

Black-Swan-Ereignisse in der organischen Synthese**

William A. Nugent*

Explorative Chemie · Homogene Katalyse · Liganden-
design · Organische Synthese · Übergangsmetalle

Der Ausdruck „go viral“ begegnet uns neuerdings häufig im Zusammenhang mit der rasend schnellen, „virusartigen“ Verbreitung eines Clips im Internet. Ich bin nun seit über 40 Jahren ein eifriger Leser der chemischen Literatur, vor allem jener zur organischen Synthese, und habe festgestellt, dass ähnlich spektakuläre Ereignisse auch in der Forschung auftreten. Diese Ereignisse scheinen stets mit Änderungen konventioneller Lehrmeinungen einherzugehen – jenen grundlegenden Annahmen also, die unser Denken und unsere Wahl der Experimente beeinflussen.

Wenn die Lehrmeinung stimmt, ist sie außerordentlich nützlich. Man kann sich eine unbegrenzte Anzahl von Experimenten vorstellen, die man auf dem Weg zu einem bestimmten Synthesziel durchführen könnte – die letztliche Auswahl des geeigneten Experiments wird dann aber auf der Grundlage der gesammelten Erfahrung der Synthesechemie erfolgen.

Wirklich spannend wird es aber, wenn die Lehrmeinung falsch ist. Eine Publikation, die eine grundlegende Annahme stürzt, kann völlig neue Forschungsgebiete erschließen. Die Jahre, die auf solch eine Veröffentlichung folgen, bringen oft Hunderte oder Tausende von Folgepublikationen hervor. Möglichst zu verstehen, wie es zu solchen Änderungen der Lehrmeinung kommt, scheint lohnend.

Als Grundlage für diese Diskussion wähle ich zehn Lehrmeinungen, die im Jahr 1976, als ich meine Karriere in der Chemie bei DuPont Central Research begann, weithin akzeptiert waren, und verfolge ihr „Schicksal“ in den folgenden 35 Jahren. Die meisten Synthesechemiker dürften mit der diesbezüglichen Chemie bestens vertraut sein. Allerdings könnten die Details, wie wir zu unserem heutigen Verständnis gekommen sind, doch überraschen.

[*] Dr. W. A. Nugent
Chemical Development Department
Vertex Pharmaceuticals, Inc., Cambridge (USA)
E-Mail: william_nugent@vrtx.com

[**] Ich danke den Professoren T.-V. RajanBabu, Douglass F. Taber, F. Dean Toste und Steven L. Buchwald sowie Dr. Mark A. Scialdone (DuPont) und Dr. Mark J. Burk (Genomatica) für anregende Diskussionen und konzeptionelle Beiträge zu diesem Essay. Ich danke außerdem Dr. Valdis Jurkauskas und Dr. Luca Salvi für technische Hilfe mit dem Manuskript und Dr. Susan Libby Nugent (Gallup Organization) für Hilfe bei der Auswertung der Gold-Datenbank, die Abbildung 1 zugrundeliegt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201202348> zu finden.

Der Leser wird sehen, dass die ersten fünf Beispiele ausführlicher diskutiert werden als die übrigen fünf. Dies liegt daran, dass wir zwei Arten von Veränderungen beschreiben wollen: „Veränderung durch Revolution“ und „Veränderung durch Evolution“. Diese Kategorien sind zweifellos etwas willkürlich. Von „Veränderung durch Revolution“ wollen wir sprechen, wenn eine einzelne Veröffentlichung auf der Stelle ein Forschungsgebiet verändert und die vorhandene Lehrmeinung zerstört. Von „Evolution“ sprechen wir, wenn nicht ein einzelner Beitrag die Lehrmeinung zu ändern vermag, sondern vielmehr ein Satz neuer Methoden benötigt wird, um den Wandlungsprozess abzuschließen. Aus meiner Sicht sind beide Arten von Veränderungen gleich wichtig für den Fortschritt eines Forschungsbereichs.

Zu beachten ist, dass die folgenden zehn Beispiele in keiner Weise umfassend sein sollen, und selbst innerhalb der ausgewählten Beispiele habe ich ohne Zweifel wichtige Beiträge übersehen – hierfür möchte ich mich im Voraus bereits entschuldigen.

Veränderung durch Revolution

1. „Goldverbindungen sind zu inert, um als homogene Katalysatoren von Nutzen zu sein“

Diese Annahme war sehr verführerisch, weil sie im Einklang mit der bekannten Inertheit von metallischem Gold stand. Tatsächlich beruht die Nützlichkeit dieses Elements in Anwendungen von der Zahnmedizin bis hin zur Schmuckfertigung darauf, dass es nicht leicht oxidiert. Jedoch erwies es sich als völlig ungerechtfertigt, die mangelnde Reaktivität von elementarem Gold auf die katalytischen Eigenschaften von Goldkomplexen in Lösung zu übertragen. In einem Aufsatz zur Goldchemie aus dem Jahr 1995 wurde die vormalige Lehrmeinung so resümiert: „Nach allgemeiner Lehrmeinung schien Gold im Gegensatz zu seinem Nachbarlement im Periodensystem, dem Platin, weder in homogener, noch in heterogener Phase eine ausreichende, wie auch immer geartete, katalytische Aktivität aufzuweisen. Gold galt als ‘katalytisch tot’“.^[1]

Ich schloss mein Studium im Jahr 1976 bei Prof. Jay Kochi an der Indiana University ab. Obwohl sich meine Forschungen in erster Linie auf die quecksilberorganische Chemie konzentrierten, gab es in unserem Arbeitskreis auch ein aktives Programm zur Organogoldchemie, und unsere Sichtweise war typisch für die damalige Zeit. Gold galt als „le-

thargische“ und „übergewichtige“ Version des katalytisch interessanten Kupfers. Darüber hinaus haben Gold(I)-Komplexe in Anwesenheit von Wasser die Neigung, zu Gold(III) und kolloidalem Gold(0) zu disproportionieren.^[2] Gold, so dachte man, könnte einen Einblick in die Funktion der Kupferkatalyse bieten, wäre aber einfach zu träge, um selbst als Katalysator genutzt zu werden. Indes traten in den zehn Jahren nach Abschluss meiner Promotion interessante Hinweise zu Tage, dass dies nicht der Fall war.

Interessanterweise war es die Inertheit des Goldes, die zur Entdeckung eines der frühesten Beispiele homogener Goldkatalyse führte. de Meijere und Mitarbeiter wollten die thermische [2+2+2]-Cycloreversion von Diademan zu Triquinacen [Gl. (1)] untersuchen und konstruierten hierzu ein Strömungssystem, das mit metallischem Gold ausgekleidet war.^[3] Als Diademan bei 100°C durch den mit Gold ausgekleideten Reaktor strömte, stellte man fest, dass es nicht zu Triquinacen, sondern stattdessen zu Snouten umgesetzt wurde. Später wurde entdeckt, dass die gleiche Umlagerung durch einen Gold(I)-Komplex, (Dicyclopentadien)AuCl, bei Raumtemperatur in Lösung katalysiert wird.



Und es gab weitere Hinweise. Als erstes Beispiel einer homogenen Gold-katalysierten Oxidationsreaktion gilt ein Bericht von Natile und Mitarbeitern aus dem Jahr 1983^[4] über die Au-katalysierte Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden. Zu bedenken ist aber, dass bereits aus dem Hüttenwesen bekannt war, dass Gold die Oxidation bestimmter organischer Farbstoffe katalysiert, was als Methode zur Analyse von Erzproben genutzt wurde.^[5] Mindestens einer dieser Berichte erschien vor der Publikation von Natile.^[5a] Bedeutsamerweise konnte gezeigt werden, dass andere Edelmetalle die gleichen Reaktionen nicht katalysieren – die Analysen sind spezifisch für Gold. Man kann sicher sagen, dass diese Studie in der Synthesechemie nicht bekannt war.

In Abbildung 1 ist die Zahl von Publikationen zur homogenen Goldkatalyse im Zeitraum 1976–2010 dargestellt.^[6]

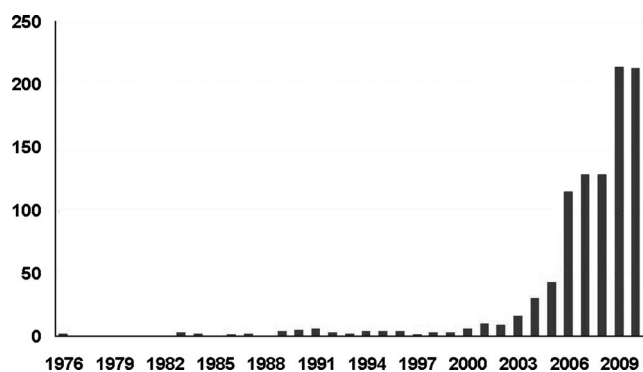
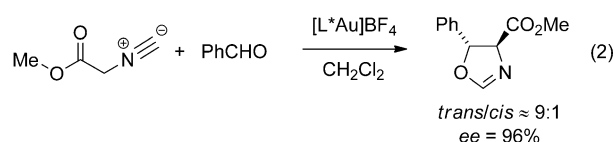


Abbildung 1. Publikationen zur homogenen Goldkatalyse.

Die Auswertung unterscheidet sich von einer früheren Analyse,^[7] indem sie ausschließlich die homogene Katalyse berücksichtigt. Die Daten wurden manuell überprüft, um doppelte und falsche Treffer zu eliminieren und Aufsätze und die „Grauzone“ der Katalyse mit Gold-Nanopartikeln auszuschließen. Das Ergebnis ist, dass trotz der bahnbrechenden Ergebnisse von de Meijere und einiger weniger früherer Publikationen^[8] bis Mitte der 80er Jahre keine nennenswerten Forschungsanstrengungen im Bereich der homogenen Goldkatalyse stattfanden.

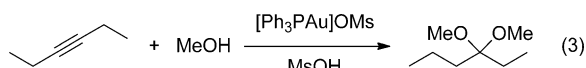
Die moderaten Forschungsaktivitäten in der Dekade 1986–1995 betrafen hauptsächlich die Gold-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion, die von Hayashi und Mitarbeitern entwickelt wurde.^[9] Diese Reaktion beinhaltete die Zugabe eines Isocyanids zu einem Aldehyd in Anwesenheit von chiralen kationischen Goldkomplexen [Gl. (2)]. Diese Umwandlung war ein wichtiger Beitrag zur organischen Synthese und die erste intermolekulare^[10] katalytische asymmetrische Aldolreaktion überhaupt. Dennoch blühte das Forschungsgebiet der homogenen Goldkatalyse nicht sofort auf, und das explosive Wachstum lag noch mehrere Jahre in der Zukunft.



Warum führte die faszinierende neue Chemie, über die de Meijere oder Hayashi berichteten, nicht unmittelbar dazu, dass die Lehrmeinung in Frage gestellt wurde und eine umfassende Erforschung der Goldkatalyse begann? In beiden Fällen war es einfach, die Ergebnisse als „Ausnahmen, die die Regel bestätigen“ zu betrachten, anstatt sie als die ersten Beispiele für ein neues Muster zu erkennen. de Meijeres Chemie war spezifisch für stark gespannte kleine Ringe. In Hayashis System konnte die Rolle des Goldes dahingehend erklärt werden, dass es ein Lewis-saures Zentrum innerhalb einer chiralen Umgebung bereitstellte und es sozusagen nur ein „glorifiziertes“ Hauptgruppenelement war. Die nächste Entwicklungsstufe ließ sich jedoch nicht so leicht abtun.

