

Supramolekulare Ansätze zur Erzeugung von Bibliotheken zweizähniger Chelatliganden für die homogene Katalyse

Bernhard Breit*

Stichwörter:

Chelatliganden · Homogene Katalyse · Kombinatorische Chemie · Selbstorganisation · Selektivität

Die kombinatorische Katalysatorentwicklung und -optimierung leidet bislang an der schlechten Zugänglichkeit strukturell diverser Ligandenbibliotheken, vor allem für die Klasse der strukturell komplexeren Chelatliganden. Ein völlig neuer Ansatz umgeht das Problem der schwierigen Ligandensynthese durch die Selbstorganisation von strukturell einfacheren einzähnigen Liganden zu zweizähnigen Liganden durch anziehende nichtkovalente Ligand-Ligand-Wechselwirkungen. Bei Verwendung komplementärer Ligand-Ligand-Bindungsmotive führt schon einfaches Mischen von jeweils zwei unterschiedlichen einzähnigen Liganden zum Aufbau von Bibliotheken definierter Chelatligand-Katalysatoren. Dieser Kurzaufsatz fasst die ersten Ansätze und Ergebnisse in diesem vielversprechenden Forschungsgebiet der homogenen Katalyse zusammen.

1. Einleitung

Die Entwicklung der modernen homogenen Katalyse wird vorangetrieben von dem Wunsch nach höherer Effizienz und Selektivität. Die Enzymkatalyse zeigt dabei in der Regel eine hohe Substratspezifität, die ihre Einsatzbreite häufig limitiert. Synthetische Katalysatoren dagegen weisen zwar meist eine größere Substratpalette auf, doch auch hier gibt es keine universellen Katalysatoren für alle Substrattypen. Deshalb muß die für eine bestimmte Reaktion und Substratspezies gewünschte Selektivität in der Regel durch Katalysatoroptimierung und Anpassung an das spezifische Problem erreicht werden. Bei der Metallkomplexbkatalyse ist die Auswahl des richtigen Liganden entscheidend, da dieser die Mikroumgebung am katalytisch aktiven Metallzentrum formt.

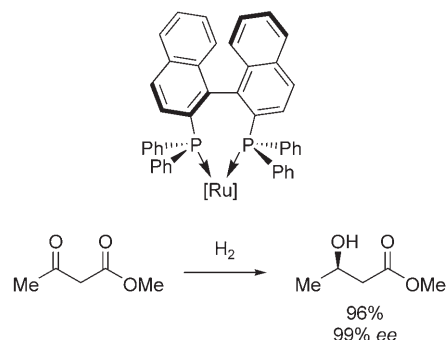
Trotz großer Fortschritte auf dem Gebiet der theoretischen und Computerchemie gibt es bis heute keinen rationalen Weg, um den Liganden der Wahl für eine Reaktion oder ein Selektivitätsproblem vorauszusagen. Bis heute ist die Suche nach diesem besten Liganden ein schwieriges Unterfangen,

das durch Kombinationen aus Intuition, Erfahrung, harter Arbeit und Glück gelingt. Dieses lange bekannte Problem hat zumindest für die asymmetrische Katalyse eine einfache physikochemische Ursache. Knowles schrieb 1983:^[1] „Since achieving 95 % ee only involves energy differences of about 2 kcal, which is no more than the barrier encountered in a simple rotation of ethane, it is unlikely that before the fact one can predict what kind of ligand structures will be effective.“

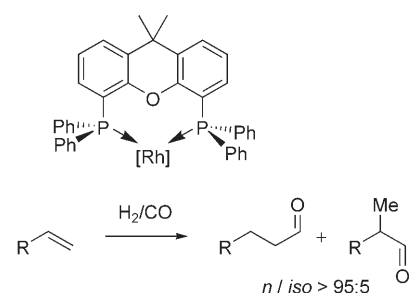
Nach Erfolgen bei der Abkürzung der Wirkstoffsuche und -optimierung in der pharmazeutischen Industrie wurden kombinatorische Methoden auch auf die homogene (und heterogene) Katalyse übertragen, um die Katalysatorentdeckung und -entwicklung zu beschleunigen.^[2] Heute kennt man bereits viele elegante Hochdurchsatz-Screeningmethoden, die große Katalysatorbibliotheken auf optimale Aktivität und Selektivität testen.^[3] Trotzdem ist es bisher nicht gelungen, das Potenzial des kombinatorischen Ansatzes für die Katalysatorentdeckung und -optimierung voll zu nutzen. Ursächlich hierfür ist der schwierige Zugang zu genügend großen und strukturell diversen Ligandenbibliotheken. Das Problem ist besonders akut bei der strukturell komplexen Klasse der zweizähnigen Liganden. Wenn auch in jüngster Zeit einzähnige Liganden zunehmend an Bedeutung gewon-

[*] Prof. Dr. B. Breit
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Albertstraße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)
Fax: (+49) 761-203-8715
E-mail: bernhard.breit@organik.chemie.uni-freiburg.de

a) Enantioselektivität: Binap



b) Regioselektivität: Xantphos



Schema 1. Beispiele für die Steuerung von Enantio- und Regioselektivität durch Metallkatalysatoren mit Chelatliganden.

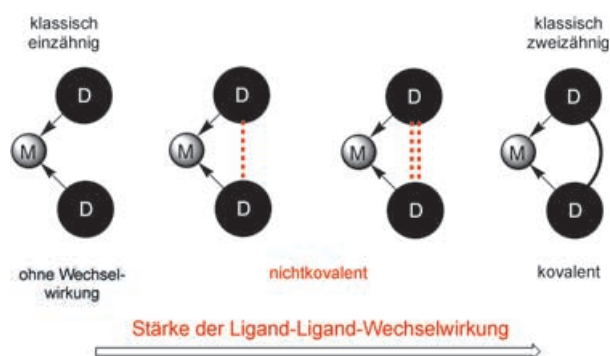
nen haben, so gibt es doch viele katalytische Reaktionen, bei denen zweizählige Liganden für maximale Selektivität unerlässlich sind. Ein bekanntes Beispiel für die Steuerung der Enantioselektivität ist die Reduktion von β -Ketoestern mit Ruthenium(II)-Binap-Katalysatoren (Schema 1a).^[4] Ein anderes Beispiel ist die Kontrolle der Regioselektivität der industriell bedeutenden Rhodium-katalysierten Hydroformylierung terminaler Alkene, die in der Regel den Einsatz maßgeschneiderter zweizähliger Liganden erfordert.^[5] Eines der wenigen bekannten Ligandensysteme hierfür ist das Xantphos-System (Schema 1b).

Das Problem des Aufbaus einer Ligandenbibliothek ist direkt korreliert mit der Stufenzahl der Synthese eines

zweizähligen Liganden. Oft stehen komplizierte Syntheseoperationen dabei einer Automatisierung im Wege. Eine besondere Herausforderung ist die Synthese von zweizähligen Liganden mit zwei unterschiedlichen Donorfunktionen.^[6,7]

2. Nachahmung von Chelaten durch Selbstorganisation einzähliger Liganden

Kürzlich wurde ein völlig neuer Ansatz zur Erzeugung von zweizähligen Liganden vorgestellt: Durch anziehende nichtkovalente Wechselwirkungen zwischen strukturell einfacheren einzähligen Liganden wird eine zweizählige Bindungssituation imitiert (Schema 2). Die Natur bietet hierzu ein weites Feld von nichtkovalenten Wechselwirkungen wie Van-der-Waals-, π -Stapel- und Kation- π -, Charge-Transfer- und elektrostatische Wechselwirkungen, Wasserstoffbrücken und koordinative Wechselwirkungen.^[8] Ausgehend von zwei einzähligen Liganden an einem Metallzentrum bis hin zu klassischen Chelatligand-Metall-Komplexen mit einer kovalenten Verknüpfung der beiden Donorzentren existiert somit ein kontinuierliches Spektrum von Zwei-Donor-Metall-Anordnungen, die Chelatligandkomplexe über anziehende nichtkovalente Wechselwirkungen zwischen den Donorzentren nachahmen. Dieses Kontinuum ist durch die Stärke und Eigenschaften der Ligand-Ligand-Wechselwirkung differenziert (Schema 2).^[8]



Schema 2. Anziehende Ligand-Ligand-Wechselwirkungen in einem MD_2 -Metallkomplex.



