

Liebigs Annalen der Chemie

Gesellschaft
Deutscher Chemiker

1993

Editorial Board: W. Francke · K. Hafner · H. Hopf · H. Kessler · J. Mulzer · H. Paulsen · E. Schmitz · K. Schreiber · H. A. Staab

Managing Editor: R. Temme
Associate Editor: W. Jung
Administration: H. Holm
Production: O. Olivecká

Editorial Office: Liebigs Annalen der Chemie
P.O. Box 1011 61
D-69451 Weinheim
Federal Republic of Germany
Telephone (internat.) +49 6201 606-255
Telefax (internat.) +49 6201 606-328

Publisher: VCH Verlagsgesellschaft mbH
P.O. Box 1011 61
D-69451 Weinheim
Federal Republic of Germany
Telephone (internat.) +49 6201 606-0
Telefax (internat.) +49 6201 606-328
Telex 465516 vchwh d



Asymmetrische Synthesen mit chiralen 1,4-Oxazin-2,5-dionen: Darstellung enantiomerenreiner 2-substituierter Pipecolinsäurederivate[☆]

Klaus Th. Wanner* und Stamatios Stamenitis

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin,
Königin-Luise-Straße 2 + 4, 1000 Berlin 33

Eingegangen am 30. November 1992

Key Words: 1,4-Oxazines, chiral/Pipecolic acid derivatives / Amino acids / 2-Piperidinecarboxylic acid derivatives

Asymmetric Synthesis with Chiral 1,4-Oxazine-2,5-diones: Preparation of Enantiomerically Pure 2-Substituted Pipecolic Acid Derivatives[☆]

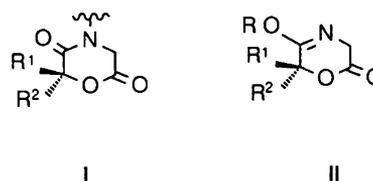
A new asymmetric synthesis of α -amino acids is presented. This synthesis is based on the chiral 1,4-oxazine-2,5-diones **5** and **14** relying on the α -hydroxy acid **12** as a chiral auxiliary. A base-mediated alkylation of these chiral amino acid building blocks (**5**, **12**) with different alkyl halides proceeds, after deprotonation with *sec*-butyllithium, with high yields and excellent d.s. (up to 99.5/0.5). As exemplified by the synthesis of **15** (in comparison to that of **7a**) the absolute configu-

ration of the stereocenter in the amino acid unit is determined by the sequence the substituents are introduced. In the enolate **6** and in that of **14** the electrophile adds consistently to the *re* face of the prochiral carbon. From the alkylation products the corresponding 2-substituted pipecolic acid derivatives are obtained in good yields upon hydrolysis under basic or acidic conditions.

Die asymmetrische Synthese von α -Aminosäuren ist ein Gebiet, das zur Zeit sehr lebhaft bearbeitet wird. Neben den seltenen, nichtproteinogenen Aminosäuren sind es vor allem die synthetischen, nicht natürlich vorkommenden Derivate und hier insbesondere die α -disubstituierten α -Aminosäuren, denen das Hauptaugenmerk gilt. Von den natürlichen α -Aminosäuren unterscheiden sich die α -disubstituierten Derivate durch ihre stark veränderten, häufig interessanten, pharmakologischen und biochemischen Eigenschaften; so können sie beispielsweise als Enzyminhibitoren fungieren. In der Arzneimittelforschung werden sie auch häufig anstelle von natürlichen Aminosäuren als Bausteine für physiologisch aktive Peptide verwendet. Das Ziel ist dabei eine Verbesserung der Stabilität und gegebenenfalls auch Wirkungsqualität^[1].

Für die asymmetrische Synthese α,α -disubstituierter Aminosäuren sind seit längerem mehrere Verfahren^[2] bekannt, wobei die Zahl der Methoden zur Darstellung α -substituierter cyclischer Aminosäuren^[3] – wie z. B. des Pro-lins oder der Pipecolinsäure – allerdings noch begrenzt ist. Die Mehrzahl der asymmetrischen Aminosäuresynthesen beruhen im Prinzip auf der stereoselektiven Alkylierung von chiralen Glycinäquivalenten, bestes Beispiel ist die bekannte und bewährte Bislactimethermethode von Schöllkopf. In Abwandlung dieses Verfahrens wurden von Schöllkopf et al. auch asymmetrische Synthesen mit Oxazinonen **II** vorgestellt^[4].

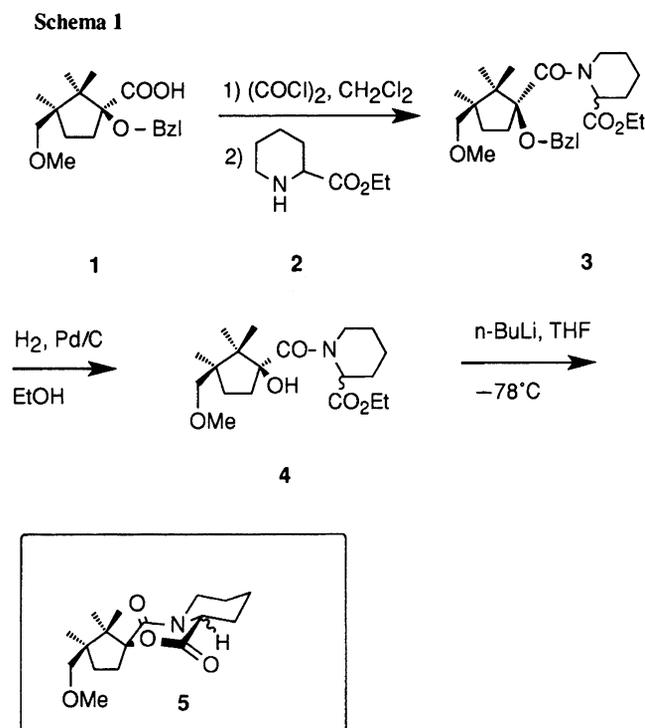
Im Zusammenhang mit dieser Methode erscheint es naheliegend, als Ansatz für eine asymmetrische Aminosäuresynthese 1,4-Oxazindione (vom Typ **I**) zu verwenden. Solche Verfahren sind unseres Wissens aber bisher nicht beschrieben worden, vermutlich aus Mangel an geeigneten, konfigurationsstabilen (möglichst nicht enolisierbaren) und



enantiomerenreinen α -Hydroxycarbonsäuren, die die chirale Hilfsgruppe bilden. Wir stellen hier nun ein Verfahren zur asymmetrischen Synthese α -substituierter Pipecolinsäure-Derivate vor, das auf dem eben genannten Prinzip beruht. Als chirale und konfigurationsstabile Hilfsgruppe dient uns dabei die α -Hydroxycarbonsäure **12**, die in zwei Reaktionsschritten aus käuflicher Camphansäure darstellbar ist und die wir schon früher in anderem Zusammenhang verwendeten^[5].

Als Ausgangsverbindung für die Darstellung des 1,4-Oxazin-2,5-dions **5** – als Baustein für asymmetrische Synthesen α -substituierter Pipecolinsäure-Derivate – wurde auf die Carbonsäure **1**^[5], ein *O*-Benzyl-Derivat der α -Hydroxycarbonsäure **12** zurückgegriffen.

Die Synthese von **5** ließ sich wie im Schema 1 angeben realisieren, indem zuerst die Amidbindung geknüpft [(COCl)₂, Pipecolinsäureethylester → **3**] und dann nach hydrogenolytischer Benzylgruppenabspaltung (H₂, Pd/C → **4**) durch basische Umesterung (1.05 Äquiv. *n*-BuLi, –78 °C, THF) die Lactonbindung geschlossen wurde (→ **5**). Die Verbindungen **3**, **4** und **5** fielen dabei infolge der racemischen Natur von **2** als Diastereomeregemische an (ca. 1:1) und wurden in dieser Form jeweils weiterverwendet. Die Ausbeuten betragen 94% (**3**), 85% (**4**) und 97% (**5**). Die Strukturen wurden für **3** und **4** anhand der analytischen



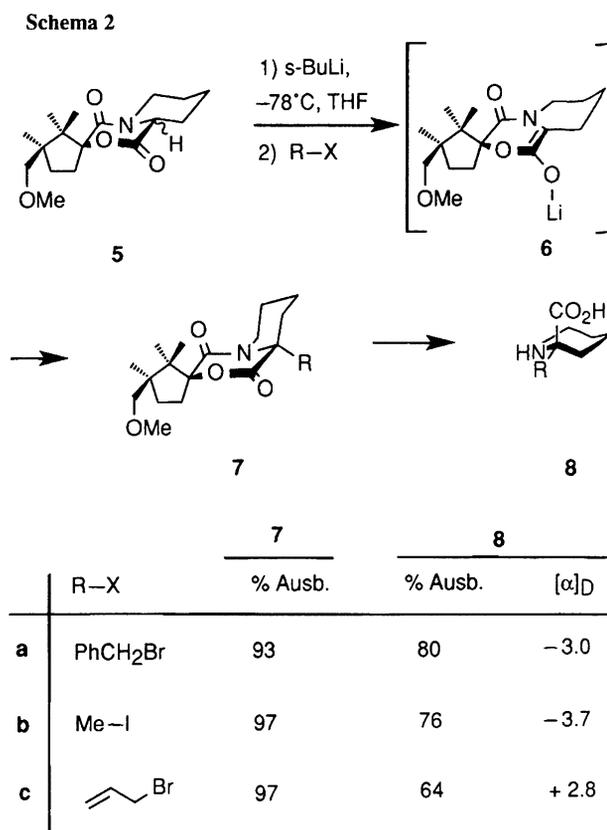
Daten der Isomerengemische gesichert. Bei **5** wurden hierzu die durch Säulenchromatographie zugänglichen, isomerenreinen Verbindungen verwandt. Der Ringschluß zu **5** wird dabei insbesondere im IR-Spektrum durch das Auftreten einer Lacton-Carbonylschwingung (ca. 1744 cm^{-1}) in Verbindung mit der im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum fehlenden Ethylsterineinheit deutlich.

