

Gedanken zu einem Jubiläumsjahr der chemischen Synthese

Von Gerhard Quinkert^[*]

Sir Derek Barton zum 60. Geburtstag gewidmet

Beim Nachsinnen über die Entwicklung der organischen Synthese werden Assoziationen erweckt, welche die Bedeutung der Synthese für die Chemie als Wissenschaft und Industriezweig sowie ihre Rolle bei der geistesgeschichtlichen Evolution der vergangenen 150 Jahre ins Spiel bringen.

1978 ist ein Jubiläumsjahr der chemischen Synthese. Vor

- 150 Jahren berichtete *Wöhler* „Über künstliche Bildung des Harnstoffs“ aus Ammoniumcyanat^[1];
- 100 Jahren hielt *Baeyer* seinen berühmten gewordenen Vortrag „Über die chemische Synthese“^[2];
- 50 Jahren erweiterten *Diels* und *Alder* die synthetische Methodik um die nach ihnen benannte Cycloaddition^[3].

Legt man in Gedanken den Weg über diese Stufen bis auf den heutigen Tag zurück, wird die Entwicklung der chemischen Synthese offenkundig. *François Jacob*^[4] hat, „Die Logik des Lebendigen“ untersuchend, der Rolle gedacht, die der organischen Chemie in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts zukam. Diese Disziplin hatte die Aufgabe, zu analysieren. Sie war darum bemüht, die Substanzen des Lebens zu identifizieren und deren „Metamorphose“ in den Organen und Organismen aufzuspüren. Synthetische Leistungen wurden von ihr nicht erwartet. Nur lebende Organismen wurden für befähigt gehalten, die chemischen Bausteine des Lebens herzustellen: mit Hilfe einer besonderen Lebenskraft.

Heute ist Allgemeingut, daß

- eine Sonderstellung der organischen Chemie nicht biologisch begründet werden kann;
- keine chemische Methode existiert, die entscheiden könnte, ob eine organische Verbindung in einer Zelle oder in einem chemischen Laboratorium synthetisiert worden ist.

[*] Prof. Dr. G. Quinkert
Institut für Organische Chemie der Universität
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50

Anlaß für den Meinungsumschwung ist letztlich *Wöhlers* Umwandlung von Ammoniumcyanat in Harnstoff. Dieses Ereignis des Jahres 1828 bestimmt die „Geburtsstunde der wissenschaftlichen organischen Chemie“^[5] und wird gar als ein „Wendepunkt in der Geschichte menschlichen Wissens“^[2] angesehen.

Konnte man den Harnstoff künstlich darstellen, so gab es keine Schranke mehr zwischen organischer und unorganischer Welt und mit frohem Erstaunen sah man der experimentellen Forschung die Möglichkeit eröffnet, die zahllosen Stoffe des Pflanzen- und Tierreichs künstlich darzustellen, vielleicht sogar – wenn auch nur in später Zukunft – das große Rätsel zu lösen, welches wir Leben nennen^[2].

Solche Hoffnung erscheint nicht vermessen. Inzwischen konnte *Khorana* durch Synthese definierter Nucleinsäuren zur Entschlüsselung des genetischen Codes^[6] beitragen. Bald darauf gelang ihm die Synthese eines Gens^[7]. Die Frage nach der Synthese einer lebenden Zelle aufzuwerfen, ist keineswegs mehr ein Privileg der Science-fiction-Literatur. In einem Lagebericht über den Stand der Wissenschaften, die sich mit dem Leben beschäftigen, heißt es:

Those who are hopeful about synthesizing a cell in the foreseeable future have every reason to retain their optimism^[8].

Durch Wöhlers „künstliche Bildung des Harnstoffs“ wurde die dogmatische Begrenzung der chemischen Synthese aufgehoben. Die sich hieraus für Denken und Tun ergebenden Konsequenzen werden bis in unsere Tage hinein betont. Es überrascht jedoch die Ungenauigkeit im chemischen Detail, mit der gelegentlich eine breite Öffentlichkeit über das historische Ereignis selber informiert wird^[9–11].

