

Die magische Kraft der Übergangsmetalle: Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft (Nobel-Aufsatz)**

*Ei-ichi Negishi**

Carbometallierung · Kreuzkupplungen ·
Negishi-Kupplung · Palladium

Autobiographie

Ich wurde am 14. Juli 1935 als japanischer Staatsbürger in Changchun in China geboren. Als ich ein Jahr alt war, zog meine Familie nach Harbin und zwei Jahre vor dem Ende des 2. Weltkriegs nach Seoul, Korea. Da ich im Alter von sechs Jahren – und damit ein Jahr eher als üblich – an der Grundschule in Harbin aufgenommen worden war, kam ich als achtjähriger Drittklässler nach Seoul. Kurz nach dem Ende des 2. Weltkriegs im Jahr 1945 ging meine Familie zurück nach Japan und zog in ein Haus in Tokio, das meine Eltern mehrere Jahre zuvor gekauft hatten und das wie durch ein Wunder die vielen Bombenangriffe überstanden hatte. Ein viel ernsteres Problem war für meine Eltern, eine rasch wachsende siebenköpfige Familie mit fünf Kindern im Alter zwischen zwölf und einem Jahr zu ernähren. Sie lösten die Nahrungsmittelknappheit, indem sie auf ein wenig entwickeltes Stück Land von knapp einem Morgen etwa 50 km südwestlich vom Zentrum Tokios entfernt zogen. Auch wenn der Versuch meines Vaters, dort ein Bauer zu werden, nicht sonderlich erfolgreich war, wurde dieser natürlich bewaldete Bezirk „Rinkan“ der Stadt Yamato in der Präfektur Kanagawa das, was ich auch heute als meine „erste Heimatstadt“ betrachte. Dort verbrachte ich meine Schuljahre an der Junior High School (7.–9. Klasse) und der High School (10.–12. Klasse) sowie meine Zeit am College (1953–1958, fünf Jahre, da ich das Juniorjahr wegen einer Magen-Darm-Erkrankung wiederholen musste).

Trotz all dieser Schwierigkeiten habe ich an meine ersten neun Schuljahre überwiegend positive und erfreuliche Erinnerungen. Obwohl ich bis zur neunten Klasse so gut wie nie außerhalb der Klassenräume lernte, war ich recht aufmerksam und fand Gefallen an den meisten Unterrichtsfächern, außer an Kalligraphie und an der japanischen Sprache. Noch mehr genoss ich aber die Stunden nach der Schule vor dem Dunkelwerden. Diese kurze Zeit in den fast sechs Monate langen Wintern in Harbin verbrachten wir mit Schlittschuhlaufen auf dem eisbedeckten Schulhof. An meine Aktivitäten im Haus vor dem Dunkelwerden kann ich mich bis zur neunten Klasse kaum erinnern. Zusammen mit einigen Klassenkameraden meiner Junior High School sammelte ich wild wachsende Gräser für Kaninchen und kümmerte mich um die Hühner, die praktisch jede Familie in unserer Gegend als Nahrung und kleine Nebeneinnahme hielt, aber wir nahmen uns auch immer Zeit für Ballspiele und Ähnliches. Aus irgendeinem Grund fand ich Gefallen an einem Weltatlas

von unserem sehr bescheidenen Bücherregal, in den ich vor allem während meiner Zeit in Harbin fast jeden Abend hineinschaute. Auch dadurch wurde ich glücklicherweise einer der besten Schüler während meiner Grund- und Mittelschulzeit.

Der erste, wenn auch nur vorübergehende Rückschlag traf mich, als ich mich für eine „Elite-Oberschule“ in unserer Präfektur, die Shonan High School, bewarb. Trotz meiner ausgezeichneten schulischen Leistungen wurde ich als nicht berechtigt erklärt, weil ich ein Jahr jünger war als meine Klassenkameraden. Zum Glück konnten einige meiner Lehrer an der Yamato Junior High School, darunter mein Klassenlehrer S. Koyama und mein Musiklehrer T. Suzuki, der Vater meiner späteren Frau Sumire, die Verantwortlichen der Shonan High School davon überzeugen, mich aufzunehmen. An der Shonan High School, die nur einige der besten von meinen mehr als zweihundert Klassenkameraden an der Yamato Junior High School besuchten, reichte mein oben beschriebener Lebensstil nicht mehr aus, und ich war auch nicht ehrgeizig genug für meine Oberschulbildung. Irgendwann stellte ich fest, dass die ganze Schule einzig und allein danach trachtete, so viele Schüler wie möglich intensiv auszubilden und erfolgreich an mehrere der renommiertesten Universitäten zu schicken, darunter die Universität von Tokio, mehrere andere frühere Kaiserliche Universitäten wie Kyoto, Osaka und Nagoya sowie das Tokyo Institute of Technology.

In meinem ersten Jahr an der Shonan errang damit den 123. Platz der schulischen Leistung unter etwas mehr als 400 Mitschülern. Nach einem kurzen Augenblick der Enttäuschung erkannte ich, dass zwar etwas mehr als 100 Schüler vor mir lagen, aber auch fast 300 hinter mir. Damals wurden jährlich etwa 30–40 Schüler von Shonan einschließlich der einmaligen Wiederholer an der Universität Tokio aufgenommen. Mir wurde dann plötzlich klar, dass ich sogar eine berechtigte Chance hätte, an die bis dahin für mich unerreichbar scheinende Universität Tokio zu kommen, wenn ich so hart wie möglich lernte.

[*] Prof. E.-i. Negishi

Herbert C. Brown Laboratories of Chemistry
Purdue University

560 Oval Drive, West Lafayette, IN 47907-2084 (USA)

[**] Copyright The Nobel Foundation 2010. Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Abdruck einer deutschen Fassung dieses Aufsatzes.

Zum ersten Mal in meinem Leben wurde aus mir augenblicklich ein selbstmotivierter und hoch disziplinierter Musterschüler, der den Großteil seiner verfügbaren Zeit mit intensivem Lernen verbrachte. Ich wollte ein paar Stunden eher aufstehen als die Anderen und diese zusätzlichen Stunden täglich zur Vorbereitung des Unterrichtsstoffs nutzen. Keine einsamen Erkundungen meines Lieblingsstrands von Shonan, vor allem der Insel Enoshima, nach dem Unterricht mehr! Ich würde jeden Abend bis nach 23 Uhr lernen, wenn mich die sanfte Stimme meiner Mutter mahnte: „Ist es nicht Zeit, mit dem Lernen aufzuhören und schlafen zu gehen?“ Rückblickend empfinde ich es als großes Glück, dass meine Eltern mir nie sagten, ich solle mehr oder intensiver lernen. Sie selbst hatten schon mit unserem Überleben genug zu tun, dennoch spürte ich ihre stille, aber starke Unterstützung für meine höhere Bildung deutlich.

Am Ende des ersten Semesters in meinem 11. Schuljahr lag ich in der schulischen Rangfolge auf dem 9. Platz unter gut 400 Schülern. Mit dem Abschluss der 11. Klasse erreichte ich die Spitzensposition und hielt sie auch während der 12. Klasse. Gegen Ende der 11. und während eines Großteils der 12. Klasse wurde eine Reihe von Probeaufnahmeprüfungen für die Universität abgehalten, und es gelang mir, in drei von fünf Fällen die höchste Gesamtpunktzahl zu erreichen. Das stärkte mein Selbstvertrauen natürlich erheblich. Gleichzeitig spürte ich jedoch einen intensiven psychischen Druck, bei den bevorstehenden echten Aufnahmeprüfungen als Musterschüler an der Shonan nicht zu versagen. Tatsächlich war dieser psychische Druck an den beiden Tagen der Aufnahmeprüfungen an der Universität von Tokio sehr stark, während es zugleich um meinen mentalen und physischen Zustand schlecht stand und ich knapp davor war, richtig krank zu werden. Ich hielt meine Leistung an diesen beiden Tagen wirklich für die denkbar schlechteste und glaubte mehr als nur halbwegs sicher, durchgefallen zu sein. Glücklicherweise hatte ich aber bestanden, vielleicht nur knapp, und wurde mit 17 Jahren einer der jüngsten Hochschulanfänger in dem erstickend starren japanischen System. Glücklicherweise gab es diesmal keinen Widerspruch aufgrund des Alters.

Im Nachhinein betrachte ich das häufig kritisierte rigore Prüfungssystem für den Universitätszugang in Japan als eine sehr nützliche und wirkungsvolle Ausbildung von Jugendlichen zur Vorbereitung auf ihre Forschungs- und andere Berufskarrieren, insbesondere in den Natur- und Ingenieurwissenschaften. Auch heute, 55–60 Jahre später, greife ich sehr häufig auf mein mathematisches und wissenschaftliches Basiswissen zurück, das ich während meiner Oberschulzeit bei der Vorbereitung der Aufnahmeprüfungen für die Universität ganz konsequent aufgebaut habe.

Nachdem ich den Zweck meines Hochschultags erreicht hatte, nahm mein ausgefallener und sprunghafter Lebensstil eine weitere 180-Grad-Wendung. Mein Hauptfach an der Universität waren Ingenieurwissenschaften, allerdings enthielt unser allgemeiner Lehrplan für die beiden ersten Jahre am Komaba-Campus etliche geisteswissenschaftliche Fächer, darunter die zweite Fremdsprache (für mich Deutsch), Jura, Wirtschaft, Psychologie und andere, sowie einige mathematische und naturwissenschaftliche Fächer. Von einigen Ausnahmen abgesehen schienen sich weder die Studenten, die

gerade die sehr schwierigen Aufnahmeprüfungen für die Universität überstanden hatten, noch die Professoren, die vermutlich vor allem ihre eigenen beruflichen Interessen verfolgten, hinreichend für das Lernen oder Lehren der Lehrinhalte zu interessieren. In meinem Lehrplan gab es beispielsweise zwei verschiedene Deutschkurse. Die meisten Studenten in diesen Kursen erhielten zum ersten Mal in ihrem Leben Deutschunterricht. In einem Kurs wurde strikt die deutsche Grammatik behandelt. In dem anderen Kurs sollten wir uns von Anfang an mit deutschen Romanen und Gedichten beschäftigen. Ich erinnere mich an unsere Versuche, Goethes Gedichte zu lesen und zu interpretieren, wobei wir für fast jedes Wort und mit nur geringen Grammatikkenntnissen ein deutsch-japanisches Wörterbuch zu Rate zogen. Natürlich eignete sich diese Methode nur schlecht zum Erlernen einer Fremdsprache. Zusammen mit ernsthaft fehlenden Bemühungen meinerseits sind meine Kenntnisse und Fähigkeiten in Deutsch auch heute noch sehr begrenzt und schlecht. Fast das gleiche kann auch über die meisten anderen Fächer gesagt werden.

In der Zwischenzeit lenkte ich meine Zeit, mein Interesse und meine Anstrengungen rasch auf einige Aktivitäten außerhalb des Campus. So hörte ich beispielsweise westliche klassische Musik, insbesondere die der Komponisten Mozart, Beethoven, Brahms, Chopin, Dvorak, Grieg, Tchaikovsky und anderer und sang und dirigierte in einem kleinen Chor, wozu wir uns meist in dem kleinen Haus meines Musiklehrers an der Yamato Junior High School, Tsuguo Suzuki, trafen, der später mein Schwiegervater wurde. Kenji Suzuki, Tsuguo's ältester Sohn und einer meiner Klassenkameraden an der Shonan High School und auch an der Universität von Tokio, war der andere Leiter des kleinen Chors. Zu meiner Enttäuschung blieb Sumire, die ältere der beiden Töchter von Tsuguo Suzuki und meine spätere Frau, unseren Choraktivitäten fern, obwohl sie zweifellos gezwungen war, den Klängen, die wir in dem kleinen Haus hervorbrachten, zuzuhören. Zum einen war sie drei Jahre jünger als die meisten Chormitglieder (zwei Jahre jünger als ich selbst), und vermutlich glaubte sie, nicht zu unserer Chorgruppe zu gehören. Dennoch begannen Sumire und ich, uns im Verlauf meines ersten Jahrs an der Universität zu verabreden und kamen uns mit der Zeit rasch näher.

Da ich einen Großteil meiner verfügbaren Zeit mit diesen Aktivitäten außerhalb des Lehrplans verbrachte, vergaß ich praktisch mein selbstmotiviertes Lernen. Selbst heute bedaure ich gelegentlich das damalige Fehlen meiner anhaltenden Bestrebungen, die ich mir während der zweiten Hälfte an der Shonan High School angeeignet hatte. Natürlich war ich in erster Linie selbst verantwortlich für diese akademisch unproduktiven zwei Jahre am Komaba-Campus, aber ich glaube auch, dass es auf vielen Gebieten der Lehrplanentwicklung erhebliche Verbesserungsmöglichkeiten gab.

Obwohl ich die gebührenden Anstrengungen unterließ, war ich überrascht und sehr erleichtert, als ich erfuhr, dass mein Rang in der schulischen Leistung am Ende des ersten Jahrs knapp im oberen Drittel unter ca. 450 Studenten der Ingenieurwissenschaften lag. Das erlaubte mir, für meine weiteren Studienjahre eines der damals begehrtesten Fächer zu wählen, nämlich angewandte Chemie mit der Spezialisie-



Abbildung 1. Frühe Familienfotos. Oben: Die Familie Suzuki (um 1950). Hintere Reihe: Tsuguo Suzuki (Vater), Sumire, Misao (Mutter), Kenji; vordere Reihe: Akemi, Yutaka, Yuzuru. Unten: Die Familie Negishi (1958). Hintere Reihe: Sumire, Masako, Fusae (Mutter), Shikuko, Chieko, Noriko; vordere Reihe: Akiko, Ei-ichi.

rung industrielle Chemie. Um 1955, zehn Jahre nach dem Ende des Zweiten Weltkriegs, wuchs die japanische Wirtschaft sehr schnell – auch wegen des unseligen Koreakriegs in Nachbarschaft zu Japan. Vor allem die Industrie der neu aufkommenden nichtnatürlichen Polymere erlebte einen Boom und war daher für junge Wissenschaftler und Ingenieure wie mich besonders interessant.

Trotz all dieser vielversprechenden Aspekte erlebte ich die wahrscheinlich schwerste und am wenigsten produktive Zeit in meinem Leben. Zunächst einmal brauchte ich fast zwei Stunden für eine Strecke und vier Stunden hin und zurück für den Weg zwischen meinem Zuhause in Yamato und dem Hongo-Campus der Universität Tokio. Der Stundenplan in meinem vorletzten Studienjahr war täglich von 8.00 Uhr morgens bis 17.00 Uhr nachmittags vollgepackt mit Vorlesungen und Laborkursen, mit oberflächlichen Diskussionen und Experimenten zu verschiedenen Prozessen in der chemischen Industrie. Nur in relativ wenigen Lehrveranstaltungen lernten wir ein wenig grundlegend wichtige Chemie. Leider war der Unterricht aber in den meisten dieser Fächer meiner Meinung nach schlecht. So wurde in einem Seminar über Quantenchemie das weithin bekannte Lehrbuch „Valence“ (japanische Version) von Coulson gewählt, aber der Unterricht bot so gut wie keine tiefgehenden und fruchtbaren

Diskussionen. Tatsächlich musste ich vier weitere Jahre warten, bis ich an der University of Pennsylvania eine Lehrveranstaltung zum gleichen Thema mit dem gleichen Lehrbuch (englische Originalversion) besuchte, die mir schließlich ermöglichte, ein adäquates und nützliches Maß an wichtigem quantenchemischem Grundwissen zu erwerben.

Unter der physisch anstrengenden Fahrerei, die ein fast vierstündiges Stehen in vollgestopften Pendlerzügen erforderte, und dem sehr zeitraubenden, aber scheinbar fruchtbaren Vorlesungs- und Laborunterricht begann ich, im Juli 1955 an Magen-Darm-Problemen zu leiden. Diese Probleme verschlimmerten sich in der zweiten Hälfte der Sommerpause, und schließlich kam ich für einige Wochen ins Krankenhaus, sodass ich an allen in der Jahresmitte stattfindenden Prüfungen nicht teilnehmen konnte. Schließlich war ich gezwungen, mein Juniorjahr zu wiederholen.

Im Nachhinein erwies sich dieser schwere Rückschlag als Segen. Zum einen hatte ich reichlich Zeit für mich, um nachzudenken, zu planen und einige für mich neue Dinge nach meinen eigenen Vorstellungen zu tun. Ich las fast wahllos eine Vielzahl von Büchern – von der Bibel, obwohl ich kein Christ war, bis zu „How-to“-Publikationen. Durch dieses ganze Lesen und Nachdenken gelangte ich zu meiner eigenen Vorstellung, wonach „Glück“ für jeden von uns das höchste Ziel sein muss und dazu vier wesentliche Voraussetzungen gehören: 1) gute Gesundheit, 2) glückliche äußere Umstände in der eigenen Familie und darüber hinaus, 3) Wahl und Ausübung eines angemessenen Berufs und 4) eine oder mehrere angenehme und dauerhafte Freizeitbeschäftigungen.

Mit meinen neuen Lebenszielen begann ich im April 1956 noch einmal mein Juniorjahr. Diesmal beschloss ich, ein kleines Zimmer gegenüber dem Hongo-Campus zu mieten, würde aber fast jedes Wochenende von Freitagabend bis Sonntagabend nach Hause fahren. Ein weiterer neuer Punkt in meinen Plänen war, Englisch zu lernen, was ich für meine berufliche Entwicklung als äußerst wichtig erachtete. Während meiner weiteren Studienjahre blieb ich jedoch bei meiner kritischen Einstellung gegenüber der Kombination aus meist oberflächlichen Beschreibungen verschiedener chemischer Prozesse und einer kleineren Zahl grundlegend wichtiger Themen, die im Unterricht meiner Meinung nach ziemlich schlecht behandelt wurden. Natürlich war ich auch selbst verantwortlich für meine Unfähigkeit, diesen Unterricht besser zu nutzen. Meine musikalischen Aktivitäten behielt ich bei und übte sie an den Wochenenden aus, und ich begann, mich regelmäßig mit Sumire zu treffen, wobei die Absicht wuchs, schließlich zu heiraten.

In der zweiten Hälfte meines Juniorjahrs bewarb ich mich bei Teijin, einer der führenden Firmen für synthetische Polymere, um ein lukratives Stipendium, das ich mit der Vereinbarung erhielt, nach Abschluss meines Studiums bei Teijin anzufangen. Damit war ich praktisch alle finanziellen Sorgen los – einschließlich der Kosten für die Verabredungen mit Sumire. Ich bedaure sehr, dass bei all diesen Aktivitäten meine Anstrengungen in dem hauptsächlich auf experimenteller Arbeit basierenden Forschungsprojekt im letzten Ausbildungsjahr minimal blieben.

Am Tag meines Abschlusses als Bachelor of Engineering im März 1958 gaben Sumire und ich unseren Eltern in einem



Abbildung 2. Kommilitonen an der Universität Tokio (1958)

kleinen Restaurant nahe Akamon („Rotes Tor“) am Hongo-Campus unsere Verlobung bekannt.

Bei Teijin wurde ich als Forschungchemiker in den Iwakuni Research Laboratories eingesetzt, der damaligen Hauptforschungseinrichtung der Firma nahe Hiroshima. Einer meiner Vorgesetzten dort beauftragte mich mit der systematischen Untersuchung der chemischen Reaktionen von Polymeren mit dem Ziel, modifizierte Polymere mit besseren Eigenschaften zu erhalten. Mir wurde sehr bald klar, dass meine Kenntnisse der chemischen organischen Synthese erbärmlich schlecht waren. Daher sagte ich mir sofort, dass ich meine chemischen Grundkenntnisse der organischen Synthese neu aufbauen sollte – etwas, das ich unabhängig von dieser Episode bereits vage gehofft hatte zu tun. Am nahelegendsten war eine Fortsetzung meines Studiums an der Universität von Tokio mit dem Ziel eines Master-Abschlusses. Die Hauptschwierigkeit bestand darin, die Unterrichtsgebühren aufzubringen, denn damals gab es in Japan praktisch keine Assistenzstellen. Ich erinnerte mich an die Begrüßungsansprache des Präsidenten von Teijin, Herrn S. Ohya, in der er alle neuen Mitglieder der Firma nachdrücklich aufforderte, Fremdsprachen, vor allem Englisch, Deutsch und Französisch, zu lernen und zu beherrschen. Er sprach auch von dem Fulbright-Smith-Mund-Stipendium, mit dem hochqualifizierte Stipendiaten bis zu drei Jahren in den USA studieren konnten, und er gab weiter zu verstehen, dass, wenn jemand bei Teijin dieses Stipendium erhielte, die Firma eine Beurlaubung mit zusätzlicher finanzieller Unterstützung gewähren würde. Wie bereits erwähnt, hatte ich etwa drei Jahre lang selbst Englisch gelernt. Ich beschloss daher, den empfohlenen Weg einzuschlagen. Tatsächlich stellten die Teijin Iwakuni Research Laboratories schon bald einen ausländischen Lehrer mit Englisch als Muttersprache ein, und ich begann den Unterricht in Englisch, der sich für mich als besonders nützlich erwies und mein Umgangssenglisch auf eine solide Grundlage stellte. Mein selbstmotiviertes fleißiges Lernverhalten stellte sich erneut ein, und ich wurde in praktischem Englisch schnell recht geübt.