Die Alkylierung des 1,4-Oxazindions **5** erwies sich als völlig unproblematisch. Wir führten sie nach folgendem Schema durch: Zunächst wurde mit *s*-Butyllithium in THF bei -78°C deprotoniert, dann nach 30 min das Alkylierungsagens zugegeben und das Reaktionsgemisch anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Durch die Temperaturerhöhung wurde sichergestellt, daß die Reaktion nahezu quantitativ verlief; ein erkennbarer Verlust an Stereoselektivität war damit nicht verbunden. So wurde beispielsweise bei der Reaktion mit Benzylbromid nach wäßriger Aufarbeitung und SC **7a** mit einer Ausbeute von 93% in isomerenreiner Form erhalten. Vergleichbar gute Resultate wurden bei der Umsetzung mit Methyljodid (**7b**, Ausb. 97%) und Allylbromid (**7c**, Ausb. 97%) erzielt^[6]. **5** wurde dabei immer als Diastereomerengemisch eingesetzt. Zur Kontrolle wurde die Alkylierung mit Benzylbromid außerdem auch mit isomerenreinem **5** durchgeführt. Wie zu erwarten, zeigten sich dabei aber keine Unterschiede. Trotz eingehender Untersuchungen mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie sowie Hochdruckflüssigkeitschromatographie ließ sich in keinem der Reaktionsprodukte ein Nebenisomer nachweisen. Dies war bereits ein erster Hinweis darauf, daß die Alkylierungen von **5** hochstereoselektiv verlaufen waren. Durch HPLC-Analyse konnte dies schließlich auch bewiesen werden, nachdem das zu **7a** epimere Alkylierungsprodukt **15**

als Referenzsubstanz durch eine andere Synthese (siehe unten) zur Verfügung stand. Die liquidchromatographische Analyse ergab für die Diastereoselektivität (für die Reaktion zu **7a**) einen Wert von mindestens 99.5/0.5 (**7a/15**), das Nebenisomer **15** war dabei kaum mehr wahrnehmbar. Auch bei den Reaktionen zu **7b** und **7c** war die asymmetrische Induktion sehr gut; die Bestimmung wurde aber auf einem anderen Weg vorgenommen (siehe unten).

Durch Erhitzen mit Salzsäure (160°C , 4 h, **7a** und **7b**) oder mit LiOH in Ethylenglycoldimethylether (160°C , 48 h, **7c**) und anschließende chromatographische Reinigung an einem sauren Ionenaustauscher konnten aus den Alkylierungsprodukten die zugrundeliegenden Aminosäuren **8a–c** mit Ausbeuten von 80, 76 und 64% erhalten werden (Schema 2). Die absolute Konfiguration der Aminosäure (*S*)-**8b** folgt aus ihrem optischen Drehwert durch Vergleich mit dem Literaturwert ($[\alpha]_{\text{D}} = -3.7$, Lit.^[7]; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -3.7$). Den Verbindungen (*R*)-**8a** und (*R*)-**8c** wurde in Analogie (*R*)-Konfiguration zugeordnet.

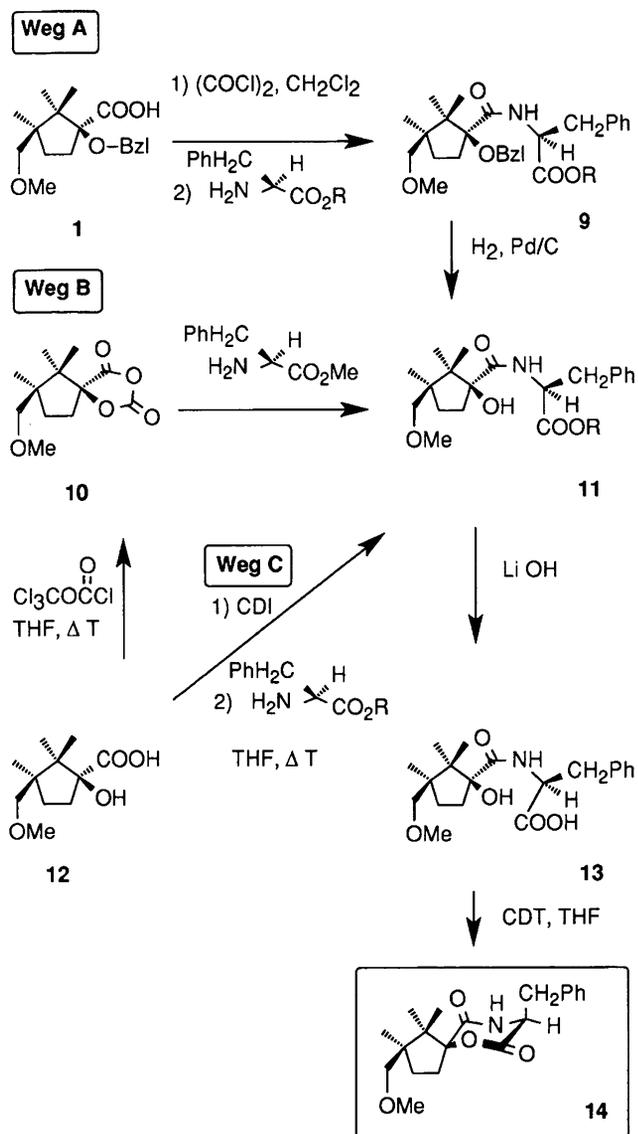
Der Konfiguration von **7b** entsprechend wird das Lithiumenolat **6** bevorzugt von der *re*-Seite („Unterseite“) angegriffen. Worauf dies beruht ist noch unklar. Es erscheint aber naheliegend, daß der Angriff immer aus derselben Richtung erfolgt, selbst bei verschiedenen Erstsustituenten (am α -C der Aminosäure). Dies hieße, daß einzig durch die



Reihenfolge der Substituenteneinführung die Konfiguration festgelegt und danach mit ein und derselben Hilfsgruppe beide diastereomeren Formen der Alkylierungsprodukte (**7** bzw. **15**) und schließlich beide enantiomeren Formen der

Aminosäuren zugänglich sein sollten. Zur Überprüfung dieser Annahme wurde das 1,4-Oxazindion **14** synthetisiert.

Schema 3



% Ausb.		11					13
10	14	R	9	Weg A	B	C	
56	72	a Me	87	95	—	85	78 [a]
		b Et	93	97	59	84	94 [b]

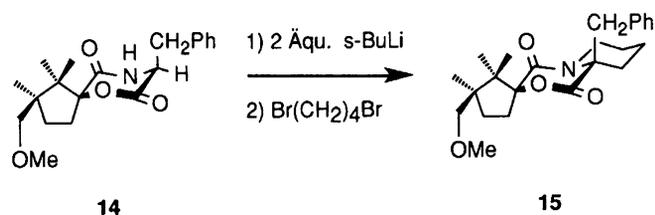
[a] Aus **11a**. — [b] Aus **11b**.

Die Synthese von **14** führte über die Verbindungen **11**, die auf drei verschiedenen Wegen (A, B und C) dargestellt werden konnten, deren Unterschied hauptsächlich in der Aktivierung der Säurefunktion der chiralen Hilfsgruppe besteht. So wurden die Methyl- und Ethylester **11a** und **11b** einmal (Weg A) in enger Anlehnung an die Synthese von **4** über das entsprechende Säurechlorid von **1** dargestellt (**1** → **9** → **11**). Als Reaktionspartner wurden dabei, wie auch in den folgenden Beispielen zur Vermeidung von Diastereome-

rengemischen die entsprechenden L-Phenylalaninester eingesetzt. Bei den beiden anderen Wegen (B und C) wurde von **12** ausgegangen. Diese sind wesentlich vorteilhafter, da dabei die zwei Synthesestufen entfallen, die sonst für die Umwandlung von **12** in **1** erforderlich sind^[5]. Hinzu kommt, daß sich **12** sehr einfach in die Ester **11a** und **b** umwandeln ließ. Durch Reaktion mit Diphosgen konnte aus **12** das Dioxolan **10** erhalten werden, das nach Aminolyse (nur für **11a** durchgeführt) **11** ergab (Weg B). Als Alternative hierzu wurde gefunden, daß sich die Edukte (**12** und die Phenylalaninester) unter dem Einfluß von 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) auch direkt zu **11** kuppeln lassen (Weg C). Die Ausbeuten dieser Reaktionen waren durchweg zufriedenstellend bis sehr gut (siehe Tabelle in Schema 3). Versuche, die beiden letztgenannten Methoden (Weg B und C) auch für die Darstellung von **4** heranzuziehen, zeigten die Grenzen dieser Verfahren auf. So wurde bei der Umsetzung von **10** mit **2** anstelle des gewünschten Säureamids **4** ein Carbamat (von **12**) als Aminolyseprodukt erhalten, und beim Versuch **4** analog Weg C darzustellen, war eine Produktbildung (aus **12** und **2**) nicht zu beobachten.

Im Unterschied zur Synthese von **5** (aus **4**), ließ sich weder der Methyl- noch der Ethylester **11a** bzw. **11b** unter Basenkatalyse zum 1,4-Oxazindion **14** cyclisieren. Deshalb wurde **11** zur Carbonsäure **13** hydrolysiert, die sich dann durch Aktivierung mit 1,1'-Carbonyldi(1,2,4-triazol) (CDT) zum gewünschten 1,4-Oxazindion **14** überführen ließ.

Schema 4



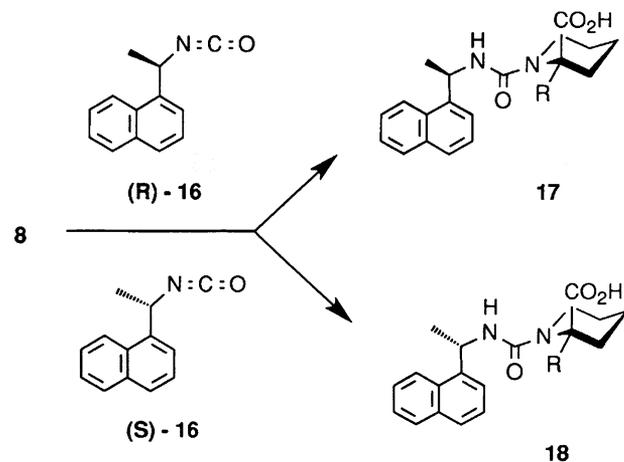
Der letzte Syntheseschritt galt dem Aufbau des Piperidins und ließ sich durch Deprotonierung von **14** mit 2 Äquivalenten *s*-BuLi (−78°C, 2 h und 1 h bei 0°C) sowie anschließende Reaktion mit 1,4-Dibrombutan realisieren (Schema 4) und führte zu der gesuchten, zu **7a** diastereomeren Verbindung **15**. Wenn auch die Ausbeute nur 32% betrug, so war die Diastereoselektivität dafür mit mindestens 97.5/2.5 (**15/7a**) doch sehr gut.

