



ЧЛАНЦИ



Душан КОЛАРСКИ¹, Јована МИЛИЋ², Живота СЕЛАКОВИЋ³, Вук ФИЛИПОВИЋ⁴

¹студент четврте године Хемијског факултета, смер дипломирани хемичар, d.kolarski@gmail.com

²студенткиња четврте године Хемијског факултета, смер дипломирани хемичар, chem.jmilic@gmail.com

³студент четврте године Хемијског факултета, смер дипломирани хемичар, zivota.selakovic@gmail.com

⁴студент четврте године Хемијског факултета, смер дипломирани хемичар, vukan87@yahoo.com

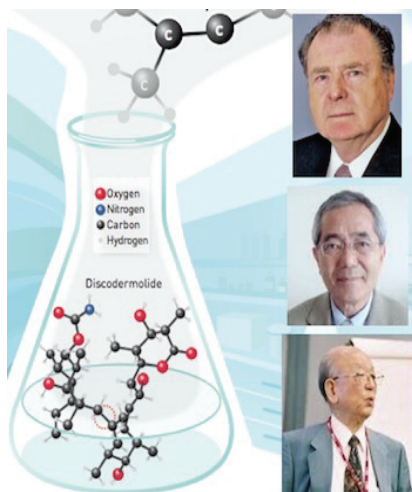
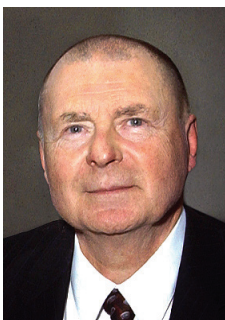
Клуб младих хемичара Србије (www.kmhem.net)

НОБЕЛОВА НАГРАДА ЗА ХЕМИЈУ 2010

Комитет за Нобелову награду наградио је из области хемије 2010. године тројицу научника – *Richard Heck*-а са Делаверског Универзитета, *Ei-ichi Negishi*-а са Универзитета Пурду и *Akiru Suzuki*-а са Универзитета Хокаидо, за радове из области реакција укрштених купловања катализованих комплексима паладијума. Купловања катализована комплексима прелазних метала данас су незаобилазни корак у реакцијама грађења С-С везе при синтези сложенијих органских једињења, при чему се процењује да свака четврта синтеза у фармацеутској индустрији данас подразумева примену макар једне од ових реакција у некој од фаза (према Нобеловом комитету).

НЕСК-ОВА РЕАКЦИЈА

Ричард Хек (енг. *Richard F. Heck*) рођен је 15. августа 1931. године у Спрингфилду у Масачусетсу у Сједињеним Америчким Државама. Као осмогодишњак преселио се у Лос Анђелес, где је стекао своје образовање, закључно са докторатом на Калифорнијском универзитету у Лос Анђелесу (енг. *University of California, Los Angeles - UCLA*) 1954. године. На пост-докторским студијама на Швајцарцаком федералном технолошком институту (нем. *Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich - ETH*) боравио је у истраживачкој лабораторији код нобеловца Прелога.

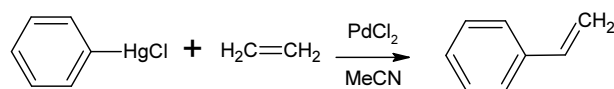


У току каријере радио је прво у индустрији, у Вилмингтону у Делаверу (енг. *Hercules Powder Company*), а потом као професор на Делаверском универзитету (енг. *University of Delaware, Newark*). Сада је у пензији и живи на Филипинима^[1-3].

Прве радове везане за ариловање и алкениловање олефина помоћу једињења паладијума (прво стехиометријско, па каталитичко), у којима је метал у оксидационом стању нула (Pd(0)), Хек је објавио крајем шездесетих и почетком седамдесетих година прошлог века углавном у Журналу Америчког хемијског друштва (углавном као једини аутор)^[4-8]. Каталитичку реакцију практично истовремено открио је и Мизороки^[9] (енг. транс. *Tsutomu Mizoroki*, јапански научник, који се није даље интензивно бавио овом реакцијом, али и који је нажалост преминуо неколико година након открића; због тога се готово равноправно користе синонимни термини Хекова и Мизороки-Хекова реакција^[10,11]).

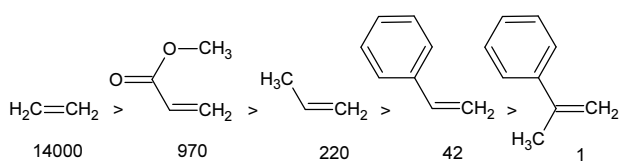
Почетак Хек-овог истраживања везује се за реакцију фенол-меркури-хлорида и етена^[1], потпомогнутој стехиометријском (не каталитичком) кличином паладијум(II)-хлорида у ацетонитрилу (тзв. *стехиометријски услови*, Шема 1).

Почетак Хек-овог истраживања везује се за реакцију фенол-меркури-хлорида и етена^[1], потпомогнутој стехиометријском (не каталитичком) кличином паладијум(II)-хлорида у ацетонитрилу (тзв. *стехиометријски услови*, Шема 1).



Шема 1: Оригинална, не каталитичка, Хекова реакција

Премда се оригинална реакција одвијала на собној температури, а стирен добијао у високом приносу, мане су такође биле очигледне – најважније су коришћење органоживиних једињења и мандаторно велика потрошња паладијума. Развијене су многе реакције овог типа у којима су коришћене различите соли паладијума, различити растварачи, алкени, алкини. Хек је уочио да брзина реакције зависи од степена супституисаности двоструке везе^[4]. Чињеница да је етилен најреактивнији послужила је као један од доказа да је реч о *органометалној хемији*, односно да механизам није конвенционално јонски или радикалски (јер да јесте, други олефини, а не етилен, били би у стању да више стабилизују катјон/радикал или анјон; Шема 2).