Die zweistufige Fulbright-Prüfung in Schrift- und Konversationsenglisch war die bei weitem konkurrenzstärkste

Ausleseprüfung in meinem Leben, aber ich hatte das Glück und wurde als einer von nur zwei unter gut 150 Bewerbern ausgewählt. Rückblickend betrachte ich den Erhalt eines Fulbright-Smith-Mund-Stipendiums im Jahr 1960 sowie den damit verbundenen Aufenthalt in den USA und mein Promotionsstudium in synthetischer organischer Chemie als den einzigen wirklich wichtigen Wendepunkt meiner beruflichen Laufbahn.

Der Fulbright-Kommission sollte ich drei Universitäten nennen, von denen sie eine für mich auswählen würden. Praktisch ohne Kenntnisse amerikanischer Universitäten schlug ich im *Journal of Polymer Science* nach, das ich am häufigsten las, und stieß auf die Namen von drei Mitgliedern des Redaktionsbeirats, die der Princeton University (A. V. Tobolsky), der University of Pennsylvania (C. C. Price) und dem Brooklyn Polytechnic Institute (C. G. Overberger) angehörten. Die Fulbright-Kommission wählte für mich die University of Pennsylvania.

Nach achtwöchigem Einführungsunterricht in Englisch an der University of Hawaii im August und September 1960 kam ich an die University of Pennsylvania in Philadelphia, wo ich drei Jahre unter der Anleitung von Professor A. R. Day an meiner Dissertation arbeitete und im Dezember 1963 promovierte.

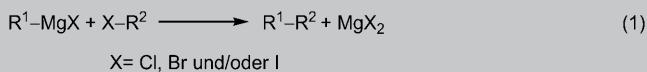
Vor 1960 hatte Japan nur einen Nobelpreisträger hervorgebracht: H. Yukawa erhielt 1949 nur vier Jahre nach Ende des Zweiten Weltkriegs den Nobelpreis in Physik. Ich hatte zwar vage von ihm gehört, aber er war ein Physiker im etwa 500 km von Tokio entfernten Kyoto und für mich daher so etwas wie eine Märchengestalt. Andererseits besuchten etwa ein Dutzend Nobelpreisträger der Wissenschaften und diejenigen, die diesen Preis zwar nicht erhalten hatten, aber zweifellos für ihn vorgesehen waren, während meines Aufenthalts dort die University of Pennsylvania und hielten Vorlesungen. Bei anderen Gelegenheiten taten sich mehrere von uns an der Pennsylvania zusammen und fuhren etliche Stunden zu anderen Universitäten, um Vorlesungen von Nobelpreisträgern zu hören. Auf diese Weise besuchte ich mehr als ein Dutzend Vorlesungen von Nobelpreisträgern, darunter G. T. Seaborg, H. Staudinger, L. C. Pauling, M. Calvin, M. F. Perutz, J. C. Kendrew, K. Ziegler, R. B. Woodward, D. H. R. Barton und H. C. Brown. Ich habe sogar persönlich mit ihnen gesprochen. Sie waren nun keine Märchengestalten mehr.

Durch diese Gelegenheiten wurde der Nobelpreis für mich so etwas wie Wirklichkeit. Ich muss gestehen, dass ich in meiner gewöhnlich weltfremden Art sogar anfing zu glauben, eines Tages eine entfernte Chance auf diese Auszeichnung haben zu können, wenn ich die richtige Richtung und den richtigen Weg einschlagen würde.

Als graduierter Student im ersten Jahr an der Pennsylvania war ich im Unterricht ein recht guter Doktorand. Mit sehr viel Stolz erfüllt mich jedoch, dass ich acht aufeinander folgende Auszeichnungsstufen bei Steigerungsprüfungen in organischer Chemie erworben habe, eine bis dahin beispiellose Leistung. Das gab mir tatsächlich enormes Vertrauen in mich und meine potenziellen Forschungsfähigkeiten.

In den Laboratorien war ich jedoch zumindest anfangs

ziemlich ungeschickt und scheiterte bei einer ganzen Reihe von Experimenten. Zu dieser Zeit begann ich, viele Aspekte der damals bekannten organischen Chemie zu hinterfragen. „Warum sind so viele organische Synthesen speziell?“ „Warum sind so viele von ihnen, darunter Acetessigester- und Malonestersynthesen, umständlich und dennoch in der Synthese nur begrenzt anwendbar?“ Etwa in dieser Zeit kam mir der folgende träumerische, wenn nicht gar kindische Gedanke: Wenn wir breit anwendbare direkte, den LEGO-Bausätzen ähnliche Methoden hätten, um zwei verschiedene organische Gruppen R^1 und R^2 zu R^1-R^2 zu verknüpfen, ließe sich die gesamte Aufgabe der organischen Synthese ungeheuer vereinfachen und verallgemeinern. Tatsächlich war die Grignard-Kreuzkupplung [Gl. (1)] seit langem bekannt, auch wenn sie innerhalb des riesigen Anwendungsbereichs der seit etwa einem Jahrhundert bekannten und mit dem Nobelpreis ausgezeichneten Arbeit von Grignard vielleicht eine relativ unwichtige Reaktion mit sehr engem Verwendungsbereich in der Synthese war.



In der Grignard-Kreuzkupplung [Gl. (1)] unterstützen Mg und die Halogene die gewünschte Bildung von $R^1\text{-R}^2$ kinetisch und thermodynamisch. Durch solche einfachen, aber unübersehbaren Überlegungen war ich bald geradezu besessen von der Idee, die Organometallchemie zur Lösung zahlreicher Probleme bei organischen Synthesen zu erforschen, und kam so schließlich in die Arbeitsgruppe von H. C. Brown, wo ich zwei Jahre als Postdoc (1966–1968) und anschließend vier weitere Jahre (1968–1972) als sein Assistent im Rang eines Dozenten arbeitete. In diesen vier Jahren erhielt ich erhebliche Freiräume, um meine eigenen Ideen und Pläne zu verfolgen. Tatsächlich entstand in dieser Zeit mein Interesse an möglichen Verwendungen von d-Block-Übergangsmetallen als Katalysatoren für die Vermittlung von Organometallreaktionen mit Hauptgruppenmetallen, wie der in Gleichung (1) gezeigten. Neben grundlegenden Arbeiten von M. S. Kharasch, die 1971 zur Cu-katalysierten Alkylierung von Grignard-Reagentien durch J. Kochi und 1972 zur Ni-



Abbildung 3. Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Negishi, neben ihm die Professoren S. Murahashi und M. Anastasia (2000).



Abbildung 4. Nobel-Feier an der Purdue University. Oben: Negishi bei der Einweihung einer Gedenktafel im Chemiegebäude. Unten: Pressekonferenz mit der Universitätspräsidentin F. Córdova.



Abbildung 5. Sumire und Ei-ichi Negishi, Dezember 2010 in Stockholm.

katalysierten Variante durch K. Tamao und M. Kumada sowie durch R. Corriu führten, wurden seit Ende der 1960er Jahre einige andere, zunächst stöchiometrische Organometallreaktionen allgemein bekannt, darunter solche mit 1) Cu durch H. Gilman, die von E. J. Corey umfangreich weiterentwickelt wurde, 2) Pd, vor allem π -Allylpalladiumverbindungen durch J. Tsuji und durch B. M. Trost sowie Arylpalladiumderivate durch R. F. Heck, und 3) Ni, vor allem π -Allylnickelverbindungen durch E. J. Corey, M. F. Semmelhack und L. S. Hedges.

Trotz all dieser überwiegend stöchiometrischen Reaktionen organischer Derivate von Übergangsmetallen wie Cu, Ni, Pd und einigen anderen waren hoch katalytische ($TON \geq 10^3 - 10^4$), allgemein anwendbare Methoden für C-C-Verknüpfungen mit Übergangsmetallkatalysatoren praktisch unbekannt, als ich im Juli 1972 meine eigenständige berufliche Laufbahn als Assistenzprofessor an der Syracuse University begann. Ich wählte daher mit großer Begeisterung „Discovery and Development of New Organic Synthetic Reactions Catalyzed by Transition Metals“ als zentrales Thema meiner lebenslangen Forschungsprojekte, und ein wichtiger Aspekt daraus ist das Thema meines nachstehend zusammengefassten Nobelvortrags.

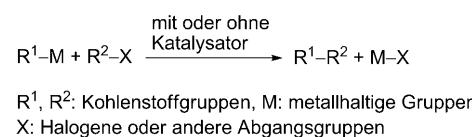
Nobel-Vortrag

Noch vor kurzem bestand das primäre Ziel der Synthese strukturell komplexer Naturstoffe und verwandter, biologisch und medizinisch interessanter Verbindungen vor allem darin, sie überhaupt synthetisieren zu können. Auch wenn das weiterhin ein sehr wichtiges Ziel bleibt, müssen viele erstklassige Synthesechemiker von heute empfinden und sogar denken, dass sie – ausreichend Ressourcen und Zeit vorausgesetzt – nahezu alle Naturstoffe und viele ihrer Analoga synthetisieren können. Wenn diese Annahme zutrifft, welches Hauptziel hätte dann die organische Synthese im 21. Jahrhundert? Eines scheint zweifellos sicher zu sein: Wir brauchen immer und vielleicht mit der Zeit zunehmend das einzigartig kreative Gebiet der organischen Synthese und der Organometallchemie, um neue und bereits bekannte organische Verbindungen zum Nutzen und Wohl der Menschheit herzustellen. Zudem scheint hinreichend klar zu sein, dass neben der Frage, welche Verbindungen synthetisiert werden, immer wichtiger wird, wie sie *am besten* synthetisiert werden. Nach Ansicht einiger wird eine Verschiebung dahingehend erfolgen, dass nicht mehr die erste Synthese einer bestimmten Verbindung, sondern vorrangig ihre letztlich zufriedenstellende oder „endgültige“ Synthese angestrebt wird.

Bei sorgfältiger Betrachtung verschiedener Aspekte der organischen Synthesemethodik würde man sehr bald feststellen, wie einfach und begrenzt sie bis vor kurzem war oder vielleicht sogar noch heute ist. Wir wollen annehmen, das endgültige Ziel der organischen Synthese wäre es, jede gewünschte und prinzipiell synthetisierbare organische Verbindung a) in hoher Ausbeute (**yield**), b) effizient (z.B. in möglichst wenigen Schritten), c) selektiv, vorzugsweise mit $\geq 98\text{--}99\%$ Selektivität, d) ökonomisch (**economically**) und

e) sicher (im Folgenden als **y(es)²**-Kriterien abgekürzt) synthetisieren zu können.

Vor fünfzig Jahren waren nur wenige Beispiele für Kreuzkupplungsreaktionen mit Grignard-Reagentien und verwandten Organoalkalimetallderivaten von Li, Na, K und anderen bekannt. Ihre Umsetzungen mit sterisch wenig gehinderten primären und einigen sekundären Alkylelektronenphilen (R^2X) verliefen im Allgemeinen gut (Schema 1).



Schema 1.

Dennoch war der Anwendungsbereich ihrer Kreuzkupplungsreaktionen erheblich begrenzt. Zu den gravierendsten Einschränkungen gehörte die mit einigen Ausnahmen^[1] unbefriedigende C-C-Verknüpfung mit ungesättigtem R²X, das Kohlenstoffgruppen wie Aryl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppen enthält (Tabelle 1).

Tabelle 1: Anwendungsbereich und Grenzen der nicht-katalysierten Kreuzkupplung mit Grignard-Reagentien und Organoalkalimetallen.

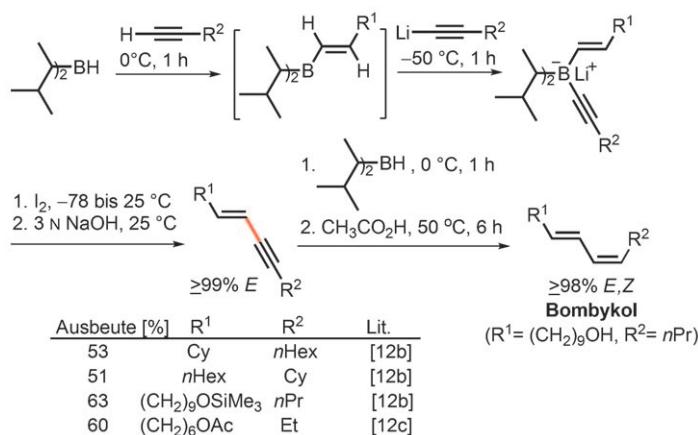
$\begin{array}{c} R^2X \\ \diagup \\ R^1M \end{array}$	ArX	$\begin{array}{c} \diagup \\ X \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagdown \\ X \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \\ X \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagdown \\ X \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \\ X \end{array}$	Alkyl-X	RCOX		
ArM										
$\begin{array}{c} \diagup \\ M \end{array}$	• Diese Reaktionen laufen nicht ab, außer in speziellen Fällen			• Einige Arbeiten; begrenzter Anwendungsbereich			Begrenzter Anwendungsbereich	Erfordert spezielle Prozeduren		
$\begin{array}{c} \diagdown \\ M \end{array}$				• Schwierig und oftmals unselektiv						
$\begin{array}{c} \diagup \\ Ar \\ \diagdown \end{array} M$				• Spezielle Prozeduren verfügbar; weitere Verbesserungen erforderlich						
$\begin{array}{c} \diagup \\ M \end{array}$				• Einige Arbeiten; begrenzter Anwendungsbereich						
Alkyl-M										
N≡C-M										
$\begin{array}{c} \diagup \\ C-C-OM \end{array}$										

Entwicklung der Pd-katalysierten Kreuzkupplung

Die Kreuzkupplung hat sich überwiegend in den letzten vierzig Jahren zu einer der vielseitigsten Methoden für C-C-Verknüpfungen entwickelt. Im Zentrum dieser Forschungen steht die Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit Organometallderivaten von Al, Zn, Zr (Negishi-Kupplung),^[2,3] B (Suzuki-Kupplung)^[2,4] und Sn (Stille-Kupplung)^[2,5] sowie von mehreren anderen Metallen wie Cu,^[6] In,^[7] Mg,^[8] Mn^[9] und Si^[10] (Hiyama-Kupplung). Trotz ihres deutlich kleineren Anwendungsbereichs hat die von Tamao und Kumada^[11a,b] sowie von Corriu^[11c] beschriebene Ni-katalysierte Grignard-Kreuz-

kupplung neben ihrer grundlegenden Bedeutung auch weiterhin praktischen Wert, und ihre Gesamteffizienz in der Synthese ist mit denen der oben genannten Pd-katalysierten Reaktionen vergleichbar oder sogar besser.

Ausgangspunkt der Entwicklung in meiner Arbeitsgruppe waren selektive C-C-Verknüpfungen von Alkenylboranen, die zu den ersten hoch selektiven ($\geq 98\%$) Synthesen unsymmetrisch substituierter konjugierter (*E, E*)- und (*E, Z*)-Diene führten (Schema 2).^[12] Diese Forschungen knüpften an die wegweisenden Untersuchungen zur Alkinhydroborierung durch Brown^[13] und zur C-C-Verknüpfung durch Zweifel^[14] an.



Schema 2.

Ungeachtet dieser Erfolge begannen wir gleichzeitig zu untersuchen, ob die C-C-Verknüpfung mit Alkenylboranen und Alkenylboraten durch Übergangsmetalle vermittelt werden kann. Nach einer Reihe von Fehlschlägen mit einer damals naheliegenden Auswahl, nämlich einigen Kupfer(I)-halogeniden, die sich später als ziemlich unrein erwiesen, richtete sich unsere Aufmerksamkeit auf eine grundlegende Arbeit von Tamao über die Ni-katalysierte Grignard-Kreuzkupplung (Tamao-Kumada-Corriu-Kupplung).^[11] Unser Plan, Grignard-Reagentien durch Alkenylborane und Alkenylborate zu ersetzen, blieb indes erfolglos.^[15] Rückblickend war dies vor allem darauf zurückzuführen, dass unsere Versuche alle bei 25°C in THF durchgeführt wurden. Sobald wir aber Alkenylborreagentien durch Alkenylalane ersetzen, verließen Ni-katalysierte Kreuzkupplungen zwischen (*E*)-1-Alkenyldiisobutylalanan und verschiedenen Arylbromiden und Aryliodiden glatt und ergaben die Kreuzkupplungsprodukte mit $\geq 99\%$ *E*-Konfiguration.^[15a] Auch die entsprechenden Pd-katalysierten Reaktionen wurden durchgeführt, aber die Verwendung von [Pd(PPh₃)₄] anstelle von [Ni(PPh₃)₄] ließ keinen Vorteil erkennen. Eines unserer Hauptziele war die stereo- und regiokontrollierte Synthese konjugierter Diene. Tatsächlich liefen sowohl Ni- als auch Pd-katalysierte Kreuzkupplungen von Alkenylalananen mit Alkenyliodiden wie gewünscht ab.^[15b] Hierbei waren die Pd-katalysierten Reaktionen den entsprechenden Ni-katalysierten Umsetzungen allerdings merklich überlegen, da die ursprüngliche Alkenylkonfiguration in den Pd-katalysierten Reaktionen zu

$\geq 97\%$, meist $>99\%$ beibehalten wurde, während in den entsprechenden Ni-katalysierten Reaktionen bis zu 10% der unerwünschten Stereoisomere entstanden.^[15b]

In unseren Literaturrecherchen stießen wir auf eine Arbeit von Murahashi^[8a] aus dem Jahr 1975, in der vier Beispiele für die Pd-katalysierte Grignard-Kreuzkupplung beschrieben wurden. Später erfuhren wir, dass in zwei weiteren zeitgleichen Publikationen von Ishikawa^[8c] und Fauvarque^[8d] aus dem Jahr 1976 ebenfalls über Pd-katalysierte Varianten der Ni-katalysierten Grignard-Kreuzkupplung berichtet wurde. In unseren beiden 1976 veröffentlichten Arbeiten^[15] haben wir demnach erstmals Ni- und Pd-katalysierte Kreuzkupplungen von Nicht-Grignard-Reagentien, nämlich von Organoalananen, beschrieben. Wichtig ist zudem, dass auch zum ersten Mal einige unverkennbare Vorteile von Pd gegenüber Ni erkannt wurden.^[15b]

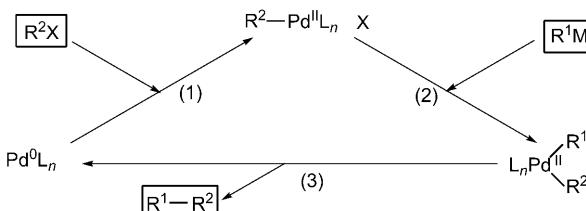
Da wir ahnten, dass der wichtigste Faktor in der Pd-katalysierten Kreuzkupplung Pd war – und nicht etwa die stöchiometrische Menge des Metall-Gegenkations (M) –, und dass außerdem die Hauptaufgabe von M in R¹M (Schema 1) darin bestehen könnte, R¹ effizient auf Pd zu übertragen, überprüften wir etwa zehn Metalle in Form ihrer leicht herstellbaren 1-Heptinylmetallreaktien. Wie in Tabelle 2 zusammengefasst ist,^[3a,16] bestätigten wir nicht nur unser erstes Ergebnis, wonach Zn hoch wirksam war,^[8e] sondern stellten auch fest, dass B und Sn annähernd so effizient waren wie Zn, obwohl ihre Umsetzungen viel langsamer verliefen. Wir erfuhren dann, dass Kosugi bereits 1977, ein Jahr zuvor, Beispiele für Pd-katalysierte Kreuzkupplungen mit Allylzinnverbindungen beschrieben hatte^[5b] – jedoch bedeutete die Umsetzung von Borat die Entdeckung der Pd-katalysierten Organobor-Kreuzkupplung. Wie allgemein bekannt ist, begannen 1979 umfangreiche Untersuchungen der Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen von Organometallen mit B durch Suzuki^[4c,d] und mit Sn durch Stille.^[5c,d]

Tabelle 2: Reaktionen von 1-Heptinylmetallen mit o-Tolyliodid in Gegenwart von [Cl₂Pd(PPh₃)₂] und iBu₂AlH.

M	T [°C]	t [h]	Produktausbeute [%]	Ausgangsverbindung [%]
Li	25	1	Spuren	88
Li	25	24	3	80
MgBr	25	24	49	33
ZnCl	25	1	91	8
HgCl	25	1	Spuren	92
HgCl	Rückfluss	6	Spuren	88
BBu ₃ Li	25	3	10	76
BBu₃Li	Rückfluss	1	92	5
Al <i>i</i> Bu ₂	25	3	49	46
Al <i>i</i> Bu ₃ Li	25	3	4	80
Al <i>i</i> Bu ₃ Li	Rückfluss	1	38	10
SiMe ₃	Rückfluss	1	Spuren	94
SnBu₃	25	6	83	6
[ZrCp ₂ Cl]	25	1	0	91
[ZrCp ₂ Cl]	Rückfluss	3	0	80

Ausgehend von einem „dreistufigen“ Mechanismus bestehend aus 1) oxidativer Addition von R^2X an Pd^0L_n -Verbindungen ($L_n = n$ Liganden), 2) Transmetallierung zwischen $R^2Pd^{II}L_nX$ und R^1M und 3) reduktiver Eliminierung von $R^1R^2Pd^{II}L_n$ zu R^1R^2 (Schema 3), der als vernünftige Arbeits-

gen der Metallenolate von B und Zn, die nicht durch eine zweite Carbonylgruppe zusätzlich aktiviert sind.^[21] Die Ergebnisse dieser Studien bekräftigten die optimistische Auffassung, dass die Pd-katalysierte Kreuzkupplung im Hinblick auf R^1 und R^2 sehr breit anwendbar sein könnte.