Diastereoselektivitätsbestimmungen

Da für eine direkte Bestimmung der asymmetrischen Induktion in der Alkylierungsreaktion (**6** → **7**) die Nebenisomere fehlten – ausgenommen bei **7a** mit der Synthese von **15** – wurde die Stereoselektivität über die Enantiomerenreinheit der Aminosäuren **8a–c** bestimmt. Das Benzylderivat **8a** wurde dabei zur Kontrolle miteingeschlossen.

Dazu wurden die bei der Alkylierung erhaltenen Rohprodukte (!) von **7a–c** ohne vorherige Reinigung (im Unterschied dazu beziehen sich die für **7** und **8** oben angegebenen

Schema 5



R	d. s.	
	17	18
a	99.5/0.5	97.5/2.5 [a]
b	99.5/0.5	99.5/0.5
c	97.6/2.4 [a]	98.7/1.3

[a] Nebenisomeranteil durch Verunreinigung erhöht.

Ausbeuten auf die reinen Produkte) hydrolysiert, daraus die Aminosäuren **8a–c** gewonnen und nach einem Verfahren von Dunlop und Neidle^[8] durch Reaktion mit (*R*)-1-(1-Naphthyl)ethylisocyanat (*R*)-**16** und mit (*S*)-1-(1-Naphthyl)ethylisocyanat (*S*)-**16** in die diastereomeren Harnstoffe **17** bzw. **18** übergeführt. Die Diastereomerenverhältnisse von **17** (Haupt-/Nebenisomer) und **18** wurden durch HPLC-Analyse an Kieselgel bestimmt, wobei als Referenzsubstanz für das Nebenisomer (zur Bestimmung der Retentionszeit) bei **17** die Verbindung **18** und bei **18** entsprechend Derivat **17** herangezogen wurde. (Das Nebenisomer von **17** ist das Spiegelbild zu **18** und weist deshalb an achiraler Phase dieselbe Retentionszeit wie dieses auf.) Die Ergebnisse der Bestimmungen sind in Schema 5 zusammengestellt. Die Werte für die Nebenisomere lagen bei **17** zwischen 0.5 und 2.4% und bei **18** zwischen 0.5 und 2.5%. Durch die geringe Intensität der Nebenisomere und wegen der zum Teil unvollständigen Basislinientrennung waren die Bestimmungen gewissen Schwankungen unterworfen und wurden deshalb mehrfach wiederholt. In die Tabelle wurden die jeweils ungünstigeren Verhältnisse aufgenommen. Daß zwischen einzelnen Wertepaaren (**17** und **18**) Abweichungen bestehen, führen wir auf das Vorliegen von Verunreinigungen zurück (zufällige Erhöhung des Nebenisomeranteils). Die Diastereoselektivität des Alkylierungsschrittes liegt deshalb bei wenigstens 98.7/1.3 für **7c** und bei 99.5/0.5 für **7a** und **7b**.

Damit konnte mit dem von der α -Hydroxycarbonsäure **12** abgeleiteten 1,4-Oxazindion **5** ein Reagenz zur hochste-

reoselektiven Synthese von α -substituierten Pipecolinsäurederivaten entwickelt werden. Untersuchungen zur Verallgemeinerung dieses Verfahrens über ein entsprechendes chirales Glycinäquivalent und zum Induktionsmechanismus sind Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit und Frau V. Bresien für die Hilfe beim Experimentieren.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Apparatur nach Linström. – ¹H-NMR-Spektren: JNM-GX 400 (Jeol) und AC 300 (Bruker), δ -Skala, TMS als interner Standard (Abkürzungen: Pip. = Piperidinringprotonen, cPent = Cyclopentanringprotonen). – MS: SMCH 7 (Varian), MJ25RS (Kratos) und MATCH 7 (Finnigan). – IR-Spektren: IR 4300 (Perkin-Elmer), Flüssigkeiten als Film, Feststoffe als KBr-Preßlinge. – CHN-Analysen: CHN-Rapid (Heraeus), Elemental Analyser 340 B und 340 C (Perkin-Elmer). – SC: Flash-Chromatographie^[9], Zentrifugalchromatographie: Chromatotron, Modell 7924 T (Harrison Research). HPLC-Apparatur: Pumpe L-6200-Intelligent-Pumpe, L-4250-UV-VIS-Detektor, D-2500-Chromato-Integrator (Merck-Hitachi). – Optische Drehungen: Lichtelektrisches Polarimeter Zeiss, 0,5-dm-Rohr; 241 MC Polarimeter (Perkin-Elmer). – Schutzgas: Stickstoff. – Hydrierapparat: Niederdruck-Hydrierapparat (Adolf Kühner AG, Basel).

(*2R*)- und (*2S*)-Ethyl-1,1-[(1*S*,3*R*)-1-benzyloxy-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethyl-1-cyclopentylcarbonyl]-2-piperidincarboxylat (**3**): 0.379 g (1.238 mmol) **1**^[5] in 2 ml absol. CH₂Cl₂ wurden bei Raumtemp. mit 0.317 g (2.500 mmol) Oxalylchlorid und einem Tropfen Dimethylformamid versetzt und anschließend bis zur Beendigung der Gasentwicklung gerührt (ca. 2 h). Dann wurde i. Vak. eingengt und das zurückgebliebene, farblose Öl in 2 ml THF gelöst und mit 3.75 mmol (0.589 g) **2** bei Raumtemp. versetzt. Nach zweistündigem Rühren wurde i. Vak. eingengt, der Rückstand in 50 ml Diethylether aufgenommen, nacheinander mit 0.2 N HCl, 0.2 N NaOH (je 3 × 20 ml) und ges. NaCl-Lösung (2 × 20 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i. Vak. wieder vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch SC (*n*-Hexan/HOAc, 6:4) getrennt; Ausb. 0.520 g (94%) farbloses Öl, [α]₅₄₆ = +53.0, [α]₅₇₈ = +57.0 (*c* = 0.5 in Et₂O). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3080 cm⁻¹, 1735, 1630. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) Diastereomerenmisch, Verhältnis \approx 1/1, Signalintensitäten beziehen sich auf die einzelnen Diastereomere: δ = 0.88 (s, 3H, CH₃), 0.96 (s, 3H, CH₃), 0.97 (s, 6H, 2 CH₃), 1.08 (s, 3H, CH₃), 1.15 (s, 3H, CH₃), 1.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, 2 OCH₂CH₃), 1.33–1.77 (m, 12H, Pip. und cPent), 1.80–1.87 (m, 2H, cPent), 1.96–2.06 (m, 2H, cPent), 2.17–2.34 (m, 2H, Pip.), 2.82–2.91 (m, 2H, cPent), 3.07 (dt, *J* = 2.9/13 Hz, 1H, NHCH_{ax}), 3.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH₂OCH₃), 3.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH₂OCH₃), 3.19–3.26 (m, 1H, NHCH_{ax}, Signal z. T. verdeckt), 3.27 (s, 3H, OCH₃), 3.30 (s, 3H, OCH₃), 3.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH₂OCH₃), 3.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH₂OCH₃), 4.16–4.24 (m, 2 × 2H, 2 COOCH₂CH₃), 4.39 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, HCHPh), 4.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.61 (d, *J* = 11.7 Hz, CH₂Ph), 4.66 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, HCHPh), 4.87 (d, breit, *J* = 14.9 Hz, 1H, NHCH_{eq}), 4.96 (d, breit, *J* = 13 Hz, 1H, NHCH_{eq}), 5.38 (d, breit, *J* = 4.7 Hz, 1H, CHCOOEt), 5.56 (d, breit, *J* = 4.7 Hz, 1H, CHCOOEt), 7.26–7.38 (m, 10H, arom.). – MS (70 eV): *m/z* = 445 [M⁺].

C₂₆H₃₉NO₅ (445.6) Ber. C 70.08 H 8.82 N 3.14
Gef. C 70.25 H 9.01 N 2.94

(2*R*)- und (2*S*)-Ethyl-1-[(1*S*,3*R*)-1-hydroxy-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethyl-1-cyclopentylcarbonyl]-2-piperidincarboxylat (**4**): 0.520 g (1.160 mmol) **3** in 13 ml EtOH wurden mit 0.100 g Pd/C (10% Pd) versetzt und 14 h bei Normaldruck mit H₂ in der Hydrierapparatur gerührt. Anschließend wurde filtriert, i.Vak. eingengt und durch SC gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc, 6:4), Ausb. 0.353 g (85%) farbloses Öl, [α]₅₄₆ ≈ 0, [α]₅₇₈ = +0.8 (*c* = 2.0 in Ether). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3360 cm⁻¹, 1740, 1630. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) Diastereomeren- (Relation ≈ 1/1) und Rotamerengemisch (Relation ≈ 2/1), Signalintensitäten beziehen sich auf die einzelnen Isomere: δ = 0.82–0.92 (7 s, 21H, 7 CH₃), 0.98–1.30 (5 s, 15H, 5 CH₃), 1.36–1.39 (m, 12H, 4 OCH₂CH₃), 1.48–1.96 (m, 32H, Pip. und cPent), 2.20–2.35 (m, 3H, Pip.), 2.36–2.45 (m, 1H, Pip.), 2.55 (dt, *J* = 3.0/12.0 Hz, 1H, NHCH_{ax}), 2.70–2.87 (m, 2H, Pip.), 2.92 (dt, *J* = 3.4/12.0 Hz, 2H, NHCH_{ax}), 2.98–3.05 (m, 5H), 3.06–3.14 (m, 1H, Pip.), 3.22–3.38 (m, 8H, cPent und OCH₃), 3.40 (s, 6H, 2 OCH₃), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 4.15–4.25 (m, 8H, OCH₂CH₃), 4.54–4.60 (m, 2H, Pip.), 4.82–4.85 (m, 1H, Pip.), 5.23 (d, breit, *J* = 14 Hz, 1H, Pip.), 5.25 (s, 1H, OH), 5.37 (s, 1H, OH), 5.41 (m_c, 1H, Pip.), 5.46 (d, breit *J* = 3.0 Hz, 1H, Pip.), 5.65 (s, 2H, 2 OH), 5.88 (d, breit, *J* = 4 Hz, 1H, Pip.), 6.12 (m_c, 1H, Pip.). – MS (70 eV): *m/z* = 355 [M⁺].

