

Emil Knoevenagel und die Ursprünge der Aminokatalyse**

Benjamin List*

Aminokatalyse · Enamin-Katalyse · Iminium-Katalyse ·
Knoevenagel-Reaktion · Organokatalyse

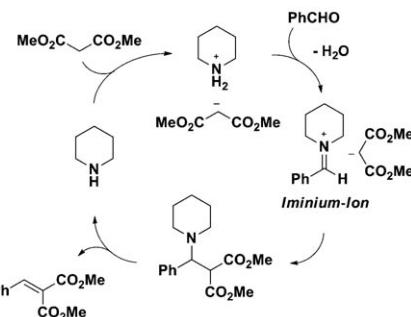
Die Organokatalyse hat in den letzten zehn Jahren eine atemberaubende Entwicklung vollzogen. Anfänglich limitiert auf wenige exotische und mechanistisch kaum verstandene Reaktionen, hat sich dieses Forschungsgebiet zu einer der drei Säulen der asymmetrischen Katalyse entwickelt und ergänzt nun Bio- und Metallkatalyse.^[1] Besonders aufregend waren die Fortschritte in der Aminokatalyse^[2] – von primären und sekundären Aminen katalysierte Reaktionen, die über Enamine und Iminium-Ionen als Zwischenstufen verlaufen. Doch wo liegt der Ursprung der Aminokatalyse? Und warum erblüht dieses Feld erst jetzt und nicht bereits viel früher?

Hier werde ich zurückblicken auf die Ursprünge der Aminokatalyse und deren Entwicklung im Verlauf des letzten Jahrhunderts und dabei möglicherweise einige Überraschungen enthüllen.

Die Knoevenagel-Reaktion und der Aldolase-Mechanismus

Im Allgemeinen basieren Enzym-Mechanismen auf chemischen Experimenten und daraus resultierenden Schlussfolgerungen. Auch die Aldolasen stellen hier keine Ausnahme dar. Während seiner Arbeiten über Aminokatalyse in der Biologie, die zur Formulierung des Klasse-I-Aldolase-Mechanismus beitrugen, war sich Westheimer stets bewusst über die synthetisch-organischen Hintergründe seiner Vorschläge. Seine Studien über den Mechanismus der Amin-katalysierten Retro-Aldol-Reaktion führten zu dem Schluss, dass Iminium-Ion- und Enamin-Intermediate beteiligt sind, aber auch zur Realisierung, dass „die Idee eines Ketimins als Intermediat in Aldol-verwandten Kondensationsreaktionen nicht neu ist“.^[3]

Doch auf wessen Vorstellungen bezog er sich hier? Es waren die Ideen des organischen Chemikers Emil Knoevenagel (Schema 1). Lange Zeit, bevor Details der Chemie der



Schema 1. Emil Knoevenagel (1865–1921) und seine Reaktion (1896).

Aldolasen bekannt waren, hatte Knoevenagel entdeckt, dass primäre und sekundäre Amine sowie deren Salze die Aldolkondensation von β -Ketoestern bzw. Malonaten mit Aldehyden und Ketonen katalysieren.^[4] Er beobachtete, dass seine Amine wirkliche Katalysatoren („Contactsubstanz“) waren, und er erzielte, selbst gemessen an heutigen Standards, bemerkenswert hohe Durchsatzzahlen. Noch bemerkenswerter jedoch ist, dass Knoevenagel zwar naturgemäß noch nicht den modernen Katalysezyklus in Schema 1 entwickelte, aber mit Iminen – und im Fall der β -Ketoester auch mit Enaminen – die selben Intermediate vorschlug, die Westheimer später auch in seinen Retro-Aldol-Studien postulierte.^[4b–d]

Doch noch weit über die Inspiration bioorganischer Chemiker hinaus, legte Knoevenagels bahnbrechende Entdeckung und deren mechanistische Interpretation vor über 100 Jahren den historischen Grundstein für die Entwicklung der modernen Organokatalyse. Wie im Folgenden gezeigt wird, besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Knoevenagels grundlegenden Arbeiten und unseren eigenen Studien zur Aminokatalyse sowie wahrscheinlich auch zu denen von MacMillan et al. im Jahre 2000.^[5,6]

