

155. Enantioselektive α -Alkylierung von Asparagin- und Glutaminsäure über die Dilithium-enolatocarboxylate von 2-[3-Benzoyl-2-(*tert*-butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]essigsäure und 3-[3-Benzoyl-2-(*tert*-butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]propionsäure

von Johannes D. Aebi¹⁾ und Dieter Seebach*

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum,
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

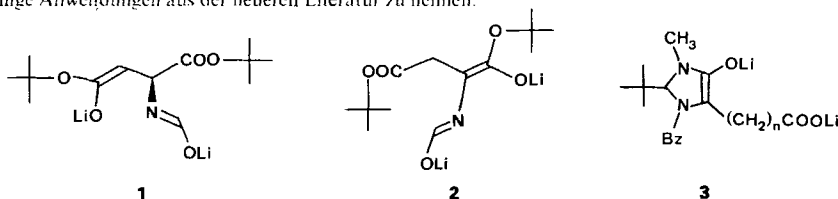
(17.VI.85)

Overall Enantioselective α -Alkylation of Aspartic and Glutamic Acid through Dilithium Enolatocarboxylates of 2-[3-Benzoyl-2-(*tert*-butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]acetic and 3-[3-Benzoyl-2-(*tert*-butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]propionic Acid, respectively

The pure methyl esters **10** of the heterocyclic carboxylic acids specified in the title were prepared in several steps by known methods from aspartic and glutamic acid, with overall yields of *ca.* 20%. The corresponding heterocyclic acids **11** were doubly deprotonated by $\text{LiNEt}_2/\text{BuLi}$ or $\text{LiN}(i\text{-Pr})_2/\text{BuLi}$ to give enolatocarboxylates (**3**). The latter were reacted with electrophiles (MeOD , MeI , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$) to give the crystalline products **14–21** diastereoselectively. Hydrolysis of the imidazolidinone ring of three such products gave the corresponding α -branched aspartic and glutamic acids **22–24** of known absolute configuration, thus establishing the stereochemical course of the overall enantioselective alkylations.

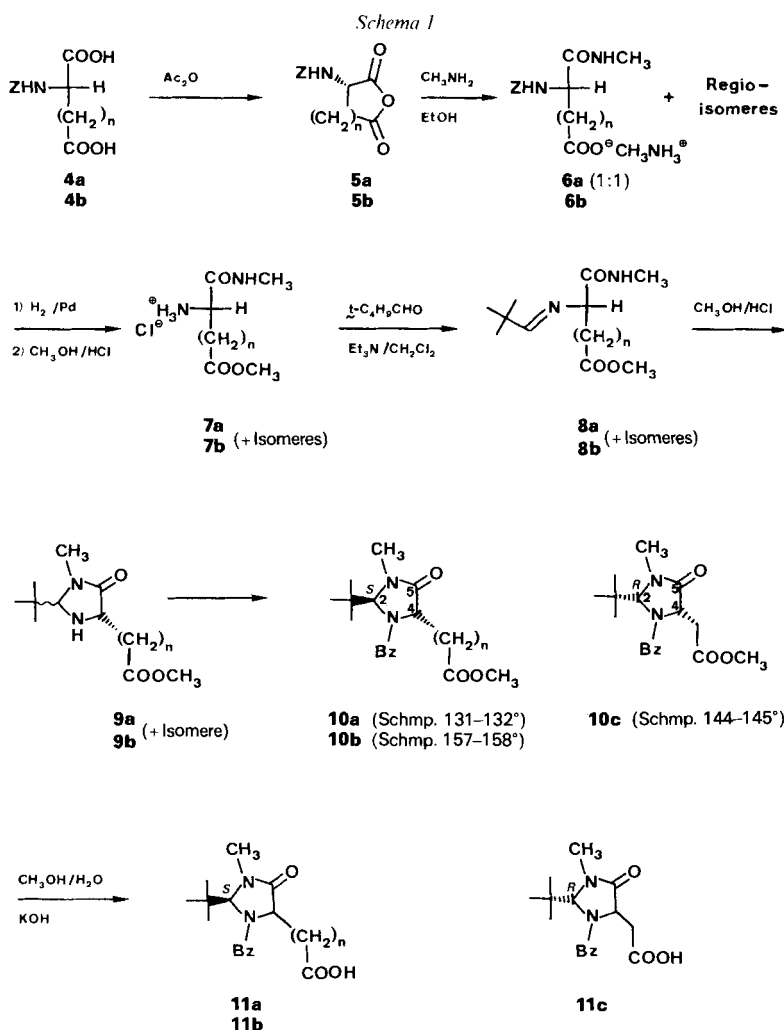
Enantiomerenreine, α -verzweigte Aminosäuren sind sowohl von synthetischem wie von biologischem Interesse. Im Rahmen unserer Untersuchungen über die α -Alkylierung von α -heterosubstituierten Carbonsäuren unter Selbstreproduktion des Chiralitätszentrums [1–5] haben wir uns jetzt jenen Aminosäuren zugewandt, die zusätzliche, entfernte funktionelle Gruppen enthalten, wie zum Beispiel 4-Hydroxyprolin [6], Asparagin- und Glutaminsäure, Lysin, Arginin, Histidin und Tryptophan. Im folgenden beschreiben wir die gleichartige α -Alkylierung von Asparagin- und Glutaminsäure.

Diese beiden Aminosäuren sind besonders wichtige Zwischenprodukte im Stoffwechsel [7], und sie sind wohlfeil, vor allem die Glutaminsäure – Glutamat ist das billigste und das in grösster Menge, biotechnologisch hergestellte enantiomerenreine Aminosäurederivat. Beide wurden vielfach als besonders nützliche chirale Bausteine ('pool of chiral building blocks' [8]) eingesetzt, zum Beispiel für die β -Lactamsynthese [9], zur Herstellung von Verbindungen, die in den Hirnstoffwechsel eingreifen [10] sowie für Umwandlungen in Derivate anderer Aminosäuren wie Ornithin [11a], Phenylalanin, Tyrosin, Dopa [11b], Vinylglycin [12] und Prolinol [13] [14], um nur einige Anwendungen aus der neueren Literatur zu nennen.



¹⁾ Teil der Doktorarbeit von J. D. A., Dissertation Nr. 7866, ETH Zürich, 1985.

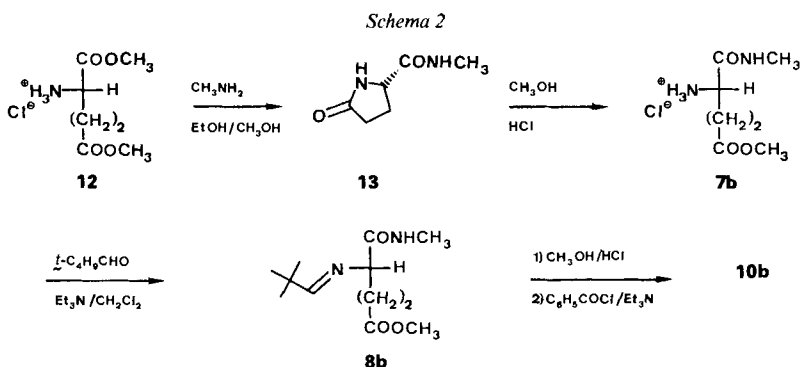
Enantiomerenreine α -alkylierte Derivate von Asparagin- und Glutaminsäure sind bisher nicht leicht zugänglich. So wurde ein α -Methylasparaginsäure-Abkömmling aus einem Gemisch der Enolate **1** und **2** erhalten (ca. 60% ee) [15] und α -Methyl-, sowie α -Benzylglutaminsäure wurden durch Racematspaltung [16] oder enzymatisch [17] hergestellt; von letzterer wurde der Chiralitätssinn durch anomale Röntgenbeugung bestimmt [18]. Über biologisch-medizinische Untersuchungen der α -Methyl-derivate liegen Berichte vor [19] [20]. Wir haben jetzt die Vorläufer für enantiomerenreine Enolate²⁾ des Typs **3** über sieben einfache Stufen hergestellt, die keine Reinigung der Zwischenpro-



²⁾ Analoge Oxazolidinone [5] – das mit Formaldehyd gebildete, in 2-Stellung unsubstituierte Derivat ist bekannt [12] – sollten ebenfalls zugänglich sein.

dukte erfordern und in *ca.* 20% Gesamtausbeute die kristallisationsfreudigen Imidazolidincarbonsäureester **10** liefern. Einige Beispiele für Umsetzungen der Enolate **3** mit Elektrophilen werden ebenfalls beschrieben, sie verlaufen analog denen einfacher Imidazolidinon-enolate [3] [4].

Die Reaktionsfolge (*Schema 1*) beginnt mit den *Z*-geschützten Aminosäuren **4**, die zu Anhydriden **5** dehydratisiert werden. Deren unselektive Öffnung mit MeNH₂ zu einer Mischung konstitutionsisomerer Monoamide **6**, gefolgt von Entfernen der Schutzgruppe, Verestern (→**7**) und Umsetzen mit Pivalaldehyd ergibt die *Schiff*-Basen **8**, welche sich durch Behandlung mit HCl in MeOH cyclisieren (→**9**). Durch Benzoylierung entstehen Gemische, aus denen die *trans*- oder *l*-substituierten [21] Imidazolidinyl-ester **10a** und **10b** als enantiomerenreine Diastereoisomere auskristallisieren, im Falle der Asparaginsäure erhält man auch das reine *cis*- oder *u*-Derivat **10c**. Wenn man bedenkt, dass bis zur Stufe von **10** mit Mischungen gearbeitet wurde, dass bei Asparaginsäure- und Glutaminsäure-Derivaten zahlreiche Nebenreaktionen auftreten können [22] und dass die Edukte in grossen Mengen billig zur Verfügung stehen, können die Ausbeuten an reinen kristallinen Produkten **10a**, **10b**, und **10c** mit 17, 20, bzw. 6% (bezogen auf die eingesetzten Aminosäuren) als befriedigend bezeichnet werden.