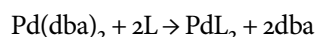
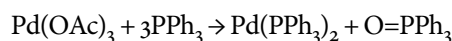
Шема 2: Релативне реактивности стандардних Хекових олефинских супстрата^[4]

У наставку истраживања првобитни поступак је у значајној мери модификован. Промена у односу на оригинални синтетски приступ јесте коришћење растворних комплекса паладијума у каталитичким количинама, са цикличном регенерацијом активног облика катализатора. И првобитни, горе описани приступ имао је варијанту са солима бабра(II) као реоксидансима за субстехиометријску количину Li_2PdCl_4 , али

ово из разних разлога није било привлачно за даљи рад^[1,4]. Паладијум у каталитички активном комплексу је у „нултом“ оксидационом стању - Pd(0). На Шеми 3 дат је механизам Хекове реакције.

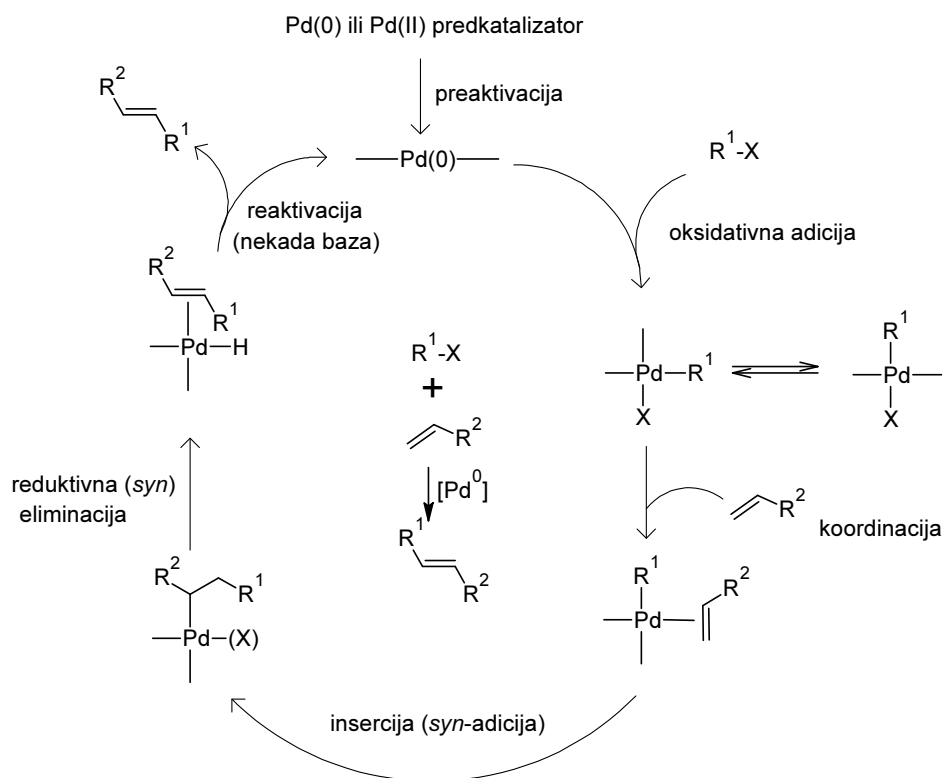
Хекова реакција састоји се из неколико сукцесивних фаза које се циклично понављају^[8,9,11-13, до краја дела о Хековој р-ји]. Процесу претходи **предфаза** која произилази из потребе за генерисањем активног облика катализатора, способног да учествује у оксидативној адидицији, а то је комплекс паладијума(0) са не више од два јако везана лиганда (овакав комплекс је нисковалентан тј. координационо незасићен и као такав способан је да катализује трансформацију).

Паладијум(0) обично се генерише хемијским или електрохемијским редуцијама комплекса типа PdL_2X_2 или реакцијом $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ са три еквивалента PPh_3 или супституцијом dba лиганда (Шема 4).



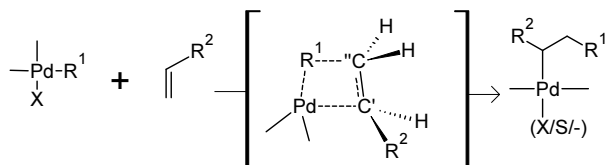
Шема 4: Генерисање каталитички активног облика паладијума

Први корак каталитичког циклуса је оксидативна адидиција (Шема 3). Овај процес је конзертован у смислу усклађеног формирања Pd-C и Pd-X везе, а раскидања C-X везе. Редослед реактивности Ar-X и $\text{CR}_2=\text{CRX}$ једињења је $\text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{I}^-$. Настали комплекс је иницијално *cis*, али у раствору је у равнотежи са *trans*-обликом, а као такав се може и изоловати (Шема 3).



Шема 3: Основни концепт каталитичког циклуса паладијума у Хековој реакцији^[11]

Друга фаза је миграторна инсерција, корак који је одговоран за формирање C-C везе и за регио- и стереоселективност процеса. Сама природа овог ступња је највероватније (или у највећем броју случајева) концентрована, са флексибилним прелазним стањем у ком се формира Pd-C'olef и C_{R1}-C''olef веза, док се веза Pd-C_{R1} раскида – формирање везе паладијума и олефина нешто је брже од стварања C-C везе (Шема 5).



Шема 5. Инсерција у другој фази каталитичког циклуса Хекове реакције

Инсерција се може одвијати на два начина – неполарни и поларни (или катјонски) начин. Они се разликују по томе што при иницијалној координацији олефина за R¹PdL₂X може доћи или до одласка - супституције L лиганда, или до одласка X⁻ лиганда и настајања катјонског комплекса (Шема 6).

По ком путу ће се реакција одвијати у великој мери зависи од природе потенцијалних одлазећих група: L и X⁻. Такође, настанак катјонског комплекса фаворизују поларнији растварачи, бидентатни фосфински лиганди (L₂ уместо 2L), лиганди X⁻ слабије координационе моћи и присуство катјона који би могли да граде слабо растворна једињења са X⁻. Иако је производ углавном олефин *trans* геометрије, при чему је R¹ група која је била координована за паладијум везана за мање супституисани крај двоструке везе, могуће је (али не са свим супстратима) добити и производ када је R¹ група везана за више супституисани крај (у примеру у овом тексту то би био крај на ком је везана R² група). Овакав, алтернативни производ, фаворизован је поларним (катјонским) механизмом, али и разни други, често непредвидљиви, стерни и електронски фактори могу имати важну улогу.

