. J. M. Jones, P. J. Solenberg, *Chem. Biol.* **1998**, 5, 155–162.
- [6] S. Chatterjee, E. K. S. Vijayakumar, S. R. Nadkarni, M. V. Patel, J. Blumbach, B. N. Ganguli, H.-W. Fehlhaber, H. Kogler, L. Vertes, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3480–3484.
- [7] R. D. Süßmuth, S. Pelzer, G. Nicholson, T. Walk, W. Wohlleben, G. Jung, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2096–2099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1976–1979.
- [8] S. Pelzer, R. Süßmuth, D. Heckmann, J. Recktenwald, P. Huber, G. Jung, W. Wohlleben, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, 1565–1573.
- [9] Die *M*-Konfiguration des C-O-D-Ringsystems wurde aus diagnostischen NOE-Kontakten abgeleitet, wie im Begleitmaterial der folgenden Veröffentlichung beschrieben: D. L. Boger, S. Miyazaki, O. Loiseleur, R. T. Beresis, S. L. Castle, J. H. Wu, Q. Jing, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8920–8926.
- [10] J. W. Trauger, C. T. Walsh, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, 97, 3112–3117.
- [11] D. P. O'Brian, P. N. Kirkpatrick, S. W. O'Brian, T. Staroske, T. I. Richardson, D. A. Evans, A. Hopkinson, J. B. Spencer, D. H. Williams, *Chem. Commun.* **2000**, 103–104.

## Rhodiumkatalysierte Isomerisierung/ Hydroformylierung interner Octene mit neuartigen Phosphorliganden

Detlef Selent,\* Dieter Hess, Klaus-Diether Wiese,  
Dirk Röttger, Christine Kunze und Armin Börner\*

Die Synthese von Kunststoffweichmachern ist eng mit der *n*-Regioselektiven Hydroformylierung von Olefinen verknüpft. Im globalen Rahmen spielt Propen als Edukt für die rhodiumkatalysierte Synthese von *n*-Butyraldehyd eine wichtige Rolle. Der Einsatz höherer interner Olefine, z.B. Di-*n*-buten aus Raffinat II, stellt eine hochinteressante und preiswerte Alternative dar und wird ebenfalls industriell genutzt. Hier dominiert die Anwendung von nichtmodifizierten Cobaltkatalysatoren und Cobalt-Phosphan-Komplexen. Bei 80–350 bar und 160–190 °C werden Regioselektivitäten an gewünschtem terminalem Hydroformylierungsprodukt von ca. 50% erreicht, steigerbar auf über 80% bei Modifizierung mit einem geeigneten Phosphan.<sup>[1]</sup>

Die Entwicklung eines unter milder Bedingungen hochaktiven und selektiven Katalysators ist nicht nur aus technischer Sicht von Bedeutung. Schema 1 verdeutlicht die



Schema 1. Isomerisierung und Hydroformylierung von (Z)/(E)-4-Octen.

wissenschaftliche Fragestellung anhand von 4-Octen als Substrat. Der Katalysator und die Reaktionsbedingungen müssen so abgestimmt sein, dass eine dynamisch-kinetische Kontrolle der Reaktion, basierend auf einer Isomerisierung zum thermodynamisch instabileren terminalen Olefin (Schritt b) und dessen schneller endständiger Hydroformylierung (d) resultiert. Die Bildung von isomeren Aldehyden (a, c) wird dann unterdrückt.

Kürzlich berichteten van Leeuwen et al., dass mit Diphosphanen vom Xantphos-Typ rhodiumkatalysiert aus (E)-4-Octen anteilig 86% *n*-Nonanal zugänglich werden.<sup>[2]</sup> Die

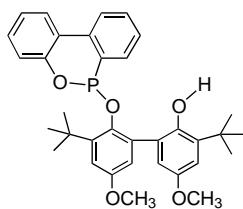
[\*] Dr. D. Selent, Prof. Dr. A. Börner

Institut für Organische Katalyseforschung an der  
Universität Rostock e.V.  
Buchbinderstraße 5–6, 18055 Rostock (Deutschland)  
Fax: (+49) 381-46693-24  
E-mail: detlef.selent@ifok.uni-rostock.de  
armin.boerner@ifok.uni-rostock.de