1) oxidative Addition, 2) Transmetallierung, 3) reduktive Eliminierung
 $R^1, R^2 = C$ -Gruppen; $X = I, Br, Cl, OTf$ usw.; $M = Metall-Gegenion$

Relative Rangfolge der Reaktivität organischer Halogenide in der oxidativen Addition an Pd:

Allyl > Benzyl > Alkenyl > Aryl > einfaches Alkyl
 Propargyl > Acyl

Schema 3.

hypothesen allgemein akzeptiert ist,^[3-5,8,11] kamen wir zu dem Schluss, dass der in Schema 1 gezeigte Gesamtprozess in den meisten Fällen durch die Bildung von MX thermodynamisch begünstigt ist, solange alle drei Einzelschritte kinetisch zugänglich sind. Mit Blick auf die vielfach beobachtete relative Reaktivitätsreihenfolge organischer Halogenide gegenüber Pd^0 -Komplexen (Schema 3) wurde ein breites Spektrum Pd-katalysierter Kreuzkupplungen von Aryl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Benzyl-, Allyl-, Propargyl- und Acylhalogeniden und verwandten Elektrophilen (R^2X) sowie von R^1M mit diesen Kohlenstoffgruppen eingehender untersucht. Angesichts der merklich geringeren Reaktivität von Alkylhalogeniden wie den Homobenzyl-, Homoallyl- und Homopropargyl-Elektrophilen wurde die Verwendung von Alkylmetallen R^1M in Erwägung gezogen.

Anfang der 1980er Jahre veröffentlichten wir rund zwei Dutzend Arbeiten über Pd-katalysierte Reaktionen, darunter 1) Alkylierungen mit Alkylmetallen,^[17] 2) Kreuzkupplungen zwischen Aryl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppen und Benzyl-, Allyl- oder Propargylgruppen,^[18] 3) Umsetzungen von heterosubstituierten Aryl-, Alkenyl- und anderen R^1M - und R^2X -Spezies^[17d,19] sowie von Acylhalogeniden^[20] und 4) Allylierun-

Derzeitiger Stand der Pd-katalysierten Kreuzkupplung

Heute lässt sich der gesamte Anwendungsbereich der Pd-katalysierten Kreuzkupplung wie in Tabelle 3 zusammenfassen. Zwar ist jeder wissenschaftliche Fortschritt evolutionär – aber ein Vergleich von Tabelle 3 mit Tabelle 1 vermittelt den Eindruck, dass die Fortschritte auf diesem Gebiet eher revolutionär sind. Auf jeden Fall ist die Pd-katalysierte Kreuzkupplung eine der am breitesten anwendbaren Methoden zur C-C-Verknüpfung, und sie ist im Begriff, mit konventionellen C-C-Bindungsbildungen in Form von Grignard- und Organoalkalimetallreaktionen zu konkurrieren. Viel wichtiger ist aber, dass sich diese beiden Methoden – die eine modern und die andere konventionell – weitestgehend ergänzen und nicht miteinander konkurrieren. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, verläuft gut die Hälfte der 72 aufgeführten Arten von Kreuzkupplungen normalerweise nicht nur mit hohen Ausbeuten, sondern auch mit hoher Selektivität ($\geq 98\%$). Bei etwa 20 anderen Arten der Kreuzkupplung verlaufen die Reaktionen im Allgemeinen mit hohen Ausbeuten, aber

Tabelle 3: LEGO-Ansatz zur C-C-Verknüpfung durch Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen.^[a]

R^1M	R^2X	ArX	$\equiv X$	$\equiv X$	$Ar-X$	$\equiv X$	$\equiv X$	$Alkyl-X$	$RCOX$
ArM									
$\equiv M$									
$\equiv M$									
$Ar-M$									
$\equiv M$									
$\equiv M$									
$Alkyl-M$									
$N \equiv C \cdot M$									
$C \equiv C \cdot OM$									

Reaktionen sind grün eingefärbt. Gelbe Bereiche kennzeichnen alternative Routen. Rote Kästen markieren unklare oder unbekannte Reaktionen.

[a] $R^1, R^2 = C$ -Gruppe; $M = Mg, Zn, B, Al, In, Si, Sn, Cu, Mn, Zr$ usw.; $X = I, Br, Cl, F, OTs, OTf$ usw. M und X sind regio- und stereospezifizierende Einheiten, die ein gezieltes Zusammenfügen von Bausteinen ermöglichen.

einige Selektivitätseigenschaften müssen noch verbessert werden. Nur die übrigen etwa zwölf Arten der Kreuzkupplung sind entweder noch weitgehend unerforscht oder erfordern wesentliche Verbesserungen. Glücklicherweise bietet die Pd-katalysierte Kreuzkupplung für die meisten der etwa drei Dutzend weniger günstigen Fälle genügend Alternativen mit so einfachen Modifizierungen wie a) dem Austausch des Metalls (M) und der Abgangsgruppe (X), b) dem Verschieben der Position der C-C-Verknüpfung um eine Bindung und c) der Verwendung maskierter oder geschützter Kohlenstoffgruppen, wie später anhand von Beispielen erläutert wird.

An dieser Stelle ist eine kurze Diskussion einiger grundlegend wichtiger Faktoren hilfreich, die zum heutigen Stand der Pd-katalysierten Kreuzkupplung beitragen.

Verwendung von Metallen mittlerer Elektronegativität am Beispiel von Zn

Die Entwicklung der Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungen begann möglicherweise mit einer Grignard- oder Organoalkalimetallreaktion mit organischen Elektrophilen, der Übergangsmetallverbindungen zugegeben wurden, um diese Reaktionen zu katalysieren oder zu vermitteln. Die früher scheinbar ausschließliche Verwendung von Grignard-Reagentien und Organoalkalimetallen als R^1M (Schema 1) lässt stark darauf schließen, dass ihre hohe spezifische Reaktivität höchstwahrscheinlich als unverzichtbar betrachtet wurde. Tatsächlich gab es jedoch einige wenige Veröffentlichungen zu Reaktionen von Organoalkalimetallen, die durch Pd-Komplexe katalysiert wurden,^[8b,22] allerdings waren die Ergebnisse mit Ausnahme einiger spezieller Umsetzungen zumeist enttäuschend.

Der heutige Stand der Pd- oder Ni-katalysierten Grignard-Kreuzkupplung ist wesentlich günstiger.^[8,11] Ihr Anwendungsbereich ist aber insgesamt begrenzter als der von Zn- und B-vermittelten Reaktionen. Es zeigte sich immer deutlicher, dass Grignard-Reagentien und Organoalkalimetalle eigentlich zu reaktiv sind, um eine effiziente Mitwirkung von Pd in dem mutmaßlichen dreistufigen Katalyzyklus der Kreuzkupplung zu ermöglichen (Schema 3). Tatsächlich sind Alkalimetalle und Mg unter den stöchiometrischen Bedingungen oft genauso wirksam oder sogar noch wirksamer als Zn und andere Metalle.^[23] Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass sie aufgrund ihrer zu hohen Reaktivität als Katalysatorgift für Pd wirken könnten. Eine weitere Hauptschwierigkeit bei der Verwendung von Grignard-Reagentien und Organoalkalimetallen ist ihre generell niedrige Chemoselективität im herkömmlichen Sinne. Da der vorherige Aufbau funktionalisierter R^1M - und R^2X -Einheiten, die abschließend oder gegen Ende der Synthese zu R^1-R^2 verknüpft werden, ein wichtiger Vorteil der Pd-katalysierten Kreuzkupplung ist, bedeutet die niedrige Chemoselективität von Grignard-Reagentien und Organoalkalimetallen eine gravierende Einschränkung.

Trotz dieser Nachteile sollte der Pd- oder Ni-katalysierten Grignard-Kreuzkupplung^[8,11] aber in den Fällen hohe Priorität eingeräumt werden, in denen sie insgesamt konkurrenzfähig ist, weil Grignard-Reagentien häufig Vorstufen für

andere Organometalle sind. In den anderen Fällen sollten Metalle mit mittlerer Elektronegativität (Pauling-Werte 1.4–1.7) wie Zn (1.6), Al (1.5), In (1.7) und Zr (1.4) bessere Reaktivität unter Pd-Katalyse kombiniert mit hoher Chemoselективität bieten.

Die überraschend hohe Chemoselективität von Zn machte es wünschenswert, Organozinkverbindungen direkt, d. h. ohne Organoalkalimetall- oder Grignard-Zwischenstufen, herzustellen, wobei besonders die Studien von Knochel und Mitarbeitern^[24] zu erwähnen sind. In Boranen kann B zwar stark elektronegativ (2.0) sein, sodass Organoborane kaum nucleophil sind, allerdings lässt sich diese Elektronegativität von B durch die Bildung von Borat erheblich verringern. Dieser duale Charakter macht B zu einem interessanten Metall in der Pd-katalysierten Kreuzkupplung.^[4]

Pd als optimale Katalysatorkomponente

Auch wenn sich Cu,^[25] Ni,^[11,15,26,27] Fe^[28] und einige andere d-Block-Übergangsmetalle als nützliche Elemente in der C-C-Kreuzkupplung erwiesen haben, ist Pd derzeit der weitaus nützlichste Katalysator in der katalytischen Kreuzkupplung. Kurz gesagt: Es hat wie andere Übergangsmetalle einige Eigenschaften von entscheidender Bedeutung, darunter die Fähigkeit zu rascher Wechselwirkung mit unpolaren π -Bindungen wie in Alkenen, Alkinen und Arenen, die, wie in Schema 3 gezeigt, zu leichter, selektiver und oft reversibler oxidativer Addition, Transmetallierung und reduktiver Eliminierung führt.

Im Vergleich zu der hohen Reaktivität proximal π -gebundener organischer Halogenide sind die meisten traditionell wichtigen heterofunktionellen Gruppen, z. B. verschiedene Carbonylderivate außer den Acylhalogeniden, gegenüber Pd viel weniger reaktiv und werden problemlos toleriert. Diese unkonventionellen Reaktivitätsprofile einiger d-Block-Übergangsmetalle boten in der Tat eine Reihe neuer und allgemeiner Synthesen mit Übergangsmetallkatalysatoren, z. B. die Pd-katalysierte Kreuzkupplung und die Alkenmetathese.^[29]

Warum aber ist Pd so gut für die Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung geeignet? Von den beiden anderen Elementen der Ni-Gruppe im Periodensystem kann auch das schwerere und größere Pt an den drei Einzelschritten in Schema 3 beteiligt sein, aber $R^1R^2PtL_n$ ist wesentlich stabiler als die entsprechenden Pd- oder Ni-Derivate, und seine reduktive Eliminierung verläuft im Allgemeinen zu langsam, um synthetisch von Nutzen zu sein, auch wenn sie grundsätzlich sehr interessant ist.^[30] Das kleinere Ni scheint hingegen wesentlich reaktiver und vielseitiger als Pd zu sein. Während bei Pd die Oxidationszustände 0 und +2 im Abstand von zwei Elektronen stark bevorzugt zu sein scheinen, besteht bei Ni eher die Tendenz, neben den gewünschten Zwei-Elektronen-Redoxprozessen auch Ein-Elektronen-Übertragungen einzugehen, sodass weniger glatte und kompliziertere Reaktionen resultieren. Unsere jüngsten Vergleiche der TONs verschiedener Klassen Ni- und Pd-katalysierter Kreuzkupplungen zwischen zwei ungesättigten Kohlenstoffgruppen^[31,32] ergaben, dass die TONs der Ni-katalysierten Reaktionen im Allgemeinen um einen Faktor $\geq 10^2$ niedriger

sind und die stereo- und regiochemische Retention geringer ist, wodurch Vorteile durch die geringeren Kosten von Ni gegenüber Pd leicht kompensiert werden. Die glatter ablaufenden Pd-katalysierten Kreuzkupplungen haben hingegen oft TONs $\geq 10^6$, und in einigen Fällen wurden TONs von 10^9 oder mehr gemessen.^[32] So hatten die Reaktionen von Phenylzinkbromid mit *p*-Iodtoluol und von (*E*)-1-Decenylzinkbromid mit Iodbenzol in Gegenwart von $[\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{DPEphos})]$ in THF TONs von 9.7×10^9 bzw. 8.0×10^7 , und die Ausbeute an gewünschtem Produkt betrug $\geq 97\%$ bzw. 80%.^[32] Bei solchen Werten sollten nicht nur die Kosten, sondern auch eine angebliche Toxizität im Zusammenhang mit Pd weniger gravierend sein.

Kritischer Vergleich von $\text{R}'\text{M}$ und $\text{R}'\text{H}$

Man nimmt allgemein an, dass die Verwendung von $\text{R}'\text{H}$ anstelle von $\text{R}'\text{M}$ ein Schritt in Richtung „umweltfreundliche“ Chemie ist. Diese Behauptung wäre zutreffend und aussagekräftig, wenn alle anderen Dinge und Faktoren gleich oder vergleichbar sind. Das ist in Wirklichkeit aber nur selten der Fall, und gültige Vergleiche müssen alle signifikanten Faktoren berücksichtigen. Im Fall der Pd-katalysierten Alkenylierung und auch Alkinylierung gingen der Entwicklung von Pd-katalysierten Kreuzkupplungen mit Zn, B, Sn und anderen Elementen als M in $\text{R}'\text{M}$ tatsächlich Varianten mit $\text{R}'\text{H}$ voraus, nämlich die Heck-Alkenylierung^[33] und die Heck-Sonogashira-Alkinylierung.^[34] Demnach entwickelte sich die Kreuzkupplungsvariante in der Richtung von $\text{R}'\text{H}$ zu $\text{R}'\text{M}$ und nicht umgekehrt. Trotz einiger spezieller Vorteile gegenüber den entsprechenden Reaktionen von $\text{R}'\text{M}$ ist der Anwendungsbereich der $\text{R}'\text{H}$ -Varianten in der Synthese normalerweise deutlich begrenzter als der von $\text{R}'\text{M}$ -Umsetzungen.^[35] Bezuglich der Synthese konjugierter Di- und Oligoene nach den $y(\text{es})^2$ -Kriterien sind folgende Schwierigkeiten und Einschränkungen bei der Heck-Alkenylierung zu beachten.

1) Zufriedenstellende Ergebnisse werden nur mit bestimmten aktivierten und relativ ungehinderten Alkenen wie Styrolen und Carbonyl-konjugierten Alkenen erhalten.^[36]

2) Aus einem gegebenen, als $\text{R}'\text{H}$ eingesetzten Alken kann kein reines ($\geq 98\%$) *E*- oder *Z*-Isomer erhalten werden. Diese Schwierigkeit lässt sich mit stereochemisch definierten isomerenreinen ($\geq 98\%$) Alkenylmetallen wie $\text{R}'\text{M}$ einfach und vollständig umgehen.^[37]

3) Die häufige Bildung unerwünschter Regio- und Stereoisomerengemische von Alkenen^[33, 37] führt zu niedrigeren Ausbeuten der gewünschten Alkene.

4) Niedrige Katalysator-TONs (normalerweise $\leq 10^2$ – 10^3 , außer bei Synthesen von Styrolen mit zusätzlicher Aryl-, Carbonyl- oder benachbarter heterofunktioneller Gruppe)^[33c] im Vergleich zu den entsprechenden $\text{R}'\text{M}$ -Varianten (oft $\geq 10^6$, vor allem mit Zn als M)^[32] wirken sich erheblich auf Kosten und Sicherheitsfaktoren aus.

Der grundlegende wie auch der praktische Wert der Verwendung von Metallen (M) als a) Regio- und Stereospezifatoren, b) kinetische Aktivatoren und c) thermodynamische Beschleuniger ist offensichtlich – und dies darf nicht übersehen werden. Natürlich ist die Verwendung von $\text{R}'\text{H}$

Varianten der Alkenylierung und Alkinylierung gegenüber den $\text{R}'\text{M}$ -Reaktionen in bestimmten Fällen dann gerechtfertigt, wenn sie insgesamt – einschließlich aller $y(\text{es})^2$ -Faktoren – günstiger verlaufen als die Umsetzungen von $\text{R}'\text{M}$. Die Entdeckung und Entwicklung weiterer $\text{R}'\text{H}$ -Prozesse, die nach den $y(\text{es})^2$ -Kriterien ablaufen und eine bestimmte Syntheseaufgabe besser erledigen als die $\text{R}'\text{M}$ -Variante, bleibt daher ein wichtiges Forschungsziel. Schließlich muss für eine gewünschte spezifische chemische Umwandlung die optimale Reaktion und nicht die allgemein bessere Methode mit dem breitesten Anwendungsbereich gewählt werden.

Vorteil der zweistufigen (LEGO-ähnlichen) Reaktionen der Pd-katalysierten Kreuzkupplung

Bei der Pd-katalysierten Kreuzkupplung ist der Schritt zum abschließenden Molekülaufbau mit der Bildung einer C–C-Einfachbindung verbunden. Solange dieser Schritt unter vollständiger Retention aller Strukturmerkmale der Gruppen R^1 und R^2 in $\text{R}'\text{M}$ und $\text{R}'\text{X}$ verläuft, wird ein isomerenreines Produkt ($\text{R}^1\text{--R}^2$) erhalten, es sei denn, die Bildung von Atropisomeren ist möglich. In den meisten Gruppen R^1 und R^2 bleiben die Strukturmerkmale bei der Pd-katalysierten Kreuzkupplung zwar erhalten, aber Allylgruppen, vor allem allylisches R^1 in $\text{R}'\text{M}$ und Propargylgruppen als R^1 und/oder R^2 können ihre regio- und/oder stereochemische Identität durch Allyl- bzw. Propargyl-Allenyl-Umlagerung verlieren. Sekundäre und tertiäre Alkylgruppen neigen ebenfalls zu Stereoisomerisierung und β -Eliminierung. Es wurde aber auch über einige stereoselektiv verlaufende Pd- oder Ni-katalysierte asymmetrische Alkylierungen berichtet.^[38] Außerdem können $\text{R}'\text{M}$ und $\text{R}'\text{X}$ in völlig getrennten Schritten hergestellt werden. Wichtig ist, dass sich ein breites Spektrum von $\text{R}'\text{M}$ und $\text{R}'\text{X}$ mit „empfindlichen“ funktionellen Gruppen im herkömmlichen Sinn, z. B. Amide, Ester, Carbonsäuren, Ketone und sogar Aldehyde, herstellen und direkt in einer Kreuzkupplung umsetzen lässt, wie die regio- und chemoselektive Synthese und Pd-katalysierte Kreuzkupplung zahlreicher Aryl- und ähnlicher Verbindungen vor allem durch Knochel^[24] und Snieckus^[39] belegt.

Die zweistufigen Methoden zur Synthese von $\text{R}^1\text{--R}^2$ bieten bestimmte klare Vorteile gegenüber anderen, häufig verwendeten Reaktionen, bei denen wichtige Strukturmerkmale wie asymmetrische Kohlenstoffzentren und geometrisch definierte C=C-Bindungen in den Schritten eingeführt werden müssen, mit denen die gesamte Molekülstruktur aufgebaut wird. Zu diesen Methoden gehören konventionelle Carbonyladditionen und Kondensationen (Olefinitionen) sowie die moderne Alkenmetathese.^[29] Beispielsweise hat die Synthese von (*Z*)-Alkenen durch intermolekulare Kreuzmetathese gerade den ersten entscheidenden Schritt auf dem Weg zu einer allgemein guten Synthese von (*Z*)-Alkenen nach den $y(\text{es})^2$ -Kriterien zurückgelegt.^[40]

Warum d-Block-Übergangsmetalle? Einige grundlegende und hilfreiche Überlegungen zu Struktur und Mechanismus

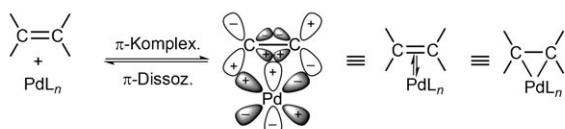
Der in Schema 3 gezeigte dreistufige hypothetische Mechanismus bot eine vernünftige Basis, um verschiedene As-

pekte der scheinbar konzertierten Pd-katalysierten Kreuzkupplung zu verstehen und brauchbare Vorhersagen für die Untersuchung verschiedener Arten konzertierter Pd-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen zu machen. Natürlich lässt sich die Darstellung in Schema 3, die aus den grundlegenden Arbeiten mit Ni hervorging,^[11,41] auch auf andere Übergangsmetall-katalysierte Prozesse anwenden. Gleichzeitig muss daran erinnert werden, dass nur wenige mechanistische Modelle überhaupt gesichert sind und dass sie in den meisten Fällen nicht viel mehr sind als nützliche Arbeitshypothesen auf der Basis der Protonen-, Elektronen- und Neutronenzahl sowie von Orbitalbetrachtungen, die einen weiteren grundlegend wichtigen Faktor einbringen: die Symmetrie. Die fundamentale Bedeutung der Molekülorbital(MO)-Theorie – in Form der Grenzorbitaltheorie nach Fukui,^[42] des synergistischen Bindungskonzepts nach Dewar,^[43] des Dewar-Chatt-Duncanson(DCD)-Modells (Schema 4) und der Orbitalsymmetrietheorie nach Woodward und Hoffmann^[44] – kann nicht genug betont werden.

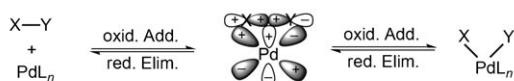
Bezüglich der C-C-Kreuzkupplung nach den y(es)²-Kriterien mit Pd und anderen Übergangsmetallen des d-Blocks als zentraler Katalysatorkomponente sind zumindest die beiden folgenden Faktoren von entscheidender Bedeutung:

- 1) die Fähigkeit, gleichzeitig jeweils ein oder mehrere unbesetzte Valenzorbitale als LUMOs und besetzte nicht-bindende Orbitale als HOMOs bereitzustellen (Schema 4);
- 2) die Fähigkeit, Redoxprozesse einzugehen, die gleichzeitig unter denselben Bedingungen und im selben Reaktionsgefäß in oxidativer wie in reduktiver Richtung ablaufen.