У фази, редуктивне елиминације долази до *sin*-елиминације и настанка L₂PdH (L₂PdHX) врсте, за ко-

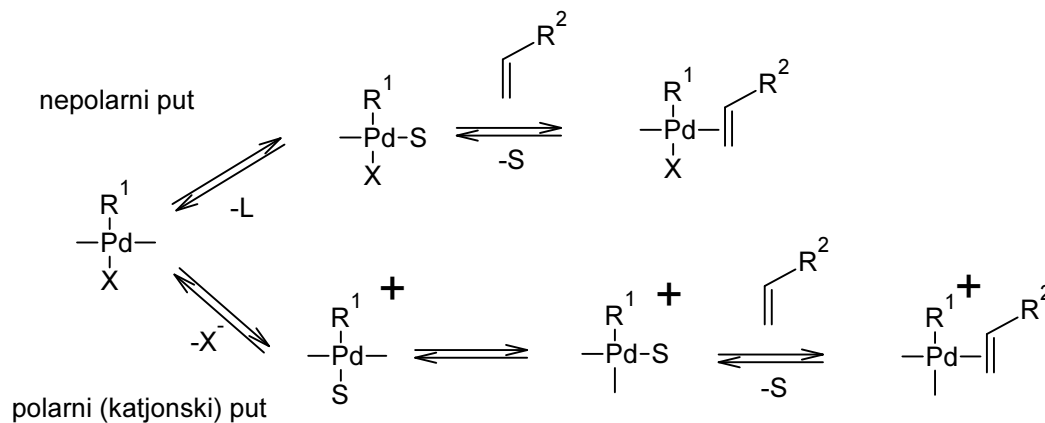
ју и даље може бити координован производ. Последица *sin*-елиминације је настанак производа *trans* геометрије (постоје изузеци). Настала хидропаладијумска врста се помоћу базе преводи у активан облик који учествује у новом реакционом циклусу (база реагује са HX који се може ослободити из L₂PdHX; Шема 3). Као базе у реакцији се користе триетиламин, ацетати, карбонати.

NEGISHI КУПЛОВАЊЕ

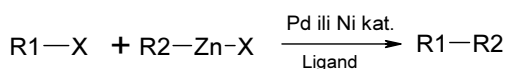
E. Negishi је јапански хемичар рођен 1935. у Чангшуну. Након основних студија на Универзитету у Токију и докторских студија на Универзитету Пенсилванија, после завршених постдокторских студија постао је 1968. године доцент професора H. C. Brown-а на Универзитету Пурду, САД. У време објављивања првог чланка из области укрштених купловања 1972. године постао је доцент на Универзитету Сиракуза, САД, где је 1979. године постао професор, након чега се исте године вратио на Универзитет Пурду^[13,14].



Након открића Ni-катализованих купловања алкенил- и арил-халида са Grignard-овим реагенсима (Kumada укрштено купловање) 1972. године, постало је јасно да за повећање толеранције других функционалних група у овој реакцији органометални партнер за купловање мора садржати мање електропозитиван метал од литијума или магнезијума. Негиши са сарадницима је 1976. године објавио прву Ni-катализовану реакцију стереоспецифичног алкенил-алкенил и алкенил-арил укрштеног купловања помоћу одговарајућих органоалуминијумових прекурсора са алкенил- или арил-халидима. Наставак овог истраживања указао је на то да се знатно бољи резултати (у смислу брзине реакције, приноса и степена стереоселективности) добијају коришћењем органоцинкових прекурсора и катализатора на бази паладијума. Реакција укрштеног купловања катализована Pd(0) или Ni(0)-комплексима позната је као *Неиши реакција* или *Неиши купловање* (Шема 7)^[15].



Шема 6: Неполарни и поларни пут инсерције у Хековој реакцији



R₁- арил, алкенил, алкинил, ацил **R₂** - арил, алкенил, алил, бензил, хомоалил, хомопропаргил

X - Cl, Br, I **Лиганд** - PPh₃, P(o-tolil)₃, dppe, dppp, dppb, dppf, BINAP, diop, chirapos