Dr. D. Hess, Dr. K.-D. Wiese, Dr. D. Röttger  
Oxeno Olefinchemie GmbH, Marl (Deutschland)

Dipl.-Chem. C. Kunze  
Institut für Anorganische und Analytische Chemie  
Technische Universität Braunschweig (Deutschland)

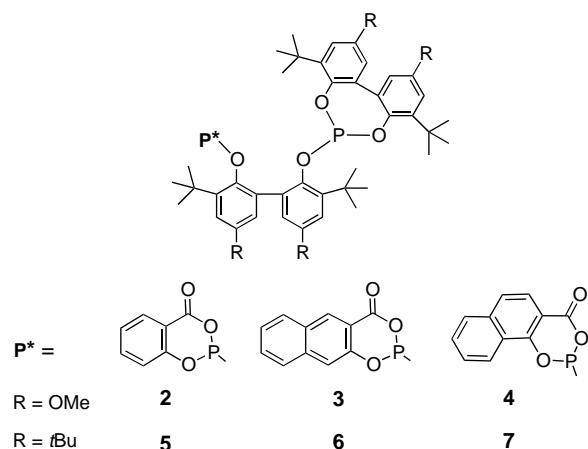
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder vom Autor anzufordern.

**1**

geringe Isomerisierungsaktivität des Katalysators erlaubt nur Umsatzfrequenzen von  $15 \text{ h}^{-1}$  ( $112 \text{ h}^{-1}$  für 2-Octen) und damit keine effektive Reaktionssteuerung. Das kürzlich von uns beschriebene Phosphonitsystem Rh/**1** wirkt weniger regioselektiv, kann aber im Unterschied zu van Leeuwens Katalysator bereits bei vergleichsweise milden Bedingungen ( $20 \text{ bar}/140^\circ\text{C}$ ) bezüglich Selektivität und Aktivität mit dem unmodifizierten Cobaltkatalysator konkurrieren.<sup>[3]</sup>

Neue Lösungen für die rhodiumkatalysierte Oxoreaktion langkettiger interner Olefine sollten deutlich gesteigerte *n*-Selektivitäten zeigen und weiterhin der Forderung nach einer anwendungstauglichen Katalysatoraktivität genügen. Wir berichten hier über Ergebnisse, die das erstaunliche Potential neuartiger  $\pi$ -acider zweizähniger Liganden unsymmetrischer Struktur bei der Hydroformylierung isomerer *n*-Octene verdeutlichen.

Synthetisiert wurden die Liganden **2–7**, deren wichtigstes Strukturmerkmal neben dem von den Arbeiten der UCC bekannten 2,2'-Dioxydiphenyl-Fragment erstmals ein *O*-Acylphosphorigsäureester ist. Derartige 3-Aryloxy-1,3,2-dioxaphosphorin-4-one lassen sich leicht durch Reaktion entsprechender 2-Hydroxyarylcarbonsäuren mit  $\text{PCl}_3$  und nachfolgende Umsetzung mit Phenolen herstellen.<sup>[4, 5]</sup>



Orientierende Versuche zur Anwendung der neuartigen Hybridliganden bei der Hydroformylierung von 1-Octen bei  $100^\circ\text{C}$  und 50 bar sowie einem Rh/P-Verhältnis von 1:10 (40 ppm Rh) ergaben z.B. für **2** und **3** *n*-Selektivitäten von 87.4 bzw. 79.0% bei ca. 80% Aldehydausbeute und vollständiger Isomerisierung des Restolefins. Diese gewünschte Isomerisierungsaktivität lässt sich in eindrucksvoller Weise bei höherer Temperatur für die Hydroformylierung interner Olefine nutzen. Tabelle 1 fasst die erhaltenen Ergebnisse zusammen und gestattet einen Vergleich mit **1**. Es wurde ein Substratgemisch eingesetzt, das zu 94% aus internen Octenen bestand. Die Reaktion wurde bei  $130^\circ\text{C}$  und einem konstant gehaltenen Synthesegasdruck von 20 bar durchgeführt.

