

Cupreine und Cupreidine: eine außergewöhnliche Klasse von bifunktionalen Cinchona-Organokatalysatoren

Tommaso Marcelli, Jan H. van Maarseveen und Henk Hiemstra*

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Cinchona-Alkaloide · Enantioselektivität · Naturstoffe · Organokatalyse

Professor Hans Wynberg gewidmet

In dem expandierenden Gebiet der Organokatalyse spielen Cinchona-Alkaloide eine herausragende Rolle. Bis in die späten 90er Jahre fanden nur solche bifunktionalen Cinchona-Katalysatoren Verwendung, deren Wirkung auf der C9-Hydroxygruppe als Wasserstoffbrückendorf beruhte. Seither wurden aber neue Cinchona-Katalysatoren entwickelt, die eine phenolische OH-Gruppe in der C6'-Position aufweisen und vielfältige Reaktionen mit hoher Stereoselektivität katalysieren. Dieser Kurzaufsatz fasst die Reaktionen und Wirkungsweisen dieser neuen Klasse von asymmetrischen bifunktionalen Organokatalysatoren zusammen.

1. Einleitung

Die Cinchona-Alkaloide sind eine bevorzugte und häufig eingesetzte Verbindungsklasse in der asymmetrischen Katalyse (Abbildung 1).^[1] Eine der interessantesten Eigenschaften dieser Alkaloide besteht darin, dass sie in zwei pseudoenantiomeren Formen verfügbar sind und somit einen Zugang zu beiden Enantiomeren eines Produkts mit meist identischen Selektivitäten ermöglichen. Schon lange vor der explosionsartigen Entwicklung der asymmetrischen Organokatalyse^[2] war gezeigt worden, dass Cinchona-Alkaloide ausgezeichnete Katalysatoren für enantioselektive Reaktionen sind. Der erste Bericht über eine asymmetrische Organokatalyse – die Hydrocyanierung von Aldehyden durch Cinchonidin – reicht bis in das Jahr 1912 zurück,^[3] allerdings erkannte man erst ab etwa 1960, dass Cinchona-Alkaloide nützliche Reagenzien für die hoch enantioselektive Synthese von chiralen Molekülen sind. An eine wegweisende Studie durch Pracejus über die Anwendung von Cinchona-Alkaloiden in der Ketenchemie^[4] schlossen sich über zwei Dekaden mehrere Arbeiten von Wynberg et al. an,^[5] von denen die enantioselektive Staudinger-Synthese von β -Lactonen am eindrucksvollsten im Gedächtnis geblieben ist.^[6] In den 80er Jahren wurden die Cinchona-Derivate dann immer populärer, vor allem dank Entwicklungen in der Phasentransferkatalyse^[7] und der asymmetrischen Dihydroxylierung.^[8]

Um Einblicke in die Wirkungsweise der Alkaloide zu erhalten, wurde ihr Konformationsverhalten mit NMR-spektroskopischen Techniken und Computermethoden erforscht. Anhand dieser Studien wurden vier energetisch tiefliegende Cinchona-Konformere identifiziert (Abbildung 2).^[9] Molekülmechanik(MM)-Rechnungen ließen den Schluss zu, dass Chinin und Chinidin bevorzugt eine *syn*,geschlossen-Konformation in der Gasphase einnehmen, allerdings wurden in nichtpolaren Lösungsmitteln *anti*,offen-Konformationen beobachtet ($^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie).^[9b] Substituenten an C9 haben eine entscheidenden Einfluss auf die Konformation von Cinchona-Alkaloiden in Lösung. Während Ester eine *anti*,geschlossen-Form bevorzugen, nehmen C9-Methylether gewöhnlich eine *anti*,offen-Konformation ein. Hochentwi-

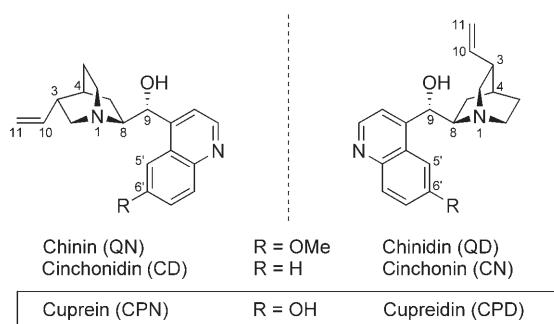


Abbildung 1. Die vier Hauptarten von Cinchona-Alkaloiden und ihre C6'-OH-Derivate. Die Pseudoenantiomere unterscheiden sich durch entgegengesetzte absolute Konfigurationen der stereogenen Zentren N1, C8 und C9, während die stereogenen Zentren C3 und C4 im Chinuclidinteil jeweils identisch konfiguriert sind.

[*] T. Marcelli, Dr. J. H. van Maarseveen, Prof. Dr. H. Hiemstra
Van't Hoff Institute for Molecular Sciences (HIMS)
Universiteit van Amsterdam
Nieuwe Achtergracht 129, 1018WS Amsterdam (Niederlande)
Fax: (+31) 20-525-5670
E-Mail: hiemstra@science.uva.nl

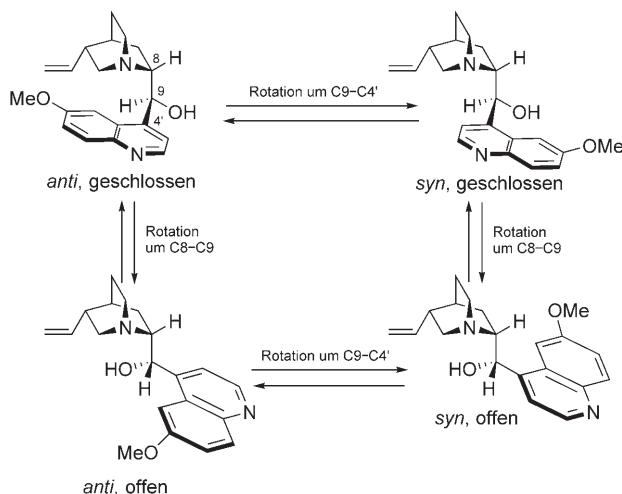


Abbildung 2. Die vier energetisch tiefliegenden Konformere des Chinidins.

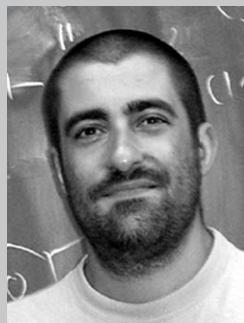
ckelte Ab-initio-Studien deckten auf, dass polare Lösungsmittel die beiden geschlossenen Konformere stabilisieren.^[9c] Allerdings nehmen noch viele andere Faktoren (z.B. intermolekulare Wechselwirkungen) Einfluss auf das komplexe



Henk Hiemstra wurde 1952 in Dronrijp (Friesland, Niederlande) geboren. Er studierte Chemie an der Universität von Groningen und promovierte dort 1980 bei Hans Wynberg. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Barry M. Trost an der University of Wisconsin erhielt er zunächst 1982 einen Ruf an die Universität von Amsterdam, wo er 1997 zum Full Professor für Organische Synthese ernannt wurde. Seine Forschungen gelten neuen Synthesemethoden und der Totalsynthese von Naturstoffen.