In den sogenannten Gründerjahren ließ sich im wahrsten Sinne des Wortes Kapital aus der chemischen Synthese schlagen. Geld für Investitionen, optimistischer Fortschrittsglaube und Universitäten, die seit einiger Zeit zur Forschung verpflichtet und auf Qualität ausgerichtet worden waren, standen in Deutschland zur Verfügung^[12–14]. Dieses Land hatte die vorausgegangenen weltpolitischen Aktivitäten manch seiner Nachbarn und deren „industrielle Revolution“ mehr oder weniger verträumt. Als es sich endlich zur Industrienation entwickelte, war die Chemie eine der wesentlichen Antriebskräfte. Der Hauptgrund dafür war eine leistungsfähige Forschung, die bereits existierte, sobald es darum ging, wertvolle Substanzen aus billigem Rohmaterial zu synthetisieren. Seitdem *Liebig* das chemische Laboratorium an deutschen Universitäten heimisch gemacht hatte, kamen von den Hochschulen starke Impulse für die technologische Entwicklung. Sie stellten gut ausgebildete Chemiker in ausreichender Zahl zur Verfügung, die wußten, wie Forschung betrieben wird. Namhafte Hochschullehrer der Chemie festigten und erweiterten die Fundamente ihrer Wissenschaft und sahen in der volkswirtschaftlichen Bedeutung der synthetischen Chemie von Anfang an einen zusätzlichen Anreiz für ihre Untersuchungen. Die Grundlagenforschung an den deutschen wissenschaftlichen Hochschulen war stets der Humusboden für Angewandte Forschung und Technische Entwicklung^[15]. Kein Wunder also, daß *A. von Baeyer* 1905 den Nobelpreis für seine „Verdienste um die Entwicklung der organischen Chemie und der chemischen Industrie“^[16] erhielt – eine Formulierung, die fünf Jahre später bei der Verleihung des Nobelpreises an *O. Wallach* noch ein weiteres Mal verwendet werden sollte^[16].

Genauso pointiert ist die Begründung für die Verleihung des Nobelpreises 1965 an *R. B. Woodward* für „seine hervorragenden Leistungen in der Kunst der organischen Synthese“^[17]. *Woodwards* Naturstoffsynthesen gehören zu den großen kulturellen Beiträgen unserer Zeit. Sie sind ein Maßstab für den Leistungsstand der organischen Chemie. Ein Wissenschaftszweig, welcher die Synthese chemischer Verbindungen höchst komplexer Strukturen erfolgreich zustande bringt, befindet sich offensichtlich in einem guten Zustand:

The synthesis of substances occurring in Nature, perhaps in greater measure than activities in any other area of organic chemistry, provides a measure of the condition and powers of the science. For synthetic objectives are seldom if ever taken by chance, nor will the most painstaking, or inspired, purely observational activities suffice. Synthesis must always be carried out by plan, and the synthetic frontier can be defined only in terms of the degree to which realistic planning is possible, utilizing all of the intellectual and physical tools available^[18].

Wenn es je eines Beleges bedurft hätte, daß ein fruchtbares Wechselspiel zwischen theoretischer Chemie und der Praxis der chemischen Synthese^[19] stattfinden kann, die Veröffentlichung der berühmt gewordenen Woodward-Hoffmann-Regeln^[20] im gleichen Jahr, in dem *Woodward* die höchste wissenschaftliche Auszeichnung für seine Synthesen erhielt, hätte ihn geliefert. Die Naturstoffsynthese hat heute eine führende Rolle in der Fortentwicklung der organischen Struktur- und Reaktionslehre übernommen^[21, 22]. Was dies im einzelnen bedeutet, zeigen die beiden Vitamin-B₁₂-Synthesen von *Woodward* und *Eschenmoser*^[23–25] sowie von *Eschenmoser*^[26, 27]. Die synthetische Zielverbindung ist nach Konstitution und Stereostruktur hier besonders komplex. Wegen ihrer Vitaminfunktion gewinnt sie als Synthesziel eine zusätzliche Attraktivität. Da ihre Struktur durch Röntgenbeugung ermittelt worden war, mußte ihre Synthese von vornherein als eine Expedition durch eine chemische Terra incognita geplant werden. Die gigantische Aufgabe wurde in einem neuen Bewußtsein gelöst. Die Naturstoffsynthese war inzwischen von der Pflicht der Strukturbestätigung befreit worden. Damit gab es auch keine Skrupel mehr, die Synthesekonzeption derart elastisch zu gestalten, daß während der Syntheseausführung bisher unbekannte, aber erwünschte Reaktionsschritte erfunden werden konnten.