Einhundert Jahre Aminokatalyse

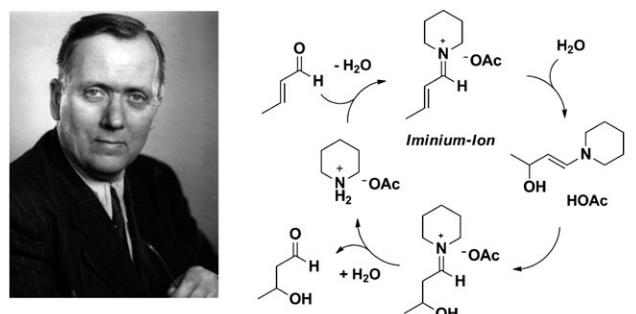
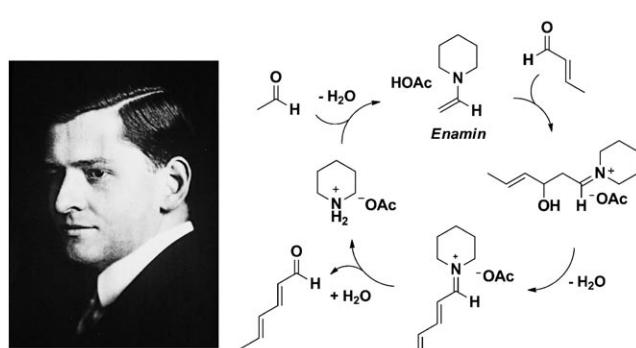
Zwischen Knoevenagels Entdeckungen und der Entwicklung der modernen Aminokatalyse verging eine lange

[*] Prof. Dr. B. List
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2999
E-Mail: list@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Dank für die großzügige Unterstützung geht an die Max-Planck-Gesellschaft, die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SPP 1179, Organokatalyse) und den Fonds der Chemischen Industrie. Ich danke Prof. Claudia Herbst-Tait, Cassandra Han Viti und Steffen Müller für das sorgfältige Lesen des Manuskripts. Mit ganzem Herzen möchte ich mich außerdem bei meinen gegenwärtigen und ehemaligen Mitarbeitern für ihre zahlreichen und wundervollen Beiträge zur Entwicklung der Aminokatalyse bedanken.

Zeit. Was passierte in diesen Jahrzehnten? Zunächst sollte darauf hingewiesen werden, dass die Knoevenagel-Reaktion stets eine äußerst wichtige und verlässliche Methode zur C-C-Bindungsknüpfung gewesen ist und auch heute noch häufig industriell eingesetzt wird. Doch Knoevenagels Chemie hatte auch großen Einfluss auf andere Wissenschaftler. So fand Dakin 1910 heraus, dass auch primäre Aminosäuren die Knoevenagel-Kondensation katalysieren.^[7] 20 Jahre später identifizierte Kuhn sekundäre Amine als Katalysatoren für Selbst- und gekreuzte Aldolkondensationen von Aldehyden,^[8] eine Reaktion, die noch heute im industriellen Maßstab Anwendung findet. In ähnlicher Weise waren auch Fischer und Marshall von Knoevenagels Arbeiten inspiriert, als sie primäre Aminosäuren einsetzten, um Aldoladditionen und Kondensationen von Acetaldehyd zu katalysieren.^[9] Es war wiederum Kuhn, der 1936 herausfand, dass die Carbonsäuresalze von Aminen wesentlich effizientere Katalysatoren für die Aldolkondensation von Aldehyden sind. Im Zuge dieser Entdeckung führte er Piperidiniumacetat als besonders aktiven Katalysator dieser Reaktion ein (Schema 2).^[10] Interessanterweise wurde Piperidiniumacetat nur kurze Zeit später auch von Langenbeck in der katalytischen Hydratisierung von Crotonaldehyd eingesetzt.^[11] Langenbeck postulierte einen Kuhn-Knoevenagel-artigen Katalysemechanismus („Hauptvalenzkatalyse“) und war möglicherweise der erste Chemiker, der ein komplettes Programm der Erforschung von Organokatalysatoren („die Organischen Katalysatoren“)^[12] und ihren Katalysemechanismen sowie deren Beziehung zur Enzymkatalyse widmete (Schema 2). Er war es auch, der sekundäre Aminosäuren, vor allem Sarkosin (jedoch noch nicht Prolin!), als Katalysatoren für Aldolisierungen einführt.^[13]

Wiederum haben Kuhn und Langenbeck zu ihrer Zeit noch nicht die detaillierten Katalysezyklen in Schema 2 entwickelt; aber ist es nicht trotzdem bemerkenswert, wie sehr sich Knoevenagel, Kuhn und Langenbeck bereits über die mechanistischen Details ihrer katalytischen Reaktionen bewusst gewesen sind, und wie selbstverständlich sie sowohl den Enamin- als auch den Iminium-Ion-Aktivierungsmodus in ihren jeweiligen Katalysen eingesetzt haben?