Jan van Maarseveen wurde 1963 in Enschede (Niederlande) geboren. Er studierte Chemie an der Universität von Nijmegen und promovierte dort 1994 bei Binne Zwanenburg und Hans W. Scheeren. Nach einer Tätigkeit als Laborleiter in der Abteilung für medizinische Chemie bei Solvay Pharmaceuticals (Weesp, Niederlande) erhielt er 1999 einen Ruf als Associate Professor an die Universität von Amsterdam. Sein Hauptforschungsinteresse gilt der Entwicklung von Synthesemethoden für Peptidcyclisierungen.



Tommaso Marcelli wurde 1978 in Mailand geboren. Er studierte industrielle Chemie an der Universität von Bologna und erwarb seinen MSc-Grad 2002 unter der Anleitung von Goffredo Rosini. Zurzeit arbeitet er in der Forschungsgruppe von Prof. Hiemstra an seiner Dissertation. Seine Forschungen gelten dem Entwurf von Cinchona-Organokatalysatoren für asymmetrische C-C-Kupplungen.

Konformationsverhalten von Cinchona-Alkaloiden in Lösung. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass ein C9-p-Chlorbenzoylester bei Protonierung von der *anti*,geschlossen in die *anti*,offen-Form umschaltet.

In den letzten Jahren wurde über viele neue Anwendungen von Cinchona-Organokatalysatoren berichtet. In den meisten Beispielen wurden die Alkaloide (oder ihre Derivate) als chirale Basen eingesetzt,^[10] in einigen Fällen aber nutzte man gezielt den bifunktionalen Charakter der natürlich vorkommenden Alkaloide. Für einige Anwendungen wurde gezeigt, dass sowohl das basische Stickstoffzentrum im Chinuclidin Teil als auch eine freie Hydroxygruppe an C9 entscheidend für die katalytische Wirkung sind. Zum Beispiel ergaben detaillierte mechanistische Untersuchungen der Addition von aromatischen Thiolen an cyclische Enone, dass das β -Hydroxyaminomotiv als bifunktionale katalytische Brönsted-Säure/Lewis-Base-Einheit wirkt und für die hohen Enantioselektivitäten der Reaktion (bis zu 74% ee) ausschlaggebend ist.^[11]

Die Möglichkeit, die Methoxygruppe an der C6'-Position von Chinin oder Chinidin in eine reaktive funktionelle Gruppe umzuwandeln, wurde in den frühen Studien zur Cinchona-Organokatalyse kaum in Betracht gezogen. Eine selektive Spaltung der Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung zur Bildung eines Phenols wurde erstmals 1979 beschrieben.^[12] In neuerer Zeit untersuchten Hoffmann und Mitarbeiter die Reaktivität von Cinchona-Alkaloiden und deren Derivatisierung, mit besonderem Schwerpunkt auf der Synthese von gespannten tricyclischen Strukturen.^[13] Einige Chinidinderivate wurden stark sauren Bedingungen ausgesetzt, um eine Cyclisierung zu erreichen. Von besonderem Interesse ist die Synthese des Oxazatwistans^[14] β -Isochinidin (β -IQD), das konformativ eingeschränkt ist und eine erhöhte Basizität und Nucleophilie aufweist, vor allem wegen der verringerten sterischen Hinderung des Chinuclidin-Stickstoffzentrums und der erhöhten Ringspannung des tricyclischen Gerüsts (Abbildung 3).^[13c]

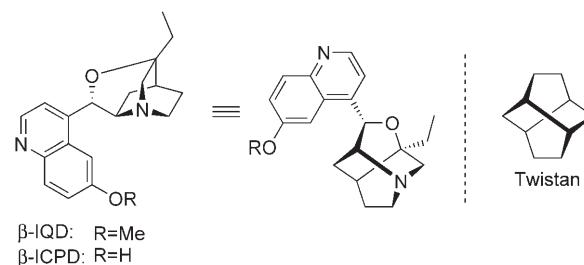
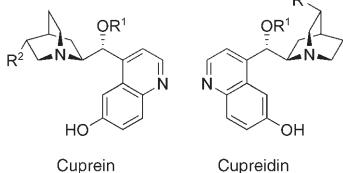


Abbildung 3. Cinchona-Oxazatwistane: β -Isochinidin (β -IQD) und β -Isocupreidin (β -ICPD).

Die entmethylierte Form von β -IQD – β -Isocupreidin (β -ICPD)^[15] – und andere einfache Homologe mit einer C6'-Hydroxygruppe erwiesen sich als leistungsfähige enantioselektive Katalysatoren für eine breite Skala von Reaktionen. Ihre Struktur bietet zwei separate Aktivierungsstellen für die gleichzeitige Aktivierung von Nucleophilen und Elektrophilen.^[16] Der Vorteil der Cupreine und Cupreidine gegenüber früheren bifunktionalen Cinchona-Katalysatoren (vor allem

den Stammalkaloiden oder ihren 10,11-Dihydro-Derivaten besteht darin, dass sie über eine freie Stelle zur weiteren Funktionalisierung (C9-OH) verfügen, die genutzt werden kann, um ihre Konformation oder Eigenschaften wie die Basizität fein abzustimmen und damit die katalytische Wirkung zu steuern. Dieser Kurzaufsatz fasst zusammen, welche Entwicklungen mit dieser neuen Klasse von bifunktionalen Cinchona-Organokatalysatoren erreicht worden sind (Tabelle 1).

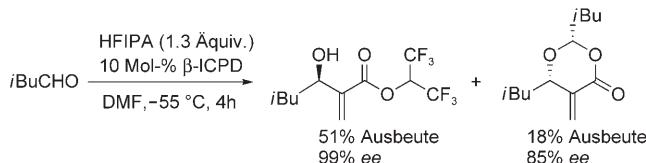
Tabelle 1: Strukturen und Abkürzungen einiger Cinchona-Katalysatoren.



R ¹	R ²	Cuprein	Cupreidin
H	Vinyl	CPN	CPD
H	Ethyl	DHCPN	DHCPD
Benzyl	Vinyl	BnCPN	BnCPD
9-Phenanthryl	Vinyl	PHNCPN	PHNCPD
Acetyl	Vinyl	AcCPN	AcCPD
Benzoyl	Vinyl	BzCPN	BzCPD

2. Baylis-Hillman-Reaktionen

Die erste Anwendung eines Cinchona-Organokatalysators mit einer Hydroxygruppe in C6'-Position wurde 1999 durch Hatakeyama und Mitarbeiter beschrieben.^[17a] Es wurde gezeigt, dass β -ICPD ein hoch enantioselektiver Katalysator für die Baylis-Hillman-Reaktion^[18] von Hexafluorisopropylacrylat (HFIPA) mit Aldehyden ist. Die gewünschten Addukte wurden mit ausgezeichnetem Enantiomerenüberschuss erhalten, wenn auch mit relativ niedrigen Ausbeuten, vor allem wegen der Bildung eines Dioxanons als Nebenprodukt (Schema 1).



