

Aminosäuren, 15. Mitt.<sup>1)</sup>:

# Synthese enantiomerenreiner DAVA-Derivate (5-Amino-4-hydroxypentansäuren) aus (S)-Glutaminsäure<sup>+</sup>

Claus Herdeis\*, Karen Lütsch und Dagmar Waibel

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, Am Hubland, D-97074 Würzburg

Eingegangen am 23. Januar 1993

Das aus (S)-Glutaminsäure zugängliche Hydroxymethylacton **1** wird als TBDPS-Ether **2** geschützt. Die Alkylierung des Lithiumenolats von **2** liefert die Lactone **3a,b** in hohem Diastereomerenüberschuß. Andererseits erhält man durch 1,4-Addition der Gilman-Cuprate an **10** und Abspaltung der Schutzgruppe die Alkohole **12a,b**. Die Umsetzung der Alkohole **4,12** über die Mesylate **5,13** und die Azide **6,14** liefert nach katalytischer Hydrierung in Anwesenheit von Boc<sub>2</sub>O die Boc-geschützten Amine **7,15**. Durch Behandlung mit methanolischer HCl erhält man die kristallinen Hydrochloride **8,16**, die durch Ringöffnung in die DAVA-Derivate ( $\delta$ -Aminovaleriansäurederivate) **9,17** umgewandelt werden.

## Amino Acids, XV<sup>1)</sup>: Synthesis of Enantiopure DAVA-Derivatives (5-Amino-4-hydroxypentanoic Acids) from (S)-Glutamic Acid

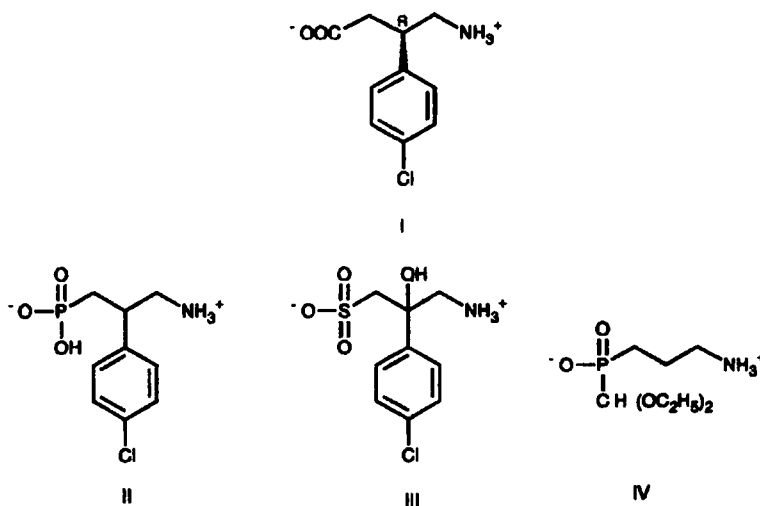
Starting from (S)-glutamic acid the readily available hydroxymethyl lactone **1** is protected as the TBDPS ether **2**. Alkylation of the lithium enolate of **2** provides the lactones **3a,b** with high diastereomeric excess. On the other hand 1,4 addition of Gilman cuprates to **10** furnishes the alcohols **12a,b** after deprotection. Transformation of **4,12** via the mesylates **5,13** and the azides **6,14** affords the Boc protected amines **7,15** after catalytic hydrogenation in the presence of Boc<sub>2</sub>O. After treatment of **7,15** with methanolic HCl the rings of the crystalline hydrochlorides **8,16** are opened to the DAVA-derivatives ( $\delta$ -aminovaleric acid derivatives) **9,17**.

$\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) ist ein inhibitorischer Neurotransmitter im Zentralnervensystem. Elektrophysiologische Untersuchungen und Rezeptorbindungsstudien führten zur Entdeckung der GABA Rezeptoren<sup>2)</sup>. Aus Resultaten von Bindungsstudien mit GABA-affinen Substanzen wird geschlossen, daß zwei Subtypen von Rezeptoren existieren: der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor, mit dem Prototyp Bicucullin als kompetitivem Antagonisten und der GABA<sub>B</sub>-Rezeptor (Bicucullin unempfindlich) mit (R)-(-)-Baclofen (**I**) als Agonist und mit den in den letzten Jahren entwickelten Substanzen Phaclofen (**II**)<sup>4)</sup>, 2-OH-Saclofen (**III**)<sup>5)</sup> und 3-Aminopropyl(diethoxymethyl)phosphinsäure (**IV**)<sup>6)</sup> als Antagonisten. Stereostruktur-Aktivitätsstudien belegen, daß GABA<sub>A</sub>- und GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren Substanzen mit zum Teil hoher Stereoselektivität binden<sup>3)</sup>.

Im Gegensatz zu der Fülle an Untersuchungen, die die Aktivität von Agonisten und Antagonisten am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor betreffen, sind Studien

zu Antagonisten am GABA<sub>B</sub>-Rezeptor (**II, III, IV**) erst in den letzten Jahren bekannt geworden. Untersuchungen zur Aktivität der GABA-homologen  $\delta$ -Aminovaleriansäure (DAVA) am GABA<sub>B</sub>-Rezeptor stammen aus den achtziger Jahren<sup>7)</sup>. DAVA zeigt hierbei eine schwache nichtselektive antagonistische Aktivität. Die Einführung eines OH-Substituenten in 2-Position des Saclofens zum 2-OH-Saclofen (**III**), bewirkt eine bemerkenswerte Steigerung der antagonistischen Potenz<sup>5)</sup>. Starke GABA<sub>B</sub> Antagonisten besitzen, mit Ausnahme von **IV**, die Grundstruktur des Baclofens (**I**) und leiten sich davon durch bioisosteren Ersatz der Carboxylatfunktion durch eine Phosphon- bzw. Sulfonsäuregruppierung ab.

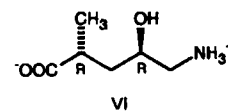
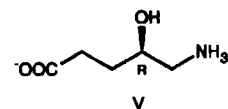
Vor einiger Zeit synthetisierten wir für Bindungsstudien am GABA<sub>B</sub>-Rezeptor (R)- bzw. (S)-4-OH-DAVA (5-Amino-4-hydroxypentansäure)<sup>8)</sup>. Diese beiden Enantiomere komplettierten die in der Reihe der OH-DAVA Derivate noch fehlenden Verbindungen. In einer vergleichenden Studie



<sup>1)</sup>Herrn Prof. Dr. S. Ebel, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, mit besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

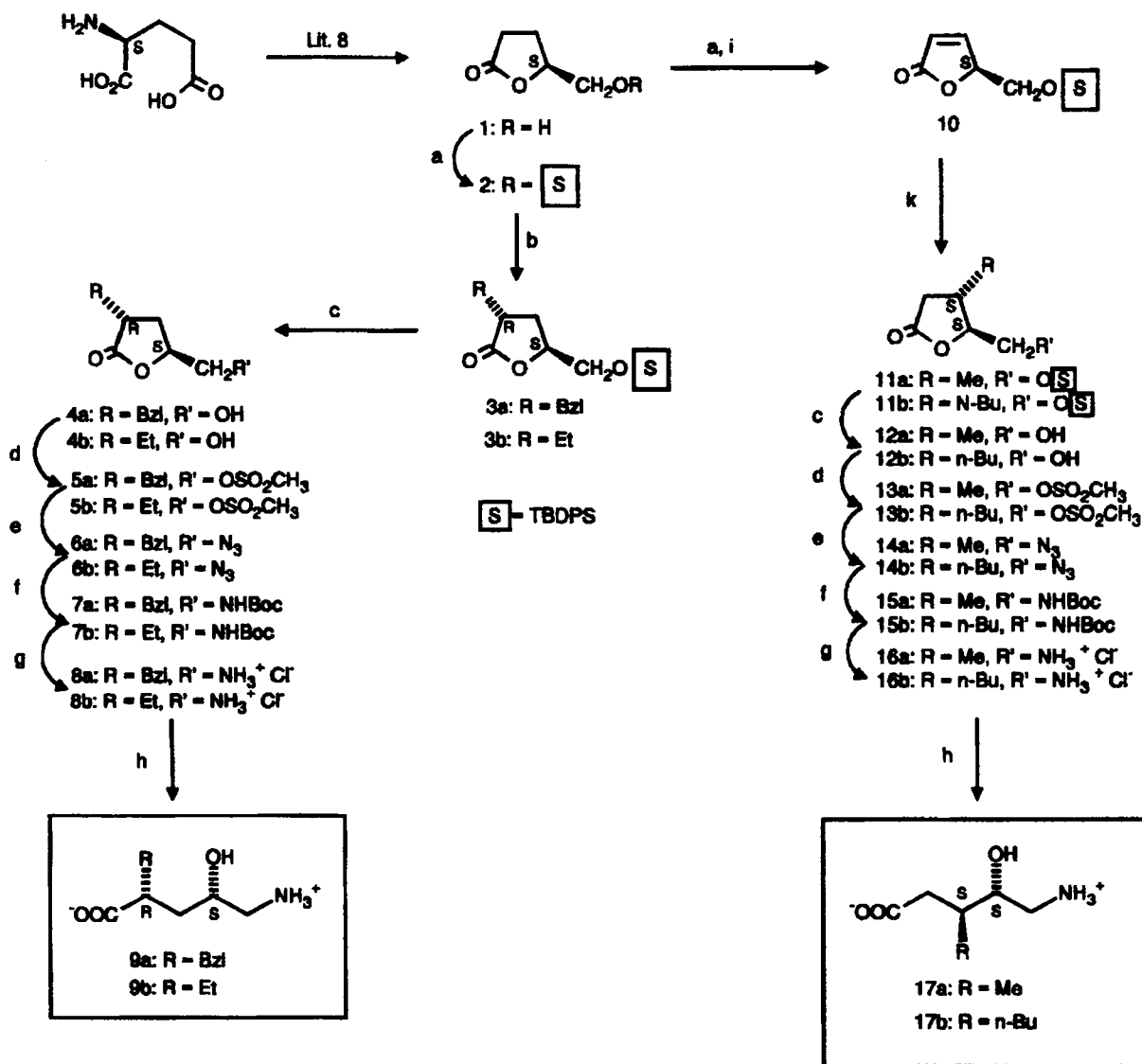
fanden Krogsgaard-Larsen *et al*<sup>9)</sup>, daß (*R*)-(+)-2-OH-DAVA und (*S*)-(+)-4-OH-DAVA sehr schwache GABA-Rezeptor-Affinität zeigen. *rac*-3-OH-DAVA ist ein selektiver Inhibitor der GABA-Rezeptor Bindung. (*S*)-(-)-2-OH-DAVA und (*R*)-(-)-4-OH-DAVA (V) zeigen dagegen bevorzugte Bindung am GABA<sub>B</sub>-Rezeptor, wobei letztere Verbindung höhere Affinität und Selektivität zum GABA<sub>B</sub>-Rezeptor aufweist. Darüberhinaus ist das von uns synthetisierte V ein schwacher GABA<sub>B</sub>-Antagonist<sup>9)</sup>.