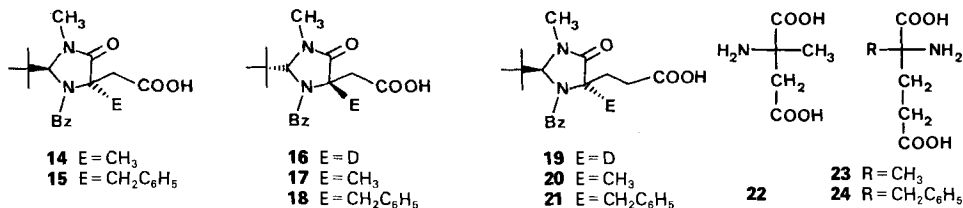


Ein anderer, kürzerer Weg zum Glutaminsäure-Derivat **10b** geht vom Diester **12** aus (*Schema 2*), der sich zum *N*-Methylamid **13**, der sogenannten Pyroglutaminsäure, cyclisiert und über den Amidester **7b** in die *Schiff*-Base **8b** umgewandelt wird. Übliche Cyclisierung und Kristallisation liefern in 12% Gesamtausbeute³⁾ (bezogen auf Glutaminsäure) den leicht aus der Mischung auskristallisierenden Ester **10b**.

Die Zuordnung der Konfiguration der Ester **10** erfolgte durch NOE-Messungen und aufgrund der Tatsache, dass *trans*-Imidazolidinone eine Fernkopplung zwischen H-C(2) und H-C(4) zeigen, die *cis*-Isomeren nicht [2] [4] [23].

Die quantitative alkalische Verseifung der Ester **10** zu den Carbonsäuren **11** erfolgt unter teilweiser Epimerisierung am C(4) des Imidazolidinon-Ringes, was aber keine Verminderung der Enantiomerenreinheit der zugehörigen Enolate **3** zur Folge hat.

³⁾ Diese Reaktionsfolge ist nicht optimiert. Als Nebenprodukt entsteht *N*-Benzoyl-pyroglutaminsäure-methylester, woraus zu schliessen ist, dass längere Einwirkung von MeNH₂ auf **12** und kürzere Reaktionszeiten von **13** mit MeOH/HCl eine bessere Gesamtausbeute ergeben sollten.



Nach vielen Optimierungsversuchen ergab sich, dass Lösungen der Enolate **3** – durch Zugabe der Vorläufer **11** zu 2,05 Äquiv. LiNEt₂ oder LiN(i-Pr)₂ und Versetzen mit 2,05 Äquiv. BuLi (zur Entfernung des gebildeten Amins⁴) erzeugt – in diastereoselektiver Reaktion mit MeOD (> 76% ds), MeI (> 95% ds) oder Benzylbromid (> 95% ds) die Produkte **14–21** liefert.

Drei der erhaltenen 5,5-disubstituierten Imidazolidinone (**17**, **20** und **21**) wurden mit HBr im Bombenrohr zu den freien Aminosäuren (95% **22**, 90% **23** bzw. 77% **24**) hydrolysiert und die Enantiomerenreinheit sowie der Chiralitätssinn durch Literaturvergleich [16–18] [25] bestimmt.

Wir haben darauf verzichtet, weitere Elektrophile mit den Enolaten vom Typ **3** umzusetzen, weil wir sicher sind, dass ihre Reaktivität ähnlich ist wie die der früher untersuchten [3].

Wir danken der Firma *Sandoz AG*, Basel, für finanzielle Unterstützung, der *BASF Aktiengesellschaft*, Ludwigshafen, und der *Degussa AG*, Wolfgang, für die kostenlose Überlassung von wertvollen Ausgangsmaterialien. Den folgenden Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilung unseres Laboratoriums sind wir zu Dank verpflichtet: *B. Brandenberger*, *M. Langenauer* (NMR), *L. Gologowski* (MS), *H. Hediger* (IR), *K. Bleidissel* und *D. Manser* (Elementaranalyse).

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines*. Eingesetzte Geräte und Techniken sowie Abkürzungen sind genau gleich wie in [26]. Falls nicht speziell erwähnt, sind NaHCO₃-, Na₂CO₃-, NaCl- und HCl-Lsg. wässr. Lsg. Bei Kristallen mit eingebauten Lsgm.-Molekülen wird die Konzentration *c* bei der Bestimmung von $[\alpha]$ auf die reine Substanz umgerechnet. Die α -alkylierten Aminosäuren konnten mit Ninhydrinlsg. und anschließendem Erhitzen sichtbar gemacht werden. Die Alkylierungsprodukte von **11** zeigten z.T. im ¹H-NMR wegen der (*E/Z*)-Isomerie der *N*-Benzoylgruppe Verbreiterung oder Aufspaltung der Signale. Dass es sich um Konformere handelt, konnte im ¹H-NMR durch Aufnahmen des Spektrums bei höherer Temp. nachgewiesen werden. Die entsprechenden Signale koaleszierten nahe dem Sdp. von (D₆)DMSO (ca. 190°). Im ¹³C-NMR waren die Signale der Konformeren (auch bei starker Verbreiterung der Signale im ¹H-NMR) immer klar unterscheidbar, so dass, falls nicht speziell erwähnt, zur Bestimmung der Diastereoselektivitäten das ¹³C-NMR betrachtet wurde. Wenn nicht anders angegeben, wurde in keinem der untersuchten Fälle im ¹³C-NMR des Rohprodukts ein zweites C(4)-Epimeres beobachtet, d.h. die Reaktionen liefen mit Selektivitäten > 95% ds ab.

2. *Allgemeine Arbeitsvorschriften*. – *AAV 1* (Alkylierung der in THF löslichen 2-[*(2R,4S)*]-3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]essigsäure (**11c**) und 3-[*(2S,4S)*]-3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]propionsäure (**11b**). Zu einer –78° kalten Lsg. von 10,5 mmol Base (LiNEt₂ für **11c** bzw.

⁴) Ohne BuLi-Zugabe reagierte bevorzugt das Amin mit den zugesetzten Elektrophilen, und das Enolat **3** wurde protoniert, so dass unumgesetztes **11** zurückerhalten wurde! Dieser auf den ersten Blick überraschende Effekt wurde schon bei vielen mit LiNR₂ erzeugten Enolaten beobachtet und findet eine Erklärung durch feste H-Brücken zwischen Li-Enolat und Amin. In zwei Fällen gelang uns eine Röntgenstrukturanalyse eines solchen H-brückengebundenen Komplexes [24].

LiN(i-Pr)₂ für **11b**⁵⁾) in 27 ml THF/Hexan ca. 7:3 wurde während ca. 5 min eine Lsg. von 5 mmol Oxoimidazolidin-carbonsäure in 14 ml THF getropft. Nach 50 min Rühren bei –78° wurden 11,0 mmol 1,58M BuLi-Lsg. und nach zusätzlichen 10 min 40 mmol Elektrophil zugetropft. Das Trockeneis wurde aus der Kühlbadflüssigkeit entfernt und der Kolben wurde darin während ca. 12 h aufwärmen gelassen. Nachdem 30 min bei RT. gerührt worden war, wurde die Reaktionslg. in 100 ml 5proz. NaHCO₃-Lsg. aufgenommen und mit 100 ml Et₂O gewaschen. Bei 0° wurde dann mit 6N HCl-Lsg. pH 2 eingestellt und 3mal mit 300 ml Et₂O extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄), im RV. eingengt und am HV. (0,01 Torr/RT.) getrocknet.

AAV2 (Alkylierung der in THF schwerlöslichen 2-[(2S,4S)-3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]essigsäure (11a)). Zu einer –78° kalten Lsg. von 10,5 mmol LiNEt₂⁵⁾ in 27 ml THF/Hexan ca. 7:3 wurden während ca. 5 min via Tropftrichter mit Druckausgleich portionenweise eine Suspension von 5 mmol **11a** in total 14 ml THF getropft. Während der Zugabe wurde das Gemisch im Tropftrichter mit Druckausgleich mit einem Magnetstäbchen gerührt. Für die Enolat-Bildung wurde das Trockeneis entfernt und bis zur vollständigen Lsg. (ca. 0° Innentemp.) aufwärmen gelassen. Die tiefrote Enolat-Lsg. wurde darauf 25 min bei –78° gerührt, mit 11,0 mmol 1,58M BuLi-Lsg. und nach 10 min mit 40 mmol Elektrophil versetzt. Das Trockeneis wurde aus dem Kühlbad entfernt, und der Kolben wurde während ca. 12 h in der Kühlbadflüssigkeit auf 0° aufwärmen gelassen. Nach 30 min Rühren bei RT. wurde nach *AAV 1* aufgearbeitet.

AAV 3 (Hydrolyse der 4,4-dialkylierten Oxoimidazolidine). Im geschlossenen Bombenrohr wurden 1 g der alkylierten Oxoimidazolidin-Derivate und 20 ml 24% HBr-Lsg. 4 h auf 180° erhitzt. Die Hydrolyse-Lsg. wurde 2mal mit 40 ml Et₂O gewaschen und die wässr. Phase im Wasserstrahlpumpenvakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde auf ca. 30 g stark sauren Ionenaustauscher (neutral gewaschen) *Dowex 50W* × 8 adsorbiert. Nach dem Neutralwaschen des Harzes wurde die Aminosäure mit 1,3N wässr. NH₃-Lsg. eluiert und i. RV. zur Trockne eingengt, der Rückstand wurde noch 1mal in ca. 100 ml dest. H₂O aufgenommen filtriert, eingengt und bei RT./0,01 Torr über Nacht getrocknet⁶⁾.