Der endgültige Funke, der das explosive Wachstum der homogenen Goldkatalyse auslöste, scheint eine Veröffentlichung von Teles und Mitarbeitern aus dem Jahr 1998 zu sein.^[11] Darin wurde berichtet, dass ein kationischer Gold(I)-Komplex die schnelle Addition von Sauerstoffnukleophilen an Acetylene katalysiert. Die Umsatzzahlen waren um Größenordnungen höher als mit früheren Katalysatoren. Ein Beispiel ist in Gleichung (3) gezeigt. Zwei der wichtigsten Protagonisten des nun folgenden „Goldrauschs“ hatten den entscheidenden Einfluss der Teles-Publikation erkannt. So erklärte Toste: „I was initially attracted to the field of gold catalysis by the pioneering report of Teles and co-workers“,^[12] und Hashmi nannte die Publikation „a major breakthrough ... probably in the whole field of gold catalysis“.^[7]

Beachtenswert ist, dass Fukuda und Utimoto^[13] bereits zuvor über die Verwendung von Goldhalogenid-Katalysato-

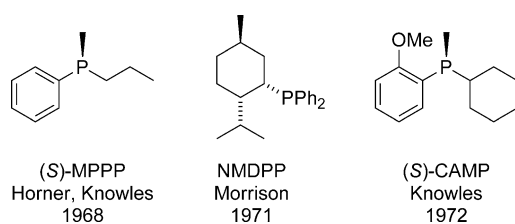


ren (NaAuCl_4) für die Addition von Nukleophilen an Acetylene berichteten. Solche Katalysatoren überstanden nur ungefähr 50 Umsätze, bevor sie durch Reduktion zu metallischem Gold deaktiviert wurden. Ein entscheidender Fortschritt der Teles-Studie war die Verwendung eines kationischen Goldkomplexes, der ein weniger nukleophiles Mesylat-Gegenion enthielt.^[14] Diese Strategie, die noch immer für viele Gold-katalysierte Reaktionen genutzt wird, war vorher schon erfolgreich in Katalysen mit anderen Übergangsmetallen (Cu, Rh, Pd) angewendet worden.^[15] Darüber hinaus war der Katalysator der Hayashi-Aldolreaktion [Gl. (2)] ein kationischer Komplex, der ein sehr nukleophiles Tetrafluoroborat-Anion enthielt.

Das explosive Wachstum des Forschungsgebiets, wie es in Abbildung 1 dargestellt ist, zeigt nun erste Auswirkungen auf das Gebiet der organischen Synthese. Die homogene Goldkatalyse wurde bereits in einer beträchtlichen Zahl von Naturstoffsynthesen^[16] verwendet, und es scheint sicher, dass solche Anwendungen weiter zunehmen werden.

2. „Effiziente asymmetrische Hydrierungen erfordern (zweizählige) Chelatliganden“

In den frühesten Beispielen asymmetrischer Hydrierungen wurden einzählige Phosphanliganden verwendet. In den Publikationen von Knowles^[17] und Horner^[18] aus dem Jahr 1968 handelte es sich bei den Katalysatoren um Varianten des Wilkinson-Katalysators $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}]$, in denen die Triphenylphosphanliganden durch chirale Methylpropylphenylphosphane (MPPP) ersetzt waren (Schema 1). Die Enantio-



Schema 1. Frühe Beispiele von enantiomerenangereicherten Monophosphanliganden.

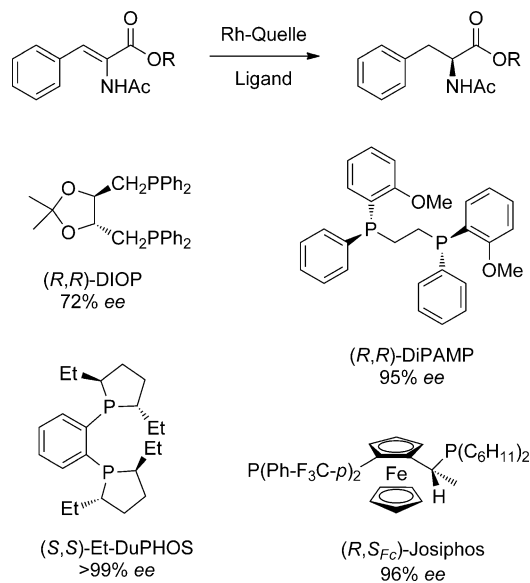
merenüberschüsse in diesen frühen Studien waren mäßig ($< 30\%$ ee),^[19] bevor dann im Jahr 1971 Morrison et al.^[20] über eine verbesserte Selektivität (bis 61% ee bei der Reduktion der β -Methylzimtsäure) mit Neomenthyldiphenylphosphan (NMDPP) berichteten (Schema 1).

Kurioserweise glaubte man in den frühesten Tagen der homogenen Hydrierung, dass zweizählige Diphosphane als Liganden ungeeignet wären. Mechanistische Studien hatten gezeigt, dass die Dissoziation eines Phosphans vom Wilkinson-Komplex unerlässlich für die Einleitung des katalytischen Zyklus ist. Es wurde davon ausgegangen, dass der Chelat-

effekt zweizähliger Diphosphane diesen Prozess stören würde.^[21]

All dies war jedoch im Begriff, sich zu ändern. Als ich meine Doktorarbeit 1976 abschloss, hatte man sich auf dem Gebiet der homogenen Katalyse größtenteils von einzähligen Liganden abgewendet und setzte nun bevorzugt chelatbildende zweizählige Phosphane ein. Die Verwendung einzähliger Phosphorliganden in der asymmetrischen Hydrierung blieb für die nächsten 30 Jahre weitgehend unerforscht.^[22]

Die vermutete Überlegenheit zweizähliger Liganden trat in Studien zur Hydrierung von Acetamidzimtsäure zu Tage (Schema 2). Im Jahr 1971 berichteten Kagan und Mitarbeiter



Schema 2. Rhodium-katalysierte asymmetrische Hydrierung von Acetamidocinnamat mit zweizähligen Phosphanliganden.

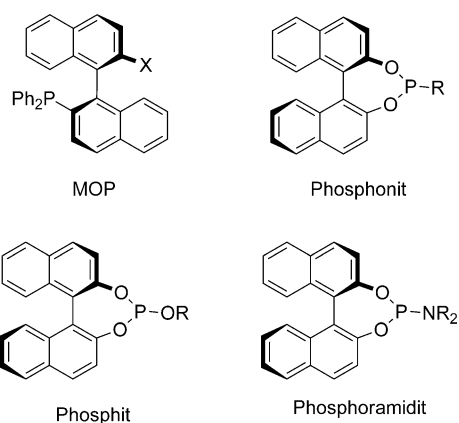
über das chelatbildende Diphosphan DIOP, das diese Hydrierung mit mehr als 70% ee ermöglichte.^[23] Knowles et al. beschrieben anschließend die Verwendung von DiPAMP, das die Selektivität auf 95% erhöhte.^[24] Bei Monsanto nutzte man DiPAMP zur Herstellung von L-DOPA (einem Medikament zur Behandlung der Parkinson-Krankheit) in der ersten industriellen Anwendung der asymmetrischen Hydrierung.^[25]

Die Vorstellung, dass zweizählige Liganden für effiziente asymmetrische Hydrierungen erforderlich waren, entstammte diesem relativ begrenzten Erfahrungsschatz. Die experimentellen Ergebnisse wurden damit erklärt, dass ein strukturell starres Katalysatorgerüst benötigt wurde. Dennis Riley, der damals bei Monsanto arbeitete, fasste die verfügbaren Informationen 1980 zusammen: „From such studies, an important point has emerged; namely, those phosphines giving stereochemically more rigid complexes generally function as better (higher optical yields) chiral catalysts. For example, chiral bidentate phosphine ligands are better for generating chirality than monodentate phosphines...“^[26] Aus heutiger Sicht mag diese Sprache etwas dogmatisch erscheinen, aber basierend auf den damals vorhandenen Beweisen konnte dies kein Gutachter in Frage stellen.

Die Verwendung zweizähliger Liganden setzte sich in den folgenden Jahrzehnten zunehmend durch. Am Höhepunkt der Entwicklung stand die Einführung der DuPHOS-Liganden^[27] und einer Serie von Ferrocenliganden durch Solvias, z. B. Josiphos.^[28] Die Strukturen dieser Liganden sind in Schema 2 gezeigt.^[29] Die Verwendung einzähliger Liganden in der asymmetrischen Hydrierung lag für drei Jahrzehnte brach, was aus mehreren Gründen überraschend ist. Zunächst boten solch einfache Liganden den möglichen Vorteil einer einfacheren Synthese. Zwar erforderten die frühesten Liganden, die eine P-zentrierte Chiralität aufwiesen, aufwändige Synthesen, doch zeigten Morrison et al. 1971 durch den einfachen Aufbau von NMDPP, dass dies nicht der Fall sein brauchte.^[20]

Zweitens kann festgestellt werden, dass Monsanto der Kommerzialisierung der L-DOPA-Synthese mit einem einzähligen Liganden nahekam. Dieser Ligand, CAMP (Schema 1), ermöglichte die Hydrierung (Schema 2) mit bis zu 88 % *ee*; die mit DiPAMP beobachtete Selektivität lag mit 95 % *ee* nur geringfügig höher.^[24]

Drittens wurde es offensichtlich, dass einzählige Liganden für andere katalytische enantioselektive Reaktionen sehr gut geeignet waren. Das vielleicht beeindruckendste Beispiel ist die Entwicklung des einzähligen MOP-Liganden (Schema 3) durch Hayashi und Mitarbeiter.^[30] MOP-Liganden



Schema 3. Familien chiraler einzähliger Phosphorliganden.

waren für den Gebrauch in Umwandlungen bestimmt, in denen ein einzelner Ligand während des Katalysezyklus an das katalytische Metall gebunden ist, und oft führten sie in solchen Fällen zu *ee*-Werten von 90–95 %. Diese Ligandfamilie war nicht für die Verwendung in Hydrierungen gedacht, in denen die Notwendigkeit für zwei fest bindende Liganden anerkannt war. Dennoch stellte ihr Erfolg in Frage, ob Chelatbildung für die strukturelle Starrheit, die zum Erreichen hoher Enantioselektivität benötigt wird, erforderlich ist.

Der endgültige Durchbruch gelang nicht mit Phosphanen, sondern mit anderen Phosphorliganden. Dies lief entgegen der vorherrschenden Lehrmeinung. Die Verwendung von Phosphanen (im Gegensatz etwa zu Phosphiten) rührte aus der Überzeugung heraus, dass relativ elektronenreiche Liganden für eine effektive homogene Hydrierung erforderlich

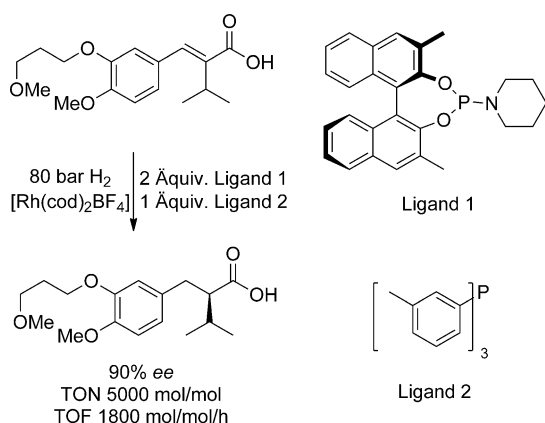
seien. Das Argument war, dass die oxidative Addition von Wasserstoff, die in solchen Reaktionen im allgemeinen geschwindigkeitsbegrenzend ist, ein elektronenreiches Metallzentrum benötigt, um in einer brauchbaren Geschwindigkeit abzulaufen. Nur von Phosphanen nahm man an, dass sie die notwendige Elektronendichte aufweisen könnten.

