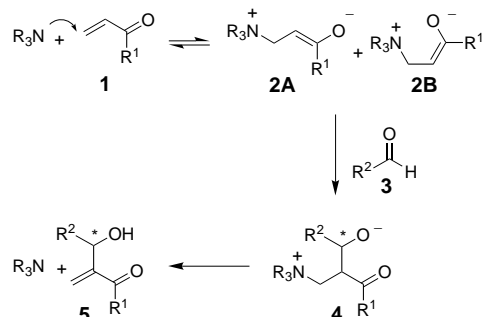


Neue Strategien zur Entwicklung einer asymmetrischen Variante der Baylis-Hillman-Reaktion**

Peter Langer*

1. Varianten, Anwendungsbreite und Mechanismus der Baylis-Hillman-Reaktion

Die stereokontrollierte Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen gehört zu den zentralen Problemen in der Organischen Chemie. Die Baylis-Hillman-Reaktion ermöglicht die direkte Herstellung von α -Methylen- β -hydroxycarbonylverbindungen durch die basenkatalysierte Umsetzung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit Aldehyden.^[1-3] Dabei erfolgt zunächst ein nucleophiler Angriff des Katalysators auf den Michael-Acceptor **1** unter Bildung des zwitterionischen Intermediats **2**. Dieses reagiert anschließend in dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Baylis-Hillman-Reaktion mit dem Aldehyd **3** unter Bildung des Alkoholats **4** (Schema 1). Durch Protonentransfer vom α -Kohlenstoffatom zum Alkoholat-Sauerstoffatom unter Austritt des Katalysators wird das Produkt **5** gebildet.^[4] Die dicht



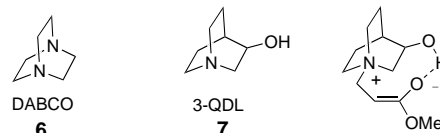
Schema 1. Der Mechanismus der Baylis-Hillman-Reaktion.

funktionalisierten Reaktionsprodukte können hoch stereoselektiv unter anderem in Azirine,^[5] Epoxide,^[6] Triole^[7] und *anti*-Aldol-Produkte^[8] überführt werden. Weiterhin sind α -Methylen- β -hydroxycarbonylverbindungen vielseitige Aus-

gangsverbindungen zur Synthese natürlicher und nichtnatürlicher Zielmoleküle.^[9, 10]

Trotz der prinzipiellen Nützlichkeit der Baylis-Hillman-Reaktion bereiten geringe Umsätze und Reaktionsgeschwindigkeiten sowie niedrige, stark substratabhängige chemische Ausbeuten häufig Probleme. Die Bewältigung dieser Schwierigkeiten ist naturgemäß auch bei der Entwicklung effizienter asymmetrischer Varianten von großer Bedeutung. Die Anwendung hoher Drücke und der Mikrowellentechnik haben, allerdings lediglich für spezielle Systeme, zu signifikanten Reaktionsbeschleunigungen geführt.^[11] Die Erhöhung der Reaktionstemperatur über 20 °C hinaus führt verstärkt zur Polymerisation der empfindlichen Acrylate. Jüngere Arbeiten von Leahy und Mitarbeitern legen nahe, dass, entgegen der intuitiven Erwartung, bessere Ausbeuten und kürzere Reaktionszeiten bei niedrigeren Temperaturen erzielt werden können.^[12] Dieses Ergebnis kann durch die unterschiedliche Bildungsgeschwindigkeit der diastereomeren Basen-Acrylat-Addukte (**2A** und **2B**) erklärt werden.

Durch den Einsatz nucleophiler, sterisch wenig gehinderter Basen, z. B. Diaza[2.2.2]bicyclooctan (DABCO **6**), konnten deutlich bessere Umsätze und Reaktionsgeschwindigkeiten



als bei Verwendung einfacher tertiärer Amine erzielt werden. Weitere Verbesserungen sind durch den Einsatz von 3-Chinuclidinol (3-QDL **7**) erreicht worden, da hier eine Stabilisierung des zwitterionischen Intermediats **2** durch Bildung intramolekularer Wasserstoffbrücken möglich ist.^[13a-c] Ähnliche Effekte wurden bei Zusatz von Methanol^[13d] oder Essigsäure^[13e] (durch Bildung intermolekularer Wasserstoffbrücken) oder bei Anwesenheit einer Hydroxygruppe in der Acrylkomponente beobachtet.^[13f] Die Erniedrigung der Reaktionsgeschwindigkeiten durch die Anwesenheit sperriger Substituenten in der α -Position tertiärer Amine wurde zunächst einem langsameren Angriff der Base auf das Acrylat und der damit verbundenen Verschiebung der Gleichgewichtslage auf die Seite der Edukte zugeschrieben.^[14]

