

23. Herstellung enantiomerenreiner, α -alkylierter Lysin-, Ornithin- und Tryptophan-Derivate

von Marlyse Gander-Coquoz¹⁾ und Dieter Seebach*

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

(18.XI.87)

Synthesis of Enantiomerically Pure, α -Alkylated Lysine, Ornithine, and Tryptophan Derivatives

The imidazolidinones **9** and **10** as well as the oxazolidinone **18a** were prepared in several steps by known methods from lysine and ornithine with an overall yield of *ca.* 20%. After double deprotonation with LDA, the corresponding dianionic derivatives could be diastereoselectively alkylated with electrophiles (MeI, C₆H₅CH₂Br, C₆H₅CHO, CH₃CHO). Acid hydrolysis led to the two enantiomeric 2-methyl- and 2-benzyllysines and to the enzyme inhibitor (*S*)-2-methylornithine. Several α -alkylated tryptophan derivatives were obtained through alkylation of the heterocycles derived from various amino acids with 1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-3-(bromomethyl)indole (**26**). Alkaline hydrolysis of the five-membered auxiliary ring of **30b** followed by treatment with HCl afforded (*S*)-2-methyltryptophan (**31**).

A) Einleitung. – Im Rahmen unserer Arbeiten über Alkylierungen von Aminosäuren²⁾ [2] [3] haben wir auch alle zusätzlich funktionalisierten Vertreter dieser Substanzklasse³⁾ untersucht, mit Ausnahme derjenigen Aminosäuren, die eine zweite N-Funktion enthalten. Darüber wollen wir nun berichten. Racemische, α -verzweigte Derivate von Ornithin, Lysin, Arginin⁴⁾ und Tryptophan sind schon beschrieben [11–15]. In enantiomerenreiner Form sind unseres Wissens⁵⁾ nur wenige Vertreter dieser unnatürlichen Aminosäuren hergestellt worden. Ausser als Bausteine für Peptide⁶⁾ sind diese Verbindungen an sich interessant, weil sie als Enzym-Hemmer [11–15] [17] (α -halogenmethylierte oder -allenylierte als Suizid-Substrate [12]) wirken können. Wie nicht anders zu erwarten, haben die jeweiligen Enantiomeren sehr verschiedene Wirkungen und/oder Wirksamkeiten, was vor allem für α -methylierte Ornithine gut untersucht ist [11b].

¹⁾ Teil der Doktorarbeit von M. G.-C., Dissertation Nr. 8381, ETH Zürich, 1987.

²⁾ Übersicht s. [1].

³⁾ Serin [4] [5], Threonin [5] [6], Hydroxyprolin [7], Cystein [8], Methionin [3] [9], Asparagin- und Glutaminsäure [10].

⁴⁾ Es gibt gut ausgearbeitete Vorschriften für die Umwandlung der δ -ständigen NH₂-Gruppe von Ornithin in eine Guanidino-Gruppe; daher dürfte die hier beschriebene Methode auch einen Zugang zu α -alkylierten Arginin-Derivaten darstellen.

⁵⁾ Ein grosser Teil der Arbeiten ist in der Patentliteratur zu finden, was auf die physiologische Wirksamkeit und die damit verbundene mögliche kommerzielle Bedeutung hinweist.

⁶⁾ Im Jahresüberblick über Aminosäuren und Proteine (neueste Version s. [16]) ist das jeweilige Kapitel über α -Alkylaminosäuren bisher recht schmal, und zudem dominiert dort eine eher «langweilige» achirale Aminosäure, die Aminoisobuttersäure (Aib).

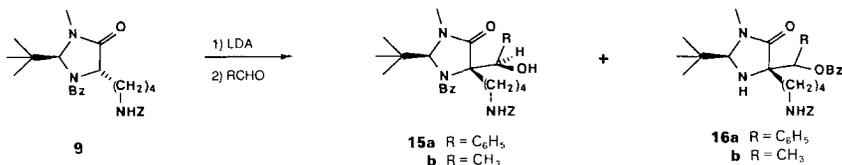
geschützt⁹⁾. Dazu wurden (*S*)-Lysin·HCl (**1**) und (*S*)-Ornithin·HCl (**2**) nach bekannten Methoden [21] [22] in die geschützten Methylester-Hydrochloride **3** und **4** umgewandelt. Aus diesen wurden nach dem von uns schon früher beschriebenen Verfahren [2] über die *N*-Methylamide **5** und **6** und die Imine **7** und **8** die Imidazolidinone **9** in 39% Ausbeute (80% ds) und **10** in 29% Ausbeute (75% ds) hergestellt. Die Cyclisierung wurde durch Behandeln der Imine mit HCl in MeOH bei 0° durchgeführt, und nach anschliessender Benzoylierung (C₆H₅COCl/NEt₃) wurden die enantiomerenreinen *trans*-Imidazolidinone **9** und **10** durch chromatographische Reinigung isoliert. Die Konfiguration dieser Heterocyclen wurde ¹H-NMR-spektroskopisch aus NOE-Messungen abgeleitet, auch wurde eine für *trans*-substituierte Imidazolidinone typische 1,3-Fernkopplung zwischen H–C(2) und H–C(5) beobachtet.

Die Imidazolidinone **9** und **10** liessen sich mit 2 equiv. LDA bei –78° deprotonieren. Durch Versetzen der tiefroten Enolat-Lösung mit 1 Äquivalent¹⁰⁾ MeI oder PhCH₂Br wurden die alkylierten Produkte **11** und **12** in guten Diastereoselektivitäten und mässigen Ausbeuten erhalten (s. die Aufstellung in *Schema 1*). Die methylierten Produkte **11a** und **12** waren noch mit dem unerwünschten α,N^{ϵ} -dimethylierten Produkt kontaminiert (bis zu 10%), und ihre Reinigung musste durch präp. DC vervollständigt werden. Eine Halogenomethylierung gelang mit diesen Derivaten nicht.

Die Verbindungen **11** und **12** wurden in 6*N* HCl durch 4 h Erhitzen im Bombenrohr auf 170–180° hydrolysiert. Nach Behandlung mit einem Ionentauscher wurden die freien Aminosäuren **13** und **14** erhalten. Durch Vergleich des Drehwertes unserer Probe des 2-Methylornithins (**14**) mit dem in der Literatur [11b] angegebenen Wert wurde ihm die (*R*)-Konfiguration zugeordnet und somit die Konfiguration von **12** bewiesen.

Bei der Zugabe von Aldehyden (*Schema 2*) zu der Lösung des Enolates von **9** verschwand die tiefrote Farbe sofort. Nach 30 min Rühren bei –78° wurde mit einem Überschuss AcOH versetzt und aufgearbeitet. Mit Benzaldehyd wurde meistens ein Gemisch des Hydroxyamids **15a** und des Aminoesters **16a** erhalten, wobei der Aminoester überwog (bis zu 62% Ausbeute). Die Benzoyl-Gruppe war also vom N- zum O-Atom gewandert, ein Prozess, der spontan beim Stehenlassen bei Raumtemperatur verlief oder der durch Behandeln mit Säure herbeigeführt werden konnte. Die Umsetzung mit Acetaldehyd lieferte nach Chromatographie an Kieselgel das Hydroxyamid **15b** (26%) und den Aminoester **16b** (39%). Die 1,4-Acylverschiebung verlief in diesem Fall weniger leicht; in einem Versuch konnten sogar 51% **15b** durch Chromatographie isoliert

Schema 2



⁹⁾ Beim Versuch, ohne Schutzgruppe zu arbeiten, traten Probleme im Reinigungsschritt auf, und die erreichte Ausbeute war ungenügend.

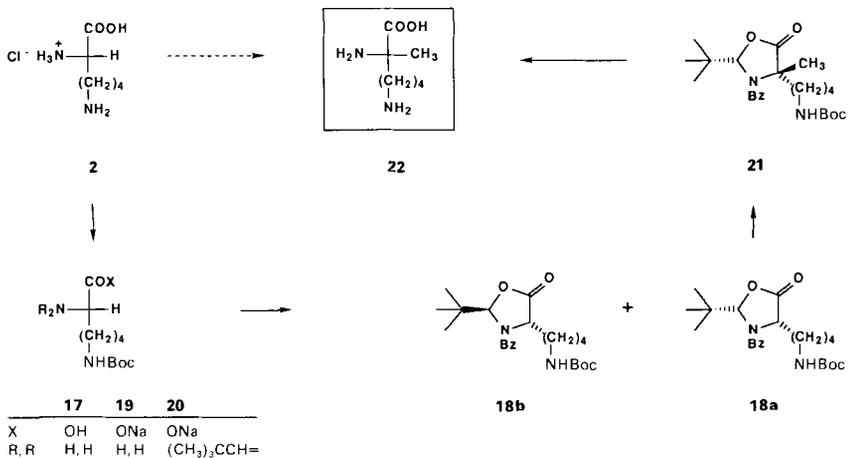
¹⁰⁾ Die Verwendung von nur 1 Äquivalent Elektrophil und das Arbeiten bei tiefer Temperatur sind Vorsichtsmassnahmen, um eine *N*-Methylierung zu vermeiden.

werden. Diese Wanderung der Benzoyl-Gruppe und ihre konfigurationsabhängige Geschwindigkeit wurden schon in anderen Fällen beobachtet [9] [23], sie verläuft mit Retention der Konfiguration an C(1''). Die Diastereoselektivitäten dieser Aldol-Additionen wurden nach der Umlagerung durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt und lagen zwischen 80 und 85%.