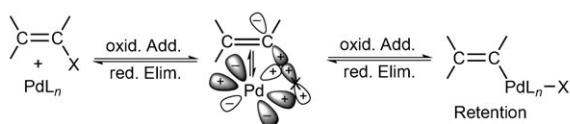
Dewar-Chatt-Duncanson (D-C-D) Synergistisches Bindungsschema für die π -Komplexierung / Dissoziation



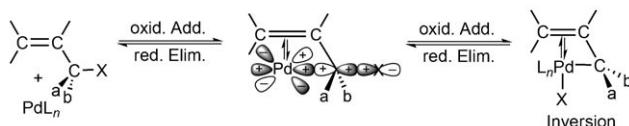
Modifiziertes D-C-D-Bindungsschema für die oxidative Addition / reduktive Eliminierung



Durch π -Komplexierung unterstützte oxidative Addition von Alkenyl-, Alkinyl- und Arylhalogeniden unter Retention (D-C-D-Bindungsschema mit aufeinanderfolgender π - und σ -Bindung)



Durch π -Komplexierung unterstützte oxidative Addition von Allyl-, Propargyl- und Benzylhalogeniden unter Inversion (durch D-C-D-Bindung vermittelte S_{N}2-artiger Prozess)



Schema 4.

Die erste Bedingung wird teilweise von Singulettcarbenen und ähnlichen Spezies erfüllt und daher als „Carben-ähnlich“ bezeichnet. Mit je einem unbesetzten und besetzten nicht-bindenden Orbital gehen Carbene leicht Wechselwirkungen mit unpolaren π -Bindungen und sogar mit manchen σ -Bindungen ein. Diese Eigenschaften erklären ohne Weiteres die leichte und selektive Bildung stabiler π -Komplexe mit d-Block-Übergangsmetallen, die mit Hauptgruppenelementen wie B und Al so nicht gegeben ist, weil diese nicht gleichzeitig über ein besetztes nichtbindendes und ein unbesetztes Orbital verfügen.

Trotz der genannten Ähnlichkeit zwischen Carbenen und Übergangsmetallen gibt es auch einige entscheidende Unterschiede. So sind viele „Carben-ähnliche“ Verbindungen mit einem Übergangsmetallzentrum nicht nur thermisch überraschend stabil und sogar als Chemikalien mit langer Haltbarkeit bei Raumtemperatur im Handel erhältlich, z.B. $[\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3]$ und $[\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]$, sondern sie werden in Redoxprozessen auch reversibel gebildet und ermöglichen dadurch hohe Katalysator-TONs, die oft 10^6 oder sogar 10^9 überschreiten.^[31,32] Dies verleitet dazu, diese Verbindungen als „super-carbenoidal“ zu bezeichnen. Außer den zahlreichen 16-Elektronen-Spezies mit einem unbesetzten Valenzorbital gibt es seine Reihe von 14-Elektronen-Verbindungen, darunter auch überraschend stabile und sogar käufliche wie $[\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2]$. Im oxidativen Additionsschritt (Schema 3) muss Pd nicht nur wie ein Singulettcarben wirken, um π -Komplexe für die Bindung zu bilden, es muss auch mit der nahen C-X-Bindung unter Retention oder Inversion – vermutlich konzertiert – wechselwirken, wofür die σ -Bindungsvariante der synergistischen Bindung in Frage kommen kann (Schema 4). Für solche Prozesse mit niedrigen Aktivierungsschwellen könnte eine „wirksame“ 14-Elektronen-Spezies wirklich wünschenswert sein. Auch wenn der Transmetallierungsschritt in Schema 3 ganz und gar nicht auf Übergangsmetalle beschränkt ist, muss sich der reduktive Eliminierungsschritt, für den eine konzertierte Umkehr der oben besprochenen oxidativen Addition eine vernünftige und brauchbare Arbeitshypothese ist, wieder auf die „super-carbenoidal“ Übergangsmetalle stützen, damit der Redox-Katalyzyklus beendet ist. Natürlich sind viele Varianten des in Schema 3 gezeigten Mechanismus denkbar, und sie können bei der Betrachtung bestimmter Details hilfreich sein.

Alkensynthesen durch Alkin-Elementometallierung/ Pd-katalysierte Kreuzkupplung Historischer Überblick über Alkensynthesen

Vor der Einführung der Pd-katalysierten Alkenylierung^[15,45] und Alkinylierung^[35] in den 1970er Jahren wurden regio- und stereodefinierte Alkene hauptsächlich durch folgende Methoden synthetisiert: a) durch Carbonylolefinierung über Additions-Eliminierungs-Prozesse, z.B. durch die Wittig-Reaktion^[46] und ihre Varianten wie die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion^[47] und ihre späteren Modifizierungen, darunter die Z-selektiven Still-Gennari^[48] und Ando-Varianten;^[49] b) durch Peterson-Olefinition^[50] und ihre Varianten, darunter die Corey-Schlessinger-Mills-Syn-

these von Methacrylaldehyd;^[51] c) durch Julia-^[52] und ähnliche Olefinierungsreaktionen. Auch heute bilden viele dieser Reaktionen die Hauptstütze der Alkensynthese. Im Hinblick auf die Synthese von Alkenen nach den γ (es)²-Kriterien waren diese konventionellen Methoden aber mit verschiedenen entmutigenden Einschränkungen verbunden, die zu bewältigen waren. Mit Ausnahme der Methoden zur Alkinaddition, von denen viele hoch stereoselektiv ($\geq 98\%$) sind, verlaufen die meisten häufig verwendeten konventionellen Methoden, darunter alle genannten Olefinierungsreaktionen, unter β -Eliminierung, die grundsätzlich keine hohe Stereoselektivität ($\geq 98\%$) aufweist und oft auch regiochemisch unberechenbar abläuft.

Wie bereits erwähnt, nimmt man an, dass die Pd-katalysierte Alkenylierung im Allgemeinen über eine reduktive Eliminierung verläuft, auch wenn bekannt ist, dass einige Reaktionen, an denen relativ unpolare C-M-Bindungen wie C-B, C-Si und C-Sn beteiligt sind, zumindest teilweise über eine Carbometallierung/ β -Eliminierung verlaufen. Im Gegensatz zur β -Eliminierung kann die reduktive Eliminierung, die überwiegend ein σ -Bindungsprozess ist, in den meisten Fällen unter vollständiger Retention aller Alkenyl-Strukturmerkmale erfolgen. Zudem wird der Anwendungsbereich der Pd-katalysierten Alkenylierung im Grunde nur durch die Verfügbarkeit der benötigten Alkenylvorstufen R^1M oder R^2X begrenzt, für deren Herstellung ein breites Spektrum von bekannten und noch zu entwickelnden Methoden infrage kommt. Wie eingehend besprochen wurde, lieferten viele Pd-katalysierte Alkenylierungsreaktionen sehr positive Ergebnisse gemessen an den γ (es)²-Kriterien. Demnach hat sich die Pd-katalysierte Alkenylierung seit Mitte der 1970er Jahre wohl zu der am breitesten anwendbaren und selektivsten ($\geq 98\%$) Methode bisher bekannter Alkensynthesen entwickelt.

An dieser Stelle ist es hilfreich und wichtig, die Alkenylgruppen R^1 und/oder R^2 in R^1M und/oder R^2X in zehn Strukturtypen zu unterteilen (Tabelle 4). Da wir uns vor allem für Reaktionen interessieren, in denen regio- und stereochemische Faktoren entscheidende Bedeutung haben, werden Alkenylgruppen der Typen I und II bewusst nicht diskutiert.

Elementometallierung

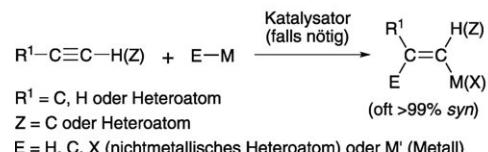
Die Addition von Element-Metall-Bindungen ($E-M$; wobei E für H, C, ein Heteroatom (X) oder ein Metall (M') steht) an Alkine und Alkene wird allgemein als „Elementometallierung“ bezeichnet. Solange M koordinativ ungesättigt ist und ein oder mehrere unbesetzte Valenzorbitale bietet, ist eine *syn*-Elementometallierung prinzipiell leicht möglich. Das lässt sich aus den in Schema 5 für die Hydrometallierung, die Carbometallierung, die „Heterometallierung“ und die Metallometallierung gezeigten Bindungsschemata schließen, bei denen die bindenden und antibindenden Orbitale einer $E-M$ -Bindung als HOMO-LUMO-Paar in Wechselwirkung mit einem π^*/π -Orbitalpaar von Alkinen und Alkenen treten. Da diese Reaktionen stöchiometrisch ablaufen, müssen die Metalle (M und M') einigermaßen preisgünstig sein. Neben diesem praktisch wichtigen Punkt gibt es chemische Faktoren, die die Wahl von M einschränken. So können die generell hohen Gitterenergien der Hydride und anderer Verbindun-

Tabelle 4: Einteilung und Definition von zehn Arten von Alkenylgruppen.

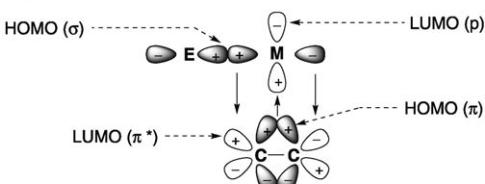
Typ	Alkenyl	Struktur	Regio-definiert?	Stereo-definiert?
I	Vinyl	$H_2C=CH-$	nein	nein
II	α -monosubstituiert	$H_2C=\overset{R}{C}-$	ja	nein
III	(E)- β -monosubstituiert	$\begin{array}{c} R \\ \\ H-C=C-H \end{array}$	ja	ja
IV	(Z)- β -monosubstituiert	$\begin{array}{c} H \\ \\ H-C=C-R \end{array}$	ja	ja
V	α,β - <i>cis</i> -disubstituiert	$\begin{array}{c} R^2 \\ \\ H-C=C-R^1 \\ \\ H \end{array}$	ja	ja
VI	α,β - <i>trans</i> -disubstituiert	$\begin{array}{c} H \\ \\ R^1-C=C-R^2 \\ \\ H \end{array}$	ja	ja
VII	(E)- β,β' -disubstituiert ^[a]	$\begin{array}{c} R^L \\ \\ R^S-C=C-H \end{array}$	ja	ja
VIII	(Z)- β,β' -disubstituiert ^[a]	$\begin{array}{c} R^S \\ \\ R^L-C=C-H \end{array}$	ja	ja
IX	(E)- α,β,β' -trisubstituiert ^[a]	$\begin{array}{c} R^L \\ \\ R^S-C=C-R^1 \\ \\ R^L \end{array}$	ja	ja
X	(Z)- α,β,β' -trisubstituiert ^[a]	$\begin{array}{c} R^S \\ \\ R^L-C=C-R^1 \\ \\ R^L \end{array}$	ja	ja

[a] R^L hat höhere Priorität als R^S entsprechend der Cahn-Ingold-Prelog-Regel.

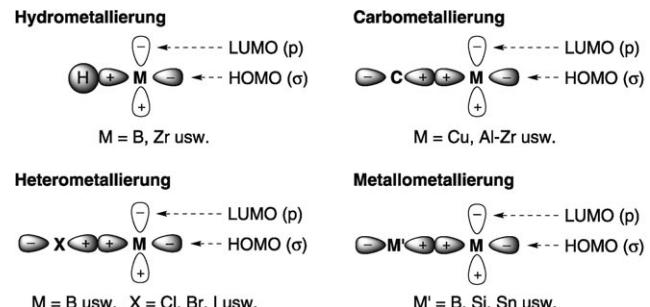
Plausibler konzertierter Mechanismus der *syn*-Elementometallierung:



Synergistisches HOMO-LUMO-Wechselwirkungsschema der Elementometallierung:



Strukturen verschiedener Addenden:



Schema 5.

gen EM von Alkali- und Erdalkalimetallen eine erfolgreiche Elementometallierung erschweren. Tatsächlich sind B und Al nahezu die beiden einzigen einigermaßen preisgünstigen und ungiftigen Hauptgruppenmetalle, die leichte und sehr gute unkatalysierte Elementometallierungsreaktionen eingehen können. Unter den d-Block-Übergangsmetallen sind Zr und Cu leicht an stöchiometrischen *syn*-Elementometallierungen beteiligt und damit eine gute Ergänzung zu B und Al. Aus Kostengründen sind auch Ti, Mn und Fe interessant, aber ihre Elementometallierungsreaktionen müssen noch genauer untersucht werden. Auch Übergangsmetall-katalysierte Elementometallierungsreaktionen von Si, Ge und Sn sind vielversprechend,^[53] aber ihre Einführung sollte durch objektive Gesamtvergleiche mit B, Al, Zr und Cu hinreichend begründet sein. Eine spezielle Diskussion der Metallometallierung von Alkinen ist an dieser Stelle nicht vorgesehen.

Besonders interessant ist, dass sich die vier genannten Metalle gegenseitig mehr ergänzen, als dass sie konkurrieren. Unter allen derzeit bekannten Hydrometallierungsreaktionen von Alkinen hat die Hydroborierung den breitesten Anwendungsbereich und die höchste Chemoselektivität im herkömmlichen Sinn (Tabelle 5). Bei Zr sind der Anwendungsbereich und die Chemoselektivität zwar etwas begrenzter, aber die Regioselektivität ist oft am höchsten. Noch wichtiger ist aber, dass seine Reaktivität in der anschließenden Pd-katalysierten Kreuzkupplung deutlich höher ist als die

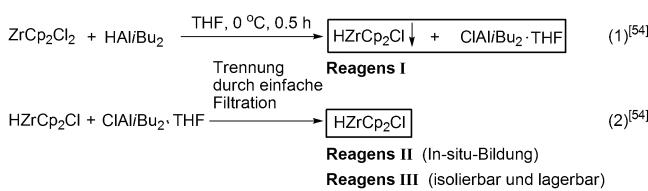
von B. Daher ist Zr für viele Reaktionen das Metall der Wahl. Insgesamt sind B und Zr die beiden besten Möglichkeiten für eine Hydrometallierung. Schwierigkeiten im Zusammenhang mit dem vergleichsweise teuren käuflichen $[\text{HZrCp}_2\text{Cl}]$ und seiner relativ kurzen Haltbarkeit wurden schließlich dadurch gelöst, dass eine einfach durchzuführende, ökonomische, glatt und mit guter Ausbeute verlaufende Synthese von $[\text{HZrCp}_2\text{Cl}]$ durch Umsetzung von $[\text{ZrCp}_2\text{Cl}_2]$ mit einem Äquivalent $i\text{Bu}_2\text{AlH}$ in THF entwickelt wurde (Schema 6).^[54]

Dagegen ist die direkte, unkatalysierte Vier-Zentren-Carboborierung noch weitgehend unbekannt. Das lässt sich vorerst auf die sehr kurze, sterisch gehinderte C-B-Bindung zurückführen. Derzeit scheinen Alkylkupferverbindungen^[57] die einzigen Organometalle zu sein, die mit Alkinen befriedigende unkatalysierte, stöchiometrische und kontrollierte einstufige Carbometallierungen eingehen. Trialkylaluminiumverbindungen reagieren zwar mit terminalen Alkinen bei erhöhter Temperatur, aber die Reaktion wird durch eine terminale Aluminierung erschwert.^[58] Für die wichtigste Reaktion, die Methylaluminierung von Alkinen, wurde das Problem mit der Entdeckung und Entwicklung der Zr-katalysierten Methylaluminierung von Alkinen mit Me_3Al (ZMA-Reaktion) beseitigt.^[20a, 59, 60] Ethyl- und höhere Alkylaluminiumverbindungen^[60, 61] sowie solche mit Allyl- und Benzylgruppen^[62] reagieren leicht, aber mit enttäuschend niedriger Regioselektivität, was vor allem auf die zwischen-

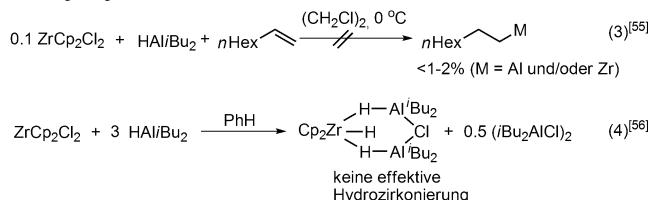
Tabelle 5: Heutiger Stand von Hydro-, Carbo- und Halometallierungsreaktionen mit B, Zr, Al und Cu.

syn-Elementometallierung	B	Zr	Al	Cu
<i>syn</i> -Hydrometallierung (Typen III–VI)	<ul style="list-style-type: none"> • Größte Anwendungsbreite. • Am verträglichsten mit Carbonyl- und anderen Gruppen. • Relativ langsame Pd-kat. Kreuzkupplung. • Anfällig für π-Addition/Elimin.: regio- und stereochemisch unselektiv. • Neuere Kreuzkupplungsprozeduren sind zunehmend effektiv. 	<ul style="list-style-type: none"> • Praktikable Anwendungsbreite. • Hoch regioselektiv mit $\text{R}^1\equiv\text{H}$, voll allem mit konjugierten terminalen Eninen und einigen internen Alkinen. • Sehr einfache Herstellung von $[\text{HZrCp}_2\text{Cl}]$. • Höchste Reaktivität der vier aufgeführten Metalle in der Pd-kat. Kreuzkupplung. 	<ul style="list-style-type: none"> • Stärker eingeschränkt als B oder Zr. • Abstraktion von Alkinyl-H- oder Halogenatomen ist problematisch. 	<ul style="list-style-type: none"> • Relativ wenig entwickelt
<i>syn</i> -Carbometallierung (Typen VII & VIII)	<ul style="list-style-type: none"> • unkatalysierte vierzentrige Carbaborierungen sind praktisch unbekannt. 	<ul style="list-style-type: none"> • Zr für sich neigt zur cyclischen Carbozirconierung, es ist aber ein gutes Metall als Katalysator für Carboaluminierungen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Zr-kat. Methylaluminierung (ZMA) ist sehr flexibel bezüglich R^1 in $\text{R}^1\equiv\text{H}$ und von hohem präparativem Wert. • Einige Benzyl-, Allyl- und höhere n-Alkylaluminiumverbindungen reagieren ebenfalls gut; die Selektivität ist aber problematisch. • >150 komplexe Naturstoffe wurden hergestellt. • Al in Kombination mit Zn ist in manchen Fällen sehr effektiv in der Pd-kat. Kreuzkupplung. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cuprierung primärer Alkylverb. • Alkenylderivate der Typen VII, VIII und IV sind zugänglich. • Methylcuprierung ist langsam. Stattdessen Verwendung von ZMA. • Kombination Cu-Zn ist sehr effektiv in der Pd-kat. Kreuzkupplung.
<i>syn</i> -Halometallierung (Typen VII & VIII)	<ul style="list-style-type: none"> • Leichte und breit anwendbare Bromborierung von Alkinen. • Breites Spektrum von Alkenylderivaten der Typen VII und VIII verfügbar. • Ausgehend von Ethin sind Alkenylderivate vom Typ III zugänglich. • Neuere Prozeduren für die Bromborierung und nachfolgende Pd-kat. Kreuzkupplung sind sehr vielversprechend (Schema 9). 	<ul style="list-style-type: none"> • Offenbar unbekannt. 	<ul style="list-style-type: none"> • Offenbar unbekannt. 	<ul style="list-style-type: none"> • Offenbar unbekannt.

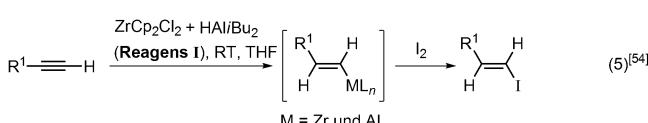
Negishi-Kupplung



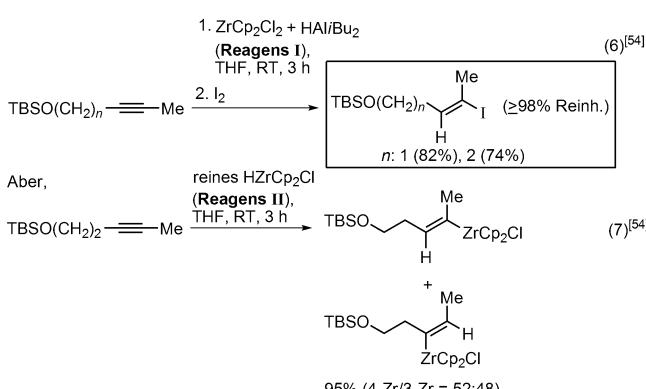
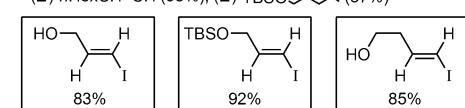
Vorherige Ergebnisse:



Hydrozirconierung–Iodolyse:



R: *n*Hex (91%), HOCH₂ (83%),^[a] TBSOCH₂ (92%), HO(CH₂)₂ (85%),^[a] TBSOCH(*n*Pr) (93%), TBSOCH₂CHMe (90%), PhMe₂Si (81%), (*E*)-*n*HexCH=CH (95%), (*E*)-TBSO  (87%)



[a] Zusätzliche Verwendung von 1 Äquiv. HAl/Bu_3 zur Metallierung der OH-Gruppe

Schema 6

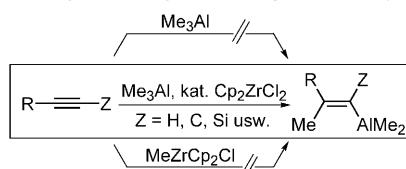
zeitliche cyclische Carbozirconierung zurückzuführen ist,^[61] die weiter verbessert werden muss.