Das Jahr 2000 stellte eine Art „Wunderjahr“ auf diesem Gebiet dar. Drei Forschungsgruppen berichteten nahezu zeitgleich über einzählige Phosphorliganden, die hohe Enantioselektivität und brauchbare Geschwindigkeiten in der asymmetrischen Hydrierung liefern konnten (Schema 3).^[31] In allen Fällen war der Katalysator ein Rhodium-Komplex mit zwei einzähligen Phosphorliganden. Pringle, Claver und Mitarbeiter beschrieben die Verwendung von Biarylphosphoniten,^[32] Reetz und Mehler berichteten über Monophosphit-Liganden^[33] und Feringa, de Vries und Mitarbeiter nutzten Phosphoramidite.^[34]

Insbesondere Phosphoramidite hatten bedeutende Auswirkungen für die chemische Industrie. Diese Liganden entstanden im Rahmen einer Zusammenarbeit zwischen DSM Pharmaceutical Products und der Universität Groningen.^[35] Bei ihrer Entdeckung spielte auch der Zufall eine Rolle. Einzählige Phosphoramidite wurden ursprünglich von der Feringa-Gruppe für katalytische asymmetrische konjugierte Additionen entwickelt und hatten sich in dieser Reaktion spektakulär bewährt.^[36] Nachdem die Verwendung von chelatbildenden Bisphosphoramiditen als Liganden in der asymmetrischen Hydrierung zu enttäuschenden Ergebnissen geführt hatte, wurde beschlossen, ihre einzähligen Vertreter zu untersuchen. Als Rhodium-Katalysatoren mit solchen „MonoPhos“-Liganden verwendet wurden, konnten *ee*-Werte von 95–99 % beobachtet werden. Die Reaktionsgeschwindigkeiten waren in einigen Fällen ähnlich gut wie bei Umsetzungen mit Bis(diarylphosphan)-Komplexen.^[37] Eine faszinierende Entwicklung war die unabhängige Entdeckung der Gruppen von Feringa und Reetz, dass ein Gemisch zweier chiraler einzähliger Liganden in einigen Fällen bessere Ergebnisse lieferte als die jeweils einzelnen Liganden.^[38,39] In der Tat kann sogar ein Gemisch aus einem chiralen einzähligen Liganden und einem achiralen Phosphan die Geschwindigkeit und/oder die Selektivität verbessern.^[40]

In den vergangenen Jahren haben Arbeiten bei DSM gezeigt, dass einzählige Liganden große Vorteile für die rasche Entwicklung enantioselektiver Hydrierungen für industriell interessante Verbindungen haben können.^[35] Die MonoPhos-Liganden sind einfach herzustellen, was ihre automatisierte Parallelsynthese („instant ligand library“) ermöglicht. Darüber hinaus bietet das Vorhandensein von zwei verschiedenen Liganden im aktiven Katalysator die Möglichkeit einer kombinatorischen Strategie für die Katalysatoroptimierung. Ein interessantes Beispiel ist die Herstellung des Schlafmittels Aliskiren (Schema 4).^[41] In diesem Fall identifizierte das Screening einen Rhodiumkomplex mit dem Phosphoramiditliganden 3,3'-Dimethyl-PipPhos in Kombination mit achiralem Tri-*m*-tolylphosphan als hochwirksamen Katalysator für den Aufbau eines Schlüsselintermediats.

Einhergehend mit solchen experimentellen Erfolgen entwickelte sich ein neues strukturelles Verständnis. Ja, strukturelle Starrheit ist entscheidend, aber die *cis*-Koordi-



Schema 4. Herstellung einer Aliskiren-Zwischenstufe durch asymmetrische Hydrierung.

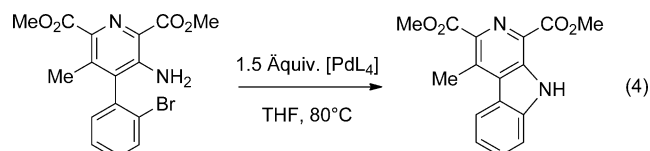
nation zweier sterisch anspruchsvoller einzähniger Liganden kann in einigen Fällen zu hochstabilen Strukturen mit vorteilhaften Eigenschaften für die selektive Katalyse führen.^[32] Darüber hinaus ist das Forschungsgebiet wieder an seinen Ausgangspunkt zurückgekehrt, und Beispiele von einzähnigen effizienten Phosphanliganden für einige Arten der asymmetrischen Hydrierung sind aufgetaucht.^[42,43]

3. „Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen eignen sich zum Aufbau von C-C-, nicht aber von C-N-Bindungen“

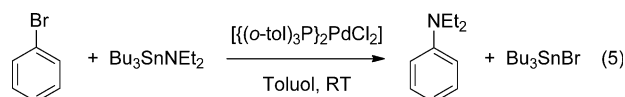
In unserem entscheidenden Jahr 1976 war die Kupfer-katalysierte Reaktion eines Anilins mit einem Arylhalogenid zu einem Diphenylamin (Jourdan-Ullmann-Goldberg-Reaktion) bereits 70 Jahre^[44] lang bekannt und wurde im industriellen Maßstab eingesetzt.^[45] Wie in dieser Zeit üblich, waren solche Reaktionen von energischen Reaktionsbedingungen und einer begrenzten Anwendbarkeit geprägt, was ausreichende Gründe waren, um nach alternativen Katalysatoren zu suchen. Zu diesem Zeitpunkt war die Fähigkeit von Palladium zur Aktivierung von Arylhalogeniden am Beispiel des Aufbaus von C-C-Bindungen bereits nachgewiesen (z. B. Heck-Olefinierung, Kumada-Kupplung). Dagegen findet man in der Literatur vor 1983 keinen Hinweis auf irgendeinen Versuch, eine Palladiumkatalyse für die Synthese von Arylamiden zu nutzen.

Der Erfolg der Ullmann-Kupplung deutete darauf hin, dass die Kupplung von Aminen und Arylhalogeniden thermodynamisch möglich war. Man muss davon ausgehen, dass 1976 generell angenommen wurde, dass die Palladiumkatalyse einfach keinen kinetischen Weg für eine solche Aminierung bot. Zusätzlich verstärkt wurde diese Sichtweise durch eine Studie von Boger und Panek^[46] zur Palladium-katalysierten Synthese des β -Carbolinrings von Lavendamycin [Gl. (4)]. Mit einer stöchiometrischen Menge an [Pd(PPh₃)₄] verlief die Reaktion gut, aber Versuche, die Reaktion katalytisch durchzuführen, waren erfolglos.

Migita und Mitarbeiter veröffentlichten 1983 ihre entscheidende Publikation über die Palladium-katalysierte Aminierung von Arylbromiden mit Zinnamiden [Gl. (5)].^[47]



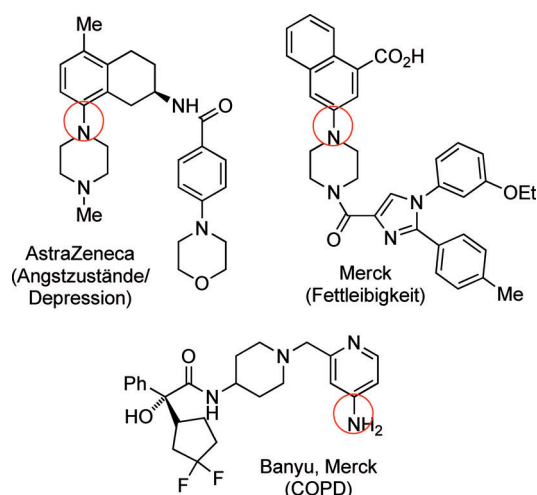
Diese Reaktion war der Stille-Kupplung (Kreuzkupplung von zinnorganischen Reagentien mit Arylhalogeniden) nachempfunden. Trotz der noch nie dagewesenen Art dieser Arbeit fand die Publikation in den zehn Jahren nach ihrer Veröffentlichung wenig Beachtung.^[48]



Erst 1994 erkannten zwei Forschungsgruppen die Bedeutung der Veröffentlichung von Migita et al. und arbeiteten am Verständnis und der Erweiterung dieser Chemie. Im selben Jahr zeigten Kakhaber und Buchwald,^[49] dass Zinnamide in situ hergestellt und in der Vorschrift von Migita verwendet werden konnten, während Hartwig und Mitarbeiter einige mechanistische Studien zu Gleichung (5) veröffentlichten.^[50] Weitere Forschungen in den nächsten zwei Jahren führten zu ersten Beispielen zinnfreier Pd-katalysierter C-N-Kreuzkupplungen.^[51,52]

Die Fülle von Publikationen, die nach den Veröffentlichungen von Buchwald, Hartwig und Mitarbeitern folgte, setzte stark auf mechanistische Einblicke. Frühe Studien stützten zwei wichtige Erkenntnisse: 1) Der aktive Katalysator trägt einen einzelnen Phosphanliganden, und 2) die Deprotonierung des koordiniertenamins muss der reduktiven Eliminierung des Produkts vorausgehen. Folglich sind die sterische Ausdehnung der Phosphane und die Wahl der Base entscheidende Faktoren für diese Reaktionen. Eine neuere, unerwartete Wendung war die Entdeckung, dass der Einsatz eines zweizähnigen Liganden für bestimmte Substrate sogar vorteilhaft sein kann.^[53]

Aus meiner Sicht als pharmazeutischer Prozesschemiker war der erheblich verbesserte Zugang zu Arylamiden aufgrund dieser Arbeiten ein wahrer Segen. Wirkstoffkandidaten mit Arylamin-Funktionalität sind weit verbreitet. Jedes der Beispiele in Schema 5 wurde im Kilogramm-Maßstab unter Nutzung von Pd-katalysierten C-N-Bindungsbildungsreaktionen hergestellt (C-N-Bindungen rot eingekreist)^[54] und wären ohne diese Chemie in der Tat schwer zugänglich gewesen. Genau genommen könnte diese Technologie noch weitreichendere Auswirkungen haben. Vor kurzem veröffentlichte eine Forschungsgruppe bei Vertex Pharmaceuticals eine Studie^[55] über die Faktoren, die beeinflussen, welche Arten von Molekülen Medizinalchemiker herstellen. Eine faszinierende Schlussfolgerung ist, dass neue Synthesemethoden sich auf die Strukturen auswirken, die in der pharmazeutischen Industrie synthetisiert und getestet werden. Die Behauptung ist also nicht unangemessen, dass die Existenz dieser jüngsten Wirkstoffkandidaten eine Folge der Entdeckung Pd-katalysierter C-N-Kreuzkupplungen ist.



Schema 5. Neuere Wirkstoffkandidaten mit Arylaminstruktur. COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

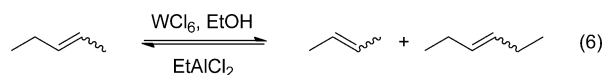
Interessanterweise scheint es, dass das Forschungsgebiet nun eine Kehrtwende vollzogen hat. Das verstärkte Interesse am Aufbau von Arylamiden als pharmazeutische Zwischenprodukte hat ein erneutes Interesse an Kupfer-katalysierten Aminierungen angeheizt. Jüngste Fortschritte, insbesondere die Einführung von Diaminliganden, haben die „alte“ Ullmann-Kupplung markant verbessert.^[56]

4. „Die Olefinmetathese ist eine schlecht definierte Reaktion olefinischer Kohlenwasserstoffe, für die es in der organischen Synthese wohl keine Verwendung gibt“

Die Olefinmetathese ist ein Produkt der petrochemischen Industrie. In der Dekade von 1956 bis 1965 wurde der Einsatz heterogener Katalysatoren für diese Reaktion unabhängig voneinander durch Phillips Petroleum,^[57] das Polychemicals Department bei DuPont^[58] sowie möglicherweise durch Standard Oil of Indiana entdeckt.^[59] Der Phillips-Prozess wurde schon 1966 zur industriellen Umsetzung von Propylen in Ethylen und Butene verwendet.^[60] Jedoch war bis zu den Veröffentlichungen von Calderon und Mitarbeitern (Good-year) ab 1967 die Olefinmetathese kaum einem organischen Chemiker geläufig.^[61] Diese Publikationen waren die ersten, in denen Olefinmetathesen mit homogenen Katalysatoren beschrieben wurden.