Die Durchführung einer Synthese solcher Art ist nicht die experimentelle Verifikation eines im Detail vorgefaßten Plans, sie ist in ihren wichtigsten Phasen die von einer Synthesestrategie geleitete Erforschung der Reaktivität von Verbindungen bzw. Strukturtypen im Hinblick auf deren Einsatz als Zwischenprodukte einer synthetischen Reaktionssequenz. Solche Suche nach neuen Wegen der Strukturumwandlung im Rahmen eines Syntheseprojekts empfängt ihre Stimulation und ihre spezifischen Impulse aus der Zielstruktur; hieraus ergeben sich Problemkonstellationen, die komplementär sind zu jenen der zieloffenen, präparativen Reaktivitätsforschung^[21].

Mit der größer gewordenen Bedeutung der chemischen Synthese wächst die Notwendigkeit, die Probleme der Syntheseplanung und -ausführung bewußter zu machen und ihre Lösungsmöglichkeiten mehr als bisher zu lehren. Die Zeit ist reif dafür. Auf einmal blüht diejenige Literatur, die Synthesen komplexer chemischer Verbindungen sammelt^[28, 29], klassifiziert und miteinander vergleicht^[30–36]. Gleichzeitig kommen Bücher auf den Markt, welche die Strategie und Taktik des Synthetisierens betonen^[37–40]. Die Initiative zur systematischen Entwicklung einer synthetischen Methodologie geht vor allem von *Corey* aus:

A sufficiently great number and variety of syntheses have now been completed to encourage attempts at setting down in a generalized form the process by which a synthetic chemist devises an original but valid synthetic route to a complicated structure. Such an effort surely is more than an intriguing theoretical exercise; it is a prerequisite to a deeper comprehension of Synthesis and the methodologies which are fundamental

to it, and it is likely to be a keystone in the rational development of Synthesis to still higher forms. For example, any technique for the automatic generation of synthetic schemes by a computer will require a complete and detailed definition of the elements of Synthesis and their mutual interaction, in a most general sense^[41].

Syntheseplanung mit Computern wird zur Zeit in Literatur^[42–51] und Praxis^[52–54] intensiv diskutiert. Die Meinung ist keineswegs einhellig. Mindestens aber gilt,

even if the effort to devise an effective problem-solving computer program were to fail utterly, a deeper comprehension of the strategies, principles, and elements of chemical synthesis would be gained, the classification and organisation of basic chemical data according to the requirements of synthesis would be advanced, and new and more powerful methods of teaching chemical synthesis and solving synthetic problems would result^[43].

Obwohl viele Reaktionen zum Aufbau von Kohlenstoffketten und/oder zur Einführung funktioneller Gruppen bekannt sind, läßt sich gegenwärtig ein reges Suchen und Finden neuer Synthesemethoden feststellen. Nach wie vor spielt das systematische Studium einer exemplarischen Verbindungsklasse oder einer ausgewählten Reaktionsart eine wichtige Rolle. Strahlender Prototyp solcher Bemühungen ist die vor 50 Jahren aufgefundene Diels-Alder-Reaktion^[55]. Wo auch immer die Teilstruktur eines sechsgliedrigen Ringes auftaucht, sei es in einer angestrebten Zielverbindung oder in einem konzipierten Vorläufer, wird der Einsatz der Diels-Alder-Reaktion erwogen. Bei zahlreichen Naturstoffsynthesen ist diese Cycloaddition dann auch verwendet worden; mit überragendem Nutzen, falls von ihrer Regio- und besonders von ihrer Stereoselektivität Gebrauch gemacht werden konnte.

Die erfolgreiche Synthese eines Gens oder von Vitamin B₁₂ könnte den falschen Eindruck erwecken, an Methoden gezielter Strukturmodifikationen bestehe nun wahrlich kein Mangel. An den Syntheseleistungen der Natur gemessen lassen jedoch die meisten unserer heutigen Verfahren des Laboratoriums und des Betriebes noch sehr viel zu wünschen übrig. Insbesondere wenn man ihre oftmals extremen Bedingungen sowie das häufig mangelhafte Ausmaß ihrer Regio-, Stereo- und Enantioselektivität^[56–58] bedenkt.

From Molecular Biology we know that Nature is capable of carrying out Syntheses which are thousands of steps in length with a yield and an optical specificity of 100 % in each step. We are very far from any such feat. The best industrial syntheses may attain average yields of over 90 % for a 30–40 step synthesis. It is clear, therefore, that the synthesis of natural products remains an objective of great scientific value and of great social and economic significance^[59].