Trotz dieser Einschränkungen hat sich die ZMA-Reaktion als äußerst nützlich erwiesen, weil sie besonders für Methyl-verzweigte *E*-trisubstituierte Alkene als einer weit verbreiteten Struktureinheit in vielen Isoprenoiden Bedeutung hat. Eingehenden mechanistischen Untersuchungen zu folge verläuft sie über eine Al-vermittelte *syn*-Carbozirconierung (Schema 7). Bei der Reaktion mit Alkinen muss die aktive Zr-Al-Spezies über ihre Wechselwirkung mit einem Alan als „superacides“ Methylzirconiumreagens wirken, d.h. durch das Prinzip „Zwei ist besser als eins“.^[63] Die so erhaltenen (*E*)- β,β -disubstituierten Alkenylaluminiumderivate (Typ VIII) können *in situ* in eine Vielzahl entsprechender trisubstituierter Alkene überführt werden (Schema 7).

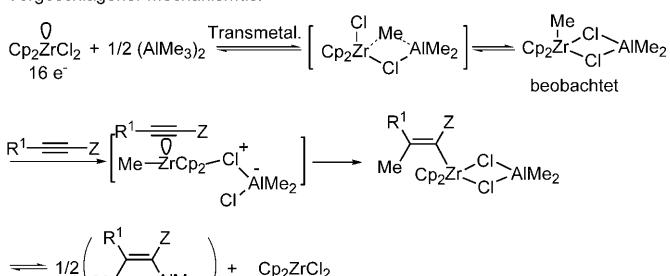
Für selektive Synthesen von (Z) - β,β -disubstituierten Typ-VIII-Alkenylderivaten sind die von Lappert^[64] Anfang der 1960er Jahre entdeckten und von Suzuki^[65] in den 1980er Jahren entwickelten Haloborierungsreaktionen von Alkinen besonders interessant. Vor allem die sequenzielle Bromborierung von Alkinen mit anschließender Negishi-Kupplung^[66] schien zunächst eine vielversprechende, breit anwendbare Methode für die Kopf-Schwanz-Verknüpfung verschiedener Arten trisubstituierter Alkene zu sein (Schema 8). In Wirklichkeit gab es jedoch eine Reihe von Einschränkungen, von denen die wichtigsten nachstehend genannt werden:

- 1) Bildung von (*E*)- β -Halogenethenylboranen durch praktisch vollständige Stereoisomerisierung;^[67]
 - 2) partielle Stereoisomerisierung ($\geq 10\%$) bei der wahrscheinlich wichtigsten Reaktion, der Haloborierung von Propin;^[68]
 - 3) konkurrierende und ausgedehnte β -Dehaloborierung unter Bildung der Ausgangsalkine, wenn 1-Alkine mit unge-

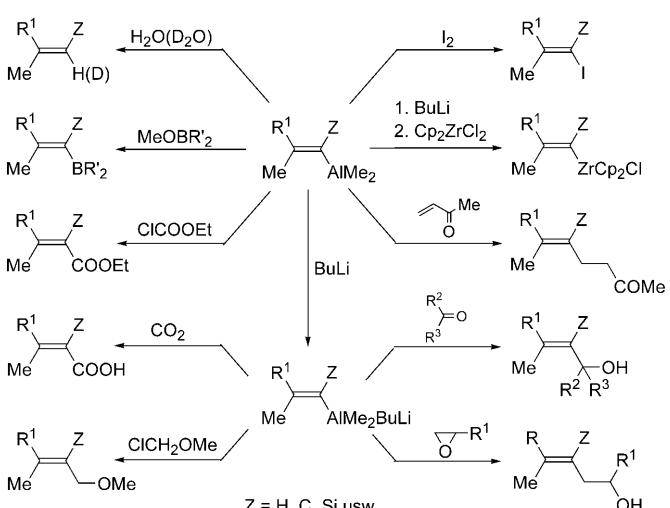
Zr-katalysierte Methylaluminierung von Alkinen (ZMA):^[59]



Vorgeschlagener Mechanismus:^[60]

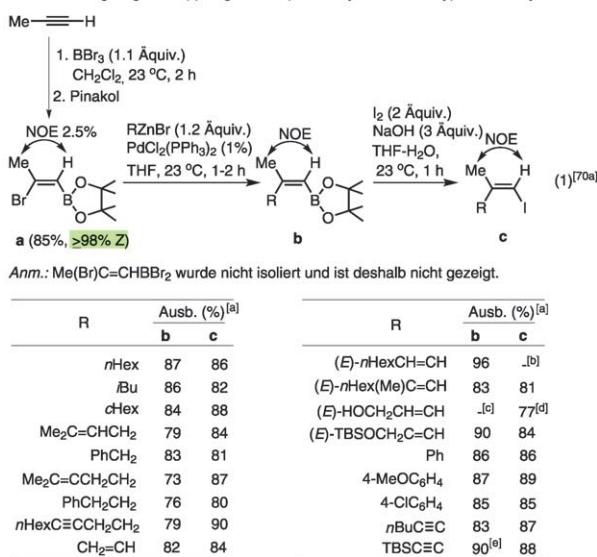


1128



Schema 7.

Bromborierung/Negishi-Kupplung von Propin zur Synthese von Typ-VIII-Alkenylderivaten:



Anm.: $\text{Me}(\text{Br})\text{C}=\text{CHBr}_2$ wurde nicht isoliert und ist deshalb nicht gezeigt.

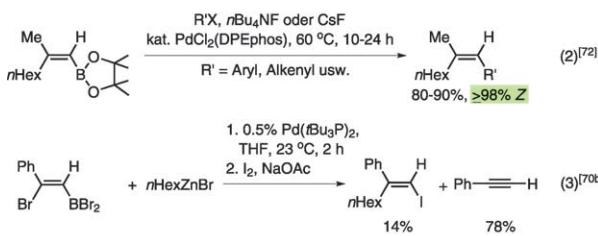
R	Ausb. (%) ^[a]		R	Ausb. (%) ^[a]	
	b	c		b	c
nHex	87	86	(E)-nHexCH=CH	96	<[b]
iBu	86	82	(E)-nHex(Me)C=CH	83	81
cHex	84	88	(E)-HOCH ₂ CH=CH	<[c]	77 ^[d]
Me ₂ C=CHCH ₂	79	84	(E)-TBSOCH ₂ C=CH	90	84
PhCH ₂	83	81	Ph	86	86
Me ₂ C=CCH ₂ CH ₂	73	87	4-MeOC ₆ H ₄	87	89
PhCH ₂ CH ₂	76	80	4-ClC ₆ H ₄	85	85
nHexC≡CCH ₂ CH ₂	79	90	nBuC≡C	83	87
CH ₂ =CH	82	84	TBSC≡C	90 ^[e]	88

[a] Ausbeuten von b und c bezogen auf a.

[c] Nicht isoliert.

[d] Nicht hergestellt.

[d] Bezogen auf MeCCH und HOCH₂CCH

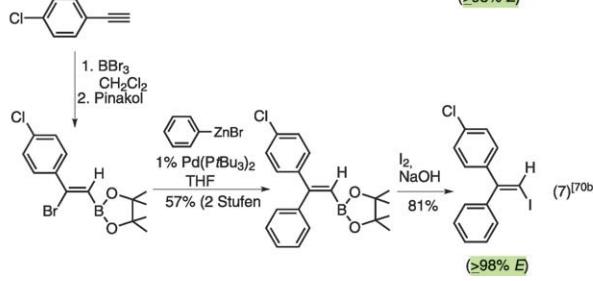
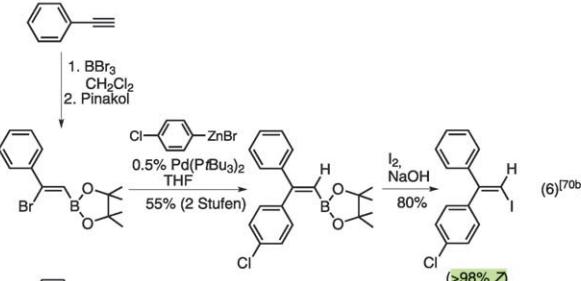
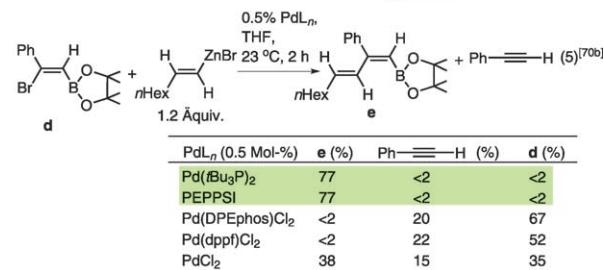
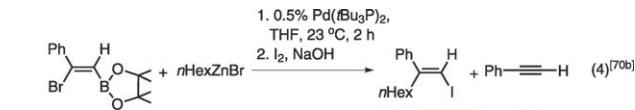


Schema 8.

sättigten Aryl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen eingesetzt wurden;

3) langsamer Verlauf der zweiten Pd-katalysierten Kreuzkupplungen unter den von Suzuki beschriebenen Reaktionsbedingungen.^[66] Diese Schwierigkeit ließ sich vermeiden, indem die zweite Negishi-Kupplung über $\text{B} \rightarrow \text{I}$ ^[69-71]- oder sogar $\text{B} \rightarrow \text{I} \rightarrow \text{Li}$ -Umwandlungen^[71] als bessere, wenn auch umständliche Alternativen erfolgte.

Zu Punkt (1) wurden zwar keine Untersuchungen durchgeführt, aber zur völligen Vermeidung des unter (2) beschriebene Problems (Gl. (1) in Schema 8)^[70a] wurden sehr gute Methoden entwickelt, die die Pd-katalysierte Kreuzkupplung im zweiten Schritt durch direkte Verwendung von Alkenylboran-Zwischenstufen^[72] erheblich verbesserten (Gl. (2) in Schema 8). Darüber hinaus ist die jüngste Entwicklung der bisher unbekannten sequenziellen Arylethinen-Bromborierung/Pd-katalysierten Kreuzkupplung^[71b] (Gleichungen (4)–(7) in Schema 8) ein wichtiger Schritt zur Einführung allgemein anwendbarer und guter Synthesemethoden für Alkene, die auf der Elementometallierung/Pd-katalysierten Kreuzkupplung beruhen. Die Umsetzung konjugierter Enine und Diine scheint derzeit aber noch schwieriger zu sein als die von Arylethinen und wird noch untersucht.

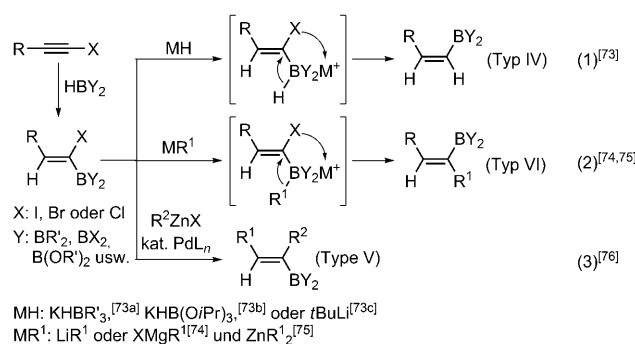


Selbst auf dem heutigen Stand bieten die in Tabelle 5 zusammengefassten Tandemreaktionen aus Elementometallierung und Pd-katalysierter Kreuzkupplung insgesamt die mit Abstand am breitesten anwendbaren und günstigsten Synthesen für verschiedene Arten acyclischer Alkene.

syn-Elementometallierung von Alkinen mit anschließender Stereo- und/oder Regioisomerisierung syn-Hydroborierung von 1-Halogen-1-alkinen

Bei der syn-Hydroborierung innerer Alkine besteht die Tendenz zur Bildung eines Gemisches aus zwei möglichen Regioisomeren. Wenn 1-Halogen-1-alkine als innere Alkine verwendet werden, verläuft die Reaktion mit nahezu 100% Regioselektivität, wobei Bor an das Halogen-substituierte Kohlenstoffatom gebunden wird. Die so erhaltenen (Z)- α -Halogenalkenylborane lassen sich in 1) (Z)-1-Alkenylborane (Typ IV),^[73] 2) (Z)- α, β -disubstituierte Alkenylborane (Typ V)^[76] und 3) (E)- α, β -disubstituierte Alkenylborane (Typ VI)^[74, 75] überführen (Schema 9).

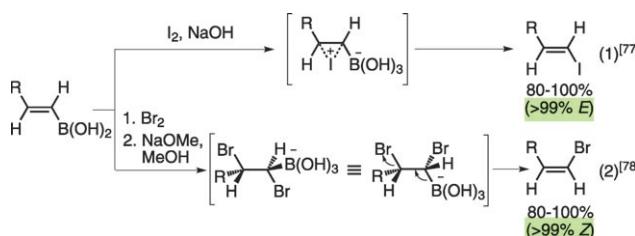
Negishi-Kupplung



Schema 9.

syn-Hydroborierung von 1-Alkinen mit anschließender Halogenolyse unter Retention oder Inversion

Die Hydroborierung von 1-Alkinen mit nachfolgender Iodolyse verläuft unter Retention zu > 99% reinen (E)-1-Iodalkenen (Typ III),^[77] dagegen liefert die entsprechende Bromolyse in Gegenwart von NaOMe in MeOH das stereo-invertierte Z-Isomer (Typ IV), ebenfalls in > 99% Reinheit (Schema 10).^[78]



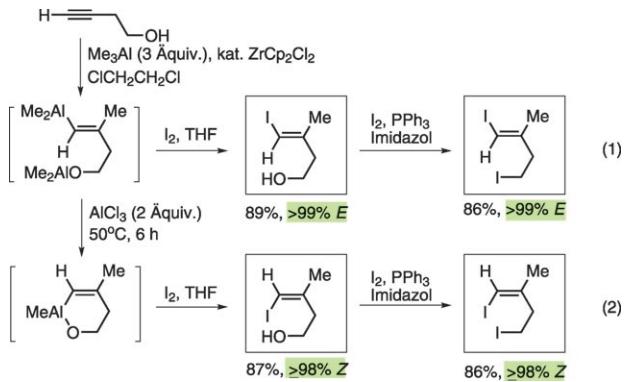
Schema 10.

syn-Zr-katalysierte Carboaluminierung (ZMA) von Alkinen mit benachbarter heterofunktioneller Gruppe und nachfolgende Stereoisomerisierung

Die ZMA-Reaktion von Homopropargylalkohol und anschließende mehrstündige Umsetzung mit $AlCl_3$ bei 50°C führt zum entsprechenden Z-Isomer.^[79,80] Dessen Mono- und Diiodderivate haben sich als nützliche Typ-VIII-Alkenylagentien für die Synthese zahlreicher Terpenoide mit Z-Alkeneinheit erwiesen (Schema 11).

Die magische Kraft der Übergangsmetalle: Gegenwart und Zukunft

Als „Bausatz“-Methode zur Synthese aller denkbaren Arten organischer Verbindungen entwickelte sich die Pd-katalysierte Kreuzkupplung zwischen R^1M ($M = Zn, Al, B, Zr$ usw.) und R^2X ($X = \text{Halogen}$ usw.) unter Bildung der organischen Produkte R^1-R^2 zu der Methode, die derzeit am breitesten anwendbar ist und gemessen an den y(es)²-Kriterien die besten Ergebnisse liefert. Ein Blick auf Tabelle 3 gibt vielleicht einen Eindruck davon, dass wir erst etwas mehr als die Hälfte unseres Bausatzes zusammen haben – und man



Schema 11.

kann behaupten, dass der Anwendungsbereich dieser R^1-R^2 -Kupplungen vor allem durch die Verfügbarkeit von R^1M und R^2X begrenzt ist. Eine der größten Herausforderungen bei organischen Synthesen ist es, nicht nur alle denkbaren Arten der Monoene in Tabelle 4 synthetisieren zu können, wofür verschiedene Elementometallierungen von Alkinen unverzichtbar sind (Schema 5–11 und Tabelle 5), sondern auch jede ihrer gewünschten Kombinationen, beispielsweise alle möglichen Arten von Di-, Tri- und höheren Oligoenen. Auch wenn an dieser Stelle nicht auf Einzelheiten eingegangen werden soll, so ist es uns kürzlich erfreulicherweise gelungen, mit verschiedenen Kombinationen aus Alkin-Elementometallierungen und Pd-katalysierten Alkenyl-Alkenyl-Kreuzkupplungen vier mögliche Arten konjugierter Diene und acht mögliche Arten konjugierter Triene zu synthetisieren, die mit hohen Gesamtausbeuten und $\geq 98\%$ Stereoselektivität über die Gesamtsynthesen, d.h. ohne die Bildung nachweisbarer Mengen von Stereoisomeren, erhalten wurden.^[37a]

Es gibt zwar noch einige ungelöste Probleme wie die Alkinyl-Alkinyl-Kreuzkupplung, die zur Bildung von Produktgemischen aller drei möglichen konjugierten Diine ($R^1C\equiv CC\equiv CR^2$, $R^1C\equiv CC\equiv CR^1$ und $R^2C\equiv CC\equiv CR^2$) neigt, aber im Allgemeinen verlaufen Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen zwischen zwei ungesättigten Kohlenstoffgruppen, d.h. Aryl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen, glatt (Tabelle 3). Sogar für Synthesen konjugierter Diine stehen indirekte, aber effiziente und selektive Methoden zur Verfügung.^[19b,81]

In Bezug auf die Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit Alkylmetallen und/oder Alkylektrophilen einschließlich der Allyl-, Benzyl- und PropargylDerivate und ihrer höheren Homologe ist aus Tabelle 3 leicht zu erkennen, dass die Umsetzung von Alkylektrophilen ohne benachbarte π -Bindungen erheblich schwieriger ist, auch wenn in den letzten Jahren einige bemerkenswerte Fortschritte erzielt wurden. Alkylmetalle und Alkylektrophile mit benachbarter π -Bindung haben dagegen ausreichend hohe Reaktivitäten, wie die Reaktionen allylischer Elektrophile verdeutlichen (Schema 4). Zweifellos verlangt dieses große Gebiet der Pd-katalysierten Kreuzkupplung, auf das fast 30 der 72 in Tabelle 3 aufgeführten Reaktionen entfallen, besondere Aufmerksamkeit. Da viele dieser Reaktionen noch weiter untersucht werden, sollte auf die folgenden aussichtsreichen

Möglichkeiten hingewiesen werden: 1) Die neun Kreuzkupplungen mit zwei Allyl-, Benzyl- und/oder Propargylderivaten als Kupplungspartnern sind bestensfalls problematisch, allerdings können die gewünschten Produkte nach den γ (es)²-Kriterien erhalten werden, indem die Position der C-C-Verknüpfung um eine Bindung verschoben wird (Tabelle 3).^[17,82,83] 2) Für Alkyl-Alkyl-Kupplungen ohne Beteiligung benachbarter π -Bindungen scheint die Reaktion von Alkyl-Grignard-Reagentien mit Alkylhalogeniden und verwandten Elektrophilen in Gegenwart von Li_2CuCl_4 oder anderen, ähnlichen Cu-Katalysatoren derzeit die beste Möglichkeit zu sein.^[25]

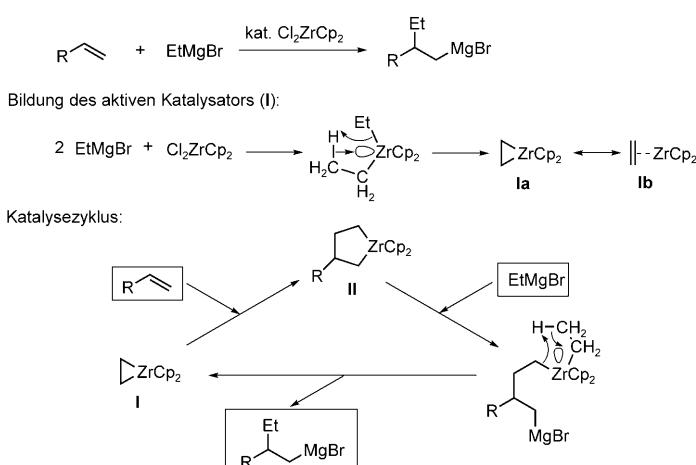
Zirconium-katalysierte asymmetrische Carboaluminierung von Alkenen (ZACA-Reaktion)

Als wir 1978 die Zr-katalysierte Carboaluminierung von Alkinen (ZMA) entdeckten (Schema 7),^[59] kam mir der Gedanke, den Anwendungsbereich dieser Reaktion auf die Alkenvariante für die asymmetrische C-C-Verknüpfung auszudehnen, was einer einstufigen Version der Ziegler-Natta-Alkenpolymerisation gleichkommen würde. Allerdings erwies sich diese scheinbar einfache Aufgabe als ziemlich schwierig, und es bedurfte – mit Unterbrechungen – in 17 Jahren mehrerer Versuche, die sich stark auf unsere anhaltenden systematischen Untersuchungen der Zirconocenchemie stützten, bis wir 1995 schließlich die nachstehend genauer beschriebene Zirconium-katalysierte asymmetrische Carboaluminierung von Alkenen (ZACA-Reaktion) entdeckten.^[84]

Historischer und mechanistischer Hintergrund der Carbometallierung von Alkenen und Alkinen mit Alkylzirconocenderivaten

Mechanistisch verläuft die Zr-katalysierte Methylaluminierung von Alkinen (ZMA-Reaktion) über die einstufige *syn*-Addition einer Me-Zr-Bindung an 1-Alkine im Anti-Markownikoff-Sinn und nachfolgende Zr-Al-Transmetallierung an der resultierenden Kohlenstoffgruppe.^[60] An dieser Reaktion ist die acyclische Carbometallierung einer „supersauren“^[63,85] ZrAl -Dimetallverbindung beteiligt (Schema 7).