C₁₉H₃₃NO₅ (355.5) Ber. C 64.19 H 9.35 N 3.94
Gef. C 63.91 H 9.29 N 4.24

(1*S*,3*R*,9'*aR*)- und (1*S*,3*R*,9'*aS*)-7',8',9',9'-*a*-Tetrahydro-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethylspiro[cyclopentan-1,3'-(4'*H*)-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxazin]-1'-(6'*H*),4'-dion (**5**): Zu 0.831 g (2.338 mmol) **4** in 25 ml absol. THF wurden bei –78°C unter Rühren 2.450 mmol *n*-BuLi (1.530 ml 1.6 M Hexanlösung) zugespritzt. Nach zweistündigem Rühren bei –78°C wurde noch 30 min bei 0°C und 30 min bei Raumtemp. gehalten und dann mit KH₂PO₄-Puffer (pH = 4.25, eisgekühlt) versetzt und i.Vak. vom THF befreit. Anschließend wurde 3mal mit 30 ml Diethylether ausgeschüttelt und nach Trocknen der Extrakte (MgSO₄) i.Vak. eingengt. Aus dem Rückstand wurden durch SC (*n*-Hexan/EtOAc 7:3) zwei Isomere (Isomer 1 vor 2 im Eluat) erhalten; Gesamtausb. 0.723 g (97%), Isomerenverhältnis Isomer 1/Isomer 2 wie 6/4.

Isomer 1: Farblose Kristalle, Schmp. 78°C, [α]₅₄₆ = +22.6, [α]₅₇₆ = +20.1 (*c* = 0.75 in Diethylether). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2920 cm⁻¹, 1744, 1656. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.90 (s, 3H, CH₃), 0.98 (s, 3H, CH₃), 1.03 (s, 3H, CH₃), 1.41–1.62 (m, 3H, Pip.), 1.75–1.78 (m, 2H, Pip.), 1.90–2.00 (m, 3H, cPent), 2.39–2.42 (m, 1H, Pip.), 2.55 (dt, *J* = 3.4/13 Hz, 1H, NHCH_{ax}), 2.77–2.85 (m, 1H, cPent), 3.23 (d, *J* = 9 Hz, 1H, HCHOCH₃), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 3.39 (d, *J* = 9 Hz, 1H, HCHOCH₃), 3.97 (dd, *J* = 3.2/11.7 Hz, 1H, NCH), 4.66 (td, *J* = 3.6/13 Hz, 1H, NHCH_{eq}). – MS (70 eV): *m/z* = 309 [M⁺].

C₁₇H₂₇NO₄ (309.4) Ber. C 65.99 H 8.78 N 4.52
Gef. C 66.02 H 8.48 N 4.61

Isomer 2: Farblose Kristalle, Schmp. 44°C, [α]₅₄₆ = +4.2, [α]₅₇₈ = +2.3 (*c* = 0.5 in Diethylether). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2944 cm⁻¹, 1743, 1656. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.96 (s, 3H, CH₃), 0.97 (s, 3H, CH₃), 1.04 (s, 3H, CH₃), 1.38–1.64 (m, 4H, Pip. und cPent), 1.76–1.80 (m, 1H, cPent), 1.91–2.04 (m, 3H, Pip. und cPent), 2.39–2.42 (m, 1H, Pip.), 2.49 (dt, *J* = 2.9/13 Hz, 1H, NHCH_{ax}), 2.72–2.80 (m, 1H, cPent), 3.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, HCHOCH₃), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, HCHOCH₃), 4.03 (dd, *J* = 2.9/12.0 Hz, 1H, NCHR), 4.68 (td, *J* = 2.1/13 Hz, 1H, NHCH_{eq}). – MS (70 eV): *m/z* = 309 [M⁺].

C₁₇H₂₇NO₄ (309.4) Ber. C 65.99 H 8.78 N 4.52
Gef. C 65.88 H 8.80 N 4.64

Allgemeine Arbeitsvorschrift für Alkylierungen von **5** zu **7a-c**: Eine Lösung von **5** (1 mmol) in ca. 10 ml absol. THF wird auf –78°C gekühlt, mit 1 mmol BuLi (0.71 ml, 1.4 M in Hexan) und nach 15 min mit 1.5 mmol Alkylierungsreagenz versetzt. Nach einständigem Rühren bei –78°C, einer weiteren Stunde bei 0°C und einer halben Stunde bei Raumtemp. wird durch Zugabe von ca. 5 ml Eis/Wasser hydrolysiert. Anschließend wird THF i.Vak. entfernt und die erhaltene wäßrige Phase 3mal mit 15 ml Et₂O extrahiert. Das nach Trocknen (MgSO₄) und Einengen (i.Vak.) erhaltene Rohprodukt wird wie angegeben gereinigt.

(1*S*,3*R*,9'*aR*)-9'-*a*-Benzyl-7',8',9',9'-*a*-tetrahydro-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethylspiro[cyclopentan-1,3'-(4'*H*)-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxazin]-1'-(6'*H*),4'-dion (**7a**): Dargestellt aus 0.300 g (0.970 mmol) **5** in 6 ml THF mit 1.00 mmol *s*-BuLi und nach 30 min mit 0.343 g (2.000 mmol, 0.237 ml) Benzylbromid. Das Rohprodukt wurde durch SC (*n*-Hexan/EtOAc, 6:4) gereinigt; Ausb. 0.360 g (93%) farblose Kristalle, Schmp. 93°C, [α]₅₄₆ = +22.0, [α]₅₇₈ = +18.2 (*c* = 0.5 in Diethylether). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3100 cm⁻¹, 1740, 1660. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.64–0.72 (m, 1H, Pip.), 0.80 (s, 3H, CH₃), 0.87 (s, 3H, CH₃), 0.94 (s, 3H, CH₃), 1.21–1.27 (m, 1H, cPent), 1.38–1.50 (m, 1H, Pip.), 1.54–1.66 (m, 1H, cPent), 1.82–1.95 (m, 5H, Pip. und cPent), 2.35–2.42 (m, 1H, Pip.), 2.80 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, HCHPh), 3.05 (dt, *J* = 3/13.7 Hz, 1H, NHCH_{ax}), 3.13 (d, *J* = 9 Hz, 1H, HCHOCH₃), 3.26 (d, *J* = 9 Hz, 1H, HCHOCH₃), 3.27 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, HCHPh), 4.58 (td, *J* = 3.8/13.7 Hz, 1H, NHCH_{eq}), 7.03–7.05 (m, 2H, arom.), 7.21–7.30 (m, 3H, arom.). – MS (70 eV): *m/z* = 399 [M⁺].

C₂₄H₃₃NO₄ (399.5) Ber. C 72.15 H 8.32 N 3.50
Gef. C 71.98 H 8.37 N 3.51

(1*S*,3*R*,9'*aS*)-7',8',9',9'-*a*-Tetrahydro-3-methoxymethyl-2,2,3,9'-*a*-tetramethylspiro[cyclopentan-1,3'-(4'*H*)-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxazin]-1'-(6'*H*),4'-dion (**7b**): Dargestellt aus 1.060 g (3.430 mmol) **5** in 35 ml THF mit 3.43 mmol *s*-BuLi und 0.608 g (4.28 mmol, 0.26 ml) CH₃I. Abweichend von der Allgemeinen Arbeitsvorschrift wurde nach Zusatz von Eis/Wasser (20 ml) das THF i.Vak. entfernt, in 100 ml Et₂O aufgenommen und die organische Phase 3mal mit 10 ml 0.05 N NaOH und 3mal mit 10 ml 0.05 N HCl gewaschen. Die organische Phase wurde dann getrocknet (MgSO₄), i.Vak. vom Lösungsmittel befreit, und der Rückstand wurde durch SC (*n*-Hexan/EtOAc, 6:4) gereinigt; Ausb. 1.078 g (97%) farbloses Öl, [α]₅₄₆^D = –7.5, [α]₅₇₈^D = –6.78 (*c* = 0.8 in Essigester). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3450 cm⁻¹, 1741, 1657. – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.98 (s, 3H, CH₃), 0.99 (s, 3H, CH₃), 1.05 (s, 3H, CH₃), 1.25–1.33 (m, 1H, Pip.), 1.33–1.53 (m, 1H, cPent), 1.62 (s, 3H, NCCCH₃), 1.75–1.81 (m, 4H, Pip.), 1.92–2.02 (m, 2H, cPent), 2.17 (d, breit, *J* = 5.5 Hz, 1H, Pip.), 2.67–2.71 (m, 1H, cPent), 2.81 (dt, *J* = 2.9/13.6 Hz, 1H, NHCH_{ax}), 3.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, HCHOCH₃), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, HCHOCH₃), 4.46 (dd, *J* = 3.2/13.6 Hz, 1H, NHCH_{eq}). – MS (70 eV): *m/z* = 323 [M⁺].

C₁₈H₂₉NO₄ (323.4) Ber. C 66.85 H 9.03 N 4.33
Gef. C 66.61 H 9.18 N 4.09

(1*S*,3*R*,9'*aR*)-9'-*a*-Allyl-7',8',9',9'-*a*-tetrahydro-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethylspiro[cyclopentan-1,3'-(4'*H*)-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxazin]-1'-(6'*H*),4'-dion (**7c**): Dargestellt aus 0.990 g (3.203 mmol) **5** in 32 ml THF mit 3.363 mmol *s*-BuLi und nach 20 min mit 0.582 g (4.80 mmol, 0.407 ml) Allylbromid. Abweichend von der Allgemeinen Arbeitsvorschrift wurde nach Zusatz von Eis/Wasser (20 ml) das THF i.Vak. entfernt, der Rückstand in 100 ml Et₂O aufgenommen, die Etherphase 3mal mit 10 ml 0.01 N NaOH und 3mal mit 10 ml 0.01 N HCl gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und

i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch SC (*n*-Hexan/EtOAc, 7:3) gereinigt; Ausb. 1.084 g (97%) farbloses Öl, $[\alpha]_{25}^{25} = +9.6$, $[\alpha]_{378}^{25} = +8.1$ ($c = 1.0$ in Hexan). IR (Film): $\tilde{\nu} = 2950 \text{ cm}^{-1}$, 1730, 1650. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.90$ (s, 3H, CH_3), 0.95 (s, 3H, CH_3), 1.04 (s, 3H, CH_3), 1.40–1.44 (m, 1H, Pip.), 1.48–1.55 (m, 1H, cPent.), 1.80–1.99 (m, 6H, Pip. und cPent), 2.22 (d, breit, $J = 10.2$ Hz, 1H, Pip.), 2.37 (dd, $J = 7.6/14.0$ Hz, 1H, $\text{HCHCH}=\text{CH}_2$), 2.64–2.78 (m, 2H, Pip. und cPent), 3.09 (dd, $J = 7.4/14.0$ Hz, 1H, $\text{HCHCH}=\text{CH}_2$), 3.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, HCHOCH_3), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 3.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, HCHOCH_3), 4.47 (dd, $J = 4.2/13.8$ Hz, 1H, NHCH_{eq}), 5.14–5.21 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.21–5.69 (m, 1H, $\text{HCH}=\text{CH}_2$). – MS (70 eV): $m/z = 349$ [M^+].

