

**Schema 1.** Grundlage der dynamischen kinetischen Racemattrennung von Azlactonen **A**.

### Asymmetrische Organokatalyse

## Bifunktionale Organokatalysatoren auf Harnstoff-Basis für die effiziente dynamische kinetische Racemattrennung von Azlactonen\*\*

Albrecht Berkessel,\* Felix Cleemann,  
Santanu Mukherjee, Thomas N. Müller und Johann Lex

Herrn Professor Günter Helmchen gewidmet

Enantiomerenreine  $\alpha$ -Aminosäuren sind per se wertvolle Feinchemikalien. Sie fungieren darüber hinaus als Monomere von Peptiden/Peptoiden und dienen als Ausgangsmaterialien für die Herstellung einer Fülle enantiomerenreiner Pharmaka, Organokatalysatoren, Liganden für Metallkatalysatoren und zahlreicher weiterer chiraler Verbindungen.<sup>[1–4]</sup> Neben den proteinogenen  $\alpha$ -Aminosäuren, die aus natürlichen Quellen gut zugänglich sind, besteht ein zunehmender Bedarf an enantiomerenreinen nichtnatürlichen Aminosäuren wie *tert*-Leucin.<sup>[5]</sup>

Für die Herstellung reiner Enantiomere aus Racematen bietet sich die dynamische kinetische Racemattrennung (DKR) an, da sie eine Umwandlung des gesamten Racemats in das gewünschte Enantiomer ermöglicht.<sup>[6,7]</sup> Azlactone der allgemeinen Strukturformel **A** (Schema 1) sind einfach zu-

gängliche und konfigurativ labile Derivate von  $\alpha$ -Aminosäuren.<sup>[8]</sup> Azlactone können leicht durch die Erlenmeyer-Synthese erhalten werden. Alternativ können sie aus  $\alpha$ -Aminosäuren durch *N*-Acylierung (z.B. mit Benzoylchlorid) und anschließende Cyclisierung-Dehydratisierung (z.B. mit Acetanhydrid) hergestellt werden.<sup>[12]</sup> Die Ringöffnung von Azlactonen mit Alkoholen ergibt *N*-Acylaminosäureester (**C**, *ent*-**C** in Schema 1).

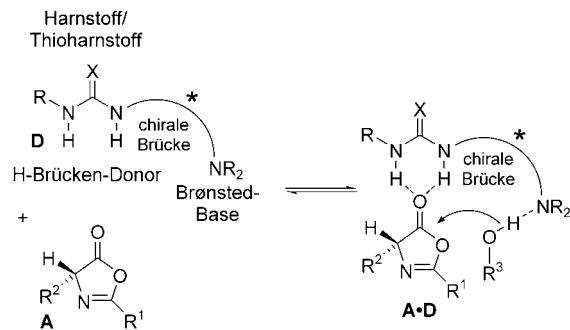
Effiziente dynamische kinetische Racemattrennungen von Azlactonen wurden bereits mit Lipasen erzielt<sup>[13–16]</sup> (bislang ist keine natürliche „Azlactonase“ bekannt). Seebach et al. haben berichtet, dass Titan-Taddolate in stöchiometrischen oder substöchiometrischen Mengen die DKR von Azlactonen bewirken (bis zu 72 % *ee*).<sup>[17]</sup> Hua et al. verwendeten das cyclische Dipeptid *cyclo*-[(S)-His-(S)-Phe] als Organokatalysator für die alkoholytische DKR von Phenylalanin-Azlacton (bis zu 39 % *ee*).<sup>[18]</sup> In allen genannten Fällen erwiesen sich das enge Substratspektrum oder die langen Reaktionszeiten (Tage bis Wochen) als nachteilig. Fu et al. konnten zeigen, dass auch die von ihnen entwickelten planar-chiralen DMAP-Derivate die alkoholytische DKR von Azlactonen bewirken.<sup>[19]</sup> Für eine Reihe von Azlactonen wurden Enantiomerenüberschüsse von 50–60 % berichtet. Im Fall des Alanin-Azlactons wurden mit 2-Propanol als Nucleophil 78 % *ee* erreicht, allerdings war die Umsatzgeschwindigkeit sehr gering.<sup>[19]</sup>