Schema 2. Richard Kuhn (1900–1967, oben) und Wolfgang Langenbeck (1898–1967): Durch Piperidiniumacetat katalysierte Aldehyd-Aldolisierung (1936) und Crotonaldehyd-Hydratisierung (1937) mittels Enamin- und Iminium-Ion-Katalyse.^[10, 11]

Ermutigt durch all diesen Arbeiten, untersuchten Wieland und Miescher sowie Woodward et al. durch Piperidiniumacetat katalysierte *intramolekulare* Aldolreaktionen von Diketonen und Dialdehyden.^[14, 15] Diese Experimente wurden im Kontext von Steroid-Totalsynthesen durchgeführt und lieferten Methoden, die bis heute Anwendung finden. Im Einklang mit Knoevenagels, Kuhns und Langenbecks Vorstellungen, gelangten auch Woodward, Wieland und Miescher zu dem Schluss, dass ihre Aldolisierungen über Enamin-Intermediate verliefen. Dies wurde später durch Spencers mechanistische Studien im Jahre 1965 bestätigt.^[16]



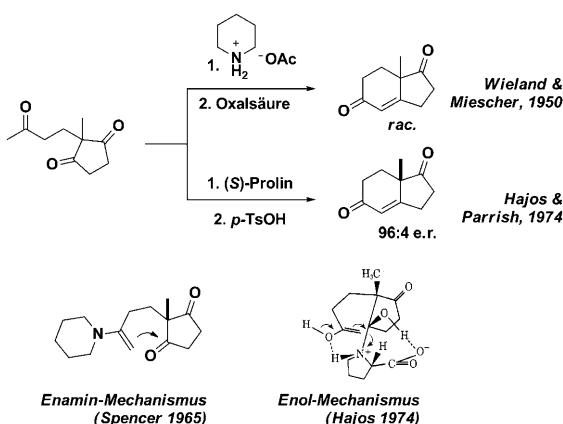
Benjamin List (geb. 1968 in Frankfurt am Main) studierte Chemie an der FU Berlin und promovierte 1997 an der Universität Frankfurt. Nach einem Postdoc-Aufenthalt am Scripps Research Institute in La Jolla wurde er 1999 zum Assistant Professor am gleichen Institut berufen. 2003 wechselte er an das Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr. Er ist Honorarprofessor an der Universität zu Köln (seit 2004) und Direktor am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung (seit 2005).

Basierend auf seiner Entdeckung der Prolin-katalysierten direkten asymmetrischen Aldol- und Mannich-Reaktionen im Jahr 2000 hat seine Gruppe in den letzten Jahren eine Reihe neuartiger Amin-katalysierter Reaktionen entwickelt. Außerdem hat er neue Konzepte für die chemische Synthese geprägt, wie die Aminokatalyse, Enamin-Katalyse und die asymmetrische Gegenanion-vermittelte Katalyse.

Die Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion

Dieser Hintergrund schuf die Voraussetzungen für die Entwicklung der ersten asymmetrischen Amin-katalysierten Aldolisierung, der Prolin-katalysierten intramolekularen Aldolreaktion, entdeckt von Hajos und Parrish und von Eder, Sauer und Wiechert in den frühen 1970er Jahren (Schema 3).^[17] Ihr „Katalysator-Design“ ist offensichtlich: Da Piperidinium- und Pyrrolidiniumsalze als achirale Katalysatoren für intra- und intermolekulare Aldolisierungen, wie beispielsweise die von Wieland und Miescher,^[15] etabliert waren, und auch das Potenzial von Aminosäuren bereits erkannt war,^[7, 9, 13] stellte Prolin, als reichlich verfügbare chirale sekundäre Aminosäure, einen naheliegenden und vielversprechenden Katalysator dar.