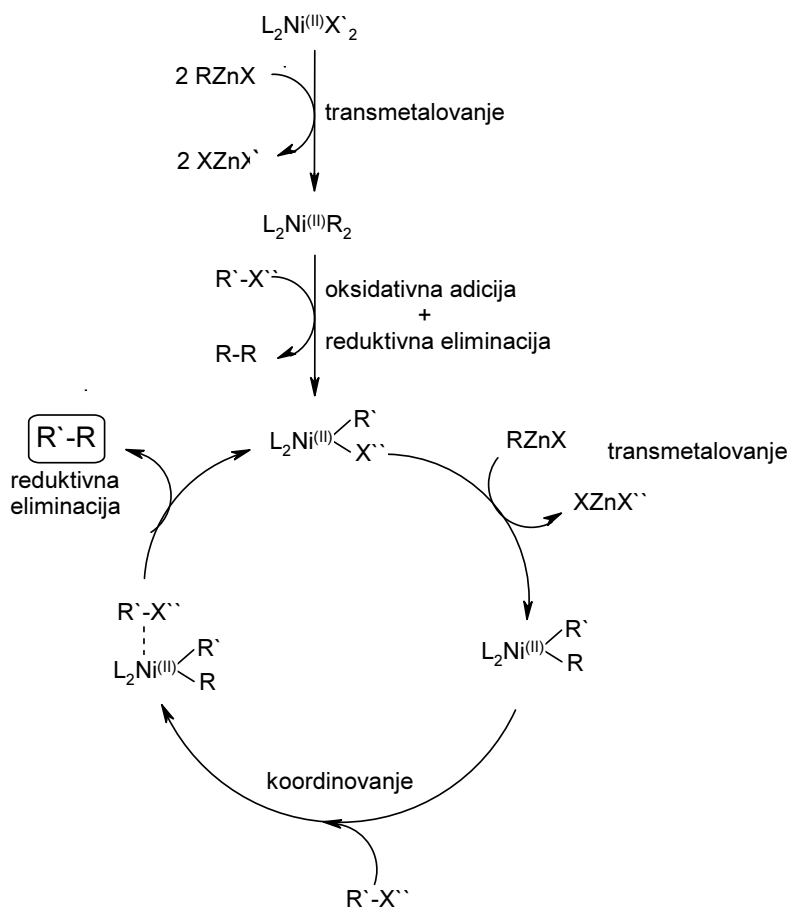
Шема 7: Негиши-реакција

Катализатори који се у овој реакцији користе углавном су Pd(0) или Ni(0) фосфински комплекси, при чему су и једни и други готово подједнако ефикасни, док су катализатори на бази Pd(0) углавном више стереоселективности и показују виши степена толеранције на друге функционалне групе. Активни катализатори Pd(0) или Ni(0) углавном су нестабилни комплекси који се у реакцији *in situ* генеришу из стабилнијих Pd(II) или Ni(II) комплекса помоћу редукционог средства (углавном 2 еквивалента DIBAL-H или nBu-Li). Најчешће коришћени лиганд у овим реакционим системама је трифенилфосфин (PPh₃) али и други хирални и ахирални фосфински лиганди такође су примењивани.

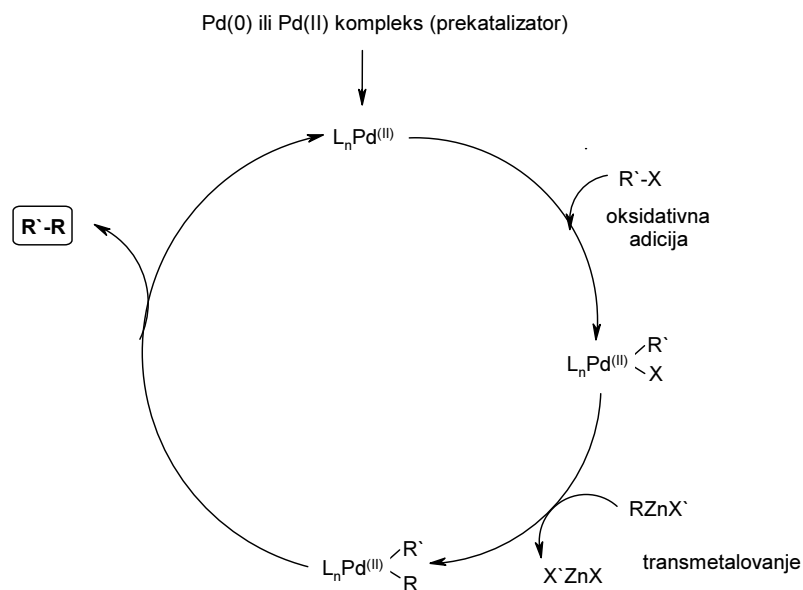
Примена органоцинката омогућава знатно већи степен толеранције на друге функционалне групе у односу на реакционе услове предвиђене *Kumada* укрштеним купловањем са органолитијумовим или *Grignard*-овим реагенсима. Међутим, у одсуству катализатора на

бази прелазног метала, органоцинков прекурсор не може реаговати. Ови прекурсори могу бити припремљени у директној реакцији металног цинка и органохалида или у реакцији трансметаловања цинк-халида и органолитијумовог једињења, односно *Grignard*-овог реагенса^[14,16]. Основне предности ове реакције јесу: (1) висок степен регио- и стереоселективности, (2) висока реактивност реагенаса, (3) широк спектар применљивости, (4) мали број споредних реакција, као и (5) низак степен токсичности. Постоји извесан број недостатака, који су занемарљиви, као што је одсуство могућности инсерције угљенмоноксида у овим реакционим условима, као резултат високе реактивности органоцинката^[15,16].

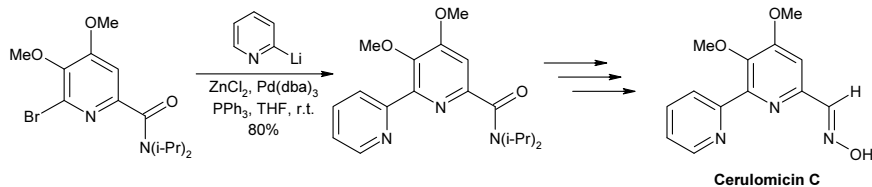
Механизам Негиши-купловања се разликује у зависности од тога да ли се користи катализатори на бази Pd(0) или Ni(0). Уколико се користи Ni(0)-катализатор, реакциони механизам се одвија кроз фазе (1) трансметаловања катализатора у присуству органоцинката, (2) оксидативне адисије органохалида (или редуктивне елиминације уз добијање споредног диалкил/арил производа), (3) новог трансметаловања до диалкил деривата комплекса Ni(II), чему следи (4) координација органохалида уз (5) редуктивну елиминацију у наредној фази или, чиме се комплекс регенерише и улази у нови каталитички циклус (Шема 8)^[14-16].



Шема 8: Механизам Негиши-купловања са Ni-катализатором



Шема 9: Механизам Негиши-купловања са Pd –катализатором



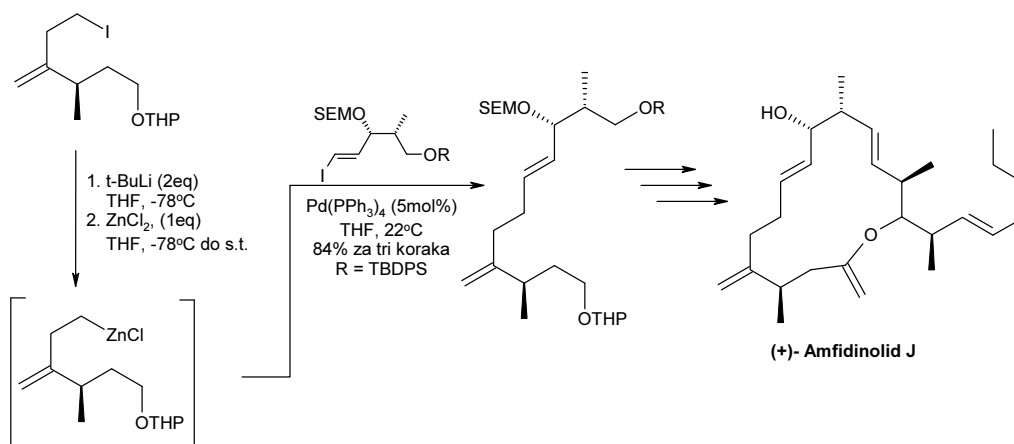
Шема 10: Синтеза *Cerulomicina C* применом Negishi купловања

Реакциони механизам са Pd-катализатором се одвија кроз три основне реакционе фазе: (1) оксидативна адисија халида на катализатор, (2) трансметаловање органопаладијумовог интермеђијера у присуству органоцинката и (3) редуктивна елиминација производа уз регенерацију катализатора (Шема 9)^[14,16].