Kürzlich wurden von Takemoto et al. *bifunktionale Organokatalysatoren* **D** erfolgreich für die enantioselektive Michael-Addition von Malonaten an Nitroolefine und für die Aza-Henry-Reaktion eingesetzt.<sup>[20,21]</sup> Das dort verwendete Strukturmotiv erschien uns ebenfalls für die DKR von Azlactonen vielversprechend: Wir nahmen an, dass eine Katalysator-Substrat-Wechselwirkung in Form von Wasserstoffbrücken zwischen der quasi-Lewis-sauren Harnstoff-Funktion und der Carbonyl-Funktion des Azlactons auftritt (Schema 2).<sup>[22–24]</sup> In dem supramolekularen Aggregat **A**–**D** wird das Azlacton **A** sowohl für die Racemisierung (durch Enolisierung) als auch für die nucleophile Ringöffnung aktiviert.<sup>[22,23]</sup> Die Nucleophilie des Alkohols wird durch eine Wasserstoffbrücke zur Brønsted-basischen Gruppe des Katalysators **D** erhöht, gleichzeitig wird das Alkoholmoleköl für den Angriff an der Carbonyl-Funktion räumlich präorganisiert. Außerdem sollte die alkoholytische Ringöffnung der beiden diastereomeren Aggregate, die aus der Bindung von **A**

[\*] Prof. Dr. A. Berkessel, Dipl.-Chem. F. Cleemann, S. Mukherjee, Dipl.-Chem. T. N. Müller, Dr. J. Lex  
Institut für Organische Chemie  
Universität zu Köln  
Greinstrasse 4  
50939 Köln (Deutschland)  
Fax: (+49) 221-470-5102  
E-mail: berkessel@uni-koeln.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt, insbesondere durch ein Promotionsstipendium für F.C. Die Autoren danken der Degussa AG, Hanau, für großzügige Spenden von Aminosäuren. Proben der Verbindungen **2** und **10–13** wurden freundlicherweise von Katrin Roland, Burkhard Koch, Marc Brandenburg und Stefan Schnippering zur Verfügung gestellt.

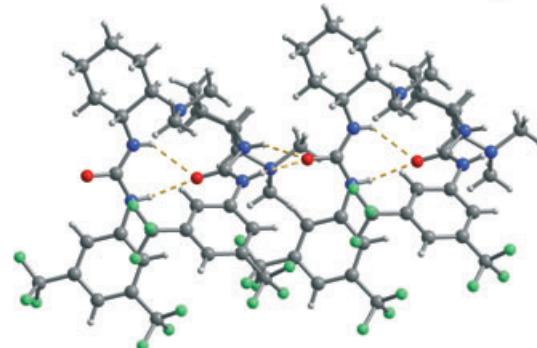
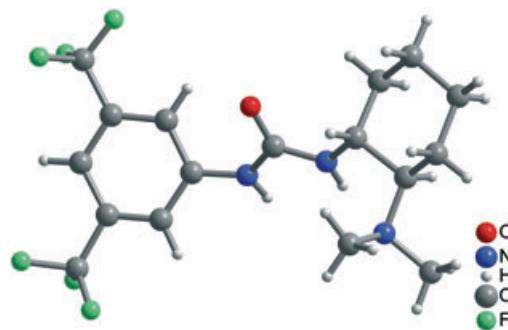
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



**Schema 2.** Wechselwirkungen im Azlacton-Katalysator-Aggregat **A-D** und der Mechanismus der Alkoholyse. X = O, S.

bzw. *ent*-**A** an den chiralen Katalysator **D** resultieren, mit unterschiedlicher Geschwindigkeit erfolgen.