In diesem Jubiläumsjahr besteht aller Anlaß, die Aktivität der organischen Synthese zu verstärken: Bessere Produkte mit erwünschten Eigenschaften gezielt zu synthetisieren, ist nach wie vor ein volkswirtschaftlicher Anreiz. Neue synthetische Reagentien zu erfinden und neue präparative Methoden zu erschließen, sind immer noch vordringliche Probleme chemischer Grundlagenforschung. Schließlich sollte der persönlichkeitsbildende Einfluß nicht unterschätzt werden, den die aktive Mitwirkung an einem auf ein Punktziel gerichteten Syntheseprojekt auf heranwachsende Wissenschaftler ausübt.

Eingegangen am 18. Mai 1978 [A 227]

- [1] F. Wöhler, Poggendorffs Ann. Phys. Chem. 12, 253 (1828).
- [2] A. Baeyer, Festschrift in der öffentlichen Sitzung der k. b. Akad. Wiss. am 25. Juli 1878. Verlag der K. B. Akademie, München 1878.
- [3] O. Diels, K. Alder, Justus Liebigs Ann. Chem. 460, 98 (1928).
- [4] F. Jacob: Die Logik des Lebendigen – Von der Urzeugung zum genetischen Code. S. Fischer Verlag, Frankfurt am Main 1972, S. 104.
- [5] S. Neufeldt: Chronologie Chemie 1800–1970. Verlag Chemie, Weinheim 1977, S. 256.
- [6] H. G. Khorana in: Nobel Lectures Physiology or Medicine 1963–1970. Elsevier, Amsterdam 1972, S. 319.
- [7] K. L. Agarwal, H. Büchi, M. H. Caruthers, N. Gupta, H. G. Khorana, K. Kleppe, A. Kumar, E. Ohtsuka, U. L. Rajbhandary, J. H. van de Sande, V. Sgarbetta, H. Weber, T. Yamada, Nature (London) 227, 27 (1970).
- [8] P. Handler: Biology and the Future of Man. Oxford University Press, New York 1970, S. 55.
- [9] E. Friedell: Kulturgeschichte der Neuzeit, Bd. 2. Deutscher Taschenbuch Verlag, München 1976, S. 997.
- [10] F. Schnabel: Deutsche Geschichte im Neunzehnten Jahrhundert, Bd. 5. Herder, Freiburg 1965, S. 249.
- [11] W. Gerlach in G. Mann, A. Heuss, A. Nitschke: Propyläen Weltgeschichte, Bd. VIII/1. Ullstein, Frankfurt am Main 1976, S. 261.
- [12] K. Mendelssohn: Walther Nernst und seine Zeit – Aufstieg und Niedergang der deutschen Naturwissenschaften, Kap. 2. Physik Verlag, Weinheim 1976, S. 19.
- [13] J. Ben-David: The Scientist's Role in Society, Kap. 7. Prentice-Hall, Englewood Cliffs 1971, S. 108.
- [14] F. Schnabel: Deutsche Geschichte im Neunzehnten Jahrhundert, Bd. 6. Herder, Freiburg 1965.
- [15] Thesen zur Wirtschafts- und Forschungspolitik „Forschung in der Chemie: Journalisten fragen – Wissenschaftler antworten“, Chem. Ind. (Düsseldorf) 100, 623 (1977).
- [16] Nobel Lectures Chemistry 1901–1921. Elsevier, Amsterdam 1966, S. 81, 173.
- [17] Nobel Lectures Chemistry 1963–1970. Elsevier, Amsterdam 1972, S. 95.
- [18] R. B. Woodward in A. Todd: Perspectives in Organic Chemistry. Wiley-Interscience, New York 1956, S. 155.
- [19] R. B. Woodward in: Aromaticity, Spec. Publ. No. 21. The Chemical Society, London 1967, S. 217.
- [20] R. B. Woodward, R. Hoffmann, J. Am. Chem. Soc. 87, 395, 2046, 2511, 4388 (1965); siehe auch Angew. Chem. 81, 797 (1969); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 781 (1969).
- [21] A. Eschenmoser, Naturwissenschaften 61, 513 (1974).
- [22] A. Eschenmoser, C. E. Winter, Science 196, 1410 (1977).
- [23] R. B. Woodward, Pure Appl. Chem. 17, 519 (1968).
- [24] R. B. Woodward, Pure Appl. Chem. 25, 283 (1971).
- [25] R. B. Woodward, Pure Appl. Chem. 33, 145 (1973).
- [26] A. Eschenmoser, Q. Rev. Chem. Soc. 24, 366 (1970).
- [27] A. Eschenmoser, XXIIIrd Int. Congr. Pure Appl. Chem., Vol. 2. Butterworth, London 1971, S. 69.
- [28] N. Anand, J. S. Bindra, S. Ranganathan: Art in Organic Synthesis. Holden-Day, San Francisco 1970.
- [29] J. S. Bindra, R. Bindra: Creativity in Organic Synthesis, Vol. 1. Academic Press, New York 1975.
- [30] J. W. ApSimon: The Total Synthesis of Natural Products, Vol. 1 und 2 (1973), Vol. 3 (1977). Wiley, New York.
- [31] A. A. Akhrem, Y. A. Titov: Total Steroid Synthesis. Plenum Press, New York 1970.
- [32] R. T. Blickenstaff, A. C. Ghosh, G. C. Wolf: Total Synthesis of Steroids. Academic Press, New York 1974.
- [33] J. S. Bindra, R. Bindra: Prostaglandin Synthesis. Academic Press, New York 1977.
- [34] P. Crabbé: Prostaglandin Research. Academic Press, New York 1977.