Schema 1. Durch β -Isocupreidin katalysierte Baylis-Hillman-Reaktion. DMF = N,N-Dimethylformamid.

Abgesehen von der Bedeutung für die Synthese (es war das erste Beispiel einer hoch enantioselektiven katalytischen Baylis-Hillman-Reaktion) deckte diese Studie klar auf, dass das Vorliegen eines Phenols entscheidend für die Enantioselektivität war. Elegante mechanistische Studien lieferten genügend Daten, um eine überzeugende Erklärung für die beobachtete asymmetrische Induktion zu finden. Nach dem mechanistischen Modell von Hatakeyama und Mitarbeitern (Abbildung 4) liegen nach der konjugierten Addition des

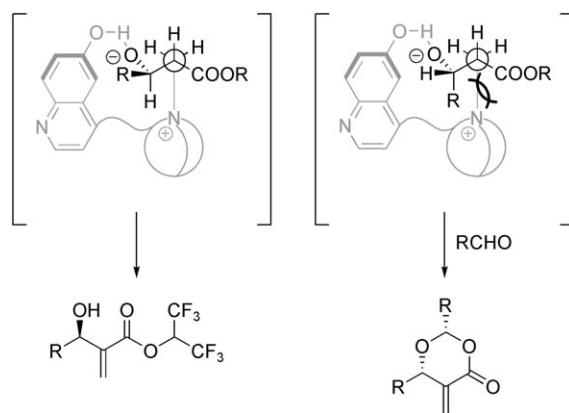


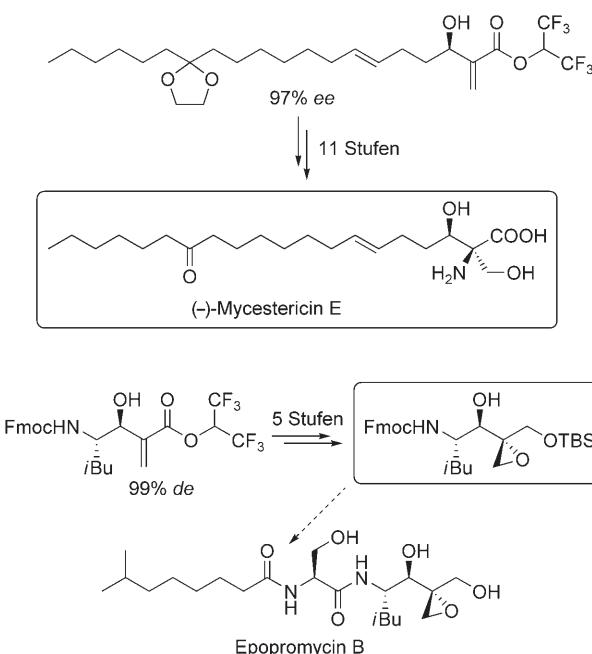
Abbildung 4. Erklärung für die Enantioselektivität in der β -Isocupreidin-katalysierten Baylis-Hillman-Reaktion.

Katalysators an den Michael-Acceptor und dem nachfolgenden reversiblen Angriff des entstehenden Enolats an der Aldehydgruppe zunächst mehrere diastereomere Strukturen vor. Zwei dieser Strukturen werden durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem Alkoholat und der phenolischen OH-Gruppe besonders stabilisiert. Wiederum eine dieser stabilisierten Strukturen kann leicht eine antiperiplanare Anordnung des quartären Stickstoffzentrums und des α -Wasserstoffatoms eingehen, wie sie für die folgende Eliminierung, die zur Bildung eines einzelnen Enantiomers führt, erforderlich ist. Bei der zweiten Struktur treten hierbei starke sterische Abstoßungen auf, weshalb dieses Molekül stattdessen mit einem Aldehydmolekül zum als Nebenprodukt entstehenden Dioxan reagiert (mit bisweilen hohem Enantiomerenüberschuss).

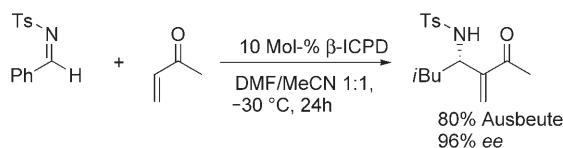
Umsetzungen mit anderen Michael-Acceptoren als HFI-PA verliefen relativ erfolglos. Einfache α,β -ungesättigte Systeme wie Methylvinylketon ergaben geringe Enantioselektivitäten (< 50 % ee), während α -Naphthylacrylat mit schwankenden, bisweilen recht guten Ergebnissen (33–92 % ee) in die Baylis-Hillman-Addukte überführt werden konnte, bei jedoch niedrigen Ausbeuten (17–68 %).^[19] Über Einzelheiten zur Optimierung der Katalysatorstruktur, zu Reaktionspartnern und Reaktionsbedingungen sowie über ein verbessertes Syntheseprotokoll für die Reaktion von HFIPA mit Aldehyden berichteten kürzlich Hatakeyama und Mitarbeiter.^[17b]

Diese Methode wurde in der Totalsynthese von (–)-Mycostericin E^[20] und einer Formalsynthese von Epopromycin B^[21] angewendet (Schema 2). In letzterem Fall wurde HFIPA mit (*S*)-N-Fmoc-Leucinal in Gegenwart von β -ICPD mit hoher Diastereoselektivität umgesetzt. Interessanterweise reagierte das *R*-Enantiomer unter den gleichen Bedingungen nur träge und ergab ein Diastereomerengemisch von Dioxanonen in niedrigen Ausbeuten.

Shi et al. setzten β -ICPD in der Aza-Morita-Baylis-Hillman-Reaktion von Iminen mit einfachen Michael-Aczeptoren wie Methylvinylketon, Methylacrylat und Acrylonitril ein (Schema 3).^[22,23] Die Enantioselektivität hing stark von den Reaktionsbedingungen und der Art der Reaktanten ab, und die besten Ergebnisse wurden mit aromatischen *N*-Sulfonyliminen zusammen mit Methylvinylketon erzielt. In diesem Fall konnten die Aza-Morita-Baylis-Hillman-Addukte in gu-



Schem 2. Anwendungen von Baylis-Hillman-Addukten. Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.



Schem 3. Enantioselektive Aza-Baylis-Hillman-Reaktion. Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

ten bis hohen Ausbeuten (58–80 %) und mit synthetisch brauchbaren Enantiomerenüberschüssen (73–99 % ee) erzeugt werden.^[22]

Hatakeyama und Mitarbeiter berichteten über eine enantioselektive Aza-Morita-Baylis-Hillman-Reaktion von HFIPA mit *N*-Phosphanyliminen.^[24] In diesem Fall waren die Enantioselektivitäten recht niedrig (54–72 % ee), jedoch konnten nach Umkristallisation nahezu enantiomerenreine Produkte in zufriedenstellenden Ausbeuten isoliert werden.