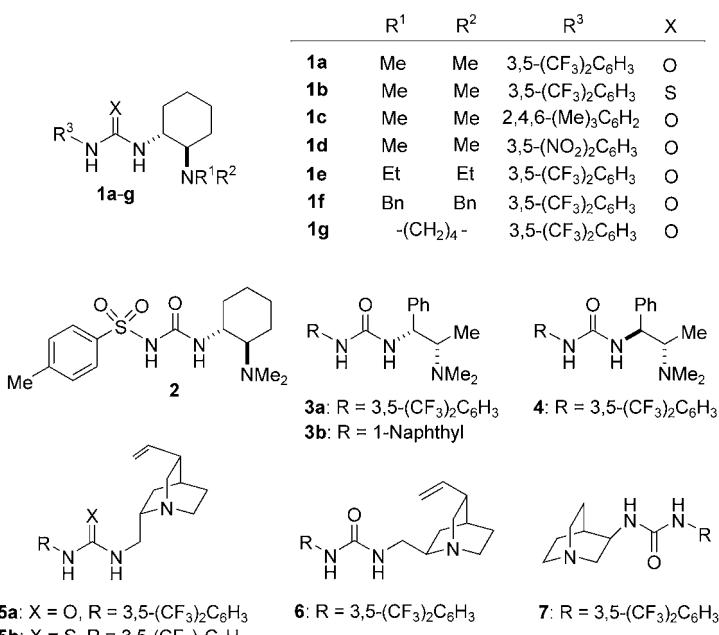
Als potenzielle bifunktionale Katalysatoren **D** haben wir die in Schema 3 abgebildeten Konjugate **1–7** aus Harnstoffen/Thioharnstoffen und tertiären Aminen synthetisiert.<sup>[25]</sup> Die Kristallstruktur des Harnstoff-Katalysators **1a** zeigt klar die intermolekularen Wasserstoffbrücken zwischen den Harnstoff-N-H-Einheiten eines Moleküls von **1a** und dem Harnstoff-O-Atom eines benachbarten Moleküls (Abbildung 1).<sup>[26,27]</sup> Die Harnstoff-Einheit von **1a** ist planar, und die Ebenen durch die Harnstoff-Einheiten benachbarter Moleküle von **1a** bilden einen Winkel von ca. 80°. Eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zum N-Atom der tertiären Aminogruppe tritt nicht auf. Dieses Wasserstoffbrückenmuster des Harnstoffs **1a** im Kristall erfüllt somit unsere Vorstellung von einem bifunktionalen Organokatalysator (Schema 1).



**Abbildung 1.** Kristallstruktur des bifunktionalen Organokatalysators **1a**; oben: Molekülstruktur von **1a**; unten: Kristallpackung von **1a**, intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen benachbarten Molekülen von **1a**.

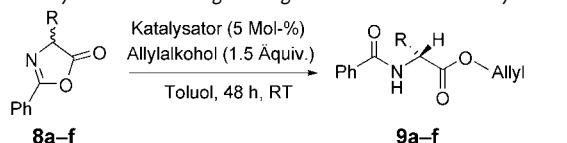
Unser Konzept eines bifunktionalen quasi-Lewis-sauren und Brønsted-basischen Organokatalysators erwies sich als erfolgreich: Bereits erste Experimente, in denen das von Phenylalanin abgeleitete Azlacton **8a** und Methanol als Nucleophil eingesetzt wurden, ergaben >60% ee in Gegenwart von 5 Mol-% des Katalysators **1a**. Bei Raumtemperatur und in Toluol als Lösungsmittel war die Umsetzung zum *N*-Benzoylaminosäureester in weniger als 24 h vollständig. Die systematische Variation der Alkoholkomponente ergab, dass die Umsatzgeschwindigkeit mit zunehmendem sterischen Anspruch stark abnimmt; die schnellsten Umsätze wurden mit Methanol beobachtet. Da Allylkohol die besten Enantioselektivitäten ergab, wurde dieses Nucleophil in allen folgenden Experimenten eingesetzt. Unter den zahlreichen getesteten Lösungsmitteln erwiesen sich Toluol und Fluorbenzol als optimal. Unserer mechanistischen Vorstellung entsprechend (Schema 2), fand in Lösungsmitteln wie THF, die als Wasserstoffbrücken-Acceptoren wirken, keine Umsetzung statt.

Die Einträge 1–6 der Tabelle 1 zeigen unsere Ergebnisse zur Alkoholyse der Azlactone **8a–f**, die von den aliphatischen  $\alpha$ -Aminosäuren Phenylalanin (**8a**), Alanin (**8b**), Valin (**8c**), Leucin (**8d**), *tert*-Leucin (**8e**) und der aromatischen  $\alpha$ -Aminosäure Phenylglycin (**8f**) abgeleitet sind. In allen Fällen wurden die *N*-Benzoylaminosäureylester **9a–f** in Gegenwart von 5 Mol-% des Harnstoff-Katalysators **1a** bei Raumtemperatur mit Enantiomerenüberschüssen von über 70% erhalten. Für die von Valin, Leucin und *tert*-Leucin abgeleiteten Azlactone **8c–e** wurden 85–87% ee erzielt (Tabelle 1, Einträge 3–5). Dies waren bereits die höchsten Enantioselektivitäten, die bislang in der nichtenzymatischen DKR von



**Schema 3.** Die Konjugate **1–7** aus Harnstoffen/Thioharnstoffen und tertiären Aminen als potenzielle bifunktionale Katalysatoren **D**. Bn = Benzyl.