Da in jeder der bis jetzt untersuchten Alkylierungen von (*tert*-Butyl)imidazolidinonen der Angriff des Elektrophils von der der (*t*-Bu)-Gruppe abgewandten Seite des Enolates stattfand, wird angenommen, dass die Alkylierungsprodukte **11** und **12** die in *Schema 1* gezeigten Konfigurationen besitzen. Die Konfiguration der Aldol-Produkte **15** und **16** wurde ebenfalls in Analogie zugeordnet [1] [23].

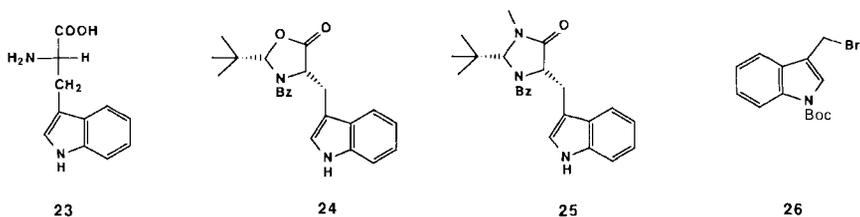
C) Herstellung und Alkylierung eines Oxazolidinons aus Lysin (Schema 3). – Als weiterer Vorläufer für die Alkylierung wurde nach der in unserer Gruppe ausgearbeiteten Methode [3], ausgehend von (*S*)-*N*⁶-Boc-Lysin (**17**) [24], das Oxazolidinon **18** hergestellt. Nach der Bildung des Na-Salzes **19** wurde die *Schiff*'sche Base **20** hergestellt, welche durch Behandeln mit Benzoyl-chlorid in der Kälte diastereoselektiv (76% ds) cyclisierte. Die Gesamtausbeute, ausgehend von **17**, betrug 29%. Nach einer chromatographischen Trennung konnte ein Teil des *cis*-Hauptdiastereoisomeren **18a** (10% Ausbeute) und des *trans*-Isomeren **18b** (1,4%) rein isoliert werden. Die Konfigurationen wurden durch NOE-Messungen (Einstrahlung der (*t*-Bu)-Frequenz für **18b** und der (H–C(5))-Frequenz für **18a**) bestimmt.

Schema 3

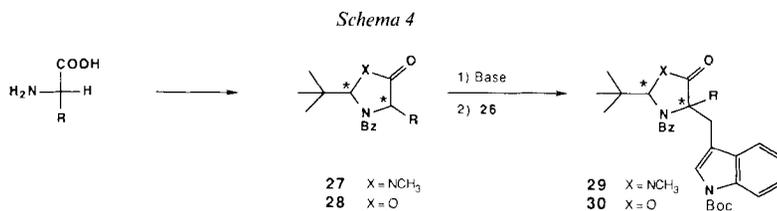


Das Oxazolidinon **18a** liess sich mit 2 Äquivalenten LDA bei –78° deprotonieren und mit MeI in hervorragender Diastereoselektivität (> 95% ds) mit 57% Ausbeute zu **21** alkylieren. Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes waren weder Spuren des Eduktes noch des dimethylierten Produktes sichtbar. Die Konfiguration von **21** wurde mittels NOE-Messung durch Einstrahlung der CH₃-Frequenz bewiesen, ausserdem lieferte die Behandlung mit kochender 6N HCl rechtsdrehendes α-Methyllysin (**22**), dem wir die (*S*)-Konfiguration zuordnen, unter der Annahme, dass bei dem geringen strukturellen Unterschied zwischen Ornithin [11b] und Lysin ein Vergleich des Drehsinns zulässig ist.

D) Herstellung α -alkylierter Tryptophan-Derivate. – Aus (*S*)-Tryptophan (**23**) liess sich das Oxazolidinon **24** herstellen. Obwohl dieses Derivat alkylierbar war, musste dieser Weg wegen Epimerisierung während der Synthese von **24** verlassen werden. Das Imidazolidinon **25** war auch zugänglich und alkylierbar, aber Schwierigkeiten bei der Hydrolyse zwangen uns, einen anderen Weg zu gehen: mit dem Bromid **26** wurden Heterocyclen aus verschiedenen Aminosäuren alkyliert. So konnten die Imidazolidinone **27a** und **27b** aus Glycin bzw. Alanin sowie die Oxazolidinone *rac*-**28a**, **28b** und **28c** aus Glycin, Alanin bzw. Methionin zu den Tryptophan-Derivaten **29** und **30** umgesetzt werden (*Schema 4*).



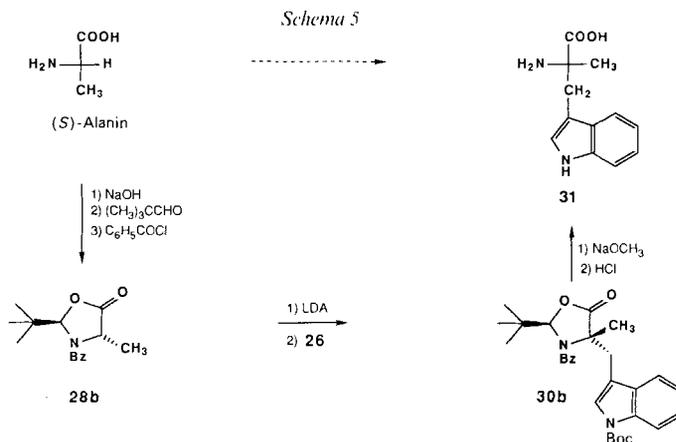
Während die Alkylierungen der Imidazolidinone mit guten Ausbeuten verliefen, wurden mit den Oxazolidinonen nur geringe Mengen Produkt erhalten¹¹⁾. Im Fall des Alanin-Derivates **28b** wurde ein Cosolvens (HMPT) zugefügt [25] und so eine Ausbeute von 65% erreicht. Die Diastereoselektivitäten dieser Reaktionen liessen sich nur in einigen Fällen NMR-spektroskopisch bestimmen und waren sehr gut (> 90% ds). Bei den anderen Beispielen lagen Rotamerengemische mit komplexen ¹H-NMR-Spektren vor (Diastereoselektivitäten liegen wahrscheinlich wie bei ähnlichen Alkylierungen über 95%). Das ¹H-NMR-Spektrum von **27b** zeigte zwei Rotamere, die Spektren von **28b** und **28c** nur breite Signalhaufen. Erst durch Aufnahme der Spektren bei 100° in DMSO wurde für jede Protonen-Gruppe ein scharfes Signal beobachtet.



Edukt	R	X	Konfiguration von 27 bzw. 28	Base	Produkt	Selektivität [% ds]	Ausbeute [%]
27a	H	CH ₃ N	(2 <i>S</i>)	LDA	29a	> 90 ^{a)}	69
27b	CH ₃	CH ₃ N	(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	LDA	29b	> 95 ^{b)}	63
<i>rac</i> - 28a	H	O	–	LDEA ^{c)}	<i>rac</i> - 30a	> 95 ^{b)}	34
28b	CH ₃	O	(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)	LDA	30b	^{e)}	35
28b	CH ₃	O	(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)	LDA	30b	^{e)}	65 ^{d)}
28c	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	O	(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)	LDA	30c	^{e)}	12

^{a)}Durch ¹³C-NMR bestimmt. ^{b)}Durch ¹H-NMR bestimmt (90 MHz). ^{c)}Lithiumdiethylamid. ^{d)}Zugabe von HMPT. ^{e)}Wegen unscharfer Signale im ¹H-NMR-Spektrum nicht bestimmt.

¹¹⁾ Mit dem aus Valin hergestellten Oxazolidinon konnte auch nach Zugabe vom DMPU (= '*N,N'*-Dimethylpropyleneurea') [25] nur 5% Produkt erhalten werden.



Die Heterocyclen **29a** und *rac*-**30a** wurden durch Vergleich der ¹H-NMR-Spektren mit denen von **24** und **25** als *trans*-substituiert identifiziert, da das Signal des 'Aminal-Protons' der *trans*-Produkte wesentlich breiter als das der *cis*-Produkte ist. Die (2*R*,5*R*)-Konfiguration von **29b** wurde mittels NOE-Messung bestimmt. Diese Konfigurationszuordnungen zeigen, dass sich das Elektrophil **26** wie erwartet verhält, d. h. von der der (*t*-Bu)-Gruppe gegenüberliegenden Enolat-Seite angreift; deshalb wird angenommen, dass die Produkte **30b** und **30c** auch durch einen *trans*-Angriff auf das Enolat entstanden sind.

Zur Freisetzung von 2-Methyltryptophan (**31**) wurde zuerst das Oxazolidinon **30b** in einer Natriummethanolat-Lösung bei Raumtemperatur gerührt (Schema 5). Der in 59% Ausbeute erhaltene, entsprechende *N*-Benzoyltryptophan-methylester wurde dann durch Kochen in 6*N* HCl zum 2-Methyltryptophan (**31**) hydrolysiert (87%). Die Isolierung von **31** war nur durch Gefriertrocknung möglich¹²⁾.