Tabelle 1. Hydroformylierung<sup>[a]</sup> isomerer *n*-Octene<sup>[b]</sup> mit den zweizähnigen Liganden **2–7** und dem Phosphonit **1**.<sup>[c]</sup>

Ligand	Ausb. [%] <sup>[d]</sup>	<i>n</i> -Nonanal [%] <sup>[e]</sup>	ROH [%] <sup>[f]</sup>	TOF [ $\text{h}^{-1}$ ] <sup>[g]</sup>
<b>2</b>	94	63.9	0.2	> 4600 <sup>[h]</sup>
<b>3</b>	95	64.2	0.2	4310
<b>4</b>	96	69.0	0.3	4448
<b>5</b>	95	67.3	0.1	3119
<b>6</b>	93	67.9	0.1	3324
<b>7</b>	95	68.5	0.2	3336
<b>2</b> <sup>[i]</sup>	83	64.1	0.2	4751
<b>1</b> <sup>[i]</sup>	52	47.8	1.4	1320

[a] Die Versuche wurden in einem 200-mL-Autoklaven mit  $c(n\text{-Octen})_0 = 1.68 \text{ M}$  bei  $130^\circ\text{C}$  3 h in Toluol unter einem konstanten Druck von 20 bar  $\text{CO}/\text{H}_2$  (1:1) mit [Rh(acac)(Cycloocta-1,5-dien)] als Katalysatorvorstufe durchgeführt (acac = Acetylacetanon).  $c(\text{Rh}) = 1.07 \text{ mM}$ , Rh:P:*n*-Octen = 1:10:1570. [b] 3.3% 1-Octen; 48.4% (*Z*)(*E*)-2-Octen; 29.2% (*Z*)(*E*)-3-Octen; 16.4% (*Z*)(*E*)-4-Octen; 2.1% gerüstisomere Octene; 0.6% Octan. [c] Siehe Lit. [3]. [d] Gesamtaldehyd, gaschromatographisch bestimmt mit Toluol als internem Standard. [e] Anteil am Gesamtaldehyd. [f] Gesamtalkohol, bezogen auf eingesetztes Olefin. [g] Umsatzfrequenz in (Mol Aldehyd)(Mol Katalysator) $^{-1}\text{h}^{-1}$  bei 20% Umsatz, berechnet auf Basis des Gasverbrauches; dieser wurde mit einem Gasflussmesser der Fa. Bronkhorst, Niederlande, bestimmt (Hitec gas flow meter). [h] Messbereichsgrenze des Gasflussmessers. [i]  $c(\text{Rh}) = 0.107 \text{ mM}$ ,  $t = 6 \text{ h}$ ,  $T = 130^\circ\text{C}$  (**2**) bzw.  $140^\circ\text{C}$  (**1**).

Überaus beachtenswert sind die Selektivitäten nahe am *n*/*iso*-Verhältnis von 2, welche von hohen Katalysatoraktivitäten begleitet werden. Bei Rhodiumkonzentrationen von  $1 \text{ mmol L}^{-1}$  werden nahezu quantitative Umsätze bei gleichzeitig niedriger Hydrieraktivität bezüglich der Aldehyde erzielt. Eine signifikante Substrathydrierung kann nicht nachgewiesen werden, da die in den Reaktionslösungen gefundenen Octanmengen dem Eintrag durch das Edukt entsprechen. Die maximale Selektivität von 69% *n*-Nonanal wird mit dem Liganden **4** erhalten. Beim Vergleich der Ergebnisse erkennt man den deutlichen Einfluss der Substituenten an der Ligandenperipherie; *tert*-Butylgruppen in 5,5'-Stellung nivellieren den mit steigender Raumerfüllung beobachteten selektivitätssteigernden Effekt der 3-Aryloxy-1,3,2-dioxaphosphorin-4-on-Einheit.