Um lipophilere enantiomerenreinerer Derivate von V darstellen zu können, mußte eine Synthesesequenz entwickelt werden, dessen zentraler Baustein in beiden optischen Antipoden zu erhalten ist und in den sich Alkyl (Aryl) Substituenten einführen lassen, die im analogen Produkt V die Positionen 2 bzw. 3 besetzen. In einer 1. Mitt. konnten wir alle 4 Stereoisomeren der 5-Amino-4-hydroxy-2-methylpentansäure (VI) darstellen<sup>1)</sup>. Bei ersten vorläufigen Testungen zeigte sich, daß nur ein Stereoisomeres, nämlich die



(2*R*,4*R*)-konfigurierte Verbindung VI Affinität zum GABA<sub>B</sub>-Rezeptor besitzt<sup>10)</sup>.

Der zentrale Baustein zur Darstellung von VI und Derivaten ist das TBDPS (*tert*-Butyl-diphenylsilyl) geschützte Hydroxymethylacton 2 (Schema 1), das enantiomerenrein aus (*S*)- oder (*R*)-Glutaminsäure dargestellt werden kann<sup>11)</sup>.



Scheme 1

a) *tert*-Butyl-diphenylsilylchlorid, Imidazol, b) LDA, RX, c) Trifluoressigsäure, H<sub>2</sub>O, d) MesCl, Et<sub>3</sub>N, e) NaN<sub>3</sub>, 15-crown-5, f) Pd/C, H<sub>2</sub>, Boc<sub>2</sub>O, g) MeOH/HCl, h) 0.5 M KOH, Dowex 50 W x 4, NH<sub>4</sub>OH, i) LDA, PhSeCl, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, k) CuBr · Me<sub>2</sub>S, RLi

Die Alkylierung des Lactonenolats von **2**<sup>12)</sup> liefert mit hohem Diastereomerenüberschuß *trans*-**3** (R = Me, d.e. 96.6%<sup>1)</sup>, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, d.e. 91%, R = CH<sub>2</sub>Ph, d.e. 58%). Das Diastereomerenverhältnis wurde im Fall von **3a** <sup>13</sup>C-NMR-spektrometrisch bestimmt. Die d.e. Werte für **3b**, **11a**, **b**, wurden nach Abspaltung der Schutzgruppe mit den Alkoholen **4b**, **12a**, **b** an einer Cyclodextrin-Säule (Lipodex D) gc ermittelt. Dieses Verfahren liefert zuverlässige d.e. Werte bei gleichzeitiger Prüfung der Enantiomerenreinheit<sup>13)</sup>. **2** ist auch das Startmaterial für die Einführung von Alkylresten in die 3-Position der Aminosäuren (4-Position des Lactonrings). Hierzu wird das Lactonenolat von **2** mit Phenylselenenylchlorid umgesetzt. Die anschließende Oxidation mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> liefert das Olefin **10**<sup>14)</sup>, das mit Gilman-Cupraten in einer 1,4-konjugierten Addition zu **11a,b** alkyliert wird.

Durch den großen TBDPS-Rest bedingt, erfolgt überwiegend Addition zum *trans*-Produkt (R = CH<sub>3</sub>, d.e. 94.8%, R = *n*-Bu, d.e. 92.6%). Die d.e. Werte wurden über die entspr. Alkohole wie oben beschrieben ermittelt. Durch die größere Racemisierungstendenz von **10** im Basischen befürchteten wir eine partielle Racemisierung von **10**. Diese konnte durch die gleichzeitige Bestimmung der Enantiomerenreinheit von **12a,b** ausgeschlossen werden. Es zeigte sich, daß unter den Bedingungen der Cuprataddition keine Racemisierung stattfand. Die Umwandlung der Alkohole **4a,b** und **12a,b** in die Azide **6a,b** und **14a,b** über die Mesylate erfolgte auf konventionellem Weg<sup>1)</sup>. Die anschließende katalytische Reduktion der Azide in MeOH/HCl zu den Aminolactonhydrochloriden bereitete unerwartete Schwierigkeiten, da ein partieller Verlust der Azidofunktion zu beobachten war. Wir reduzierten deshalb die Azide katalytisch in Anwesenheit von Boc<sub>2</sub>O im Neutralen in annähernd quantitativer Ausbeute zu den Boc-geschützten Aminolactonen **7a,b** und **15a,b**. Bei Abwesenheit von Boc<sub>2</sub>O findet teilweise Ringerweiterung zu den 6-Ringlactamen statt. Durch Behandlung mit MeOH/HCl ließ sich die Boc-Schutzgruppe quantitativ abspalten, und man erhielt die kristallinen Aminolactonhydrochloride **8a,b** und **16a,b**. Die Ringöffnung dieser Lactone und die Isolierung der 5-Amino-4-hydroxypentansäurederivate erwies sich weitaus problematischer als ursprünglich angenommen. Da die Racemisierungstendenz in der  $\alpha$ -Position zur Lactoncarbonylfunktion bei **8a,b** sehr hoch ist, mußten die Ringe mit 0.5 M KOH bei Raumtemp. geöffnet werden. Höhere Basenkonzentrationen bewirkten vollständige Racemisierung in Position 3. Die freien Aminosäuren konnten nicht wie geplant als Hydrochloride isoliert werden, da quantitative Relactonisierung erfolgte. Daher wurden die Kaliumsalze der Aminosäuren **9a,b** und **17a,b** auf eine saure Ionenaustauschersäule (Dowex 50 W x 4) aufgebracht und die freien Aminosäuren mit 0.5 M Ammoniaklösung eluiert. Durch Lyophilisierung erhielt man die Aminosäuren **9a,b** und **17a,b**. Über Bindungsstudien am GABA<sub>B</sub>-Rezeptor werden wir an anderer Stelle berichten.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (He 1513/2-3), dem Fonds der Chemischen Industrie und der Firma Degussa für die finanzielle Unterstützung und D- bzw. L-Glutaminsäure. Herrn Dr. O. Seligmann,

Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität München, danken wir für massenspektroskopische Messungen.

## Experimenteller Teil

### Allgemeine Methoden

IR-Spektren: Spektralphotometer 681 der Firma Perkin Elmer oder FR-IR IFS 85 Firma Bruker. Feststoffe: KBr-Preßlinge, Flüssigkeiten und Öle: Filme zwischen KBr-Platten.- 200 MHz <sup>1</sup>H-NMR- und 50 MHz <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: AC 200, Fa. Bruker.- Massenspektren: Kratos MS 80RFA Massenspektrometer; CI-Spektren (NH<sub>3</sub>) oder FAB-Spektren (Träger Glycerin).- Gaschromatogramme: HP 5890 II, Fa. Hewlett Packard. Säule: Lipodex D (25 m x 0.25 mm i.D.), Fa. Macherey und Nagel. FID (250°C) oder FT-IR (HP 5965B, opt. Auflösung 8 cm<sup>-1</sup>, Light Pipe), Injektion der Proben: Split/Splitless (1/20, 240°C). Trägergas Helium, Flußrate 2 ml/min, bei 170°C isotherm oder Temperaturprogramm von 60-220°C (20 min) 2°C/min.- DC: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, 0.25 mm Schichtdicke, Fa. Merck. SC: Kieselgel 60 (0.063-0.200 mm), Merck.- Zweikomponentenfließmittel: FM 1 = Chloroform/Ethylacetat 9:1, FM 2 = Chloroform/Methanol 9:1, FM 3 = Petrolether/Ethylacetat 9:1, FM 4 = Petrolether/Ethylacetat 8:2.- Spezifischen Drehung [ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>: Polarimeter 241, Perkin Elmer.- Schmelzpunkte: Schmelzpunktgerät 510 Fa. Büchi, unkorrigiert.- Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor des Institutes für Anorganische Chemie der Universität Würzburg und Mikroanalytisches Labor Ilse Beetz, Kronach.