Das so erhaltene 2-Methyltryptophan (**31**) besass die (*S*)-Konfiguration, wie aus der Konfiguration von **30b** abgeleitet und durch Korrelation mit dem bekannten 2-Methyltryptophan-methylester [20] [26] bewiesen wurde. Es gehörte also der natürlichen Reihe an. Durch diesen Syntheseweg wurde somit (*S*)-Alanin in sechs Stufen in (*S*)-2-Methyltryptophan umgewandelt (Schema 5).

E) Diskussion. – Die meisten hier synthetisierten Lysin-, Ornithin- und Tryptophan-Derivate bilden Schäume, was zu einer Reinigung durch Chromatographie zwingt. Die leichte Zugänglichkeit der Ausgangsverbindungen und die guten Diastereoselektivitäten der Reaktionen lassen die beschriebene Methode dennoch attraktiv erscheinen. Ein Vergleich zwischen dem Imidazolidinon **9** und dem Oxazolidinon **18a** zeigt, dass das letztere für die Herstellung von α -alkyliertem Lysin besser geeignet ist; es ist einfacher herzustellen, und das zugehörige Enolat ist regio- und diastereoselektiv alkylierbar und führt zu leichter hydrolysierbaren Produkten. Nach den NOE-Messungen und Korrelationen entspricht der stereochemische Verlauf der Reaktionen dem schon in vielen anderen Fällen beobachteten [1].

¹²⁾ Die Tryptophan- und 2-Methyltryptophan-Lösungen schäumen zu stark, um im Rotationsverdampfer eingengt werden zu können.

Wir danken der Firma *Sandoz AG* (Basel) für finanzielle Unterstützung, der *Degussa Aktiengesellschaft* (Hanau) für die Überlassung der Aminosäuren und der *BASF Aktiengesellschaft* (Ludwigshafen) für den Pivalaldehyd. Unser Dank geht auch an Fräulein *B. Brandenburg* und Herrn *F. Fehr* (NMR-Spektren), Herrn *D. Manser* (Elementaranalyse) und Fräulein *J. Weber* (Massenspektren).

Experimenteller Teil

Allgemeines. AAV = Allgemeine Arbeitsvorschrift; HV.: Hochvacuum 10^{-1} – 10^{-3} Torr. Lsgm.: *Fluka* (*puriss.*) oder über geeignetem Trocknungsmittel destillierte Solventien. DC: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 *F₂₅₄* (*Merck*); Sichtbarmachen durch UV-Licht oder durch Besprühen mit einer Lsg. aus 25 g Phosphormolybdänsäure, 10 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$, 60 ml konz. H_2SO_4 und 940 ml H_2O oder Ninhydrin-Lsg. und anschliessendem Erhitzen. Chromatographie: 'flash'-Chromatographie (FC) mit Kieselgel der Firma *Fluka* (Korngrösse 0,040–0,063 mm). Gehalt am Überschussdiastereoisomeren, % ds, wurde (a) durch $^1\text{H-NMR}$ (b) durch $^{13}\text{C-NMR}$ -Analyse der Rohprodukte bestimmt. Schmp.: *Tottoli*-Apparatur (*Büchi 510*) mit 50° -Bereich *Anschtz*-Thermometern für Temp. $< 200^\circ$ und Schmp-Bestimmungsapparatur nach *Culatti* für Temp. $> 200^\circ$. Spezifische Drehung: *Perkin-Elmer-241*-Polarimeter. IR: *Perkin-Elmer-283* (KBr), *Perkin-Elmer-297* und *-782* (CHCl_3); Angaben in cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$: *Varian-EM-390* und *-VXR-300*; *CFT-20* sowie *Bruker WM-300*; chemische Verschiebungen in ppm (bezogen auf TMS 0 ppm), Kopplungskonstanten *J* in Hz. MS: *Hitachi-Perkin-Elmer-RMU-6 M*; *m/z*-Werte, rel. Intensitäten (in %) in Klammern.

Lysin, Ornithin. – AAV 1. *Herstellung der N^1 -Methylaminosäure-amide aus den Methylestern.* Zu einer Lsg. von 80 mmol des Aminosäure-methylester-hydrochlorids in 170 ml EtOH wurden innerhalb 1 h 170 ml 8M $\text{MeNH}_2/\text{EtOH}$ gegeben. Die Lsg. wurde über 4 h auf RT. aufwärmen gelassen und weitere 30 h bei RT. gerührt. Dann wurde das Lsgm. abgedampft und der Rückstand in 500 ml CH_2Cl_2 und 200 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. aufgenommen. Nach dem Ausschütteln wurde die H_2O -Phase nochmals mit 200 ml CH_2Cl_2 gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und bei ca. 35° eingedampft. Laut $^1\text{H-NMR}$ waren die erhaltenen N^1 -Methylamide rein und wurden direkt für die weiteren Umsetzungen verwendet.

AAV 2. *Herstellung der (Neopentylidenamino)-amide.* Eine Lsg. des N^1 -methylaminosäure-amides (70 mmol) in 200 ml CH_2Cl_2 wurde mit 70 mmol Pivalaldehyd versetzt. Die Lsg. wurde 16 h unter dem Wasserabscheider gekocht und dann eingedampft. Die so erhaltenen Imine wurden ohne Reinigung weiterverarbeitet.

AAV 3. *Herstellung der trans-konfigurierten Imidazolidinone.* Eine Lsg. von 70 mmol Imid in 80 ml MeOH wurde unter Eiskühlung mit 100 ml HCl-ges. MeOH versetzt. Die Lsg. wurde $2\frac{1}{2}$ h bei 0° gerührt und dann im Wasserstrahlpumpenvakuum bei RT. eingengt. Der Rückstand wurde in 100 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und bei 0° mit 70 mmol Benzoylchlorid versetzt. Nach 10 min wurden 140 mmol Et_3N zugegeben. Nach dem Aufwärmen auf RT. wurde die Lsg. 10 h gerührt, in 300 ml Et_2O aufgenommen, 2mal mit 150 ml ges. Na_2CO_3 -Lsg., mit 100 ml H_2O und anschliessend mit 150 ml halbges. NH_4Cl -Lsg. gewaschen. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und das Lsgm. abgedampft. Der Rückstand wurde einige h i. HV. getrocknet. Auf diese Weise wurden die rohen Imidazolidinone als Gemische zweier Diastereoisomeren erhalten.

AAV 4. *Alkylierungen mit MeI.* Zu einer -78° kalten Lsg. von 10,5 mmol LDA in 32 ml THF wurde während ca. 5 min eine Lsg. von 5 mmol Imidazolidinon in 8 ml THF getropft. Nach 30 min Rühren bei -78° wurde die tiefrote Lsg. mit 5,5 mmol Elektrophil versetzt. Die Lsg. wurde über Nacht bei -78° gerührt. Nach Aufwärmen auf RT. innerhalb 1 h wurde die Lsg. in 150 ml Et_2O aufgenommen und mit 80 ml halbges. NH_4Cl -Lsg. extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO_4), eingedampft und i. HV. ($\text{RT.}/0,01$ Torr) getrocknet: 5,5-dialkyliertes Imidazolidinon.

AAV 5. *Aldol-Reaktion des Imidazolidinons 9 mit Aldehyden.* Zu einer -78° kalten Lsg. von 10,5 mmol LDA in 22 ml THF wurde während ca. 5 min eine Lsg. von 5 mmol Imidazolidinon in 8 ml THF getropft. Nach 30 min Rühren bei -78° wurde die tiefrote Lsg. mit 5,5 bis 17,5 mmol Aldehyd versetzt. Die Lsg. wurde 15 bis 30 min bei -78° weitergerührt und dann mit einer Lsg. von 17,5 mmol AcOH in Et_2O versetzt. Die Mischung wurde in 150 ml Et_2O aufgenommen und mit 80 ml halbges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO_4) eingedampft und i. HV. ($\text{RT.}/0,01$ Torr) getrocknet: 5,5-dialkyliertes Imidazolidinon.

AAV 6. *Hydrolyse der 5,5-dialkylierten Imidazolidinone.* Im geschlossenen Bombenrohr wurden 300 mg alkyliertes Imidazolidinon (in 1 ml MeOH gelöst) in 10 ml 6N HCl 4 h auf 180° erhitzt. Die Lsg. wurde mit 10 ml H_2O verdünnt und mit 10 ml CH_2Cl_2 gewaschen. Die H_2O -Phase wurde im Wasserstrahlpumpenvakuum eingedampft: Aminosäure-hydrochlorid.

AAV 7. Herstellung der zwitterionischen Form der Aminosäuren. Das erhaltene Aminosäure-hydrochlorid wurde in 2 ml H₂O gelöst und an einer Ionenaustauschersäule (\varnothing 1,5 cm, Höhe ca. 12 cm, Dowex 50 \times 8, p.a.) absorbiert. Nach dem Neutralwaschen des Harzes mit dest. H₂O wurde die freie Aminosäure mit 1,3*N* wässr. NH₃-Lsg. eluiert und die Lsg. eingedampft. Der Rückstand wurde in H₂O gelöst, eingedampft und ca. 5 h bei 50°/0,01 Torr im Kugelrohrföfen getrocknet.