Откриће и развоје методологије Негиши-купловања водило је могућностима различитих синтетичких апликација. На пример, финални ступањ синтетичке секвенце *Cerulomicina C*, синтетисаног од стране *T. Sammakia et al*, реализован је применом Негиши-купловања полисупституисаног 6-бромопиридина и 2-литијумпиридина посредством Pd₂(dba)₃ као катализа-

тора и ZnCl₂ као *in situ* прекурсора органоцинката (Шема 10), при чему је ефикасно генерисан бипиридински систем^[14].

Модификовани протокол Негиши-купловања примењен је и у стереоселективној синтези (+)*amphidinolida* у лабораторији *D. R. Williamsa*. У циљу ефикасног формирања (E)-C7-C9 двоструке везе стереоселективно, хомоалилни алкилцинк реагенс је куплован са (E)-винил јодидом. Адисија (E)-винилјодида у присуству каталитичке количине Pd(PPh₃)₄ одвело је настанку куплованих 1,5-диена у високом приносу (Шема 11)^[14-16].



Шема 11: Синтеза (+)-*Amphidinolida* применом Негиши-купловања

Негиши-купловање је допринело развоју методологије реакција формације С-С веза и општој хемијској мисли у тој мери да је тридесет година након првих корака у овој области награђено највишим признањем у области хемије.

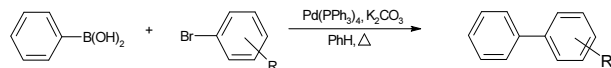
SUZUKI КУПЛОВАЊЕ

А. Suzuki је јапански хемичар рођен 1930. године у Мукави, Хокаидо. Студирао је на Универзитету у Хокаиду, где је и докторирао и стекао статус професора. У периоду од 1963. до 1965. године био је на својим постдокторским студијама под менторством проф. *H. C. Brown*-а на Универзитету Пурду, након чега се вратио на Универзитет Хокаидо, где је стекао статус редовног професора, и где је наставио свој рад све до пензионисања 1994. године [17-19].



А. Suzuki и N. Miyaura су 1979. године публиковали стереоселективну синтезу куплованих диарил деривата помоћу арилборана и арил-халида у присуству одговарајуће базе и катализатора на бази паладијума (Шема 12). [19] Откриће ове реакције области органопаладијумове хемије награђено је највишим признањем у области хемије тридесет година касније.

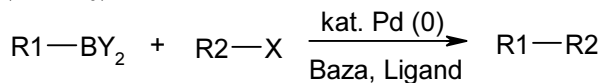
А. Suzuki и N. Miyaura су 1979. године публиковали стереоселективну синтезу куплованих диарил деривата помоћу арилборана и арил-халида у присуству одговарајуће базе и катализатора на бази паладијума (Шема 12). [19] Откриће ове реакције области органопаладијумове хемије награђено је највишим признањем у области хемије тридесет година касније.



Шема 12. Прва реакција Suzuki- Miyaura-купловања

Комплексима Pd(0) катализована реакција укршеног купловања арил- или винил-борана са арил- или винил-халогенима (пseudохалогенима) позната је као Сузуки реакција, или како се у литератури често назива

Suzuki- Miyaura реакција, односно Сузуки купловање (Шема 13).



R1 – алкил, алил, алкенил, алкинил, арил **Y** – алкил, ОХ, О-алкил

R2 – алкил, алкенил, арил **X** – Cl, Br, I, OTf, OPO(OR)₂

База – Na₂CO₃, Ba(OH)₂, K₃PO₄, Cs₂CO₃, K₂CO₃, TlOH, KF, CsF, Bu₄F, NaOH, M⁺(OR)

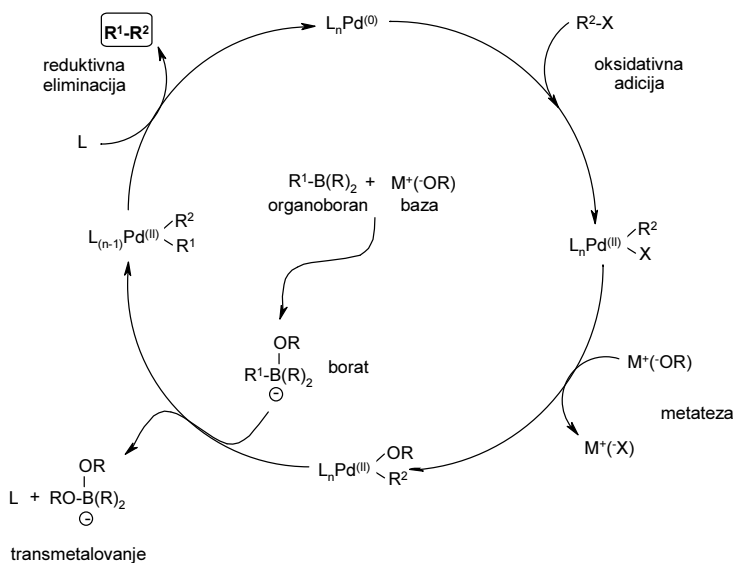
Шема 13. Сузуки-купловање

Као катализатор у реакцији се најчешће користи тетраакс(трифенилфосфин)паладијум(0) и други комплекси паладијума сличне структуре. [14,18-20].