### 3*R*,5*S*-3-Benzyl-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-4,5-dihydro-2(3*H*)-furanon (**3a**)

5.00 g **2** (22.57 mmol) werden in wenig THF gelöst und zu einer -78°C kalten Lösung von 27.08 mmol LDA in THF gegeben. Das entstandene Enolat wird nach 1 h durch langsames Zutropfen mit 3.20 ml Benzylbromid (27.08 mmol) alkyliert. Nach 2-stdg. Rühren wird der Ansatz mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und aufgearbeitet. Durch Umkristallisieren aus Methanol läßt sich das *cis*-Isomere aus dem Diastereomerenmisch entfernen, man erhält **3a** als farblose Kristalle, Ausb. 7.73 g (77%).- Schmp. 92°C (MeOH).- [ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>: +42.6 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).- IR (KBr): 3080-2880; 1780; 1610-1590; 1185; 1120 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.03 (9H, s, *tert*-Butyl), 2.03 (1H, td, 4-H, J<sub>gem</sub> = 13.0 Hz, J<sub>4,3*cis*</sub> = 9.1 Hz, J<sub>4,5*trans*</sub> = 9.1 Hz), 2.21 (1H, ddd, 4-H, J<sub>gem</sub> = 13.0 Hz, J<sub>4,3*trans*</sub> = 9.0, J<sub>4,5*cis*</sub> = 7.0 Hz), 2.71 (1H, dd, CH<sub>2</sub>-Benzyl, J<sub>gem</sub> = 13.1 Hz, J<sub>Bn,3</sub> = 9.0 Hz), 3.18 (1H, m, 3-H, J<sub>Bn,3</sub> = 4.2, 9.0 Hz, J<sub>3,4*trans*</sub> = 9.0 Hz, J<sub>3,4*cis*</sub> = 9.1 Hz), 3.23 (1H, d, CH<sub>2</sub>-Benzyl, J<sub>gem</sub> = 13.1 Hz, J<sub>Bn,3</sub> = 4.2 Hz), 3.58 (1H, dd, 6-H, J<sub>gem</sub> = 11.4 Hz, J<sub>6,5</sub> = 3.0 Hz), 3.84 (1H, dd, 6-H, J<sub>gem</sub> = 11.4 Hz, J<sub>6,5</sub> = 3.1 Hz), 4.40 (1H, m, 5-H, J<sub>5,6</sub> = 3.0, 3.1 Hz, J<sub>5,4*cis*</sub> = 9.3 Hz, J<sub>5,4*trans*</sub> = 9.0 Hz), 7.36 (10 H, m, arom. H), 7.58 (5H, m, arom. H).- <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 19.2 C(CH<sub>3</sub>), 26.8 C(CH<sub>3</sub>), 29.6 CH<sub>2</sub>-Benzyl, 37.0 C-4, 41.4 C-3, 65.6 C-6, 78.0 C-5, 126.7, 127.6, 128.7, 129.9, 132.8, 135.5, 136.6 C-arom., 178.9 C-2.- C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Si (444.6) Ber. C 75.6 H 7.25 Gef. C 75.7 H 7.52.

### 3*R*,5*S*-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-3-ethyl-4,5-dihydro-2(3*H*)-furanon (**3b**)

Zu einer Lösung von 21.05 mmol LDA und 8.5 ml DMPU (70.50 mmol) in 100 ml trockenem THF werden bei -78°C unter N<sub>2</sub> 5.00 g **2** (14.10 mmol) gegeben. Nach 45 min wird das Enolat mit 3.42 ml Ethyliodid (42.30 mmol) abgefangen. Nach weiteren 45 min wird die Reaktion mit gesättigter Ammoniumchloridlösung beendet, der Ansatz standardmäßig aufgearbeitet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein gelbes Öl, welches nach Lösen in Methanol und Anreiben kristallisiert. Nach Umkristallisieren aus wenig Methanol erhält man **3b** als farblose Kristalle. Ausb. 3.78 g (70%).- Schmp. 45°C (MeOH).- [ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>: +21.7 (c = 0.4,

CHCl<sub>3</sub>)- IR (KBr): 3070-2860; 1760; 1590; 1430; 1115 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.02 (3H, t, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, J<sub>Me,CH2</sub> = 7.4 Hz), 1.06 (9H, s, tert-Butyl), 1.50 (1H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J<sub>CH2,Me</sub> = 7.4 Hz), 1.87 (1H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J<sub>CH2,Me</sub> = 7.4 Hz), 1.97 (1H, td, 4-H, J<sub>gem</sub> = 12.8 Hz, J<sub>4,3cis</sub> = 8.8 Hz, J<sub>4,5trans</sub> = 8.8 Hz), 2.37 (1H, m, 4-H, J<sub>gem</sub> = 12.8 Hz, J<sub>4,3trans</sub> = 9.5 Hz, J<sub>4,5cis</sub> = 3.3 Hz), 2.72 (1H, m, 3-H, J<sub>3,4trans</sub> = 9.5 Hz, J<sub>3,4cis</sub> = 8.8 Hz), 3.66 (1H, dd, 6-H, J<sub>gem</sub> = 11.3 Hz, J<sub>6,5</sub> = 3.3 Hz), 3.85 (1H, dd, 6-H, J<sub>gem</sub> = 11.3 Hz, J<sub>6,5</sub> = 3.4 Hz), 4.54 (1H, m, 5-H, J<sub>5,6</sub> = 3.3; 3.4 Hz, J<sub>5,4cis</sub> = 3.3 Hz, J<sub>5,4trans</sub> = 8.8 Hz), 7.43 (6H, m, arom. H), 7.65 (4H, m, arom. H).- <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 11.6 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 19.1 C(CH<sub>3</sub>), 24.3 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 26.7 C(CH<sub>3</sub>), 29.5 C-4, 40.8 C-3, 65.5 C-6, 77.7 C-5, 127.8, 129.8, 132.4, 132.8, 135.5 C-arom., 179.4 C-2.- C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Si (382.6) Ber. C 72.2 H 7.90 Gef. C 72.8 H 8.25.

### 3R,5S-3-Benzyl-5-hydroxymethyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (4a)

4.50 g **3a** (10.12 mmol) werden in einer Mischung aus 70 ml Trifluoressigsäure und 30 ml Wasser 4 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittelgemisches erhält man **4a** durch sc Reinigung (FM 1) als farbloses Öl, welches nach einiger Zeit kristallisiert. Ausb. 1.44 g (69%).- Schmp. 84°C.- [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -9.9 (c = 0.8, CHCl<sub>3</sub>)- IR (KBr): 3410; 3080-2880; 1730; 1605-1585; 1215 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.04 (1H, td, 4-H, J<sub>gem</sub> = 13.1 Hz, J<sub>4,3cis</sub> = 8.0 Hz, J<sub>4,5trans</sub> = 8.0 Hz), 2.19 (1H, dd, 4-H, J<sub>gem</sub> = 13.1 Hz, J<sub>4,3trans</sub> = 8.5, J<sub>4,5cis</sub> = 3.9 Hz), 2.32 (1H, t, OH, J<sub>OH,6</sub> = 6.3 Hz), 2.77 (1H, dd, CH<sub>2</sub>-Benzyl, J<sub>gem</sub> = 13.2 Hz, J<sub>Bn,3</sub> = 8.8 Hz), 3.05 (1H, m, 3-H, J<sub>Bn,3</sub> = 4.4, 8.8 Hz, J<sub>3,4trans</sub> = 8.5 Hz, J<sub>3,4cis</sub> = 8.0 Hz), 3.19 (1H, d, CH<sub>2</sub>-Benzyl, J<sub>gem</sub> = 13.2 Hz, J<sub>Bn,3</sub> = 4.4 Hz), 3.56 (1H, ddd, 6-H, J<sub>gem</sub> = 12.3 Hz, J<sub>6,OH</sub> = 6.3 Hz, J<sub>6,5</sub> = 4.6 Hz), 3.82 (1H, ddd, 6-H, J<sub>gem</sub> = 12.3 Hz, J<sub>6,OH</sub> = 6.3 Hz, J<sub>6,5</sub> = 3.0 Hz), 4.40 (1H, m, 5-H, J<sub>5,6</sub> = 3.0, 4.6 Hz, J<sub>5,4cis</sub> = 3.9 Hz, J<sub>5,4trans</sub> = 8.0 Hz).- C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (206.2) Ber. C 69.9 H 6.84 Gef. C 70.1 H 6.96.

### 3R,5S-3-Ethyl-5-hydroxymethyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (4b)

5.00 g **3b** (13.07 mmol) werden wie für **4a** beschrieben in **4b** übergeführt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der flüssige, farblose Alkohol sc (FM 2) isoliert. Ausb. 1.26 g (67%).- [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +14.0 (c = 0.3, EtOH)- IR (KBr): 3440; 2980-2880; 1760; 1460; 1190 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 0.99 (3H, t, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, J<sub>Me,CH2</sub> = 7.4 Hz), 1.54 (1H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J<sub>CH2,Me</sub> = 7.4 Hz), 1.84 (1H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J<sub>CH2,Me</sub> = 7.4 Hz), 2.00 (1H, td, 4-H, J<sub>gem</sub> = 12.9 Hz, J<sub>4,3cis</sub> = 8.3 Hz, J<sub>4,5trans</sub> = 8.3 Hz), 2.30 (1H, m, 4-H, J<sub>gem</sub> = 12.9 Hz, J<sub>4,3trans</sub> = 9.5 Hz, J<sub>4,5cis</sub> = 4.3 Hz), 2.67 (1H, m, 3-H, J<sub>3,4trans</sub> = 9.5 Hz, J<sub>3,4cis</sub> = 8.3 Hz), 3.63 (1H, dd, 6-H, J<sub>gem</sub> = 12.4 Hz, J<sub>6,5</sub> = 4.6 Hz), 3.70 (1H, s, OH), 3.83 (1H, dd, 6-H, J<sub>gem</sub> = 12.4 Hz, J<sub>6,5</sub> = 3.1 Hz), 4.58 (1H, m, 5-H, J<sub>5,6</sub> = 3.1; 4.6 Hz, J<sub>5,4cis</sub> = 4.3 Hz, J<sub>5,4trans</sub> = 8.3 Hz).- <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 11.5 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 24.3 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 29.1 C-4, 41.0 C-3, 64.2 C-6, 79.0 C-5, 180.4 C-2.- C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (144.2) Ber. C 58.3 H 8.39 Gef. C 57.9 H 8.19.