(2*S*,5*S*)-1-Benzoyl-5-{4'-[(benzyloxycarbonyl)amino]butyl}-2-(tert-butyl)-3-methyl-4-imidazolidinon (**9**). Aus 24,8 g (83,96 mmol) des durch beschriebene Methoden [21] erhaltenen (S)-N⁶-Z-Lysin-methylester-hydrochlorids (**3**) wurden nach *AAV 1* 20,75 g Amid **5** erhalten. Nach *AAV 2* wurden aus 20,1 g **5** 24,2 g Imin **7** gebildet, welches nach *AAV 3* 28,06 g ein Diastereoisomerengemisch (80% ds (*a*)) lieferte. FC (Et₂O) ergab 14,63 g (39%) diastereoisomerenreines **9** und 0,58 g (1,3%) des *cis*-Isomeren als weisse Schäume sowie 3,67 g (9,2%) Mischfraktionen. Schmp. 117,6–118,2. $[\alpha]_D^{25} = +66,6^\circ$ (*c* = 1, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3450_w, 3000_w, 2965_m, 2940_w, 1705_s, 1640_s, 1505_m, 1405_m, 1395_m, 1380_s, 1365_m, 1260_m. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,61–7,26 (*m*, 10 arom. H); 5,62 (br. *s*, H–C(2)); 5,07 (*s*, CH₂OCO); 4,71 (br., NH); 4,33 (*d*, *J* = 3, H–C(5)); 3,05 (*s*, CH₃N); 3,01–2,92 (*m*, 2 H–C(4')); 1,70–0,84 (*m*, 3 CH₂); 1,05 (*s*, (CH₃)₃C). NOE-Messung: Einstrahlung bei 1,05 (*t*-Bu) → Intensitätssteigerung 4,33 (H–C(5)). MS: 411 (17), 302 (25), 197 (13), 108 (10), 106 (13), 105 (100), 91 (27), 79 (14), 77 (44), 28 (14), 17,5 (13). Anal. ber. für C₂₇H₃₅N₃O₄ (465,59): C 69,65, H 7,57, N 9,02; gef.: C 69,65, H 7,65, N 8,89.

(2*S*,5*S*)-1-Benzoyl-5-{4'-[(benzyloxycarbonyl)amino]propyl}-2-(tert-butyl)-3-methyl-4-imidazolidinon (**10**). Aus 24,6 g (77 mmol) (S)-N⁵-Z-Ornithin-methylester-hydrochlorid (**4**) [21] [22] wurden nach *AAV 1* 13,9 g Amid **6** erhalten. Nach *AAV 2* wurden aus 12 g **4** 15,2 g Imin **8** gebildet, welches nach *AAV 3* 20,73 g Rohprodukt (75% ds (*a*)) lieferte. FC (Et₂O) ergab ein Diastereoisomerengemisch (80% ds (*a*)). Eine Umkristallisation aus Et₂O/CH₂Cl₂/Pentan lieferte 6,82 g (23%) reines **10** als farblose Kristalle. Schmp. 149,6–150,6°. $[\alpha]_D^{25} = +60,6^\circ$ (*c* = 1, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3450_w, 3000_w, 2960_m, 2940_w, 1710_s, 1640_m, 1600_w, 1580_w, 1510_m, 1475_w, 1450_m, 1410_m, 1375_m, 1365_m. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,61–7,25 (*m*, 10 arom. H); 5,62 (*s*, H–C(2)); 5,04 (*s*, CH₂OCO); 4,51 (br., NH); 4,34 (*s*, H–C(5)); 3,06 (*s*, CH₃N); 2,96–2,76 (*m*, 2 H–C(3')); 1,76–0,98 (*m*, 2 CH₂); 1,05 (*s*, (CH₃)₃C). NOE-Messung: Einstrahlung bei 1,05 (*t*-Bu) → Intensitätssteigerung bei 4,34 (H–C(5)). MS: 436 (0,3), 395 (15), 394 (61, *M*⁺ – 57), 287 (29), 286 (98), 272 (12), 182 (21), 108 (49), 107 (35), 106 (48), 105 (100), 91 (45), 79 (45), 77 (54). Anal. ber. für C₂₆H₃₃N₃O₄ (451,57): C 69,16, H 7,37, N 9,31; gef.: C 68,83, H 7,37, N 9,24.

(2*S*,5*R*)-1-Benzoyl-5-{4'-[(benzyloxycarbonyl)amino]butyl}-2-(tert-butyl)-3,5-dimethyl-4-imidazolidinon (**11a**). Nach *AAV 4* wurden aus 1,976 g (4,24 mmol) **9** und 0,29 ml (4,66 mmol) MeI nach FC (Et₂O) 1,2 g (59,4%; 93% ds (*a*)) **11a** als weisser Schaum erhalten, welches mit ca. 10% dimethyliertem Produkt verunreinigt war. Schmp. 44–46°. $[\alpha]_D^{25} = -45,9^\circ$ (*c* = 1, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3450_w, 3000_m, 2970_m, 1700_s, 1640_s, 1515_m, 1455_m, 1400_m, 1365_m, 1360_m, 1340_m, 1260_m. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,49–7,25 (*m*, 10 arom. H); 5,69 (*s*, H–C(2)); 5,09 (*s*, CH₂OCO); 4,77 (br., NH); 3,18–2,89 (*m*, 2 H–C(4')); 3,04 (*s*, CH₃N); 1,84–0,8 (*m*, 3 CH₂); 1,09 (*s*, (CH₃)₃C, CH₃–C(5)). MS: 422 (20, *M*⁺ – 57), 314 (25), 300 (11), 210 (24), 106 (14), 105 (100), 91 (46), 77 (32). Anal. ber. für C₂₈H₃₇N₃O₄ (479, 62): C 70,12, H 7,77, N 8,76; gef.: C 69,64, H 7,72, N 8,61.

(2*S*,5*S*)-1-Benzoyl-5-benzyl-5-{4'-[(benzyloxycarbonyl)amino]butyl}-2-(tert-butyl)-3-methyl-4-imidazolidinon (**11b**). Zu einer –78° kalten Lsg. von 3,15 mmol LDA in 12 ml THF wurde eine Lsg. von 678,5 mg (1,45 mmol) **9** in 8 ml THF getropft. Die dunkelrote Lsg. wurde nach 30 min mit 0,18 ml (1,52 mmol) PhCH₂Br versetzt. Während 1 h wurde die Lsg. bei –78° gerührt und nach Entfernen des Trockeneises aus dem Kühlbad während ca. 11 h auf 10° aufwärmen gelassen. Die hellgelbe Lsg. wurde in 150 ml Et₂O aufgenommen und mit 80 ml halbgelbes NH₄Cl-Lsg. ausgeschüttelt. Die H₂O-Phase wurde mit 50 ml Et₂O gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. FC (Et₂O/Pentan 3:1) ergab 419 mg (51,8%; 85% ds (*a*)) **11b** als weisser Schaum. Schmp. 63–65°. $[\alpha]_D^{25} = +3,5^\circ$ (*c* = 1, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3450_w, 3000_m, 2960_m, 2940_m, 2870_w, 1700_s, 1635_m, 1515_m, 1495_m, 1480_w, 1455_m, 1445_m, 1410_m, 1400_w, 1380_m, 1370_m. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 2 Rotamere): 7,61–6,59 (*m*, 15 arom. H); 5,11 (br. *s*, H–C(2)); 5,2–4,8 (br., NH); 5,01/4,83 (*s*, CH₂OCO); 3,78, 3,42/2,73–2,58 (*AB*, *J*_{AB} = 12, PhCH₂); 3,30–3,20 (*m*, 2 H–C(4')); 2,96/2,53 (*s*, CH₃N); 2,16–1,30 (*m*, 3 CH₂); 0,99/0,69 (*s*, (CH₃)₃C). MS: 391 (6), 390 (22), 377 (7), 376 (29), 287 (8), 286 (43), 252 (6), 106 (13), 105 (100), 91 (48), 77 (20), 42 (5).

(2*S*,5*R*)-1-Benzoyl-5-{3'-[(benzyloxycarbonyl)amino]propyl}-2-(tert-butyl)-3,5-dimethyl-4-imidazolidinon (**12**). Nach *AAV 4* wurden aus 2,2 g (4,89 mmol) **10** und 0,33 ml (5,37 mmol) MeI nach FC (Et₂O/Pentan 4:1) 772 mg (34%; 90% ds (*a*)) **12** erhalten, welches mit ca. 10% dimethyliertem Produkt verunreinigt war. Von diesem Gemisch wurden 378,9 mg auf 4 präp. DC-Platten aufgetragen. Nach 3 sukzessiven Entwicklungen in AcOEt/CH₂Cl₂ 1:4 wurden 156,8 mg reines **9b** als weisser Schaum isoliert. Schmp. 64–66°. $[\alpha]_D^{25} = -53,6^\circ$ (*c* = 0,9, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3450_w, 3005_w, 2970_w, 2870_w, 1700_s, 1640_m, 1515_m, 1505_m, 1400_m. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,47–7,25 (*m*, 10 arom. H); 5,69 (*s*, H–C(2)); 5,10 (*s*, CH₂OCO); 4,69 (br., NH); 3,2–3,1 (*m*, 2 H–C(3')), 3,04 (*s*,

CH₃N); 1,87–0,8 (*m*, 2 CH₂); 1,08 (br. *s*, CH₃–C(5), (CH₃)₃C). MS: 409 (6), 408 (25, *M*⁺ – 57), 286 (15), 197 (5), 196 (42), 106 (8), 105 (100), 91 (37), 77 (13).