**Tabelle 1:** Asymmetrische Ringöffnung von Azlactonen mit Allylalkohol.



Nr.	Substrat	R	Katalysator	Umsatz [%]	ee [%]
1 <sup>[a]</sup>	<b>8a</b>	PhCH <sub>2</sub>	<b>1a</b>	96	72
2	<b>8b</b>	Me	<b>1a</b>	43	72
3	<b>8c</b>	iPr	<b>1a</b>	76	85
4	<b>8d</b>	iBu	<b>1a</b>	74	85
5	<b>8e</b>	tBu	<b>1a</b>	67	87
6	<b>8f</b>	Ph	<b>1a</b>	76	75
7	<b>8e</b>	tBu	<b>1b</b>	69	83
8 <sup>[b]</sup>	<b>8e</b>	tBu	<b>1b</b>	37	88
9 <sup>[c]</sup>	<b>8e</b>	tBu	<b>1b</b>	16	91
10	<b>8e</b>	tBu	<b>1c</b>	9	84
11	<b>8e</b>	tBu	<b>1d</b>	66	86
12	<b>8a</b>	PhCH <sub>2</sub>	<b>1e</b>	53	73
13	<b>8a</b>	PhCH <sub>2</sub>	<b>1f</b>	<2	n.b. <sup>[d]</sup>
14 <sup>[a]</sup>	<b>8a</b>	PhCH <sub>2</sub>	<b>1g</b>	95	68
15	<b>8e</b>	tBu	<b>1e</b>	16	73
16	<b>8e</b>	tBu	<b>1f</b>	<2	n.b. <sup>[d]</sup>
17	<b>8e</b>	tBu	<b>1g</b>	75	75

[a] Nach 24 h. [b] Reaktion wurde bei 0°C ausgeführt. [c] Reaktion wurde bei -20°C ausgeführt. [d] n.b. = nicht bestimmt.

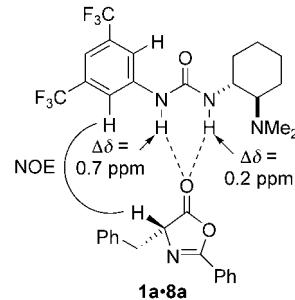
Azlactonen erreicht worden waren. Gleichzeitig belegen die erzielten Umsätze (bis zu 96 % nach 24 h Reaktionszeit; Tabelle 1, Eintrag 1) eindeutig, dass es sich um eine *dynamische* kinetische Racemattrennung handelt.

Ein Vergleich der Einträge 5 und 7 der Tabelle 1 zeigt, dass das Thioharnstoff-Analogon **1b** des Katalysators **1a** bei Raumtemperatur eine geringere Enantioselektion bewirkt als **1a**. Beim Senken der Reaktionstemperatur auf -20°C ergab der Thioharnstoff-Katalysator **1b** einen Enantiomerenüberschuss von 91 % (Tabelle 1, Eintrag 9).<sup>[28]</sup> Derartige Enantioselektivitäten sind mit denjenigen von Lipasen vergleichbar und waren unseres Wissens bei der DKR von Azlactonen bisher unerreicht. Im Unterschied zur enzymatischen DKR können jedoch mit unserer organokatalytischen Methode beide Produktenantiomere „nach Wunsch“ erzeugt werden. Eine ganze Reihe strukturell unterschiedlicher Azlactone können mit vergleichbarer Enantioselektivität umgesetzt werden (Tabelle 1). Es sei auch darauf hingewiesen, dass sämtliche *N*-Benzoylaminosäureylester **9a-f** nach nur einer Umkristallisation mit > 95 % ee anfallen.