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ (349.4) Ber. C 68.76 H 8.94 N 4.00
Gef. C 69.07 H 9.13 N 3.95

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Aminosäuren 8a, b: Eine Lösung von 1 mmol **7** in ca. 10 ml 6 N HCl wird in einem Druckrohr 4 h auf 160°C (Badtemp.) erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 3mal mit 5 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, i. Vak. eingengt, in wenig Wasser gelöst und die Lösung auf einen sauren Ionenaustauscher Dowex 50W-X8 gegeben. Die Säule wird so lange mit Wasser gewaschen, bis das abtropfende Wasser neutral ist und dann mit 10proz. NH_4OH -Lösung eluiert. Die Ninhydrinpositiven Fraktionen werden vereinigt und unter Erwärmen im Wasserstrahlvakuum eingengt. Zur vollständigen Entfernung des Ammoniaks wird der Rückstand noch 2mal in Wasser aufgenommen und wie oben wieder davon befreit.

(2R)-2-Benzyl-2-piperidincarbonsäure (8a): Darstellung aus 0.403 g (0.101 mmol) **7a** in 11 ml 6 N HCl, Extraktion mit 3mal 50 ml Et_2O ; Ausb. 0.176 g (80%) farblose Kristalle, Schmp. 350°C (Zers.), $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -3.0$ ($c = 0.2$ in Wasser). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3103 \text{ cm}^{-1}$, 2329, 1616. – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz), $\delta = 1.23$ –1.34 (m, 1H), 1.43–1.53 (m, 2H), 1.54–1.75 (m, 2H), 2.16 (d, breit, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.63 (dt, $J = 4.0/13$ Hz, 1H, NHCH_{ax}), 2.69 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, HCHPh), 2.78 (d, breit, $J = 13$ Hz, 1H, NHCH_{eq}), 2.91 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, HCHPh), 7.17–7.20 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, arom.), 7.29–7.34 (m, 3H, arom.). – MS (70 eV): $m/z = 219$ [M^+], 174 [$\text{M}^+ - 45$], 128 [$\text{M}^+ - 91$].

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (219.2) Ber. C 71.23 H 7.81 N 6.38
Gef. C 71.41 H 7.90 N 6.08

(2S)-2-Methyl-2-piperidincarbonsäure (8b): Dargestellt aus 1.045 g (3.230 mmol) **7b** in 30 ml 6 N HCl; Ausb. 0.350 g (76%) farblose Kristalle, Schmp. 360°C (Zers.). [Lit.^[39] 360°C (Zers.)], $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -3.7$ ($c = 0.2$ in Wasser) {Lit.^[7] $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -3.7$ ($c = 0.2$ in Wasser)}.

(2R)-2-Allyl-2-piperidincarbonsäure (8c): 0.180 g (0.515 mmol) **7c** wurden mit 0.371 g (15.47 mmol) LiOH in 6 ml Ethylenglycolmonomethylether 48 h in einem Druckrohr auf 160°C (Badtemp.) erhitzt. Anschließend wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, in 10 ml Wasser gelöst, mit 0.079 g Ammoniumchlorid versetzt und auf ca. 3 ml (i. Vak.) eingengt. Das Produkt wurde analog zu **7a** durch Ionenaustauschchromatographie isoliert; Ausb. 0.056 g (64%) farblose Kristalle, Schmp. 280°C (Zers.), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2.8$ ($c = 0.8$ in Wasser). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3425 \text{ cm}^{-1}$, 3068, 2317, 1610. – $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300 MHz): $\delta = 1.34$ –1.37 (m, 1H), 1.41–1.52 (m, 2H), 1.57–1.73 (m, 2H), 2.20 (d, breit, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 8.6/14$ Hz, 1H, $\text{HCHCH}=\text{CH}_2$), 2.53 (dd, $J = 6.5/14$ Hz, 1H, $\text{HCHCH}=\text{CH}_2$), 2.99–3.31 (m, 2H), 5.03–5.23 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.63–5.80 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$). – MS (70 eV): $m/z = 169$ [M^+], 128 [$\text{M}^+ - 41$], 124 [$\text{M}^+ - 45$], 89 [$\text{M}^+ - 86$].

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (169.2) Ber. C 63.88 H 8.93 N 8.27
Gef. C 63.65 H 9.18 N 7.98

(2S)-Methyl-2-[(1S,3R)-1-benzyloxy-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethylcyclopentylcarbonylamino]-3-phenylpropionat (9a): 0.176 g (0.580 mmol) **1** wurden in 1.5 ml CH_2Cl_2 bei 0°C mit 0.148 (1.172 mmol, 0.09 ml) Oxalylchlorid und einem Tropfen DMF versetzt. Das Gemisch wurde 5 min bei 0°C und danach bis zur Beendigung der Gasentwicklung (ca. 2 h) bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde i. Vak. eingengt, 30 min Hochvak. angelegt, der erhaltene Rückstand in 1.5 ml THF gelöst und mit 0.253 g (1.173 mmol) (*S*)-Phenylalaninmethylester in 2 ml THF versetzt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemp. wurde THF i. Vak. verdampft und die Probe in 30 ml Et_2O aufgenommen. Die Etherphase wurde zunächst mit 0.1 N Salzsäure und dann mit 0.1 N NaOH gewaschen und die alkalische Phase mit Et_2O rückextrahiert (3 × 30 ml). Die Etherphasen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO_4) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde durch SC (*n*-Hexan/EtOAc, 6:4) gereinigt; Ausb. 0.237 g (87%) farbloses Öl, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25.8$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.2$ ($c = 0.7$ in Diethylether). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 3080 \text{ cm}^{-1}$, 1750, 1680. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.53$ (s, 3H, CH_3), 0.65 (s, 3H, CH_3), 0.91 (s, 3H, CH_3), 1.42–1.46 (m, 1H, cPent), 1.82–1.88 (m, 1H, cPent), 1.96–2.04 (m, 1H, cPent), 2.50–2.56 (m, 1H, cPent), 2.89 (dd, $J = 8.6/14$ Hz, 1H, HCHPh), 3.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, HCHOCH_3), 3.16 (dd, $J = 5.1/14$ Hz, 1H, HCHPh), 3.25 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, HCHOCH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 4.26 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.45 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.82–4.87 (m, 1H, NCH_2Ph), 6.64 (d, breit, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 7.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, arom.), 7.20–7.36 (m, 8H, arom.). – MS (70 eV): $m/z = 467$ [M^+].

$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ (467.6) Ber. C 71.92 H 7.92 N 2.99
Gef. C 72.21 H 8.16 N 2.88

(2S)-Ethyl-2-[(1S,3R)-1-benzyloxy-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethylcyclopentylcarbonylamino]-3-phenylpropionat (9b): Die Darstellung erfolgte analog zur Synthese von **9a** aus 0.220 g (0.718 mmol) **1** und 0.240 g (1.25 mmol) (*S*)-Phenylalaninmethylester; Ausb. 0.328 g (93%) farbloses Öl, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30.2$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.9$ ($c = 0.5$ in Diethylether). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 3354 \text{ cm}^{-1}$, 3030, 1738, 1675. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.54$ (s, 3H, CH_3), 0.65 (s, 3H, CH_3), 0.90 (s, 3H, CH_3), 1.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.43–1.50 (m, 1H, cPent), 1.80–1.87 (m, 1H, cPent), 1.96–2.03 (m, 1H, cPent), 2.51–2.59 (m, 1H, cPent), 2.92 (dd, $J = 8.6/14.1$ Hz, 1H, NCCCH_2Ph), 3.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, HCHOCH_3), 3.16 (dd, $J = 5.6/14.1$ Hz, 1H, NCCCH_2Ph), 3.25 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, HCHOCH_3), 4.11–4.19 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.19 (d, $J = 11$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.44 (d, $J = 11$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.79–4.84 (m, 1H, NCH_2Ph), 6.65 (d, breit, $J = 12.1$ Hz, 1H, NH), 7.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, arom.), 7.18–7.37 (m, 8H, arom.). – MS (70 eV): $m/z = 481$ [M^+].

$\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_5$ (481.6) Ber. C 72.32 H 8.16 N 2.90
Gef. C 72.11 H 8.20 N 2.96

(5S,7R)-7-Methoxymethyl-6,6,7-trimethyl-1,3-dioxaspiro[4.4]nonan-2,4-dion (10): 0.285 g (1.321 mmol) **12**^[5] wurden in 2 ml THF gelöst und nach Zugabe von 1.800 mmol (0.217 ml) Chlorameisensäure-trichlormethylester 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde aus *n*-Hexan umkristallisiert; Ausb. 0.180 g (56%) farblose Kristalle, Schmp. 83°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.6$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.3$ ($c = 0.8$ in Et_2O). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2968 \text{ cm}^{-1}$, 1703, 1630. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.01$ (s, 3H, CH_3), 1.08 (s, 3H, CH_3), 1.09 (s, 3H, CH_3), 1.55–1.60 (m, 1H, cPent), 2.11–2.17 (m, 1H, cPent), 2.21–2.22 (m, 1H, cPent), 2.47–2.51 (m, 1H, cPent), 3.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 3.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 3.33 (s, 3H, OCH_3). – MS (70 eV): $m/z = 242$ [M^+].