(*R*)-2-Methyllysin (**13a**). Nach *AAV* 6 und *AAV* 7 wurden aus 249 mg (0,51 mmol) **11a**¹³) 55,1 mg (66,3%) **13a** erhalten. Schmp. 134–137° (Zers.). [α]_D = –8,42° (*c* = 0,8, 4*N* HCl). IR (KBr): 3640–2300*s* (br.), 2200–1900*w* (br.), 1740–1500*s* (br.), 1460*s*, 1400*s*, 1370*s*, 1315*s*. ¹H-NMR (D₂O, 90 MHz): 3,1–2,8 (*m*, 2 H–C(6)); 1,9–1,2 (*m*, 3 CH₂); 1,39 (*s*, CH₃). MS: 100 (44), 99 (81), 98 (53), 89 (40), 88 (27), 86 (29), 73 (28), 71 (35), 70 (35), 58 (40), 57 (65), 56 (57), 45 (51), 44 (85), 43 (57), 42 (69), 32 (30), 31 (99), 30 (100), 27 (40).

(*S*)-2-Benzyllysin (**13b**). Nach *AAV* 6 und *AAV* 7 wurden aus 203,3 mg (0,36 mmol) **11b** 71,8 mg (83%) **13b** erhalten. Schmp. 198–200° (Zers.). [α]_D = –13,42° (*c* = 0,7, 4*N* HCl). IR (KBr): 3420*s* (br.), 3360*m*, 3100–2600*s* (br.), 2550*m* (br.), 2200*w* (br.), 1580*s* (br.), 1495*s*, 1455*m*, 1440*s*, 1395*s*, 1315*s*, 1280*m*, 1250*w*. ¹H-NMR (D₂O, 90 MHz): 7,45–7,16 (*m*, 5 arom. H); 3,3–2,7 (*m*, 2 H–C(6), PhCH₂); 2,1–1,14 (*m*, 3 CH₂). MS: 174 (11), 145 (13), 128 (49), 91 (44), 84 (100), 82 (36), 65 (12), 56 (60), 55 (13), 42 (28), 41 (16), 30 (54), 28 (13).

(*R*)-2-Methylornithin (**14**). Aus 87,2 mg (0,18 mmol) **12** wurde nach *AAV* 6 und *AAV* 7 **14** in quantitativer Ausbeute erhalten. Schmp. 197–199° (Zers.). [α]_D = –10,21° (*c* = 0,7, 4*N* HCl) ([166]: [α]_D = +8,4° für das (*R*)-Enantiomere). IR (KBr): 3400*m* (br.), 3200–2400*s* (br.), 2100*w* (br.), 1700–1500*s* (br.), 1410*m*, 1400*s*, 1370*s*, 1325*m*. ¹H-NMR (D₂O, 90 MHz): 3,1–2,8 (*m*, 2 H–C(5)); 1,9–1,2 (*m*, 2 CH₂); 1,37 (*s*, CH₃). MS: 85 (27), 84 (45), 83 (58), 71 (24), 70 (100), 57 (79), 44 (26), 43 (29), 42 (53), 41 (16), 30 (36), 28 (18).

(2*S*,5*S*)-1-Benzoyl-5-{4'-[(benzyloxycarbonyl)amino]butyl}-2-(tert-butyl)-5-(1''-hydroxybenzyl)-3-methyl-4-imidazolidinon (**15a**). Nach *AAV* 5 und einer Reaktionszeit von 30 min wurden aus 518,9 mg (1,11 mmol) **9** und 0,12 ml (1,22 mmol) Benzaldehyd nach FC (Et₂O) 266 mg (46%, > 80% *ds* (*a*)) diastereoisomerenreines **15a** als farblose Kristalle erhalten. Schmp. 74–76°. [α]_D = +5,4° (*c* = 0,9, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3520*w*, 3080*w*, 3040*w*, 2950*w*, 1740*s*, 1705*s*, 1670*m*, 1540*m*, 1440*m*, 1435*m*, 1415*m*, 1400*s*. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,62–6,54 (*m*, 15 arom. H); 5,78 (*d*, *J* = 10, H–C(1'')); 5,38 (*d*, *J* = 10, OH); 5,11 (*s*, CH₂OCO); 4,94 (br., NH); 4,84 (*s*, H–C(2)); 3,34–3,26 (*m*, 2 H–C(4')); 2,99 (*s*, CH₃N); 2,61–2,36 (*m*, CH₂); 2,12–1,5 (*m*, 2 CH₂); 0,68 (*s*, (CH₃)₃C). MS: 407 (12), 299 (28), 284 (16), 283 (45), 252 (16), 251 (100), 195 (52), 186 (14), 184 (11), 166 (31), 122 (24), 110 (33), 107 (30), 106 (28), 105 (49), 104 (99), 90 (70), 78 (40), 77 (16), 76 (98), 56 (16), 50 (28), 49 (14), 41 (34), 40 (12). Anal. ber. für C₃₄H₄₁N₃O₅ (571,72): C 71,42, H 7,22, N 7,34; gef.: C 71,29, H 7,25, N 7,33.

(2*R*,5*S*)-5-[1''-(Benzoyloxy)benzyl]-5-{4'-[(benzyloxycarbonyl)amino]butyl}-2-(tert-butyl)-3-methyl-4-imidazolidinon (**16a**). Nach *AAV* 5 und einer Reaktionszeit von 15 min wurden 1,88 g (4,05 mmol) **9** mit 0,9 ml (8,91 mmol) Benzaldehyd versetzt. Nach der Aufarbeitung wurde das Produkt 12 h bei RT. stehengelassen. Nach FC (Et₂O/Pentan 4:1) und Umkristallisation (Et₂O/Pentan) wurden 1,45 g (62%; > 80% *ds* (*a*)) **16a** als farblose Kristalle isoliert. Schmp. 153,6–154,8°. [α]_D = +20,6° (*c* = 0,95, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3450*w*, 3000*m*, 2960*m*, 2860*m*, 1720*s*, 1700*s*, 1685*s*, 1510*s*, 1450*m*, 1395*m*, 1315*m*, 1265*s*. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,06–7,25 (*m*, 15 arom. H); 5,93 (*s*, H–C(1'')); 5,06 (*s*, CH₂OCO); 4,8 (br., NHCOO); 3,72 (*s*, H–C(2)); 3,16–3,10 (*m*, 2 H–C(4')); 2,74 (*s*, CH₃N); 1,86–0,81 (*m*, 3 CH₂, NH); 0,94 (*s*, (CH₃)₃C). MS: 514 (5, *M*⁺ – 57), 361 (15), 360 (66), 252 (56), 196 (12), 111 (14), 105 (42), 91 (100), 77 (21), 42 (13). Anal. ber. für C₃₄H₄₁N₃O₅ (571,72): C 71,43, H 7,23, N 7,35; gef.: C 70,78, H 7,22, N 7,56.

(2*S*,5*S*)-1-Benzoyl-5-{4'-[(benzyloxycarbonyl)amino]butyl}-2-(tert-butyl)-5-(1''-hydroxyethyl)-3-methyl-4-imidazolidinon (**15b**). Nach *AAV* 5 und einer Reaktionszeit von 15 min wurden aus 1,23 g (2,65 mmol) **9** und 0,45 ml (7,95 mmol) Acetaldehyd nach FC (Et₂O/Pentan 10:1) 687,4 mg (51%; 85% *ds* (*a*)) **15b** erhalten. Schmp. 71–72°. [α]_D = –42,3° (*c* = 0,95, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3450*w*, 3000*w*, 2970*m*, 2940*w*, 1715*s*, 1680*s*, 1640*s*, 1510*s*, 1445*w*, 1400*m*, 1345*m*, 1320*m*, 1310*m*. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,48–7,25 (*m*, 10 arom. H); 5,58 (*s*, H–C(2)); 5,09 (*s*, CH₂OCO); 4,8 (br., NH); 3,56 (*d*, *J* = 11, OH); 3,41–3,36 (*m*, H–C(1'')); 3,24–3,18 (*m*, 2 H–C(4')); 3,08 (*s*, CH₃N); 2,38–1,0 (*m*, 3 CH₂); 1,10 (*s*, (CH₃)₃C); 0,97 (*d*, *J* = 6, CH₃–C(1'')). MS: 360 (11), 252 (7), 196 (10), 106 (10), 105 (100), 91 (61), 77 (32), 73 (7), 45 (15), 43 (23). Anal. ber. für C₂₉H₃₉N₃O₅ (509, 65): C 68,34, H 7,71, N 8,24; gef.: C 68,01, H 7,76, N 8,20.