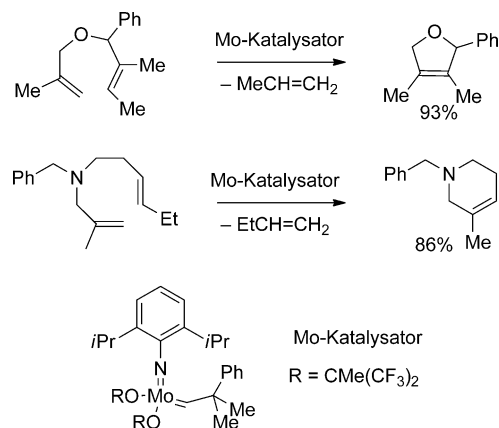
Die erste Veröffentlichung dieser Serie war gelinde gesagt ungewöhnlich. Sie enthielt überhaupt keine Literaturhinweise und berichtete über die Ergebnisse eines einzigen Experiments – aber was für ein Experiment! Beschrieben wurde die schnelle Disproportionierung von 2-Penten [Gl. (6)] im Maßstab von 0.1 Mol mit einem Katalysator, der aus Wolframchlorid, Ethanol und Ethylaluminiumdichlorid hergestellt wurde. Bei einem Substrat/Katalysator-Verhältnis von 1000:1 wurde das Reaktionsgemisch 1–3 min bei Raumtemperatur umgesetzt und die Reaktion dann mit einem Tropfen Methanol beendet.^[61a]

Trotz der Leichtigkeit dieser Umwandlung wurde die Reaktion nicht rasch als Synthesemethode übernommen.



Warum, ist nicht schwer zu sehen. In ihrer ursprünglichen Form war die Olefinmetathese ein Verfahren zur Umwandlung einer Verbindung in ein statistisches Gemisch aus drei Verbindungen, was in der Regel kein wünschenswertes Ergebnis in der organischen Synthese ist. Die meisten Anwendungen dieser frühen Jahre betrafen funktionalisierte Kohlenwasserstoffe.^[62,63] Dies spiegelte zum Teil den stark Lewis-sauren Charakter des Katalysatorsystems wider.^[64] Darüber hinaus waren diese frühen Wolfram-Katalysatoren (wie auch die Molybdän- und Titan-Katalysatoren, die später zum Einsatz kommen würden) äußerst oxophil, und für organische Chemiker interessante funktionelle Gruppen würden daher mit dem Katalysator reagieren und diesen zerstören. Sogar weniger reaktive funktionelle Gruppen, wie z. B. Ester, würden an die aktiven Zentren des Katalysators binden und damit den Umsatz begrenzen.

Die Beobachtung der raschen Fortschritte auf diesem Bereich in den Folgejahren – eine „metallorganische Erfolgsgeschichte“, wie Grubbs es später ausdrückte – war spannend.^[65] Der erste wichtige Schritt war der Beweis, dass die Reaktionen nach dem Chauvin-Mechanismus abliefen^[66] und Übergangsmetall/Alkyliden-Komplexe als die aktiven Katalysatoren fungierten. Ausgestattet mit diesen Informationen gelang in der Folge der Entwurf von Einkomponentenkatalysatoren, die ohne ein Lewis-Säure-Additiv wirkten.^[67] Diese Forschungen gipfelten in der Synthese des in Schema 6 gezeigten Molybdän-Komplexes durch Schrock



Schema 6. Ringschlussmetathese mit dem Schrock-Molybdän-Katalysator.

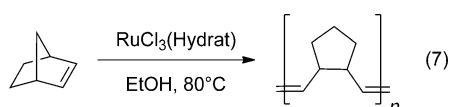
und Mitarbeiter.^[68] Dieser Katalysator zeigte bemerkenswert hohe Aktivitäten und konnte z. B. die Ringschlussmetathese von sterisch gehinderten und elektronenarmen Dienen vermitteln.

1992 veröffentlichten Fu und Grubbs zwei Studien,^[69] die zeigten, dass der Schrock-Molybdän-Katalysator zum Aufbau fünf-, sechs- und siebengliedriger monocyclischer Systeme mit Sauerstoff- und Stickstoffatomen verwendet werden kann (zwei Beispiele in Schema 6). Wie bereits Deiters und Martin

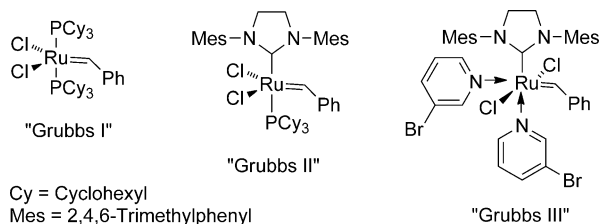
in einem Übersichtsartikel 2004 erwähnten,^[70] waren es diese zwei Veröffentlichungen, die den Synthesechemikern das erstaunliche Potenzial von Ringschlussmetathesen vor Augen führte.

Allerdings war auch dieser Katalysator für viele Anwendungen in der Synthese nicht ausreichend. Die Affinität von Molybdän für Funktionalitäten wie Alkohole, Aldehyde, Amide oder Carbonsäuren war noch zu groß,^[71] und es bedurfte eines Katalysators, der in Anwesenheit dieser funktionellen Gruppen bevorzugt mit Alkenen reagieren würde. Die von Grubbs und Mitarbeitern entwickelte Lösung bestand aus einer Reihe von Katalysatoren, die auf einem späten Übergangsmetall, nämlich Ruthenium, basierten. Abermals gab die Literatur einen wichtigen Anhaltspunkt.

Im Jahr 1965 fanden zwei Forschungsgruppen,^[72] dass ein einfaches Salz, Rutheniumtrichloridhydrat, die Ringöffnungspolymerisation (ROMP) von Norbornenderivaten katalysiert [Gl. (7)], eine Reaktion, die über eine Olefinmetathese verläuft. Grubbs und Novak prüften nochmals die Verwendung von Rutheniumsalzen für die ROMP-Katalyse und fanden zu ihrer Überraschung, dass die in Wasser durchgeführte Reaktion besser verlief und ein Polymer mit hohem Molekulargewicht und niedriger Polydispersität ergab.^[73] Da Anhaltspunkte auf die Mitwirkung eines Ruthenium-Alkyliden-Komplexes hindeuteten, richteten sich die Bemühungen dann auf die Synthese solcher Komplexe.



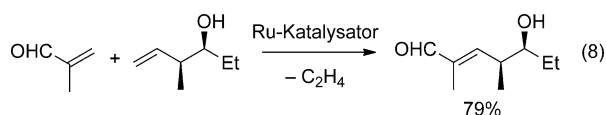
Letztlich wurde eine Reihe solcher Katalysatoren hergestellt (Schema 7),^[74] die allesamt eine hervorragende Selektivität für Olefine in Gegenwart anderer Funktionalitäten aufweisen. Ihre Aktivität wurde mit jeder Generation ver-



Schema 7. Drei Generationen von Ruthenium-basierten Grubbs-Olefinmetathese-Katalysatoren.

bessert, sodass die Reaktionsgeschwindigkeiten inzwischen denen früher Übergangsmetallkatalysatoren gleichkommen.

Durch Verwendung dieser Ruthenium-Katalysatoren wurde die Kreuzmetathese eine attraktive Route zu hoch funktionalisierten Alkenen [Gl. (8)].^[75] Für Synthesechemiker meiner Generation, die mit der oben beschriebenen Lehrmeinung aufwuchsen, sind solche Umwandlungen überwältigend.



Die Ruthenium-katalysierten Umwandlungen eröffneten völlig neue Wege für die organische Synthese, und ein 2001 erschienener Übersichtsartikel^[65] von Grubbs und Trnka wurde erstaunliche 2500-mal zitiert. Erneut aber könnte der Forschungslandschaft eine Veränderung bevorstehen.

Aktuelle Verbesserungen an Wolfram- und Molybdän-Katalysatoren führten zu einigen beispiellosen Ergebnissen in der Olefinmetathese. Diese Fortschritte beinhalten enantio-selektive Metathesereaktionen^[76] und seit kurzem Z-selektive Kreuzmetathesen.^[77] Besonders aufregend ist der Fortschritt bei der stereochemischen Kontrolle von Makrocyclisierungsreaktionen. Vor kurzem wurde ein Wolfram-Metathesekatalysator verwendet, um hohe Z-Selektivität bei der Synthese von Epothilon C und Nakadomarin A zu erzielen.^[78]

5. „Enzymatische Reaktionen benötigen Wasser als Lösungsmittel“

Wenn ein Synthesechemiker im Jahr 1976 eine enzymatische Reaktion durchführte, handelte es sich dabei mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine Reduktion mit Backhefe – ein alles andere als effizienter Prozess. Solche Reaktionen hatten in der Regel das von Levene und Walti beschriebene Verfahren zur Reduktion von Hydroxyaceton zum Vorbild [Gl. (9)].^[79] Für die Herstellung von 50 g (*R*)-1,2-Propandiol mit diesem Verfahren wurde eine Aufschlammung von 1 kg Hefe und 1 kg Saccharose in 10 L Wasser benötigt. (In Wirklichkeit wurden ganze Zellen anstelle isolierter Enzyme verwendet, der Prozess veranschaulicht aber gut die Schwierigkeiten bei der Verwendung eines wässrigen Mediums.)



Es war nicht schwer, sich davon zu überzeugen, dass Wasser unerlässlich für eine Enzymwirkung war. Man verstand den Prozess so, dass Wasser eine wichtige Rolle in nichtkovalenten Wechselwirkungen zur Aufrechterhaltung der nativen, katalytisch aktiven Konformation der Enzyme spielte. Und doch enthielt die Literatur Hinweise, dass größere Wassermengen nicht benötigt wurden. Mitte der 60er Jahre hatten Dastoli und Mitarbeiter bei Monsanto aufgedeckt, dass Chymotrypsin^[80] und Xanthin-Oxidase^[81] ihre katalytische Aktivität in organischen Lösungsmitteln beibehielten.