In den Harnstoffen **1c** und **1d** (Schema 3) ist die 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl-Gruppe von **1a** durch eine Mesityl- bzw. eine 3,5-Dinitrophenyl-Gruppe ersetzt. Mit **1c** und **1d** wurden sehr gute Enantioselektivitäten beobachtet (84 % und 86 % ee; Tabelle 1, Einträge 10 und 11). Allerdings ist die Umsatzgeschwindigkeit beim Mesityl-Katalysator **1c** vergleichsweise gering, was die Bedeutung der elektronenziehenden Trifluormethyl- und Nitro-Substituenten unterstreicht (Tabelle 1, Einträge 5, 10 und 11). Diese Vermutung wird durch die katalytische Aktivität des *N*-Sulfonyl-Harnstoffs **2** (Schema 3) gestützt, der 70 % ee in der DKR des Azlactons **8e** mit Allylalkohol ergibt.

In **1e-g** wurde der sterische Anspruch der Substituenten am N-Atom der Brønsted-basischen tertiären Aminogruppe variiert. Die Erhöhung des sterischen Anspruchs der Substituenten am N-Atom der Brønsted-basischen tertiären Aminogruppe führte zu keiner signifikanten Änderung der Enantioselektivität der DKR von **8a** (72 % ee für **1a**, 73 % ee für **1e**; Tabelle 1, Einträge 1 und 12), wohingegen die Enantioselektivität der DKR von **8e** abnahm (von 87 % auf 73 %, Einträge 5 und 15). Der Austausch der Dimethylamino-Gruppe gegen eine Pyrrolidin-Einheit (**1g**) ergab für das Substrat **1a** praktisch keine Veränderung (Tabelle 1, Einträge 1 und 14), während ein etwas niedrigerer Enantiomerenüberschuss für das Azlacton **8e** beobachtet wurde (Tabelle 1, Einträge 5 und 17). Der Dibenzylamino-Katalysator **1f** war praktisch inaktiv (Tabelle 1, Einträge 13 und 16). Die Ephedrin-Derivate **3a,b** zeigten katalytische Aktivität, lieferten jedoch nur mäßige Enantioselektivitäten (< 40 % ee). Interessanterweise ergab der diastereomere, von Pseudoephedrin abgeleitete Katalysator **4** 78 % ee in der DKR des Azlactons **8e** mit Allylalkohol (60 % Umsatz nach 24 h bei Raumtemperatur). Wir haben weiterhin die in Schema 3 abgebildeten Chinuclidin-Derivate **5a,b**, **6** und **7** mit Harnstoff- oder Thioharnstoff-Einheiten hergestellt. Alle zeigten hohe katalytische Aktivität (70–96 % Umsatz in der Methanolysen von **8a** nach 24 h bei Raumtemperatur), aber die Enantioselektivitäten erreichten maximal 45 % ee (DKR von **8e** mit Allylalkohol).

Die Annahme eines Substrat-Katalysator-Komplexes (wie für **1a-8a** in Schema 4 gezeigt) wird durch NMR-Untersuchungen gestützt: Beim Zufügen einer Lösung des



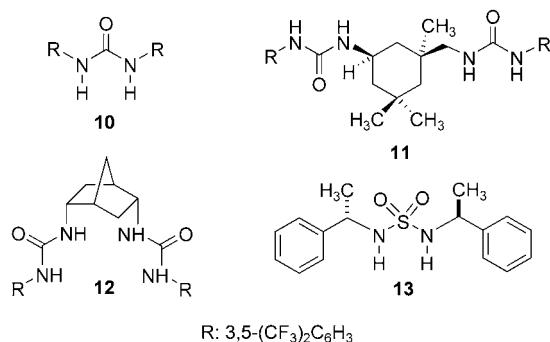
**Schemta 4:** NMR-spektroskopische Charakteristiken des Azlacton-Katalysator-Komplexes **1a-8a**.

Azlactons **8a** (Racemat) zu einer Lösung des Katalysators **1a** in  $[D_8]$ Toluol treten Tieffeldverschiebungen der Resonanzen für die NH-Protonen des Katalysators von 0.2 und 0.7 ppm auf (Schema 4). Darüber hinaus beobachteten wir einen intermolekularen NO-Effekt der Resonanz für H-4 des Azlactons, wenn die Resonanzfrequenz der Protonen in 2,6-Position am aromatischen Ring von **1a** eingestrahlt wurde.

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren des Komplexes **1a-8a** weisen nur einen Signalsatz auf, was auf die (deutlich) bevorzugte Bildung eines der beiden möglichen diastereomeren Katalysator-Azlacton-Aggregate hinweist und die rasche Umwandlung der Azlacton-Enantiomere ineinander belegt.<sup>[29]</sup> In Schema 4 ist für das Azlacton **8a** im Komplex

**1a-8a** die *R*-Konfiguration angegeben. Diese Zuordnung beruht darauf, dass bei der Alkoholyse als Hauptenantioner (*R*)-**9a** erhalten wurde (siehe Tabelle 1).