$C_{12}H_{18}O_5$ (242.2) Ber. C 59.56 H 7.49 Gef. C 59.28 H 7.68

(2*S*)-Methyl-2-[(1*S*,3*R*)-1-hydroxy-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethylcyclopentylcarbonylamino]-3-phenylpropionat (**11a**): A) 0.237 g (0.507 mmol) **9a** wurden in 30 ml EtOH gelöst, mit 0.034 g Pd/C (10% Pd) versetzt und ca. 12 h bei Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt durch SC (*n*-Hexan/EtOAc, 6:4) gereinigt; Ausb. 0.183 g (95%) farblose Kristalle, Schmp. 94°C, $[\alpha]_{546} = -24.5$, $[\alpha]_{578} = -20.9$ ($c = 1.1$ in Diethylether). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435\text{ cm}^{-1}$, 3316, 1741, 1678. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0.62$ (s, 3H, CH₃), 0.67 (s, 3H, CH₃), 0.80 (s, 3H, CH₃), 1.54–1.62 (m, 2H, cPent), 1.87–1.95 (m, 1H, cPent), 2.61–2.70 (m, 1H, cPent), 3.00 (dd, $J = 8.1/14\text{ Hz}$, 1H, HCHPh), 2.99 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1H, CH₂OCH₃), 3.19 (dd, $J = 5.6/14\text{ Hz}$, 1H, HCHPh), 3.23 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1H, CH₂OCH₃), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.91–4.95 (m, 1H, NCH), 5.91 (s, 1H, OH), 7.17–7.28 (m, 5H, arom.), NH nicht lokalisierbar. – MS (70 eV): $m/z = 377\text{ [M}^+]$.

$C_{21}H_{31}NO_5$ (377.5) Ber. C 66.81 H 8.27 N 3.71
Gef. C 66.60 H 8.28 N 3.59

B) Eine Mischung aus 0.624 g (2.888 mmol) **12** und 0.491 g (3.028 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) in 30 ml THF wurde ca. 12 h bei Raumtemp. gerührt und nach Zusatz von 1.146 g (5.931 mmol) (*S*)-Phenylalaninethylester (in 40 ml THF) 8 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde i.Vak. eingeeengt, mit 100 ml Et₂O und 20 ml H₂O versetzt und mit 0.1 N HCl angesäuert. Die wäßrige Phase wurde noch zweimal mit je 50 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden dann dreimal mit 0.05 N NaOH gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i.Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Zentrifugalchromatographie gereinigt; Ausb. 0.955 g (85%).

(2*S*)-Ethyl-2-[(1*S*,3*R*)-1-hydroxy-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethylcyclopentylcarbonylamino]-3-phenylpropionat (**11b**): A) 0.469 g (0.47 mmol) **9** wurden in 30 ml EtOH gelöst, mit 0.034 g Pd/C (10% Pd) versetzt und unter Schütteln ca. 12 h bei Normaldruck hydriert. Dann wurde filtriert, i.Vak. eingeeengt und durch SC (*n*-Hexan/EtOAc, 6:4) gereinigt; Ausb. 0.179 g (97%) farblose Kristalle, Schmp. 97°C, $[\alpha]_{546} = -20.1$, $[\alpha]_{578} = -18.4$ ($c = 0.99$ in Diethylether). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3392\text{ cm}^{-1}$, 3086, 2974, 1741, 1678. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0.64$ (s, 3H, CH₃), 0.69 (s, 3H, CH₃), 0.80 (s, 3H, CH₃), 0.82–0.89 (m, 1H, cPent), 1.22 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H, OCH₂CH₃), 1.58–1.62 (m, 1H, cPent), 1.87–1.95 (m, 1H, cPent), 2.62–2.70 (m, 1H, cPent), 2.98–3.04 (m, 2H, CHOCH₃ und HCHPh), 3.18 (dd, $J = 5.6/14.1\text{ Hz}$, 1H, CH₂Ph), 3.23 (d, $J = 9.4\text{ Hz}$, 1H, CH₂OCH₃), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 4.18 (q, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H, OCH₂CH₃), 4.85–4.91 (m, 1H, CHCOOC₂H₅), 5.88 (s, 1H, OH), 7.20–7.30 (m, 5H, arom.), NH nicht lokalisierbar. – MS (70 eV): $m/z = 391\text{ [M}^+]$.

$C_{22}H_{33}NO_5$ (391.5) Ber. C 67.49 H 8.49 N 3.58
Gef. C 67.55 H 8.64 N 3.45

B) Eine Mischung aus 0.143 g (0.590 mmol) **10** und 0.203 g (0.866 mmol) (*S*)-Phenylalanin-ethylester in 4 ml THF wurde 12 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde i.Vak. eingeeengt, in 30 ml Et₂O aufgenommen und mit 20 ml H₂O und 5 ml 0.1 N HCl versetzt. Die wäßrige Phase wurde noch mit Et₂O extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3 × 20 ml) und 0.05 N NaOH (1 × 5 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i.Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde durch SC (*n*-Hexan/EtOAc, 6:4), gereinigt, Ausb. 0.114 g (59%).

C) Eine Mischung aus 0.394 g (1.824 mmol) **12** und 0.311 g (1.919 mmol) CDI in 19 ml THF wurde ca. 12 h bei Raumtemp. gerührt

und nach Zusatz von 0.526 g (2.725 mmol) (*S*)-Phenylalaninethylester 8 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde i.Vak. eingeeengt, mit 50 ml Et₂O und 15 ml H₂O versetzt und mit 0.1 N HCl angesäuert. Die wäßrige Phase wurde noch zweimal mit je 50 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden dann dreimal mit 0.05 N NaOH gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i.Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Zentrifugalchromatographie gereinigt; Ausb. 0.596 g (84%).

(2*S*)-2-[(1*S*,3*R*)-1-Hydroxy-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethylcyclopentylcarbonylamino]-3-phenylpropionsäure (**13**): A) 0.184 g (0.487 mmol) **11a** und 0.120 g LiOH wurden in einer Mischung aus 3 ml CH₃OH und 3 ml H₂O 1 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde i.Vak. auf ca. 3 ml eingeeengt, mit 20 ml H₂O versetzt und mit 0.2 N HCl auf pH = 2–3 eingestellt. Die wäßrige Phase wurde mit Et₂O (3 × 50 ml) ausgeschüttelt, die Extrakte wurden vereinigt, getrocknet (MgSO₄) und i.Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wurde durch Zentrifugalchromatographie (MeOH/EtOAc, 4:6) gereinigt; Ausb. 0.130 g (78%) farblose Kristalle, Schmp. 162°C, $[\alpha]_{546} = -2.4$, $[\alpha]_{578} = -2.3$, ($c = 0.25$ in Ethanol). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3405\text{ cm}^{-1}$, 3062, 2975, 1650, 1600. – ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): $\delta = 0.48$ (s, 3H, CH₃), 0.61 (s, 3H, CH₃), 0.82 (s, 3H, CH₃), 1.42–1.52 (m, 2H, cPent), 1.87–1.94 (m, 1H, cPent), 2.53–2.62 (m, 1H, cPent), 2.97 (dd, $J = 9.0/14.1\text{ Hz}$, 1H, CH₂Ph), 3.07 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H, CHOCH₃), 3.23–3.26 (1H, CH₂Ph, Signal zum Teil verdeckt), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 3.44 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H, CH₂OCH₃), 4.58 (m, 1H, CHCH₂Ph), 7.12–7.26 (m, 5H, arom.). – MS (70 eV): $m/z = 363\text{ [M}^+]$.

$C_{20}H_{29}NO_5$ (363.4) Ber. C 66.10 H 8.04 N 3.85
Gef. C 65.89 H 8.21 N 3.65

B) Aus 0.321 g (0.891 mmol) **11b** in 5 ml EtOH und 5 ml H₂O und 0.165 g NaOH analog zur Darstellung aus **11a**; Ausb. 0.285 g (94%).

(2*R*,5*S*,8*S*)-8-Benzyl-2-methoxymethyl-1,1,2-trimethyl-6-oxa-9-azaspiro[4.5]decan-7,10-dion (**14**): 0.055 g (0.151 mmol) **13** und 0.062 g 1,1'-Carbonyldi(1,2,4-triazol) (CDT) wurden vorgelegt und mit 1.5 ml THF versetzt. Es wurde erst 24 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend für weitere 24 h auf 45°C erwärmt. Nach Zusatz von 2 ml H₂O wurde i.Vak. eingeeengt, der Rückstand in 5 ml Wasser aufgenommen und die Lösung mit 0.1 N HCl auf pH = 2 eingestellt. Die wäßrige Phase wurde dann mit Et₂O (3 × 30 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 0.1 N NaOH (3 × 10 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i.Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch SC (*n*-Hexan/EtOAc, 7:3) gereinigt; Ausb. 0.037 g (72%) farblose Kristalle, Schmp. 158°C, $[\alpha]_{546}^{20} = +2.8$, $[\alpha]_{578}^{20} = +2.4$ ($c = 0.5$ in Hexan). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3030\text{ cm}^{-1}$, 2980, 1770, 1650. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0.94$ (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 3H, CH₃), 1.04 (s, 3H, CH₃), 1.45–1.50 (m, 1H, cPent), 1.91–2.00 (m, 2H, cPent), 2.71–2.79 (m, 1H, cPent), 2.85 (dd, $J = 10.5/14\text{ Hz}$, 1H, CH₂Ph), 3.25 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H, CH₂OCH₃), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.39 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H, CH₂OCH₃), 3.59 (dd, $J = 3.5/14\text{ Hz}$, 1H, CH₂Ph), 4.35–4.38 (dd, $J = 3.5/10.5\text{ Hz}$, 1H, NCHCH₂Ph), 5.68 (s, 1H, NH), 7.21–7.40 (m, 5H, arom.). MS (70 eV): $m/z = 345\text{ [M}^+]$.