Eine Literatursuche ergibt, dass die Monsanto-Studie wenig Aufmerksamkeit fand. In einer wegweisenden Veröffentlichung konnten Klivanov und Zaks noch 1985 feststellen, dass „conventional wisdom dictates that water is required

for enzyme action.“^[82] Das Fehlen eines Folgeartikels über einen Zeitraum von 17 Jahren ist angesichts der möglichen Vorteile eines wasserfreien Ansatzes verwunderlich. Die Klibanov-Publikation enthält Aussagen, die inzwischen als eine fast prophetische Aufzählung der Vorteile anzusehen sind: 1) hohe Löslichkeit der meisten organischen Verbindungen in nichtwässrigen Medien; 2) Fähigkeit zur Durchführung neuer Reaktionen, die in Wasser aufgrund thermodynamischer oder kinetischer Beschränkungen nicht möglich sind; 3) größere Stabilität der Enzyme; 4) relativ leichte Produktgewinnung aus organischen Lösungsmitteln im Vergleich zu Wasser; und 5) die Unlöslichkeit von Enzymen in organischen Medien, die ihre Rückgewinnung und Wiederverwendung ermöglicht und somit die Notwendigkeit der Immobilisierung eliminiert.^[82]

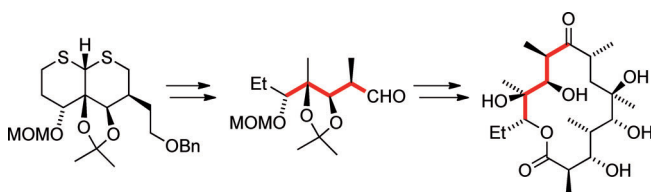
Dieser Änderung der Lehrmeinung liegt die Entdeckung zugrunde, dass die katalytische Aktivität eines Enzyms in organischen Medien vom pH-Wert der wässrigen Lösung abhängt, aus der das Enzym gewonnen wird, und die maximale Aktivität entsprechend dem pH-Optimum in Wasser erreicht wird. Durch diese Entdeckung konnte nahezu jedes Enzym in organischen Lösungsmitteln genutzt werden. Die weitere Entwicklung dieses Forschungsgebiets führte zu einigen Überraschungen hinsichtlich der Wirkung des Lösungsmittels auf die Regio- und Stereoselektivität sowie zu vielen industriellen Anwendungen. Die Behauptung ist nicht übertrieben, dass Klibanovs Durchbruch zur Entstehung einer ganzen Biokatalyseindustrie führte. Der interessierte Leser sei auf den Übersichtsartikel in Lit. [83] verwiesen.

Veränderung durch Evolution

6. „Eine Kombination aus acyclischem Elektrophil und acyclischem Nukleophil führt zu niedriger Stereoselektivität“

Diese spezielle Lehrmeinung mag etwas esoterisch klingen, hatte zum damaligen Zeitpunkt aber einen markanten Einfluss auf die Strategien zur Synthese komplexer Naturstoffe. Es wurde angenommen, dass das Erreichen hoher Stereoselektivitäten Zwischenprodukte mit starrer Struktur erfordert. Starrheit wurde durch die vorübergehende Einführung kleiner (in der Regel sechsgliedriger) Ringe während der Synthesesequenz erreicht. Ein klassisches Beispiel ist Coreys bahnbrechende Synthese von Erythronolid B (1978), in der ein Cyclohexanring diese Funktion erfüllt.^[84]

Ein weiteres beeindruckendes Beispiel ist Woodwards Synthese von Erythronolid A (Schema 8).^[85] Im Jahr 1979, bevor Woodward diese Synthese abschloss, veröffentlichte er einen aufschlussreichen Aufsatz,^[86] in dem er die seinem

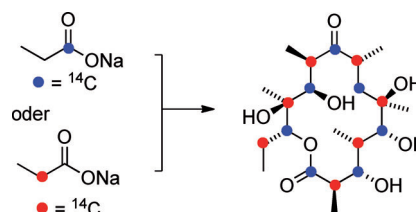


Schema 8. Woodwards Zugang zu Erythronolid A.

Syntheseansatz zu Erythromycin zugrundeliegenden Annahmen^[87] aufzählte: „The armory of the synthetic chemist is richly endowed with weapons of great effectiveness in the stereoselective, or often stereospecific, generation of newly created asymmetric centers within rigid systems, as best exemplified by cyclic—and especially fused polycyclic—systems. By contrast, the construction of asymmetric arrays in a desired stereochemical sense in flexible, open-chain systems is rare, or little understood when observed, and generalizations are dangerous.“^[86]

Woodwards Lösung bestand darin, einen starren Dithio-decalin-Ring einzuführen, der nicht nur strukturelle Starrheit bietet, sondern auch eine Reihe von Umwandlungen ermöglicht, die das Kohlenstoffgerüst selektiv mit den erforderlichen Substituenten ausrüsten (Schema 8). Am Ende wird dieses Schwefelgerüst durch Behandlung mit Raney-Nickel wieder entfernt. Woodward beschreibt diese Strategie als „the use of sulfur atoms to create rings by bridging carbon atoms that are destined to become methyl groups; indeed, a glamorization of the lowly, usually modest methyl group, which at first sight would hardly be expected to play a prominent role in the direction of stereoselective synthetic operations!“^[86]

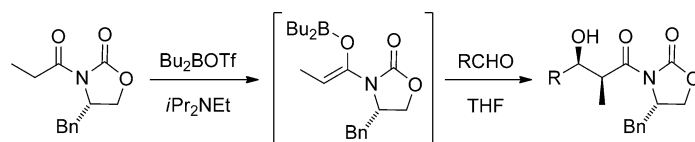
Dieser letzte Satz ist besonders interessant, weil in der Natur die dirigierende Wirkung der „geringen“ Methylgruppe durchaus bekannt ist. Im Jahr 1981, als auch die Woodward-Synthese von Erythronolid A erschien, berichteten Cane und Mitarbeiter von der ersten aus einer Serie^[88] eleganter Markierungsstudien zur Biosynthese dieses Makrolid-Antibiotikums (Schema 9). Diese Studien bewiesen, dass das komplexe Gerüst von Erythronolid A aus einfachen Propionat-Bausteinen als einziger Quelle von Kohlenstoffatomen aufgebaut wurde.



Schema 9. Isotopenmarkierungsstudien belegen den Aufbau von Erythronolid A aus Propionat-Bausteinen.

Die Bemühungen, die Lücke zwischen den Werkzeugen der organischen Synthese und der von der Natur gesetzten, hohen Messlatte zu schließen, ist wohl das fundamentalste Leitmotiv der organischen Chemie der letzten drei Jahrzehnte. Diese Bemühungen beinhalteten die Entwicklung der asymmetrischen Enolatalkylierung, Aldolreaktionen chiraler Enolate sowie verwandte Michael-Reaktionen und Nukleophil-Additionen an chirale Aldehyde, mit wichtigen Beiträgen aus den Laboren von Ireland, Heathcock, Masamune, Evans und vielen anderen.^[89] Diese Methoden werden oft unter der Überschrift „acyclische Stereoselektion“ zusammengefasst, ein Begriff, der 1977 von Heathcock eingeführt wurde.^[90] (Viele dieser Fortschritte fallen jedoch aus der strengen Begriffsdefinition heraus, wie in einem kürzlich erschienenen Aufsatz klargestellt wurde.^[91])

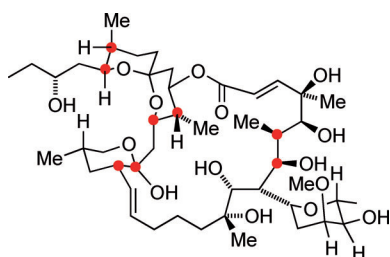
In diesem und den anderen „evolutionären“ Beispielen ist es einfach nicht möglich, alle individuellen Fortschritte niederzuschreiben, die zusammen letztlich die konventionelle Denkweise aufgehoben haben. Ein solcher Beitrag sei hier jedoch zur Illustration hervorgehoben: Für die Synthese von Erythronolid A und anderer Polyketid-Antibiotika war die Entwicklung der Evans-Aldolreaktion, die ein Oxazolidinon als chirales Auxiliar nutzt, besonders wichtig. Für den Fall von Propionatderivaten wird dies in Schema 10 dargestellt.^[92] Ein



Schema 10. Anwendung der Evans-Aldolreaktion auf Propionatderivate.

entscheidendes Merkmal dieser Transformation ist die Umwandlung des *N*-Acyloxazolidinon-Substrats in ein Dialkylborenolat. Dieses bildet sich unter milden Bedingungen,^[93] und die außergewöhnlich kurze B-O-Bindung trägt offenbar zur hohen Stereoselektivität des Prozesses bei.^[94]

Evans und Mitarbeiter zeigten die Nützlichkeit dieser Umwandlung bei der Synthese mehrerer Polyketide. Besonders bemerkenswert ist die Synthese des Makrolid-Antibiotikums Cytovaricin (Schema 11).^[95] In diesem Fall wurde die Oxazolidinon-Aldol-Methode verwendet, um acht stereogene Zentren (rot gekennzeichnet) einzubauen. Mit solcher Chemie hat die organische Synthese damit begonnen, sich von der Natur die Fähigkeit zur Manipulation von Propionatfragmenten abzuschauen.



Schema 11. Struktur von Cytovaricin. Rot markierte Stereozentren wurden mit der Evans-Aldolreaktion aufgebaut.

7. „Freie Radikale sind energiereiche Zwischenprodukte, deren Reaktionen nicht ausreichend selektiv für den Aufbau von C-C-Bindungen in der organischen Synthese sind“

Der „Evolutionsprozess“ war bereits im Gange,^[96] als Hart 1984 seine wegweisende Publikation in *Science* veröffentlichte.^[97] Dennoch darf man annehmen (und eine Literatursuche stützt dies), dass diese Veröffentlichung ein wichtiger Zündfunke für die Anwendung radikalischer Reaktionen in der Synthese war. Radikalische Reaktionen sind heute fester Bestandteil des Rüstzeugs der Synthesechemie.^[98]

8. „Wasser ist kein geeignetes Lösungsmittel in der metallorganischen Chemie“

Dies ist ein weiterer Fall, bei dem die industrielle Praxis dem akademischen Interesse deutlich vorausging. Kuntz führte 1976 sulfonierte Phosphanliganden ein, die bei Rhône-Poulenc fast unmittelbar darauf im Tonnenmaßstab für die biphasische Hydroformylierung eingesetzt wurden.^[99] Im Laufe der Zeit wurde deutlich, dass metallorganische Chemie in wässriger Phase nicht nur möglich, sondern in vielen Fällen vorteilhaft ist.^[100]

9. „Nukleophile metallorganische Reagentien wie Grignard-Reagentien sind nicht mit elektrophilen Substituenten wie Estern und Nitrilen kompatibel“

Die Abkehr von dieser Lehrmeinung erforderte einen ganzen Katalog neuer Methoden, von denen viele in den Arbeitsgruppen von Knochel und Snieckus entwickelt wurden. Schlüsselbeiträge sind verbesserte Protokolle für den Halogen-Metall-Austausch, insbesondere die fördernde Wirkung von Lithiumhalogeniden,^[101] Fortschritte in der zinkorganischen Chemie^[102] und Methoden für gerichtete *ortho*- und „remote“-Metallierungen.^[103] Bemerkenswerterweise kann man heute sogar Nitroarene trotz ihrer ausgeprägten Redoxchemie in nützliche metallorganischen Reagentien überführen.^[104]

10. „Effiziente (nicht-enzymatische) enantioselektive Katalysen erfordern Metallkomplexe“

Als der Ursprung der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse gilt eine mechanistische Studie von Nozaki (1966) über Kupfer-katalysierte Carbenreaktionen.^[105] Es ist bemerkenswert, dass schon wenige Jahre später die ersten Berichte über hoch enantioselektive Organokatalysen mit der unabhängigen Entdeckung prolinkatalysierter intramolekularer Aldolreaktionen bei Schering und bei Hoffmann-La Roche in den frühen 70er Jahren erschienen.^[10,106] Dennoch genügte dieser knappe Vorsprung der Übergangsmetallkatalyse von fünf Jahren, um das Denken stark zu beeinflussen – oder wie es in einem Aufsatz ausgedrückt wurde: „*Asymmetric catalysis has become almost synonymous with the use of metals in a chiral environment.*“^[107] Mittlerweile hat das Gebiet der Organokatalyse ein explosives Wachstum erfahren, beginnend mit wichtigen Beiträgen von List, Barbas, MacMillan und anderen um das Jahr 2000. Selbst aus den intensiv erforschten Gebieten, die in diesem Essay thematisiert werden, ragt die Organokatalyse als eine besonders fruchtbare Quelle neuer Teildisziplinen heraus. Beispiele umfassen organokatalytische Cyclisierungen,^[108] peptidkatalysierte asymmetrische Synthesen^[109] und asymmetrische Phasentransferkatalysen.^[110]

Tabelle 1: Frühe Berichte zu den Beispielen (1)–(5).