Die bifunktionale Wirkungsweise der hier verwendeten Harnstoff- und Thioharnstoff-Katalysatoren (wie für **A-D** in Schema 2 gezeigt) wird durch folgende Beobachtungen gestützt: Verbindungen mit ein oder zwei Harnstoff-Einheiten wie **10**,<sup>[31]</sup> **11**<sup>[32]</sup> und **12**<sup>[32]</sup> ohne Brønsted-basische Amino-Funktionalität waren katalytisch inaktiv; das gleiche gilt für Sulfamide wie **13**.<sup>[33]</sup> Amine wie Triethylamin, denen die Harnstoff-Einheit fehlt, bewirkten nur eine sehr langsame Umsetzung der Azlactone. Chirale Amine wie (–)-Chinin oder die dimeren Cinchona-Alkaloide (DHQD)<sub>2</sub>PHAL<sup>[34]</sup> und (DHQD)<sub>2</sub>AQN<sup>[34]</sup> wurden ebenfalls getestet. Insbesondere die letztgenannten erschienen vielversprechend, da dimere Alkaloide dieses Typs von Deng et al. als hoch enantioselektive Katalysatoren für die alkoholytische DKR von *N*-Carbamoylaminosäure-*N*-carboxyanhydriden<sup>[35]</sup> und von  $\alpha$ -Aryl- $\alpha$ -hydroxycarbonsäure-*O*-carboxyanhydriden beschrieben worden waren.<sup>[36]</sup> Im vorliegenden Fall wurden bestenfalls langsame Umsätze der Azlactone beobachtet, die nur geringe Enantiomerenüberschüsse ergaben (11% ee bei der Methanolysen von **8a** mit (DHQD)<sub>2</sub>AQN als Katalysator).



Wir haben eine Katalysatorklasse für die dynamische kinetische Racematspaltung von Azlactonen beschrieben, die breit anwendbar ist und die bislang höchsten Enantioselektivitäten liefert. Kernstück der Methode ist die Verwendung bifunktionaler Harnstoff/Thioharnstoff-Amin-Katalysatoren, die das Azlacton-Substrat durch Bildung wasserstoffverbrückter Aggregate für einen nucleophilen Angriff aktivieren. Die Katalysatoren sind leicht zugänglich und haben eine modulare Struktur. Wie nehmen daher an, dass dieses Katalysatormotiv leicht für die Erzeugung weiterer enantiomerreiner Aminosäuren adaptierbar sein sollte.

## Experimentelles

Alle kommerziell erhältlichen Chemikalien und Aminosäuren wurden ohne weitere Reinigung verwendet. L-*tert*-Leucin wurde von der Degussa AG, Hanau, bezogen. Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und bei Bedarf nach Standardmethoden getrocknet. *N*-Benzoylaminosäuren wurden nach Literaturvorschriften durch Umsetzung der Aminosäuren mit Benzoylchlorid herge-

stellt.<sup>[37]</sup> HPLC-Analysen wurden mit Agilent HPLC-Geräten unter Verwendung von HPLC-Lösungsmitteln der Firma Fisher Scientific ausgeführt. Sämtliche Katalyseexperimente wurden unter Inertgasatmosphäre ausgeführt.

Alkoholytische DKR von Azlactonen: Eine Lösung von 8.33 µmol der Katalysatoren **1-7** (0.05 Äquivalente) in 0.5 mL Toluol wurde mit 1.5 Äquivalenten des Alkohols versetzt. Im Fall der Harnstoffe/Sulfonamide **10-13** wurden noch 8.33 µmol NEt<sub>3</sub> oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU; 0.05 Äquivalente) zugesetzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer Lösung von 167 µmol der Azlactone **8** (1.00 Äquivalente) in 0.5 mL Toluol gestartet. Die homogenen Reaktionslösungen wurden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktionskontrolle wurden 100 µL-Proben entnommen und mit 900 µL Dichlormethan verdünnt. Umsatz und Enantiomerenzusammensetzung wurden umgehend durch HPLC bestimmt (Daicel Chiralpak AD oder Merck (S,S) Whelk O1, *n*-Hexan/2-Propanol). Zur Quantifizierung wurde UV-Detektion bei  $\lambda = 230$  und 210 nm verwendet. Die Umsätze wurden durch Vergleich der Signallängen mit denjenigen von Dichlormethan-Lösungen bekannter Konzentration der Azlactone und entsprechenden *N*-Benzoylaminosäureestern bestimmt.