(2*R*,5*S*)-5-[1''-(Benzoyloxy)ethyl]-5-{4'-[(benzyloxycarbonyl)amino]butyl}-2-(tert-butyl)-3-methyl-4-imidazolidinon (**16b**). Nach *AAV* 5 und einer Reaktionszeit von 15 min wurden aus 2,33 g (5 mmol) **9** und 1 ml (17,5 mmol) Acetaldehyd nach FC (Et₂O/Pentan 4:1) 1,21 g (47,4%) **16b** und 658 mg (26%) **15b**, beide als weisse Schäume erhalten (85% *ds* (*a*)). Durch 1 h Rühren in verdünnter HCl/MeOH-Lsg. bei RT. wurde **15b** in **16b** überführt. Schmp. 42–43,6°. [α]_D = –27,5° (*c* = 1,1, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3450*w*, 3000*w*, 2960*m*, 2870*w*, 1715*s*, 1700*s*, 1685*s*, 1525*m*, 1515*m*, 1505*m*, 1450*m*, 1400*m*, 1270*s*. ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): 8,00–7,23 (*m*, 10 arom. H); 5,23 (*q*, *J* = 6, H–C(1'')); 5,06 (*s*, CH₂OCO); 4,8 (br. NHCOO); 4,25 (*s*, H–C(2)); 3,3–3,06 (*m*, 2 H–C(4'));

¹³) Ein Gemisch von **11a** und dimethyliertem Produkt wurde eingesetzt.

2,83 (s, CH₃N); 1,93–0,9 (m, 3 CH₂, NH); 1,34 (d, J = 6, CH₃-C(1'')); 0,9 (s, (CH₃)₃C). MS: 453 (19), 452 (65, M⁺ - 57), 360 (20), 344 (42), 253 (12), 252 (76), 222 (39), 196 (23), 179 (10), 111 (12), 108 (19), 107 (12), 105 (53), 91 (100), 79 (15), 77 (19), 42 (17). Anal. ber. für C₂₉H₃₉N₃O₅ (509,65): C 68,35, H 7,71, N 8,24; gef.: C 68,35, H 7,91, N 8,02.

(2S,4S)- und (2R,4S)-3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-4-{4'-[(tert-butyloxycarbonyl)amino]butyl}-5-oxazolidinon (**18a** bzw. **18b**). Aus (S)-Lysin wurde nach [23a] beschrieben, der N⁶-Boc-Lysin/Kupfer-Komplex hergestellt und daraus nach [23b] (S)-N⁶-Boc-Lysin (**17**) freigesetzt. Zu einer Suspension von 14,76 g (60 mmol) **17** in 20 ml EtOH wurden tropfenweise 60 ml 1N NaOH-Lsg. bei RT. getropft. Nach 30 min Rühren wurde die Lsg. eingedampft und über Nacht i. HV. getrocknet. Die so erhaltenen 13,5 g Na-Salz wurden mit 100 ml Pentan und 10,4 ml (90 mmol) Pivalaldehyd (*Fluka, pract.*) versetzt und 60 h unter dem Wasserabscheider gekocht. Nach Abdampfen des Lsgm. und Trocknen i. HV. wurden 16,5 g Imin **20** erhalten. Dieses wurde mit 120 ml CH₂Cl₂ und 10,75 ml (90 mmol) Benzoylchlorid vermischt und 16 h bei RT. gerührt. Dieses Gemisch wurde mit ca. 1,5 l CH₂Cl₂ verdünnt, 2mal mit halbges. NaHCO₃-Lsg. und 2mal mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Das so erhaltene gelbe, dickflüssige Öl (76% ds (a)) wurde mittels FC (Et₂O/Pentan 1:2) gereinigt: 2,5 g (10%) **18a** (weisser Schaum), 352 mg (1,4%) **18b** (kristallin) und 4,47 g (17,8%) Mischfraktionen.

18a: Schmp. 79–80,8°. [α]_D²⁰ = +30,2° (c = 1, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3450w, 3000w, 2980m, 2940m, 2870w, 1785s, 1710s, 1665s, 1510m, 1505s, 1365s. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,53–7,26 (m, 5 arom. H); 6,05 (s, H-C(2)); 4,43 (br., NH); 3,88 (dd, J = 9, H-C(4)); 3,1–2,83 (m, 2 H-C(4')); 1,98–0,86 (m, 3 CH₂); 1,45 (s, (CH₃)₃CO); 1,03 (s, (CH₃)₃C-C(2)). NOE-Messungen: Einstrahlung bei 1,03 (t-Bu) → Intensitätssteigerung bei 3,88 (H-C(4)) und 2,0–1,0 (CH₂). Einstrahlung bei 6,16 (H-C(2)) → eine Intensitätssteigerung bei 3,88 (H-C(4)). MS: 403 (0,2), 305 (14), 183 (93), 128 (15), 106 (12), 105 (100), 84 (11), 57 (24). Anal. ber. für C₂₃H₃₄N₂O₅ (418,53): C 66,00, H 8,19, N 6,69; gef.: C 66,01, H 8,43, N 6,79.

18b: Schmp. 123–124,2°. [α]_D²⁰ = +77,4° (c = 0,95, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3450w, 3030w, 3000w, 2970m, 2940m, 2870w, 1790s, 1710s, 1650s, 1510s, 1505s, 1480m, 1450m, 1390m, 1365s, 1335m. ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): 7,65–7,36 (m, 5 arom. H); 6,16 (s, H-C(2)); 4,46–4,33 (m, NH, H-C(4)); 3,05–2,76 (m, 2 H-C(4')); 1,76–0,88 (m, 3 CH₂); 1,43 (s, (CH₃)₃CO); 1,05 (s, (CH₃)₃C-C(2)). NOE-Messungen: Einstrahlung bei 1,05 (t-Bu) → eine Intensitätssteigerung bei 4,46 (H-C(4)). MS: 403 (1), 305 (16), 183 (35), 122 (20), 105 (62), 86 (12), 84 (19), 77 (20), 71 (13), 59 (11), 57 (100), 56 (11), 43 (11), 41 (31), 29 (15). Anal. ber. für C₂₃H₃₄N₂O₅ (418,53): C 66,00, H 8,19, N 6,69; gef.: C 65,77, H 8,33, N 6,42.

(2S,4S)-3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-4-{4'-[(tert-butyloxycarbonyl)amino]butyl}-4-methyl-5-oxazolidinon (**21**). Nach AAV 7 wurden aus 1,33 g (3,18 mmol) **18a** und 0,21 ml (3,5 mmol) MeI nach FC (Et₂O/Pentan 1:4) 772,5 mg (57%, > 95% ds (a)) **21** erhalten. Schmp. 44,6–46°. [α]_D²⁰ = +43,1° (c = 0,95, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3450w, 3000w, 2980m, 2940m, 2870w, 1785s, 1710s, 1655m, 1505m, 1480w, 1455w, 1445w, 1365m. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,52–7,26 (m, 5 arom. H); 6,10 (s, H-C(2)); 4,5 (br., NH); 3,11–3,06 (m, 2 H-C(4')); 1,98–1,2 (m, 3 CH₂); 1,44 (s, (CH₃)₃CO); 1,32 (s, CH₃-C(4)); 1,01 (s, (CH₃)₃C). NOE-Messungen: Einstrahlung bei 1,01 (t-Bu) → eine Intensitätssteigerung bei 6,10 (H-C(2)). MS: 417 (0,2), 319 (20), 198 (13), 197 (99), 169 (11), 142 (25), 123 (13), 106 (24), 105 (100), 77 (48), 57 (51), 41 (20), 29 (11), 28 (13). Anal. ber. für C₂₄H₃₆N₂O₅ (432,56): C 66,64, H 8,39, N 6,48; gef.: C 66,59, H 8,74, N 6,23.

(S)-2-Methyllysin (**22**). Eine Suspension von 279,3 mg (0,64 mmol) **21** in 20 ml 6N HCl wurde 3 h unter Rückfluss gekocht. Dann wurde die Lsg. mit 10 ml H₂O verdünnt und mit 10 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Lsgm. wurde der Rückstand nach AAV 7 in **22** überführt, welches nach 1 Tag Trocknen i. HV. in quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Schmp. 123–125° (Zers.). [α]_D²⁰ = +9,08° (c = 0,98, 4N HCl). IR (KBr): 3420s (br.), 3100–2500s (br.), 2120w (br.), 1700–1500s (br.), 1460m, 1435w, 1400s, 1370m, 1320m. ¹H-NMR (D₂O, 90 MHz): 3,04–2,77 (m, 2 H-C(6)); 2,83–3,56 (m, 3 CH₂); 1,29 (s, CH₃). MS: 117 (27), 116 (22), 101 (21), 100 (66), 99 (100), 98 (56), 90 (34), 89 (40), 87 (24), 71 (27), 70 (21), 58 (30), 57 (42), 56 (34), 44 (24), 43 (28), 42 (32), 32 (22), 31 (57), 30 (43).