[*] Dr. P. Langer
Institut für Organische Chemie
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-39-9475
E-mail: planger@uni-goettingen.de

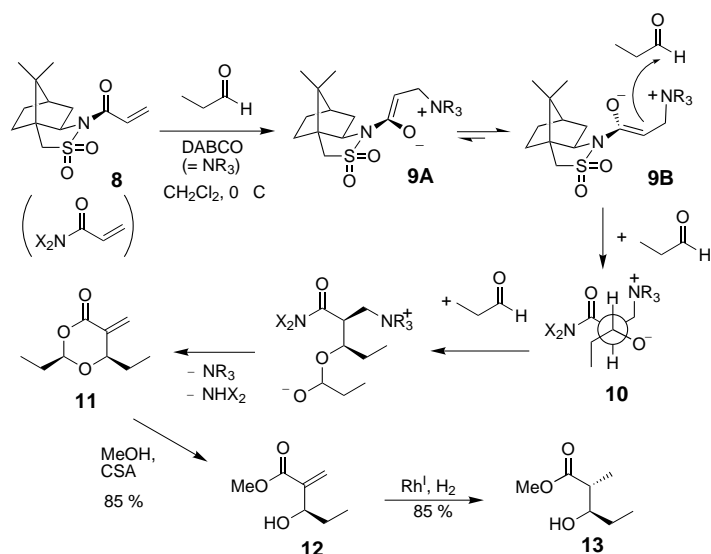
[**] P.L. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Liebig-Stipendium und Sachmittel sowie Herrn Prof. Dr. Armin de Meijere für seine Unterstützung.

Neuere Ergebnisse von Aggarwal und Mitarbeitern zeigen allerdings, dass auch durch den Einsatz der nicht nucleophilen, starken Base 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) sehr gute Reaktionsgeschwindigkeiten, Umsätze und Ausbeuten erzielt werden können.^[15] Dies ist jedoch nur für nicht enolisierbare Aldehyde der Fall, da sonst die Aldolkondensation zur Hauptreaktion wird. Der erfolgreiche Einsatz von DBU wurde dadurch erklärt, dass nicht der Angriff der Base auf das Acrylat, sondern die Reaktion des Zwitterions mit dem Aldehyd maßgebend für die Umsatzgeschwindigkeit der Baylis-Hillman-Reaktion ist: Die Base DBU ist zwar sterisch gehindert, das zwitterionische Intermediat wird aber durch Delokalisierung der positiven Ladung stabilisiert, was dessen Konzentration im Gleichgewicht und damit die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht. Diese Erklärung steht allerdings, falls im ersten Schritt tatsächlich ein dynamisches Gleichgewicht vorliegt, im Widerspruch zum Curtin-Hammett-Prinzip. Eine Stabilisierung der zwitterionischen Zwischenstufe, und damit verbunden eine signifikante Reaktionsbeschleunigung, konnte auch durch den Einsatz von Metallsalzen, z. B. $\text{La}(\text{OTf})_3$ und LiClO_4 , erzielt werden (OTf = Triflat = Trifluormethansulfonat).^[16]

2. Asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktion chiraler Michael-Acceptoren

Im Verlauf der Baylis-Hillman-Reaktion entstehen zwei Stereozentren, von denen eines im Baylis-Hillman-Produkt erhalten bleibt. Ein offensichtliches Konzept zur Entwicklung einer asymmetrischen Variante dieser Reaktion besteht im Einsatz eines enantiomerenreinen Acrylsäurederivats. Der Einsatz enantiomerenreiner Menthylacrylate führt zwar in Einzelfällen zu respektablen Diastereomerenüberschüssen, ist jedoch nicht allgemein anwendbar.^[17]

Einen Durchbruch erzielten 1997 Leahy und Mitarbeiter durch den Einsatz des Oppolzer-Sultams als chirales Auxiliar in DABCO-katalysierten Baylis-Hillman-Reaktionen (Schema 2).^[18] Dabei wurden 1,3-Dioxan-4-one **11** erhalten, die