Die Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion wurde bereits detailliert diskutiert.^[1e] In diesem Zusammenhang soll



Schema 3. Die Reaktionen von Wieland und Miescher sowie von Hajos, Parrish, Eder, Sauer und Wiechert. Zwei vorgeschlagene mechanistische Szenarien. (Darstellung zum Hajos-Mechanismus aus Lit. [17b].)

lediglich nochmals an zwei erstaunliche Aspekte dieser Entdeckung erinnert werden: Zum einen diskutiert Wiecherts Schering-Gruppe, ganz im Gegensatz zu Knoevenagel mehr als 70 Jahre zuvor, weder einen Mechanismus, noch realisieren bzw. erwähnen sie, dass ihre Reaktion ein frühes Beispiel für asymmetrische Katalyse ist. Zum anderen, und dieser Punkt ist besonders verblüffend, erwägt Hajos zwar den Enamin-Mechanismus, verwirft ihn aber. Anstelle dessen postuliert er einen Mechanismus, in dem ein kaum nucleophiles Enol mit einem wenig elektrophilen und sterisch gehinderten Halbaminal (unter Retention der Konfiguration!) reagiert. Dies ist besonders unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen mechanistischen Studien, in denen Spencer für die gleiche Reaktion unter Piperidin-Katalyse einen Enamin-Mechanismus gefunden hatte, überraschend (Schema 3).

Nach Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert

Warum wurde diese Reaktion in den nächsten drei Jahrzehnten nicht vollständig erforscht? Um diese Frage beantworten zu können, sollten wir uns zunächst einen Überblick über die wenigen Studien verschaffen, die nach der Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Entdeckung durchgeführt wurden sind. Zunächst untersuchten Eschenmoser et al.^[18] in den 1970er Jahren in weitestgehend unveröffentlichten Experimenten den Reaktionsmechanismus. Eine der Fragen, die Eschenmoser am meisten antrieb, war, ob vermeintliche Prolin-Enamine pyramidal sind oder nicht. Eine solche Pyramidalisierung, so wurde gemutmaßt, sei daran beteiligt, die α -Chiralität des Prolin auf das neu gebildete, sich mehrere Atome weit weg befindende Stereozentrum zu übertragen.

Etwa zur gleichen Zeit setzten Woodward et al. die Prolin-Katalyse in ihrer Erythromycin-Synthese ein.^[19] Im entscheidenden, konfigurationsbestimmenden Schritt benutzten sie Prolin, um eine faszinierende Retro-Michael-Michael-Aldol-Dreifachorganokaskade durchzuführen.^[20] Die Autoren postulierten, dass an der leider wenig enantioselektiven Transformation Iminium-Ion- und Enamin-Katalyse beteiligt seien. Zurückblickend erscheint es, als hätte Woodward unter

den zeitgenössischen Chemikern die größte Vorstellungskraft über das Potenzial der Prolin-Katalyse gehabt.

In den 1980er Jahren untersuchten Agami et al. die Prolin-Katalyse weiter.^[21] Ihre Arbeiten umfassen den Einsatz von Prolin als Katalysator in anderen, wesentlich weniger effizienten und enantioselektiven 6-enolendo-Aldolisierungen sowie mechanistische Studien, die auf der Basis von anscheinend nichtlinearen Effekten und Verdünnungseffekten einen komplexen und zwei Prolinmoleküle einschließenden Mechanismus nahelegten.

Schließlich sind noch die weniger bekannten, jedoch nicht gleichsam weniger wichtigen Fortschritte aus den Arbeiten von Yamaguchi und Taguchi aus den 1990er Jahren zu erwähnen. Sie setzten Prolin-Derivate in enantioselektiven Michael-Additionen ein und schlugen, der Tradition Knoevenagels folgend, Iminium-Ion-Aktivierung als katalytisches Prinzip vor.^[22] Diese Arbeiten wurden natürlich durch die Prolin-katalysierte Aldolisierung inspiriert. Sie illustrieren aber auch ein frühes Bewusstsein des Zusammenhangs zwischen Enamin- und Iminium-Katalyse, also den beiden fundamentalen Prinzipien („Yin und Yang“) der asymmetrischen Aminokatalyse.^[23]