3. *2-[(2RS,4S)-2-(tert-Butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]essigsäure-methylester (9a).* Zu einer Mischung von 40,7 g (305,9 mmol) L-Asparaginsäure und 38,0 g (943,0 mmol) Magnesiumoxid in 450 ml H₂O und 180 ml Et₂O wurden unter Eiskühlung während 30 min 87 ml (611,5 mmol) Chlorameisensäure-benzylester getropft. Nach dem Aufwärmen wurde 4–5 h bei RT. gerührt und mit konz. HCl pH 2 eingestellt. Die wässr. Phase wurde 3mal mit 1 l AcOEt extrahiert. Nachdem die org. Phase mit 500 ml 1N HCl-Lsg. gewaschen worden war, wurde sie getrocknet (MgSO₄) und i. RV. vollständig eingengt⁷⁾ (zuletzt bei 1 Torr/50° Badtemp.). Der weisse Schaum von rohem **4a** wurde über Nacht in 250 ml Ac₂O bei RT. gerührt. Die dabei erhaltene homogene Lsg. wurde i. RV. (60°/0,1 Torr) eingengt und getrocknet⁸⁾. Unter Eiskühlung wurde das rohe **5a** mit 190,5 ml 8,03M (1,53 mol) MeNH₂/EtOH⁹⁾ versetzt und 1 h unter Rückfluss gekocht. Das laut ¹H-NMR erhaltene (1:1)-Gemisch von **6a** und dessen Regioisomeren (2S)-N²-Benzyloxycarbonyl-N⁴-methylasparagin wurde nach dem Einengen i. RV. und anschliessendem Trocknen als MeNH₃⁺-Salz isoliert. Das Gemisch wurde in 200 ml MeOH/53 ml 6N HCl-Lsg. gelöst, mit 300 mg Pd (schwarz) versetzt und 5 h mit H₂ behandelt. Nach der Filtration wurde erneut mit 300 mg Pd (schwarz) versetzt und 5 h H₂ durch die Lsg. geleitet¹⁰⁾. Das Pd wurde abfiltriert und die Lsg. i. RV. (zuletzt bei 50°/0,1 Torr) bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in 50 ml MeOH gelöst und bei 0° mit 200 ml mit HCl ges. MeOH versetzt. Nach 5 h Rühren bei RT. wurde eingengt und i. HV. (0,1 Torr/40°) getrocknet.

Zum rohen **7a** und dessen Regioisomeren (2S)-N⁴-Methylasparagin-1-methylester-hydrochlorid in 300 ml CH₂Cl₂ wurden 128 ml (918 mmol) Et₃N und 84 ml (765 mmol) Pivalaldehyd gegeben. Nach 16 h Kochen am inversen Wasserabscheider wurde i. RV. eingengt und i. HV. (0,01 Torr/RT.) getrocknet. Der Rückstand wurde in 100 ml MeOH suspendiert und bei 0° mit 120 ml mit HCl ges. MeOH versetzt. Nach 3 h Rühren bei RT. wurde eingedampft und bei 40°/0,01 Torr getrocknet. Der Rückstand wurde in 500 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 400 ml ges. Na₂CO₃-Lsg. extrahiert (damit der pH > 8 blieb, wurde noch festes Na₂CO₃ zugegeben). Die org. Phase wurde 1mal mit 300 ml H₂O gewaschen. Nachdem die H₂O-Phasen noch 1mal mit 500 ml CH₂Cl₂ gewaschen worden

⁵⁾ Bei 1 Äquiv. **11** wurden zur Herstellung des LiNEt₂ bzw. LiN(i-Pr)₂ 2,25 Äquiv. des entsprechenden Amins und 2,05 Äquiv. der 1,58M Lsg. von BuLi in Hexan genommen.

⁶⁾ Bei zu starkem Erhitzen wurde, speziell bei (2S)-2-Benzylglutaminsäure (**24**), die Cyclisierung zum in HCl-Lsg. schwerlöslichen, entsprechenden Pyroglutaminsäurederivat beobachtet, vgl. *Fussnote 32* und [22].

⁷⁾ Der noch vorhandene Chlorameisensäure-benzylester störte bei den folgenden Reaktionen nicht.

⁸⁾ Noch vorhandene Essigsäure- und Benzylesterverunreinigungen störten für die folgenden Reaktionen nicht.

⁹⁾ Bei umkristallisiertem **4a** und **5a** wurden 3 Äquiv. MeNH₂ eingesetzt. (Falls MeNH₂ im Unterschuss eingesetzt wird, entweicht beim Kochen kein MeNH₂, was mit einem Ballon kontrolliert wurde.)

¹⁰⁾ Die Hydrierung wurde am effizientesten durch Einleiten von H₂ in die Lsg. (während ca. 6 h) durchgeführt.

waren, wurden die org. Phasen getrocknet (MgSO_4), eingengt und i. HV. getrocknet: 36,2 g (51,8%) **9a** als gelbes Öl¹¹⁾. ¹H-NMR (CDCl_3 , Hauptisomeres): 4,30–3,85 (m, H–C(2); H–C(4)); 3,66 (s, CH_3O); 2,93 (s, CH_3N); 2,68–2,23 (m, CH_2); 0,98 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

(2*S*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)asparaginsäure (**4a**)¹²⁾. Schmp. 113,5–115,0°. $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}}$: +9,3° ($c = 1,82$, AcOH) ([27a]: Schmp. 116°; $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}}$: +9,6° (AcOH)). ¹H-NMR (CD_3OD): 7,31 (br. s, 5 arom. H); 5,40 (s, NH, 2 COOH); 5,09 (s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$); 4,59 (t, $J = 6$, H–C(2)); 2,84 (d, $J = 6$, CH_2).

(2*S*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)asparaginsäure-anhydrid (**5a**)¹³⁾. Schmp. 109–110°. $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}}$: –41,0° ($c = 1,57$, AcOH). ([29]: Schmp.: 109–111°, [27a]: $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}}$: –39,8° (AcOH)). ¹H-NMR (CDCl_3): 7,36 (s, 5 arom. H); 5,64 (br. s, NH); 5,15 (br. s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$); 4,70–4,33 (m, H–C(2)); 3,29–3,07 (m, CH_2).

Methylammoniumsalz von (2*S*)-*N*²-(Benzyloxycarbonyl)asparaginsäure-1-methylamid (**6a**) und von (2*S*)-*N*²-(Benzyloxycarbonyl)-*N*⁴-methylasparagin¹⁴⁾. ¹H-NMR (CD_3OD): 7,35 (s, 5 arom. H); 5,15 (br. s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, NH_2 , COOH); 4,68–4,27 (m, H–C(2)); 2,85–2,50 (m, CH_2); 2,70 (br. s, CH_3NHCO); 2,56 (s, CH_3NH_2).

Methylammoniumsalz von (2*S*)-Asparaginsäure-1-methylamid-hydrochlorid und von (2*S*)-*N*⁴-Methylasparagin-hydrochlorid¹⁵⁾. ¹H-NMR (D_2O , HDO = 4,80 ppm): 4,43–4,20 (m, H–C(2)); 2,96–2,61 (m, CH_2); 2,81/2,75 (2s, CH_3NHCO); 2,63 (s, CH_3NH_2).

(2*S*)-Asparaginsäure-4-methylester-1-methylamid-hydrochlorid (**7a**) und (2*S*)-*N*⁴-Methylasparagin-1-methyl-ester-hydrochlorid¹⁵⁾. ¹H-NMR (D_2O , HDO = 4,80 ppm): 4,40–4,04 (m, H–C(2)); 3,68, 3,59 (2s, CH_3O); 3,10–2,69 (m, CH_2); 2,59 (s, CH_3NHCO).

(2*S*)-*N*²-(2',2'-Dimethylpropyliden)asparaginsäure-4-methylester-1-methylamid (**8a**) und (2*S*)-*N*²-(2',2'-Dimethylpropyliden)-*N*⁴-methylasparagin-1-methylester¹⁵⁾. ¹H-NMR (CDCl_3): 7,76, 7,65 (2s, H–C=N); 6,86, 6,36 (br. 2s, NH); 4,35–3,98 (m, H–C(2)); 3,73, 3,66 (2s, CH_3O); 3,09–2,68 (m, CH_3N , CH_2); 1,11, 1,06 (2s $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

4. 2-[(2*S*,4*S*)-3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]essigsäure-methylester (**10a**) und 2-[(2*R*,4*S*)-3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]essigsäure-methylester (**10c**)¹⁶⁾. Zu einer Lsg. von 36,2 g (158,6 mmol) rohem **9a** in 200 ml CH_2Cl_2 wurden bei 0° 19,3 ml (166,5 mmol) Benzoylchlorid während 15 min zugetropft. Dann wurden 23,6 ml (170,0 mmol) Et_3N langsam zugegeben. Nach 30 min bei 0° wurde 12 h bei RT. gerührt. Die Mischung wurde in 300 ml CH_2Cl_2 aufgenommen, je 1mal mit 300 ml ges. Na_2CO_3 -Lsg. und 200 ml H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und i. r. V. eingengt. Nach dem Trocknen i. HV. (0,01 Torr/RT.) wurden 55,0 g **10a** und **10c** (60% ds, laut ¹H-NMR) erhalten. Nach Umkristallisation aus $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ (für das Hauptdiastereoisomere **10a**) bei –36° und aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (für das Nebendiastereoisomere **10c**) bei 3° wurden 17,85 g (31,7%; > 95% ds laut ¹H- und ¹³C-NMR **10a**¹⁷⁾ (16,5% bzgl. L-Asparaginsäure) und 6,5 g (12,3%; > 95% ds laut ¹H- und ¹³C-NMR **10c** (6,4% bzgl. L-Asparaginsäure) erhalten¹⁸⁾.