### 3R,5S-3-Benzyl-5-mesyloxymethyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (5a)

1.58 g **4a** (7.68 mmol) werden in 100 ml Dichlormethan gelöst, mit 1.17 ml Triethylamin (18.45 mmol) versetzt und auf -30°C gekühlt. Nach Zutropfen von 0.66 ml Mesylchlorid (18.45 mmol) läßt man 5 min bei dieser Temp., dann weitere 2 h bei Raumtemp. rühren. Die Reaktion wird durch Zugabe von 20 ml M-HCl beendet, die org. Phase abgetrennt und die wäßrige Phase noch 1 x mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden standardmäßig aufgearbeitet. Nach Einengen erhält man ein viskoses Öl, das sc (FM 1) gereinigt wird. Ausb. 1.45 g (75%) farblose Kristalle.- Schmp. 64°C.- [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +20.5 (c = 0.2, CHCl<sub>3</sub>)- IR (KBr): 3030, 2940; 1770; 1355; 1170 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.17 (2H, dd, 4-H, J<sub>4,3</sub> = 8.4 Hz, J<sub>4,5</sub> = 7.4 Hz), 2.83 (1H, dd, CH<sub>2</sub>-Benzyl, J<sub>gem</sub> = 13.2 Hz, J<sub>Bn,3</sub> = 8.2 Hz), 3.04 (4H, m, 3-H, CH<sub>3</sub>-Mesyl, J<sub>Bn,3</sub> = 4.4;

8.2 Hz, J<sub>3,4</sub> = 8.4 Hz), 3.17 (1H, d, CH<sub>2</sub>-Benzyl, J<sub>gem</sub> = 13.2 Hz, J<sub>Bn,3</sub> = 4.4 Hz), 4.21 (1H, dd, 6-H, J<sub>gem</sub> = 11.5 Hz, J<sub>6,5</sub> = 4.6 Hz), 4.33 (1H, dd, 6-H, J<sub>gem</sub> = 11.5 Hz, J<sub>6,5</sub> = 3.1 Hz), 4.50 (1H, m, 5-H, J<sub>5,6</sub> = 3.1; 4.6 Hz, J<sub>5,4</sub> = 7.4 Hz), 7.29 (5H, m, arom. H).- C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S (252.3) Ber. C 61.9 H 6.39 Gef. C 61.0 H 6.16.

### 3R,5S-3-Ethyl-5-mesyloxymethyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (5b)

1.10 g **4b** (7.63 mmol) in 60 ml Dichlormethan, 1.16 ml Triethylamin (8.40 mmol) und 0.65 ml Mesylchlorid (8.40 mmol) werden wie für **5a** beschrieben mesyliert. Nach Aufarbeitung und sc Reinigung (FM 1) erhält man **5b** als farbloses, viskoses Öl. Ausb. 1.29 g (76%).- [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +28.4 (c = 0.3, EtOH)- IR (KBr): 3030-2880; 1770; 1355; 1170 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.01 (3H, t, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, J<sub>Me,CH2</sub> = 7.4 Hz), 1.54 (1H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J<sub>CH2,Me</sub> = 7.4 Hz), 1.83 (1H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J<sub>CH2,Me</sub> = 7.4 Hz), 2.17 (1H, td, 4-H, J<sub>gem</sub> = 13.6 Hz, J<sub>4,3cis</sub> = 8.3 Hz, J<sub>4,5trans</sub> = 8.3 Hz), 2.28 (1H, m, 4-H, J<sub>gem</sub> = 13.6 Hz, J<sub>4,3trans</sub> = 9.4 Hz, J<sub>4,5cis</sub> = 4.6 Hz), 2.68 (1H, m, 3-H, J<sub>3,4trans</sub> = 9.4 Hz, J<sub>3,4cis</sub> = 8.3 Hz), 3.08 (3H, s, CH<sub>3</sub>-Mesyl), 4.29 (1H, dd, 6-H, J<sub>gem</sub> = 11.4 Hz, J<sub>6,5</sub> = 4.7 Hz), 4.38 (1H, dd, 6-H, J<sub>gem</sub> = 11.4 Hz, J<sub>6,5</sub> = 3.0 Hz), 4.77 (1H, m, 5-H, J<sub>5,6</sub> = 3.0, 4.7 Hz, J<sub>5,4cis</sub> = 4.6 Hz, J<sub>5,4trans</sub> = 8.3 Hz).- C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>S (222.3) Ber. C 43.2 H 6.35 Gef. C 43.2 H 6.65.

### 3R,5S-5-Azidomethyl-3-benzyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (6a)

1.10 g **5a** (4.36 mmol) werden in 60 ml Acetonitril gelöst und mit 431 mg NaN<sub>3</sub> (6.54 mmol) und 90 mg 15-Crown-5 15 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration über Kieselgel (FM 1) erhält man **6a** als farbloses Öl, das nach längerem Stehen erstarrt. Ausb. 877 mg (87%).- Schmp. 40°C.- [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +49.4 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>)- IR (KBr): 3040; 2940; 2110; 1780; 1150 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.10 (2H, dd, 4-H, J<sub>4,3</sub> = 8.6 Hz, J<sub>4,5</sub> = 6.4 Hz), 2.79 (1H, dd, CH<sub>2</sub>-Benzyl, J<sub>gem</sub> = 13.2 Hz, J<sub>Bn,3</sub> = 8.5 Hz), 3.02 (1H, dt, 3-H, J<sub>3,Bn</sub> = 4.3, 8.5 Hz, J<sub>3,4</sub> = 8.6 Hz), 3.19 (1H, d, CH<sub>2</sub>-Benzyl, J<sub>gem</sub> = 13.2 Hz, J<sub>Bn,3</sub> = 4.3 Hz), 3.38 (1H, dd, 6-H, J<sub>gem</sub> = 13.2 Hz, J<sub>6,5</sub> = 4.7 Hz), 3.52 (1H, dd, 6-H, J<sub>gem</sub> = 13.2 Hz, J<sub>6,5</sub> = 3.9 Hz), 4.41 (1H, m, 5-H, J<sub>5,6</sub> = 3.9, 4.7 Hz, J<sub>5,4</sub> = 6.4 Hz), 7.29 (5H, m, arom. H).- C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (252.3) Ber. C 62.4 H 5.67 N 18.2 Gef. C 62.4 H 5.85 N 17.8.

### 3R,5S-5-Azidomethyl-3-ethyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (6b)

1.07 g **5b** (4.80 mmol), 474 mg Natriumazid (7.20 mmol) und 100 mg 15-Crown-5 werden wie für **6a** beschrieben umgesetzt. Durch sc Aufarbeitung (FM 1) erhält man **6b** als farblose Flüssigkeit. Ausb. 812 mg (85%).- [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +79.9 (c = 0.3, EtOH)- IR (KBr): 2980-2880, 2100; 1770; 1290; 1170 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.01 (3H, t, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, J<sub>Me,CH2</sub> = 7.4 Hz), 1.57 (1H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J<sub>CH2,Me</sub> = 7.4 Hz), 1.86 (1H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J<sub>CH2,Me</sub> = 7.4 Hz), 2.05 (1H, td, 4-H, J<sub>gem</sub> = 13.2 Hz, J<sub>4,3cis</sub> = 8.1 Hz, J<sub>4,5trans</sub> = 8.1 Hz), 2.24 (1H, m, 4-H, J<sub>gem</sub> = 13.2 Hz, J<sub>4,3trans</sub> = 9.4 Hz, J<sub>4,5cis</sub> = 4.6 Hz), 2.65 (1H, m, 3-H, J<sub>3,4trans</sub> = 9.4 Hz, J<sub>3,4cis</sub> = 8.1 Hz), 3.46 (1H, dd, 6-H, J<sub>gem</sub> = 13.2 Hz, J<sub>6,5</sub> = 5.0 Hz), 4.59 (1H, dd, 6-H, J<sub>gem</sub> = 13.2 Hz, J<sub>6,5</sub> = 3.8 Hz), 4.64 (1H, m, 5-H, J<sub>5,6</sub> = 3.8, 5.0 Hz, J<sub>5,4cis</sub> = 4.6 Hz, J<sub>5,4trans</sub> = 8.1 Hz).- C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> (169.2) Ber. C 49.7 H 6.55 N 24.8 Gef. C 49.3 H 6.54 N 24.6.

### 3R,5S-3-Benzyl-5-(N-tert-Butoxycarbonyl)aminomethyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (7a)

700 mg **6a** (3.03 mmol) werden in 30 ml Methanol gelöst, mit 728 mg Boc<sub>2</sub>O (3.33 mmol) und 100 mg Pd/C 10% versetzt und 5 h bei Raumtemp. und 10 bar hydriert. Durch SC an Kieselgel (FM 1) erhält man **7a** als zähes Öl, welches mit der Zeit erstarrt. Ausb. 574 mg (62%).- Schmp. 81°C.- [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +8.0 (c = 0.7, CHCl<sub>3</sub>)- IR (KBr): 3360; 2980; 2940; 1770; 1690; 1510 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.42 (9H, s, tert-Butyl), 2.06 (2H, dd, 4-H, J<sub>4,3</sub> = 8.0 Hz, J<sub>4,5</sub> = 7.7 Hz), 2.78 (1H, dd, CH<sub>2</sub>-Benzyl,

$J_{\text{gem}} = 13.2$  Hz,  $J_{\text{Bn},3} = 9.0$  Hz), 2.93 (1H, m, 3-H,  $J_{3,\text{Bn}} = 4.0$ ; 9.0 Hz,  $J_{3,4} = 8.0$  Hz), 3.18 (1H, d,  $\text{CH}_2$ -Benzyl,  $J_{\text{gem}} = 13.2$  Hz,  $J_{\text{Bn},3} = 4.0$  Hz), 3.23 (1H, td, 6-H,  $J_{\text{gem}} = 10.5$  Hz,  $J_{6,5} = 7.6$  Hz,  $J_{6,\text{NH}} = 7.6$  Hz), 3.40 (1H, ddd, 6-H,  $J_{\text{gem}} = 10.5$  Hz,  $J_{6,\text{NH}} = 7.6$  Hz,  $J_{6,5} = 3.5$  Hz), 4.38 (1H, m, 5-H,  $J_{5,6} = 3.5$ , 7.6 Hz,  $J_{5,4} = 7.7$  Hz), 4.87 (1H, t, NH,  $J_{\text{NH},6} = 7.6$  Hz), 7.28 (5H, m, arom. H).-  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 28.2  $\text{C}(\text{CH}_3)$ , 29.5  $\text{CH}_2$ -Benzyl, 36.6 C-4, 41.1 C-3, 44.2 C-6, 77.6 C-5, 79.8  $\text{C}(\text{CH}_3)$ , 126.8, 128.7, 128.9, 137.9 C-arom., 155.9 C=O-Boc, 178.3 C-2.-  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$  (305.4) Ber. C 66.9 H 7.59 N 4.6 Gef. C 67.0 H 7.80 N 4.5.