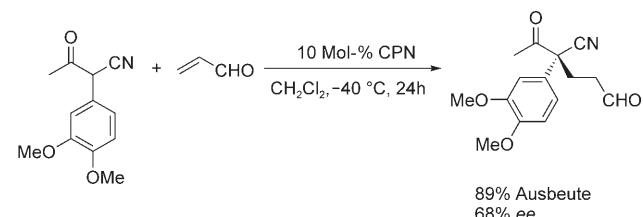
Balan und Adolfsson entwarfen eine enantioselektive Variante einer zuvor entwickelten Dreikomponenten-Aza-Baylis-Hillman-Reaktion,^[25] indem sie den ursprünglichen Katalysator 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) gegen Cinchona-Derivate austauschten.^[26] *N*-Sulfonylimine, die *in situ* aus Tosylamid und einem Aldehyd erzeugt wurden (*in* Gegenwart von kleinen Mengen Titan-2-propoxid und Molekularsieb), reagierten mit Methylacrylat in Gegenwart von β-ICPD (15 Mol-%) zu den Aza-Baylis-Hillman-Addukten in schwankenden Ausbeuten (12–95 %) und mittleren Enantiomerenüberschüssen (49–74 % ee).

Bemerkenswerterweise zeigten die Aza-Baylis-Hillman-Addukte in allen Fällen eine entgegengesetzte Absolutkonfiguration wie die Baylis-Hillman-Addukte aus den entsprechenden Aldehyden.^[27] Als Erklärung für diese Konfigurationsumkehr nahmen Hatakeyama und Mitarbeiter an, dass die

sterische Hinderung am Imin-Stickstoffzentrum die Geschwindigkeit der Eliminierungsreaktion bestimmt, die zu der bevorzugten Bildung des einzelnen Enantiomers führt.

3. Konjugierte Additionen

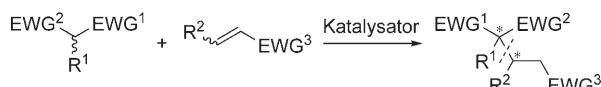
Mit der asymmetrischen Cuprein-katalysierten Addition von α-Cyanketonen an Acrolein wurde 2002 erstmals nachgewiesen, dass phenolische Cinchona-Alkaloide (C6'-OH) in der Lage sind, Michael-Acceptoren in enantioselektiven Umwandlungen zu aktivieren (Schema 4).^[28] Trotz der nur



Schem 4. Durch Cuprein katalysierte konjugierte Addition an Acrolein.

mäßigen Enantiomerenüberschüssen sind die Ergebnisse bemerkenswert, wenn man bedenkt, dass Acrolein in Gegenwart nucleophiler Katalysatoren leicht polymerisiert wird.

Zwei Jahre darauf veröffentlichten Deng und Mitarbeiter die erste einer Serie von Arbeiten, die sich mit der Anwendung von einfachen Cupreinen als Katalysatoren in konjugierten Additionen befassen (Schema 5).^[29–32] Dabei wurde



Schem 5. Asymmetrische C-C-Kupplung durch konjugierte Addition. EWG = elektronenziehende Gruppe.

gezeigt, dass ein kleiner Satz von leicht verfügbaren Katalysatoren unterschiedlichste Kombinationen von Reaktionspartnern mit ausgezeichneten Enantio- und Diastereoselektivitäten umsetzt und damit ein breites Sortiment von kleinen chiralen Bausteinen zugänglich macht. Malonate, β-Ketoester, β-Diketone, α-Nitroester, α-Cyanester und α-Cyanketone wurden erfolgreich als Nucleophile in Additionen an Nitroalkene, Vinylsulfone und Vinylketone eingesetzt. In allen Fällen führten Cinchona-Alkaloide mit einem C6'-OMe-Substituenten zu deutlich geringeren Enantioselektivitäten. In einer neuen Studie übertrugen Wang et al. dieses Synthesekonzept auf die Aza-Michael-Addition von Benzotriazol, Triazol und Tetrazol an Nitroalkene (Tabelle 2).^[33]

Als Erklärung, weshalb bei der Addition von cyclischen Ketoestern an Nitroalkane zwei aufeinander folgende tertiäre und quartäre Stereozentren gebildet werden, schlugen Deng und Mitarbeiter vor, dass die phenolische OH-Gruppe die Stereochemie des entstehenden Produkts durch gleichzeitige Wasserstoffbrückenbildung mit dem Nucleophil und dem

Tabelle 2: Anwendungsbereich der Cuprein-katalysierten enantioselektiven konjugierten Additionen.

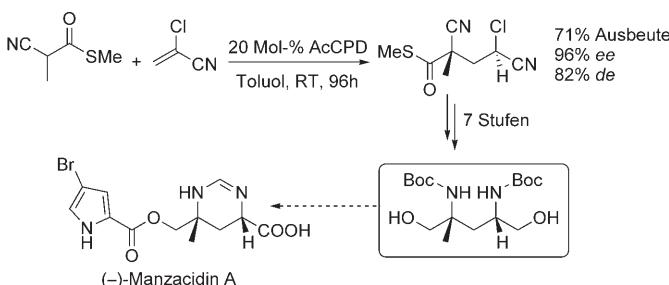
			Nucleophile (Nu)			
A		CPN (10)	MeOOC-CH ₂ -COOMe	B		C
D		BzCPN (10)	NC-CH ₂ -COOEt	E		F
				Elektrophile (E)		
				W		Z
				X		
				Y		
Nu	E	Katalysator (Mol-%) ^[a]	Ausb. [%]	ee [%] ^[b]	de [%]	Lit.
A	W	CPN (10)	71–99	80–99	—	[29]
B	W	BzCPN (10)	73–95	99	72–98	[30]
C	W	BzCPN (10)	77–78	92–96	84–90	[30]
D	W	BzCPN (10)	75–77	98–99	86–98	[30]
D	X	PHNCPN (20)	76–96	86–97	—	[31]
E	Y	PHNCPN (1–10)	82–100	90–98	—	[32]
E	Z	PHNCPN (20)	87–99	85–98	72–92	[32]
F	W	CPN (10)	65–90	57–94	—	[33]

[a] Die entsprechenden Pseudoenantiomere ergaben die entgegengesetzten konfigurierten Enantiomere mit nahezu identischen Selektivitäten.

[b] Enantiomerenüberschüsse des Hauptdiastereomers.

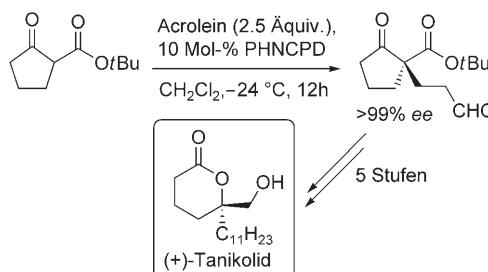
Elektrophil kontrolliert. Da das konformativ weniger flexible β -ICPD zu dem gleichen Ergebnis führte, wurde vermutet, dass der Cinchona-Katalysator in dieser Reaktion eine *anti*,offen-Konformation einnimmt.^[30]

Basierend auf diesen Überlegungen wurde in der Folge auch die Addition von Kohlenstoff-Nucleophilen an α -Chloracrylonitril untersucht. In diesem Fall führte eine Tandemreaktion aus Michael-Addition und asymmetrischer Protonierung zur Bildung von zwei durch eine Methylenegruppe getrennten Stereozentren (Schema 6).^[34] Sowohl mit cyclischen als auch acyclischen Donoren wurden ausgezeichnete Ausbeuten (71–96 %) und Stereoausbeuten (78–96 % ee, 2:1–25:1 d.r.) erzielt. Darüber hinaus wurden die erhaltenen Verbindungen für eine Formalsynthese von (–)-Manzacidin A genutzt.