Bernhard Breit promovierte 1993 unter Anleitung von Prof. M. Regitz an der Universität Kaiserslautern. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Prof. B. M. Trost an der Stanford University habilitierte er in Marburg in der Gruppe von Prof. R. W. Hoffmann. 1998/99 war er Visiting Professor an der Harvard University, anschließend Professor für Organische Chemie an der Universität Heidelberg, und seit April 2001 hält er einen Lehrstuhl für Organische Chemie an der Universität Freiburg inne. Er erhielt den Steinhof-Preis, den Heinz Maier-Leibnitz-Preis (DFG), den Dozentenpreis des Fonds der Chemischen Industrie, den Alfred Krupp-Preis und den Novartis European Young Investigator Award. Seine Forschungsinteressen umfassen Katalyse und organische Synthese.

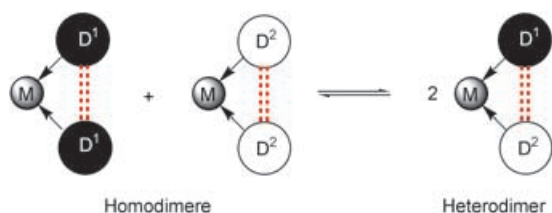
Über den Vorteil einer vereinfachten Ligandensynthese hinaus liegt das Potenzial dieses Ansatzes in der Möglichkeit des kombinatorischen Aufbaus von Ligandenbibliotheken durch einfaches Mischen von einzähligen Liganden. Für den häufigen Fall, dass zwei Liganden an ein katalytisch aktives Metallzentrum binden, könnte man aus einem Satz von n unterschiedlichen einzähligen Donorliganden eine Bibliothek von $(n^2+n)/2$ ML^2L^2 -Katalysatoren erhalten (Tabelle 1).

Bei einer nichtkomplementären Ligand-Ligand-Wechselwirkung zwischen den beiden an ein Metallzentrum gebundenen Liganden würde das Mischen von zwei unterschiedlichen Liganden jedoch zu einer Mischung aus zwei Homodimer- und Heterodimerligand-Metall-Komplex führen. Dies sollte im Wesentlichen unabhängig von der Art und Stärke

Tabelle 1: Ligandenbibliothek durch Mischen von n einzähligen Liganden L^x und L^y .

Ligand	L^1	L^2	...	L^n
L^1	L^1L^1			
L^2	L^1L^2	L^2L^2		
...	
L^n	L^1L^n	L^2L^n	...	L^nL^n

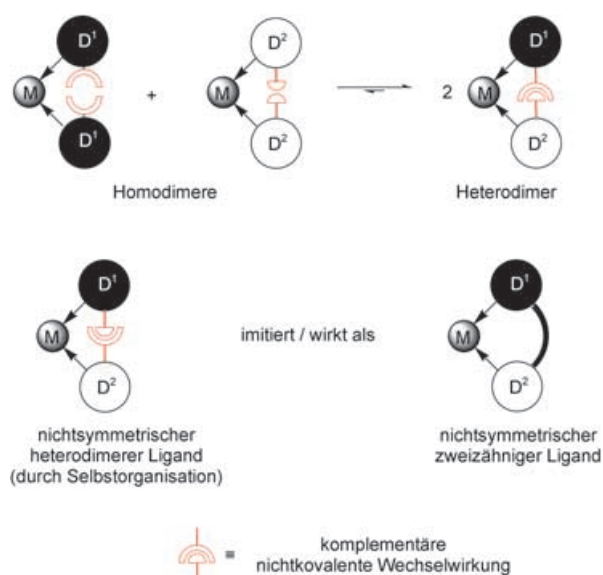
der Ligand-Ligand-Wechselwirkung sein (Schema 3). In einem solchen Szenario liegen drei Katalysatoren nebeneinander vor. Eine Optimierung hin zu einem besseren Katalysator kann allerdings nur dann erfolgen, wenn die Heterokombi-



Schema 3. Katalysatormischungen aus zwei unterschiedlichen Donorliganden, D^1 und D^2 , und einer Metallquelle – nichtkomplementäre D^1 - D^2 -Wechselwirkungen (gekennzeichnet durch gestrichelte rote Linien).

nation reaktiver und gleichzeitig selektiver ist als die Homodimer-Katalysatoren.

Um Struktur-Aktivitäts- und Struktur-Selektivitäts-Beziehungen zu erkennen, wäre eine Situation wünschenswert, bei der das Mischen zweier einzähliger Liganden ausschließlich zur Bildung des Heterodimerligand-Metall-Komplexes führt. Um das Gleichgewicht zwischen Homodimer- und Heterodimerspezies vollständig auf die Seite des Heterodimers zu zwingen, bräuchte man zwei unterschiedliche Sätze



Schema 4. Definierte Heterodimer-Katalysatoren durch Mischen und Selbstorganisation von einzähligen Liganden mit komplementären Bindungsstellen in Gegenwart einer Metallquelle.

von einzähligen Liganden mit *komplementären* Bindungsstellen für anziehende Ligand-Ligand-Wechselwirkungen (Schema 4).

Damit könnte ein heterodimeres Ligandensystem, das durch Selbstorganisation aus komplementären Komponenten entsteht, einen klassischen nichtsymmetrischen Chelatliganden imitieren (Schema 4). Darüber hinaus könnte man durch Mischen von m Liganden eines Satzes D^1 mit n Liganden eines Satzes D^2 in Gegenwart einer Metallspezies eine Bibliothek von $m \times n$ Metallkomplexen zweizähliger Heterodimerliganden erzeugen (Tabelle 2).

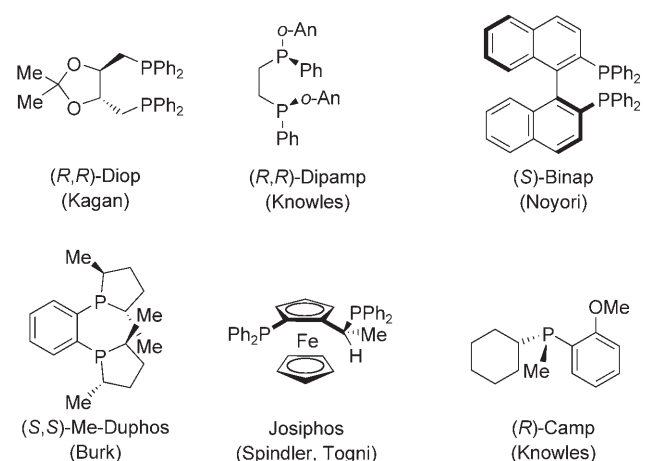
Tabelle 2: Ligandenbibliothek aus $m \times n$ definierten Heterodimerliganden durch Mischen von zwei Sätzen einzähliger Liganden mit komplementären Bindungsstellen.

Ligand	m_1	m_2	...	m_i
n_1	m_1n_1	m_2n_1	...	m_in_1
n_2	m_1n_2	m_2n_2	...	m_in_2
...
n_j	m_1n_j	m_2n_j	...	m_in_j

Es ist das Ziel dieses Kurzaufsatzes, die ersten Ergebnisse in diesem neuen Feld der homogenen Katalyse durch Metallkomplexe kombinatorischer Ligandenbibliotheken auf der Basis von Selbstorganisation zusammenzufassen und konzeptionell zu ordnen.

3. Schwache Ligand-Ligand-Wechselwirkungen: Van-der-Waals-, π -Stapel- und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen

Auf dem Feld der homogenkatalytischen asymmetrischen Hydrierung dominierten fast drei Jahrzehnte lang Katalysatoren mit Chelatliganden wie Diop,^[9] Dipamp,^[10] Binap,^[11] Duphos^[12] und Josiphos,^[13] die für eine Reihe von Substraten eine ausgezeichnete asymmetrische Induktion erzielten.