$C_{20}H_{27}NO_4$ (345.4) Ber. C 69.54 H 7.87 N 4.05
Gef. C 69.67 H 8.07 N 3.91

(1*S*,3*R*,9'*aS*)-9'*a*-Benzyl-7',8',9',9'*a*-tetrahydro-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethylspiro[cyclopentan-1,3'(4'*H*)-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxazin]-1'(6'*H*),4'-dion (**15**): Zu 0.019 g (0.055 mmol) **14** in 1 ml THF wurden bei –78°C 0.078 ml (0.11 mmol) *s*-BuLi und nach 20 min 0.5 ml 3,4,5,6-Tetrahydro-1,3-dimethyl-2(1*H*)-pyrimidinon zugespritzt. Anschließend wurden 0.012 g (0.055 mmol) 1,4-Dibrombutan zugefügt. Nach zweistündigem

Rühren bei -78°C und einstündigem Rühren bei 0°C wurde mit 2 ml Eis/Wasser versetzt. Dann wurde das Lösungsmittel i.Vak. entfernt, der Rückstand in 30 ml Et_2O aufgenommen und 3mal mit 10 ml 0.05 N HCl und 3mal mit 10 ml 0.05 N NaOH gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und i.Vak. eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde durch SC (*n*-Hexan/EtOAc, 7:3) gereinigt; Ausb. 0.007 g (32%) farblose Kristalle, Schmp. 104°C , $[\alpha]_{346}^{20} = -5.0$, $[\alpha]_{378}^{20} = -9.1$ ($c = 0.35$ in CH_2Cl_2). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1728\text{ cm}^{-1}$, 1657. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.46$ (s, 3H, CH_3), 0.88–0.93 (m, 1H, Pip.), 0.93 (s, 3H, CH_3), 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.37–1.47 (m, 1H, cPent), 1.78–1.90 (m, 6H, Pip. und cPent), 2.22 (d, breit, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.51–2.53 (m, 1H, cPent), 2.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 3.10 (dt, $J = 3.0/13$ Hz, 1H, NHCH_{ax}), 3.20 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 3.25 (s, 3H, OCH_3), 3.62 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.78 (d, breit, $J = 13$ Hz, 1H, NHCH_{eq}), 7.14–7.16 (m, 2H, arom.), 7.24–7.26 (m, 3H, arom.). — MS (70 eV): $m/z = 399$ [M^+].

$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ (399.5) Ber. C 72.15 H 8.32 N 3.50
Gef. C 72.38 H 8.33 N 3.37

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Derivatisierung der Aminosäuren **8** mit (*R*)- und (*S*)-1-(1-Naphthyl)ethylisocyanat [(*R*)-**16** bzw. (*S*)-**16**] nach Lit.^[8]: 0.6 mmol (*R*)-**16** bzw. (*S*)-**16** werden in 9 ml absol. Aceton gelöst und unter starkem Rühren unmittelbar darauf zu 0.02 mmol **8** in 3 ml 4 M Boratpuffer (pH = 9) gegeben. Der sich dabei bildende, voluminöse Niederschlag wird nach 15 min abzentrifugiert und die überstehende Lösung 3mal mit 5 ml Cyclohexan/Diethylether [1/1, gesättigt mit Boratpuffer (pH = 9)] ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird mit 2 N HCl angesäuert und 3mal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden getrocknet (MgSO_4) und i.Vak. eingengt. Der erhaltene Rückstand wird für die liquidchromatographische Stereoselektivitätsbestimmung herangezogen. — HPLC: Säule Li-Chrospher Si 60, 5 μ , 25 cm, Fließmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat (9:1); Flußrate: 2 ml/min; Detektion: UV, 254 nm Retentionszeiten [in min] für **17a**: 22.9, für **18a**: 20.4, für **17b**: 39.10, für **18b**: 36.83, für **17c**: 16.94; für **18c**: 14.50.

* Herrn Prof. Dr. H.-D. Stachel mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

- [1] Für Übersichtsartikel siehe: [1a] G. C. Barrett (Hrsg.), *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, Chapman and Hall, London, 1985. — [1b] I. Wagner, H. Musso, *Angew. Chem.* 1983, 95, 827–839; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1983, 22, 816–827. — [1c] R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon Press, Oxford, 1989. — [1d] M. J. O'Donnell, *Tetrahedron* 1988, 44, 5253.
- [2] Siehe z.B.: [2a] U. Schöllkopf, U. Groth, C. Deng, *Angew. Chem.* 1981, 93, 793–795; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1981, 20, 798–799. — [2b] U. Schöllkopf, R. Scheuer, *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 939–950. — [2c] U. Groth, U. Schöllkopf, Y.-C. Chiang, *Synthesis*, 1982, 864–866. — [2d] M. Gander-Coquoz, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, 224–236. — [2e] T. Weber, R. Aeschmann, T. Maetzke, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 1986, 69, 1365–1377. — [2f] D. Seebach, E. Juaristi, D. D. Miller, C. Schickli, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 237–270. — [2g] D. Seebach, H. M. Bürger, C. P. Schickli, *Liebigs Ann. Chem.* 1991, 669–684. — [2h] A. Fadel, J. Salaün, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 2243–2246. — [2i] S. Karady, J. S. Amato, L. M. Weinstein, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4337–4340. — [2j] R. M. Williams, M.-N. Im, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 9276–9286.
- [3] [3a] U. Schöllkopf, R. Hinrichs, R. Lonsky, *Angew. Chem.* 1987, 99, 137–138.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1987, 26, 143–145. — [3b] U. Schöllkopf, R. Wick, R. Hinrichs, M. Lange, *Liebigs Ann. Chem.* 1988, 1025–1031. — [3c] D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 5390–5398. — [3d] D. Seebach, T. Weber, *Helv. Chim. Acta*, 1984, 67, 1650–1661. — [3e] D. Seebach, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 155–161. — [3f] D. Seebach, E. Dziadulewicz, L. Behrendt, S. Cantoreggi, R. Fizzi, *Liebigs Ann. Chem.* 1989, 1215–1232. — [3g] G. I. Georg, X. Guan, J. Kant, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 1991, 1, 125–128.
- [4] [4a] W. Hartwig, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* 1982, 1952–1970. — [4b] U. Schöllkopf, R. Scheuer, *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 939–950.
- [5] K. Th. Wanner, A. Kärtner, *Synthesis* 1988, 968–970.
- [6] Nach Einreichen des Manuskripts wurden noch weitere Alkylierungsversuche vorgenommen, die jedoch noch nicht abgeschlossen sind. Bei Alkylierungen mit Ethyliodid wurden gute Ergebnisse erzielt, Umsetzungen mit Isopropyljodid sind bisher noch erfolglos geblieben. Wir danken dem Gutachter für den Hinweis, dies hier noch zu erwähnen.
- [7] C. G. Overberger, M. D. Shalati, *Eur. Polym. J.* 1983, 19, 1055–1065.
- [8] D. S. Dunlop, A. Neidle, *Anal. Biochem.* 1987, 165, 38–44.
- [9] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923–2925.

[245/92]