Einige Jahre später berichteten Dzhemilev et al. über die scheinbar analoge Zr-katalysierte Carbomagnesierung von Alkenen mit EtMgBr (Schema 12).^[86] Es schien keine zwingenden Gründe für die Annahme zu geben, dass die Mechanismen dieser beiden sehr ähnlichen Reaktionen völlig verschieden sein könnten. Bei unseren systematischen Untersuchungen der Reaktionen von Zirconocenen^[87] konnten wir aber zufällig klären, dass die Dzhemilev-Ethylmagnesierung von Alkenen in Wirklichkeit über eine hoch komplizierte Reihe von Umwandlungen verläuft: 1) Bildung von $[\text{Et}_2\text{ZrCp}_2]$; 2) eine durch β -agostische Wechselwirkung induzierte, intramolekulare „Säure-Base-Wechselwirkung“ führt zur Bildung eines Zirconacyclopans (**Ia**), das auch als ein Zirconocen-Ethylen- π -Komplex (**Ib**) betrachtet werden kann; 3) durch cyclische Carbozirconierung eines



Schema 12. Mechanismus der cyclischen Carbozirconierung bei der Dzhemilev-Ethylmagnesierung.

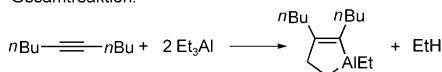
Alkens mit **I** entsteht normalerweise ein 3-substituiertes Zirconacyclopentan (**II**); 4) die nachfolgende Reaktion von **II** mit einem weiteren Molekül EtMgBr führt, durch β -agostische Wechselwirkung induziert, zu einer intramolekularen „Säure-Base-Wechselwirkung“, wodurch ein 2-Ethyl-1-alkylmagnesiumbromid unter Rückbildung des Ethylen-ZrCp₂- π -Komplexes (**I**) entsteht. Alle genannten Schritte wurden unabhängig und hinreichend nachgewiesen (Schema 12).^[87,88]

Wir glauben, dass die Entdeckung der Dzhemilev-Ethylmagnesierung und die Klärung ihres Mechanismus durch uns^[88] nicht nur die Existenz acyclischer und cyclischer Carbozirconierungsreaktionen eindeutig bewiesen hat, sondern uns auch bewusst gemacht hat, dass zwischen einigen scheinbar analogen Carbometallierungen von Zirconocenderivaten sehr genau unterschieden werden muss. Später überraschte uns auch die Existenz der dimetallischen (mit Zr und Al) cyclischen Carbozirconierung von Alkinen und Alkenen, die als Hybrid aus acyclischer und cyclischer Carbozirconierung betrachtet werden kann (Schema 13).^[61] Wir bemerkten auch die große Ähnlichkeit zwischen unserer dimetallischen (Zr,Al) cyclischen Carbozirconierungsreaktion und der entsprechenden Carbotitanierung von Alkenen mit einer Titan-Carben-Spezies, die als zweigliedriger, aus einer Ti,Al-Dimetallverbindung gebildeter Titanacyclus (Tebbe-Reagens) betrachtet werden kann.^[89]

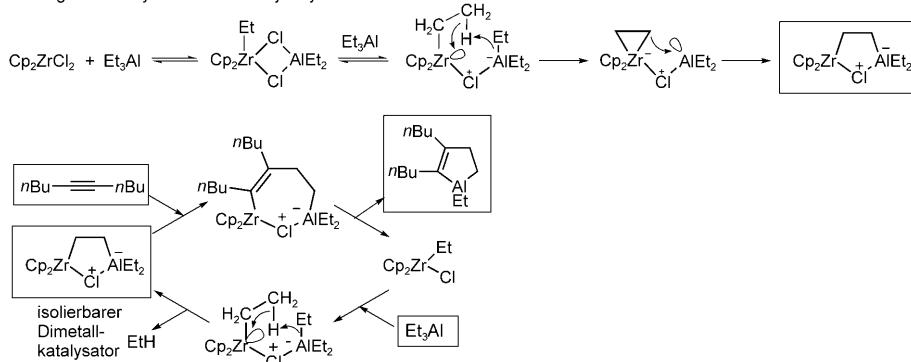
Ohne den Mechanismus eingehend zu diskutieren, kann die folgende kurze Zusammenfassung gegeben werden: 1) Die Bildung von Metallacyclen einschließlich der Metall-Carben-Komplexe (zweigliedrige Metallacyclen) tritt bei koordinativ ungesättigten organischen Übergangsmetallkomplexen sehr häufig auf, vor allem wenn koordinativ ungesättigte dialkylierte organische Übergangsmetallspezies entstehen, die leicht eine durch β - oder auch α -agostische Wechselwirkung induzierte Cyclisierung eingehen.^[90] 2) Die Tendenz zur Bildung der erforderlichen „koordinativ ungesättigten Dialkylübergangsmetall-Spezies“ beruht auf einem empfindlichen Gleichgewicht zwischen dem Alkylierungsvermögen der Alkylmetallreagentien, z.B. $\text{RLi} > \text{RMgX} > \text{RAIX}_2$, und ihrer Fähigkeit, die Bildung koordinativ gesättigter „at-Komplexe“ zu vermeiden. Beispielsweise wird

Negishi-Kupplung

Gesamtreaktion:



Bildung des Katalysators und Katalysezyklus:

Schema 13. Mechanismus der dimetallischen cyclischen Carboaluminierung.^[61]

[ZrCp₂Cl₂] durch Trialkylalane wie Et₃Al nicht zu [Et₂ZrCp₂] dialkyliert, Grignard-Reagentien wie EtMgBr dialkylieren es dagegen sehr leicht zu einem 16-e⁻-[Et₂ZrCp₂]. Eine Triethylierung findet zwar statt, ist aber leicht reversibel. Aus diesen Gründen gehören Alkylmagnesiumderivate zu den besten Reagentien für die Umwandlung von [ZrCp₂Cl₂] in Zirconacyclen. 3) Auch mit Alkylalanan lassen sich noch Zirconacyclen über die oben besprochene „dimetallische intramolekulare Säure-Base-Wechselwirkung“ erhalten.

Katalytische asymmetrische Carbometallierung von Alkenen durch Dzhemilev-Ethylmagnesierung

Die erste katalytische und hoch enantioselektive Alken-carbometallierung mit Zirconocenderivaten wurde 1993 von Hoveyda et al. beschrieben.^[91] Durch Anwendung der Dzhemilev-Ethylmagnesierung von Allylethern und Allylaminen wurden sehr gute Ergebnisse erhalten (Schema 14). Auch später wurde über ähnliche Entwicklungen berichtet.^[92]

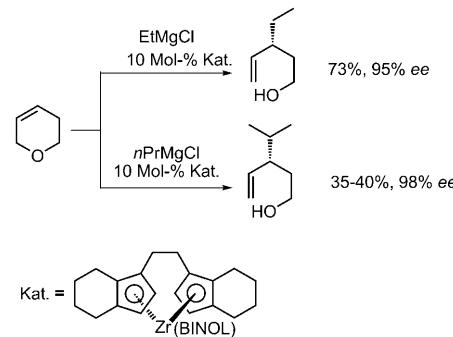
Auch wenn die Enantioselektivität bei einigen Reaktionen beeindruckend hoch war, sollten einige wichtige Einschränkungen erwähnt werden. Wie die mechanistischen Einzelheiten der oben diskutierten Dzhemilev-Carbomagnesierung erwarten lassen, ist die Einführung der außerordentlich wichtigen Methylgruppe nicht einfach möglich. Während die Einführung der Ethylgruppe zufriedenstellend verläuft, geht die Einführung der *n*-Propyl- und längerer Alkylgruppen mit Regiosomerenbildung einher und führt zur Bildung uninteressanter Produktgemische.^[91-93] Daher erforderte vor allem die besonders erwünschte enantioselektive Methylmetallierung andere Reaktionen ohne Zirconacyclen.

In der Zwischenzeit scheiterten unsere Bemühungen, dieses Ziel zu erreichen, kläglich. Hierbei stellten wir zunächst fest, dass bei allen unseren vor-

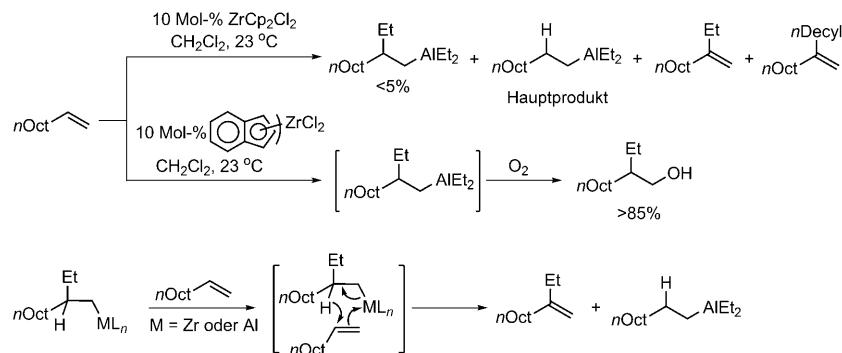
läufigen Untersuchungen, die negative Ergebnisse lieferten, die Stammverbindung [ZrCp₂Cl₂] eingesetzt wurde. Um das Problem anzugehen, nahmen wir uns zwei Projekte vor: 1) die detaillierte Untersuchung die Reaktion von 1-Decen mit 10 Mol-% [ZrCp₂Cl₂] in CH₂Cl₂ und 2) die Suche nach angemessenen Methoden ausgehend von Punkt (1). Diese Studien führten sehr schnell zu einigen äußerst nützlichen Ergebnissen (Schema 15). Mit [(Me₃C₅)₂ZrCl₂] erfolgte unter den gleichen Bedingungen keine Reaktion.^[84] Zur Realisierung unseres Ziels waren offenbar Zirconocenderivate erforderlich, deren Liganden zwar hinreichend, aber nicht übermäßig

sperrig sind, sodass unerwünschte Nebenreaktionen, vor allem die Hydrometallierung mit β-H-Transfer, unterdrückt und die gewünschte Carbometallierung vermittelt werden.

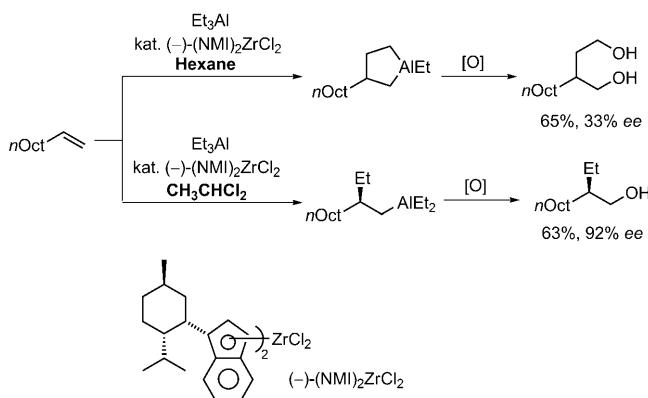
Eine weitere Schwierigkeit, der wir uns kurzzeitig gegenüber sahen, was die anfangs unerwartete Al₂Zr-vermittelte cyclische Carbometallierung von Alkenen. Vor 1995 hatten wir geglaubt, dass die Dialkylierung von Zirconocen-



Schema 14. Katalytische asymmetrische Carbometallierung/Elminierung von Allylethern mit Ethylmagnesium- und chiralen Zirconocenderivaten.

Schema 15. Reaktion von 1-Decen mit Et₃Al in Gegenwart verschiedener Zirconocenderivate.

derivaten zwingend erforderlich sei, damit die Bildung von Zirconacyclopropanen über eine durch β -agostische Wechselwirkung induzierte Cyclisierung erfolgt. Es überraschte uns daher, dass die Reaktion von 1-Decen mit Et_3Al in Gegenwart von $[(\text{NMI})_2\text{ZrCl}_2]$ ^[94a] (NMI = Neomenthylindenyl) in Hexan unter cyclischer Carbometallierung verlief (Schema 16),^[84b] obwohl viel dafür sprach, dass Trialkylalane nicht zur Dialkylierung von Zirconocenderivaten führen. Dieses überraschende Ergebnis führte uns tatsächlich zur Klärung und Bestätigung des bereits erwähnten dimetallischen cyclischen Mechanismus für die Carbozirconierung von Alkinen



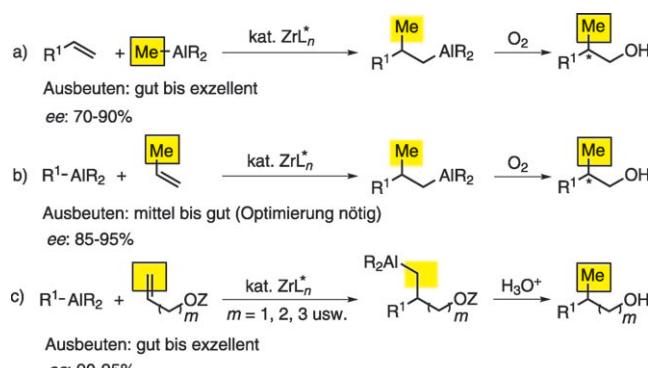
Schema 16. Merklicher Lösungsmitteleffekt bei der Reaktion von 1-Decen mit Et_3Al in Gegenwart von $[(\text{NMI})_2\text{ZrCl}_2]$.

(Schema 13).^[61] Glücklicherweise stellten wir bald fest, dass die Verwendung polarerer Solventien wie CH_2Cl_2 , CH_3CHCl_2 und $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ den unerwünschten cyclischen Carbometallierungsprozess fast vollständig unterdrückte und dadurch die Bildung der gewünschten Produkte unterstützte (Schema 16).^[84]

Bei unseren Untersuchungen hatten wir zunächst große Bedenken wegen einer dritten möglichen Nebenreaktion, der Zr-katalysierten Ziegler-Natta-Alkenpolymerisation.^[95] Dies erwies sich jedoch als unbegründet, was im Nachhinein nicht überraschend ist, wenn man berücksichtigt, dass 1) Alken/Alan-Verhältnisse von ungefähr 1:1 vorliegen und 2) hochwirksame Polymerisationsvermittler wie Methylaluminoxan (MAO) fehlen, die üblicherweise in großen Mengen relativ zu den Trialkylalananen erforderlich sind. Bei unserer ZACA-Reaktion ist die Verwendung von MAO oder anderen Promotoren nicht zwingend erforderlich und normalerweise nicht notwendig, auch wenn die Zugabe von einem Äquivalent Wasser oder weniger oder der entsprechenden Menge von zuvor hergestelltem MAO eine sonst langsame ZACA-Reaktion^[96] wie die von Styrolen erheblich beschleunigen kann.

Nachdem wir die drei wichtigsten Nachteile, nämlich 1) die cyclische Carbometallierung, 2) die Hydrometallierung mit H-Transfer und 3) die Ziegler-Natta-ähnliche Alkenpolymerisation kannten und sie umgehen konnten, bestand unsere Hauptaufgabe nun darin, einige angemessene chirale Zirconocenkatalysatoren zu finden. Diesbezüglich haben wir

bisher noch keine systematische Optimierung in Verbindung mit einem Katalysator-Design durchgeführt und stattdessen lediglich 12–15 bekannte chirale Zirconocenkomplexe geprüft. Dabei waren das häufig verwendete $[(\text{ebi})\text{ZrCl}_2]$ ^[94b] (ebi = Ethylenbis(indenyl)) und seine partiell hydrierten Derivate^[94c] in unseren Reaktionen weniger wirksam. Von den bisher untersuchten Katalysatoren war das von Erker et al. beschriebene $[(\text{NMI})_2\text{ZrCl}_2]$ ^[94a] am wirksamsten. Mit dem (*R*)- oder (*S*)-Isomer von käuflichem $[(\text{NMI})_2\text{ZrCl}_2]$ ^[94d] lieferten die drei komplementären Reaktionen in Schema 7 Enantiomerenüberschüsse von etwa 70–95 % *ee* und erfreuliche Produktausbeuten, aber es gibt zweifellos noch Verbesserungsmöglichkeiten (Schema 17).



Schema 17. Drei Methoden für die enantioselektive Synthese von Methyl-substituierten 1-Alkanolen.

Zusammenfassung der Entwicklung und Anwendung der ZACA-Reaktion und Schlussfolgerungen

Eine detaillierte Diskussion der Anwendungen der ZACA-Reaktion ist hier zwar nicht vorgesehen, aber die folgenden positiven Eigenschaften dieser neuen asymmetrischen C-C-Verknüpfung sollen erwähnt werden. Alle Originalarbeiten und einschlägigen Übersichten zur ZACA-Reaktion aus der Arbeitsgruppe des Autors sind in den Literaturzitaten genannt.^[63, 69, 75, 84, 87, 97–120]

1) Die ZACA-Reaktion ist eine neue und seltene katalytische asymmetrische C-C-Verknüpfungsreaktion terminaler Alkene und erfordert keine anderen funktionellen Gruppen, auch wenn verschiedene funktionelle Gruppen vorliegen können.

2) Es stehen einige oder vielleicht mehr alternative und sich gegenseitig ergänzende Methoden zur Wahl, die eine hoch flexible Syntheseplanung für chirale organische Verbindungen ermöglichen (Schema 17).^[98, 100]

3) In Fällen, in denen die ZACA-Produkte als 2-chirale verzweigte 1-Alkohole durch einfache Oxidation von Alananen, normalerweise mit O_2 , erhalten werden, bietet die Lipase-katalysierte Acetylierung mit anschließender einfacher Säulenchromatographie eine allgemein anwendbare und bequeme Reinigungsmethode, wobei der in der ZACA-Reaktion gebildete ausreichend hohe Enantiomerenüberschuss (70–95 %) der Rohprodukte genutzt wird.^[106]

Tabelle 6: Naturstoffe und verwandte Verbindungen von biologischem und medizinischem Interesse, die in der Arbeitsgruppe des Autors mithilfe der ZACA-Reaktion synthetisiert wurden.

Nr.	Verbindung (Jahr der Veröffentlichung)	Struktur	Art der Synthese
1	Vitamin E (2001 und 2002) ^[97,98]		Totalsynthese
2	Vitamin K (2001) ^[97,106]		Totalsynthese
3	Phytol (2001) ^[97]		Totalsynthese
4	Scyphostatin (2004 und 2010) ^[99,111]		Seitenkette ^[99] und Totalsynthese ^[111]
5	TMC-151A-F, Fragment C11–C20 (2004) ^[100]		Fragment C11–C20
6	Siphonarienal (2004) ^[101]		Totalsynthese
7	Siphonarienon (2004) ^[101]		Totalsynthese
8	Siphonarienolon (2004) ^[101]		Totalsynthese
9	(+)-Sambutoxin, Fragment C9–C18 (2004) ^[101]		Fragment C9–C18
10	6,7-Dehydrostipiamid (2004) ^[102]		Totalsynthese
11	Ionomycin, Fragment C1–C10 (2005) ^[103]		Fragment C1–C10
12	Borrelidin, Fragment C3–C11 (2005) ^[103]		Fragment C3–C11
13	Bürzeldrüsenwachs der Graugans, <i>Anser anser</i> (2006) ^[104]		Totalsynthese
14	Doliculid, Fragment C1–C9 (2006) ^[104]		Fragment C1–C9
15	(+)-Stellattamid A (2007) ^[106]		Seitenkette

Tabelle 6: (Fortsetzung)

Nr.	Verbindung (Jahr der Veröffentlichung)	Struktur	Art der Synthese
16	(+)-Stellattamid B (2007) ^[106]		Seitenkette C5–C11
17	(-)-Spongidepsin (2007) ^[107]		Totalsynthese
18	(+)-Discodermolid (2007) ^[75]		Fragment C11–C17
19	(-)-Callystatin A (2007) ^[75]		Fragment C1–C11
20	Archazolide A und B (2007) ^[75] A: R = Me, B: R = H		Fragment C7–C15
21	Nafuredin (2008) ^[108]		Fragment C9–C18 (formale Totalsynthese)
22	Milbemycin β_3 (2008) ^[108]		Fragment C1–C13
23	Bafilomycin A ₁ (2008) ^[108]		Fragment C1–C11
24	Fluvirucin A ₁ (2008) ^[109]		Totalsynthese
25	4,6,8,10,16,18-Hexamethyldocosan (2008) ^[110]		Totalsynthese

Tabelle 6: (Fortsetzung)

Nr. Verbindung (Jahr der Veröffentlichung)	Struktur	Art der Synthese
26 Pheromon der Gelbflechte (2008) ^[69]		Totalsynthese

4) In schwierigeren Fällen können zuerst proximal (γ oder δ) heterofunktionelle und daher leicht zu reinigende 2-chirale 1-Alkohole hergestellt, gereinigt und danach weiter umgesetzt werden.^[120]

5) Bei Synthesen von Verbindungen mit zwei oder mehr Chiralitätszentren wirkt das Prinzip der statistischen Enantiomerenverstärkung. Beispielsweise lässt sich bei den Synthesen von Desoxypolypropionaten die Homologisierung um eine 1,2-Propyliden-Einheit als Eintopfreaktion durch sequentielle ZACA-Reaktion und Pd-katalysierte Vinylierung durchführen.^[103] Bei einer realistischen durchschnittlichen Enantioselektivität von 80 % ee lassen sich für di-, tri- und tetramere Desoxypolypropionate Enantiomerenüberschüsse von 98, 99.9 bzw. 99.99 % zuverlässig vorhersagen.^[99,100] Bei der Herstellung ultrareiner Desoxypolypropionate müssen nur noch die jeweils neu gebildeten 2,4-Dimethyl-1-hydroxybutyl-Einheiten einzeln durch gewöhnliche und sehr einfache Chromatographie gereinigt werden.^[99–101,103,104]

Wir glauben, dass die ZACA-Reaktion eine breit anwendbare, sehr effiziente und selektive Methode zur asymmetrischen C-C-Verknüpfung ist und ökonomisches Potenzial hat. Sie wird zwar heute in der organischen Synthese noch nicht allgemein genutzt, aber ihre Anwendung in der Naturstoffsynthese ist bekannt.^[96] Mittlerweile waren unsere Bemühungen, sie auf katalytische asymmetrische Synthesen von chiralen Naturstoffen anzuwenden, sehr erfreulich und erfolgreich. In diesem Aufsatz sind in Tabelle 6 nur die Namen und Strukturen von etwa einem Dutzend Naturstoffen und verwandten Verbindungen aufgeführt, deren Totalsynthese unter Verwendung der ZACA-Reaktion erfolgte. Es ist wirklich eine erfreuliche Feststellung, dass die Synergie von ZACA-Reaktion und Pd- oder Cu-katalysierter Kreuzkupplung in den meisten Fällen erhebliche Verbesserungen bezüglich Effizienz und Selektivität bietet, sodass deutlich höhere Gesamtausbeuten der reinen gewünschten Verbindungen als bei früheren Synthesen gleicher oder ähnlicher Spezies erhalten werden. In Verbindung mit verschiedenen flexiblen Möglichkeiten zur Reinigung optisch aktiver Produkte bis hin zur Ultrareinheit ($\geq 99\%$) ist ihre breite Anwendung in naher Zukunft zu erwarten.