Bereits 1972 berichteten Knowles und Mitarbeiter über einen Rhodium-Katalysator mit dem einzähligen chiralen Phosphanliganden Camp, der *N*-Acetylphenylalanin-Vorstu-

fen mit Enantioselektivitäten bis 90 % hydrierte.^[14] Trotz dieser frühen Erfolge mit einzähligen Liganden wurde die Vorherrschaft von zweizähligen Liganden erst im Jahr 2000 gebrochen (unabhängig voneinander von den Gruppen um Orpen und Pringle,^[15] Reetz^[16] sowie Feringa, Minnaard und de Vries^[17]). Chirale einzählige Phosphinite, Phosphite und Phosphoramidite ergaben hervorragende Enantioselektivitäten in der asymmetrischen Rhodium-katalysierten Hydrierung mit einer Vielzahl von Substraten. Die Struktur eines Platin(II)-Komplexes mit von Binol abgeleiteten Phosphonitliganden im Kristall führte zum Vorschlag eines Quadrantenmodells (Abbildung 1).^[15,16]

Interessanterweise befinden sich die beiden einzähligen Phosphorliganden am Metallkomplex in der *cis*-Anordnung, die aus rein sterischen Gründen ungünstiger sein dürfte. Man kann daher spekulieren, dass auch schwache anziehende Ligand-Ligand-Wechselwirkungen wie Van-der-Waals- oder Dipol-Dipol-Wechselwirkungen der P-O-Bindungsdipole zur bevorzugten Bildung des *cis*-Komplexes führen könnten. Als Folge der *cis*-Koordinat ion erfährt der Konformationsraum der beiden einzähligen Liganden eine erhebliche Einschränkung („conformational locking“), was die konformationellen Eigenschaften eines klassischen zweizähligen Liganden imitiert (Abbildung 1).

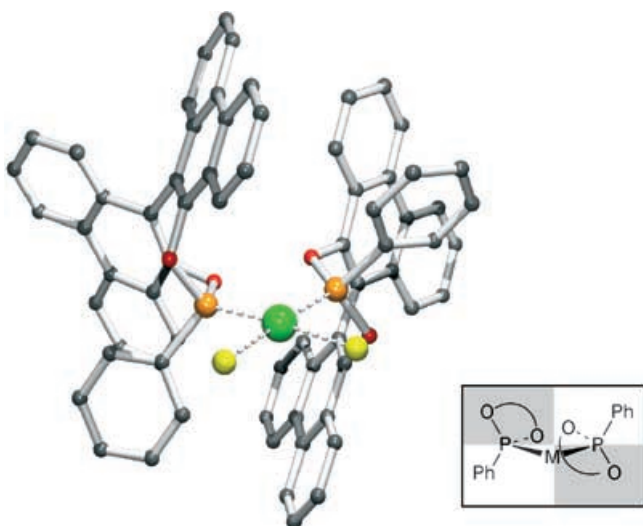


Abbildung 1. Struktur eines *cis*-Bisphosphonit-Platin(II)-Komplexes im Kristall und das vorgeschlagene Quadrantenmodell. Pt grün, Cl gelb, P orange, O rot, C grau.

Die Tragweite dieser Betrachtungsweise wurde kurze Zeit später von Reetz et al. erkannt.^[19] Sie erzielten eine große strukturelle Diversität durch Mischen von zwei unterschiedlichen einzähligen Liganden in Gegenwart eines Metallsalzes. In diesem Szenario liegt eine Gleichgewichtsmischung von drei unterschiedlichen Katalysatoren vor, den beiden Homokombinationen ML^xL^x und ML^yL^y sowie der Heterokombination ML^xL^y . Falls ML^xL^y sowohl der reaktivere als auch der enantioselektivere Katalysator wäre, würde man zu höheren Aktivitäten und Enantioselektivitäten gelangen. In der Tat führten Ligandenmischungen aus Phosphoniten **1** und Phosphiten **2** zu Katalysatoren, die höhere Enantioselektivitäten

erzielten als die entsprechenden Homokombinationen. Dies ist exemplarisch anhand ausgewählter Experimente für die asymmetrische Hydrierung von *N*-Acylenaminen in Tabelle 3 dargestellt.^[19–21]

Tabelle 3: Hydrierung von *N*-Acylenaminen mit Mischungen von Binol abgeleiteter Phosphonite.^[a]

Nr.	Ligandenkombination	Ar	ee [%]	
			Phosphonite	Phosphite
1	(<i>R</i>)- 1a	Ph	75.6 (S)	
2	(<i>R</i>)- 1b	Ph	13.2 (S)	
3	(<i>R</i>)- 2a	Ph	76.0 ^[b]	
4	(<i>R</i>)- 2b	Ph	90.4 ^[b]	
5	(<i>R</i>)- 1a /(<i>R</i>)- 1b	Ph	96.1 (S)	
6	(<i>R</i>)- 1a /(<i>R</i>)- 1b	2-Naphthyl	97.0 (S)	
7	(<i>R</i>)- 1b /(<i>R</i>)- 2a	Ph	95.0 ^[b]	
8	(<i>R</i>)- 1b /(<i>R</i>)- 2b	Ph	97.4 ^[b]	

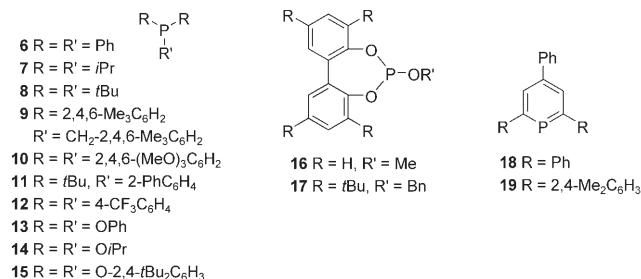
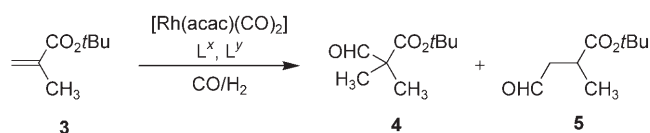
[a] Rh/Substrat = 1:250, 1.5 bar H₂, CH₂Cl₂, 22 h. [b] Konfiguration nicht angegeben.

Das gleiche Prinzip unter Verwendung achiraler Liganden wurde kürzlich bei der Suche nach einem Katalysator für die regioselektive Rhodium-katalysierte Hydroformylierung von Methacrylsäureestern angewandt (Tabelle 4).^[22] Grundlage dafür war eine Bibliothek aus 14 unterschiedlichen einzähligen Phosphorliganden. Während die Homokombinationen (Tabelle 4, Einträge 1–4) nur moderate Regioselektivitäten lieferten, wurden auch hier die besten Ergebnisse mit Ligandenmischungen erzielt. Unter der Vielzahl der getesteten Kombinationen ergab das Paar aus Triphenylphosphan (**6**) und dem Phosphinin **19** die beste Regioselektivität zugunsten des verzweigten Aldehyds **4** (Tabelle 4, Eintrag 5). Das Phosphabenzol **19** wurde erst kürzlich als effizienter Ligand für die Hydroformylierung höher substituierter Olefine eingeführt.^[23]

Nahezu zeitgleich untersuchten Feringa, Minnaard et al. dasselbe Konzept für Mischungen von einzähligen Phosphoramiditen in der asymmetrischen Hydrierung^[24] und der Rhodium-katalysierten konjugierten Addition von Phenylboronsäure an Enone.^[25] Obgleich im letzteren Fall die Enantioselektivitäten noch moderat waren (< 77 %), lieferten auch hier Ligandenmischungen die besten Ergebnisse (Tabelle 5, Eintrag 5).