Entscheidender Durchbruch	Black-Swan-Ereignis
Hocheffiziente katalytische Aktivierung von Acetylenen mit kationischen Goldkomplexen. 1998	Katalytische Aktivierung von Acetylenen mit Goldhalogeniden. 1991 Verwendung eines kationischen Goldkatalysators in der asymmetrischen Aldolreaktion. 1986
Einzählige Phosphorliganden für die asymmetrische Hydrierung. 2000	Selektive asymmetrische Hydrierung von Acetamidozimtsäurederivaten mit dem CAMP-Liganden. 1972 Katalytische, enantioselektive Hydrosilylierung von Olefinen mit einzähligen MOP-Liganden. 1991
Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von Aminen mit Arylhalogeniden. 1995	Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von zinnorganischen Amiden mit Arylhalogeniden. 1983
Metathese von funktionalisierten Olefinen mit einem Ruthenium-Alkyliden-Katalysator. 1995	RuCl ₃ -katalysierte Ringöffnungspolymerisation. 1965
Verwendung von Enzymen in organischen Lösungsmitteln. 1985	Mechanistische Studien belegen eine enzymatische Katalyse in organischen Lösungsmitteln. 1966

Einige Beobachtungen

Die zehn hier diskutierten Beispiele stellen einige der aktivsten Felder der heutigen chemischen Forschung dar. In einigen Fällen haben sie ganze Industrien hervorgebracht. Ein gemeinsames Merkmal all dieser Fälle ist, dass in der Literatur immer frühe Hinweise zu finden sind, dass die Lehrmeinung nicht korrekt war. Dies ist besonders einfach in den Fällen „revolutionärer Änderungen“ zu sehen, da sich hier ein spezifisches Datum zuordnen lässt. Diese Antezedentien (siehe Tabelle 1) werden hier als Black-Swan-Ereignisse bezeichnet. Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, dass solche Hinweise oftmals für ein, zwei oder gar drei Jahrzehnte ignoriert wurden.

In allen Fällen kannten die Autoren der „bahnbrechenden“ Arbeiten die Vorgängerstudien und zitierten diese auch. In den Beispielen (3) und (4) bestand die Motivation der „bahnbrechenden“ Studie sogar darin, die Vorgängerarbeiten zu verstehen und zu erweitern.

Auch für „evolutionäre Veränderungen“ lassen sich in der Literatur oftmals Vorzeichen ausmachen, wenngleich es etwas schwieriger ist, den zeitlichen Rahmen zu benennen, da der Umdenkprozess über einen längeren Zeitraum erfolgt. Als ein extremes Beispiel berichtete Emil Fischer^[11] 1889 über die diastereoselektive Addition von Kaliumcyanid an D-(+)-Mannose – gut 88 Jahre bevor Heathcock^[90] den Begriff „acyclische Stereoselektion“ prägte. Typischere Beispiele sind die frühen industriellen Anwendungen der metallorganischen Katalyse in wässriger Phase oder die frühen Berichte pharmazeutischer Forschungslaboratorien über prolinkatalysierte asymmetrische Aldolreaktionen.

Es ist bemerkenswert, dass die beiden letztgenannten Beispiele evolutionärer Änderungen Beiträge aus der Industrie darstellen. Dies scheint Teil eines größeren Musters zu sein. Industrielle Beiträge sind auch stark in den „revolutionären“ Beispielen der Tabelle 1 vertreten – die Vorgängerstudien der Beispiele (2), (4) und (5) stammen aus industriellen Forschungslaboratorien. Wie wir oben schon festgestellt haben, wurden Olefinmetathesen und metallorganische Ka-

talysen in wässriger Phase in industriellen Anlagen bereits im Multitonnenmaßstab genutzt, bevor die meisten akademischen Chemiker überhaupt Kenntnis davon erhielten, dass diese Technologien existieren. Oder wie Knowles es beobachtete: „*In science, one can often use a phenomenon before one understands it.*“^[25]

Wir haben Glück, dass die Industriechemiker, die an diesen Beispielen beteiligt waren, ihre Arbeiten veröffentlichen konnten, wenn auch in einigen Fällen nach längeren Verzögerungen. Ich kann aus jahrelanger Erfahrung sagen, dass Patentanwälte vorsichtige Menschen sind und im Zweifel auf Nummer Sicher gehen. Bei einer Literaturrecherche geschieht das Ignorieren der Patentliteratur auf eigenes Risiko. In manchen Fällen kann die Patentliteratur eine Fundgrube an interessanter Chemie bieten, die in keinem Journal je erschienen ist.

In der chemischen Industrie ist explorative Forschung in den letzten Jahren leider viel seltener geworden. Am besten bin ich mit der Situation bei DuPont Central Research vertraut, und dort geschah diese Entwicklung vorsätzlich. 1999 gab das Unternehmen seine technologieorientierte Strategie auf, die der Welt die KTP-Frequenzverdopplung, die nickel-katalysierte Hydrocyanierung von Butadien, ozonschonende Kältemittel und so viele andere wichtige Beiträge gegeben hatte.^[112] Als Ersatz wurde das Apex-Programm eingeführt, das sich an Marktbedürfnissen orientiert. Ich verstehe, dass das neue Modell einige Erfolge erzielt hat, bedaure aber dennoch das Ende des alten Central Research mit seiner fabelhaften wissenschaftlichen Freiheit.^[113]

Mit Blick auf die enorme Bedeutung der wissenschaftlichen Fortschritte in Tabelle 1 stellt sich die Frage, warum so langen Zeitspannen zwischen ersten Literaturindizien und endgültigen Durchbrüchen bestanden. Ein Teil der Antwort könnte darin zu finden sein, wo die Vorgängerstudien veröffentlicht wurden. Die wenigsten Synthesechemiker dürften 1966 in den *Archives of Biochemistry and Biophysics* geblättert haben, um dort Studien bei Monsanto über Enzyme in organischen Lösungsmitteln zu finden. Wäre Migita's Demonstration der Palladium-katalysierten C-N-Bindungsbil-

dung mehr als ein Jahrzehnt lang übersehen worden, wenn es die Studie auf die Seiten der *Angewandten Chemie* oder des *JACS* geschafft hätte? Natürlich ist es wichtig, dass potenziell einflussreiche Studien in einflussreichen Journals publiziert werden.^[114]

Bei der Olefinmetathese ist die Situation noch komplizierter, da hier die Vorgängerstudien aus der Polyolefinforschung kamen. Auch hier gehörten die Journals, in denen diese Arbeiten erschienen, nicht zur üblichen Liste des Synthesechemikers. Darüber hinaus wurde nicht erkannt, dass die uns heute als Ringöffnungmetathesepolymerisation und Olefinmetathese bekannten Reaktionen den gleichen Reaktionsmechanismus haben. Man kann von Glück reden, dass Grubbs' Forschungsinteressen sowohl die Olefinpolymerisation als auch die organische Synthese umfassten – ansonsten wäre die Ruthenium-katalysierte Olefinmetathese als Methode für die organische Synthese vermutlich noch immer unentdeckt.

In einigen Fällen scheint es, dass das Forschungsgebiet beim Erscheinen erster Indizien einfach noch nicht für den Wandel bereit war. Zum Beispiel waren 1965 nur wenige gereinigte Enzyme von Interesse für die Synthesechemie verfügbar. Das Konzept der „grünen Chemie“ war noch gar nicht formuliert, als Rhône-Poulenc und Montedison 1976 die metallorganische Katalyse in wässriger Phase zur Anwendung brachten. Man gewinnt den Eindruck, dass ein Forschungsgebiet „reif für den Wandel“ sein muss, damit die Lehrmeinung geändert werden kann. Im Einklang damit sind Fälle, in denen nach Jahren der Inaktivität plötzlich zwei oder mehr Forschungsgruppen zugleich bahnbrechende Ergebnisse veröffentlichen – so etwa bei der Palladium-katalysierten C-N-Bindungsbildung und der Verwendung von einzähnigen Liganden für die asymmetrische Hydrierung.

Könnte es sein, dass Menschen sich schwer tun, experimentelle Ergebnisse zu rationalisieren, die im Widerspruch zur komfortablen Lehrmeinung stehen? Ein solches Modell, die Black-Swan-Theorie, wurde tatsächlich vorgeschlagen, und soll hier kurz kommentiert werden. Der Begriff Black-Swan-Ereignis wurde von dem Statistiker und Philosophen Nassim Nicholas Taleb geprägt.^[115] Der „Schwarze Schwan“ stand nach altertümlicher westlicher Vorstellung als eine Metapher für etwas, das es nicht gibt. Dem Begriff implizit ist aber auch die Anfälligkeit jeglicher Denksysteme für widersprüchliche Daten. Eine dem Denksystem zugrundeliegende Logik kann durch die Beobachtung eines einzelnen „Schwarzen Schwans“ hinfällig gemacht werden.

Im Jahr 1697 entdeckte der holländische Forscher Willem de Vlamingh schwarze Schwäne am Swan River in Westaustralien. In der Folge kam es zu einer Wandlung der Begriffsbedeutung als Metapher für eine vermeintliche Unmöglichkeit, die widerlegt wird. In diesem Sinne verwendet Taleb den Begriff: „*What we call here a Black Swan (and capitalize it) is an event with the following three attributes. First, it is an outlier, as it lies outside the realm of regular expectations, because nothing in the past can convincingly point to its possibility. Second, it carries an extreme impact. Third, in spite of its outlier status, human nature makes us concoct an explanation for its occurrence after the fact, making it explainable and predictable.*“^[115]

Taleb dokumentierte diesen letzten Punkt über die menschliche Natur durch historische und psychologische Erkenntnisse. Seine Ideen bleiben umstritten, scheinen aber viel Sinn zu ergeben, wenn man versucht, die langen Zeiträume zwischen Vorgängerstudien und entscheidenden Durchbrüchen in Tabelle 1 zu verstehen. Zumindest geben seine Ideen Aufschluss darüber, wie wir chemische Literatur lesen und geistig verarbeiten.

Ich habe keinen Zweifel, dass in den Lehrmeinungen der organischen Synthese ungerechtfertigte Annahmen weiter Bestand haben. (Etwas anderes anzunehmen würde genau genommen bedeuten, dass entscheidende Durchbrüche in der Zukunft nicht mehr vorkommen werden.) Das Ziel muss sein, solche Annahmen als das zu erkennen, was sie sind, und die Zeitspanne zwischen dem Erscheinen „Schwarzer Schwäne“ und den nachfolgenden Durchbrüchen zu minimieren.

Ohne experimentellen Beweis ist die Lehrmeinung nur eine weitere Arbeitshypothese. Die Lehrmeinung ist ein notwendiger Schritt in der wissenschaftlichen Methode, darf aber niemals mit einem Naturgesetz verwechselt werden. Die Tatsache, dass etwas noch nie getan wurde, ist der fadenste Beweis dafür, dass es nicht möglich ist.

Ich hoffe, mit diesen Beobachtungen zum Nachdenken angeregt zu haben. Es scheint mir, dass diese Diskussion nicht allein als „Denkanstoß“ dienen kann, sondern auch drei praktisch umsetzbare Elemente mit sich bringt, die ich zum Abschluss erwähnen will.

Als ersten Aspekt scheint es eine Entkopplung zwischen der anhaltenden Notwendigkeit für neue Chemie in der Industrie und der Aussetzung explorativer chemischer Forschung zu geben. Mehr denn je wird die Industrie auf die akademische Wissenschaft als Quelle für neue Richtungen angewiesen sein. Angesichts dieser Situation müssen wir in der Industrie zusätzliche Möglichkeiten finden, die chemische Forschung an den Universitäten zu unterstützen: durch die kreative Schaffung von Kooperationen, durch finanzielle Unterstützung und durch Eintreten für die staatliche Förderung universitärer Forschung.