Ausblick

Abgesehen von mechanistischen Einzelheiten können alle oben diskutierten, durch d-Block-Übergangsmetalle katalysierten Reaktionen als Zwei-Elektronen-Transferprozesse angesehen werden. Wenn wir durch d-Block-Übergangsmetalle katalysierte Umsetzungen auf photochemische und andere ähnliche Prozesse ausdehnen, würden sich ihre kata-

lytischen Wirkungen über Ein-Elektron-Transferprozesse wahrscheinlich als ähnlich wichtig erweisen. Bezogen auf die nichtbiologische Synthese scheint es noch ein weitgehend unerforschtes Gebiet mit riesigem Potenzial zu sein.

Allen meinen Mitarbeitern, deren Namen im Literaturteil genannt sind, bin ich zu tiefem Dank verpflichtet. Mein Dank gilt auch Dr. Guangwei Wang, Dr. Ching-Tien Lee, Dr. Shiqing Xu und Donna Bertram für ihre Unterstützung bei der Anfertigung des Manuskripts. Unsere in diesem Aufsatz diskutierten Forschungsarbeiten wurden durch die NSF, die NIH, die ACS-PRF, die Purdue University, die Syracuse University und eine Reihe von Organisationen der chemischen Industrie, darunter Albemarle, Aldrich, Boulder Scientific, Johnson-Matthey und Wako Chemical gefördert.

Eingegangen am 24. Februar 2011
Online veröffentlicht am 29. Juni 2011

Übersetzt von Dr. Kathrin-Maria Roy, Langenfeld

- [1] Alkylierung von Aryl- und Alkenylhalogeniden mit Alkyl-lithiumverbindungen durch schnellen Halogen-Lithium-Austausch: a) „Tetrahydrofuran-promoted aryl-alkyl coupling involving organolithium reagents“, R. E. Merrill, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3452–3453; b) „Simple route to mono-, di-, and tri-substituted allenic compounds“, G. Linstrumelle, D. Michelot, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 561–562.
- [2] Zusammenstellung von Negishi-, Suzuki- und Stille-Kupplungsreaktionen als den drei charakteristischen Pd-katalysierten Kreuzkupplungen: a) *The Merck Index, 13. Aufl.* (Hrsg.: M. J. O’Neal, A. Smith, P. E. Heckelman), Merck, Whitehouse Station, **2001**, ONR-73, ONR-100, ONR-102; b) L. Körti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, Burlington, **2005**, 758pp.
- [3] Frühe und neue Übersichten zur Negishi-Kupplung: a) „Palladium- or nickel-catalyzed cross-coupling. A new selective method for carbon-carbon bond formation“: E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340–348; b) „Transition metal-catalyzed organometallic reactions that have revolutionized organic synthesis“: E. Negishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233–257.
- [4] a) „Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds“: N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483; b) „Suzuki Coupling“: A. Suzuki, H. C. Brown, *Organic Syntheses via Boranes, Vol. 3*, Aldrich, Milwaukee, **2003**, S. 314; c) „A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides“: N. Miyaura, A. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440; d) „Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst“: N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866–867; e) „Stereoselective synthesis of conjugated 2,4-alkadienoates via the palladium-catalyzed cross-coupling of 1-

- alkenylboronates with 3-bromo-2-alkenoates“: T. Yanagi, T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 3892–3895.
- [5] Übersicht: a) „The Stille reaction“: V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *J. Org. React.* **1997**, *50*, 1–652; ein grundlegender Beitrag von Kosugi: b) „Reactions of allyltin compounds. III. Allylation of aromatic halides with allyltin compounds in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)“: M. Kosugi, K. Sasazawa, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1997**, 301–302; c) „Mechanism of reductive elimination. Reaction of alkylpalladium(II) complexes with tetraorganotin, organolithium, and Grignard reagents. Evidence for palladium(IV) intermediacy“: D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4981–4991; d) „Palladium-catalyzed coupling of tetraorganotin compounds with aryl and benzyl halides. Synthetic utility and mechanism“: D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992–4998.
- [6] a) „Vinylcopper derivatives. XIII. Synthesis of conjugated dienes of very high stereoisomeric purity“: N. Jabri, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 959–962; b) „Vinylcopper derivatives. An efficient synthesis of polysubstituted conjugated dienes“: N. Jabri, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1589–1592.
- [7] a) „Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of triorgano-indium compounds with vinyl and aryl triflates or iodides“: I. Pérez, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1267–1269; b) „Atom-efficient metal-catalyzed cross-coupling reaction of indium organometallics with organic electrophiles“: I. Pérez, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155–4160.
- [8] a) „Reaction of σ -vinylpalladium complexes with alkylolithiums. Stereospecific synthesis of olefins from vinyl halides and alkylolithiums“: M. Yamamura, I. Moritani, S. I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39–C42; b) „Stereoselective synthesis of alkenes and alkenyl sulfides from alkenyl halides using palladium and ruthenium catalysts“: S. I. Murahashi, M. Yamamura, K. I. Yanagisawa, N. Mita, K. Kondo, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2408–2417; c) „The cross-coupling of aryl halides with Grignard reagents catalyzed by iodo(phenyl)bis(triphenylphosphine)palladium(II)“: A. Sekiya, N. Ishikawa, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *118*, 349–354; d) „Reaction of various nucleophiles with organopalladium compounds“: J. F. Fauvarque, A. Jutand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, *765*–770; e) „Selective carbon–carbon bond formation via transition metal catalysis. A highly selective synthesis of unsymmetrical biaryls and diarylmethanes by the nickel- or palladium-catalyzed reaction of aryl- and benzylzinc derivatives with aryl halides“: E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823; f) „An efficient stereospecific synthesis of olefins by the palladium-catalyzed reaction of Grignard reagents with alkenyl iodides“: H. P. Dang, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 191–194; Übersicht über frühe Beiträge zur Pd-katalysierten Grignard-Kreuzkupplung: g) „Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of organic halides with Grignard reagents, organolithium compounds and heteroatom nucleophiles“: S. I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 27–33.
- [9] Siehe beispielsweise, „Highly chemo- and stereoselective Fe-catalyzed alkenylation of organomanganese reagents“: G. Cahiez, S. Marquis, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1773–1776.
- [10] Historischer Überblick über die Pd-katalysierte Kreuzkupplung von Organosilanen: a) „How I came across the silicon-based cross-coupling reaction“: T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 58–61; Übersicht über neuere Entwicklungen: b) „The interplay of invention, discovery, development, and application in organic synthetic methodology: A case study“: S. E. Denmark, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2915–2927.
- [11] a) „Selective carbon–carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes“: K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376; historische Anmerkung: b) „Discovery of the cross-coupling reaction between Grignard reagents and C(sp²) halides catalyzed by nickel-phosphine complexes“: K. Tamao, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 23–26; c) „Activation of Grignard reagents by transition-metal complexes. New and simple synthesis of trans-stilbenes and polyphenyls“: R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144.
- [12] a) „A highly stereoselective and general synthesis of conjugated *trans*, *trans*-dienes and *trans*-alkenyl ketones via hydroboration“: E. Negishi, T. Yoshida, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 606–607; b) „Stereoselective synthesis of conjugated *trans*-enynes readily convertible into conjugated *cis*, *trans*-dienes and its application to the synthesis of the pheromone bombykol“: E. Negishi, G. Lew, T. Yoshida, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 874–875; c) „A highly efficient chemo-, regio-, and stereoselective synthesis of (7*E*,9*E*)-dodecadien-1-yl acetate. A sex pheromone of *lobesia botrana*, via a functionalized organoborate“: E. Negishi, A. Abramovitch, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 411–414.
- [13] „Hydroboration. XI. The hydroboration of acetylenes—a convenient conversion of internal acetylenes into *cis*-olefins and of terminal acetylenes into aldehydes“: H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3834–3840.
- [14] a) „A convenient stereoselective synthesis of substituted alkenes via hydroboration-iodination of alkynes“: G. Zweifel, H. Arzoumanian, C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3652–3653; b) „Selective hydroboration of conjugated diynes with dialkylboranes. A convenient route to conjugated *cis*-enynes, α,β -acetylenic ketones, and *cis,cis*-dienes“: G. Zweifel, N. L. Polston, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4068–4071.
- [15] a) „Novel stereoselective alkenyl-aryl coupling via nickel-catalyzed reaction of alkenylalanes with aryl halides“: E. Negishi, S. Baba, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 596–597; b) „A novel stereospecific alkenyl-alkenyl cross-coupling of a palladium- or nickel-catalyzed reaction of alkenylalanes with alkenyl halides“: S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729–6731.
- [16] „Selective carbon–carbon formation via transition metal catalysis: Is nickel or palladium better than copper?“: E. Negishi in *Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry* (Hrsg.: J. H. Brewster), Plenum, New York, **1978**, S. 285–317. Siehe auch Lit. [3a].
- [17] a) „Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of homoallylic or homopropargylic organozincs with alkenyl halides as a new selective route to 1,5-dienes and 1,5-enynes“: E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298–3299; b) „A Pd-catalyzed stereospecific substitution reaction of homoallyl zincs with β -bromo-substituted α,β -unsaturated carbonyl derivatives as a novel route to butenoilides and related natural products of terpenoid origin. A highly selective synthesis of mokupalide“: M. Kobayashi, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5223–5225; c) „A versatile and selective route to di-functional trisubstituted (*E*)-alkene synthons via zirconium-catalyzed carboalumination of alkynes“: C. L. Rand, D. E. Van Horn, M. W. Moore, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4093–4096; d) „A regiospecific synthesis of carbosubstituted heteroaromatic derivatives via Pd-catalyzed cross-coupling“: E. Negishi, F. T. Luo, R. Frisbee, H. Matsushita, *Heterocycles* **1982**, *18*, 117–122; e) „A convenient synthesis of unsymmetrical bi-benzyls, homoallylarenes, and homopropargylarenes via palladium-catalyzed cross-coupling“: E. Negishi, H. Matsushita, M. Kobayashi, C. L. Rand, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3823–3824.

- [18] a) „Palladium-catalyzed stereo- and regiospecific coupling of allylic derivatives with alkenyl and arylmetals. A highly selective synthesis of 1,4-dienes“: H. Matsushita, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2882–2884; b) „Highly selected synthesis of allylated arenes and diarylmethanes via palladium-catalyzed cross-coupling involving benzylic derivatives“: E. Negishi, H. Matsushita, N. Okukado, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2715–2718; c) „Scope of the palladium-catalyzed coupling reaction of organometallics with allylic electrophiles. Effect of the leaving group“: E. Negishi, S. Chatterjee, H. Matsushita, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3737–3740; d) „Anti stereospecificity in the palladium-catalyzed reactions of alkenylalanes with allylic electrophiles and its mechanistic implication“: H. Matsushita, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 160–161; e) „Stereo- and regioselective routes to allylic silanes“: E. Negishi, F. T. Luo, C. L. Rand, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 27–30; f) „Palladium-catalyzed cyclization via intramolecular allylation of alkenylmetals“: S. Chatterjee, E. Negishi, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, C1–C4; g) „Palladium-catalyzed reaction of organometals with allylic acetals and orthoesters as conjugate addition equivalents“: S. Chatterjee, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3406–3408.
- [19] a) „Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of α -hetero-substituted alkenylmetals. A stereoselective route to hetero-substituted dienes suitable for the Diels–Alder reaction“: E. Negishi, F. T. Luo, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1560–1562; b) „A general method for the preparation of terminal and internal conjugated diynes via the palladium-catalyzed cross-coupling“: E. Negishi, N. Okukado, S. F. Lovich, F. T. Luo, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2629–2632.
- [20] „Palladium-catalyzed acylation of organozincs and other organometallics as a convenient route to ketones“: E. Negishi, V. Bagheri, S. Chatterjee, F. T. Luo, J. A. Miller, A. T. Stoll, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5181–5184.
- [21] a) „A highly regio- and stereospecific palladium-catalyzed allylation of enolates derived from ketones“: E. Negishi, H. Matsushita, S. Chatterjee, R. A. John, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3188–3190; b) „1,4- and 1,5-Diketones via palladium-catalyzed allylation of potassium enoxyborates“: E. Negishi, F. T. Luo, A. J. Pecora, A. Silveira, Jr., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2427–2430; c) „Palladium-catalyzed allylation of lithium 3-alkenyl-1-cyclopentenolates-triethylborane and its application to a selective synthesis of methyl (Z)-jasmonate“: F. T. Luo, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2177–2180; d) „A selective synthesis of 11-deoxyprostaglandin E₂ methyl ester and its 15-epimer“: F. T. Luo, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4762–4766.
- [22] Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen von Organoalkalimetallen: Lit. [8a, 8b, 8g] und a) „Palladium(II) catalyzed synthesis of aryl cyanides from aryl halides“: K. Takagi, T. Okamoto, Y. Sakakibara, S. Oka, *Chem. Lett.* **1973**, 471–474; b) „Synthesis of aryl- and vinyl-substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes“: L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253–257; c) „The palladium(0) catalyzed synthesis of vinylnitriles from vinyl halides“: K. Yamamura, S.-I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4429–4430.
- [23] Beispiele: a) „Bis(triphenylphosphine)palladium: Its generation, characterization, and reactions“: E. Negishi, T. Takahashi, K. Akiyoshi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1338–1339; b) „Inhibition of reductive elimination of diorganopalladium species by formation of tetraorganopalladates“: E. Negishi, K. Akiyoshi, T. Takahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 477–478; c) „Palladium-catalyzed or -promoted reductive carbon–carbon coupling. Effects of phosphines and carbon ligands“: E. Negishi, T. Takahashi, K. Akiyoshi, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 181–194.
- [24] „Functionalized organozinc compounds“: P. Knochel, H. Leuser, L.-Z. Gong, S. Perrone, F. F. Kneisel in *The Chemistry of Organozinc Compound*, (Hrsg.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, Chichester, **2006**, S. 287–393.
- [25] „Coupling of Grignard reagents with organic halides“: M. Tamura, J. Kochi, *Synthesis* **1971**, 303–305.
- [26] a) „Double and multiple catalysis in the cross-coupling reaction and its application to the stereo- and regioselective synthesis of trisubstituted olefins“: E. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. Van Horn, B. I. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254–2256; neuere Übersicht zu Pd- oder Ni-katalysierten Kreuzkupplungen mit Organozinkverbindungen: b) „Palladium- or nickel-catalyzed cross-coupling with organozincs and related organometals“: E. Negishi, Q. Hu, Z. Huang, G. Wang, N. Yin in *The Chemistry of Organozinc Compounds* (Hrsg.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, Chichester, **2006**, Kap. 11, S. 453–553.
- [27] „Selective carbon–carbon bond formation via transition metal catalysis. A novel approach to cross-coupling exemplified by the Ni-catalyzed reaction of alkenylzirconium derivatives with aryl halides“: E. Negishi, D. E. Van Horn, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168–3170.
- [28] a) „Vinylation of Grignard reagents. Catalysis by iron“: M. Tamura, J. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487–1489; b) „Iron-catalyzed cross-coupling reactions. Synthesis of arylethenes“: G. A. Molander, B. J. Rahn, D. C. Shubert, S. E. Bonde, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5449–5452; c) „Highly stereo- and chemoselective iron-catalyzed alkenylation of organomagnesium compounds“: G. Cahiez, H. Avedissian, *Synthesis* **1998**, 1199–1205; d) „Iron-catalyzed cross-coupling reactions“: A. Fürstner, A. Leitner, M. Mendez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856–13863.
- [29] a) „Possible intermediate in the tungsten-catalyzed olefin metathesis reaction“: R. H. Grubbs, T. K. Brunck, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2538–2540; b) „Pentamethyl complexes of niobium and tantalum“: R. R. Schrock, P. Meakin, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5288–5290. Neuere Übersichten: c) *Handbook of Metathesis* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, **2003**, S. 1234; d) „Recent developments in olefin cross-metathesis“: S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1944–1968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900–1923; e) „Olefin metathesis“: R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117–7140; f) „Metathesis reaction in total synthesis“: A. Dieters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199–2238; g) „Synthesis of oxygen- and nitrogen-containing heterocycles by ring-closing metathesis“: K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564–4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527; h) „Catalytic enantioselective olefin metathesis in natural product synthesis. Chiral metal-based complexes that deliver high enantioselectivity and more“: A. H. Hoveyda, S. J. Malcolmson, S. J. Meek, A. R. Zhugralin, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 38–49; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 34–44; i) „Ruthenium-based heterocyclic carbene-coordinated olefin metathesis catalysts“: G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787.
- [30] a) „Carbon–carbon bond formation through organometallic elimination reactions“: J. M. Brown, N. A. Cooley, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1031–1046; b) „Arylation of alkenyl bromides catalyzed by platinum complexes“: J. M. Brown, N. A. Cooley, D. W. Price, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 458–460.
- [31] „Palladium-catalyzed cross-coupling reactions with zinc, boron, and indium exhibiting high turnover numbers (TONs): Use of bidentate phosphines and other critical factors in achieving high TONs“: Z. Huang, M. Qian, D. T. Babinski, E. Negishi, *Organometallics* **2005**, *24*, 475–478.
- [32] E. Negishi, H. Rao, N. Truex, T. Tobrman, M. Qian, Z. Huang, J. Gao, T. Maishal, in Vorbereitung.