Interessanterweise zeigten ³¹P-NMR-spektroskopische Untersuchungen derartiger Katalysatormischungen eine bevorzugte Bildung des Heterodimer-Katalysators (bis 91 %).^[25] Diese signifikanten Abweichungen von einer statistischen 50:25:25-Verteilung, die man für eine Gleichgewichtsmischung aus der Hetero- und den beiden Homokombinationen

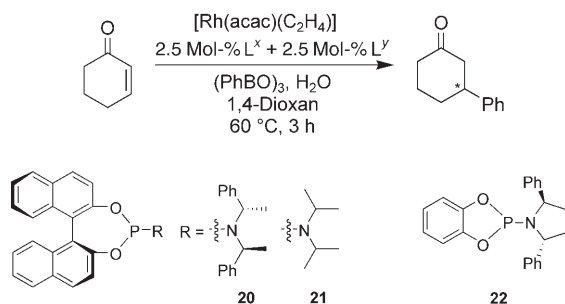
Tabelle 4: Regioselektive Hydroformylierung von Methacrylsäure-*tert*-butylester (**3**) mit Rhodium-Katalysatoren, aus Mischungen der einzähnigen P-Donorliganden **6–19**.^[a]



Nr.	Ligandenkombination	Umsatz [%]	4/5	Hydrierung [%] ^[b]
1	6	72	0.72	13
2	15	76	0.88	9
3	16	55	2.70	33
4	19	72	0.76	6
5	6/19	39	8.40	1

[a] Rh/L^x/L^y/Substrat = 1:1.2:1.2:200, 60 bar CO/H₂ (1:1), CH₂Cl₂, 50 °C, 22 h. [b] Alken-Hydrierung.

Tabelle 5: Enantioselektive konjugierte Addition von Phenylboronsäure an Cyclohexenon mit Rhodium-Katalysatoren aus Mischungen der einzähnigen Phosphoramidite **20–22**.

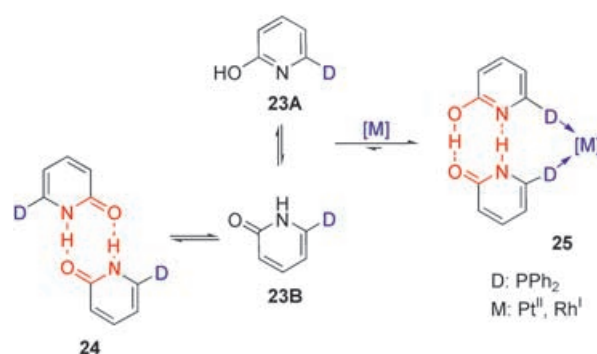


Nr.	Ligandenkombination	Umsatz [%]	ee [%]
1	20/20	26	33
2	21/21	22	ca. 27
3	22/22	18	ca. 16
4	20/21	93	75
5	20/22	40	77
6	21/22	16	ca. 60

erwarten könnte, wurde mit komplementärer Ligandengröße und -gestalt erklärt. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit berücksichtigt eine stärkere anziehende Ligand-Ligand-Wechselwirkungen für die Heterodimerkombination als Folge von Dipol-Dipol-, Van-der-Waals- oder π -Stapel-Wechselwirkungen. Die vollständige Verschiebung des Gleichgewichts auf die Seite der Heterokombination gelang bisher allerdings nicht.

4. Wasserstoffbrücken als Ligand-Ligand-Wechselwirkungen

Kürzlich gelang erstmals die In-situ-Erzeugung von zwei-zähligen Liganden durch Selbstorganisation von einzähligen Liganden mithilfe von Wasserstoffbrücken.^[26] Als Plattform zur Bildung der Wasserstoffbrücken diente das Tautomerensystem 2-Hydroxypyridin/2-Pyridon (**23A/23B**). Der Grundkörper (D = H) liegt in aprotischen Lösungsmitteln vornehmlich als symmetrisches Pyridondimer **24** vor (Schema 5).^[27,28] Wäre D allerdings ein Donor, der an ein Metallzentrum binden kann (z.B. PPh₂), so könnte das Gleichgewicht in Richtung des gemischten Hydroxypyridin-Pyridon-Dimers **25**^[29] verschoben sein. Diese Gleichgewichtsverlagerung wäre begünstigt durch den Chelateffekt, der sich aus der koordinativen Bindung beider Donorenzentren an ein Metallatom ergibt (Schema 5).



Schema 5. Die Selbstorganisation des 2-Pyridon/2-Hydroxypyridin-Systems **23** über Wasserstoffbrücken führt zu den Komplexen **25**.

So führte die Reaktion von 2 Äquivalenten 6-Diphenylphosphanyl-2-pyridon (6-DPPon, **23**, D = PPh₂) mit [PtCl₂(cod)] (cod = Cycloocta-1,5-dien) zur quantitativen Bildung von *cis*-[PtCl₂(**23**)₂]. Sowohl in Lösung als auch im Kristall gelang der Nachweis des erwarteten Wasserstoffbrückensystems (Abbildung 2).^[26]

Ein Rhodiumkatalysator mit dem Liganden **23** verhielt sich in der Hydroformylierung terminaler Alkene wie ein

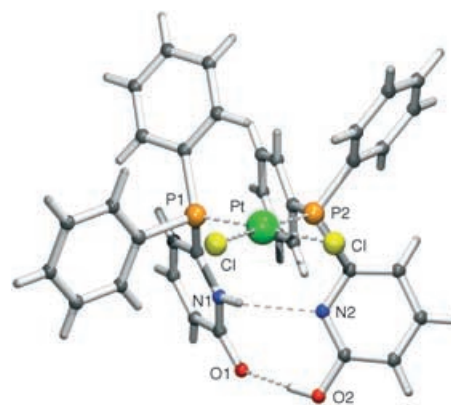


Abbildung 2. Struktur von *cis*-[PtCl₂(**23**)₂] im Kristall.

System mit zweizähigem Liganden.^[26] So wurden ausgezeichnete Regioselektivitäten für den linearen Aldehyd bei der Hydroformylierung einer breiten Palette funktionalisierter terminaler Alkene erhalten (Tabelle 6). Selbst Alkene mit

Tabelle 6: Vergleich der regioselektiven Hydroformylierung funktionalisierter terminaler Alkene mit Rhodium/**23** und dem Standardindustriekatalysator Rhodium/ PPh_3 .^[a]

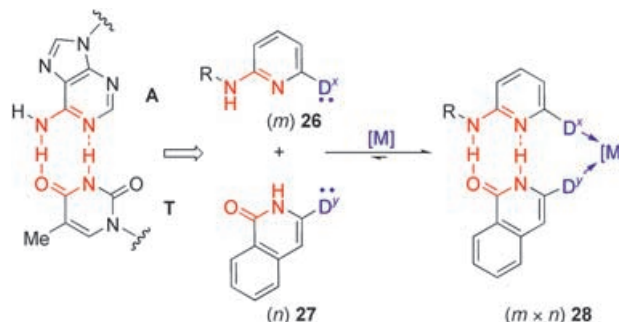
Nr.	Substrat	n/iso	
		L = 23	L = PPh_3
1		97:3	72:28
2		96:4	71:29
3		97:3	74:26
4		94:6	71:29
5		96:4	69:31
6		95:5	70:30
7		95:5	89:11
8		96:4	77:23
9 ^[b]		83:17	77:23
10 ^[c]		81:19	–

[a] Reaktionsbedingungen: $\text{Rh/L/Alken} = 1:20:1000$, $c_0(\text{Alken}) = 0.698 \text{ M}$, Toluol, 10 bar CO/H_2 (1:1), 70°C . In allen Fällen war der Umsatz nach 20 h quantitativ. [b] MeOH als Lösungsmittel. [c] 0.5 Äquiv. AcOH bezogen auf das Substrat wurden zugegeben.

funktionellen Gruppen, die ihrerseits Wasserstoffbrücken bilden können, wurden umgesetzt (Tabelle 6, Einträge 5–8). Andererseits können die Wasserstoffbrücken im Liganden – und damit der Chelatbindungsmodus – aufgebrochen werden, indem man bei Reaktionstemperaturen über 110°C oder in protischen Lösungsmitteln wie Methanol oder Essigsäure arbeitet. Dies äußert sich in deutlich reduzierten Regioselektivitäten bei der Hydroformylierung terminaler Alkene (Tabelle 6, Einträge 9 und 10).^[26]

Da die beiden Tautomere – das Hydroxypyridin **23A** und das Pyridon **23B** – rasch äquilibrieren, führt das Mischen von zwei Pyridonliganden mit unterschiedlichen Donorzentren zu Mischungen aus Heterodimer- und Homodimer-Katalysatoren (vgl. Schema 3). Will man dagegen gezielt ein Heterodimer erzeugen, um Struktur-Aktivitäts- und Struktur-Selektivitäts-Beziehungen abzuleiten, so ist die Pyridon-Selbstorganisationsplattform ungeeignet. Dies gelingt nur durch die

Selbstorganisation von zwei komplementären Spezies über Wasserstoffbrücken – ein Prinzip, das die Natur bei der Basenpaarung in der DNA nutzt. Als ein Modell des A-T-Basenpaares wurde die Aminopyridin-Isochinolon-Wechselwirkung für die spezifische Selbstorganisation zu Heterodimerliganden gewählt (Schema 6).^[30]



Schema 6. Ein A-T-Basenpaarmodell (rot) als komplementäre Plattform für die spezifische Selbstorganisation von zweizähligen Heterodimerliganden.