Zweitens: Wenn Taleb in Bezug auf unsere menschlichen Unzulänglichkeiten im Umgang mit Schwarzen Schwänen Recht hat, kann es sich auszahlen, sich beim Studieren der Literatur dieser Situation bewusst zu sein. Stoßen wir auf ein Ergebnis, das im Widerspruch zu unserem chemischen Verständnis steht, lohnt es zu prüfen, ob unsere zugrundeliegenden Annahmen durch experimentelle Beweise gestützt werden, bevor wir versuchen, solche Ausreißer zu rationalisieren und „wegzuerklären“.

Den dritten und letzten Punkt richte ich an jüngere Wissenschaftler. Nicht selten habe ich Chemiker erlebt, die sich durch die schiere Menge der aktuellen chemischen Literatur überwältigt fühlen. Sie berichten, dass sie sich der Literatur auf „reaktive“ Weise nähern, indem sie Suchmaschinen wie SciFinder oder Beilstein nutzen, um spezifische Forschungsprobleme zu adressieren. Das Querlesen von Journals findet hingegen nicht mehr statt, aber davon rate ich nachdrücklich ab. Durch das systematische Lesen aktueller Publikationen werden uns Defizite an vorhandenen Technologien, innovative Lösungen, Forschungstrends und Ergebnisse aus ganz unterschiedlichen Bereichen bewusst, und dies kann neue

Perspektiven für unser Kerngebiet eröffnen. Ich hoffe, dass aus den hier diskutierten Beispielen klar wird, dass das Lesen der Literatur mehr ist als bloßes Aufsammeln von Information. Es war immer ein Abenteuer: Man findet übergreifende Themen, Geschichten von zäher Beharrlichkeit, brillante Geistesblitze und überraschende Wendungen.

Zur Beachtung: Nach der Veröffentlichung dieses Manuskripts in *Angewandte Chemie* Early View wurden kleine Veränderungen vorgenommen. Die Redaktion.

Eingegangen am 26. März 2012

Online veröffentlicht am 15. August 2012

Übersetzt von Dr. Susanne Kruse, Weinheim

- [1] H. Schmidbaur, *Naturwiss. Rundsch.* **1995**, *48*, 443–451.
- [2] Eine Folge war, dass die Reinigungstanks für Glasgeräte oft eine dunkelrot-violette Farbe annahmen, die für kolloidales Gold charakteristisch ist.
- [3] L.-U. Meyer, A. de Meijere, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 497–500.
- [4] F. Gasparini, D. Giovannoli, D. Misiti, G. Natile, G. Palmieri, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3181–3184.
- [5] a) A. Navas, F. Sanchez Rojas, *Quim. Anal.* **1983**, *2*, 112–122; b) O. A. Bilenko, S. P. Mushtakova, *Zh. Anal. Khim.* **1986**, *41*, 65–68; c) L. K. Shpigun, P. M. Kamilova, *J. Anal. Chem.* **2002**, *57*, 1049–1054.
- [6] Die vollständige Datenbank und eine Diskussion ihre Aufbaus befindet sich in den Hintergrundinformationen.
- [7] A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51–65.
- [8] a) W. Schemberger, W. Gordon, *Chem. Zentralbl.* **1935**, *106*, 514–514; b) P. G. Gassman, G. R. Meyer, F. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7741–7748.
- [9] Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405–6406.
- [10] Die prolinkatalysierte Synthese cyclischer Ketone nach Hajos und Parrish ist ein frühes Beispiel einer organokatalytischen intramolekularen Aldolreaktion: a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497; b) Z. C. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- [11] J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1475–1478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415–1418.
- [12] N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Synlett* **2010**, 675–691.
- [13] a) Y. Fukuda, J. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729–3731; b) Y. Fukuda, J. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2013–2015.
- [14] Siehe z. B.: a) Rhodium: R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2134–2143; b) Kupfer: J. T. M. Evers, A. Mackor, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2321–2324; c) Palladium: G. Oehme, H. Pracejus, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 343–344.
- [15] Als ich Prof. Toste eine frühe Version dieses Manuskripts zeigte, merkte er an, dass die starke Wirkung der Teles'schen Arbeit zum Teil wohl darin begründet lag, dass darin ein einfaches, „abstimmbares“ Phosphan verwendet wurde. Der Hayashi-Katalysator war hingegen aus einem speziellen Phosphan aufgebaut, das zur damaligen Zeit nicht kommerziell erhältlich war: „In my opinion it was this ‘perfect storm’ of conceptually new reactivity (for example generation of gold carbenoids) but easily defined (alkyne activation), practically simple chemistry (stable precursors with commonly available ligands) using an unexplored transition metal that played a key role.“
- [16] Ein Ausschnitt aus der Bandbreite solcher Anwendungen: a) (–)-Rhazinilam: Z. Liu, A. S. Wasmuth, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10352–10353; b) verschiedene Terpene: A. Fürstner, P. Hannen, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3006–3019; c) Ionomycinalcium-Komplex: Z. Gao, Y. Li, J. P. Cooksey, T. N. Snaddon, S. Schunk, E. M. E. Viseux, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5122–5125; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5022–5055; d) Swainsonin: R. W. Bates, M. R. Dewey, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3706–3708; e) Mersicarpin: R. Nakajima, T. Ogino, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1236–1237; f) Angusturein: P. Kothandaraman, S. J. Foo, P. W. H. Chan, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5947–5952.
- [17] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445–1446.
- [18] L. Horner, H. Siegel, H. Bueche, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 1034; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942.
- [19] Eine Komplikation bei diesen frühen Studien war, dass die Liganden nicht optisch rein waren. Beispielsweise wurde berichtet, dass das in Lit. [17] verwendete (–)-MPPP einen ee-Wert von 69 % aufwies. Es ist nicht klar, wie groß die Auswirkungen auf die Enantioselektivität waren, da der Grad der Chiralitätsverstärkung bei diesem Katalysator unbekannt ist.
- [20] J. D. Morrison, R. E. Burnett, A. M. Aguiar, C. J. Morrow, C. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1301–1303.
- [21] Für eine erhellende Diskussion der anfänglichen Schwierigkeiten bei der Verwendung von Diphosphanliganden in der homogenen Katalyse, siehe: P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741–2770.
- [22] Es muss angemerkt werden, dass Studien mit einzähnigen Liganden für die asymmetrische Hydrierung nicht komplett verschwunden sind. Im Allgemeinen handelt es sich hierbei um Fälle, wo einzähnige Untereinheiten untersucht wurden, um sie später in zweizähnige Liganden einzubauen. Aus zwei Liganden hergestellte Katalysatoren ermöglichten die enantioselektive (wenn auch langsame) Hydrierung von Cinnamaten mit ee-Werten von 92 und 87 %: a) S. Saito, Y. Nakamura, Y. Morita, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5284; b) O. Riant, O. Samuel, T. Flessner, S. Taudien, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6733.
- [23] H. B. Kagan, T.-P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429–6433.
- [24] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, O. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952.
- [25] W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106–112.
- [26] D. P. Riley, R. E. Shumate, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5187–5193.
- [27] a) M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518–8519; b) M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125–10138.
- [28] Zurzeit produziert Solvias 40 Liganden der Josiphos-Familie und anderer Familien Ferrocen-haltiger Diphosphane. H.-U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, M. Thommen, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1240–1250.
- [29] Diese Diskussion konzentriert sich auf die asymmetrische Hydrierung von C-C-Doppelbindungen. Zweizähnige Liganden wurden ebenfalls in der hoch enantioselektiven Hydrierung von C-O- und C-N-Doppelbindungen verwendet. Noyori's BINAP-Ligand war eine besondere Erfolgsgeschichte: R. Noyori, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15–32.
- [30] T. Hayashi, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354–362.
- [31] Interessanterweise erschienen zur selben Zeit zwei konzeptionelle Aufsätze, die die potenziellen Vorteile einzähniger Liganden aufzeigten und ohne Zweifel ein erneuertes Interesse an diesem Gebiet auslösten: a) F. Lagasse, H. B. Kagan, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 315–324; b) I. V. Komarov, A. Boerner, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1237–1240; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1197–1200.
- [32] C. Claver, E. Fernandez, A. Gillon, K. Heslop, D. J. Hyett, A. Martorell, A. G. Orpen, P. G. Pringle, *Chem. Commun.* **2000**, 961–962.
- [33] M. T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4047–4049; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889–3890.