Schema 6: Tandemreaktion aus Michael-Addition und asymmetrischer Protonierung.

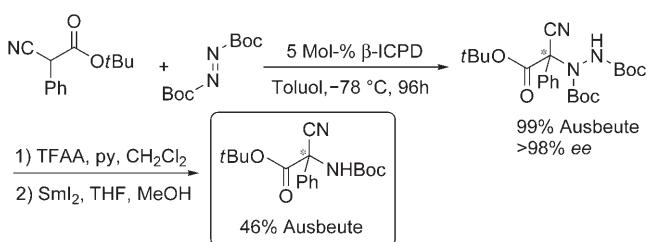
In einer neueren Studie widmeten sich Deng und Mitarbeiter nochmals den Michael-Additionen an α,β -ungesättigte Aldehyde einschließlich Acrolein. Die sorgfältige Optimierung der Reaktionsbedingungen und Tests unterschiedlicher Substituenten an C9 resultierten in ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten mit diversen Nucleophilen wie β -Ketoestern, β -Diketonen und α -Cyanacetaten.^[35] Wenn die gleiche Umsetzung mit einem der stark nucleophilen Katalysatoren β -ICPD, Chinuclidin oder DABCO versucht wurde, kam es zu einer weitgehenden Polymerisation des Aldehyds. Eine kurze Synthese von (+)-Tanikolid, die einen chiralen Aldehyd mit einem quartären Stereozentrum als Schlüsselintermediat umfasst, wurde ebenfalls beschrieben (Schema 7).



Schema 7: Durch Cupreidin katalysierte konjugierte Addition an Acrolein.

4. Elektrophile Aminierungen

Die Umsetzung eines Kohlenstoff-Nucleophils mit einem Azodicarboxylat mit anschließender reduktiver Spaltung der Stickstoff-Stickstoff-Bindung im entstehenden Hydrazin ist eine elegante Methode zur Erzeugung von quartären Stickstoff-substituierten Stereozentren (Schema 8).^[36] Jørgensen

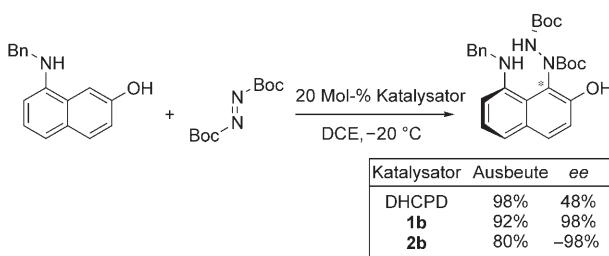


Schema 8: Asymmetrische elektrophile Aminierung von Cyanacetaten. Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl, TFAA = Trifluoressigsäureanhydrid, py = Pyridin.

und Mitarbeiter wiesen nach, dass racemische β -Ketoester und α -Aryl- α -cyanacetate in Gegenwart von bemerkenswert geringen Mengen an β -ICPD (0.5 Mol-%) in ausgezeichneten Ausbeuten (84–99 %) und mit hohen Enantioselektivitäten (83–99 % ee) aminiert werden können.^[37] Deng und Mitarbeiter modifizierten diese Methode, indem sie β -ICPD gegen BnCPN oder BnCPD austauschten.^[38] Um akzeptable Reaktionsgeschwindigkeiten zu erzielen, musste die Katalysatorkonzentration in manchen Fällen erhöht werden. Jeweils beide Enantiomere der Produkte konnten mit praktisch identischen

Ausbeuten (71–99%) und Enantiomerenüberschüssen (82–99% ee) erhalten werden. Leider verlief die zweistufige reduktive Spaltung der Stickstoff-Stickstoff-Bindung zum Carbamat-geschützten Amin mit nur relativ geringen Ausbeuten (aber ohne Verlust an optischer Reinheit).^[36]

Ebenfalls Jørgensen et al. berichteten über die erste atropselektive organokatalytische Friedel-Crafts-Aminierung von 2-Naphthalolen (Schema 9).^[39] Nach sorgfältiger Auswahl



Schema 9. Atroposelektive Friedel-Crafts-Aminierung. Bn = Benzyl, DCE = Dichlorehthan.

der Substituenten am aromatischen Ring wurden 8-Amino-2-naphthole als geeignete Vorstufen für konfigurationsstabile Arylhydrazine identifiziert. Während Chinin als Katalysator nahezu racemische Produkte ergab, führte Dihydrocupreidin (DHCPD) zu Enantiomerenüberschüssen von bis zu 88%. Mit Dihydrocuprein (DHCN) verlief die Umsetzung dagegen weniger selektiv ($\leq 61\% \text{ ee}$), was ein seltenes Beispiel für unterschiedliches Verhalten von Pseudoenantiomeren in der Cinchona-Organokatalyse ist.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen waren DHCN und DHCPD zwar unreaktiv, dennoch wurde erkannt, dass sie als mögliche Substrate für diese Umsetzung in Frage kommen. Nach Austausch des Lösungsmittels und bei anderer Temperatur gingen diese Katalysatoren eine autokatalytische Aminierung in guten Ausbeuten ein (80–95%). Die C5'-aminierten Cinchona-Alkaloide **1b** und **2b** (Abbildung 5) erwiesen sich als exzellente pseudoenantiomere Katalysatoren für die Aminierung von Naphthalolen und lieferten beide Atropisomere der chiralen Hydrazine mit sogar höheren Enantiomerenüberschüssen (87–98% ee).

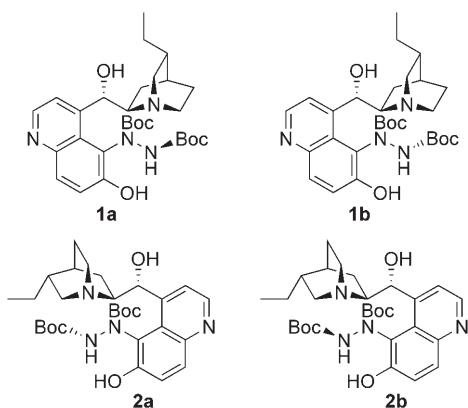
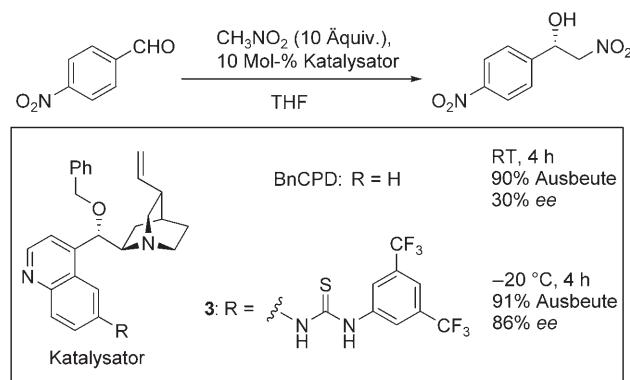


Abbildung 5. C5'-aminierte Cinchona-Alkaloide.