- [33] a) „Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides“: R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322; b) „Palladium-catalyzed vinylation of organic halides“: R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, *27*, 345–390; c) „Focus on catalyst development and ligand design“: I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov in *The Mizoroki-Heck Reaction* (Hrsg.: M. Oestreich), Wiley, Chichester, **2009**, Kap. 2, S. 51–132; d) „Highly stereospecific palladium-catalyzed vinylation of vinylic halides under solid-liquid phase transfer conditions“: T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667–2670; e) „Palladium-tetraphosphine complex catalysed Heck reaction of vinyl bromides with alkenes: A powerful access to conjugated dienes“: M. Lemhadri, A. Battace, F. Berthioli, T. Zair, H. Doucet, M. Santelli, *Synthesis* **2008**, 1142–1152. Anmerkung: Drei von mehr als 40 Beispielen haben TONs von 7000, 8100 und 9500 und damit die drei höchsten TONs in dieser Studie.
- [34] a) „Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic, and vinylic acetylene derivatives“ H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259–263; b) „Convenient synthesis of acetylenes. Catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromo alkenes, iodo arenes, and bromopyridines“: K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470; neuere Übersicht: c) „The Sonogashira reaction: A booming methodology in synthetic organic chemistry“: R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.
- [35] Detaillierte Übersicht zu diesem Aspekt: „Palladium-catalyzed alkynylation“: E. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979–2017.
- [36] M. Larhed, A. Hallberg in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, (Hrsg.: E. Negishi, A. de Meijere), Wiley-Interscience, New York, **2002**, S. 1133–1178.
- [37] a) „Highly selective synthesis of conjugated dienoic and trienoic esters via alkyne elementometalation–Pd-catalyzed cross-coupling“: G. Wang, S. Mohan, E. Negishi, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2011**, *108*, im Druckg.; b) Beispiele für die Retention der Konfiguration von (Z)-ICH=CHCO₂Me: „A convenient stereoselective synthesis of conjugated (2Z)-en-4-ynoic and (2Z, 4Z)- and (2Z, 4E)-dienoic acid derivatives from propiolic acid derivatives“: X. Lu, X. Huang, S. Ma, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2535–2538.
- [38] T. Hayashi, Kap. III 2.16, S. 791–806, in Lit. [45].
- [39] Übersichten: a) „Directed ortho metalation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics“: V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933; b) „The directed ortho metalation-cross-coupling symbiosis. Regioselective methodologies for biaryls and heterobiaryls. Deployment in aromatic and heteroaromatic natural product synthesis“: E. J.-G. Anctil, V. Snieckus, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 150–160.
- [40] „Highly Z-selective metathesis homocoupling of terminal olefins“: A. J. Jiang, Y. Zhao, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16630–16631.
- [41] „A reminiscence and a future prospect of transition metal-catalyzed cross-coupling processes“: A. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 5–10.
- [42] „Recognition of stereochemical paths by orbital interaction“: K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57–64.
- [43] a) „A review of the π -complex theory“: M. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C71–C79; b) „Olefin co-ordination compounds. Part III. Infra-red spectra and structure: Attempted preparation of acetylene complexes“: J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939–2947; c) „Directing effects in inorganic substitution reactions. Part I. A hypothesis to explain the *trans*-effect“: J. Chatt, L. A. Duncanson, L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc.* **1955**, 4456–4460.
- [44] a) „Stereochemistry of electrocyclic reactions“: R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395–397; b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie, Weinheim, **1970**, S. 177.
- [45] Übersicht: *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Negishi, A. de Meijere), Wiley-Interscience, New York, **2002**, Part III, S. 215–993, insbesondere Kap. III 2.6, S. 335–408; Kap. III 2.9, S. 551–589; Kap. III 2.11, S. 597–633; Kap. III 2.12, S. 635–655; Kap. III 2.14, S. 693–766; Kap. III 2.15, S. 767–789; Kap. III 2.17.1, S. 807–823; Kap. III 2.18, S. 863–942.
- [46] Umfassende Übersicht über die Wittig-Reaktion und verwandte Olefinierungen: „The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects“: B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
- [47] a) „Phosphorus organic compounds. XX. Phosphine oxides as reagents for olefin formation“: L. Horner, H. Hoffmann, J. H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505; b) „The utility of phosphonate carbanions in olefin synthesis“: W. S. Wadsworth, Jr., W. D. Emmons, *J. Am. Soc. Chem.* **1961**, *83*, 1733–1738.
- [48] Grundlegende Arbeit zur Still-Gennari-Olefinierung: „Direct synthesis of Z-unsaturated esters. A useful modification of the Horner–Emmons olefination“: W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405–4408.
- [49] „Practical synthesis of Z-unsaturated esters by using a new Horner–Emmons reagent, ethyl diphenylphosphonoacetate“: K. Ando, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4105–4108.
- [50] „Carbonyl olefination reaction using silyl-substituted organometallic compounds“: D. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780–784.
- [51] a) „A simple and highly effective route to α,β -unsaturated aldehydes“: E. J. Corey, D. Enders, M. G. Bock, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 7–10; b) „The vinylogation of aldehydes: An improved method for the preparation of alpha formylethylidene-triphenylphosphorane, and an improved alpha silyl imine reagent of propionaldehyde“: R. H. Schlessinger, M. A. Poss, S. Richardson, P. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2391–2394; c) „A highly selective method for the synthesis of (E)- α -methyl- α,β -unsaturated aldehydes“: R. Desmond, S. G. Mills, R. P. Volante, I. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3895–3898.
- [52] a) „Syntheses a l'aide de sulfones. Méthode de synthèse générale de doubles liaisons“: M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833–4836; b) „Scope and stereochemistry of an olefin synthesis from β -hydroxysulphones“: P. J. Kocienski, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 829–834.
- [53] a) Grundlegende Arbeit zur Übergangsmetall-katalysierten Hydrosilylierung von Alkinen: „The stereochemistry of the addition of silicochloroform to acetylenes. A comparison of catalyst systems“: R. A. Benkeser, M. L. Burrons, L. E. Nelson, J. V. Swisher, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4385–4389; b) Übersicht zur katalytischen Hydrosilylierung von Alkinen: „Chemistry of trichlorosilane-tertiary amine combinations“: R. A. Benkeser, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 94–100; c) neuere Übersicht mit einschlägigen Zitaten zur Übergangsmetall-katalysierten Hydrosilylierung, Stannylmetallierung und anderen: J. A. Marshall in *Organometallics in Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, Chichester, **2002**, Kap. II, S. 353–464.
- [54] „A convenient and genuine equivalent to HZrCp₂Cl generated in situ from ZrCp₂Cl₂-DiBAL-H“: Z. Huang, E. Negishi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675–3678.
- [55] „A novel zirconium-catalyzed hydroalumination of olefins“: E. Negishi, T. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1501–1504.

- [56] „Preparation of organoaluminum compounds by hydrozirconation-transmetalation“: D. B. Carr, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3521–3531.
- [57] a) „Synthese stereospécifique et réactivité d’organocuivreux vinyliques“: J. F. Normant, M. Bourgoin, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2583–2586; b) „Carbometallation (C-metallation) of alkynes: Stereospecific synthesis of alkenyl derivatives“: J. F. Normant, A. Alexakis, *Synthesis* **1981**, 841–870.
- [58] T. Mole, E. A. Jeffery, *Organometallic Compounds*, Elsevier, Amsterdam, **1972**, S. 465.
- [59] „Controlled carbometallation. the reaction of acetylenes with organoalane-zirconocene dichlorides complexes as a route to stereo- and regio-defined trisubstituted olefins“: D. E. Van Horn, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252–2254.
- [60] „Carbometallation reaction of alkynes with organoalane-zirconocene derivatives as a route to stereo- and regio-defined trisubstituted alkenes“: E. Negishi, D. E. Van Horn, T. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639–6647.
- [61] „Multiple mechanistic pathways for zirconium-catalyzed carboalumination of alkynes“: E. Negishi, D. Y. Kondakov, D. Choueiry, K. Kasai, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9577–9588.
- [62] „Zirconium-catalyzed allylalumination and benzylalumination of alkynes“: J. A. Miller, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5863–5866.
- [63] „Principle of activation of electrophiles by electrophiles through dimeric association - Two is better than one“: E. Negishi, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 411–420.
- [64] „Chloroboration and allied reactions of unsaturated compounds II. Haloboration and phenylboration of acetylenes; preparation of some alkynylboranes“: M. F. Lappert, B. Prokai, *J. Organomet. Chem.* **1964**, *1*, 384–400.
- [65] a) „Organic synthesis using haloboration reaction I. A simple and selective synthesis of 2-bromo- and 2-iodo-1-alkenes“: S. Hara, H. Dojo, S. Takinami, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 731–734; b) „Organic synthesis using haloboration reaction VIII. Stereo- and regioselective synthesis of (Z)-1,2-dihalo-1-alkenes“: S. Hara, T. Kato, H. Shimizu, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1065–1068.
- [66] „Organic synthesis using haloboration reactions. A formal carboboration reaction of 1-alkynes and its application to di- and trisubstituted alkene synthesis“: Y. Satoh, H. Serizawa, N. Miyaura, S. Hara, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1811–1814.
- [67] „(E)-(2-Bromoethenyl)dibromoborane. A new precursor for (E)-1,2-disubstituted ethenes“: S. Hyuga, Y. Chiba, N. Yamashina, S. Hara, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1987**, 1757–1760.
- [68] „A stereoselective synthesis of 3,3-disubstituted allylborane derivatives using haloboration reaction and their application to the diastereospecific synthesis of homoallylic alcohols having quaternary carbon“: M. Sato, Y. Yamamoto, S. Hara, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7071–7014.
- [69] „Efficient and stereoselective synthesis of yellow scale pheromone via alkyne haloboration, Zr-catalyzed asymmetric carboalumination of alkenes (ZACA Reaction), and Pd-catalyzed tandem Negishi coupling“: Z. Xu, E. Negishi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4311–4314.
- [70] a) „Highly regio- and stereoselective synthesis of Z-trisubstituted alkenes via propyne bromoboration and tandem Pd-catalyzed cross-coupling“: C. Wang, T. Tobrman, Z. Xu, E. Negishi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4092–4095; b) „Arylethyne bromoboration-Negishi coupling route to E- or Z-aryl-substituted trisubstituted alkenes of $\geq 98\%$ isomeric purity. New horizon in the highly selective synthesis of trisubstituted alkenes“: C. Wang, T. Tobrman, Z. Xu, E. Negishi, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 627–631.
- [71] „A convenient procedure for the synthesis of enyne-allenes“: a) K. K. Wang, Z. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1829–1832; b) „Cascade radical cyclizations via biradicals generated from (Z)-1,2,4-heptatrien-6-ynes“: K. K. Wang, Z. Wang, A. Tarli, P. Gannett, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10783–10791; c) „Synthesis and thermolysis of enediynyl ethyl ethers as precursors of enyne-ketenes“: A. Tarli, K. K. Wang, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8841–8847.
- [72] „Highly ($> 98\%$) selective trisubstituted alkene synthesis of wide applicability via fluoride-promoted Pd-catalyzed cross-coupling of alkenylboranes“: E. Negishi, T. Tobrman, H. Rao, S. Xu, C.-T. Lee, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 696–701.
- [73] a) „A convenient synthesis of cis-alkenylboranes and its application to the synthesis of disubstituted trans-alkenes and conjugated cis-enynes“: E. Negishi, R. M. Williams, G. Lew, T. Yoshida, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *92*, C4–C6; b) „Convenient procedure for the synthesis of (E)-1-bromo-1-alkenes and (Z)-1-iodo-1-alkenes“: H. C. Brown, V. Somayaji, *Synthesis* **1984**, 919–920; c) „An improved synthesis of cis-alkenylboranes“: J. B. Campbell, Jr., G. A. Molander, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *156*, 71–79.
- [74] „A general and stereospecific synthesis of trans-alkenes and regiospecific synthesis of ketones via stepwise hydroboration“: H. C. Brown, D. Basavaiah, S. U. Kulkarni, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3808–3810.
- [75] „Highly stereo- and regioselective synthesis of (Z)-trisubstituted alkenes via 1-bromo-1-alkyne hydroboration-migratory insertion-Zn-promoted iodinolysis and Pd-catalyzed organozinc cross-coupling“: Z. Huang, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14788–14792.
- [76] „Stereoselective synthesis of (Z)-(1-organo-1-alkenyl)boronic esters by the palladium-catalyzed cross-coupling reaction of (Z)-(1-iodo-1-alkenyl)boronic esters with organozinc reagents“: T. Moriya, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1993**, 1429–1432.
- [77] „Reaction of alkenylboronic acids with iodine under the influence of base. Simple procedure for the stereospecific conversion of terminal alkynes into trans-1-alkenyl iodides via hydroboration“: H. C. Brown, T. Hamaoka, N. Ravindran, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5786–5788.
- [78] „Stereospecific conversion of alkenylboronic acids into alkenyl bromides with inversion of configuration. Striking differences in the stereochemistry of the replacement of the boronic acid substituent by bromine and iodine and its significance in terms of the reaction mechanism“: H. C. Brown, T. Hamaoka, N. Ravindran, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6456–6457.
- [79] Zur anfänglichen thermischen Isomerisierung bei 150°C : „Anti-carbometallation of homopropargyl alcohols and their higher homologues via non-chelation-controlled syn-carbometallation and chelation-controlled isomerization“: S. Ma, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 784–785.
- [80] Zur AlCl_3 -katalysierten Methode: „ AlCl_3 -Promoted facile E-to-Z isomerization route to (Z)-2-methyl-1-buten-1,4-ylidene synthons for highly efficient and selective (Z)-isoprenoid synthesis“: G. Wang, E. Negishi, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1679–1682.
- [81] „A strictly “pair,-selective synthesis of conjugated diynes via Pd-catalyzed cross coupling of 1,3-diynylzincs: A superior alternative to the Cadiot-Chodkiewicz reaction“: E. Negishi, M. Hata, C. Xu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3687–3689.
- [82] „Zirconium-promoted bicyclization of enynes“: E. Negishi, S. J. Holmes, J. M. Tour, J. A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2568–2569.
- [83] „A novel, highly selective, and general methodology for the synthesis of 1,5-diene-containing oligoisoprenoids of all possible geometrical combinations exemplified by an iterative and

- convergent synthesis of coenzyme Q₁₀“: E. Negishi, S. Y. Liou, C. Xu, S. Huo, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 261–264.
- [84] a) „Zirconium-catalyzed enantioselective methylalumination of monosubstituted alkenes“: D. Y. Kondakov, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10771–10772; b) „Zirconium-catalyzed enantioselective alkylalumination of monosubstituted alkenes proceeding via noncyclic mechanism“: D. Y. Kondakov, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1577–1578.
- [85] „Superelectrophiles“: G. A. Olah, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 805–827; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 767–788.
- [86] „New reaction of α -olefins with diethylmagnesium catalyzed by biscyclopentadienylzirconium chloride“: U. M. Dzhemilev, O. S. Vostrikova, R. M. Sultanov, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1983**, 218–220.
- [87] „An odyssey from stoichiometric carbotitanation of alkynes to zirconium-catalyzed enantioselective carboalumination of alkenes“: Übersicht: E. Negishi, D. Y. Kondakov, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 417–426.
- [88] „Remarkably “pair,”-selective and regioselective carbon–carbon bond forming reaction of zirconacyclopentane derivatives with Grignard reagents“: T. Takahashi, T. Seki, Y. Nitto, M. Saburi, C. J. Rousset, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6266–6268.
- [89] „An investigation of the reaction of bis(cyclopentadienyl)titanium dichlorides with trimethylaluminum. Mechanism of an α -hydrogen abstraction reaction“: K. C. Ott, E. J. M. deBoer, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1984**, *3*, 223–230.
- [90] „C–C bond formation (part 1) by addition reactions: through carbometallation mediated by Group 4–7 metals“: Übersicht zu diesem Thema: E. Negishi, T. Novak in *Comprehensive Organometallic Chemistry III* (Hrsg.: I. Ojima), Elsevier, Oxford, **2007**, Kap. 10.06, S. 251–297.
- [91] a) „Zirconium-catalyzed asymmetric carbomagnesiation“: J. P. Morken, M. T. Didiuk, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6997–6998; b) „Enantio-, diastereo-, and regioselective zirconium-catalyzed carbomagnesiation of cyclic ethers with higher alkyls of magnesium. Utility in synthesis and mechanistic implications“: M. T. Didiuk, C. W. Johannes, J. P. Morken, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7097–7104.
- [92] a) „Catalytic asymmetric carbomagnesiation of unactivated alkenes. A new, effective, active, cheap and recoverable chiral zirconocene“: L. Bell, R. J. Whitby, R. V. H. Jones, M. C. H. Standen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7139–7142; b) „Synthesis of heterocycles using zirconium-catalyzed asymmetric diene cyclization“: Y. Yamamura, M. Hyakutake, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7615–7616.
- [93] „Novel head-to-tail alkyl-alkene or alkene-alkene coupling via zirconium-catalyzed reaction of alkylmagnesium derivatives with monosubstituted alkenes“: Zu einer Untersuchung der Zirconocen-katalysierten Carbomagnesierung von Alkenen mit längeren Alkylmagnesiumderivaten: C. J. Rousset, E. Negishi, N. Suzuki, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1965–1968.
- [94] a) „The role of torsional isomers of planarly chiral nonbridged bis(indenyl)metal type complexes in stereoselective propene polymerization“: G. Erker, M. Aulbach, M. Knickmeier, D. Wingermuhle, C. Krüger, M. Nolte, S. Werner, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4590–4601; b) „ansa-Metallocene derivatives. IV. Synthesis and molecular structures of chiral ansa-titanocene derivatives with bridged tetrahydroindenyl ligands“: F. R. W. P. Wild, L. Zsolnai, G. Huttner, H. H. Brintzinger, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *232*, 233–247; c) „ansa-Metallocene derivatives. VII. Synthesis and crystal structure of a chiral ansa-zirconocene derivative with ethylene-bridged tetrahydroindenyl ligands“: F. R. W. P. Wild, M. Wasiucionek, G. Huttner, H. H. Brintzinger, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *288*, 63–67; d) Erhältlich bei Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI.
- [95] Neuere Übersicht: „Effect of the nature of Metallocene complexes of Group IV metals on their performance in catalytic ethylene and propylene polymerization“: H. G. Alt, A. Koppl, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1205–1222.
- [96] a) „Water/MAO acceleration of the zirconocene-catalyzed asymmetric methylalumination of α -olefins“: P. Wipf, S. Ribe, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1713–1716; b) „Optical rotation computation, total synthesis, and stereochemistry assignment of the marine natural product Pitiamide A“: S. Ribe, R. K. Kondu, D. N. Beratan, P. Wipf, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4608–4617.
- [97] „A convenient and asymmetric protocol for the synthesis of natural products containing chiral alkyl chains via Zr-catalyzed asymmetric carboalumination of alkenes. Syntheses of phytol and vitamins E and K“: S. Huo, E. Negishi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3253–3256.
- [98] „A new protocol for the enantioselective synthesis of methyl-substituted chiral alkanols and their derivatives via hydroalumination-zirconium catalyzed alkylalumination tandem process“: S. Huo, J. Shi, E. Negishi, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2245–2247; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2141–2143.
- [99] „An efficient and general method for the synthesis of α,ω -di-functional reduced polypropionates by Zr-catalyzed asymmetric carboalumination: synthesis of the scyphostatin sidechain“: Z. Tan, E. Negishi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2971–2974; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2911–2914.
- [100] „A new, efficient, and general route to reduced polypropionates via Zr-catalyzed asymmetric C–C Bond formation“: E. Negishi, Z. Tan, B. Liang, T. Novak, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5782–5787.
- [101] „Efficient and selective synthesis of siphonarienolone and related reduced polypropionates via Zr-catalyzed asymmetric carboalumination“: M. Magnin-Lachaux, Z. Tan, B. Liang, E. Negishi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1425–1427.
- [102] „Efficient and selective synthesis of 6,7-dehydrostipiamide via Zr-catalyzed asymmetric carboalumination and Pd-catalyzed cross-coupling of organozincs“: X. Zeng, F. Zeng, E. Negishi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3245–3248.
- [103] „All-catalytic, efficient, and asymmetric synthesis of α,ω -di-heterofunctional reduced polypropionates via “one-pot,” Zr-catalyzed asymmetric carboalumination-Pd-catalyzed cross-coupling tandem process“: T. Novak, Z. Tan, B. Liang, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2838–2839.
- [104] „Catalytic, efficient, and *syn*-selective construction of deoxy-polypropionates and other chiral compounds via Zr-catalyzed asymmetric carboalumination of allyl Alcohol“: B. Liang, T. Novak, Z. Tan, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2770–2771.
- [105] „Zirconium-catalyzed asymmetric carboalumination (ZACA Reaction) of 1,4-dienes“: Z. Tan, B. Liang, S. Huo, J. Shi, E. Negishi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 512–515.
- [106] „Zirconium-catalyzed carboalumination of alkenes: ZACA-lipase-catalyzed acetylation synergy“: Z. Huang, Z. Tan, T. Novak, G. Zhu, E. Negishi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 539–545.
- [107] „Fully reagent-controlled asymmetric synthesis of (–)-spongidespsin via the Zr-catalyzed asymmetric carboalumination of alkenes (ZACA Reaction)“: G. Zhu, E. Negishi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2771–2774.
- [108] „1,4-Pentenynes as a five-carbon synthon for efficient and selective syntheses of natural products containing 2,4-dimethyl-1-penten-1,5-ylidene and related moieties via Zr-catalyzed carboalumination of alkynes and alkenes“: G. Zhu, E. Negishi, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 311–318.
- [109] „Highly efficient asymmetric synthesis of fluvirucinine A₁ via Zr-catalyzed asymmetric carboalumination of alkenes

- (ZACA)-lipase-catalyzed acetylation tandem process“: B. Liang, E. Negishi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 193–195.
- [110] „Efficient and selective synthesis of (*S,R,R,S,R,S*)-4,6,8,10,16,18-hexamethylhexacosane via Zr-catalyzed asymmetric carboalumination of alkenes (ZACA) reaction“: G. Zhu, B. Liang, E. Negishi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1099–1101.
- [111] „Total synthesis of (+)-scyphostatin featuring an enantioselective and highly efficient route to the side-chain via Zr-catalyzed asymmetric carboalumination of alkenes (ZACA)“: E. Pittinos, N. Athinaios, Z. Xu, G. Wang, E. Negishi, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2200–2202.
- [112] „Asymmetric carbometallations“: E. Negishi in *Catalytic Asymmetric Synthesis II* (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, Kap. 4, S. 165–189.
- [113] „Some newer aspects of organozirconium chemistry of relevance to organic synthesis. Zr-catalyzed enantioselective carbometallation“: E. Negishi, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 239–242.
- [114] „Zirconium-catalyzed enantioselective carboalumination of “unactivated” alkenes as a new synthetic tool for asymmetric carbon–carbon bond formation“: E. Negishi, S. Huo, *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 151–157.
- [115] „Synthesis and reactivity of zirconocene derivatives“: E. Negishi, S. Huo in *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis* (Hrsg.: I. Marek), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, Kap. 1, S. 1–49.
- [116] „Diasteroselective, enantioselective, and regioselective carboalumination reactions catalyzed by zirconocene derivatives“: E. Negishi, Z. Tan in *Topics in Organometallic Chemistry* (Hrsg.: T. Takahashi), **2004**, Kap. 4, S. 139–176.
- [117] „A quarter of a century of explorations in organozirconium chemistry“: E. Negishi, *Dalton Trans.* **2005**, 827–848.
- [118] „Chiral organoalanes and their organic derivatives via zirconium-catalyzed asymmetric carboalumination of terminal alkenes“: E. Negishi, D. Y. Kondakov, **1999**, (Purdue Research Foundation) US Patent 6,002,037, Dec. 14, **1999** (Applied Oct. 14, 1997).
- [119] „(–)-Dichlorobis[(1,2,3,3a,7a- η)-1-[(1S,2S,5R)-5-methyl-2-(1-methyl-ethyl)cyclohexyl-1H-inden-1-yl]zirconium and its (+)-(1R,2R,5S)-isomer“: E. Negishi, S. Huo in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **2002**.
- [120] E. Negishi, G. Wang, C. T. Lee, S. Xu, in Vorbereitung.