**8a-f:** Die Azlactone **8a-e** wurden durch Cyclodehydratisierung der entsprechenden *N*-Benzoylaminosäuren mit Acetanhydrid gemäß einer Vorschrift von Goodman und Glaser hergestellt.<sup>[38]</sup> Das vom Phenylglycin abgeleitete Azlacton **8f** wurde durch Cyclisierung von *N*-Benzoylphenylglycin mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid (EDC) hergestellt.<sup>[39]</sup> Alle analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.<sup>[19,40]</sup>

HPLC-Parameter für die Analyse der *N*-Benzoylaminosäurester **9** stehen als Hintergrundinformationen zur Verfügung.

Eingegangen am 27. Juli 2004

**Stichwörter:** Aminosäuren · Azlactone · Harnstoff · Organokatalysatoren · Racemattrennung

- [1] M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 806–843; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788–824.
- [2] R. N. Patel in *Stereoselective Biocatalysis* (Hrsg.: R. N. Patel), Marcel Dekker, New York, **2000**, S. 877–902.
- [3] E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481–2495.
- [4] H. Gröger, K. Drauz in *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale* (Hrsg.: H. U. Blaser, E. Schmidt), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 131–147.
- [5] A. S. Bommarius, M. Schwarm, K. Drauz, *J. Mol. Catal. B* **1998**, *5*, 1–11.
- [6] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249–330.
- [7] a) K. Faber, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5004–5010; b) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291–8327.
- [8] Die Racemisierung von Oxazol-5-(4H)-onen („Azlactonen“) erfolgt durch Enolbildung (**B**, Schema 1). Der pK<sub>a</sub>-Wert des H-Atoms in 4-Position liegt bei ca. 8.9 (Lit. [9]). Azlactone werden leicht durch Basen racemisiert, es kann aber auch eine autokatalytische Racemisierung auftreten (Lit. [10]). In Lit. [11] wird die kristallisationsinduzierte Erzeugung eines *diastereomerreinen* Azlactons beschrieben.
- [9] J. De Jersey, B. Zerner, *Biochemistry* **1969**, *8*, 1967–1974.
- [10] M. Slebioda, M. A. St-Amand, F. M. F. Chen, N. L. Benoiton, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 2540–2544.
- [11] H. T. Stock, N. J. Turner, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6575–6578.
- [12] H. E. Carter, *Org. React.* **1946**, *3*, 198–239.
- [13] S. A. Brown, M.-C. Parker, N. J. Turner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1687–1690.
- [14] N. J. Turner, J. R. Winterman, R. McCague, J. S. Parratt, S. J. C. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1113–1116.