**3R,5S-5-(N-1-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-ethyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (7b)**

540 mg **6b** (3.19 mmol), 768 mg Boc<sub>2</sub>O (3.52 mmol) und 60 mg Pd/C 10% werden wie für **7a** beschrieben hydriert. **7b** erhält man als farbloses, zähes Öl durch chromatographische Aufarbeitung (FM 1). Ausb. 768 mg (99%).-  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +24.0 (c = 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).- IR (KBr): 3360; 2980; -2880; 1770; 1710; 1520; 1370; 1170  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.00 (3H, t,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{Me},\text{CH}_2} = 7.3$  Hz), 1.44 (9H, s, tert-Butyl), 1.65 (1H, m,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{CH}_2,\text{Me}} = 7.3$  Hz), 1.89 (1H, m,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{CH}_2,\text{Me}} = 7.3$  Hz), 2.03 (1H, td, 4-H,  $J_{\text{gem}} = 13.2$  Hz,  $J_{4,3\text{cis}} = 7.4$  Hz,  $J_{4,5\text{trans}} = 7.4$  Hz), 2.17 (1H, m, 4-H,  $J_{\text{gem}} = 13.2$  Hz,  $J_{4,3\text{trans}} = 9.2$  Hz,  $J_{4,5\text{cis}} = 5.2$  Hz), 2.56 (1H, m, 3-H,  $J_{3,4\text{trans}} = 9.2$  Hz,  $J_{3,4\text{cis}} = 7.4$  Hz), 3.25 (1H, dt, 6-H,  $J_{\text{gem}} = 14.6$  Hz,  $J_{6,\text{NH}} = 6.4$  Hz,  $J_{6,5} = 6.2$  Hz), 3.47 (1H, ddd, 6-H,  $J_{\text{gem}} = 14.6$  Hz,  $J_{6,\text{NH}} = 6.4$  Hz,  $J_{6,5} = 3.5$  Hz), 4.58 (1H, m, 5-H,  $J_{5,6} = 3.5$ ; 6.4 Hz,  $J_{5,4\text{cis}} = 5.2$  Hz,  $J_{5,4\text{trans}} = 7.4$  Hz), 5.12 (1H, t, NH,  $J_{\text{NH},6} = 6.4$  Hz).-  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 11.4  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 24.1  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 28.2  $\text{C}(\text{CH}_3)$ , 29.9 C-4, 40.7 C-3, 44.2 C-6, 77.6 C-5, 79.7  $\text{C}(\text{CH}_3)$ , 166.0 C=O-Boc, 178.9 C-1.-  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$  (243.3) Ber. C 59.2 H 8.70 N 5.8 Gef. C 59.0 H 8.48 N 5.4.

**3R,5S-5-Aminomethyl-3-benzyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon-hydrochlorid (8a)**

600 mg **7a** (1.96 mmol) werden bei Raumtemp. 5 h in 35 ml gesättigter methanolischer HCl gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand mit Acetonitril angerieben. Nach Umkristallisieren aus  $\text{CH}_3\text{CN}$ /Ethanol erhält man **8a** als feine, farblose Kristalle. Ausb. 388 mg (82%).- Schmp. 230°C.-  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +22.0 (c = 0.4, MeOH).- IR (KBr): 3060-2900; 1760; 1500; 1160  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.09 (2H, m, 4-H), 2.72 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ -Benzyl,  $J_{\text{gem}} = 13.6$  Hz,  $J_{\text{Bn},3} = 9.4$  Hz), 3.14 (4H, m, 3-H, OH, 6-H), 3.18 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ -Benzyl,  $J_{\text{gem}} = 13.2$  Hz,  $J_{\text{Bn},3} = 4.7$  Hz), 4.68 (1H, m, 5-H), 7.26 (5H, m, arom. H), 8.38 (3H, s,  $\text{NH}_3$ ).-  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 30.4  $\text{CH}_2$ -Benzyl, 36.6 C-4, 40.4 C-3, 43.1 C-6, 75.4 C-5, 127.5, 129.5, 129.9, 139.6 C-arom., 178.8 C-2.-  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NCl}$  (241.7) Ber. C 55.5 H 6.99 N 5.4 Gef. C 55.7 H 6.85 N 5.8.

**3R,5S-5-Aminomethyl-3-ethyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon-hydrochlorid (8b)**

500 mg **7b** (2.05 mmol) werden bei Raumtemp. 5 h in 30 ml gesättigter methanolischer HCl gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand mit Acetonitril angerieben. Nach Umkristallisieren aus  $\text{CH}_3\text{CN}$ /Aceton erhält man **8b** als feine, farblose Kristalle. Ausb. 316 mg (86%).- Schmp. 207°C.-  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +61.1 (c = 0.5, MeOH).- IR (KBr): 3400; 3100-2880; 1770; 1210; 1180; 1025  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.92 (3H, t,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{Me},\text{CH}_2} = 7.4$  Hz), 1.46 (1H, m,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{CH}_2,\text{Me}} = 7.4$  Hz), 1.67 (1H, m,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{CH}_2,\text{Me}} = 7.4$  Hz), 2.06 (1H, td, 4-H,  $J_{\text{gem}} = 13.1$  Hz,  $J_{4,3\text{cis}} = 8.3$  Hz,  $J_{4,5\text{trans}} = 8.3$  Hz), 2.18 (1H, m, 4-H,  $J_{\text{gem}} = 13.1$  Hz,  $J_{4,3\text{trans}} = 8.2$  Hz,  $J_{4,5\text{cis}} = 4.3$  Hz), 2.73 (1H, m, H-3,  $J_{3,4\text{trans}} = 8.2$  Hz,  $J_{3,4\text{cis}} = 8.3$  Hz), 3.07 (2H, d, 6-H,  $J_{6,5} = 5.8$  Hz), 4.75 (1H, m, 5-H,  $J_{5,4\text{trans}} = 8.3$  Hz,  $J_{5,4\text{cis}} = 4.3$  Hz,  $J_{5,6} = 5.8$  Hz).-  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11.3  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 23.1  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 29.4 C-4, 39.5 C-3, 42.0 C-6, 74.3 C-5, 178.2 C-2.-  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCl}$  (179.6) Ber. C 46.8 H 7.86 N 7.8 Gef. C 47.2 H 7.60 N 7.8.

**2R,4S-5-Amino-2-benzyl-4-hydroxy-pentansäure (9a)**

310 mg **8a** (1.28 mmol) werden in 50 ml 0.5 M-KOH 24 h bei 40°C gerührt. Die Lösung wird mit Wasser auf 100 ml verdünnt und auf 77 ml (100 mval) Dowex 50 W x 4 aufgebracht, das zuvor sorgfältig mit Wasser gewaschen wurde. Danach wird mit 300 ml Wasser gespült und mit 300 ml 0.5 M-Ammoniaklösung eluiert. Das Eluat wird eingengt, lyophilisiert und der farblose Rückstand aus  $\text{CH}_3\text{CN}$  umkristallisiert: **9a**, farbloses Pulver. Ausb. 100 mg (35%).- Schmp. 179°C ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ).-  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +16.8 (c = 0.4,  $\text{H}_2\text{O}$ ).- IR (KBr): 3400; 2960-2860; 1660; 1640; 1500; 1410; 1270  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{MeOD}/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.44 (1H, m, 3-H), 1.70 (1H, m, 3-H), 2.72 (3H, m, 2-H,  $\text{CH}_2$ -Benzyl,  $J_{\text{Bn},2} = 7.6$ ; 9.4 Hz), 2.99 (2H, m, 5-H), 3.78 (1H, m, 4-H), 7.23 (5H, m, arom. H).-  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{MeOD}/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 34.8  $\text{CH}_2$ -Benzyl, 37.9 C-3, 41.3 C-2, 48.5 C-5, 64.9 C-4, 127.4, 129.4, 130.2, 140.1 C-arom., 184.9 C-1.-  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$  (223.3) Ber. C 64.5 H 7.68 N 6.3 Gef. C 65.1 H 7.75 N 6.3.

**2R,4S-5-Amino-2-ethyl-4-hydroxy-pentansäure (9b)**

300 mg **8b** (1.67 mmol) werden wie für **9a** beschrieben zu **9b** ringgeöffnet. Durch Umkristallisieren aus Acetonitril erhält man **9b** als farbloses Pulver. Ausb. 159 mg (53%) Schmp. 166°C ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ).-  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -1.9 (c = 0.4, MeOH).- IR (KBr): 3300; 2960-2860; 1620; 1560; 1400; 1050  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{MeOD}/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.94 (3H, t,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{Me},\text{CH}_2} = 7.3$  Hz), 1.44 (2H, m,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{CH}_2,\text{Me}} = 7.3$  Hz), 1.66 (2H, m, 3-H), 2.35 (1H, m, 2-H), 2.66 (1H, dd, 5-H,  $J_{\text{gem}} = 12.8$  Hz,  $J_{5,4} = 8.7$  Hz), 2.88 (1H, dd, 5-H,  $J_{\text{gem}} = 12.8$  Hz,  $J_{5,4} = 3.4$  Hz), 3.72 (1H, m, 4-H,  $J_{4,5} = 3.4$ ; 8.7 Hz).-  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{MeOD}/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12.5  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 27.6  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 38.6 C-3, 46.0 C-2, 48.2 C-5, 67.7 C-4, 184.9 C-1.- MS (Cl): m/z = 162  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 29%, 144  $[(\text{M} + \text{H})^+ - \text{H}_2\text{O}]$ , 126  $[(\text{M} + \text{H})^+ - 2 \text{H}_2\text{O}]$ , 37%. -  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$  (161.2) Ber. C 52.2 H 9.38 N 8.7 Gef. C 48.7 H 9.63 N 8.1.