Mischt man Phosphanliganden mit diesen Einheiten in Gegenwart eines Platin(II)-Salzes, so bilden sich ausschließlich die Heterodimer-Komplexe $cis\text{-}[\text{PtCl}_2(\mathbf{28})]$. Die Kristallstrukturanalyse von $cis\text{-}[\text{PtCl}_2(\mathbf{28aa})]$ ($\text{D}^x = \text{D}^y = \text{PPh}_2$) zeigt das erwartete Wasserstoffbrückensystem wie bei der Watson-Crick-Basenpaarung zwischen A und T in DNA (Abbildung 3). NMR-spektroskopische Studien bestätigten, dass

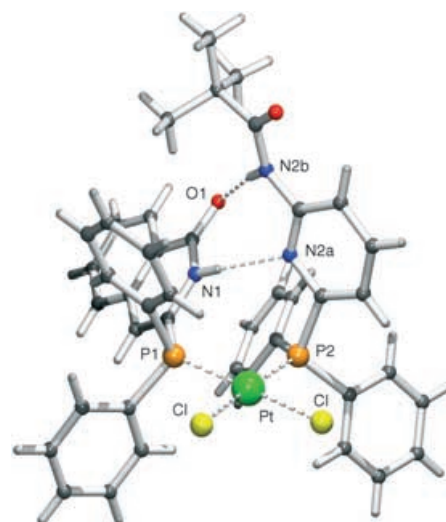
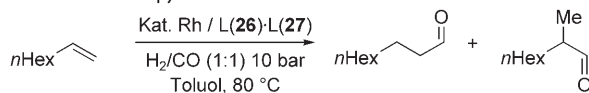
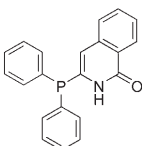
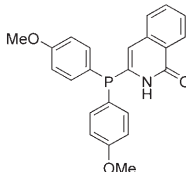
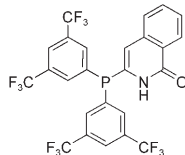
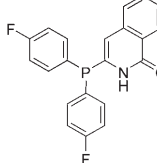
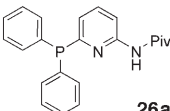
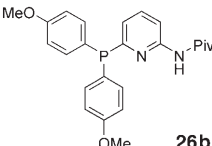
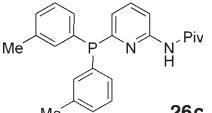
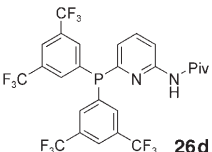


Abbildung 3. Struktur von $cis\text{-}[\text{PtCl}_2(\mathbf{28aa})]$ ($\text{D}^x = \text{D}^y = \text{PPh}_2$) im Kristall.

auch in Lösung eine analoge Bindungssituation vorliegt. Mit dieser Plattform wurde die erste 4×4 -Ligandenbibliothek durch Selbstorganisation über Wasserstoffbrücken aufgebaut und in der regioselektiven Hydroformylierung terminaler Alkene geprüft. Aus diesen Untersuchungen ging ein Katalysator hervor, der herausragende Aktivität und Regioselektivität aufwies (Tabelle 7).^[30]

Tabelle 7: Rh-katalysierte Hydroformylierung von 1-Octen mit einer 4×4-Matrix zweizähliger Liganden, die durch Selbstorganisation aus Aminopyridinen **26a–d** und Isochinolonen **27a–d** entstehen.^[a]



			
27a	27b	27c	27d
			
26a	26b	26c	26d
2425 h ⁻¹ [b] 94:6[c]	1040 h ⁻¹ 94:6	2732 h ⁻¹ 96:4	2559 h ⁻¹ 95:5
2033 h ⁻¹ 93:7	1058 h ⁻¹ 92:8	1281 h ⁻¹ 96:4	1772 h ⁻¹ 94:6
3537 h ⁻¹ 94:6	1842 h ⁻¹ 93:7	1808 h ⁻¹ 96:4	2287 h ⁻¹ 94:6
7439 h ⁻¹ 96:4	2695 h ⁻¹ 95:5	7465 h ⁻¹ 94:6	8643 h ⁻¹ 96:4

[a] Reaktionsbedingungen: $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$, $\text{Rh}/\mathbf{26}/\mathbf{27}/1\text{-Octen} = 1:10:10:7500$, 10 bar $\text{CO}/\text{H}_2(1:1)$, Toluol, $c_0(1\text{-Octen}) = 2.91 \text{ M}$, 5 h; Katalysatorbildung: 5 bar $\text{CO}/\text{H}_2(1:1)$, 30 min, $\text{RT} \rightarrow 80^\circ\text{C}$. [b] Umsatzzahl $\text{TOF} = (\text{mol Aldehyd})/(\text{mol Katalysator})^{-1} \text{t}^{-1}$ bei 20–30% Umsatz. [c] Regioselektivität n/iso .

5. Koordinative Bindungen als Ligand-Ligand-Wechselwirkungen

Zink(II)-Porphyrine bilden stabile Komplexe mit Stickstoffdonoren.^[31] Dieses Bindungsmotiv wurde kürzlich von Reek und van Leeuwen für den supramolekularen Aufbau von zweizähnigen Liganden genutzt (Schema 7).^[32] Um zwischen einem zwei- und einem einzähnigen Bindungsmodus zu unterscheiden, wurde die Hydroformylierung terminaler Alkene als Testreaktion gewählt (Tabelle 8). So erhielt man mit den einzähnigen P-Donorliganden alleine oder in Kombination mit dem monomeren Zinktemplat **29** Hydroformylierungskatalysatoren, die – wie für einzähnige Liganden erwartet – niedrige Regioselektivitäten bei der Hydroformylierung von 1-Octen ergaben (Tabelle 8, Einträge 1,2,4,6).

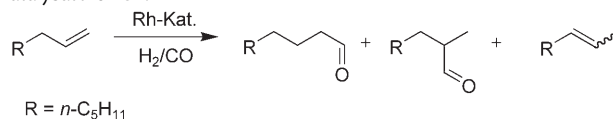
Im Unterschied hierzu erhielt man mit der Kombination aus dem dimeren Zink(II)-Porphyrin-Templat **30** und zwei Äquivalenten des 3-Pyridyl-funktionalisierten Phosphitdonors **31b** gute Regioselektivitäten zugunsten von *n*-Nonanal, wie sie typischerweise nur für zweizählige Liganden beobachtet werden; die Aktivität dieses Katalysatorsystems war jedoch gering (Tabelle 8, Eintrag 7).^[32]