Dennoch lässt sich konstatieren, dass in all diesen Jahren weder wirklicher Fortschritt hinsichtlich einer Verallgemeinerung der Aminokatalyse, noch bezüglich eines besseren und umfassenderen mechanistischen Verständnisses der Prolin-Katalyse erzielt wurde. Einige plausiblere Gründe, warum die Katalyse mit Prolin und die ihr zugrundeliegenden Reaktivitätsprinzipien nicht weiter erforscht wurden, sind: 1) die Reaktion wurde in einem industriellen Zusammenhang entwickelt, wo die wissenschaftlichen Aspekte oft schon allein aus Zeitgründen wenig hinterfragt werden; 2) die von Hajos und Agami vorgeschlagenen Mechanismen waren kontraintuitiv und nicht einfach zu verallgemeinern, sodass auf deren Grundlage keine neuen Reaktionen und Katalysatoren entwickelt werden konnten; 3) die Anwendungsbreite hoch enantioselektiver Aldolvarianten schien limitiert zu sein; 4) die Entwicklungsrichtungen zu der damaligen Zeit waren einfach andere: So stellten etwa die wegbereitenden Arbeiten von Noyori, Knowles, Sharpless und anderen auf dem Gebiet der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse ein völlig neues Forschungsgebiet dar. Dieses Feld hat organische Chemiker nachhaltig inspiriert und fasziniert und dadurch möglicherweise dazu beigetragen, dass ihnen die Katalyse mit „ihren eigenen“, rein organischen Molekülen als weniger aufregend erschienen – zumindest für einige Jahrzehnte.

Die Prolin-katalysierte direkte asymmetrische Aldolreaktion: asymmetrische Aminokatalyse

Was also führte zu unseren Studien zur Prolin-Katalyse im Jahr 2000? Diese Experimente wurden im Wesentlichen angeregt durch zwei Entwicklungen. Erstens untersuchten wir bei den Arbeiten mit Lerner und Barbas zwischen 1997 und 1998 deren Aldolase-Antikörper. Mögliche Ähnlichkeiten zwischen den Aldolasen und Prolin realisierend, war es Sam Danishevsky, der zur erfolgreichen Untersuchung der Hajos-

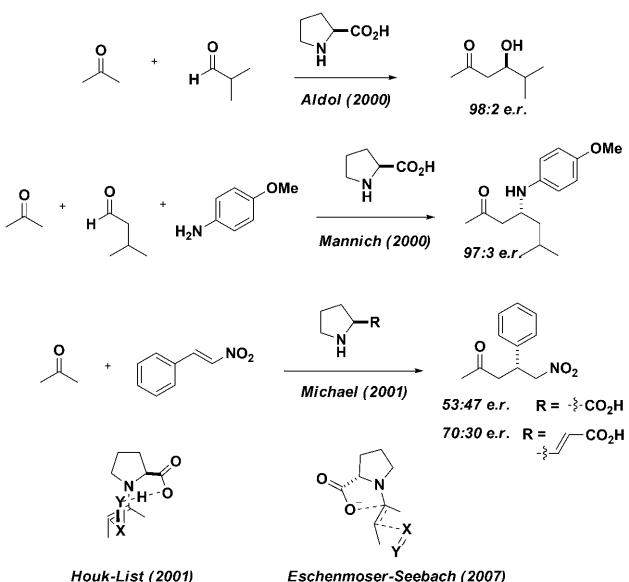
Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion mit dem Antikörper 38C2 anregte.^[23] Eine meiner Ideen beinhaltete die Anwendung der Antikörerkatalyse auf die desymmetrisierenden Aldolisierungen von Agami et al.^[21a,24] Beim Versuch, deren Experimente zu wiederholen, kam ich zum ersten Mal im Labor mit Prolin-Katalyse in Berührung. Außerdem versuchten wir Antikörerkatalyse in Naturstoffsynthesen und im präparativen Maßstab einzusetzen.^[24,26] Unsere Forschung zielte damals darauf, die Leistungsfähigkeit und Anwendungsbreite der Antikörerkatalyse hervorzuheben. Gleichzeitig enthüllte sie aber auch bestimmte Limitierungen, was letztlich zu meiner Motivation beitrug, mich später in meinen eigenen, unabhängigen Arbeiten kleinen organischen Molekülen als Katalysatoren zuzuwenden.

Eine weitere Anregung kam von Shibasakis Entdeckung der Metallkomplex-katalysierten direkten asymmetrischen Aldolreaktion im Jahr 1997.^[27] Diese bedeutsame Arbeit zeigte, dass es möglich war, direkte enantioselektive intermolekulare Aldolreaktionen mit eigens dafür entwickelten niedermolekularen Katalysatoren zu beschleunigen.