10a. Schmp. 131,5–132,5°. $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}}$: +93,0°; $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}}$: +377,2° ($c = 1,16$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 2975*m*, 1736*s*, 1702*s*, 1645*m*, 1449*w*, 1439*w*, 1409*m*, 1366*m*, 1110*w*. ¹H-NMR (CDCl_3): 7,69–7,38 (m, 5 arom. H); 5,60 (br. s, H–C(2)); 4,45 (br. t, $J = 3$, H–C(4)); 3,52 (s, CH_3O); 3,10 (s, CH_3N); 2,99–2,68 (m, CH_2); 1,01 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). ¹³C-NMR (CDCl_3): 171,13; 170,39; 169,53; 136,56; 131,58; 128,90; 127,86; 81,15; 57,67; 51,66; 40,77; 35,16; 32,60; 26,36. MS: 276 (5), 275 (29, $M^+ - 57$), 106 (8), 105 (100), 77 (25), 42 (7). Anal. ber. für $\text{C}_{19,2}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4,3$ (354,64): C 65,03, H 7,67, N 7,90; gef.: C 64,90, H 7,51, N 8,13.

10c. Schmp. 144,0–145,5°. $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}}$: –5,6°; $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}}$: –62,5° ($c = 1,23$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 2975*m*, 1740*s*, 1700*s*, 1657*s*, 1476*w*, 1435*m*, 1400*m*, 1360*s*, 1300*m*. ¹H-NMR (CDCl_3): 7,44 (br. s, 5 arom. H); 5,61 (s, H–C(2)); 4,49 (t, $J = 5,4$, H–C(4)); 3,51 (s, CH_3O); 3,02 (s, CH_3N); 2,88–2,76 (m, CH_2). ¹³C-NMR (CDCl_3): 174,35; 170,44; 169,42; 136,03; 130,45; 128,81; 126,69; 80,74; 57,17; 52,02; 39,74; 37,49; 31,53; 26,65. MS: 276 (6), 275 (40,

¹¹⁾ Laut ¹H-NMR des Rohprodukts liegen ca. 30 mol-% einer Iminform vor. Sehr wahrscheinlich handelt es sich um den (2*S*)-*N*²-(2',2'-Dimethylpropyliden)-*N*⁴-methylasparagin-1-methylester, der sich vermutlich nicht zum entsprechenden 6-Ring-Acetal cyclisierte, sondern z. T. methanolisiert wurde und bei der Aufarbeitung als (2*S*)-*N*⁴-Methylasparagin-1-methylester in der H_2O -Phase blieb.

¹²⁾ Das *Z*-Derivat **4a** wurde nach [27a] hergestellt. Für anal. Zwecke wurde eine Probe aus $\text{AcOEt}/\text{Et}_2\text{O}$ /Pentan umkristallisiert; **4a** ist bei Fluka AG erhältlich.

¹³⁾ Das Anhydrid **5a** wurde nach [28] hergestellt. Für die Analytik wurde eine Probe aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ /Pentan umkristallisiert.

¹⁴⁾ Die Synthese von **6** und deren Regioisomeren wurde analog einer Vorschrift in [27] durchgeführt.

¹⁵⁾ Die ¹H-NMR-Spektren wurden vom Rohprodukt erhalten.

¹⁶⁾ Die (*N*-Benzoyl-oxoimidazolidinyl)säuren **10** wurden analog [26] hergestellt.

¹⁷⁾ Laut ¹H-NMR und Mikroanalyse enthielten die Kristalle von **10a** 0,3 Äquiv. Et_2O .

¹⁸⁾ Zuordnung aufgrund von NOE-Messungen.

$M^+ - 57$), 106 (8), 105 (100), 77 (22), 42 (7). Anal. ber. für $C_{18}H_{24}N_2O_4$ (332,40): C 65,04, H 7,28, N 8,43; gef.: C 65,10, H 7,40, N 8,49.

5. 2-[(2*S*,4*S*)-3-Benzoyl-2-(*tert*-butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]essigsäure (**11a**). Einer auf 0° abgekühlten Lsg. von 7,84 g (22,11 mmol) **10a** in 40 ml MeOH/H₂O 4:1 wurde eine Lsg. von 3,35 g (59,71 mmol) KOH in 25 ml MeOH/H₂O 4:1 während 15 min zugegeben, wobei eine weisse Fällung entstand. Während 10 h wurde darauf bei RT. gerührt. Die homogene Lsg. wurde in 50 ml ges. NaCl-Lsg. aufgenommen, mit 6*N* HCl-Lsg. wurde pH 2 eingestellt und dann 3mal mit 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Nach der Trocknung (MgSO₄) wurde i. RV. eingeeengt und bei 40°/0,01 Torr getrocknet: 7,00 g (99,4%; 72% ds) analysenreines **11a**. Durch Umkristallisation aus Aceton/MeOH/Et₂O wurde (für die Analytik) diastereoisomerenreines **11a** erhalten¹⁹). Schmp. 230,5–232,0° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +84,3^\circ$; $[\alpha]_{365}^{RT} = +303,8^\circ$ ($c = 0,72$, CH₃OH). IR (KBr): 3650–2450*m* (br.), 1740*s*, 1695*s*, 1624*s*, 1450*m*, 1413*s*, 1389*s*, 1261*m*, 1200*s*, 716*m*, 696*m*. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,74–7,36 (*m*, 5 arom. H); 6,97 (br. *s*, COOH); 5,62 (*s*, H–C(2)); 4,46 (*m*, H–C(4)); 3,08 (*s*, CH₃N); 2,98–2,70 (*m*, CH₂); 1,04 (*s*, (CH₃)₃C). ¹³C-NMR (CD₃OD): 137,64; 132,89; 130,10; 129,07; 82,60; 59,20; 41,67; 35,47; 32,99; 26,76. Die restlichen physikalischen Daten sind identisch mit denen des Diastereoisomeren **11c**.

6. 2-[(2*R*,4*S*)-3-Benzoyl-2-(*tert*-butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]essigsäure (**11c**). Wie für **11a** beschrieben, wurden aus 6,78 g (20,39 mmol) **10c**, 6,20 g (95,5%; *ca.* 85% ds nach ¹H-NMR) analysenreines **11c** erhalten¹⁹). Durch Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O²⁰) wurde für die Analytik diastereoisomerenreines **11c** erhalten. Schmp. 178,2–179,2°. $[\alpha]_D^{25} = +14,9^\circ$ ($c = 1,48$, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3400–2340*m* (br.), 1740 (sh), 1710*s*, 1660*s*, 1475*w*, 1400*m*, 1360*s*, 1298*m*, 928*w*. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,60 (br. *s*, COOH); 7,59–7,30 (*m*, 5 arom. H); 5,63 (*s*, H–C(2)); 4,42 (*t*, $J = 6$, H–C(4)); 3,05 (*s*, CH₃N); 2,95–2,66 (*m*, CH₂); 1,08 (*s*, (CH₃)₃C). MS: 262 (5), 261 (33), $M^+ - 57$), 139 (10), 111 (5), 106 (8), 105 (100), 77 (28), 42 (7). Anal. ber. für C₁₇H₂₂N₂O₄ (318,38): C 64,13, H 6,97, N 8,80; gef.: C 64,28, H 7,00, N 8,81.

7. 3-[(2*R*,4*S*)-2-(*tert*-Butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]propionsäure-methylester (**9b**). Aus 45,0 g (305,9 mmol) L-Glutaminsäure wurde analog der Vorschrift der L-Asparaginsäure (*Kap.* 3) über die Zwischenstufen **4b** und **5b** ein Gemisch der beiden Methylammoniumsalze von **6b** und (2*S*)-*N*²-(Benzyloxycarbonyl)-*N*⁵-methylglutamin erhalten. Das Rohprodukt wurde in 150 ml MeOH/H₂O 2:1 gelöst und mit 300 mg Pd (schwarz)/H₂ behandelt. Nach 5 h wurde der entstandene weisse Niederschlag in MeOH gelöst. Nachdem vom Pd über *Celite* abfiltriert worden war, wurde ein zweites Mal mit 300 mg Pd (schwarz)/H₂ 5 h hydriert¹⁰). Das Pd wurde abfiltriert und die Lsg. i. RV. (zuletzt bei 50°/0,1 Torr) bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde in 50 ml MeOH gelöst und unter Eiskühlung mit 200 ml mit HCl ges. MeOH versetzt. Nach 5 h Rühren bei RT. wurde eingeeengt und i. HV. (40°/0,1 Torr.) getrocknet. Es wurden 81,5 g eines Gemisches der Hydrochloride von **7b**, dessen Regioisomeren und MeNH₂ erhalten.

Zur Suspension von 60,8 g (228,1 mmol) rohem **7b** (und dessen Regioisomeren) und 95 ml (684,4 mmol) Et₃N in 300 ml CH₂Cl₂ wurden 63 ml (570,3 mmol) Pivalaldehyd gegeben. Nach 12 h Kochen am inversen Wasserabscheider wurde i. RV. eingeeengt und getrocknet. Der Rückstand wurde in 80 ml MeOH suspendiert und bei 0° mit 100 ml HCl-ges. MeOH versetzt. Nach 3 h Rühren bei RT. wurde eingedampft und bei 40°/0,01 Torr getrocknet. Der Rückstand wurde in 500 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 300 ml ges. Na₂CO₃-Lsg. gewaschen (damit der pH > 8 blieb, wurde noch festes Na₂CO₃ zugegeben). Die wässrige Phase wurde ein zweites Mal mit 400 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄, i. RV. eingeeengt und i. HV. getrocknet: 29,0 g (52,5%) **9b** als gelbes Öl²¹). ¹H-NMR (CDCl₃, Hauptisomeres): 4,07 (*d*, $J = 1,8$, H–C(2)); 3,78–3,44 (*m*, H–C(4)); 3,69 (*s*, CH₃O); 2,95 (*s*, CH₃N); 2,66–1,56 (*m*, 2 CH₂); 0,98 (*s*, (CH₃)₃C).

(2*S*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)glutaminsäure (**4b**)²²). Schmp. 118,5–119,5°. $[\alpha]_D^{25} = -7,6^\circ$ ($c = 2,22$, AcOH). ([27a]: Schmp. 120°, $[\alpha]_D^{25} = -7,1^\circ$ (AcOH)). ¹H-NMR (CD₃OD): 7,32 (br. *s*, 5 arom. H); 5,09 (*s*, C₆H₅CH₂); 4,96 (*s*, 2 COOH, NH); 4,25 (*dd*, $J = 4,5, 8,7$, H–C(2)); 2,55–1,76 (*m*, 2 CH₂).