5. Nitroaldolreaktionen

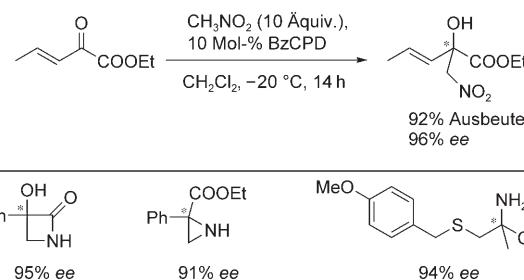
Lange Zeit erwies es sich als schwierig, ein organokatalytisches Verfahren für die enantioselektive Addition eines Nitroalkans an einen Aldehyd (die Nitroaldol- oder Henry-Reaktion)^[40] zu finden.^[41] In Anlehnung an wegweisende Studien von Matsumoto und Mitarbeitern zur Verwendung von Cinchona-Alkaloiden für die Nitroaldolreaktion,^[41b] untersuchten wir die Anwendung von Cupreidinen in der Reaktion von Nitromethan mit elektronenarmen Aldehyden (Schema 10). Obwohl nur mittlere Enantioselektivitäten (bis



Schema 10. Enantioselektive Nitroaldolreaktion von aromatischen Aldehyden.

zu 45% ee) erreicht werden konnten, bewiesen die Ergebnisse eindeutig, dass die Phenolgruppe einen vorteilhaften Einfluss auf die asymmetrische Induktion hat.^[42] Durch Austausch des Phenols gegen einen aktivierten Thioharnstoff^[43,44] erhielten wir einen Katalysator, der in der Lage war, die Nitroaldolreaktion diverser aromatischer und heteroaromatischer Aldehyde in hohen Ausbeuten (87–99%) und mit hohen Enantiomerenüberschüssen (85–93% ee) zu katalysieren.^[45]

Deng und Mitarbeiter wiesen nach, dass Benzoylcuprein (BzCPN) und Benzoylcupreidin (BzCPD) ausgezeichnete enantioselektive Organokatalysatoren für die Reaktion von α -Ketoestern mit Nitromethan sind (nicht jedoch für Aldehyde).^[46] Diese Methode bietet einen einfachen Zugang zu kleinen, dicht funktionalisierten Molekülen mit einem quartären Stereozentrum, die sich leicht in hoch enantiomerenangereicherte Aziridine, β -Lactame und α -Alkylcysteine umwandeln lassen und somit nützliche Synthesebausteine sind (Schema 11).

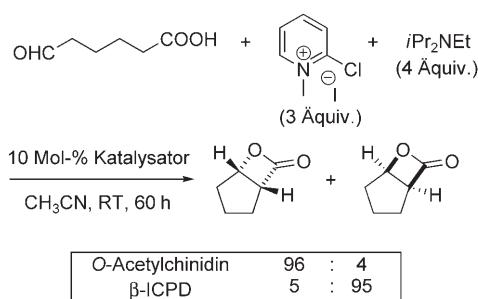


Schema 11. Asymmetrische Henry-Reaktion von α -Ketoestern und davon abgeleitete Produkte.

Anders als bei der konjugierten Addition ergab β -ICPD in der Nitroaldolreaktion beträchtlich geringere Enantioselektivitäten als einfache Cupreidine (sowohl mit Aldehyden als auch α -Ketoestern). Dies könnte darauf hindeuten, dass eine wirksame asymmetrische Induktion eine „geschlossene“ Konformation des Katalysators erfordert, die β -ICPD wegen seiner tricyclischen Struktur nicht einnehmen kann.

6. Verschiedene Reaktionen

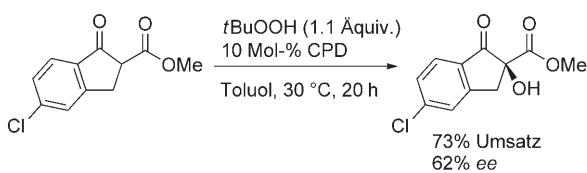
Romo und Mitarbeiter entwickelten eine elegante asymmetrische organokatalytische Synthese für die Lactonisierung von Aldolen mit einem nucleophilen Katalysator.^[47] Mehrere Chinidinderivate mit einem Methoxysubstituenten an der C6'-Position ergaben gute bis ausgezeichnete Enantiomerenüberschüsse. Wenn β -ICPD als Katalysator verwendet wurde, kehrte sich die asymmetrische Induktion interesserweise vollständig um (Schema 12).^[47b] Analysen der ^1H -



Schema 12. Asymmetrische Lactonisierung von Aldolen mit nucleophilem Katalysator.

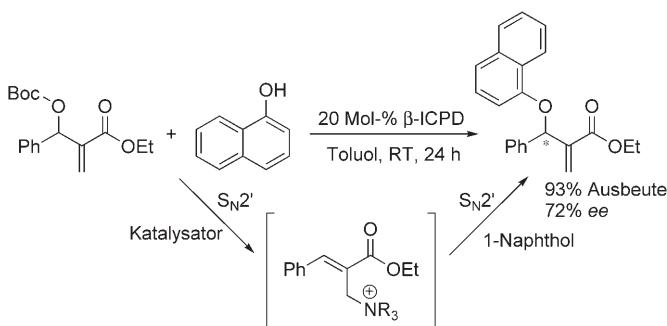
NMR-Kopplungskonstanten und NOE-Spektren lieferten keine zufriedenstellende Erklärung für die beobachteten Enantioselektivitäten, ließen aber vermuten, dass *O*-Acetylchinidin und β -ICPD zwischen den beiden prochiralen Flächen unterscheiden und nach völlig verschiedenen Mechanismen reagieren. Ähnliches war zuvor bei anderen Reaktionen wie der Michael-Addition von Thiolen an Enone beobachtet worden.^[10a]

Enantiomerenangereicherte hydroxylierte β -Dicarbonylverbindungen wurden durch Umsetzung eines cyclischen β -Ketoesters mit *tert*-Butylhydroperoxid in Gegenwart von katalytischen Mengen eines Chinidinderivats erhalten (Schema 13).^[48] Obwohl die Bedeutung der phenolischen OH-Gruppe in dieser Arbeit nicht explizit erwähnt wurde, war anhand der beschriebenen Beispiele klar zu erkennen, dass die Cupreidine den C6'-OMe-Derivaten überlegen sind.



Schema 13. Enantioselektive α -Hydroxylierung von β -Ketoestern.