Im Jahr 1999 fragte ich mich schließlich, ob nicht auch chirale Amine mit kleiner Molmasse in der Lage sein könnten, die direkte asymmetrische *intermolekulare* Aldolreaktion zu katalysieren. Rückblickend und unter Berücksichtigung der zuvor erwähnten historischen Studien hätte man dieser Fragestellung wohl mit großer Zuversicht begegnen sollen. Trotzdem stieß ich mit dieser Idee bei den meisten meiner Kollegen auf Skepsis. Nicht nur aus diesem Grund war ich daher äußerst angenehm überrascht, als ich herausfand, dass die Prolin-katalysierte direkte Aldolreaktion von Aceton mit Aldehyden die gewünschten Produkte in guten Ausbeuten und hohen Enantiomerenüberschüssen lieferte.^[5]

Doch waren diese aufregenden Ergebnisse mit den von Hajos oder Agami vorgeschlagenen Mechanismen vereinbar? Nach einigen Überlegungen formulierte ich schließlich einen anderen Mechanismus. Meine erste und vielleicht offensichtlichere Annahme war, dass Prolin ein Enamin-Intermediate bildet. Weiterhin gedachte ich der weisen Worte meines Doktorvaters Johann Mulzer, dass für den nukleophilen Angriff an einer Carbonylfunktion stets eine Säure benötigt werde, um das „Oxy-Anion“ sozusagen in „status nascendi“ zu neutralisieren. Ich schloss, dass die Carbonsäurefunktion des Prolins genau diese Aufgabe übernehmen müsste. Folglich würde Prolin als bifunktioneller Katalysator agieren und sich dabei der Lewis-Base- und Brønsted-Säure-Katalyse bedienen. Ein sehr ähnlicher Mechanismus wurde kurze Zeit später durch Houks DFT-Rechnungen und weitere mechanistische Studien bestätigt.^[28]

Dieses neu entwickelte mechanistische Bild legte für mich den Gedanken nahe, dass diese Art der Organokatalyse eine allgemeine Strategie zur Generierung chiraler Carbanionen-Äquivalente aus Carbonylverbindungen sein könnte. Inspiriert durch die Arbeiten von Kobayashi und Hayashi et al.^[29] untersuchten wir im Folgenden *in situ* generierte Imine und Nitroolefine. Diese Arbeiten führten zu den ersten Prolin-katalysierten asymmetrischen intermolekularen Mannich- und Michael-Reaktionen.^[31,31] Diese drei neuen von chiralen Aminen katalysierten Reaktionen – die intermolekulare Aldol-, Mannich- und Michael-Reaktion – zeichnen sich durch



Schema 4. Beispiele für die ersten von chiralen Aminen katalysierten asymmetrischen intermolekularen Aldol-, Mannich- und Michael-Reaktionen.^[5,30,31]

ein bemerkenswert breites Substratspektrum aus, das auch jetzt noch von meiner und vielen anderen Gruppen erweitert wird (Schema 4).^[32] Der Mechanismus und die Stereoselektivität dieser (und vieler anderer) Prolin-katalysierter Reaktionen lassen sich nicht nur wunderbar mit dem Houk-List-Übergangszustand erklären, sondern können mit dessen Hilfe sogar vorhergesagt werden. Dementgegen haben Eschenmoser und Seebach kürzlich dieses Modell angezweifelt und einen interessanten alternativen Übergangszustand vorgeschlagen.^[33] Ich bin sehr neugierig auf weitere mechanistische Studien, die hoffentlich alle offenen Fragen dieses faszinierenden Katalyseprinzips beantworten werden.

Rückblickend bin ich zu dem Schluss gekommen, dass es die in Schema 4 gezeigten Experimente sowie unser Übergangszustandsmodell waren, die schließlich den Blick für die schier unerschöpflichen Möglichkeiten dieses Katalyseprinzips geöffnet haben. Dieses Konzept, das wir im Folgenden (zugegebenermaßen wenig genau) „Enamin-Katalyse“ genannt haben,^[2b,31] wurde zum Stimulus für die Entwicklung zahlreicher verschiedener Reaktionen mit buchstäblich hunderten von Varianten im letzten Jahrzehnt, darunter C-C-Kupplungen und α -Funktionalisierungen.^[32] Einige dieser Reaktionen haben bestimmt das Potenzial, die Art und Weise, in der wir organische Moleküle synthetisieren, grundlegend zu verändern. Auch in der Iminium-Katalyse, dem zweiten Teilbereich der Aminokatalyse, wurden in diesem Zeitraum atemberaubende Fortschritte gemacht – jedoch ist das eine andere Geschichte.^[34]