¹⁹) Für die Alkylierungsversuche wurde rohes **11** eingesetzt, da sich nur das C(4)-Zentrum epimerisierte, wie die Korrelationen von (2*S*)-2-Methylasparaginsäure (**22**) und (2*S*)-2-Benzylglutaminsäure (**24**) zeigten.

²⁰) Zuerst kristallisierte die schwerer lösliche 2-[(2*R*,4*R*)-3-Benzoyl-2-(*tert*-butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]essigsäure aus.

²¹) Aufgrund des ¹H-NMR des Rohprodukts liegen auch hier *ca.* 30 mol-% in der Iminform vor, sehr wahrscheinlich handelt es sich um den (2*S*)-*N*²-(2',2'-Dimethylpropylen)-*N*⁵-methylglutamin-1-methylester. Ein Siebenring-Acetal konnte im rel. unübersichtlichen ¹H-NMR nicht zugeordnet werden. Vgl. Fussnote 11.

²²) Das Z-Derivat **4b** wurde nach [27a] hergestellt. Für die Analytik wurde aus AcOEt/Petroläther (50–70°) umkristallisiert; **4b** ist bei Fluka AG erhältlich.

(2*S*)-*N*-(*Benzoyloxycarbonyl*)glutaminsäure-anhydrid (**5b**)²³). Schmp. 94,0–95,0°. $[\alpha]_D^{RT} = -41,2^\circ$ ($c = 2,43$, AcOH). ([30] Schmp. 93,0–94,0°; $[\alpha]_D^{RT} = -45,1^\circ$ ($c = 9,98$, AcOH)). ¹H-NMR (CDCl₃): 7,36 (*s*, 5 arom. H); 5,77 (br. *d*, $J = 7,2$, NH); 5,14 (br. *s*, C₆H₅CH₂); 4,70–4,28 (*m*, H–C(2)); 3,02–1,83 (*m*, 2 CH₂).

Methylammoniumsalz von (2*S*)-*N*²-(*Benzoyloxycarbonyl*)glutaminsäure-1-methylamid (**6b**) und von (2*S*)-*N*²-(*Benzoyloxycarbonyl*)-*N*⁵-methylglutamin¹⁴)¹⁵). ¹H-NMR (CD₃OD): 7,31 (br. *s*, 5 arom. H); 5,06 (br. *s*, C₆H₅CH₂, COOH, NH₂, NH); 4,21–3,89 (*m*, H–C(2)); 2,69, 2,64 (2*s*, CH₃NHCO); 2,50 (*s*, CH₃NH₂); 2,45–1,60 (*m*, 2 CH₂).

Methylammoniumsalz von (2*S*)-Glutaminsäure-1-methylamid-hydrochlorid und von (2*S*)-*N*⁵-Methylglutamin-hydrochlorid¹⁵). ¹H-NMR (D₂O, HDO = 4,80 ppm): 3,67 (*m*, H–C(2)); 2,73, 2,66 (2*s*, CH₃NHCO); 2,56 (*s*, CH₃NH₂); 2,55–1,71 (*m*, 2 CH₂).

(2*S*)-Glutaminsäure-5-methylester-1-methylamid-hydrochlorid (**7b**) und (2*S*)-*N*⁵-Methylglutamin-1-methylester-hydrochlorid¹⁵). ¹H-NMR (D₂O, MeOH = 3,35 ppm): 5,24 (*s*, NH, NH₃Cl); 4,28–3,84 (*m*, H–C(2)); 3,85, 3,76 (2*s*, CH₃O); 2,78, 2,73 (2*s*, CH₃NHCO); 2,56–1,95 (*m*, 2 CH₂).

(2*S*)-*N*²-(2',2'-Dimethylpropyliden)glutaminsäure-5-methylester-1-methylamid (**8b**) und (2*S*)-*N*²-(2',2'-Dimethylpropyliden)-*N*⁵-methylglutamin-1-methylester¹⁵). ¹H-NMR (CDCl₃): 7,58, 7,52 (2*s*, H–C=N); 7,04, 6,82 (2 br. *s*, NH); 3,97–3,51 (*m*, H–C(2)); 4,70, 4,66 (*s*, CH₃O); 2,85, 2,76 (2*d*, $J = 4,8$, CH₃N); 2,46–1,88 (*m*, 2 CH₂); 1,10 (*s*, (CH₃)₃C).

8. 3-[(2*S*,4*S*)-3-Benzoyl-2-(*tert*-butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]propionsäure-methylester (**10b**). Zu einer Lsg. von 29 g (120,0 mmol) rohem **9b** in 200 ml CH₂Cl₂ wurden bei 0° 14,6 ml (125,6 mmol) Benzoylchlorid während 15 min getropft. Dann wurden 18 ml (130 mmol) Triäthylamin langsam zugegeben. Nach 30 min bei 0° wurde 10 h bei RT. gerührt. Die erhaltene Mischung wurde in 300 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, je 1mal mit 300 ml ges. Na₂CO₃-Lsg. und 200 ml H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i. RV. eingengt. Nach dem Trocknen i. HV. (0,01 Torr/RT.) wurden 40,9 g rohes **10b** (70% ds, laut ¹H-NMR) erhalten. Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O ergab 15,80 g **10b** (38,0%, > 95% ds laut ¹H-NMR; 20% bzgl. L-Glutaminsäure).

Schmp.: 157,0–158,0°. $[\alpha]_D^{RT} = +57,8^\circ$; $[\alpha]_{365}^{RT} = +230,5^\circ$ ($c = 0,77$, CHCl₃). IR (CHCl₃): 2975*m*, 1734*s*, 1701*s*, 1640*s*, 1449*m*, 1438*m*, 1408*m*, 1400*m*, 1379*s*, 1366 (sh), 1112*w*. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,76–7,40 (*m*, 5 arom. H); 5,65 (*s*, H–C(2)); 4,42 (br. *d*, $J = 5,7$, H–C(4)); 3,55 (*s*, CH₃O); 3,08 (*s*, CH₃N); 2,18–1,63 (*m*, 2 CH₂); 1,05 (*s*, (CH₃)₃C). ¹³C-NMR (CDCl₃): 172,14; 170,98; 170,72; 136,37; 131,90; 129,04; 127,58; 80,23; 60,23; 51,57; 41,02; 31,87; 27,59; 26,38; 26,17. MS: 290 (7), 289 (41, $M^+ - 57$), 106 (8), 105 (100), 77 (24), 57 (3), 42 (6). Anal. ber. für C₁₉H₂₆N₂O₄ (346,43): C 65,88, H 7,56, N 8,09; gef.: C 65,62, H 7,55, N 8,20.

Aus der Mutterlauge wurde, nach dem Trocknen bei 150°/1·10⁻⁵ Torr im Kugelrohrföfen, durch Füllen und anschließendes Umkristallisieren aus CH₂Cl₂/Et₂O/Pentan (–36°) eine stark angereicherte Probe von 3-[(2*R*,4*S*)-3-Benzoyl-2-(*tert*-butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]propionsäure-methylesters erhalten¹⁸). ¹H-NMR (CDCl₃): 7,44 (br. *s*, 5 arom. H); 5,54 (*s*, H–C(2)); 3,83–3,57 (*m*, H–C(4)); 3,57 (*s*, CH₃O); 3,02 (*s*, CH₃N); 2,62–2,03 (*m*, 2 CH₂); 1,08 (*s*, (CH₃)₃C). ¹³C-NMR (CDCl₃): 174,22; 172,66; 171,06; 136,13; 130,40; 128,75; 126,67; 81,00; 59,63; 51,52; 37,26; 31,30; 30,75; 30,32; 26,91.

9. 3-[(2*S*,4*S*)-3-Benzoyl-2-(*tert*-butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]propionsäure (**11b**). Einer auf 0° abgekühlten Suspension von 13,79 g (39,81 mmol) **10b** in 60 ml MeOH/H₂O 4:1 wurde eine Lsg. von 5,81 g (103,5 mmol) KOH in 45 ml MeOH/H₂O 4:1 während 15 min zugetropft. Nach dem Aufwärmen auf RT. wurde 5 h bei RT. gerührt, wobei eine homogene, leicht gelbe Lsg. entstand [laut DC (Et₂O) war die Reaktion beendet]. Die Lsg. wurde in 250 ml ges. NaCl-Lsg./CH₂Cl₂ 2:3 aufgenommen, die H₂O-Phase mit 6*N* HCl-Lsg. auf pH 2 eingestellt und dann 2mal mit 150 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄), i. RV. eingedampft und bei 40°/0,01 Torr getrocknet: 13,10 g (99,0%; 93% ds) analysenreines **11b**¹⁹). Durch Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O wurde für die Analytik diastereoisomerenreines **11b** erhalten²⁴). Schmp. 168,5–170,0°²⁴). $[\alpha]_D^{RT} = +55,5^\circ$; $[\alpha]_{365}^{RT} = +223,2^\circ$ ($c = 1,17$, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3300–2820*m* (br.), 1745 (sh), 1705*s*, 1640*m*, 1447*m*, 1408*m*, 1400*m*, 1378*m*, 1365*m*, 1263*s*. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,89 (br. *s*, COOH); 7,76–7,38 (*m*, 5 arom. H); 5,68 (*s*, H–C(2)); 4,44 (br. *d*, $J = 4,5$, H–C(4)); 3,08 (*s*, CH₃N); 2,19–1,82 (*m*, 2 CH₂); 1,05 (*s*, (CH₃)₃C). ¹³C-NMR (CDCl₃): 175,96; 171,13; 170,99; 136,22; 131,98; 129,09; 127,63; 80,45; 60,30; 41,06; 31,98; 27,63; 26,41; 26,06. MS: 276 (3), 275 (20, $M^+ - 57$), 154 (4), 153 (41), 105 (100), 77 (29). Anal. ber. für C₁₈H₂₄N₂O₄ (332,40): C 65,04, H 7,26, N 8,43; gef.: C 64,81, H 7,35, N 8,43.