Baylis-Hillman-Addukte können als Substrate für asymmetrische allylische Substitutionen fungieren, wenn man den Alkohol in eine Abgangsgruppe umwandelt.^[49] Trost et al. verwendeten Palladium-Komplexe, um diese Verbindungen in hoch enantiomerenangereicherte Intermediate für die Totalsynthese von biologisch relevanten Molekülen zu überführen.^[50] In einer neueren Studie beschrieben Lu und Mitarbeiter die erste enantioselektive allylische Substitution mit einem Cinchona-Alkaloid als Katalysator (β -ICPD). *O*-Boc geschützte Baylis-Hillman-Addukte wurden mit einer Vielzahl von Nucleophilen umgesetzt und ergaben chirale α -Methylenester in guten Ausbeuten (84–96 %), wenn auch nur mittleren Enantiomerenüberschüssen (51–72 % *ee*).^[51] Der vorgeschlagene Mechanismus sieht vor, dass der elektronenziehende Ester im Olefin die Doppelbindung für den Angriff des β -ICPD aktiviert (erster $S_{N}2'$ -Schritt; Schema 14). Der



Schema 14. Organokatalytische asymmetrische allylische Substitution.

Katalysator verdrängt die *O*-Boc-Abgangsgruppe, und unter Freisetzung eines Kohlendioxids wird ein basisches *tert*-Butylhydroperoxid-Anion erzeugt, das das Pronucleophil deprotonieren kann. Ein zweiter $S_{N}2'$ -Schritt führt dann zur Bildung des Produkts und zur Regenerierung des Katalysators.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Nach der erstmaligen Anwendung von Cupreinen und Cupreiden haben sich diese Verbindungen innerhalb nur kurzer Zeit als leistungsfähige Organokatalysatoren für eine Vielzahl von asymmetrischen Transformationen erwiesen. Bemerkenswert dabei ist, dass fast alle der in diesem Kurzaufsatzen beschriebenen Katalysatoren in einem oder zwei einfachen Schritten aus kommerziell erhältlichen Alkaloiden zugänglich sind. Vor allem der Katalysator β -ICPD bietet gleichsam hohe Reaktivitäten und Selektivitäten, sodass geringste Katalysatorbeladungen möglich sind (hohe Katalysatorbeladungen sind ein Hauptnachteil der meisten organokatalytischen Verfahren). Darüber hinaus erzielen Cupreine in vielen Transformationen einen Grad an Chemo-, Regio- und Enantioselektivität, der mit Metallkomplexen oder anderen Organokatalysatoren unerreicht bleibt.

Um das Potenzial dieser Katalysatoren voll auszuschöpfen (und um neue zu entwerfen), wären weitere Untersuchungen des Reaktionsmechanismus notwendig. Während die Enamin-Katalyse in vielen DFT- und NMR-Studien un-

tersucht wurde,^[52] sind die Vorgänge, die die Enantioselektivität von bifunktionalen Organokatalysen mit Cinchona-Alkaloiden bestimmen, oft nur unzureichend verstanden. Wir glauben, dass die hier beschriebenen Beispiele nur einen kleinen Teil der asymmetrischen katalytischen Transformationen widerspiegeln, die mit diesen Alkaloiden möglich sind. Für die nahe Zukunft ist es daher sehr wahrscheinlich, dass neue Cupreinderivate und Kombinationen von Reaktionspartnern aufgefunden werden.^[53]

Unser Dank gilt der National Research School Combination Catalysis (NRSC-C) für finanzielle Unterstützung.

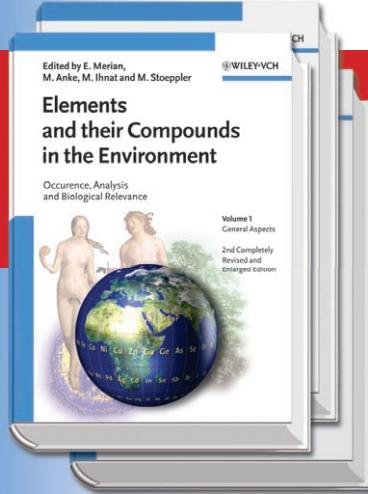
Eingegangen am 9. Juni 2006

Online veröffentlicht am 19. Oktober 2006

Übersetzt von Dr. Frank Maaß, Weinheim

- [1] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691–1693.
- [2] Umfassende Übersichten zur asymmetrischen Organokatalyse:
a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, New York, **2005**; b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. 2004*, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175; c) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. 2001*, *113*, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748; eine Übersicht über Cinchona-Organokatalysatoren mit Schwerpunkt auf der enantioselektiven Phasentransferkatalyse: d) S. Kacprzak, J. Gawronski, *Synthesis* **2001**, 961–998.
- [3] G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.
- [4] H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9–22.
- [5] Übersicht: H. Wynberg, *Top. Stereochem.* **1986**, *16*, 87–129.
- [6] H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166–168.
- [7] Übersicht: a) M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506–517; b) C. Najera, *Synlett* **2002**, 1388–1403.
- [8] Übersicht: H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [9] a) G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1989**, *108*, 95; b) G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, J. S. Svendsen, I. Marko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8069–8076; c) T. Bürgi, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12920–12926.
- [10] Übersichten: a) S.-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621–631; b) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Letcka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985–3012.
- [11] H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417–430.
- [12] L. D. Small, H. Rosenberg, P. U. Nwangwu, T. L. Holcslaw, S. J. Sohs, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1014–1016. Deng und Mitarbeiter beschrieben kürzlich ein Verfahren, das mit Benzyl- und Aryl-ethern an der C9-Position kompatibel ist.^[29]
- [13] a) C. Von Riesen, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 680–684; b) W. Braje, J. Frackenpohl, P. Langer, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3495–3512; Übersicht: c) H. M. R. Hoffmann, J. Frackenpohl, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4293–4312.
- [14] Die Synthese von Twistan (Tricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decan) wurde erstmals 1962 beschrieben: H. W. Whitlow Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3412–3413. Anders als sein hochsymmetrisches Isomer Adamantan (T_d -Symmetrie) hat Twistan (das aus vier anellierten Cyclohexanringen mit Twist-Boat-Konformation besteht) D_2 -Symmetrie und ist deshalb chiral.
- [15] Die meisten Autoren verwenden die Abkürzung β -ICD; dies kann allerdings zu Missverständnissen führen, da das Kürzel CD gewöhnlich für Cinchonidin steht. Der hauptsächliche Nachteil von β -ICPD besteht darin, dass ein leicht zugängliches Pseudo-enantiomer fehlt. Diesbezüglich entwickelten Hatakeyama und Mitarbeiter zwei elegante, wenn auch recht lange Syntheserouten: a) A. Nakano, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Heterocycles* **2005**, *66*, 371–383; b) A. Nakano, M. Ushiyama, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1790–1796.
- [16] Eine Übersicht über Wasserstoffbrückendonoren in der asymmetrischen Organokatalyse mit einem Abschnitt über bifunktionale Katalyse (Abschnitt 3.3), siehe: a) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; eine Übersicht über (metallbasierte) bifunktionale asymmetrische Katalysen: b) J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4666–4683; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566–4583.
- [17] a) Diese Arbeit beschreibt auch eine verlässliche einstufige Synthese von β -ICPD aus Chinidin im Gramm-Maßstab: Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219–10220; b) A. Nakano, S. Kawahara, S. Akamatsu, K. Morokuma, M. Nakatani, Y. Iwabuchi, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 381–389.
- [18] Übersicht: D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–892.
- [19] M. Shi, J.-K. Jiang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1941–1947.
- [20] Y. Iwabuchi, M. Furukawa, T. Esumi, S. Hatakeyama, *Chem. Commun.* **2001**, 2030–2031.
- [21] Y. Iwabuchi, T. Sugihara, T. Esumi, S. Hatakeyama, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7867–7871.
- [22] a) M. Shi, Y.-M. Xu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4689–4692; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4507–4510; b) M. Shi, Y.-M. Xu, Y.-L. Shi, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1794–1802.
- [23] M. Shi, G.-L. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1205–1219.
- [24] S. Kawahara, A. Nakano, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3103–3105.
- [25] a) D. Balan, H. Adolfsson, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6498–6501; b) D. Balan, H. Adolfsson, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2329–2334.
- [26] D. Balan, H. Adolfsson, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2521–2524.
- [27] In Lit. [24] bestimmten Hatakeyama und Mitarbeiter eindeutig die absolute Konfiguration der Aza-Baylis-Hillman-Addukte. Die absoluten Konfigurationen der Produkte, wie sie in Lit. [22], [23] und [26] angegeben sind, müssen daher als falsch angesehen werden.
- [28] T. Morita, H. Yamada, A. Takahashi (Toa Eiyo), JP2002080444, **2002**.
- [29] H. Li, Y. Wang, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906–9907.
- [30] H. Li, Y. Wang, L. Tang, F. Wu, X. Liu, C. Guo, B. M. Foxman, L. Deng, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 107–110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 105–108.
- [31] H. Li, J. Song, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8948–8949.
- [32] F. Wu, H. Li, R. Hong, L. Deng, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 961–964; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 947–950.
- [33] J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1391–1394.
- [34] Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3928–3930.
- [35] F. Wu, R. Hong, J. Khan, X. Liu, L. Deng, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4407–4411; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4301–4305.
- [36] Einige neuere Beispiele: a) N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 867–870; b) E. Castellanos, G. Reyes-Rangel, E. Juaristi, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1016–1024; c) M. Marigo, J. Jarsten, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1405–1407; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1367–1369.
- [37] S. Saaby, M. Bella, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8120–8121.