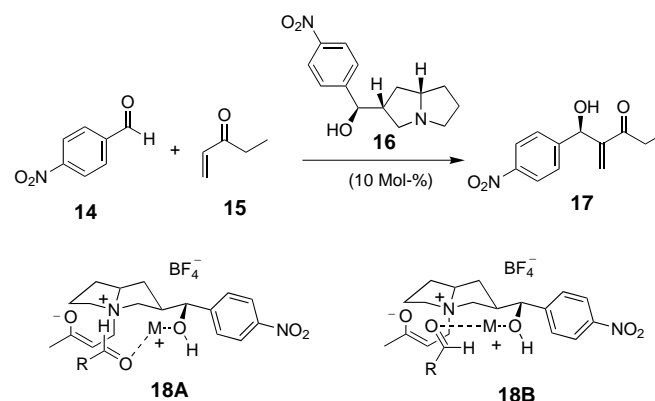


Schema 2. DABCO-katalysierte Baylis-Hillman-Reaktion nach Leahy et al. CSA = Camphersulfonsäure.

durch Methanolyse in α -Methylen- β -hydroxyester **12** überführt und durch anschließende diastereoselektive Hydrierung in *anti*-Aldol-Produkte **13** umgewandelt werden konnten. Die Ester **12** wurden in guten Ausbeuten isoliert, allerdings war die Verwendung von 15 Äquivalenten des Aldehyds nötig. Die Stereoselektivität kann wie folgt erklärt werden: Durch Michael-Addition des Katalysators an das Acrylat **8** wird zunächst ein *Z*-Enolat gebildet, das vorwiegend in der *anti*-Konformation **9B** vorliegt, da hier die Dipol-Wechselwirkung zwischen der Sulfonyl- und der Carbonylgruppe relativ gering ist. Aufgrund sterischer Wechselwirkungen mit dem axialen Sauerstoffatom der Sulfonylgruppe erfolgt der Angriff des Aldehyds diastereoselektiv von der *re*-Seite des Acrylats unter Bildung des Addukts **10**, das mit einem weiteren Aldehydmolekül unter Bildung eines Halbacetals reagiert. Abspaltung des Katalysators und Cyclisierung unter Abspaltung des Auxiliars liefert anschließend das 1,3-Dioxan-4-on **11**.

3. Asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktion achiraler Michael-Acceptoren

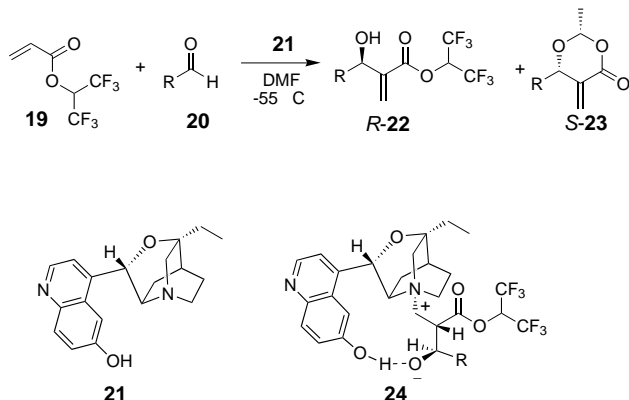
Viele Versuche sind unternommen worden, durch den Einsatz *chiraler Basen* katalytische enantioselective Varianten der Baylis-Hillman-Reaktion zu entwickeln. Der Einsatz von Brucin, *N*-Methylprolinol, *N*-Methyl-Ephedrin und Nicotin brachte allerdings lediglich geringe Enantiomerenüberschüsse. Durch den Einsatz von Chinaalkaloiden und enantiomerenreinem 3-QDL **7** konnten zwar deutliche Steigerungen der Umsatzgeschwindigkeiten, aber lediglich geringe bis mäßige Enantiomerenüberschüsse, die zudem mit steigendem Druck sanken, erzielt werden.^[1b, 17, 19a] Durch Verwendung von (*S*)-BINAP als Katalysator konnten bei der Umsetzung von Pyrimidin-5-carbaldehyden mit Acrylaten Enantiomerenüberschüsse von 9–44 % *ee* erreicht werden (BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl).^[19b] Enantiomerenüberschüsse von 21–70 % *ee* wurden bei der Umsetzung von Ethyl- und Methylvinylketon mit aromatischen Aldehyden **14** bei Einsatz des chiralen Hydroxypyrrolizidin-Katalysators **16** erzielt, der ausgehend von BOC-L-Prolinol in vier Stufen hergestellt werden konnte (Schema 3).^[20] Die Enantioselectivität wurde durch die bevorzugte Bildung des Intermediats **18A** erklärt, das sterisch weniger gehindert als das isomere **18B** ist. Die Durchführung der Reaktion bei -40°C , der



Schema 3. Asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktion unter Verwendung eines chiralen Hydroxypyrrolizidin-Katalysators.