Die vorgestellten Ergebnisse belegen erstmals die Möglichkeit einer überwiegend *n*-selektiven und praktisch verwertbaren Isomerisierung/Hydroformylierung langkettiger interner Octene durch Rhodium. Dies wird in Gegenwart modifizierender zweizähniger Liganden und unter Anwendung milderer Reaktionsbedingungen als bei der Cobaltkatalyse erreicht.<sup>[6]</sup>

Im Rückblick auf die mit dem Katalysatorsystem Rh/**1** erhaltenen Ergebnisse ergibt sich zudem eindeutig, dass die Forderung nach einer gleichzeitigen Steigerung von *n*-Selektivität und Aktivität durchaus erfüllt werden kann. Wir gehen deshalb davon aus, dass sich die Titelreaktion in naher Zukunft als anerkannte Synthesemethode präsentieren wird. Gleichzeitig wird mit den hier vorgestellten 3-Aryloxy-1,3,2-dioxaphosphorin-4-onen eine neuartige Ligandenklasse eingeführt, die bisher unseres Wissens noch keine Anwendung in der homogenen Katalyse fand und Potential für andere metallkatalysierte Reaktionen, einschließlich stereoselektiver Varianten, hat.

Ein eingegangen am 23. November 2000 [Z16163]

- [1] C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. 1 (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, 1996, S. 3–25.
- [2] a) L. A. van der Veen, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 349–351; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 336–338; b) L. A. van der Veen, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1999**, *18*, 4765–4777.
- [3] D. Selent, K.-D. Wiese, D. Röttger, A. Börner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1694–1696; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1639–1641.
- [4] E. Billig, A. G. Abatjoglou, D. R. Bryant (UCC Corp.), EP 0214622, 1987 [*Chem. Abstr.* **1987**, *107*, 25126m].
- [5] Die neuen Verbindungen fallen als Diastereomerengemische an und wurden umfassend charakterisiert. Experimentelle Einzelheiten sind in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [6] Auch technisches Di-n-butene wurde eingesetzt. Dieses stellt ein Substratgemisch interner und gerüstisomerer Octene dar. Die dabei erzielten Selektivitäten zu terminalen Aldehyden sind für die einzelnen Liganden mit den in Tabelle 1 angegebenen Werten vergleichbar.

ausgesprochen großen Poren (die dadurch lediglich geringe Adsorptionskapazität aufweisen) zu erwarten. Darüber hinaus bleibt die Größenordnung des intrapartikulären Flusses verglichen mit der Fließgeschwindigkeit im Zwischenkornraum in jedem Falle äußerst gering.

Ebenfalls im letzten Jahrzehnt wurde eindrucksvoll demonstriert, dass ein elektroosmotisches Flussfeld in gepackten Kapillarsäulen eine deutlich verbesserte Dispersionscharakteristik im Vergleich zum herkömmlichen, druckbetriebenen Fluss zeigen kann.<sup>[11–13]</sup> Es überrascht daher nicht, dass zurzeit ein ausgesprochenes Interesse an der Steigerung der mit elektrokinetisch betriebenem Fluss erzielbaren Trennleistung in der Kapillarelektronachromatographie (KEC) besteht. Eine Studie über derartige Transportphänomene muss die sorgfältige Betrachtung von elektrokinetischen Wandeffekten, das Verhältnis von Säulen- zu Teilchendurchmesser, eine makroskopische (auf Säulendifferenz) und mikroskopische (auf Porendimension) Flussheterogenität sowie intrapartikulären und den so genannten Filmmassentransfer einschließen.