Tryptophan. - AAV 8. Alkylierung verschiedener Heterocyclen mit **26**. Zu einer -78° kalten Lsg. von 3,3 mmol LDA in 10 ml THF wurde während ca. 5 min eine Lsg. von 3 mmol Heterocyclen in 17 ml THF getropft. Nach 40 min Rühren bei -78° wurde eine Lsg. von 3,3–3,6 mmol **26** in 8 ml THF zugegeben. Die dunkle Lsg. wurde 36–42 h bei -78° gerührt. Dann wurde das Kühlbad entfernt, die Lsg. noch 30 min gerührt, in 150 ml Et₂O aufgenommen und mit 80 ml halbges. NH₄Cl-Lsg. und 80 ml H₂O ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄) eingedampft und i. HV. (RT./0,05 Torr) getrocknet.

(2S,5S)-1-Benzoyl-2-(tert-butyl)-5-{[1-(tert-butyloxycarbonyl)-1H-indol-3-yl]methyl}-3-methyl-4-imidazolidinon (**29a**). Nach AAV 8 wurde nach 42 h Rühren aus 781 mg (3 mmol) **27a** und 1,1 g (3,6 mmol) **26** nach FC (Et₂O/Pentan 2:1) 1 g (69%, > 90% ds (b)) **29a** als Schaum erhalten. Schmp. 106–107°. [α]_D²⁰ = +93° (c = 0,96,

CHCl_3). IR (CHCl_3): 3000 m , 2980 m , 2930 w , 2900 w , 2870 w , 1730 s , 1710 s , 1640 m , 1635 m , 1570 w , 1480 m , 1450 s , 1410 m , 1380 s , 1370 s , 1340 m , 1325 m , 1310 m , 1270 s , 1260 s . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8,07–8,04 (m , 1 arom. H); 7,49–7,06 (m , 9 arom. H); 5,5 (br., H–C(2)); 4,67 (d , $J = 6$, H–C(5)); 3,26–3,19 (m , H–C(1')); 2,98 (s , CH_3N); 2,8–2,5 (br., H–C(1')); 1,63 (s , $(\text{CH}_3)_3\text{C–OCO}$); 1,00 (br. s , $(\text{CH}_3)_3\text{C–C(2)}$). MS: 490 (1,8, $M^+ + 1$), 489 (5,5, M^+), 432 (29), 376 (25), 203 (19), 130 (25), 105 (100), 77 (15), 57 (29), 43 (19), 41 (11). Anal. ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ (489,62): C 61,14, H 7,19, N 8,54; gef.: C 0,97, H 7,19, N 8,54.

(2R,5R)-1-Benzoyl-2-(tert-butyl)-5-[[1-(tert-butylloxycarbonyl)-1H-indol-3-yl]methyl]-3,5-dimethyl-4-imidazolidinon (**29b**). Zu einer -78° kalten Lsg. von 825 mg (3 mmol) **27b** in 10 ml THF wurde über einen Teflon-Schlauch eine -78° kalte Lsg. von 3,3 mmol LDA in 10 ml THF getropft. Nach 30 min wurden 1,1 g (3,6 mmol) **26** in 8 ml THF zugegeben und 41 h bei -78° gerührt. Die kalte Lsg. wurde dann in 130 ml Et_2O aufgenommen und mit 80 ml halbgas. NH_4Cl -Lsg. und 80 ml H_2O gewaschen. Die H_2O -Phase wurde nochmals mit 50 ml Et_2O ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO_4) eingedampft und i. HV. getrocknet. Nach FC (Et_2O /Pentan 1:2) wurden 953 mg (63%, > 95% ds (α)) **29b** als Schaum isoliert. Schmp. 167–168°. $[\alpha]_D = -68,14^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3450 w (br.), 2980 m , 2940 m , 2880 w , 1735 s , 1700 s , 1635 s , 1580 w , 1480 m , 1455 s , 1415 m , 1405 m , 1375 s , 1310 m , 1305 m . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 2 Rotamere): 8,18–8,05 (m , 1 arom. H); 7,61–6,71 (m , 9 arom. H); 5,72/4,85 (s , H–C(2)); 3,93, 3,37/3,06, 2,37 (AB , $J_{AB} = 14$, CH_2); 3,00/2,81 (s , NCH_3); 1,96/1,74 (s , $\text{CH}_3\text{–C(5)}$); 1,69/1,43 (s , $(\text{CH}_3)_3\text{C–OCO}$); 1,12/0,67 (s , $(\text{CH}_3)_3\text{C–C(2)}$). NOE-Messungen: Einstrahlung bei 0,67 (t -Bu) \rightarrow eine Intensitätssteigerung bei 1,96 ($\text{CH}_3\text{–C(5)}$). MS: 504 (0,7, $M^+ + 1$), 503 (2,2, M^+), 446 (29, $M^+ - 57$), 390 (16), 274 (14), 273 (75), 217 (31), 130 (26), 106 (32), 105 (100), 57 (25), 41 (11). Anal. ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$ (503,64): C 71,54, H 7,40, N 8,34; gef.: C 71,54, H 7,61, N 8,25.

rac-u-3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-4-[[1-(tert-butylloxycarbonyl)-1H-indol-3-yl]methyl]-5-oxazolidinon (**rac-30a**). Zu einer -78° kalten Lsg. von 3,3 mmol LDEA in 10 ml THF wurde während ca. 5 min eine Lsg. von 742 mg (3 mmol) **rac-28a** in 17 ml THF getropft. Nach 40 min wurden 1,4 g (4,5 mmol) **26** in 10 ml THF dem orangen Enolat zugegeben. Die Lsg. wurde 1 h bei -78° weitergerührt, und dann, nach Entfernen des Trockeneises aus dem Kühlbad, langsam (ca. 12 h) auf RT. aufwärmen gelassen. Dann wurde in 100 ml Et_2O aufgenommen und mit 80 ml halbgas. NH_4Cl -Lsg. gewaschen. Die H_2O -Phase wurde nochmals mit 100 ml Et_2O ausgeschüttelt und die vereinigten org. Phasen mit 80 ml H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Nach FC (Et_2O /Pentan 1:2) wurden 491 mg (34%, > 95% ds (α)) **rac-30a** erhalten. Schmp. 173–174°. IR (CHCl_3): 2960 m , 2870 w , 1790 s , 1725 s , 1650 m , 1600 w , 1580 w , 1475 m , 1450 s , 1370 s , 1340 m , 1310 m , 1270 m , 1250 m . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): 8,16–8,00 (m , 1 arom. H); 7,53–7,06 (m , 9 arom. H); 5,93 (br. s , H–C(2)); 4,77 (br. t , $J = 4,5$, H–C(4)); 3,26–3,1 (m , CH_2); 1,63 (s , $(\text{CH}_3)_3\text{C–OCO}$); 0,95 (s , $(\text{CH}_3)_3\text{C–C(2)}$).

(2R,5S)-3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-4-[[1-(tert-butylloxycarbonyl)-1H-indol-3-yl]methyl]-4-methyl-5-oxazolidinon (**30b**). Zu einer -78° kalten Lsg. von 1,06 g (4,08 mmol) **28b** und 5 ml HMPT in 10 ml THF wurde eine -78° kalte Lsg. von 4,48 mmol LDA in 10 ml THF getropft. Nach 40 min wurde eine Lsg. von 1,39 g (4,48 mmol) **26** in 5 ml THF zugegeben. Die resultierende, dunkle Lsg. wurde während 36 h bei -78° gerührt. Dann wurde das Kühlbad entfernt und nach 30 min Weiterrühren die Lsg. in 150 ml Et_2O aufgenommen und mit 80 ml halbgas. NH_4Cl -Lsg. ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Nach FC (Et_2O /Pentan 1:4) wurden 1,3 g (65%) diastereoisomerenreines **30b** als farbloser Schaum erhalten. Schmp. 127,6–129°. $[\alpha]_D = +91,3^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 2980 m , 1790 s , 1730 s , 1640 m , 1480 w , 1455 s , 1380 s , 1370 s , 1340 m , 1310 w , 1275 m , 1255 m . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO , $+99,9^\circ$, 300 MHz): 8,04 (d , $J = 8$, 1 arom. H); 7,52–7,10 (m , 9 arom. H); 5,84 (s , H–C(2)); 3,31–3,10 (m , CH_2); 1,80 (s , $\text{CH}_3\text{–C(4)}$); 1,58 (s , $(\text{CH}_3)_3\text{C–OCO}$); 0,79 (s , $(\text{CH}_3)_3\text{C–C(2)}$). MS: 491 (1,8, $M^+ + 1$), 490 (5,1, M^+), 230 (26), 174 (50), 131 (11), 130 (100), 105 (96), 77 (10), 57 (28). Anal. ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ (490,6): C 71,00, H 6,99, N 5,71; gef.: C 71,49, H 7,10, N 5,46.

Nach AAV 8 (ohne HMPT) wurden nach 36 h Rühren aus 290,8 mg (1,11 mmol) **28b** und 380 mg (1,22 mmol) **26** nach FC 172 mg (35%) **30b** erhalten.