²³) Das Anhydrid **5b** wurde nach [28] [30] hergestellt. Für die Analytik wurde aus CH₂Cl₂/Et₂O umkristallisiert.

²⁴) Nach ¹H-NMR enthielten die Kristalle von **11b** 0,1 Äquiv. CH₂Cl₂. Das CH₂Cl₂ konnte durch Lösen in MeOH und Eindampfen i. RV. entfernt werden. Das erhaltene Öl kristallisierte im Kugelrohrföfen (40°/0,01 Torr): Schmp. 165,0–170,0°.

10. **10b** Über das Pyroglutaminsäureamid **13**. Eine Lsg. von 19,05 g (90,0 mmol) (2S)-Glutaminsäure-dimethyl-ester-hydrochlorid (**12**) wurde in 40 ml MeOH gelöst und bei 0° mit 37 ml (300 mmol) einer 8,03M MeNH₂/EtOH versetzt. Nach ½ h wurde aufwärmen gelassen und 12 h bei RT. gerührt. Nach dem Eindampfen und Trocknen bei 0,01 Torr/RT. wurden zum rohen **13** bei 0° 150 ml HCl-ges. MeOH zugetropft. Es wurde 8 h bei RT. gerührt, i. RV. eingengt und bei 0,01 Torr/RT. getrocknet²⁵). Das Harz wurde in 100 ml CH₂Cl₂, 37,6 ml (270 mmol) Et₃N und 25,0 ml (225 mmol) Pivalaldehyd über Nacht am inversen Wasserabscheider gekocht. Nach dem Einengen und Trocknen i. RV. bei 30°/0,1 Torr wurde der Rückstand in 60 ml MeOH suspendiert und bei 0° mit 70 ml HCl ges. MeOH versetzt, 3 h bei RT. gerührt und i. RV. eingengt. Um MeOH/HCl vollständig zu entfernen, wurde der Rückstand 2mal in 200 ml CH₂Cl₂ suspendiert und i. RV. eingedampft. Dann wurde er in 300 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und mit 200 ml ges. Na₂CO₃-Lsg. (plus festes Na₂CO₃, pH > 9) gewaschen. Die H₂O-Phase wurde ein zweites Mal mit 200 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄), dann eingengt und der Rückstand vom Lsgm. befreit: 10,0 g (45,8%) **9b**. Das rohe **9b** wurde direkt mit 6,4 ml (55 mmol) Benzoylchlorid und 8,3 ml Et₃N in 100 ml CH₂Cl₂ über Nacht bei RT. umgesetzt. Die Lsg. wurde in 300 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und nacheinander mit je 100 ml ges. Na₂CO₃-Lsg., 100 ml 1N HCl und 100 ml H₂O gewaschen. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄), i. RV. eingengt und getrocknet: 14,3 g **10b** (75% ds) N-Benzoylpyroglutaminsäure-methylester (ca. 7:3). Nach Umkrystallisation aus Et₂O wurden 3,6 g (11,5%); > 95% ds laut ¹H-NMR) **10b** erhalten. Schmp. 156,0–158,0°. [α]_D^{RT} = +53,7°; [α]₃₆₅^{RT} = +217,1° (c = 0,90, CHCl₃).

(2S)-5-Oxopyrrolidin-2-(N-methylcarboxamid) (**13**)²⁶. ¹H-NMR (D₂O, HDO = 4,80 ppm): 4,40–4,03 (m, H–C(2)); 2,73 (s, CH₃N); 2,51–1,76 (m, 2 CH₂).

11. 2-[(2R,4S)-3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-1-methyl-5-oxo(4-²H)imidazolidin-4-yl]essigsäure (**16**). Nach AAV 1 wurden zu 3,65 mmol LiNEt₂ in 14 ml THF/Hexan ca. 8:2 0,541 g (1,70 mmol) **11c** in total 12 ml THF gegeben. Nach 50 min Rühren bei –78° wurden 2,25 ml (3,56 mmol) 1,58M BuLi und nach 10 min 0,57 ml (13,57 mmol) MeOD zugetropft. Die hellgelbe, homogene Lsg. wurde nach 5 min Rühren bei –78° auf 80 ml 1N HCl-Lsg. gegossen und 2mal mit je 300 ml Et₂O extrahiert. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wurde das Lsgm. i. RV. abgezogen: 0,500 g (92,3%; 86% ds laut ¹H-NMR) rohes **16**. Durch Umkrystallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O wurden 0,214 g (39,6%); > 95% ds laut ¹H-NMR) **16** erhalten. Schmp. 177,5–178,5°. [α]_D^{RT} = +12,9° (c = 1,07, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3350–2800m (br.), 1745 (sh), 1706s, 1660s, 1477m, 1400m, 1346m, 1301m, 1124w, 1078w. ¹H-NMR ((D₆)Aceton): 7,50 (br. s, 5 arom. H); 5,60 (s, H–C(2)); 3,02 (s, CH₃N); 2,94–2,75 (m, CH₂); 1,10 (s, (CH₃)₃C). ¹³C-NMR (CD₃OD): 176,13; 172,66; 172,24; 137,25; 131,36; 129,87; 127,69; 82,35; 40,06; 38,36; 31,89; 27,04. MS (Deuterierung: D₀/D₁/D₂/D₃ = 9:82:7:2): 264 (0,7), 263 (5,2), 262 (22,8, M⁺ – 57), 261 (2,5), 140 (8), 112 (3), 106 (8), 105 (100), 77 (28), 57 (3), 51 (4), 42 (7). Anal. ber. für C₁₇H₂₁DN₂O₄ (319,38): C 63,93, H 6,94, N 8,77; gef.: C 63,92, H 6,95, N 8,77.

12. 2-[(2R,4S)-3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-1,4-dimethyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]essigsäure (**17**). Nach AAV 1 wurden aus 2,137 g (6,71 mmol) **11c** und 3,34 ml (53,69 mmol) MeI nach Aufarbeitung und 'Flash'-Chromatographie (Et₂O/AcOH 20:1) 1,250 g (56,0%) **17**²⁷) als farblose Kristalle erhalten (Umkrystallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O möglich). Schmp. 230,0–231,5°. [α]_D^{RT} = +61,2°; [α]₃₆₅^{RT} = +174,8° (c = 1,09, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3400–2300m (br.), 1740m, 1708m, 1650s, 1445w, 1408m, 1400m, 1330m, 1118w, 1078w. ¹H-NMR (CDCl₃, alle Signale ausser CH₃N br.): 10,18 (s, COOH); 7,48 (s, 5 arom. H); 5,77 (s, H–C(2)); 3,08 (s, CH₃N); 2,92 (s, CH₂); 1,32 (s, CH₃–C(4)); 1,06 (s, (CH₃)₃C). ¹³C-NMR (CDCl₃): 173,32; 171,23; 137,50; 131,51; 128,70; 128,12; 80,31; 62,67; 45,51; 38,38; 32,11; 26,99; 26,04. MS: 276 (4), 275 (24, M⁺ – 57), 153 (23), 125 (9), 106 (8), 105 (100), 77 (28), 42 (10). Anal. ber. für C₁₈H₂₄N₂O₄ (332,40): C 65,04, H 7,28, N 8,43; gef.: C 65,12, H 7,27, N 8,48.

Nach AAV 2 wurde aus **11a** und MeI **14** erhalten: [α]_D^{RT} = –60,8°; [α]₃₆₅^{RT} = –174,0 (c = 1,3, CHCl₃). Die übrigen anal. Daten waren identisch mit denen von **17**.

13. 2-[(2R,4S)-3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-4-benzyl-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]essigsäure (**18**). Nach AAV 1 wurden aus 0,614 g (1,93 mmol) **11c** und 1,8 ml (15,43 mmol) Benzylbromid nach Aufarbeitung und 'Flash'-Chromatographie (Et₂O/AcOH 20:1) 0,366 g (46,5%) reines **18**²⁷) isoliert. Umkrystallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O/Pentan ergab für die Analytik die Kristalle als Semihydrat²⁸). Schmp. 169,0–170,5°. [α]_D^{RT} = –22,9°; [α]₃₆₅^{RT} = –175,2° (c = 0,94, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3400–2300m (br.), 1736s, 1710s, 1645s, 1600w, 1480w, 1445m,

²⁵) Vgl. Äthanolyse von (2S)-5-Oxopyrrolidin-2-carboxamid [27b] [31].

²⁶) Das ¹H-NMR stimmt gut mit dem in [13] angegebenen überein.

²⁷) Bedingt durch die Anwesenheit von tertiären Aminen (vgl. Fussnote 4) sind die nicht ganz optimalen Ausbeuten auf Verluste bei der wässrigen Aufarbeitung zurückzuführen.

²⁸) Das H₂O konnte durch Lösen in Benzol und Eindampfen i. RV. azeotrop entfernt werden.

1409m, 1400m, 1369s, 1115w, 929w, 871w. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,43–6,99, 6,81–6,59 (2m, 10 arom. H); 5,77 (br. s, COOH, ½ H₂O); 5,21, 4,92 (s, H–C(2)); 4,14 (d, J = 13,8, 1 H, C₆H₅CH₂); 3,68–3,41, 3,22–2,92 (2m, 3 H, C₆H₅CH₂, CH₂); 3,00, 2,59 (2s, CH₃N); 1,01, 0,71 (2s, (CH₃)₃C). ¹³C-NMR (CDCl₃): 172,87; 171,24; 136,04; 135,44; 130,68; 128,71; 128,48; 128,20; 128,07; 127,28; 82,76, 80,90; 67,88; 44,06; 39,26; 38,71; 32,13; 27,58, 27,24. MS: 352 (3), 351 (12, M⁺ – 57), 229 (23), 106 (8), 105 (100), 91 (7), 77 (32), 59 (4), 57 (4), 42 (8), 41 (4), 31 (5), 18 (6). Anal. ber. für C₂₄H₂₉N₂O_{4,5} (417,51): C 69,04, H 7,00, N 6,71; gef.: C 69,19, H 6,99, N 6,62.