**4S,5S-5-(tert-Butyldiphenylsiloxymethyl)-4-methyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (11a)**

5.83 g CuBr-Dimethylsulfid-Addukt (28.36 mmol) werden unter Feuchtigkeitsschluss in 60 ml absol. Diethylether suspendiert. Bei 0°C werden 35.00 ml 1.6 M-Methylolithium-Lösung (in Ether) (56.00 mmol) zugetropft. Die fast farblose Lösung des entstandenen Cuprats wird nach 10 min auf -78°C gekühlt. Eine vorgekühlte Lösung von 5.00 g  $10^{14}$  (14.18 mmol) in Ether wird zugegeben und die Reaktion nach 30 min mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lsg. abgebrochen. Nach standardmäßiger Aufarbeitung wird **11a** sc (FM 4) als zähes Öl isoliert. Nach einiger Zeit erstarrt die Substanz zu einer wachsartigen Masse. Ausb. 5.12 g (98%).- Schmp. 46°C.-  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +30.8 (c = 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).- IR (KBr): 3080-2880; 1770; 1590; 1430; 1120  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.05 (9H, s, tert-Butyl), 1.13 (3H, d,  $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{Me},4} = 6.8$  Hz), 2.17 (1H, dd, 3-H,  $J_{\text{gem}} = 17.1$  Hz,  $J_{3,4} = 6.8$  Hz), 2.58 (1H, m, 4-H,  $J_{4,\text{Me}} = 6.8$  Hz,  $J_{4,3} = 6.8$ , 8.7 Hz), 2.82 (1H, dd, 3-H,  $J_{\text{gem}} = 17.1$  Hz,  $J_{3,4} = 8.7$  Hz), 3.71 (1H, dd, 6-H,  $J_{\text{gem}} = 11.5$  Hz,  $J_{6,5} = 3.6$  Hz), 3.86 (1H, dd, 6-H,  $J_{\text{gem}} = 11.5$  Hz,  $J_{6,5} = 3.3$  Hz), 4.10 (1H, m, 5-H,  $J_{5,6} = 3.3$ , 3.6 Hz), 7.41 (6H, m, arom. H), 7.65 (4H, m, arom. H).-  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$  (368.5) Ber. C 71.7 H 7.66 Gef. C 71.7 H 7.40.

**4S,5S-5-(tert-Butyldiphenylsiloxymethyl)-4-butyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (11b)**

**11b** wird analog zu **11a** aus 5.00 g **10** (14.18 mmol) hergestellt. Für das Cupratreagenz werden anstatt Methylolithium 35.80 ml 1.6 M-Butyllithium-Lösung (in Hexan) (56.00 ml) verwendet. Durch sc Reinigung (FM 4) wird **11b** als zähes Öl isoliert. Ausb. 5.71 g (98%).-  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +15.3 (c = 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).- IR (KBr): 3080-2860; 1770; 1590; 1470  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.89 (3H, t,  $\text{CH}_3$ -n- $\text{C}_3\text{H}_7$ ), 1.06 (9H, s, tert-Butyl), 1.40 (6H, m, n-Butyl), 2.19 (1H, dd, 3-H,  $J_{\text{gem}} = 17.3$  Hz,  $J_{3,4\text{cis}} = 6.4$  Hz),

2.43 (1H, m, 4-H,  $J_{4,3} = 6.4$ ; 8.9 Hz), 2.78 (1H, dd, 3-H,  $J_{gem} = 17.3$  Hz,  $J_{3,4trans} = 8.9$  Hz), 3.68 (1H, dd, 6-H,  $J_{gem} = 11.4$  Hz,  $J_{6,5} = 3.6$  Hz), 3.76 (1H, dd, 6-H,  $J_{gem} = 11.4$  Hz,  $J_{6,5} = 3.3$  Hz), 4.17 (1H, m, 5-H,  $J_{5,6} = 3.3$ ; 3.6 Hz), 7.41 (6H, m, arom. H), 7.65 (4H, m, arom. H).-  $C_{25}H_{34}O_3Si$  (410.6) Ber. C 73.1 H 8.35 Gef. C 72.5 H 8.39.

#### 4*S*,5*S*-5-Hydroxymethyl-4-methyl-4,5-dihydro-2(3*H*)-furanon (**12a**)

**12a** wird analog zu **4a** aus 3.50 g **11a** (9.49 mmol) hergestellt: farbloses Öl. Ausb. 1.04 g (84%).-  $[\alpha]_D^{20}$ : +62.5 ( $c = 1.2$ ,  $CHCl_3$ ).- IR (Film): 3440; 2980-2880; 1770; 1470  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.18 (3H, d,  $CH_3$ ,  $J_{Me,4} = 6.6$  Hz), 2.22 (1H, dd, 3-H,  $J_{gem} = 16.9$  Hz,  $J_{3,4trans} = 8.2$  Hz), 2.51 (1H, m, 4-H,  $J_{4,Me} = 6.6$  Hz,  $J_{4,3trans} = 8.2$  Hz,  $J_{4,3cis} = 8.4$  Hz), 2.76 (1H, dd, 3-H,  $J_{gem} = 16.9$  Hz,  $J_{3,4cis} = 8.4$  Hz), 3.10 (1H, s, OH), 3.67 (1H, dd, 6-H,  $J_{gem} = 12.6$  Hz,  $J_{6,5} = 4.5$  Hz), 3.90 (1H, dd, 6-H,  $J_{gem} = 12.6$  Hz,  $J_{6,5} = 2.5$  Hz), 4.15 (1H, m, 5-H,  $J_{5,6} = 2.5$ ; 4.5 Hz).-  $C_6H_{10}O_3$  (130.1) Ber. C 55.4 H 7.24 Gef. C 55.1 H 7.13.

#### 4*S*,5*S*-5-Hydroxymethyl-4-butyl-4,5-dihydro-2(3*H*)-furanon (**12b**)

Die Darstellung von **12b** erfolgt aus 5.00 g **11b** (12.18 mmol) analog zu **4a**. Sc Aufarbeitung (FM 2) liefert **12b** als farbloses Öl.- Ausb. 1.78 g (85%).-  $[\alpha]_D^{20}$ : +37.4 ( $c = 0.5$ ,  $CHCl_3$ ).- IR (Film): 3560; 2980-2880; 1780; 1140  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.92 (3H, t,  $CH_3$ -n- $C_3H_7$ ,  $J = 6.7$  Hz), 1.40 (6H, m, n-Butyl), 2.23 (1H, dd, 3-H,  $J_{gem} = 16.7$  Hz,  $J_{3,4cis} = 8.1$  Hz), 2.40 (1H, m, 4-H,  $J_{4,3trans} = 8.3$  Hz,  $J_{4,3cis} = 8.1$  Hz), 2.76 (1H, dd, 3-H,  $J_{gem} = 16.7$  Hz,  $J_{3,4trans} = 8.3$  Hz), 3.65 (1H, dd, 6-H,  $J_{gem} = 12.7$  Hz,  $J_{6,5} = 4.6$  Hz), 3.90 (1H, dd, 6-H,  $J_{gem} = 12.7$  Hz,  $J_{6,5} = 2.6$  Hz), 4.09 (1H, s, OH), 4.24 (1H, m, 5-H,  $J_{5,6} = 2.6$ , 4.6 Hz).-  $C_9H_{16}O_3$  (172.2) Ber. C 62.8 H 9.37 Gef. C 62.1 H 8.97.

#### 4*S*,5*S*-5-Mesyloxymethyl-4-methyl-4,5-dihydro-2(3*H*)-furanon (**13a**)

Aus 1.50 g **12a** (11.53 mmol), 1.78 ml Triethylamin (12.68 mmol) und 1.00 ml Mesylchlorid (12.68 mmol) wird **13a** wie unter **5a** beschrieben dargestellt. Der ölige Rückstand kristallisiert nach Zugabe von Diisopropylether. Ausb. 1.85 g (77%).- Schmp. 53°C ( $iPr_2O$ ).- IR (KBr): 3040-2940; 1770; 1360; 1340; 1170  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.23 (3H, d,  $CH_3$ ,  $J_{Me,4} = 6.6$  Hz), 2.25 (1H, dd, 3-H,  $J_{gem} = 17.0$  Hz,  $J_{3,4trans} = 8.5$  Hz), 2.53 (1H, m, 4-H,  $J_{4,Me} = 6.6$  Hz,  $J_{4,3trans} = 8.5$  Hz,  $J_{4,3cis} = 8.4$  Hz), 2.79 (1H, dd, 3-H,  $J_{gem} = 17.0$  Hz,  $J_{3,4cis} = 8.4$  Hz), 3.08 (3H, s,  $CH_3$ -Mesyl), 4.30 (2H, m, 5-H, 6-H), 4.45 (1H, m, 6-H).-  $C_7H_{12}O_5S$  (208.2) Ber. C 40.4 H 5.81 Gef. C 40.4 H 5.88.

#### 4*S*,5*S*-5-Mesyloxymethyl-4-butyl-4,5-dihydro-2(3*H*)-furanon (**13b**)

Aus 1.10 g **12b** (6.39 mmol), 0.97 ml Triethylamin (7.03 mmol) und 0.55 ml Mesylchlorid (7.03 mmol) wird **13b**, wie unter **5a** beschrieben, dargestellt. Sc Reinigung (FM 1) gibt **13b** als zähes Öl, welches langsam erstarrt. Ausb. 1.28 g (80%).- Schmp. 44°C.-  $[\alpha]_D^{20}$ : +114.0 ( $c = 0.5$ ,  $CHCl_3$ ).- IR (Film): 3040-2980; 1790; 1360; 1180  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.92 (3H, t,  $CH_3$ -n- $C_3H_7$ ,  $J = 6.6$  Hz), 1.36 (6H, m, n-Butyl), 2.27 (1H, dd, 3-H,  $J_{gem} = 16.4$  Hz,  $J_{3,4cis} = 8.0$  Hz), 2.38 (1H, m, 4-H,  $J_{4,3trans} = 8.1$  Hz,  $J_{4,3cis} = 8.0$  Hz), 2.76 (1H, dd, 3-H,  $J_{gem} = 16.4$  Hz,  $J_{3,4trans} = 8.0$  Hz), 3.09 (3H, s,  $CH_3$ -Mesyl), 4.30 (1H, dd, 6-H,  $J_{gem} = 10.7$  Hz,  $J_{6,5} = 4.5$  Hz), 4.38 (1H, dd, 6-H,  $J_{gem} = 10.7$  Hz,  $J_{6,5} = 2.0$  Hz), 4.46 (1H, m, 5-H,  $J_{5,6} = 2.0$ , 4.5 Hz).-  $C_{10}H_{18}O_5S$  (250.3) Ber. C 48.0 H 7.25 Gef. C 48.0 H 7.11.