Zusammenfassung

Nach einem Jahrzehnt intensiver Erforschung der asymmetrischen Aminokatalyse ist es nun an der Zeit zurückzu-

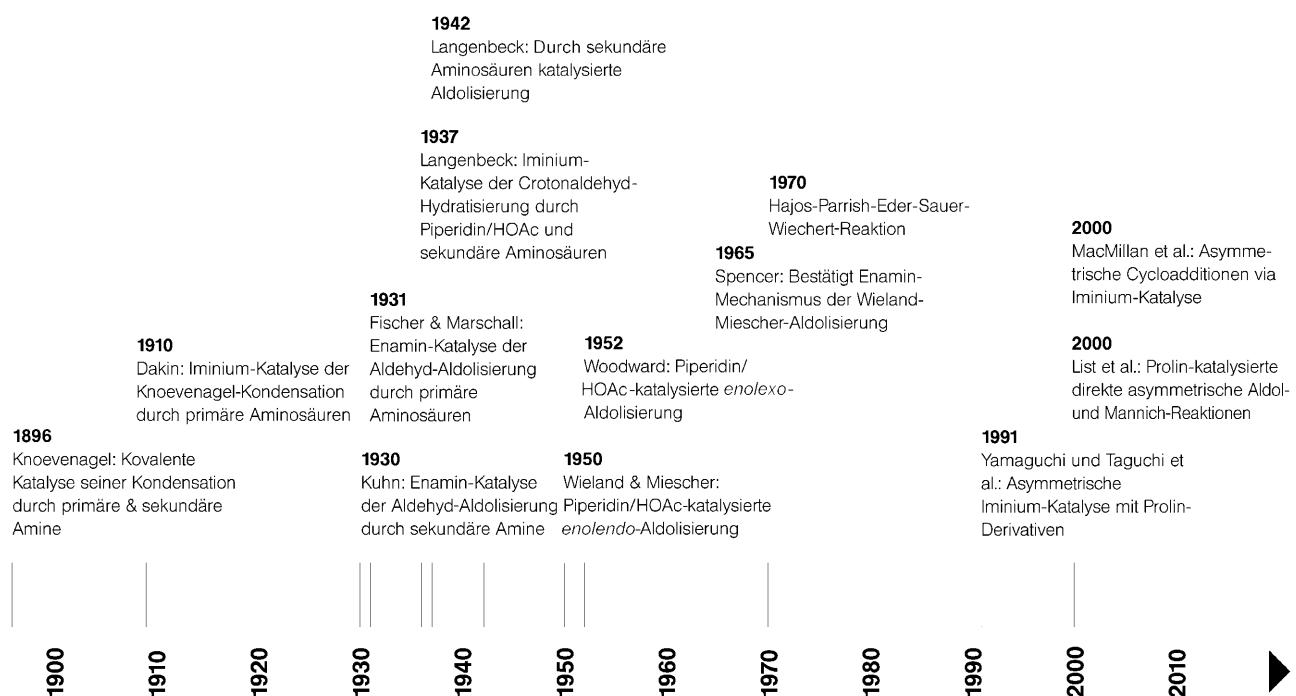


Abbildung 1. Meilensteine in der Entwicklung der Aminokatalyse im Verlauf der letzten 114 Jahre.

blicken auf die Ursprünge und den geschichtlichen Fortschritt dieses Gebiets (Abbildung 1). Interessanterweise hat Schultz vor kurzem den Ursprung der Prolin-Organokatalyse auf die Antikörperkatalyse zurückgeführt, indem er schrieb, dass „mechanistische Studien dieses Aldolase-Antikörpers [...] Forscher zu der Entdeckung brachten, dass die einfache Aminosäure Prolin als asymmetrischer Organokatalysator fungieren kann.“^[35]

Doch war dies wirklich der Fall? Nach der Gründung der Wurzeln der Aminokatalyse und in Kenntnis der wegbereitenden Arbeiten Knoevenagels, Kuhns, Langenbecks und anderer, sowie der Rekapitulation unserer eigenen Entdeckungen, bin ich zu einem etwas anderen Schluss gekommen. Sowohl die Protein-katalysierte direkte asymmetrische Aldol-Reaktion^[36] als auch Shibusakis Seltenerdmetall-katalysierte Version^[27] haben definitiv Anstoß zu den Entdeckungen der asymmetrischen Aminokatalyse gegeben und diese beschleunigt. Die wahren Wurzeln dieses faszinierenden Katalyseprinzips reichen jedoch viel weiter zurück bis auf die einsichtigen und wegbereitenden Arbeiten Emil Knoevenagel vor über 100 Jahren.