Einsatz von NaBF_4 als Cokatalysator sowie die Anwesenheit einer Hydroxygruppe in der Base (und die damit ermöglichte Bildung intramolekularer Wasserstoffbrücken) führte zu brauchbaren Umsätzen und Reaktionsgeschwindigkeiten.

Hohe Enantiomerenüberschüsse erzielten kürzlich Hatakeyama und Mitarbeiter.^[21] Durch die Umsetzung einer Reihe unterschiedlicher Aldehyde **20** mit dem besonders reaktiven 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropylacrylat **19** konnten unter Verwendung eines modifizierten Cinchonaalkaloids als Katalysator bei einer Reaktionstemperatur von -55°C die Baylis-Hillman-Produkte **22** in Ausbeuten von 31–58 % mit sehr guten Enantioselektivitäten (91–99 % *ee*) hergestellt werden (Schema 4). Als entscheidend bei der Optimierung



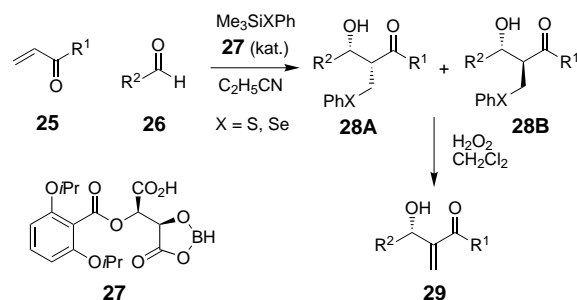
Schema 4. Asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktion unter Verwendung eines chiralen Cinchonaalkaloid-Katalysators.

der Enantioselektivität hat sich der Einsatz des ausgehend von Chinidin in einem Schritt zugänglichen tricyclischen Derivats **21**^[22] herausgestellt. Der Erfolg dieses Katalysators kann zum Teil auf seine gegenüber der von Chinidin erhöhte Nucleophilie zurückgeführt werden, vor allem aber auf die Anwesenheit einer freien Hydroxygruppe am Chinolinring und auf die *anti-open*-Konformation^[23] des Alkaloids, die eine optimale Stabilisierung des zwitterionischen Intermediats **24** durch intramolekulare Wasserstoffbrücken ermöglichen. Für Aldehyde, die in der α -Position verzweigt sind, konnten durch Verwendung des Oppolzer-Auxiliars (siehe oben) keine befriedigenden Enantioselektivitäten erhalten werden. Ausgehend von Isobutyraldehyd und Cyclohexancarbaldehyd konnten dagegen die entsprechenden Baylis-Hillman-Produkte unter Verwendung des Katalysators **21** in 31 und 36 % Ausbeute mit jeweils 99 % *ee* hergestellt werden. Ein Nachteil der Methode von Hatakeyama et al. besteht in der drastischen Verringerung der Ausbeuten durch die Bildung der Dioxanone **23**, die, im Vergleich zu den Produkten **22**, mit umgekehrten absoluten Konfigurationen und schlechteren Enantioselektivitäten gebildet wurden. Die Bildung dieser unerwünschten Nebenprodukte ermöglichte es allerdings, Rückschlüsse auf den Mechanismus der Reaktion zu ziehen.

4. Alternative Wege zur Gewinnung nichtracemischer Baylis-Hillman-Produkte

Ein alternativer Weg zur Lösung des Problems der Enantioselektivität wurde von Barrett und Mitarbeitern beschritten. In einer zweistufigen Synthese, die im Ergebnis einer

asymmetrischen Baylis-Hillman-Reaktion äquivalent ist, wurden α -Methylen- β -hydroxyketone **29** mit Enantioselektivitäten von 34–94 % *ee* hergestellt (Schema 5).^[24] Die Gesamtausbeute der Sequenz schwankt zwischen 18 (X = S, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$) und 52 % (X = Se, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$). Die enantioselective Dreikomponenten-Kondensation α,β -ungesättigter



Schema 5. Baylis-Hillman-analoge Reaktion von Barrett et al.