#### 4*S*,5*S*-5-Azidomethyl-4-methyl-4,5-dihydro-2(3*H*)-furanon (**14a**)

Verbindung **14a** wird aus **13a** analog zu **6a** als farblose Flüssigkeit hergestellt. Ausb. 655 mg (94%).-  $[\alpha]_D^{20}$ : +99.5 ( $c = 0.4$ ,  $CHCl_3$ ).- IR (Film): 2980-2880; 2100; 1770; 1680  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.18 (3H, d,  $CH_3$ ,  $J_{Me,4} = 6.6$  Hz), 2.22 (1H, dd, 3-H,  $J_{gem} = 17.0$  Hz,  $J_{3,4trans} =$

8.7 Hz), 2.46 (1H, m, 4-H,  $J_{4,Me} = 6.6$  Hz,  $J_{4,3trans} = 8.7$  Hz,  $J_{4,3cis} = 8.2$  Hz), 2.77 (1H, dd, 3-H,  $J_{gem} = 17.0$  Hz,  $J_{3,4cis} = 8.2$  Hz), 3.46 (1H, dd, 6-H,  $J_{gem} = 13.0$  Hz,  $J_{6,5} = 5.0$  Hz), 3.63 (1H, dd, 6-H,  $J_{gem} = 13.0$  Hz,  $J_{6,5} = 3.5$  Hz), 4.18 (1H, m, 5-H,  $J_{5,6} = 3.5$ , 5.0 Hz).-  $C_6H_9O_2N_3$  (155.2) Ber. C 46.4 H 5.85 N 27.1 Gef. C 45.9 H 5.23 N 26.9.

#### 4*S*,5*S*-5-Azidomethyl-4-butyl-4,5-dihydro-2(3*H*)-furanon (**14b**)

1.00 g **13b** (4.00 mmol) werden mit 569 mg  $NaN_3$  (6.00 mmol) und 80 mg 15-Crown-5 in DMF gelöst und 16 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird nach dem Erkalten in Diethylether aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Sc Reinigung (FM 1) liefert **14b** als farbloses Öl. Ausb. 497 mg (63%).-  $[\alpha]_D^{20}$ : +98.6 ( $c = 0.4$ ,  $CHCl_3$ ).- IR (Film): 2980-2880; 2100; 1770; 1110  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.91 (3H, t,  $CH_3$ -n- $C_3H_7$ ,  $J = 6.7$  Hz), 1.40 (6H, m, n-Butyl), 2.30 (2H, m, 3-H, 4-H,  $J_{gem} = 16.2$  Hz,  $J_{3,4cis} = 8.2$  Hz), 2.74 (1H, dd, 3-H,  $J_{gem} = 16.2$  Hz,  $J_{3,4trans} = 8.7$  Hz), 3.45 (1H, dd, 6-H,  $J_{gem} = 13.4$  Hz,  $J_{6,5} = 5.0$  Hz), 3.63 (1H, dd, 6-H,  $J_{gem} = 13.4$  Hz,  $J_{6,5} = 3.4$  Hz), 4.26 (1H, m, 5-H,  $J_{5,6} = 3.4$ , 5.0 Hz).-  $C_9H_{15}O_2N_3$  (197.2) Ber. C 54.8 H 7.67 N 21.3 Gef. C 55.1 H 7.44 N 20.8.

#### 4*S*,5*S*-5-(*N*-*t*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-4-methyl-4,5-dihydro-2(3*H*)-furanon (**15a**)

700 mg **14a** (4.51 mmol) werden mit 1.08 g  $Boc_2O$  (4.96 mmol) in 30 ml Methanol gelöst und mit 85 mg Pd/C 10% bei Raumtemp., 10 bar, 3 h hydriert. Nach sc Reinigung (FM 1) erhält man **15a** als farbloses Öl, welches nach einiger Zeit erstarrt. Ausb. 786 mg (76%).- Schmp. 89°C.-  $[\alpha]_D^{20}$ : +41.0 ( $c = 0.2$ ,  $CHCl_3$ ).- IR (KBr): 3400; 3000-2880; 1760; 1690; 1570; 1170  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.18 (3H, d,  $CH_3$ ,  $J_{Me,4} = 6.4$  Hz), 1.44 (9H, s, tert-Butyl), 2.20 (1H, dd, 3-H,  $J_{gem} = 15.5$  Hz,  $J_{3,4trans} = 9.6$  Hz), 2.30 (1H, m, 4-H,  $J_{4,Me} = 6.4$  Hz,  $J_{4,3trans} = 9.6$  Hz,  $J_{4,3cis} = 6.7$  Hz), 2.69 (1H, dd, 3-H,  $J_{gem} = 15.5$  Hz,  $J_{3,4cis} = 6.7$  Hz), 3.28 (1H, td, 6-H,  $J_{gem} = 14.8$  Hz,  $J_{6,5} = 6.2$  Hz,  $J_{6,NH} = 6.2$  Hz), 3.54 (1H, ddd, 6-H,  $J_{gem} = 14.8$  Hz,  $J_{6,5} = 3.1$  Hz,  $J_{6,NH} = 6.3$  Hz), 4.14 (1H, m, 5-H,  $J_{5,6} = 3.2$ , 6.2 Hz), 5.09 (1H, t, NH,  $J_{NH,6} = 6.2$  Hz).-  $C_{11}H_{19}O_4N$  (229.3) Ber. C 57.6 H 8.35 N 6.1 Gef. C 57.4 H 8.60 N 5.9.

#### 4*S*,5*S*-5-(*N*-tert-Butoxycarbonyl)aminomethyl-4-butyl-4,5-dihydro-2(3*H*)-furanon (**15b**)

400 mg **14b** (2.03 mmol) werden mit 487 mg  $Boc_2O$  (2.23 mmol) in 20 ml Methanol gelöst und mit 50 mg Pd/C 10% 5 h bei Raumtemp., 10 bar hydriert. Sc Aufarbeitung (FM 1) gibt **15b** als farbloses Öl, das wachsartig erstarrt. Ausb. 430 mg (78%).- Schmp. 46°C.-  $[\alpha]_D^{20}$ : +23.6 ( $c = 0.5$ , MeOH).- IR (KBr): 3380; 2980-2880; 1770; 1770; 1680  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.91 (3H, t,  $CH_3$ -n- $C_3H_7$ ), 1.38 (9H, s, tert-Butyl), 1.42 (6H, m, n-Butyl), 2.23 (2H, m, 3-H, 4-H,  $J_{gem} = 20.5$  Hz,  $J_{3,4cis} = 9.2$  Hz), 2.69 (1H, dd, 3-H,  $J_{gem} = 20.5$  Hz,  $J_{3,4trans} = 11.9$  Hz), 3.26 (1H, td, 6-H,  $J_{gem} = 14.7$  Hz,  $J_{6,5} = 6.2$  Hz,  $J_{6,NH} = 6.2$  Hz), 3.55 (1H, ddd, 6-H,  $J_{gem} = 14.7$  Hz,  $J_{6,5} = 3.1$  Hz,  $J_{6,NH} = 6.2$  Hz), 4.17 (1H, m, 5-H,  $J_{5,6} = 3.1$ ; 6.2 Hz), 4.96 (1H, t, NH,  $J_{NH,6} = 6.2$  Hz).-  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 13.8  $CH_3$  aus n-Butyl, 22.4  $CH_2$  aus n-Butyl, 28.2  $C(CH_3)$ , 29.6  $CH_2$  aus n-Butyl, 32.4 C-3, 35.0  $CH_2$  aus n-Butyl, 37.8 C-4, 43.0 C-6, 79.7  $C(CH_3)$ , 84.7 C-5, 155.9 C=O-Boc, 176.0 C-1.-  $C_{11}H_{19}O_4N$  (271.4) Ber. C 62.0 H 9.29 N 5.2 Gef. C 62.0 H 9.25 N 4.9.

#### 4*S*,5*S*-5-Aminomethyl-4-methyl-4,5-dihydro-2(3*H*)-furanon-hydrochlorid (**16a**)

Verbindung **16a** wird aus **15a** wie bei **8a** angegeben dargestellt. Nach Anreiben und Umkristallisieren des Rückstandes mit Aceton erhält man **16a** als feine, farblose Nadeln. Ausb. 246 mg (76%).- Schmp. 185°C (Aceton).-  $[\alpha]_D^{20}$ : +70.4 ( $c = 0.6$ , MeOH).- IR (KBr): 3440; 3000-2900; 1780; 1600; 1190  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR (MeOD):  $\delta$  (ppm) = 1.20 (3H, d,  $CH_3$ ,  $J_{Me,4} =$

6.3 Hz), 2.40 (2H, m, H-3, H-4,  $J_{\text{gem}} = 20.9$  Hz,  $J_{3,4} = 9.3$  Hz), 2.76 (1H, dd, H-3,  $J_{\text{gem}} = 20.9$  Hz,  $J_{3,4} = 12.1$  Hz), 3.37 (1H, dd, H-6,  $J_{\text{gem}} = 13.8$  Hz,  $J_{6,5} = 9.1$  Hz), 3.37 (1H, dd, H-6,  $J_{\text{gem}} = 13.8$  Hz,  $J_{6,5} = 2.7$  Hz), 4.33 (1H, m, H-5,  $J_{5,6} = 2.7, 9.1$  Hz).-  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NCl}$  (165.62) Ber. C 43.5 H 7.30 N 8.5 Gef. C 43.1 H 7.28 N 8.7.