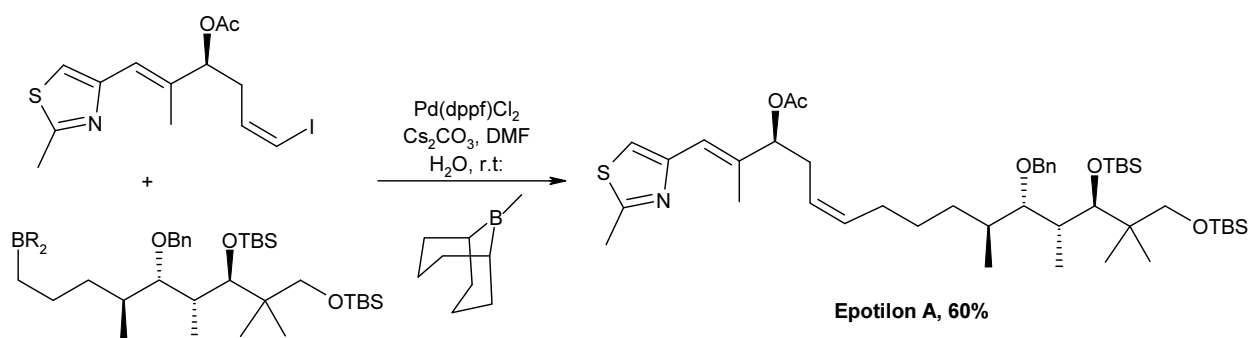
Постоји више предности у примени Сузуки укршеног купловања, а то су (1) благи реакциони услови, (2) комерцијална доступност великог броја прекурсора, (3) одсуство тешкоћа у одвајању неорганских споредних производа реакције, што отвара могућност њене примене на индустријској скали, (4) знатно нижи степен токсичности органоборана у односу на друге прекурсоре укрштених купловања (као што су на пример станати у случају Still-овог купловања), (5) неосетљивост полазних материјала на присуство воде, као и великог броја других функционалних група, и наравно (6) стерео- и региоселективност купловања. Постојање извесних недостатака, као што су слаба реактивност арил-халида, појава споредних производа услед присуства раствореног кисеоника у реакционом систему и утицај присуства базе на појаву споредних реакција, превазиђено је развојем нових методолошких приступа у примени Сузуки-купловања [14,18,20-23].

Механизам реакције Сузуки-купловања веома је карактеристичан за област органопаладијумових укрштених купловања и може бити приказан реакционим каталитичким циклусом (Шема 14).

Каталитички циклус се састоји из четири фазе: (1) оксидативна адисија органског халида на Pd(0) комплекс, уз формацију органометалног једињења Pd(II),



Шема 14: Механизам Сузуки-купловања



Шема 15: Кључна фаза у синтези антитуморног природног производа Epotilon A

(2) метатеза или замена (псеудо)хелогенидног анјона везаног за Pd(0) анјоном базе, (3) трансметаловање интермеђијера Pd(II) и алкилборатног комплекса (претходно генерисаног активирањем органоборана дејством базе) и (4) редуктивна елиминација уз формацију C-C везе и регенерацију комплекса Pd(0) [14,20,21]. Права природа механизма била је вишегодишњи предмет дискусије.

Откриће ове методе укрштеног купловања водило је низу значајних синтетичких апликација, пре свега у синтези природних производа, нарочито имајући у виду благе реакционе услове погодне за осетљивије системе, као и високу регио- и стереоселективност реакције. На пример, природни антитуморни агенс Epotilon A је синтетисан у лабораторији J.S. Panek-а коришћењем Сузуки реакције у синтези кључног фрагмента у синтетској секвенци укрштеним купловањем алкилборана и (Z)-јодоалкена, при чему је алкилборан припремљен хидроборовањем терминалног алкена помоћу 9-BBN (Шема 15).

Такође, последњи и кључни корак у синтези од стране C.H. Heathcock et al. било је Сузуки-купловање између (E)-винилборана и (Z)-јодотриена (Шема 16) [14].

Постоји низ примера којима се значај ове реакције може потврдити.

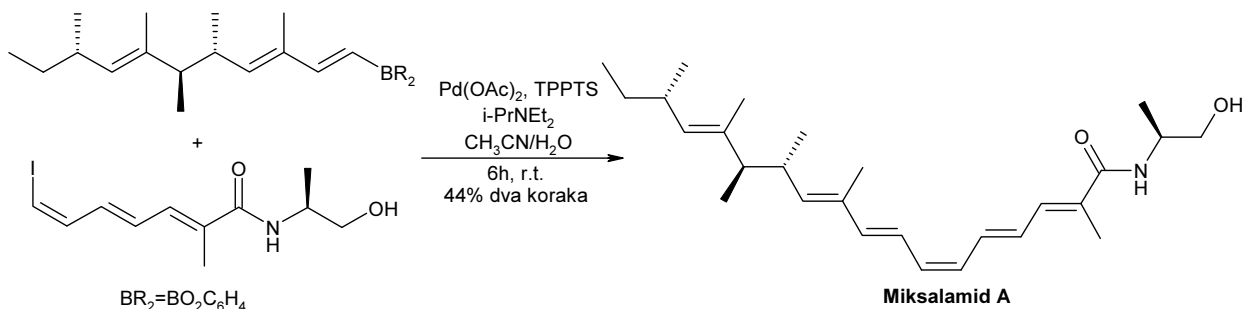
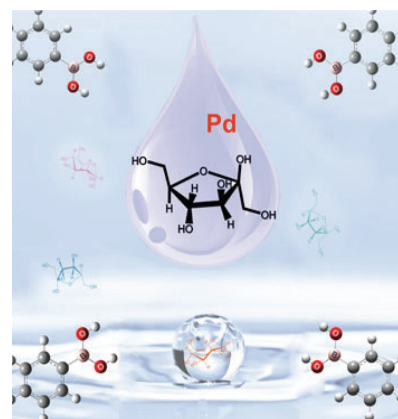
АПЛИКАЦИЈЕ ПАЛАДИЈУМОМ КАТАЛИЗОВАНОГ УКРШТЕНОГ КУПЛОВАЊА

Паладијумом катализоване реакције формирања угљеник-угљеник везе које су развили Хек, Негиши и Сузуки имале су велики утицај на органску синтезу и нашле су већи број примена у синтезама сложених органских молекула. Имају широк спектар употребе у