- [35] A. Kornberg: DNA Synthesis, Freeman Comp., San Francisco 1974.
 [36] C. C. Price: Synthesis of Life. Dowden, Hutchinson and Ross, Stroudsburg 1974.
 [37] R. E. Ireland: Organic Synthesis. Prentice-Hall, Englewood Cliffs 1969.
 [38] I. Fleming: Selected Organic Synthesis – A Guidebook for Organic Chemists. Wiley, London 1973.
 [39] S. Turner: The Design of Organic Syntheses. Elsevier, Amsterdam 1976.
 [40] S. Warren: Designing Organic Syntheses. Wiley, Chichester 1978.
 [41] E. J. Corey, Pure Appl. Chem. 14, 19 (1967).
 [42] E. J. Corey, W. T. Wipke, Science 166, 178 (1969).
 [43] E. J. Corey, Q. Rev. Chem. Soc. 25, 455 (1971).
 [44] W. T. Wipke in W. T. Wipke, S. R. Heller, R. J. Feldmann, E. Hyde: Computer Representation and Manipulation of Chemical Information. Wiley, New York 1974, S. 147.
 [45] J. Blair, J. Gasteiger, C. Gillespie, P. D. Gillespie, I. Ugi in W. T. Wipke, S. R. Heller, R. J. Feldmann, E. Hyde: Computer Representation and Manipulation of Chemical Information. Wiley, New York 1974, S. 129.
 [46] H. L. Gelernter, A. F. Sanders, D. L. Larsen, K. K. Agarwal, R. M. Boirie, G. A. Spritzer, J. E. Searleman, Science 197, 1041 (1977).
 [47] J. B. Hendrickson, Fortschr. Chem. Forsch. 62, 49 (1976).
 [48] G. J. Powers, R. L. Jones, G. A. Randall, M. H. Caruthers, J. H. van de Sande, H. G. Khorana, J. Am. Chem. Soc. 97, 875 (1975).
 [49] S. R. Heller, G. W. A. Milne, R. J. Feldmann, Science 195, 253 (1977).
 [50] M. Bersohn, A. Esack, Chem. Rev. 76, 269 (1976).
 [51] K. Heusler, Science 189, 609 (1975).
 [52] H. Bruns, Nachr. Chem. Tech. Lab. 25, 304 (1977).
 [53] J. Thiesing: Industrielle Arzneimittelforschung. Medizinische Pharmazeutische Studienges., Frankfurt am Main 1977.
 [54] J. Thiesing, Naturwissenschaften 64, 601 (1977).
 [55] K. Alder, XIVth Int. Congr. Pure Appl. Chem., Experientia Suppl. 2, Birkhäuser, Basel 1955, S. 86.
 [56] A. Fischli, Chimia 30, 4 (1976).
 [57] D. Seebach, H.-O. Kalinowski, Nachr. Chem. Tech. 24, 415 (1976).
 [58] A. Fischli, Nachr. Chem. Tech. Lab. 25, 390 (1977).
 [59] D. H. R. Barton, Pure Appl. Chem. 49, 1241 (1977).