Ketone **25** mit Aldehyden **26** und Trimethylsilylphenylsulfid oder -selenid liefert zunächst die diastereomeren β -Hydroxyketone **28A** und **28B** mit 63–97 % *ee*. Diese Reaktion wird durch das chirale Acyloxyboran **27** katalysiert. Die Baylis-Hillman-Produkte **29** werden anschließend durch oxidative Eliminierung unter Verwendung von *m*-Chlorperbenzoesäure oder H_2O_2 hergestellt. Die Enantiomerenüberschüsse in diesem Schritt schwanken zwischen 50 und 96 % *ee*.

Ausblick

Insgesamt weist die Vielzahl der in letzter Zeit durchgeführten Arbeiten zur Steigerung der Effektivität und der Enantioselektivität der Baylis-Hillman-Reaktion den Weg zu einer praktikablen Lösung. Dabei wird in Zukunft sicherlich die Entwicklung neuer maßgeschneiderter Katalysatoren basierend auf modifizierten tricyclischen Cinchonaalkaloiden eine wichtige Rolle spielen, wobei die Erhöhung der Ausbeuten und Verkürzung der Reaktionszeiten weitere wichtige Aspekte darstellen werden.

- [1] a) Übersichten: D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma, *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001–8062; b) S. E. Drewes, G. H. P. Roos, *Tetrahedron* **1988**, 44, 4653–4670; c) K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815; d) E. Ciganek, *Org. React.* **1977**, 51, 201.
- [2] A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, DE-B 2155113, **1972** [*Chem. Abstr.* **1972**, 77, 34174q].
- [3] a) H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 795–796; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 795–796; b) J. Rabe, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 796–797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 796–797; c) H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 96–112; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 94–109.
- [4] Mechanistische Untersuchungen: a) J. S. Hill, N. S. Isaacs, *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285–293; b) M. L. Bode, P. T. Kaye, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5611–5614; c) Y. Fort, M. C. Berthe, P. Caubere, *Tetrahedron* **1992**, 48, 6371–6384; d) E. M. L. Rosendaal, B. M. W. Voss, H. W. Scheeren, *Tetrahedron* **1993**, 31, 6931–6936.
- [5] R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russel, P. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2031–2032.
- [6] M. Bailey, I. E. Markó, W. D. Ollis, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2687–2690.
- [7] I. E. Markó, P. R. Giles, Z. Janousek, N. J. Hindley, J.-P. Declercq, B. Tinant, J. Feneau-Dupont, J. S. Svendsen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, 114, 239–246.

- [8] J. M. Brown, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 169–182; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 190–203.
- [9] a) A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307–1370; b) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4697–4706; c) O. B. Familoni, P. T. Kaye, P. J. Klaas, *Chem. Commun.* **1998**, 2563–2564.
- [10] W. R. Roush, B. B. Brown, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2151–2161.
- [11] a) J. Augé, N. Lubin, A. Lubineau, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 58, 7947–7948; b) M. K. Kundu, S. B. Mukherjee, N. Balu, R. Padmakumar, S. V. Bhat, *Synlett* **1994**, 444.
- [12] S. Rafel, J. W. Leahy, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1521–1522.
- [13] a) S. E. Drewes, S. D. Freese, N. D. Emslie, G. H. P. Roos, *Synth. Commun.* **1988**, 18, 1565–1668; b) M. Bailey, I. E. Markó, W. D. Ollis, P. R. Rasmussen, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 4509–4512; c) M. L. Bode, P. T. Kaye, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 5611–5614; d) F. Ameer, S. E. Drewes, S. Freese, P. T. Kaye, *Synth. Commun.* **1988**, 18, 495–498; e) H. M. R. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3701–3712; f) D. Basavaiah, P. K. S. Sarma, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1611–1614.
- [14] R. J. W. Schuurman, A. Vanderlinden, R. P. F. Grimbergen, R. J. M. Nolte, H. W. Scheeren, *Tetrahedron* **1996**, 52, 8307–8314.
- [15] V. K. Aggarwal, A. Mereu, *Chem. Commun.* **1999**, 2311–2312.
- [16] V. K. Aggarwal, A. Mereu, G. J. Tarver, R. J. McCague, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7183–7189.
- [17] N. S. Isaacs, A. Gilbert, T. W. Heritage, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 969–972.
- [18] L. J. Brzezinski, S. Rafel, J. W. Leahy, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4317–4318.
- [19] a) I. E. Markó, P. R. Giles, N. J. Hindley, *Tetrahedron* **1997**, 53, 1015–1024; b) T. Hayase, T. Shibata, K. Soai, Y. Wakatsuki, *Chem. Commun.* **1998**, 1271–1272.
- [20] A. G. M. Barrett, A. S. Cook, A. Kamimura, *Chem. Commun.* **1998**, 2533–2534.
- [21] Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10219–10220.
- [22] a) C. von Riesen, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 680–684; b) W. Braje, J. Frackepohl, P. Langer, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3495–3512.
- [23] Zur Konformationsanalyse von Cinchonaalkaloiden siehe: a) G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. J. Wynberg, J. S. Svendsen, I. Marko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8069–8076; b) G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. J. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6121–6131.
- [24] A. G. M. Barrett, A. Kamimura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1755–1756.