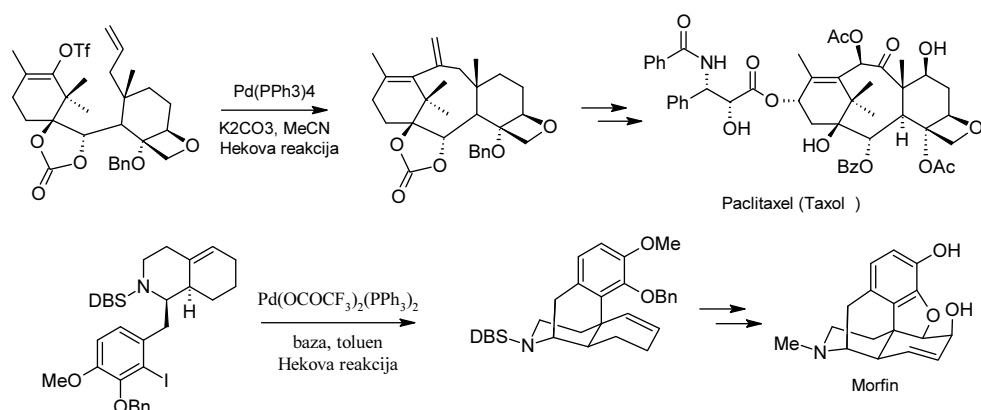
примењеној органској синтези због благих услова под којима се изводе као и њихове толеранције према великом броју функционалних група. Ове три реакције укрштених купловања су примењене за синтезу великог броја природних производа и биолошки активних једињења комплексних молекуларних структура. Такође су нашле примену у фармацеутској индустрији и индустрији финих хемикалија. Овде су приказане само неке од примена Хекове, Негишијеве и Сузукијеве реакције у синтезама природних производа и у индустријској примени.

Хекова реакција се користила у више од 100 различитих синтеза природних производа и биолошки активних једињења. Два примера дата су на Шема 17. Први пример је синтеза Таксола® (Taxol®), где је Хекова реакција употребљена за формирање осмочланог прстена [25]. У другом примеру примењује се интрамолекуларно купловање Хекова реакција је искоришћена за грађење морфинског скелета. [26]

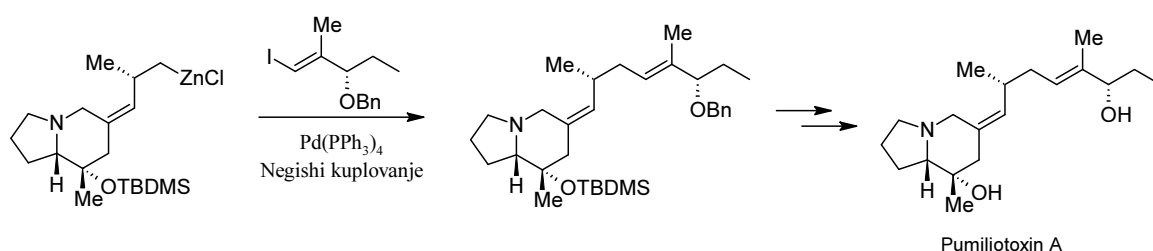
Хекова реакција је важна за формирање угљеник-угљеник веза у синтезама стероида [27] и терпена. Пример је синтеза дитерпеноида скопадулне киселине В [28] која показује цитотоксичну и антитуморну активност. Негишијева и Сузукијева реакција се такође често упо-



Шема 16: Синтеза Mixalamid A



Шема 17. Примери употребе Хекове реакције у синтези природних производа



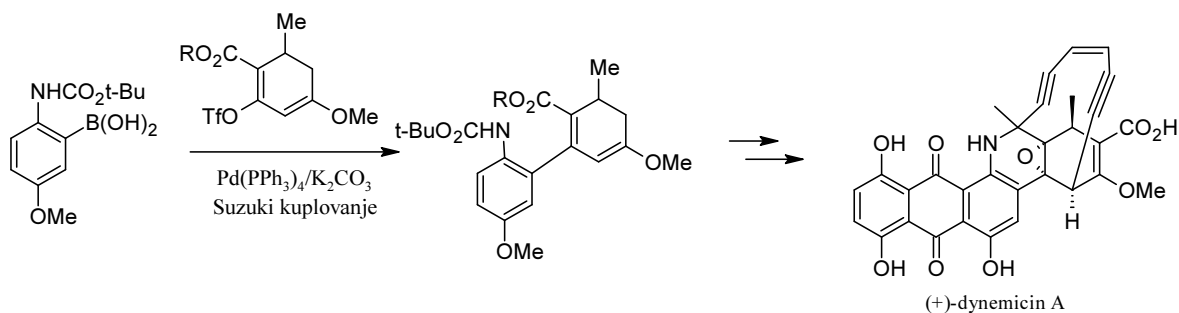
Шема 18: Коришћење Негиши-купловања у синтези *Pumiliotoxin A*

требавају у синтезама природних производа. Пумилиотоксина А (*Pumiliotoxin A*) је токсични алкалоид нађен у кожи жаба фамилије *Dendrobatidae*. У једном од кључних корака тоталне синтезе Пумилиотоксина А искоришћено је Негишијево-купловање (Шема 18).^[29]

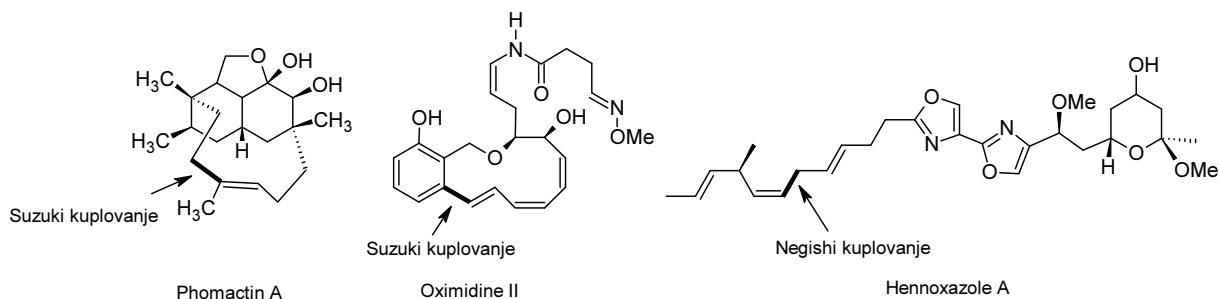
Сузукијево купловање је искоришћено у једној од кључних корака формирања везе угљеник-угљеник

приликом синтезе природног антитуморног агенса (+)-динемидина А, (Шема 19)^[30].