Tauscht man die Rollen von Zink(II)-Porphyrin-Templat und Stickstoffdonor-Adapter, so ergibt sich ein alternativer Modus zum supramolekularen Aufbau zweizähliger Liganden (Schema 8).^[33] Durch Mischen von zwei Äquivalenten des dreifach Zink(II)-Porphyrin-substituierten Phosphits **33** mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO, **34**) in Gegenwart von Rhodium(I)-Salzen bildet sich der Chelat-Metall-Komplex **36** (Schema 8). Auch hier diente die Hydroformylierung von 1-Octen als Testreaktion (Tabelle 9): So erhielt man mit Rhodium-Katalysatoren in Gegenwart des Phosphitliganden **33**, alleine oder in Mischung mit dem Monoamin **35**, niedrige Regioselektivitäten (Tabelle 9, Einträge 1 und 2). Dagegen ergab der Austausch des Monoamins **35** gegen das Diamin **34** einen zwar weniger aktiven, dafür aber deutlich regioselektiveren Katalysator (Tabelle 9, Einträge 3,4). Dies spricht auch hier für die zweizählige Bindung des Liganden am katalytisch aktiven Metallzentrum.^[33]

Auf ähnliche Weise wurde ausgehend von Zink(II)-Porphyrin-funktionalisierten Phosphiten (**46–51**) und acht Phosphor-

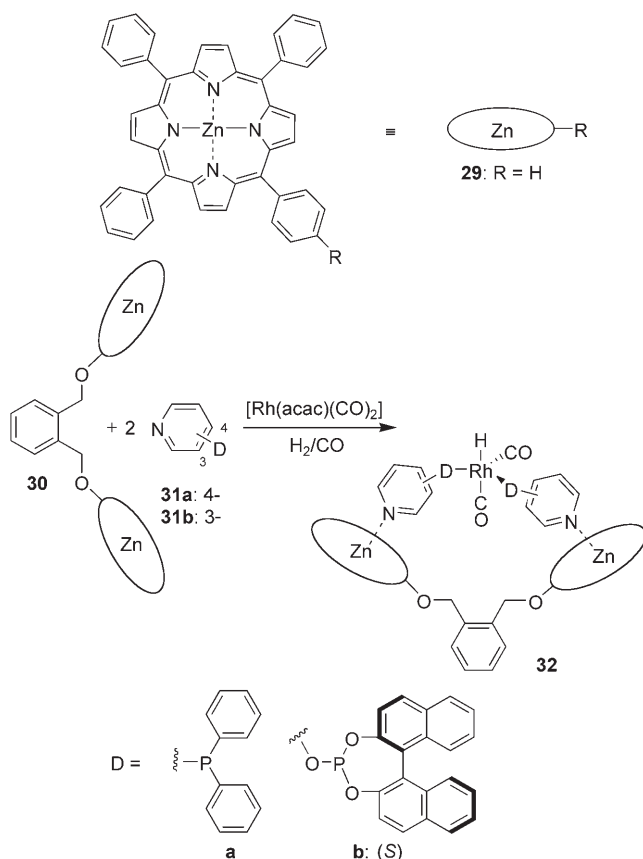
donorliganden mit zusätzlicher N-Donorfunktion (**38–45**) eine Bibliothek von 48 Chelatliganden aufgebaut (Schema 9).^[34]

Tabelle 8: Rhodium-katalysierte Hydroformylierung von 1-Octen mit den Katalysatoren **32**.^[a]



Nr.	Liganden- kombination ^[b]	<i>T</i> [°C]	Umsatz [%]	TOF ^[c] [h ⁻¹]	2-Octen [%]	<i>n</i> -Nonanal [%]
1	31 a	80	93	2250	1.8	71.7
2	29/31 a	80	89	2100	1.8	71.5
3	30/2 (31 a)	80	33	727	0.5	74.5
4	29/31 a	25	6.2	7.4	0.1	74.1
5	30/2 (31 a)	25	4.7	5.6	0.1	76.5
6	29/31 b	25	1.1	1.3	0.0	83.3
7	30/2 (31 b)	25	0.8	0.9	0.0	94.3

[a] $c(\text{[Rh(acac)(CO)}_2\text{)])}$ = 0.084 mm in Toluol, 20 bar CO/H₂ (1:1), 1-Octen/Rh = 5200. [b] $c(\mathbf{31a}$ oder $\mathbf{31b})$ = 2.1 mm; $c(\mathbf{29}$ oder $\mathbf{30})$ = 1.1 mm; $\mathbf{31a}$ (oder $\mathbf{31b})/\mathbf{29}$ (oder $\mathbf{30})/\text{Rh}$ = 25:13:1. [c] Umsatzzahl (TOF) = (mol Aldehyd) (mol Rh)⁻¹ t⁻¹.



Schema 7. Selbstorganisation von zweizähligen (und einzähligen) Liganden durch koordinative Bindung von Zink(II)-Porphyrinen mit pyridylfunktionalisierten Phosphorliganden.

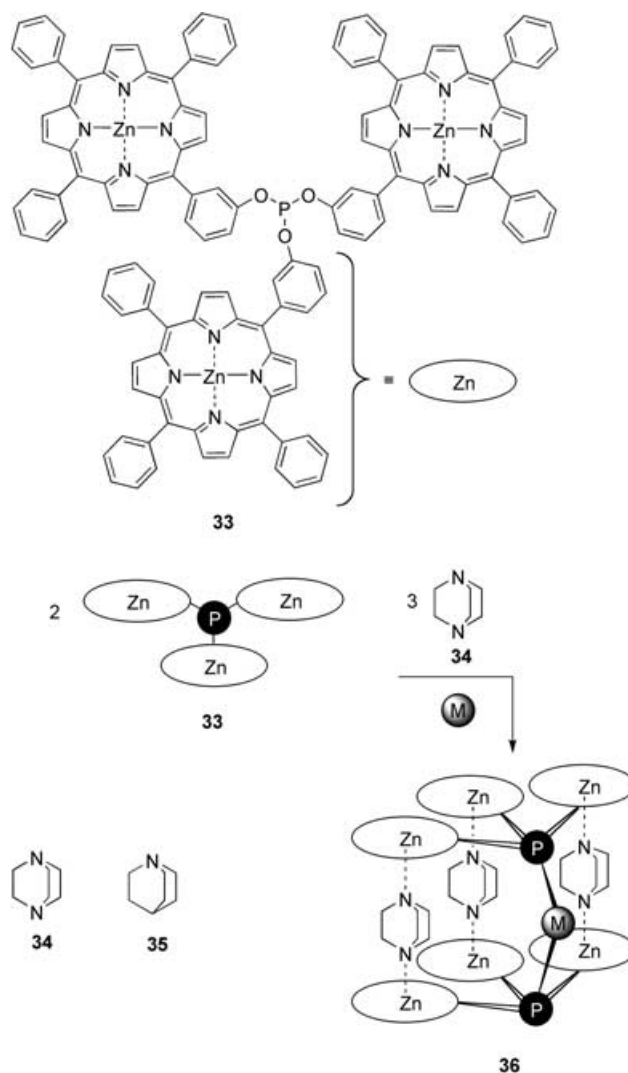
Tabelle 9: Hydroformylierung von 1-Octen mit Katalysatoren vom Typ 36.^[a,b]

R = *n*-C₈H₁₇

Nr.	Ligand	Templat	T [°C]	TOF ^[c] [h ⁻¹]	<i>n</i> / <i>iso</i> ^[d]	2-Octen [%]
1	33	—	80	2000	2.5	10.6
2	33	35	80	3400	1.9	16.1
3	33	34	80	1100	15.1	11.9
4	33	34	30	25	22.8	10.3

[a] [Rh(acac)(CO)₂] = 0.084 mM in Toluol, 20 bar CO/H₂ (1:1), 1-Octen/Rh = 5160. [b] *c*(33) = 2.1 mM; *c*(34) = 3.1 mM; *c*(35) = 6.3 mM; 33/34/Rh = 25:36.9:1; 33/35/Rh = 25:75:1. [c] Umsatzzahl TOF = (mol Aldehyd) / (mol Rh) · t⁻¹. [d] Verhältnis von *n*- zu *iso*-Aldehyd.