- [34] M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. B. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539–11540.
- [35] B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346–353.
- [36] A. J. Minnaard, B. L. Feringa, L. Lefort, J. G. de Vries, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1267–1277.
- [37] D. Peña, A. J. Minnaard, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 475–478.
- [38] M. T. Reetz, T. Sell, A. Meiswinkel, G. A. Mehler, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 814–817; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 790–793.
- [39] D. Peña, A. J. Minnaard, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1087–1089.
- [40] a) R. Hoen, J. A. F. Boogers, H. Bernsmann, A. J. Minnaard, A. Meetsma, T. D. Tiemersma-Wegman, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4281–4284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4209–4212; b) M. T. Reetz, G. Mehler, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4593–4596; c) interessant ist, dass Knowles et al. eine Reaktionsbeschleunigung (bei allerdings verringerter Enantioselektivität) mithilfe dieser Strategie demonstrierten: W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 10–11.
- [41] J. A. F. Boogers, U. Felfer, M. Kotthaus, L. Lefort, G. Steinbauer, A. H. M. de Vries, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 585–591.
- [42] Übersichtsartikel: G. Erre, S. Enthaler, K. Junge, S. Gladiali, M. Beller, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 471–491.
- [43] Die Katalysatormengen, die derzeit mit diesen Liganden benötigt werden, sind für kommerzielle Anwendungen um Größenordnungen zu hoch; die beobachteten Enantioselektivitäten sind aber vielversprechend. Siehe z. B.: a) F. Guillen, J.-C. Fiaud, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2939–2942; b) M. Ostermeier, J. Priess, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 625–628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 612–614; c) K. Junge, B. Hagemann, S. Enthaler, G. Oehme, A. Monsees, T. Riermeier, M. Beller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2621–2631; d) V. Bilenko, A. Spannenberg, W. Baumann, I. Komarov, A. Boerner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2082–2087.
- [44] I. Goldberg, *Chem. Ber.* **1906**, *39*, 1691–1692. Siehe auch: I. Goldberg, M. Nimerovsky, *Chem. Ber.* **1907**, *40*, 2448–2452.
- [45] Übersichtsartikel: J. Lindley, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433–1456.
- [46] D. L. Boger, J. S. Panek, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3175–3178.
- [47] M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, 927–928.
- [48] Eine Zitatsuche nach Lit. [47] zeigt, dass diese Publikation im Zeitraum von 1984–1993 nur achtmal zitiert wurde: viermal in Übersichtsartikeln, und dreimal tangentiell in Arbeiten zur Palladium-katalysierten C-C-Kupplung. Eine einzige Veröffentlichung baut tatsächlich auf der Migita-Forschung auf, um eine Phosphansynthese mit paralleler P-C-Kupplung zu entwickeln: S. E. Tunney, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 748–753.
- [49] A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901–7902.
- [50] a) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969–5970; b) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *Organometallics* **1995**, *14*, 3030–3039.
- [51] A. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1456–1459; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348–1350.
- [52] J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609–3612.
- [53] a) J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215–7216; b) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217–7218.
- [54] Ein neuerer Übersichtsartikel zur industriellen Anwendung von Kreuzkupplungen: J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177–2250.
- [55] W. P. Walters, J. Green, J. R. Weiss, M. A. Murcko, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6405–6416.
- [56] Übersichtsartikel: D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 13–31.
- [57] R. L. Banks, *CHEMTECH* **1986**, *16*, 112–117.
- [58] a) H. S. Eleuterio, *CHEMTECH* **1991**, *21*, 92–95; b) H. S. Eleuterio, *J. Mol. Catal.* **1991**, *65*, 55–61, zit. Lit.
- [59] Eine eigentümliche Patentschrift von 1960 legt die Molybdän-oxid-katalysierte Disproportionierung von Olefinen offen, beschreibt aber nur die Katalysatorherstellung, ohne jede Beanspruchung eines Olefinprozesses: Patent U.S. 2,963,447, **1960**.
- [60] *Chem. Week*, July 16, **1966**, S. 77; *Chem. Week*, July 23, **1966**, S. 70.
- [61] a) N. Calderon, H. Y. Chen, K. W. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327–3329; b) N. Calderon, E. A. Ofstead, J. P. Ward, W. A. Judy, K. W. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4133–4140; c) N. Calderon, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 127–132.
- [62] Ein zeitgenössischer Übersichtsartikel über Anwendungen der Olefinmetathese in der organischen Synthese umfasste 11 Seiten und enthielt 32 Literaturverweise: W. B. Hughes, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1977**, *295*, 271–282.
- [63] Ich verweise aber auf Tsuji visionäre Synthese von Cleridin. Die Synthese war zwar durch die verfügbaren Katalysatoren limitiert, scheint aber die erste Anwendung der Olefinmetathese in der organischen Synthese zu sein. J. Tsuji, S. Hashiguchi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2955–2958.
- [64] Die Lewis-sauren Eigenschaften der Katalysatoren führen dazu, dass beim Durchführen von Metathesereaktionen in Benzol oder Toluol konkurrierende oder sogar vorherrschende Friedel-Craft-Alkylierungen des Arens mit dem Olefin stattfinden: V. M. Kothari, J. J. Tazuma, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2951–2953.
- [65] T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29.
- [66] a) T. J. Katz, J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592–1594; b) R. H. Grubbs, P. L. Burk, D. D. Carr, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3265–3267; c) J.-L. Hérisson, Y. Chauvin, *Macromol. Chem.* **1971**, *141*, 161–167.
- [67] Im Allgemeinen beschränkte sich die Anwendung dieser frühen Einkomponentenkatalysatoren auf Ringöffnungspolymerisationen [z. B. Gl. (7)]. Beispiele sind Bis(cyclopentadienyl)titanocene, [(CO)₅W=CPh₂], Tris(aryloxid)tantalacyclobutane und Halogenid- oder Alkoxid-stabilisierte Wolfram-Alkylden-Komplexe. a) T. J. Katz, S. J. Lee, N. Acton, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4247–4250; b) K. C. Wallace, A. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4964–4977; c) F. Quignard, M. Leconte, J.-M. Basset, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1816–1817; d) J. Kress, J. A. Osborne, R. M. E. Green, K. J. Ivin, J. J. Rooney, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 899–901.
- [68] a) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886; b) R. R. Schrock, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8141–8153.
- [69] a) G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426–5427; b) G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324–7325.
- [70] A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199–2238.
- [71] Ein nützlicher Überblick über die Kompatibilität verschiedener Katalysatoren mit funktionellen Gruppen: S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 371–388.
- [72] a) F. W. Michelotti, W. P. Keaveney, *J. Polym. Sci. Part A* **1965**, *3*, 895–905; b) R. E. Rinehart, H. P. Smith, *Polym. Lett.* **1965**, *3*, 1049–1052.
- [73] a) B. M. Novak, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 960–961; b) R. H. Grubbs, *J. Macromol. Sci. Part A* **1994**, *31*, 1829–1833.

- [74] a) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179–2181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039–2041; b) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956; c) J. A. Love, J. P. Morgan, T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4207–4209; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4035–4037.
- [75] Das Beispiel stammt aus Leightons Synthese von Zinkphorinmethylester unter Verwendung des Hoveyda-Grubbs-Katalysators der zweiten Generation. T. J. Harrison, S. Ho, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7308–7311.
- [76] 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.
- [77] S. J. Meek, R. V. O'Brien, J. Llaveria, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2011**, *471*, 461–466.
- [78] M. Yu, C. Wang, A. F. Kyle, P. Jakubec, D. J. Dixon, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2011**, *479*, 88–93.
- [79] P. A. Levene, A. Walti, *Org. Synth. Coll.* **1943**, *2*, 545–547.
- [80] F. R. Dastoli, N. A. Musto, S. Price, *Arch. Biochem. Biophys.* **1966**, *115*, 44–47.
- [81] a) F. R. Dastoli, S. Price, *Arch. Biochem. Biophys.* **1967**, *118*, 163–165; b) F. R. Dastoli, S. Price, *Arch. Biochem. Biophys.* **1967**, *122*, 289–291.
- [82] Klibanov merkt außerdem an, dass „the real question is not whether water is indeed required but how much water.“ A. Zaks, A. M. Klibanov, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 3192–3196. See also: A. Zaks, A. M. Klibanov, *Science* **1984**, *224*, 1249–1251.
- [83] A. M. Klibanov, *Nature* **2001**, *409*, 241–246.
- [84] E. J. Corey, E. J. Trybulski, E. J. Melvin, K. C. Nicolaou, J. A. Secrist, R. Lett, P. W. Sheldrake, J. R. Falck, D. J. Brunelle, M. F. Haslinger, S. Kim, S. E. Yoo, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4618–4620.
- [85] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B.-W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chenevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. J. Garrat, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. RajanBabu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210–3213.
- [86] R. B. Woodward in *Frontiers in Bioorganic Chemistry and Molecular Biology* (Hrsg.: Yu. A. Ovchinnikov, M. N. Kolesov), Elsevier/North-Holland, Amsterdam, **1979**, S. 39–58.
- [87] Eine gesonderte Annahme in Woodward's Diskussion ist, dass die konformativen Eigenschaften makrocyclischer Substrate diese zu flexibel machen, um die hochselektive Bildung neuer Bindungen zu ermöglichen. Woodward ging davon aus, dass sie flexiblen offenkettigen Systemen ähneln, sodass der vorgeschaltete Aufbau makrocyclischer Ringe keinen strategischen Vorteil brächte. Später wurde gezeigt, dass diese Annahme oftmals unbegründet war, beginnend mit den Studien von Still: W. C. Still, I. Galynkor, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3981–3996.
- [88] a) D. E. Cane, H. Hasler, T. C. Liang, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5960–5962; b) D. E. Cane, H. Hasler, P. B. Taylor, T. C. Liang, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3449–3455; c) D. E. Cane, T. C. Liang, P. B. Taylor, C. Chang, C. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4957–4964; d) D. E. Cane, C. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1255–1257.
- [89] Siehe auch: E. M. Carreira, L. Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [90] C. T. Buse, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8109–8110.
- [91] A. G. O'Brien, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9639–9667.
- [92] D. A. Evans, J. Bartoli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.
- [93] T. Mukaiyama, T. Inoue, *Chem. Lett.* **1976**, 559–562.
- [94] W. Fenzl, R. Koster, *Liebigs Ann.* **1975**, 1322–1338.
- [95] D. A. Evans, S. W. Kaldor, T. K. Jones, J. Clardy, T. J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001–7031.
- [96] Zum Zeitpunkt des Erscheinens des Hart-Aufsatzes hatten Stork, Giese und andere bereits über erste Studien zur Nutzbarmachung radikalischer Reaktionen in der organischen Synthese berichtet. Noch wichtiger war, dass physikalisch-organische Studien von Beckwith und Julia die entscheidende Rolle der Reaktionskinetik auf diesem Gebiet vorwegnahmen. a) A. L. J. Beckwith, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073–3100; b) M. Julia, *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 553–567.
- [97] D. J. Hart, *Science* **1984**, *223*, 883–887.
- [98] Beispiele: a) S. Z. Zard, *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford University Press, Avon, **2003**; b) H. Togo, *Advanced Free Radical Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, Hungary, **2004**; c) *Radicals in Organic Synthesis* (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [99] a) E. Kuntz, FR 2 314 910, **1975**, DE 26 27 354 A1, **1976**, US 4,248,802, **1981** (Rhône-Poulenc Industries); b) E. G. Kuntz, *CHEMTECH* **1987**, *17*, 570–575; c) eine andere frühe kommerzielle Zweiphasencarbonylierung (in diesem Fall mit Phasentransferkatalyse): L. Cassar, M. Foa (Montedison), US 4,318,862, **1978**; d) L. Cassar, M. Foa, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *134*, C13–C14.
- [100] a) *Aqueous Phase Organometallic Catalysis: Concepts and Applications* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) *Organic Reactions in Water* (Hrsg.: U. M. Lindstrom), Blackwell, London, **2007**.
- [101] P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4438–4456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302–4320.
- [102] a) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188; b) *Organozinc Reagents: A Practical Approach* (Hrsg.: P. Knochel, P. Jones), Oxford University Press, New York, **1999**.
- [103] a) V. A. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933; b) V. A. Snieckus in *Handbook of C-H Transformations, Vol. 1* (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 106–118; V. A. Snieckus in *Handbook of C-H Transformations, Vol. 1* (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 262–264.
- [104] S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7829–7832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685–7688.
- [105] H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5239–5244.
- [106] Man könnte in der Tat argumentieren, dass die asymmetrische Organokatalyse älter als die enantioselektive Übergangsmetallkatalyse ist. Die durch Cinchona-Alkaloide katalysierte Addition von HCN an Aldehyde ist seit dem frühen 20. Jahrhundert bekannt, obgleich die Enantioselektivitäten limitiert waren. a) G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1913**, *46*, 7–23; b) V. Prelog, M. Wilhelm, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1634–1660.
- [107] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748.
- [108] Übersichtsartikel: H. Pellissier, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2197–2232.
- [109] Übersichtsartikel: H. Wennemers, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12036–12041.
- [110] Übersichtsartikel: K. Maruoka, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 679–697.
- [111] E. Fischer, J. Hirschberger, *Chem. Ber.* **1889**, *22*, 365–376.
- [112] Da unser Thema die organische Synthese ist, will ich erwähnen, dass viele Synthesemethoden und Reagentien ihren Ursprung bei DuPont Central Research hatten. Beispiele sind das Sim-

mons-Smith-Reagent, das Tebbe-Reagens, das DAST-Fluorierungsreagens, Titanocenmonochlorid und die Verwendung von Kronenethern in Synthesen. a) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256–4264; b) F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. W. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611–3613; c) W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574–578; d) T.-V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997; e) Nobelvortrag: C. J. Pedersen, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1053–1059; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1021–1027.

- [113] Im Jahr 2011 erschien erstmals in der 55-jährigen Geschichte der Abteilung keine Veröffentlichung von DuPont Central Research in *J. Am. Chem. Soc.* In seiner Blütezeit als Motor

explorativer Chemie brachte die Abteilung mehr als 60 solcher Publikationen pro Jahr hervor. Eine Analyse der im Wandel befindlichen Rolle explorativer Chemie in der Industrie auf der Grundlage von Publikationsdaten findet sich in den Hintergrundinformationen.

- [114] Ein oft zitiertes Beispiel ist die bahnbrechende Publikation von Makosza über die erste Phasentransferkatalyse, die in einer polnischsprachigen Zeitschrift erschien und den meisten Synthesechemikern nicht zugänglich war: T. Urbanski, B. Serafinawa, C. Belzecki, J. Lange, H. Marukawa, M. Makosza, *Rocz. Chem.* **1965**, *39*, 1595–1601.
- [115] N. N. Taleb, *The Black Swan, 2nd ed.*, Penguin, New York, **2010**.