- [15] J. Z. Crich, R. Brieva, P. Marquart, R. L. Gu, S. Flemming, C. J. Sih, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3252–3258.
- [16] R. L. Gu, I.-S. Lee, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1953–1956.
- [17] a) D. Seebach, G. Jaeschke, K. Gottwald, K. Matsuda, R. Formisano, D. A. Chaplin, M. Breuning, G. Bringmann, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7539–7556; b) K. Gottwald, D. Seebach, *Tetrahedron* **1999**, 55, 723–738.
- [18] L. Xie, W. Hua, A. S. C. Chan, Y.-C. Leung, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 4715–4728.
- [19] J. Liang, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3154–3155.
- [20] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672–12673.
- [21] T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, 6, 625–627.
- [22] Harnstoffe können durch Bildung von Wasserstoffbrücken eine katalytische Aktivität erzielen, die mit derjenigen von metallhaltigen Lewis-Säuren vergleichbar ist: P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, 4, 217–220; A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 407–414; P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289–296.
- [23] P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2110–2113; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2062–2064.
- [24] Grundlegende Studien zur Verwendung chiraler Amidinium-Katalysatoren für die stereoselektive Diels-Alder-Reaktion stammen von Göbel et al.: T. Schuster, M. Bauch, G. Dürner, M. W. Göbel, *Org. Lett.* **2000**, 2, 179–181; T. Schuster, M. Kurz, M. W. Göbel, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1697–1701.
- [25] Die Synthese und vollständige Charakterisierung der bifunktionalen Katalysatoren **1a,e–g**, **2**, **3a,b**, **4**, **5a,b**, **6** und **7** wird an anderer Stelle beschrieben werden.
- [26] Kristallstrukturanalyse von **1a**:  $C_{17}H_{21}N_3OF_6$ ,  $M_r = 397.37$ , farblose Nadeln,  $0.30 \times 0.20 \times 0.15$  mm, orthorhombisch,  $a = 8.849(1)$ ,  $b = 17.212(1)$ ,  $c = 24.025(1)$  Å,  $V = 3659.2(5)$  Å $^3$ ,  $T = 100(2)$  K, Raumgruppe  $P2_12_12_1$ ,  $Z = 8$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.443$  g cm $^{-3}$ ,  $\mu = 0.133$  mm $^{-1}$ . 21 188 gemessene Reflexe, davon 7809 unabhängig;  $R1 = 0.0979$  und  $wR2 = 0.2213$  für 2669 beobachtete Reflexe mit  $I > 2\sigma(I)$ , 493 Parameter, GOF = 0.961, maximale Restelektrodenichte 0.415 e Å $^{-3}$ . Die Messung erfolgte auf einem Nonius-KappaCCD-Diffraktometer ( $2\Theta_{\text{max}} = 54^\circ$ , Mo $K\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 0.71073$  Å), Graphit-Monochromator,  $\varphi/\omega$ -Scans,  $T = 100$  K). Die Strukturlösung erfolgte mit Direkten Methoden (G. M. Sheldrick, SHELXS-97, Program for the Solution of Crystal Structures, Universität Göttingen, 1997), gefolgt von einer Full-Matrix-Least-Squares-Verfeinerung (unter Einschluss aller unabhängigen Reflexe) mit anisotropen thermischen Parametern für die Nichtwasserstoffatome. Die Positionen der Wasserstoffatome wurden nach einem Reitermodell verfeinert (SHELXL-97). CCDC-246910 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
- [27] Zu Festkörperstrukturen von Harnstoffen und typischen gegabelten Wasserstoffbrücken zwischen Harnstoffen und nucleophilen O-Aczeptoren: M. C. Etter, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5896–5897; M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 120–126.
- [28] Der Harnstoff-Katalysator **1a** zeigte keinen vergleichbaren Anstieg der Enantioselektion mit abnehmender Temperatur: Bei 0°C wurde das Produkt **9e** mit 88% ee gebildet (87% ee bei Raumtemperatur; Tabelle 1, Eintrag 5).
- [29] HPL-Chromatogramme (siehe *Experimentelles*) der racemischen Azlactone **8a–f** auf chiralen stationären Phasen zeigen die für wechselseitig umwandelnde Analyte typischen Signalformen (siehe z.B. Lit. [30]) und belegen damit die Einstellung eines Gleichgewichts zwischen den Reaktant-Enantiomeren unter den Reaktionsbedingungen.
- [30] K. Cabrera, M. Jung, M. Fluck, V. Schurig, *J. Chromatogr. A* **1996**, 731, 315–321.
- [31] D. J. Maher, S. J. Connon, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1301–1305.
- [32] Synthese und Charakterisierung von **11** und **12** werden an anderer Stelle beschrieben werden.
- [33] F. D. Greene, M. A. Berwick, J. C. Stowell, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 867–874.
- [34] (DHQD)<sub>2</sub>PHAL: Dihydrochinidin-(1,4-phthalazindiyldiether); (DHQD)<sub>2</sub>AQN: Dihydrochinidin-(anthrachinon-1,4-diylidether).
- [35] a) J. Hang, H. Li, L. Deng, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3321–3324; b) J. Hang, L. Deng, *Synlett* **2003**, 1927–1930.
- [36] L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2870–2871.
- [37] J. P. Greenstein, M. W. Winitz, *Chemistry of the Amino Acids*, Wiley, New York, **1961**, S. 1266–1268.
- [38] M. Goodman, C. B. Glaser, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1954–1962.
- [39] S. Peddibhotla, J. J. Tepe, *Synthesis* **2003**, 1433–1440.
- [40] G. Schulz, P. Gruber, W. Steglich, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 3221–3236.