Diese durch Selbstorganisation gebildete Ligandenbibliothek sowie die entsprechenden einzähligen Liganden wurden in der asymmetrischen allylischen Alkylierung von 1,3-Diphenylallylacetat getestet (Tabelle 10). Die beste Heterodimerkombination ergab einen Enantiomerenüberschuss von 60 %. Je nach Absolutkonfiguration des Liganden wurden die *R*- oder *S*-Produkte gebildet (Tabelle 10, Einträge 2 und 6). Völlig unerwartet erhielt man dagegen die besten Enantio-



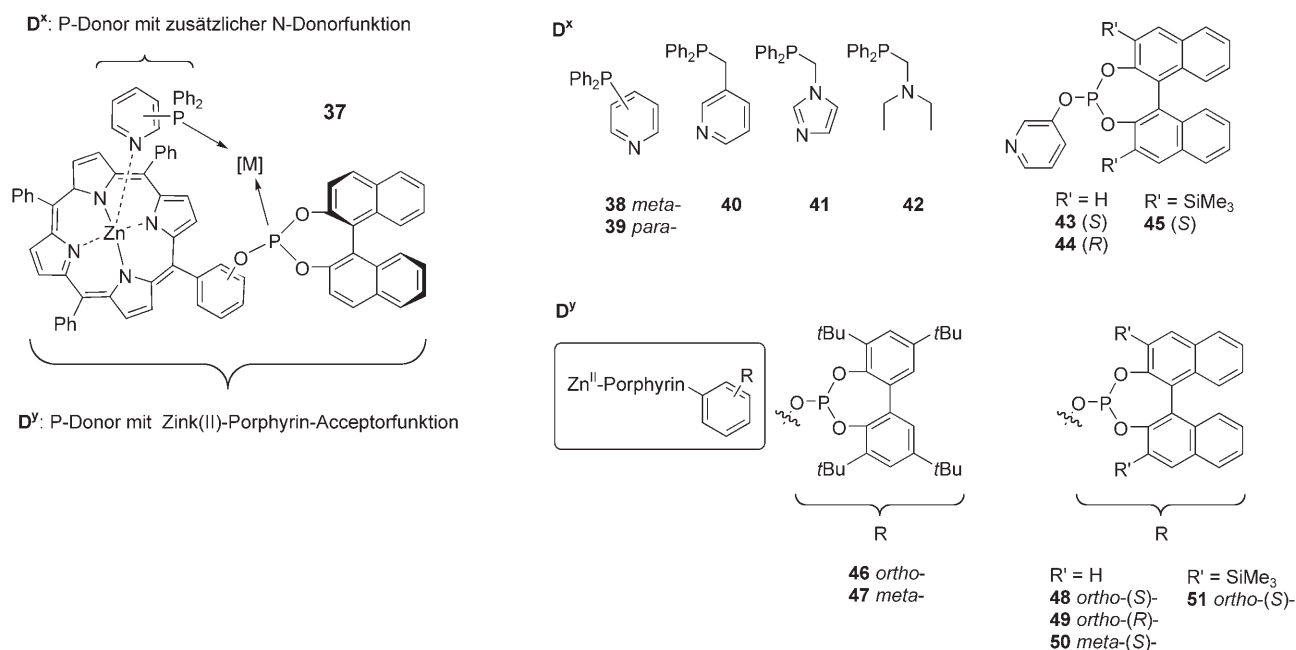
Schema 8. Zink(II)-Porphyrin-Multikomponentenanordnungen zum Aufbau zweizähliger Liganden.

Tabelle 10: Pd-katalysierte allylische Substitution mit Katalysatoren vom Typ 37.^[a]

Nr.	D ^x , D ^y	Umsatz [%]	<i>ee</i> [%]
1	48	56	97 (S)
2	48-38	100	60 (R)
3	48-39	100	0
4	48-40	100	44 (S)
5	49	54	96 (R)
6	49-38	100	60 (S)
7	50	73	42 (S)
8	50-38	40	70 (S)

[a] *c*([Pd(allyl)Cl]₂) = 0.1 mM in CH₂Cl₂, *c*(D^x) = *c*(D^y) = 0.6 mM; Pd/D^x/D^y = 1:6:6.

selektivitäten (96–97 % *ee*) mit den einzähligen Zink(II)-Porphyrin-substituierten Phosphitliganden 48 und 49 (Tabelle 10, Einträge 1 und 5).^[34]

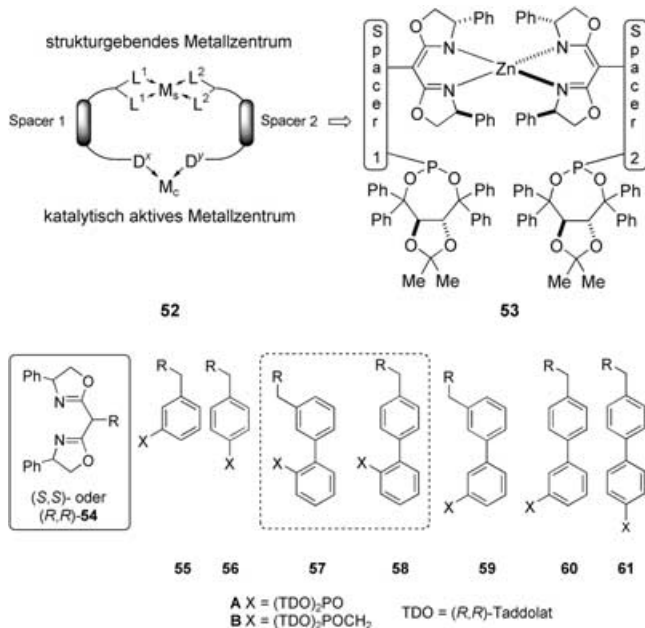


Schema 9. Eine Bibliothek zweizähliger Heterodimerliganden durch Selbstorganisation auf der Basis des komplementären Bindungsmotivs Zink(II)-Porphyrin-Acceptor/Stickstoffdonor.

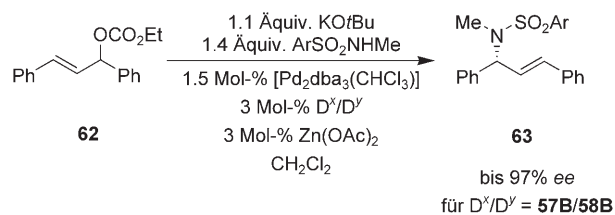
Ein alternatives komplementäres Bindungsmotiv auf der Basis koordinativer Wechselwirkungen nutzten Tacacs et al. zum Aufbau heterodimerer Chelatligandensysteme (Schema 10).^[35] Im Dimetallkomplex **52** wirkt M_c als katalytisch aktives Metallzentrum, und M_s übernimmt eine strukturgebende Funktion. Die anziehende Ligand-Ligand-Wechselwirkung besteht hier in der Bildung von Zink(II)-Komplexen **53** mit zwei chiralen Bisoxazolin-Liganden. Beide Bisoxazolin-Einheiten **54** sind über einen Spacer verbunden mit einem

chiralen Phosphitdonor (Liganden **55–61A** und **B** auf der Basis von (*R,R*)-Taddol). Die selektive Bildung einer Heterodimerkombination als Chelatligand für M_c wird nun dadurch möglich, dass der heterochirale Zinkkomplex **53** deutlich stabiler ist als der entsprechende homochirale Komplex.^[35,36]

Eine Bibliothek von 50 Heterodimerkombinationen aus den Untereinheiten **55–61A** und **B** wurde in der Palladium-katalysierten asymmetrischen allylischen Aminierung des racemischen Carbonats **62** zum Allylsulfonamid **63** getestet (Schema 11). Unter den 50 Ligandkombinationen variierten die Enantioselektivitäten zwischen 20 und 97% *ee*. Auch wenn die chiralen Diphosphitliganden sich im Wesentlichen nur im Ligandrückgrat unterschieden, so haben scheinbar subtile Änderungen im Ligandrückgrat offensichtlich einen entscheidenden Einfluß auf die Umgebung des Palladium-zentrums.



Schema 10. Heterodimere Taddol-Phosphit-Liganden auf Basis eines heterochiralen Metallkomplextemplats.



Schema 11. Allylische Aminierung des racemischen Carbonats **62** mit Palladium-Katalysatoren des Typs **52**.