Nanoporöse Strukturen durch Design

Michael J. Zaworotko*

Während die Entwicklung verlässlicher Methoden zur Voraussage von Kristallstrukturen nach wie vor eine enorme wissenschaftliche Herausforderung ist,^[1] hat die Bedeutung derartiger Methoden für bestimmte Aspekte der pharmazeutischen Chemie und der Materialwissenschaften eine rasche Entwicklung des Kristall-Engineering-Konzepts vorangetrieben.^[2] Sind Kristall-Engineering und Kristallstrukturvoraussage synonym? Die einfachste Antwort lautet: noch nicht. Allerdings hat sich das Kristall-Engineering als Paradigma für das Design und die Synthese neuer Festphasen entwickelt, da dessen fundamentale Annahme die ist, dass die meisten Kristallstrukturen als selbstorganisierte Einheiten angesehen werden können,^[3] d. h., sie sind „Supermoleküle par excellence“.^[4] Das Kristall-Engineering ist, mit anderen Worten, ein Synonym für Supramolekülsynthese.

Bislang konzentrierte sich das Kristall-Engineering auf chemische Einheiten, die ideale Voraussetzungen für die Bildung selbstorganisierter Netzwerke mit voraussagbarer Struktur bieten. Die Rede ist von Molekülen und Ionen, die an der Peripherie geeignete Funktionalitäten zur Bildung ein-, zwei- oder dreidimensionaler Strukturen aufweisen. Die Kristallstrukturvoraussage vereinfacht sich daher auf das

Design von Netzwerken. Dass solch eine Strategie erfolgreich sein kann, lässt sich vielleicht am besten an den neuen Arten von offenen Gerüststrukturen verdeutlichen, die mikroporös sind.

Zeolithe sind die Prototypen der mikroporösen Feststoffe. Sie weisen Kanäle und Hohlräume von 4–10 Å Durchmesser^[5] auf und haben eine weit verbreitete Anwendung in der Katalyse sowie bei der Stofftrennung gefunden.^[6] Die synthetischen „Zeolithanaloga“ der ersten Generation, die durch Kristall-Engineering erhalten wurden, bestanden aus steifen 3D-Netzwerken, die sich aus organischen oder metallorganischen Einheiten zusammensetzten. Allerdings litten diese Zeolithanaloga typischerweise unter Durchdringungen^[7] oder unter dem irreversiblen Zusammenbruch der Struktur beim Entfernen der Gastmoleküle. Nachfolgende Untersuchungen führten zu einer zweiten Generation von Gerüsten, die Zeolithen isoform ähnlich sind, als beim vollständigen Entfernen der Gastmoleküle die Struktur nicht zusammenbricht, sondern sogar reversibel kleine, flüchtige Moleküle adsorbiert werden. Interessanterweise können derartige Strukturen rein organisch sein und durch Wasserstoffbrückenbindungen aufrechterhalten werden,^[8] oder sie können auf Koordinationspolymergerüsten basieren.^[9] Allerdings weisen derartige Verbindungen weder die großen Oberflächen von Zeolithen noch deren thermische Stabilitäten auf.

Erst kürzlich wurde eine dritte Generation synthetischer Gerüste entdeckt, die bislang nicht gekannte Porositätsgrade (so genannte nanoporöse Materialien) sowie Stabilitäten aufweisen. Beispielhaft verdeutlicht werden derartige Struk-

[*] Prof. Dr. M. J. Zaworotko
Department of Chemistry
University of South Florida
SCA 400, 4202 E. Fowler Avenue
Tampa, FL 33620 (USA)
Fax: (+1) 813-974-1733
E-mail: Zaworo@chuma1.cas.usf.edu