(2R,5R)-3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-4-[[1-(tert-butylloxycarbonyl)-1H-indol-3-yl]methyl]-4-[2-(methylthio)ethyl]-5-oxazolidinon (**30c**). Zu einer -78° kalten Lsg. von 0,95 g (2,95 mmol) **28c** in 10 ml THF wurde eine -78° kalte Lsg. von 3,24 mmol LDA in 10 ml THF getropft. Nach 40 min wurde eine Lsg. von 1,09 g (3,54 mmol) **26** in 5 ml THF zugegeben. Die dunkle Lsg. wurde 36 h bei -78° gerührt und dann 5 h auf RT. aufwärmen gelassen. Das Gemisch wurde in 160 ml Et_2O aufgenommen und mit 80 ml halbgas. NH_4Cl -Lsg. ausgeschüttelt. Die H_2O -Phase wurde noch 2mal mit 80 ml Et_2O gewaschen und die vereinigten org. Phasen getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Nach FC (Et_2O /Pentan 1:5) wurden 198,6 mg (12,2%) **30c** als farbloser Schaum erhalten. Schmp. 91–92°. $[\alpha]_D = +18,45^\circ$ ($c = 0,95$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 2980 m , 2930 m , 2870 w , 1785 s , 1730 s , 1640 w , 1600 w , 1480 w , 1450 m , 1370 s , 1340 w , 1310 m , 1275 m . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): 8,23–8,11 (m , 1 arom. H); 7,56–6,76 (m , 9 arom. H); 5,56 (br., H–C(2)); 4,00–2,56 (m , 3 CH_2); 2,16 (s , CH_3S); 1,51 (s , $(\text{CH}_3)_3\text{C–OCO}$); 0,71 (s , $(\text{CH}_3)_3\text{C–C(2)}$). MS: 551

(0,8, $M^+ + 1$), 550 (2,1, M^+), 320 (7), 230 (13), 174 (29), 131 (11), 130 (100), 106 (7), 105 (87), 57 (21). Anal. ber. für $C_{31}H_{38}N_2O_2S$ (550,72): C 67,61, H 6,95, N 5,09; gef.: C 67,53, H 7,10, N 5,09.

(*S*)-*N*²-Benzoyl-2-methyltryptophan-methylester. Eine Lsg. von 518,2 mg (1,05 mmol) **30b** in 25 ml MeOH wurde mit 5,3 ml 1*N* MeONa in MeOH versetzt und 24 h bei RT. gerührt. Nach Abdampfen des Lsgm. wurde der Rückstand in 60 ml Et₂O aufgenommen und mit 20 ml H₂O ausgeschüttelt. Nach FC (Et₂O/Pentan 1:1 dann 2:1) wurden 208,3 mg (59%) **32** als Schaum erhalten. Schmp. 87–88,4°. [α]_D = +89,51° (*c* = 1, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3480*m*, 3410*w*, 3060*w*, 3000*m*, 2950*w*, 1735*s*, 1660*s*, 1600*w*, 1580*w*, 1515*s*, 1485*s*, 1450*s*, 1445*m*, 1420*w*, 1370*w*, 1340*m*, 1330*m*. ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): 8,16–6,83 (*m*, 10 arom. H); 3,9–3,36 (*m*, CH₂); 3,73 (*s*, COOCH₃); 1,85 (*s*, CH₃). MS: 337 (1,3, $M^+ + 1$), 336 (5, M^+), 215 (21), 131 (12), 130 (100), 105 (24), 77 (17).

(*S*)-2-Methyltryptophan (**31**). Eine Lsg. von 71 mg (0,21 mmol) (*S*)-*N*²-Benzoyl-2-methyltryptophan-methylester in 1 ml MeOH wurde mit 10 ml 6*N* HCl versetzt und über Nacht unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lsg. wurde in 10 ml H₂O aufgenommen und mit 10 ml Et₂O ausgeschüttelt. Die H₂O-Phase wurde in einem 1-l-Kolben bis auf ca. 2 ml eingengt. Diese Lsg. wurde an einer Ionentauschersäule (Ø 1,5 cm, Höhe ca. 8 cm, Dowex 50 × 8, *p. a.*) adsorbiert. Nach dem Neutralwaschen des Harzes mit dest. H₂O, wurde die freie Aminosäure mit 400 ml 1,3*N* NH₃-Lsg. eluiert. Die Lsg. wurde in einem grossen Kolben bis auf ca. 50 ml eingengt. Dann wurde eine Gefriertrocknung durchgeführt und es wurden 40 mg (87%) **31** isoliert. [α]_D = –10,6° (*c* = 0,9, H₂O). IR (KBr): 3500–2800*s* (br.), 2550*m*, 1620*s* (br.), 1490*m* (br.), 1460*s*, 1430*w*, 1395*s*, 1370*m*, 1360*s*, 1330*w*, 1280*w*. ¹H-NMR (D₂O, 90 MHz): 7,8–7,1 (*m*, 5 arom. H); 3,45, 3,16 (*AB*, J_{AB} = 30, CH₂); 1,6 (*s*, CH₃). MS: 218 (2, M^+), 131 (18), 130 (100), 103 (4), 77 (6), 42 (7).

Eine Probe von **31** wurde durch Behandeln mit Me₃SiCl in MeOH in den rechtsdrehenden Methylester umgewandelt, dessen Chiralitätssinn nach [15] [20] [26] (*S*) ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Seebach, R. Imwinkelried, Th. Weber, in 'Modern Synthetic Methods 1986', Ed. R. Scheffold, Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg–New York–Tokyo, 1986, S. 125.
- [2] R. Naef, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 135.
- [3] D. Seebach, A. Fadel, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1243.
- [4] D. Seebach, J. D. Aebi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2545.
- [5] D. Seebach, J. D. Aebi, M. Gander-Coquoz, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1194.
- [6] D. Seebach, J. D. Aebi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3311.
- [7] Th. Weber, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 155.
- [8] D. Seebach, Th. Weber, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3315; D. Seebach, Th. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1650.
- [9] Th. Weber, R. Aeschmann, Th. Maetzke, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *69*, 1365.
- [10] D. Seebach, J. D. Aebi, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1507.
- [11] a) P. S. Mamont, P. Böhlen, P. P. McCann, P. Bey, F. Schubert, Ch. Tardif, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1976**, *73*, 1626; b) P. Bey, C. Danzin, V. Van Dorsseleer, P. Mamont, M. Jung, Ch. Tardif, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 50.
- [12] P. Casara, K. Jund, P. Bey, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1891; P. Bey, J. B. Ducep, D. Shirlin, *ibid.* **1984**, *25*, 5657; P. Bey, J. P. Vevert, V. Van Dorsseleer, M. Kolb, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2732.
- [13] A. Kallis, P. P. McCann, P. Bey, *Biochemistry* **1981**, *20*, 3163.
- [14] H. Pösö, P. P. McCann, R. Tanskanen, P. Bey, A. Sjoerdsma, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, *125*, 205.
- [15] M. F. Brana, M. Garrido, M. L. López, A. M. Sanz, *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 829.
- [16] 'Amino Acids and Peptides', The Royal Society of Chemistry, Burlington House, GB-London W1V 0BN, 1987, Vol. 19.
- [17] P. Bey, B. Metcalf, M. J. Jung, J. Fozard, J. Koch-Weser, in 'Strategy in Drug Research', Ed. J. A. Keverling Buisman, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam–Oxford–New York, 1982, S. 89; M. J. Jung, in 'Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids', Ed. G. C. Barrett, Chapman and Hall, London–New York, 1985, S. 227; 'Enzyme-Activated Irreversible Inhibitors', Eds. N. Seiler, M. J. Jung und J. Koch-Weser, Elsevier, Amsterdam–New York–Oxford, 1978; M. J. Jung, J. Koch-Weser, in 'Molecular Basis of Drug Action', Eds. Th. P. Singer und R. Ondaza, Elsevier, North Holland, Amsterdam, 1981, S. 135.

- [18] D. Seebach, S. Roggo, J. Zimmermann, in 'Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformation', Workshop Conferences Hoechst/Vol. 17, Eds. W. Bartmann and K. B. Sharpless, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1987, S. 85–126.
- [19] D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313.
- [20] U. Schöllkopf, R. Lonsky, P. Lehr, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 413.
- [21] a) R. A. Boissonnas, St. Guttman, R. L. Huguenin, P.-A. Jaquenoud, E. Sandrin, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1867; b) M. Bergmann, L. Zervas, W. F. Ross, *J. Biol. Chem.* **1935**, *11*, 245.
- [22] R. L. M. Syngé, *Biochem. J.* **1948**, *99*; J. I. Harris, T. S. Work, *ibid.* **1950**, 582; A. M. Islam, A. M. El-Naggar, A. M. Abdel-Salam, *Egypt. J. Chem.* **1974**, *17*, 593.
- [23] D. Seebach, E. Juaristi, D. D. Miller, Ch. Schickli, Th. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 237.
- [24] a) J. W. Scott, D. Parker, D. R. Parrish, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 303; b) R. Schwyzer, W. Rittel, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 159; c) L. Moroder, A. Hallett, E. Wünsch, O. Keller, G. Wersin, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1976**, *357*, 1651.
- [25] T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 385; D. Seebach, R. Henning, T. Mukhopadhyay, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 1705.
- [26] G. M. Anantharamaiah, R. W. Roeske, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3335.