Intramolekulare En-Reaktionen in der organischen Synthese

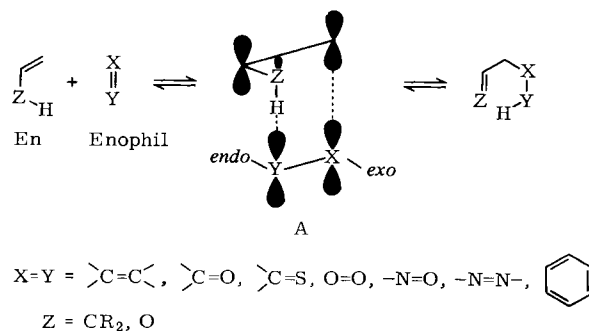
Von Wolfgang Oppolzer und Victor Snieckus^[*]

Neue synthetische
Methoden (22)

Thermische Cyclisierungen von Dienen, Eninen, Enonen und ähnlichen ungesättigten Systemen illustrieren das präparative Potential der intramolekularen En-Reaktion. Eine Fülle substituierter, anellierter und überbrückter Ringsysteme, darunter auch Naturstoffe, sind so auf regio- und stereoselektive Weise zugänglich. Zahlreiche Beispiele dienen dazu, die Möglichkeiten, Grenzen und gemeinsamen Gesetzmäßigkeiten dieser Cyclisierungs- und der dazu inversen Ringöffnungs-Reaktion zu umreißen. Manche dieser Cyclisierungen sind in industrieller Größenordnung durchführbar.

1. Einleitung

Die En-Reaktion, erstmals vor etwa 35 Jahren von Alder als Reaktionsprinzip erkannt^[1] und systematisch untersucht, betrifft in der Regel die thermische Addition eines Olefins mit allylischem Wasserstoff (En) an eine elektronenarme Mehrfachbindung (Enophil); dabei entsteht unter Doppelbindungsverschiebung ein 1:1-Addukt (Schema 1). Zahlreiche experimentelle Befunde^[2] sowie theoretische Orbitalsymmetrie-Überlegungen^[3] deuten auf eine synchrone Reaktion über eine *supra, supra*-faciale *endo*- oder *exo*-Orientierung der beiden Komponenten (siehe A). Dieser Mechanismus ähnelt dem der Diels-Alder-Reaktion^[4] und dem der 1,5-sigmatropen Verschiebung^[4, 5], denen gleichfalls ein aromatischer Übergangszustand zugeschrieben wird. Neuere Berechnungen weisen darauf hin, daß im Übergangszustand der En-Reaktion die C—X-Bindung weiter fortgeschritten ist als die H—Y-Bindung^[3]. (Zur analogen Diskussion eines unsymmetrischen Übergangszustandes für die Diels-Alder-Reaktion siehe^[6].) Mechanistische und präparative Aspekte dieser Reaktion sind 1969 von Hoffmann eingehend behandelt worden^[7] (siehe auch^[8]).



Schema 1. Die intermolekulare En-Reaktion.

Einzelne Beispiele für intramolekulare En-Reaktionen (Schema 2) finden sich bereits in der Literatur um 1930^[9–11]; nichtsdestoweniger erkannte man erst in der jüngsten Zeit die synthetisch nutzbaren Möglichkeiten dieser Reaktion, die denen der intramolekularen $[4+2]$ ^[12–14] und $[3+2]$ -Cycloadditionen^[14, 15] nahekomen. So gibt das Prinzip der Intramolekularität auch dem En-Prozeß eine präparativ vorteilhafte entropische Hilfestellung sowie ausgeprägte Regio- und Stereoselektivität. In Schema 2 sind drei Varianten thermisch induzierter Cyclisierungen (und Ringöffnungen) zusammengestellt. Das Enophil X=Y soll dabei über eine Brücke von weniger als vier Atomen entweder mit dem olefinischen Ende (Typ I), dem mittleren C-Atom (Typ II) oder dem allylischen Ende (Typ III) der En-Einheit verknüpft sein.

[*] Prof. Dr. W. Oppolzer[†]
 Département de Chimie Organique, Université de Genève
 CH-1211, Genève 4 (Schweiz)
 Prof. Dr. V. Snieckus
 Guelph-Waterloo Center for Graduate Work in Chemistry
 University of Waterloo
 Waterloo, Ontario (Canada) N2L 3G1

[†] Korrespondenzautor.