In Verbindung mit kapillaren Transportmodellen spielen elektroosmotische Perfusionsphänomene unter anderem eine wichtige und vielfältige Rolle in den Life Sciences, die z. B. bei der Entwässerung von Abfallschlamm oder Dekontaminierung von Böden zu tragen kommt.<sup>[14]</sup> In der KEC hingegen, in der die mobile Phase und darin gelöste (meistens geladene) Analyten durch kapillare Festbetten elektrokinetisch transportiert werden, ist der Mechanismus eines intrapartikulären Flusses zur Beschleunigung des Massentransfers in Teilchen bisher nur wenig ergründet. Allerdings deuten bereits einige Arbeiten auf das enorme Potential, das ein intrapartikulärer elektroosmotischer Fluss (EOF) in Verbindung mit elektrophoretischer Selektivität für miniaturisierte Trennprozesse von großen, geladenen Biomolekülen erlangen kann.<sup>[15–21]</sup> In einer einfachen elektrokinetischen Betrachtungsweise impliziert die Helmholtz-Smoluchowski-Gleichung, dass die mittlere elektroosmotische Fließgeschwindigkeit in den Porensegmenten der Teilchen relativ unabhängig von der betreffenden Porengeometrie ist, so lange der Porenradius ( $r_{\text{pore}}$ ) die Dicke der elektrischen Doppelschicht ( $\kappa^{-1}$ ) bei weitem übertrifft, d. h.  $\kappa r_{\text{pore}} \gg 1$ .<sup>[22–25]</sup> Dann erwartet man ein annähernd flaches mikroskopisches Flussprofil in den Poren, und der Filmmassentransfer in der KEC ist vermutlich über einen weiten experimentellen Bereich vernachlässigbar.<sup>[26]</sup> Ein besonderes Merkmal ist dabei, dass selbst wenn  $\kappa r_{\text{pore}} \rightarrow 1$  und  $r_{\text{pore}}$  nur wenige Nanometer beträgt, noch stets ein im Vergleich zum diffusionslimitierten Transport signifikanter Porenfluss existieren kann.<sup>[22, 23]</sup> Für sehr dünne elektrische Doppelschichten lässt diese Betrachtung daher vielmehr den intrapartikulären Tortuositätsfaktor ( $\tau_{\text{intra}}$ ) als kritischen Parameter erscheinen, der letztlich das Ausmaß eines elektroosmotisch-perfusiven Stofftransports bestimmt.  $\tau_{\text{intra}}$  reflektiert dabei die Qualität der Porenverknüpfung, also auch den Anteil des Porenraumes, der das Teilchen ohne Unterbrechung durchzieht (also nicht in tote Enden ausläuft) und damit die Basis für einen EOF darstellen sollte.<sup>[21]</sup>

Hier beschreiben wir den elektroosmotischen Perfusionsmechanismus in porösen Materialien und verweisen auf die potentiellen Anwendungen. Für die Untersuchungen verwenden wir eine NMR-Methode,<sup>[27]</sup> die mit Hilfe magneti-

## Untersuchungen zur elektroosmotischen Perfusion in kapillaren Festbetten\*\*

Ulrich Tallarek,\* Erdmann Rapp, Henk Van As und Ernst Bayer

Das Konzept einer intrapartikulär erzwungenen Konvektion zur Reduktion des diffusionslimitierten Massentransfers in der Flüssigchromatographie hat insbesondere in den letzten zehn Jahren für verstärktes Aufsehen gesorgt – nicht nur aus theoretischer Sicht, auch vom Standpunkt der Teilchentechnologie.<sup>[1–9]</sup> Indem man die Permeabilität poröser Teilchen an die für Festbettoperationen typischen Druckfelder anpasst, könnte der an den Teilchen anliegende Druckgradient einen intrapartikulären Fluss erzeugen<sup>[10]</sup> und damit die durch molekulare Diffusion bedingte Massentransferlimitierung sowie die daraus folgende Dispersion, insbesondere von sich langsam bewegenden großen Molekülen, weitreichend vermindern. Für die Porenverknüpfung im Netzwerk ist der hierarchische Aufbau der Teilchen entscheidend.<sup>[1, 7, 9]</sup> Zur Abgrenzung von rein diffusivem Stofftransport bezieht sich die Perfusionschromatographie auf solche Trennvorgänge, in denen zusätzlich noch ein intrapartikulärer Fluss existiert.<sup>[2]</sup> Allerdings ist die auf Druck beruhende Perfusion in Festbetten nur bei sehr hohen Drücken und Teilchen mit

[\*] Dr. U. Tallarek, Dr. H. Van As

Laboratory of Molecular Physics and Wageningen NMR Centre  
Department of Biomolecular Sciences, Wageningen University  
Dreijenlaan 3, 6703 HA Wageningen (Niederlande)

Fax: (+31) 317-48-2725

E-mail: ulrich.tallarek@water.mf.wau.nl

Dipl.-Chem. E. Rapp, Prof. Dr. E. Bayer

Forschungsstelle für Nukleinsäure- und Peptidchemie  
Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen  
Auf der Morgenstelle 18, 72076 Tübingen (Deutschland)

[\*\*] Diese Arbeit wurde gefördert durch die EU-Programme Training and Mobility of Researchers (ERBFMBI-CT98-3437) im Rahmen eines Marie-Curie-Stipendiums für U.T. und dem Wageningen NMR Centre (ERBCHGE-CT95-0066).