Nach AAV 2 wurde aus **11a** und Benzylbromid **15** erhalten. [α]_D^{RT} = +22,0°; [α]₃₆₅^{RT} = +174,6° (c = 0,78, CHCl₃). Die restlichen anal. Daten waren identisch mit denen von **18**.

14. 3-[(2S,4R)-3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-1-methyl-5-oxo(4⁻²H)imidazolidin-4-yl]propionsäure (**19**). Nach AAV 1 wurden zu 3,84 mmol LiN(i-Pr)₂ in 14 ml THF/Hexan ca. 8:2 0,608 g (1,83 mmol) **11b** in total 12 ml THF gegeben. Nach 50 min Rühren bei –78° wurden 2,6 ml (4,03 mmol) 1,58M BuLi-Lsg. und nach 10 min 0,61 ml (14,63 mmol) MeOD zutropft. Die hellgelbe, homogene Lsg. wurde nach zusätzlichen 5 min Rühren bei –78° auf 80 ml 1N HCl-Lsg. gegossen und 2mal mit je 200 ml Et₂O extrahiert. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wurde das Lsgm. i. RV. abgezogen: 0,58 g (95,1%; 76% ds) rohes **19**. Durch Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O wurden 0,24 g (38,8%; > 95% ds) diastereoisomerenreines **19** erhalten, welches laut ¹H-NMR und Mikroanalyse ¼ H₂O enthielt²⁸). Schmp. (**19**: ¼ H₂O) 127,0–127,5°, Schmp. (von H₂O-freies **19**) 163,0–164,0°. [α]_D^{RT} = –22,4; [α]₃₆₅^{RT} = –42,9° (c = 1,31, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3350–2800m (br.), 2305w, 1745 (sh), 1700s, 1656s, 1601w, 1479w, 1400m, 1356m, 1264s, 896w. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,46 (br. s, 5 arom. H); 6,40–5,40 (br. s, COOH, ¼ H₂O); 5,57 (s, H–C(2)); 3,02 (s, CH₃N); 2,67–2,00 (m, 2 CH₂); 1,11 (s, (CH₃)₃C). ¹³C-NMR (CDCl₃): 176,01; 174,26; 171,28; 135,87; 130,41; 128,71; 126,60; 81,05; 37,20; 31,34; 30,61; 29,93; 26,85. MS (Deuterierungsgrad 93,3%): 277 (3), 276 (14, M⁺ – 57), 155 (4), 154 (39), 106 (9), 105 (100), 85 (4), 77 (30), 51 (4), 42 (10). Anal. ber. für C₁₈H_{23,5}DN₂O_{4,25} (337,90): C 63,98, H 7,23, N 8,29; gef.: C 63,82, H 7,27, N 8,25. Anal. ber. für C₁₈H₂₃DN₂O₄ (333,40): C 64,84, H 7,26, N 8,40; gef.: C 64,82, H 7,10, N 8,36.

15. 3-[(2S,4R)-3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-1,4-dimethyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]propionsäure (**20**). Nach AAV 1 wurden aus 1,061 g (3,19 mmol) **11b** und 1,58 ml (25,54 mmol) MeI nach Aufarbeitung und 'Flash'-Chromatographie (Et₂O/Pentan/AcOH 20:5:0,8) 0,850 g (76,9%) **20** als farbloser Schaum erhalten. [α]_D^{RT} = –73,3°; [α]₃₆₅^{RT} = –242,2° (c = 1,08, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3400–2800m (br.), 1740 (sh), 1700s, 1639s, 1400m, 1359m (br.), 1306m, 1079s. ¹H-NMR (CDCl₃, alle Signale sind verbreitert): 9,57 (br. s, COOH); 7,49 (s, 5 arom. H); 5,75 (s, H–C(2)); 3,05 (s, CH₃N); 2,91–2,07 (m, 2 CH₂); 1,09 (s, (CH₃)₃C); 0,85 (s, CH₃–C(4)). ¹³C-NMR (CDCl₃): 177,44 (s); 175,10 (s); 172,90 (s); 138,03 (d); 131,06 (d); 128,46 (d); 128,01 (d); 79,44 (d); 63,48 (s); 38,16 (s); 35,32 (t); 31,82 (q); 29,45 (t); 27,23 (q); 25,31 (q). MS: 290 (4), 289 (22, M⁺ – 57), 168 (6); 167 (60), 149 (12), 139 (6), 106 (9), 105 (100), 98 (10), 97 (4), 83 (5), 81 (4), 77 (34), 71 (5), 69 (9), 57 (12), 55 (8), 43 (8), 42 (12), 41 (9). Anal. ber. für C₁₉H₂₆N₂O₄ (346,43): C 65,88, H 7,56, N 8,09; gef.: C 65,98 H 7,66, N 7,84.

16. 3-[(2S,4S)-3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-4-benzyl-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]propionsäure-¼-hydrat (**21**: ¼ H₂O). Zu einer –78° kalten Lsg. von 10,75 mmol LiN(i-Pr)₂ in 25 ml THF/Hexan ca. 7:3 und 6 ml Hexamethylphosphortriamid (HMPT)²⁹ wurden während ca. 5 min 1,702 g (5,12 mmol) **11b** in total 12 ml THF zutropft. Für die Enolat-Bildung wurde das Trockeneisbad entfernt und bis zur vollständigen Lsg. des sich gebildeten Niederschlags aufwärmen gelassen (ca. –25°). Die tiefrote Lsg. wurde 30 min bei –78° gerührt, mit 1,83 ml (15,36 mmol) Benzylbromid versetzt und 10 h auf +10° aufwärmen gelassen. Nach 30 min Rühren bei RT. wurde die leicht gelbe, homogene Lsg. nach AAV 1 aufgearbeitet. Nach 'Flash'-Chromatographie³⁰) (Et₂O/AcOH 20:0,4) und Umkristallisation (Et₂O, –78°) wurden 0,901 g (41,2%) reines **21** erhalten, welches laut ¹H-NMR und Mikroanalyse ¼ H₂O enthielt. Schmp. 170,0–171,0°. [α]_D^{RT} = –4,2°; [α]₃₆₅^{RT} = +90,4° (c = 1,09, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3400–2800m (br.), 1740 (sh), 1700s, 1632m, 1600w, 1480w, 1445w, 1408m, 1400 (sh), 1379m, 1368m. ¹H-NMR (CDCl₃; Verhältnis der Rotameren ca. 9:1): 9,13 (br. s, COOH, ¼ H₂O); 7,75–7,01, 6,72–6,51 (2m, 10 arom. H); 5,16, 4,85 (2s, H–C(2)); 3,82, 3,36 (AB, J = 13,5, C₆H₅CH₂); 3,16–2,15 (m, 2 CH₂); 2,96 (s, CH₃N); 1,04, 0,71 (2s, (CH₃)₃C). ¹³C-NMR (CDCl₃): 178,14; 172,92; 170,89; 136,76; 136,07; 130,64, 130,22; 128,56; 128,35; 127,92; 126,94; 82,27; 69,00; 38,91; 38,30; 33,12; 31,79, 31,41; 29,64; 27,73, 27,43. MS: 366 (5), 365 (21, M⁺ – 57), 244 (6), 243 (38), 174 (10), 106 (8), 105 (100), 91 (7), 77 (29), 42 (5). Anal. ber. für C₂₃H_{30,5}N₂O_{4,25} (427,03): C 70,32, H 7,20, N 6,56; gef.: C 70,52, H 7,16, N 6,52.

²⁹) Ohne HMPT, nach AAV 1, bildete sich so viel 1-Brom-1,2-diphenylethan, dass die Umsetzung zu **21** nicht vollständig ablief.

³⁰) Als Nebenprodukt bildete sich nicht das *u*-Diastereoisomere, sondern vermutlich eine 2-Benzyl-3-[3-benzoyl-2-(tert-butyl)-1-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl]propionsäure, welche sich durch 'Flash'-Chromatographie nicht abtrennen liess.

17. (2*S*)-2-Methylasparaginsäure (**22**). Aus 0,79 g (2,38 mmol) **17** wurden nach *AAV 3* und Trocknen bei 100°/0,01 Torr (Kugelrohrfen) 0,36 g (94,6%) **22** erhalten. Pro Molekül **22** wurden in der Mikroanalyse $\frac{1}{4}$ H₂O und $\frac{1}{2}$ NH₃ gefunden. Nach Umkristallisation einer Probe aus H₂O/Aceton wurde reines **22** erhalten. **22** · $\frac{1}{4}$ H₂O · $\frac{1}{2}$ NH₃: Schmp. 245,0–248,0° (Zers.). $[\alpha]_D^{RT} = +53,3^\circ$ ($c = 0,67$, H₂O). Reines **22**: Schmp. 254,0–256,0° (Zers.); $[\alpha]_D^{RT} = +55,3^\circ$ ($c = 0,57$, H₂O) (für (2*R*)-2-Methylasparaginsäure höchste gefundene Werte [25]: Schmp. 256,5–257° (Zers.); $[\alpha]_D^{RT} = -52,9^\circ$ ($c = 0,68$, H₂O)). IR (KBr): 3420 (sh, br.), 3340–2200*m* (br.), 2200–1800*w* (br.), 1720*m*, 1620–1590*s*, 1492*s*, 1400*s*, 1335*s*, 1275*m*, 1235*m*, 1180*s*, 905*w*, 879*m*, 798*w*, 782*w*, 630*m*. ¹H-NMR (D₂O, HDO = 4,80): 3,13 und 2,80 (*AB*, $J = 18$, CH₂); 1,63 (*s*, CH₃C(2)). MS: 102 (53), 88 (6), 84 (24), 58 (4), 57 (45), 56 (7), 45 (4), 44 (8), 43 (17), 42 (100), 41 (13), 40 (5), 39 (8), 28 (11). Anal. ber. für C₅H₉NO₄ (147,13): C 40,82, H 6,17, N 9,52; gef.: C 40,61, H 6,34, N 9,66.