Eingegangen am 7. Dezember 2009

- [1] a) *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: A. Berkessel, H. Gröger), Wiley-VCH, Weinheim, 2005; b) B. List, J. W. Yang, *Science* **2006**, 313, 1584; c) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304; d) siehe auch: *Chem. Rev.* **2007**, 107 (Themenheft zur Organokatalyse); e) B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573.
- [2] a) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819; b) B. List, *Synlett* **2001**, 1675.

- [3] F. H. Westheimer, H. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 90.
- [4] a) E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 172; b) E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 738; ein ausgezeichneter Übersichtsartikel hierzu; c) L. F. Tietze, U. Beifuss in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, 1991.
- [5] a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395; siehe auch: b) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395; c) B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Org. Lett.* **2001**, 3, 573.
- [6] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
- [7] H. D. Dakin, *J. Biol. Chem.* **1910**, 7, 49.
- [8] R. Kuhn, M. Hoffer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, 63, 2164.
- [9] F. G. Fischer, A. Marschall, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, 64, 2825.
- [10] R. Kuhn, W. Badstübner, C. Grundmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, 69, 98.
- [11] W. Langenbeck, R. Sauerbier, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1937**, 70, 1540.
- [12] W. Langenbeck, *Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten*, Berlin, Springer, 1935.
- [13] W. Langenbeck, G. Borth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, 75, 951.
- [14] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. MacLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4223.
- [15] P. Wieland, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1950**, 33, 2215.
- [16] T. A. Spencer, H. S. Neel, T. W. Flechtner, R. A. Zayle, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 3889.
- [17] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
- [18] K. L. Brown, L. Damm, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi, C. Kratky, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 3108.
- [19] 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, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3210.

- [20] Ein ausgezeichneter Übersichtsartikel über dieses zeitgemäße Thema: D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem. 2007*, **119**, 1590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, **46**, 1570.
- [21] a) C. Agami, H. Sevestre, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1385; b) C. Agami, N. Platzer, H. Sevestre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, **2**, 358.
- [22] a) M. Yamaguchi, T. Shiraishi, M. Hirama, *Angew. Chem.* **1993**, **105**, 1243; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, **32**, 1176; b) A. Kawara, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, **35**, 8805.
- [23] G. Zhong, T. Hoffmann, R. A. Lerner, S. Danishefsky, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, **119**, 8131.
- [24] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **1999**, **1**, 59.
- [25] B. List, D. Shabat, C. F. Barbas III, R. A. Lerner, *Chem. Eur. J.* **1998**, **4**, 881.
- [26] J. Turner, T. Bui, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, B. List, *Chem. Eur. J.* **2000**, **6**, 2772.
- [27] Y. M. Y. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1997**, **109**, 1942; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, **36**, 1871.
- [28] a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, **123**, 9922; b) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, **123**, 11273; c) L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, **125**, 16; d) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, **125**, 2475; e) B. List, L. Hoang, H. J. Martin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, **101**, 5839; f) F. R. Clemente, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **2004**, **116**, 5890; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, **43**, 5766.
- [29] a) T. Hayashi, T. Senda, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, **122**, 10716; b) K. Manabe, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **1999**, **1**, 1965.
- [30] B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, **122**, 9336.
- [31] B. List, P. Pojariiev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, **3**, 2423.
- [32] a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, **107**, 5471; siehe auch: b) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, **38**, 2178.
- [33] D. Seebach, A. K. Beck, M. D. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikoszovich, B. Linder, *Helv. Chim. Acta* **2007**, **90**, 425. Erstaunlicherweise wurde dieser Lactonisierungsmechanismus ursprünglich von Hajos diskutiert und wieder verworfen.^[17b]
- [34] a) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, **39**, 79; b) A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, **107**, 5416.
- [35] a) X. Wu, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, **131**, 12497; siehe auch: b) C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2008**, **120**, 44; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, **47**, 42.
- [36] Siehe auch: T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2000**, **112**, 1406; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, **39**, 1352.