- [38] X. Liu, H. Li, L. Deng, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 167–169.
- [39] S. Brandes, M. Bella, A. Kjørsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1165–1169; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1147–1151.
- [40] Eine ausgezeichnete Kurzübersicht hierzu: C. Palomo, M. Oiarbide, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5558–5560; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5442–5444.
- [41] a) R. Chinchilla, C. Najera, P. Sanchez-Agullo, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1393–1402; b) Y. Misuri, R. A. Bulman, K. Matsumoto, *Heterocycles* **2002**, *56*, 599–605; c) M. T. Allingham, A. Howard-Jones, P. J. Murphy, D. A. Thomas, P. W. R. Caulkett, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8677–8680.
- [42] T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Synlett* **2005**, 2817–2819.
- [43] Übersicht: S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418–5427.
- [44] Cinchona-Katalysatoren mit der gleichen Thioharnstoffgruppe an der C9-Position (mit umgekehrter Absolutkonfiguration) ergaben ausgezeichnete Ergebnisse in diversen Reaktionen: a) B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soos, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967; b) S. H. McCooey, S. J. Connon, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6525–6528; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367–6370; c) J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hines, *Chem. Commun.* **2005**, 4481–4483; d) J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048–6049 (diese Arbeit enthält auch die Synthese eines von β -ICPD abgeleiteten C6'-Thioharnstoffkatalysators).
- [45] T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 943–945; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 929–931.
- [46] H. Li, B. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 732–733.
- [47] a) G. S. Cortez, R. L. Tennyson, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7945–7946; b) G. S. Cortez, S. H. Oh, D. Romo, *Synthesis* **2001**, 1731–1736.
- [48] E. G. Taylor (DuPont), WO2003040083, **2003**.
- [49] a) B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813–5837; b) B. M. Trost, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1–14.
- [50] a) B. M. Trost, O. R. Thiel, H. C. Tsui, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11616–11617; b) B. M. Trost, O. R. Thiel, H. C. Tsui, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13155–13164; c) B. M. Trost, M. R. Machacek, H. C. Tsui, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7014–7024.
- [51] Y. Du, X. Han, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4967–4971.
- [52] Einige neuere Beispiele: a) A. Fu, B. List, W. Thiel, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 320–326; b) A. Bassan, W. Zou, E. Reyes, F. Himo, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7190–7194; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7028–7032; c) F. R. Clemente, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5890–5892; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5766–5768.
- [53] Anmerkung bei der Korrektur: Nach Annahme des Manuskripts zur Veröffentlichung wurden drei weitere Beispiele von Cuprein-katalysierten asymmetrischen Reaktionen beschrieben: a) Kornblum-Delamare-Umlagerung: S. T. Staben, X. Linghu, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12658–12659; b) Friedel-Crafts-Reaktion von Indolen mit Aldehyden und Ketosten: H. Li, Y.-Q. Wang, L. Deng, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4063–4065; c) verschiedene Anwendungen von C5'-aminierter Cupreinen: S. Brandes, B. Niess, M. Bella, A. Prieto, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6039–6052.



The Second Edition!

Elements and their Compounds in the Environment

Occurrence, Analysis
and Biological Relevance

For your order:

ISBN 10: 3527-30459-2
ISBN 13: 978-3527-30459-2
2004
1774pp with 97 figs and 377 tabs
Hbk
€ 599.00 / £ 415.00 / US\$ 750.00

2nd completely revised and enlarged edition
3 Volume Set

Edited by E. MERIAN, M. ANKE, M. IHNAT and M. STOEPPLER

- The “Merian” is the established standard reference on this topic.
- This new edition is more clearly and concisely structured, with more emphasis on nutritional aspects.
- All contributions are revised and updated to present the current state of knowledge.
- Further elements, including some non-metals of nutritional importance, have been added.
- Essential information for chemists, biologists, geologists, food scientists, toxicologists and physiologists involved in environmental research and remediation, risk assessment, food research and industrial hygiene.

Wiley-VCH,
Customer Service Department,
Fax: +49 (0) 6201 606-184,
E-Mail: service@wiley-vch.de,
www.wiley-vch.de

John Wiley & Sons, Ltd., Customer Services Department, Fax: +44 (0) 1243-843-296,
E-Mail: cs-books@wiley.co.uk,
www.wileyeurope.com

John Wiley & Sons, Inc., Customer Care,
Fax: +1 800-597-3299,
E-Mail: custserv@wiley.com,
www.wiley.com

WILEY-VCH
WILEY
WILEY
1807-2007 KNOWLEDGE FOR GENERATIONS