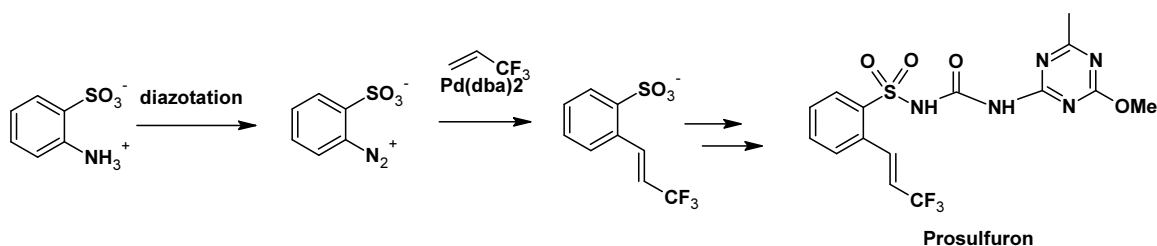
Три примера, приказана на Шеми 20, илуструју коришћење Сузукијево и Негишијево реакције приликом синтезе биолошки активних једињења, за синтезу антитуморног агента Оксимидина II (*Oximidine II*) и антагониста фактора активације тромбоцита Фомактина



Шема 19: Ефикасан пример Сузуки-купловања у (+)-*dynemicin A*



Шема 20: Синтеза *Phomactin A*, *Oximidine II* и *Hennoxazole A*, паладијумски катализованом укштеним купловањем.



Шема 21: Индустриски поступак за синтезу *Prosulfuron*[®]

A (*Phomactin A*) употребљена је Сузукијева реакција, док је Негиши купловање искоришћено у синтези природног антивиралног производа Хеноксазола А (*Hennoxazole A*)^[31].

Реакције укрштеног-купловања, катализованих палладијумом погодне су за примену у индустрији. Неке од ових реакција се користе за производњу више тона одређене супстанце. Сулфонил уреа хербицид Про-сулфурон (*Prosulfuron*[®]) производи се у великој количини у поступку развијеном од стране Циба-Гејги (*Ciba-Geigy*) (Шема 21)^[32]. Кључни корак је Хекова реакција, где диазонијум се генерише арилпалладијумски интермедијер, који се куплује са олефином.

ЗАКЉУЧАК

У којој су мери ове реакције укрштеног купловања допринеле развоју хемијске мисли и принципа сведочи чињеница да су награђене највишим могућем признањем из области хемије, при чему је Одбор за Нобелову награду ову одлуку крунисао образложењем: „ Овај хемијски метод значајно је унапредио могућност да хемичари генеришу софистицирана једињења, органске молекуле комплексне у истој мери у којој су и они које је сама природа створила“.

У Србији и данас раде професори који су у неком тренутку развоја своје професионалне каријере имали прилике да непосредно сарађују са некадашњим добитницима Нобелове награде за хемију, при чему је недостатак средстава у значајној мери онемогућио да се и сами нађу међу добитницима ове награде. Гајимо наду да ће будући нараштаји хемичара имати прилику да са Нобеловцима раде у Србији.

РЕФЕРЕНЦЕ

1. Negishi, E. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, xv
2. "The Nobel Prize in Chemistry 2010 - Press Release". Nobelprize.org. 12 Nov 2010 http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/press.html
3. http://www.boston.com/news/science/articles/2010/10/06/2_japanese_american_share_chemistry_nobel/?p1=Well_Nation_links
4. Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518.
5. Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5526.
6. Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5531.
7. Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6707.
8. Heck, R. F., Nolley, Jr. J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 14, 2320.

9. Mizoroki, T., Mori, K., Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581.
10. <http://cenblog.org/terra-sigillata/2010/10/06/nobel-prize-in-chemistry-2010-to-heck-negishi-and-suzuki-for-pd-catalyzed-cross-couplings/>
11. Beletskaya, I. P., Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009
12. Heck, R. F. *Organic Reactions* **2005**, 345
13. King, A. O., Okukado, N., Negishi, E. *Journal of the Chemical Society Chemical Communication.* **1977**, 683.
14. Kurti, L., Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis.* Academic Press. **2005**, March 4. ISBN 0-12-429785-4
15. Negishi, E., Hu, Q., Huang, Z., Qian, M., Wang, G. *Al-drichimica Acta.* **2005**, Vol 38 (3)
16. Casares, J. A., Espinet, P., Fuentes, B., Salas, G. J. *Amer. Chem. Soc.* **2007**, 129(12), 3508.
17. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/suzuki.html
18. Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 419 (Review)
19. Miyaura, N., Yamada, K., Suzuki, A. *Tetrahedron Letters*, **1979**, 20 (36), 3437.
20. Miyaura, N., Suzuki, A. *Chemical review* **1979**, 95 (7), 2457.
21. Amatore, C., Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 254.
22. Pelter, A., Smith, K., Brown, H. C. *Borane Reagents; Academic; New York*, **1988**
23. Aliprantis, A. O., Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6985.
24. Ridgway, B. H., Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 458.
25. Danishefsky, S. J., Masters, J. J., Young, W. B., Link, J. T., Snyder, L. B., Magee, T. V., Jung, D. K., Isaacs, R. C. A., Bornmann, W. G., Alaimo, C. A., Coburn, C. A., Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2843.
26. Hong, C. Y., Kado, N., Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11028.
27. Chang, Y., Wu, G., Agnel, G., Negishi, E. -I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8590.
28. Overman, L. E., Ricca, D. J., Tran, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2042.
29. Hirashima, S., Aoyagi, S., Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9873.
30. Myers, A. G., Tom, N. J., Fraley, M. E., Cohen, S. B., Madar, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6072.
31. Wipf, P., Lim, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 558.
32. Garg, N. K., Caspi, D. D., Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9552.