18. (2*R*)-2-Methylglutaminsäure-hydrochlorid (**23** · HCl). Aus 1,35 g (3,90 mmol) **20** wurden nach *AAV 3* und 4maligem Aufnehmen in H₂O mit anschließendem Eindampfen und Trocknen (1 Nacht, RT./0,01 Torr) 0,53 g **23** (als Gemisch von Ammoniumsalz und Hydrat, laut Drehwert) erhalten. Der kristalline Rückstand wurde in *ca.* 10 ml H₂O über eine Säule (Amberlite CG 50-II, 10 × 1 cm) bei +3° filtriert. Das kristalline **23** wurde in 4*N* HCl-Lsg. aufgenommen und als Hydrochlorid getrocknet⁶⁾: 0,82 g (90,1%) **23** · HCl · 2H₂O (laut Mikroanalyse). Umkristallisation aus sehr wenig H₂O/THF ergab reines **23** · HCl (laut Mikroanalyse). Schmp. 179,5–181,0° (Zers.)³¹⁾. $[\alpha]_D^{RT} = -12,1^\circ$ ($c = 3,24$, 5*N* HCl). ([16]: $[\alpha]_D^{RT} = -12,1^\circ$ ($c = 4$, 6*N* HCl)). IR (KBr): 3400 (sh, br.), 3300–2300*s* (br.), 2100–1900*w* (br.), 1715*s*, 1625*m*, 1510*m*, 1412*m*, 1195*s*, 1126*m*. ¹H-NMR (D₂O, HDO = 4,80 ppm): 2,72–2,07 (*m*, CH₂CH₂); 1,59 (*s*, CH₃–C(2)). MS: 98 (38), 55 (11), 42 (11), 38 (33), 26 (100), 35 (16). Anal. ber. für C₆H₁₂NO₄Cl (197,62): C 36,47, H 6,12, N 7,09; gef.: C 36,62, H 6,20, N 7,12.

19. (2*S*)-2-Benzylglutaminsäure-hydrochlorid-dihydrat (**24** · HCl · 2H₂O). Aus 0,74 g (1,74 mmol) **21** · $\frac{1}{4}$ H₂O wurden nach *AAV 3* 0,34 g (77,0%) **24** erhalten. Pro Molekül **24** wurden (nach den Daten der Mikroanalyse) $\frac{1}{4}$ H₂O und $\frac{1}{4}$ NH₃ gefunden. Auch nach 4maligem Aufnehmen in H₂O und Eindampfen i. RV. fanden wir nach dem Trocknen (RT./0,01 Torr) $\frac{1}{2}$ H₂O und $\frac{1}{2}$ NH₃ pro Molekül **24**. Der Schaum wurde in *ca.* 10 ml H₂O über eine Säule (Amberlite CG 50-II, 10 × 1 cm) bei +3° filtriert. Das kristallisierende **24** wurde in 4*N* HCl-Lsg. aufgenommen und als **24** · HCl · 2H₂O isoliert³²⁾ (laut Daten der Mikroanalyse).

24 · $\frac{1}{4}$ H₂O · $\frac{1}{4}$ NH₃. $[\alpha]_D^{RT} = +1,37^\circ$ ($c = 9,34$, 4*N* HCl); **24** · $\frac{1}{2}$ H₂O · $\frac{1}{2}$ NH₃: $[\alpha]_D^{RT} = +1,44^\circ$ ($c = 6,39$, 4*N* HCl); **24** · HCl · 2H₂O: $[\alpha]_D^{RT} = +1,97^\circ$ ($c = 2,85$, 4*N* HCl)³³⁾. ([16][18]: **24**: $[\alpha]_D^{RT} = +1,65$ ($c = 10$, 4*N* HCl)). IR (KBr): 3410*s* (br.), 3380–2300*s* (br.), 1749*s*, 1710*s*, 1596*m*, 1512*s*, 1401*m*, 1239*m*, 1203*s*, 1142*w*, 702*w*. ¹H-NMR (D₂O, HDO = 4,80 ppm): 3,38, 3,05 (*AB*, $J_{AB} = 15,6$, C₆H₅CH₂); 2,72–2,10 (*m*, CH₂CH₂). MS: 219 (1, $M^+ - 18$), 128 (100), 91 (32), 82 (13), 38 (14), 36 (42). Anal. ber. für C₁₂H₂₀NO₆Cl (309,75): C 46,53, H 6,51, N 4,52; gef.: C 46,07, H 6,30, N 4,12.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Übersicht: D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313.
- [2] D. Seebach, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2704; D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390; R. Naef, Dissertation Nr. 7442, ETH Zürich, 1983.
- [3] D. Seebach, J. D. Aebi, R. Naef, Th. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 144.
- [4] D. Seebach, D. D. Müller, St. Müller, Th. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 949.
- [5] D. Seebach, A. Fadel, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1243.
- [6] Th. Weber, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 155.
- [7] Übersicht: P. Karlson, 'Kurzes Lehrbuch der Biochemie', 9. Aufl., G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, S. 142ff.; L. Stryer, 'Biochemie', Deutsche Übersetzung, 2. Aufl., Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig/Wiesbaden, 1983, S. 310ff.
- [8] D. Seebach, H.-O. Kalinowski, *Nachr. Chem. Tech.* **1976**, *24*, 415; D. Seebach, E. Hungerbühler, in 'Modern Synthetic Methods 1980', Ed. R. Scheffold, Salle + Sauerländer, Aarau, 1980, Vol. 2.

³¹⁾ Ausser der Zersetzungstemp. und der Mikroanalyse wurden alle anal. Daten von **23** · HCl · 2H₂O bestimmt.

³²⁾ Bei Versuchen, **24** aus wässr. Lsg. umzukristallisieren, bildete sich zum Teil (beim Erwärmen) (2*S*)-2-Benzyl-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure. Durch Kochen in 6*N* HCl-Lsg. konnte **24** · HCl wieder erhalten werden.

³³⁾ Alle anal. Daten sind von **24** · HCl · 2H₂O.

- [9] P. J. Reider, E. J. J. Garbowski, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2293; M. D. Bachi, R. Breiman, H. Meshulam, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1439.
- [10] W. Opolzer, K. Thirring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4978; J. P. Burkhart, G. W. Holbert, B. W. Metcalf, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5267.
- [11] a) B. H. Lee, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 927; R. K. Olsen, K. Ramasamy, T. Emery, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3527; b) S. Danishefsky, J. Morris, L. A. Clizbe, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1602; S. Danishefsky, J. Morris, L. A. Clizbe, *Heterocycles* **1981**, 15, 1205; S. Danishefsky, T. A. Craig, *Tetrahedron* **1981**, 37, 4081.
- [12] S. Hanessian, S. P. Sakoo, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1425.
- [13] U. Schmidt, R. Schölm, *Synthesis* **1978**, 752.
- [14] J. Martens, *Topics Curr. Chem.* **1984**, 125, 165; K. Drauz, A. Kleemann, M. Samson, *Chemiker Zeitung* **1984**, 108, 391. B. Hoppe, J. Martens, *Chemie in unserer Zeit* **1984**, 18, 73; I. Wagner, H. Musso, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 827; *ibid. Int. Ed.* **1983**, 22, 816; B. Hoppe, J. Martens, *Chemie in unserer Zeit* **1983**, 17, 41; K. Drauz, A. Kleemann, J. Martens, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 590; *ibid. Int. Ed.* **1982**, 21, 584; A. Kleemann, *Chemiker Zeitung* **1982**, 106, 151.
- [15] D. Seebach, D. Wasmuth, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 1007; *ibid. Int. Ed.* **1981**, 20, 971; D. Wasmuth, Dissertation Nr. 7033, ETH Zürich, 1982.
- [16] Y. Izumi, S. Tatsumi, M. Imaida, Y. Fukuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, 38, 1338.
- [17] H. M. Kagan, L. R. Manning, A. Meister, *Biochemistry* **1965**, 4, 1063.
- [18] T. Ashida, Y. Sasada, M. Kakudo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 476.
- [19] A. Arnone, P. D. Briley, P. H. Rogers, C. C. Hyde, C. M. Metzler, D. E. Metzler, 'Molecular Structure and Biological Activity', Eds. J. F. Griffin and W. L. Duax, Elsevier Biomedical, New York, 1981, S. 57.
- [20] L. H. Goodson, I. L. Honigberg, J. J. Lehman, W. H. Burton, *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1920.
- [21] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 696; *ibid. Int. Ed.* **1982**, 21, 654.
- [22] M. Bodanszky, 'Principles of Peptide Synthesis', Springer-Verlag, New York, 1984, Vol. 16, S. 175ff.; M. Bodanszky, J. Martinez, *Synthesis* **1981**, 333.
- [23] T. Polónski, *Org. Magn. Reson.* **1984**, 22, 176.
- [24] Th. Laube, J. D. Dunitz, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1373.
- [25] S. Yamada, S. Terashima, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, 13, 227. S. Terashima, K. Achiwa, S. Yamada, *ibid.* **1966**, 14, 572 und 1138.
- [26] R. Naef, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 135.
- [27] a) M. Bergmann, L. Zervas, *Chem. Ber.* **1932**, 65, 1192. b) R. W. Chambers, F. H. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1522.
- [28] G. L. Miller, O. K. Behrens, V. du Vigneaud, *J. Biol. Chem.* **1941**, 140, 411.
- [29] W. J. Le Quesne, G. T. Young, *J. Chem. Soc.* **1952**, 24.
- [30] W. J. Le Quesne, G. T. Young, *J. Chem. Soc.* **1950**, 1954.
- [31] R. B. Angier, C. W. Waller, B. L. Hutchings, J. H. Mowat, J. Semb, Y. SubbaRaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 74.