6. Zusammenfassung und Ausblick

In der homogenen Katalyse ist die Suche nach dem besten Liganden, der einen Katalysator mit optimaler Aktivität und

Selektivität ergibt, ein schwieriges Unterfangen – trotz Fortschritten bei der rationalen Ligandenentwicklung und bei kombinatorischen Ansätzen zur Ligandenentdeckung. Gerade auf diesem Gebiet hat sich allerdings die Erzeugung von diversen Ligandenbibliotheken zum Aufbau der strukturell anspruchsvolleren Chelatliganden als schwierig herausgestellt.

Dieser Kurzaufsatz fasst jüngste Arbeiten zusammen, deren Ziel es ist, die Erzeugung von Chelatligandenbibliotheken für die homogene Katalyse zu vereinfachen. Zu diesem Zweck werden strukturell einfachere einzählige Liganden eingesetzt, die durch anziehende nichtkovalente Ligand-Ligand-Wechselwirkungen eine Chelatsituation am Metallzentrum imitieren. Diese Wechselwirkungen reichen von schwachen Van-der-Waals-, π -Stapel-, Charge-Transfer- und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen über Wasserstoffbrücken bis hin zu starken koordinativen Wechselwirkungen.^[37] Unabhängig von der Stärke der Wechselwirkung erfordert die spezifische Bildung von Heterodimer-Ligandkombinationen zwei unterschiedliche Sätze von einzähligen Liganden mit einem komplementären Bindungsmotiv. Mit diesem Konzept wurden erstmals Bibliotheken zweizähliger Liganden durch Selbstorganisation über Wasserstoffbrücken oder koordinative Wechselwirkungen erhalten. So gelang die Identifizierung von hervorragenden Katalysatoren für die regioselektive Hydroformylierung und die asymmetrische allylische Alkylierung.

Dieses neue Arbeitsgebiet verknüpft die Prinzipien von supramolekularer Chemie, Koordinationschemie und Katalyse. Das beschriebene Konzept hat sich als tragfähig herausgestellt und kann nun auf größere Ligandenbibliotheken und weitere Selektivitätsprobleme angewendet werden, um neue maßgeschneiderte Liganden und Homogenkatalysatoren für eine bessere organische Synthese zu identifizieren.

Eingegangen am 24. Mai 2005

Online veröffentlicht am 11. Oktober 2005

- [1] W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106–112.
- [2] C. Gennari, U. Piarulli, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3071–3100.
- [3] Übersicht: M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 292–310; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 284–310.
- [4] „Asymmetric Hydrogenation“: T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, Kap. 1, S. 1–110. Jüngste vielversprechende Resultate mit einzähligen Liganden: K. Junge, B. Hagemann, S. Enthaler, G. Oehme, M. Michalik, A. Monsees, T. Riermeier, U. Dingerdissen, M. Beller, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5176–5179; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5066–5096.
- [5] a) „Bidentate Ligands“: P. W. N. M. van Leeuwen, C. P. Casey, G. T. Whiteker in *Rhodium Catalyzed Hydroformylation* (Hrsg.: P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver), Kluwer, Dordrecht, **2000**, Kap. 4, S. 76–105; b) B. Breit, W. Seiche, *Synthesis* **2001**, 1–36.
- [6] Übersichten zum Aufbau von Bibliotheken klassischer Chelatliganden: Lit. [3] und O. Lavastre, F. Bonnet, L. Gallard, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 311–318.
- [7] Ein alternativer kombinatorischer Ansatz unter Verwendung von katalytisch aktiven Metallzentren mit zwei zweizähligen Liganden: K. Ding, H. Du, Y. Yuan, J. Long, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2872–2884.
- [8] H.-J. Schneider, A. K. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, New York, **2000**.
- [9] T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 481.
- [10] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachmann, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952.
- [11] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.
- [12] M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518–8519.
- [13] H.-U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 3–16.
- [14] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 10–11.
- [15] C. Claver, E. Fernandez, A. Gillon, K. Heslop, D. J. Hyett, A. Martorell, A. G. Orpen, P. G. Pringle, *Chem. Commun.* **2000**, 961–962.
- [16] M. T. Reetz, T. Sell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6333–6336; M. T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4047–4049; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889–3890.
- [17] M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539–11540.
- [18] Übersicht: I. V. Komarov, A. Börner, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1237–1240; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1197–1200.
- [19] a) M. T. Reetz, T. Sell, A. Meiswinkel, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 814–817; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 790–793; b) M. T. Reetz, *Chim. Oggi* **2003**, *21*, 5–8.
- [20] a) M. T. Reetz, G. Mehler, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4593–4596; b) M. T. Reetz, X. Li, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9709–9714.
- [21] M. T. Reetz, X. Li, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3019–3021; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2959–2962.
- [22] M. T. Reetz, X. Li, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3022–3024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2962–2964.
- [23] a) B. Breit, R. Winde, T. Mackewitz, R. Paciello, K. Harms, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3106–3121; b) B. Breit, R. Winde, K. Harms, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2681–2682; c) B. Breit, *Chem. Commun.* **1996**, 2071–2072.
- [24] a) D. Pena, A. J. Minnaard, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1087–1089; b) D. Pena, A. J. Minnaard, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 475–478; c) D. Pena, A. J. Minnaard, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14552–14553.
- [25] A. Duursma, R. Hoen, J. Schuppan, R. Hulst, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3111–3113.
- [26] B. Breit, W. Seiche, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6608–6609.
- [27] P. Beak, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 186–192.
- [28] P.-T. Chou, C.-Y. Wie, F.-T. Hung, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 9119–9126.
- [29] M. Meuwly, A. Müller, S. Leutwyler, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 2663–2672.
- [30] B. Breit, W. Seiche, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1666–1669; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1640–1643.
- [31] Andere supramolekulare Katalysatoren auf Basis von Porphyrinkomplexen: C. J. Walter, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 458–460; L. G. Mackay, R. S. Wylie, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3141–3142; M. L. Merlau, M. del Pilar Mejia, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4369–4372; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4239–4242; J. A. A. W. Elemans, E. J. A. Bijsterveld, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Chem. Commun.* **2000**, 2443–2444.
- [32] V. F. Slagt, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Chem. Commun.* **2003**, 2474–2475.
- [33] V. F. Slagt, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5777–5781; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5619–5623.
- [34] V. F. Slagt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, H. N. J. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4056–4057.

- [35] J. M. Takacs, D. S. Reddy, S. A. Moteki, D. Wu, H. Palencia, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4494–4495.
 [36] J. M. Takacs, P. M. Hrvatin, J. M. Atkins, D. S. Reddy, J. L. Clark, *New J. Chem.* **2005**, 29, 263–265.
 [37] Alternative Ansätze mit nichtkovalenten Wechselwirkungen zur Nachahmung von Chelatliganden wurden bislang nicht in der

Katalyse genutzt: a) V. W.-W. Yam, X.-X. Lu, C.-C. Ko, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3507–3510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3385–3388; b) X.-X. Lu, H.-S. Tang, C.-C. Ko, J. K.-Y. Wong, N. Zhu, V. W.-W. Yam, *Chem. Commun.* **2005**, 1572–1574.



WILEY InterScience®
 DISCOVER SOMETHING GREAT

Access some of the finest full text journals, reference works, books, and databases from around the globe. It's just what you need to make some important discoveries of your own.

[ABOUT US](#)
[VIEW DEMO](#)
[CONTACT US](#)
[HELP](#)

Log in to your saved titles, articles, queries and alerts in My Profile.

USER NAME: PASSWORD:

☐ Remember Me

[Register Now](#) | [Athens Link](#) | [Forgot My Password](#)

Manage your access easily with “MY PROFILE”

Simply register. Registration is fast and free to all internet users.




Easy Access

- Save Titles, Articles & Queries for quick access
- Set up roaming access to access content outside of your institutions network
- Get free online sample copies
- Get free online trial subscriptions
- View a complete list of your subscriptions and accessible products

Enhanced Tools

- Receive E-Mail Alerts when new content is available
- Purchase Article Select Tokens online
- Purchase individual articles online with Pay-Per-View



WILEY InterScience®
 DISCOVER SOMETHING GREAT

www.interscience.wiley.com