**4*S*,5*S*-5-Aminomethyl-4-butyl-4,5-dihydro-2(3*H*)-furanon-hydrochlorid (16b)**

503 mg **15b** (1.90 mmol) werden 24 h mit 50 ml gesättigter methanolischer HCl gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibt **16b** als zähes, klebriges Öl, welches nicht kristallisiert werden konnte. Ausb. 604 mg (77%).- IR (Film): 3450; 2980-2880; 1780; 1600; 1200  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD):  $\delta$  (ppm) = 0.94 (3H, t,  $\text{CH}_3$ -n- $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $J = 6.5$  Hz), 1.38 (6H, m, n-Butyl), 2.26 (2H, m, 4-H, 3-H), 2.77 (1H, m, 3-H), 3.19 (1H, dd, 6-H,  $J_{\text{gem}} = 13.9$  Hz,  $J_{6,5} = 9.1$  Hz), 3.32 (1H, dd, 6-H,  $J_{\text{gem}} = 13.9$  Hz,  $J_{6,5} = 7.2$  Hz, in MeOD), 4.47 (1H, m, 5-H,  $J_{5,6} = 9.1$  Hz).-  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 14.0  $\text{CH}_3$  aus n-Butyl, 22.6  $\text{CH}_2$  aus n-Butyl, 29.6  $\text{CH}_2$  aus n-Butyl, 30.9 C-3, 32.4  $\text{CH}_2$  aus n-Butyl, 38.7 C-4, 42.9 C-6, 81.7 C-5, 177.0 C-2.-  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NCl}$  (207.7) Ber. C 52.0 H 8.74 N 6.7 Gef. C 50.1 H 8.96 N 6.2.

**3*S*,4*S*-5-Amino-3-methyl-4-hydroxy-pentansäure (17a)**

300 mg **16a** (1.81 mmol) werden mit 30 ml 0.5 M-KOH 36 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird zu 80 ml Wasser verdünnt und auf 58 ml (75 mval) Dowex 50 W x 4 aufgebracht, das zuvor sorgfältig mit Wasser gewaschen wurde. Danach wird mit 300 ml Wasser gespült und mit 0.5 M-Ammoniaklösung eluiert. Das Eluat wird eingeeengt und lyophilisiert, der zähe, klebrige Rückstand konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Ausb. 101 mg (38%).- IR (Film): 3400; 2960; 1630; 1550; 1410  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD):  $\delta$  (ppm) = 1.00 (3H, d,  $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{Me},3} = 6.1$  Hz), 2.04 (2H, m, 2-H, 3-H), 2.48 (1H, m, 2-H), 2.97 (1H, dd, 5-H,  $J_{\text{gem}} = 12.9$  Hz,  $J_{5,4} = 10.2$  Hz), 3.23 (1H, dd, 5-H,  $J_{\text{gem}} = 12.9$  Hz,  $J_{5,4} = 2.8$  Hz), 3.70 (1H, m, 4-H,  $J_{4,5} = 2.8, 10.2$  Hz).-  $^{13}\text{C-NMR}$  (MeOD):  $\delta$  (ppm) = 16.7  $\text{CH}_3$ , 36.1 C-3, 42.0 C-2, 44.0 C-5, 72.9 C-4, 182.4 C-1.-  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$  (147.17).

**3*S*,4*S*-5-Amino-3-butyl-4-hydroxy-pentansäure (17b)**

500 mg **16b** (2.40 mmol) werden in 50 ml 0.5 M-KOH 36 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird auf 100 ml mit Wasser verdünnt und auf 77 ml (100 mval) Dowex 50 W x 4 aufgebracht, das zuvor sorgfältig mit Wasser gewaschen wurde. Danach wird mit 300 ml Wasser gespült und mit 0.5 M-Ammoniaklösung eluiert. Das Eluat wird eingeeengt und lyophilisiert, der klebrige Rückstand mit  $\text{CH}_3\text{CN}$ /Aceton angerieben. Durch Umfällen aus diesem Lösungsmittelgemisch erhält man **17b** als beiges Pulver. Ausb. 250 mg (55%).- Schmp. 158°C ( $\text{CH}_3\text{CN}$ /Aceton).-  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -4.9 (c = 0.4, MeOH).- IR (KBr): 3220; 2960-2840; 1630; 1490; 1320  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD):  $\delta$  (ppm) = 0.93 (3H, t,  $\text{CH}_3$  aus n-Butyl,  $J = 6.6$  Hz), 1.40 (6H, m, n-Butyl), 1.87 (1H, m, 3-H), 2.20 (1H, dd, 2-H,  $J_{\text{gem}} = 8.8$  Hz,  $J_{2,3} = 4.0$  Hz), 2.24 (1H, dd, 2-H,  $J_{\text{gem}} = 8.8$  Hz,  $J_{2,3} = 1.6$  Hz), 3.28 (1H, dd, 5-H,  $J_{\text{gem}} = 13.2$  Hz,  $J_{5,4} = 2.5$  Hz), 3.40 (1H, dd, 5-H,  $J_{\text{gem}} = 13.2$  Hz,  $J_{5,4} = 2.9$  Hz), 3.95 (1H, m, 4-H,  $J_{4,5} = 2.5, 2.9$  Hz).-  $^{13}\text{C-NMR}$

(MeOD):  $\delta$  (ppm) = 14.3  $\text{CH}_3$  aus n-Butyl, 23.8  $\text{CH}_2$  aus n-Butyl, 30.0  $\text{CH}_2$  aus n-Butyl, 32.3 C-3, 33.7  $\text{CH}_2$  aus n-Butyl, 38.0 C-2, 49.8 C-5, 65.3 C-4, 174.8 C-1.-  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$  (189.3) Ber. C 57.1 H 10.12 N 7.4 Gef. C 61.4 H 10.06 N 7.8.

**Literatur**

14. Mitt.: C. Herdeis, K. Lütsch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 121-131.
- a) P. Krogsgaard-Larsen, H. Hjelds, E. Falch, F.S. Jørgensen, L. Nielsen, *Adv. Drug Res.* **1989**, *17*, 382-445.- b) W. Ziegelgänsberger, M. Hauser in *GABA: Basic Research and Clinic Applications*, Herausg. G. Nisticò, N.G. Bowery, Pythagora Press, Rome-Milan **1989**, 59-101.
- P. Krogsgaard-Larsen, E. Falch, O.M. Larsson, A. Schousboe, *Epilepsy Res.* **1987**, *1*, 77-93.- Von R,S-Baclofen (Lioresal®) besitzt nur das R-(-)-Baclofen hohe Affinität zum GABA<sub>B</sub>-Rezeptor, siehe: H.R. Olpe, H. Demiéville, V. Baltzer, W.L. Bencze, W.P. Koella, P. Wolf, H.L. Haas, *Eur. J. Pharm.* **1978**, *52*, 133-136.  
Synthese des R-(-)-Baclofens: C. Herdeis, H.P. Hubmann, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1213-1221.- R. Chênevert, M. Desjardins, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4249-4250.
- R.H. Prager, D.I.B. Kerr, J. Chiefari, S. Galanopoulos, W.K. Janowski, *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 1511-1518.- A.J. Cross, I.N. Robinson, A.R. Green, J.M. Toczek, B.R. Boar, *Br. J. Pharmacol.* **1989**, *98*, 833-840.- R.G. Hall, *Synthesis* **1989**, *6*, 442-443.- D.I.B. Kerr, J. Ong, R.H. Prager, B.D. Gynther, D.R. Curtis, *Brain Research* **1987**, *405*, 150-154.
- D.I.B. Kerr, J. Ong, A.R. Johnston, J. Abbenante, R.H. Prager, *Neurosci. Lett.* **1988**, *92*, 92-96.
- H.R. Olpe, G. Karlsson, M.F. Pozza, F. Brugger, M. Steinmann, H. van Riezen, G. Fagg, R.G. Hall, W. Froestl, H. Bittiger, *Eur. J. Pharmacol.* **1990**, *187*, 27-38.- P.C. Waldmeier, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1991**, *343*, 173-178.
- a) M. Muhyaddin, P.J. Roberts, G.N. Woodruff, *Br. J. Pharmacol.* **1982**, *77*, 163-168.- b) J. Sawinok, *Neuropharmacology* **1986**, *25*, 795-798.- c) E. Falch, A. Hedegaard, L. Nielsen, B.R. Jensen, H. Hjeds, P. Krogsgaard-Larsen, *J. Neurochem.* **1986**, *47*, 898-903.- d) T.N. Robinson, A.J. Cross, A.R. Green, J.M. Toczek, B.R. Boar, *Br. J. Pharmacol.* **1989**, *98*, 833-840.
- C. Herdeis, *Synthesis* **1986**, *3*, 232-233.
- U. Kristiansen, A. Hedegaard, C. Herdeis, T.M. Lund, B. Nielsen, J.J. Hansen, E. Falch, H. Hjeds, P. Krogsgaard-Larsen, *J. Neurochem.* **1992**, *58*, 1150-1159.
- P. Krogsgaard-Larsen, persönliche Mitteilung 1992.
- S. Hanessian, P.J. Murray, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5055-5072.
- vgl. K. Tomioka, Y.-S. Cho, F. Sato, K. Koga, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4094-4098.- H.M. Shieh und G.D. Prestwich, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4319-4321.
- W.A. König, S. Lutz, G. Wenz, E. von Bey, *J. High Res. Chromatogr. & Chromatogr. Commun.* **1988**, *11*, 5060-5062.- A. Mosandl, C.A. Kustermann, *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* **1988**, *189*, 212-215.
- S. Hanessian, P.J. Murray, S.P. Sahoo, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5627-5630; s. auch Lit. 11) und R. Camps, J. Cardelach, J. Font, R.M. Ortuño, O. Ponsanti, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2395-2402.- Aus D-Ribonolacton: M.G.B. Drew, J. Mann, A. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 2279-2282.

[Ph127]