Author Index

Obituary: Kuhn, R. I–XXXI

- Adam, G., 167
Aki, S., 83, 97
Albert, A., 801
Albores, M., 231
Aleksiev, B., 941
Amaike, M., 1287
Angermund, K., 831
Antus, S., 105, 503, 927
Arsanious, M. H. N., 351
Asharin-Fard, S., 23
Bach, G., 241
Baer, H. H., 1
Baitz-Gács, E., 105, 503
Ballwanz, F., 911
Baltus, W., 911
Balzarini, J., 513
Bär, T., 419
Barański, A., 7
Barlos, K., 215
Bartkowski, J.-P. B., 711
Bats, J. W., 705
Baus, U., 207
Beck-Sickinger, A. G., 1125
Beckert, R., 11, 1279
Bedorf, N., 1017
Berger, A., 379
Berlin, K., 1153
Bestmann, H. J., 231
Bezergiannidou-Balouctsi, C., 1175
Biermann, U., 645
Bird, C. W., 1331
Birk, R., 71
Blank, S., 889
Bläser, D., 189
Blaszczyk, K., 615, 1105
Boese, R., 189
Bohnen, H., 1149
Bopp, R., 367
Bossio, R., 1229
Botyánszki, J., 1225
Boulos, L. S., 351
Bourauel, T., 711
Bracher, F., 837, 1335
Brader, G., 355
Brandstetter, T., 1009
Braun, H., 261
Braun, M., 1091
Braun, R., 1133
Breiding-Mack, S., 241
Breitenbücher, J., 201
Breitmaier, E., 281, 451, 1041, 1057, 1153
Bringmann, G., 877
Brockamp, H.-P., 621
Brockhausen, I., 721, 737
Bruckmann, J., 831
Cai, M., 141
Camps, P., 641
Cano, F. H., 801
Capuano, L., 125
Carganico, G., 641
Casas, J., 507
Cech, D., 1051
Chatterjee, S. K., 437
Chattopadhyay, S., 445
Claßen, A., 183
Cohen, V. I., 809
Czibula, L., 221
Dahlhoff, W. V., 831, 1063
Dancy, I., 343
Darias, J., 1257
Dax, K., 379
De Clercq, E., 513
Dehmlow, E. V., 1159
Di Stilo, A., 441
Diehl, W., 367
Diekmann, H., 1273
Döhla, B., 231
Dombi, G., 923
Drautz, H., 433
Drauz, K., 1295
Drescher, S., 125
Dudda, A., 1249
Duddeck, H., 1225
Dulog, L., 201, 691
Dutta, D., 1081
Eckhardt, E., 255
Effenberger, F., 1295, 1303
Eger, K., 465
El-Barbary, A. A., 1
Enders, D., 173, 551
Ermel, K., 1033
Erndt, A., 1043
Ernst, L., 1205
Ertl, P., 1047
Faillard, H., 485
Farkas, M., 221
Farrés, X., 641
Fechter, M., 379
Felber, H., 261
Ferrer, M., 507
Fiedorowicz, M., 1043
Finkam, M., 551
Fišera, L., 1047
Flock, M., 451
Fortkamp, J., 332
Franck, B., 1069, 1075
Freund, S., 43
Fritz, H., 705
Fruttero, R., 441
Fuest, M., 629
Fukamatsu, K., 657, 665
Fukuda, N., 325, 491
Fukuyo, E., 671
Fürstner, A., 1211
Galceran, M., 507
Gangkofner, S., 207
Gasco, A., 441
Gasco, A. M., 441
Gatos, D., 215
Gees, T., 785
Gerber, H.-D., 1081
Gerlach, H., 153, 161
Gerth, K., 1017, 1233
Gewald, K., 457
Giesen, V., 629
Giménez, S., 641
Glassl, B., 583
Göndös, G., 581
Goppelt-Struebe, M., 237
Gottsegen, A., 503
Götz, P. H., 1323
Grabley, S., 241, 565, 573
Gradnig, G., 379
Gräf, S., 1091
Graßberger, V., 379
Greger, H., 355
Greilich, U., 859
Groth, U., 49, 321, 427, 715
Gruner, M., 457
Grzegozek, M., 823
Guo, M., 137
Gusterhuber, D., 147
Habermann, A.-K., 987
Hadjieva, P., 1319
Hammann, P., 241
Han, X.-B., 853, 1179
Harashima, S., 391, 993
Hartke, K., 1081
Hartmann, H., 935
Hartung, H., 1003
Haslinger, E., 413, 751, 959
Hassan, A. A., 695
Heinemann, F., 1003
Helmchen, G., 1313
Henkel, G., 1149
Hennawy, I. T., 351
Henne, P., 565
Hense, A., 771
Higuchi, R., 359
Hildebrand, D., 837, 1335
Hirsch, H.-L., 231
Hofer, O., 99, 355, 595
Höffgen, E. C., 531, 543
Hoffmann, B., 333
Hoffmann, E., 497
Hoffmann, R. W., 629, 771, 1185, 1193
Höfle, G., 293, 701, 1017, 1233
Höfner, G., 1273
Holletz, T., 1051
Homann, K., 1155
Honda, M., 55, 359
Hopf, M., 1303
Hosztafi, S., 915
Höweler, U., 609
Huber-Patz, U., 403, 1133
Huch, V., 125
Huhn, T., 49, 715
Hußlein, M., 305
Hütter, K., 241, 565
Ibrahim, Y. R., 695
Iding, M., 921
Inglot, A. D., 1239
Inukai, K., 359
Iringartinger, H., 403, 1133
Irsch, E.-M., 281
Irschik, H., 293
Isobe, R., 325
Jacob, D., 313
Janke, F., 179
Jansen, J. R., 877
Jansen, R., 701
Jhou, J. X., 359
Jiang, Z.-H., 853, 1179
Jin, B., 809
Jonas, J., 1169
Jørgensen, P. T., 1
Jończyk, A., 375
Jung, G., 43, 497, 941, 1125
Jung, K.-H., 859
Jurkiewicz, E., 565
Kajtár-Peredy, M., 815
Kalbacher, H., 131
Kalcheva, V., 1319
Kalinowski, H.-O., 1033
Kapurniotu, A., 1161
Kárpáti, E., 221
Keese, W., 237
Keil, D., 935
Keilhofer, D., 947
Keller, M., 871
Kellner, M., 847
Kempe, R., 987
Kessel, M., 221
Kessler, H., 497
Keutel, D., 981
Khanbabaee, K., 905
Khlebnikov, V., 77
Kido, M., 83, 657, 665
Kimura, T., 325, 491
Kinzinger, L., 877
Kirste, B., 897
Kiyota, H., 865, 1201
Klimesch, R., 975
Kloc, K., 1239
Klotz, W., 683
Knaf, A., 1051
Knoll, A., 103
Knoll, K., 777
Köditz, J., 1003
Komori, T., 55, 325, 359
König, W. A., 651
Konopiková, M., 1047
Köster, R., 189
Kostuch, A., 1043
Kotzinger, S., 269
Kovács, T., 105
Kratz, T., 1149
Kratzer, B., 419
Krause, N., 521
Krautstrunk, G., 1069
Kreidl, J., 221
Kresze, G., 261
Kretzschmar, G., 573
Krohn, K., 905, 911
Krotz, A., 1313
Krüger, C., 831
Kuczniarz, R., 189
Kühlwein, J., 1295, 1303
Kuhn, N., 1149
Kula, M.-R., 621
Kunath, A., 805
Kunick, C., 1141
Kunz, M., 975
Kurreck, H., 897
Laatsch, H., 847
Lackner, H., 333
Lanzner, W., 465
Laupichler, L., 343
Le thi Quyen, 167
Lehmann, J., 1111
Lehmann, L., 427
Lichtenthaler, F. W., 967, 975
Likussar, W., 147
Lindner, H. J., 61, 1159
Link, P., 1161
Litinas, K. E., 1175
Lukács, F., 923
Mahler, R., 203
Maier, M. E., 1009
Malamidou-Xenikaki, E., 1175
Maletz, R., 1219
Malosse, C., 1201
Mamdapur, V. R., 445
Manilla, E., 1037
Marcaccini, S., 1229
Marco, J. A., 99
Marco, J. L., 801
Markowska, A., 1327
Marschall, H., 111, 1117
Martin, D., 967
Martin, N., 801
Martínez-Grau, A., 801
Marton, J., 915
Maruoka, H., 625, 1269
Marx, T., 1041
Mauleón, D., 641
Maurer, W., 1029
Mayer, M., 573
Meier, H., 313
Meinjohns, E., 721, 737
Meints, M., 527
Meskó, E., 923
Messguer, A., 507

- Metz, K., 55
 Metzger, J. O., 203, 645
 Meyer, C., 17
 Meyer, J.-M., 43
 Meyer, W., 1253
 Michelitsch, A., 147
 Mikhailopulo, I. A., 513
 Młochowski, J., 1239
 Młotkowska, B., 1327
 Mohamed, N. K., 695
 Möller, U., 1051
 Mori, K., 77, 83, 91, 97, 391, 657, 665, 671, 865, 993, 1201, 1287
 Morr, M., 332, 1205
 Mourad, A.-F. E., 695
 Mueller, M. J., 557
 Müller, Alexander, 651
 Müller, Andreas, 11, 1279
 Müller, V., 975
 Nagai, Y., 359
 Nagy, J., 815
 Nakamura, M., 325
 Narjes, F., 841
 Neidlein, R., 955
 Nemes, A., 221
 Nemes, P., 179
 Neumann, H.-P., 1313
 Neunhoeffer, H., 367, 583
 Nicolaidis, D. N., 1175
 Nieger, M., 451
 Nienaber, J., 305
 Nowak, W., 153
 Nuber, B., 329
 Nyitrai, J., 815
 Oberhoffner, S., 255
 Ogawa, S., 755
 Ohkubo, K., 1263
 Öhler, E., 269
 Olejnik, J., 1327
 Orr, J. C., 581
 Ortmann, T., 877
 Ozegowski, R., 805
 Pachaly, P., 281
 Paipanova, T., 941
 Papaphotiou, G., 215
 Para, A., 1043
 Paryzek, Z., 615, 1105
 Patir, S., 1323
 Paulsen, H., 531, 543, 721, 737
 Pawar, A. S., 445
 Pedersen, E. B., 1
 Peng, S., 137, 141
 Pepino, R., 1229
 Peters, E.-M., 777
 Peters, K., 777
 Petry, S., 1111
 Philipps, S., 573
 Piasecki, E., 1239
 Pindur, U., 947, 1099
 Pink, M., 1145
 Plé, N., 583
 Porsch, B., 715
 Prewo, R., 261
 Prónayová, N., 1047
 Quast, H., 699, 777
 Quéguiner, G., 583
 Quermann, R., 1219
 Quiñóá, E., 1257
 Rainer, H., 117
 Rama, N. H., 1331
 Reba, R. C., 809
 Reck, F., 721, 737
 Rehwald, M., 457
 Reichardt, C., 23, 935
 Reichenbach, H., 1017, 1233
 Reichert, H., 403
 Reinhardt, R., 1051
 Reisch, J., 921
 Reischl, W., 587, 595
 Reißig, H.-U., 61, 1155, 1159
 Renneberg, B., 847
 Resch, K., 237
 Rettberg, N., 1081
 Reuscher, H., 877
 Reuther, W., 207
 Richter, J., 61, 1159
 Richter, L., 427
 Richter, N., 49
 Riehl, K., 1063
 Riguera, R., 1257
 Rimpler, M., 237
 Ripperger, H., 167
 Ritzau, M., 433, 871
 Rochat, D., 865, 1201
 Röder, E., 711
 Rollin, P., 343
 Rösel, P., 231
 Rosemeyer, H., 513
 Roth, A., 485
 Rothenhäusler, K., 465
 Rotscheidt, K., 1057
 Rudolf, W.-D., 1003
 Ruland, A., 207
 Rümmler, M., 287, 1023
 Rustaiyan, A., 111, 1117
 Sabatino, P., 441
 Saeed, A., 1331
 Sahu, D. P., 437
 Sajus, H., 211
 Samu, J., 1225
 Sánchez-Baeza, F., 507
 Sander, T., 771, 1185, 1193
 Sandhoff, K., 71, 419
 San Martín, A., 1257
 Sanz-Cervera, J. F., 99
 Saul, K., 313
 Sažala, M., 1327
 Schäfer, G., 23
 Schäfer, H. J., 601, 609, 1219
 Schäfer, W., 215
 Schall, T., 1099
 Scharf, H.-D., 117, 183, 447
 Schaumann, E., 841
 Scheiber, P., 179
 Scheick, C., 1245
 Scheinkönig, J., 121, 251
 Schick, Hans, 103, 805
 Schick, Hartmut, 287, 1023
 Schilling, G., 287
 Schiweck, H., 967
 Schmeck, C., 321, 715
 Schmid, R. D., 332
 Schmidbauer, S. B., 1029
 Schmidt, R. R., 71, 419, 683, 853, 859, 1179
 Schmidtchen, F. P., 261
 Schmutterer, H., 1033
 Schnaubelt, J., 61, 1159
 Schneider, C., 1057
 Schneider, G., 923
 Schneider, S., 111
 Schöllkopf, U., 321, 427, 715
 Schomburg, D., 701, 1017
 Schönebaum, A., 333
 Schönecker, B., 1279
 Schoo, N., 601, 609
 Schorp, M., 305
 Schreiber, K., 167
 Schröder, H., 413, 751, 959
 Schrötter, E., 103
 Schubert-Zsilavecz, M., 147
 Schuler, F., 785
 Schulze, K., 987
 Schummer, D., 293
 Schüßler, W., 189
 Schwarz, G., 811
 Seebach, D., 785, 889
 Seela, F., 513
 Seligmann, O., 503
 Sengupta, S., 437
 Seoane, C., 801
 Shámout, A. R., 1159
 Shatzmiller, S., 955
 Sin, K.-S., 281
 Sirges, W., 1075
 Snatzke, G., 1225
 Sohár, P., 221
 Soleymani-Jamarani, M., 705
 Somogyi, L., 931
 Sorba, G., 441
 Spange, S., 981
 Spencker, T., 237
 Spiteller, G., 17, 121, 251, 1245, 1249, 1253
 Stachel, H.-D., 305
 Stamenitis, S., 477
 Steigel, A., 621
 Stelzer, U., 1303
 Stephan, H., 43
 Stetter, K. O., 871
 Stoev, M., 941
 Stütz, A. E., 379
 Štverková, S., 1169
 Syper, L., 1239
 Szabó, Z., 915
 Szombathelyi, Z., 221
 Szpakiewicz, B., 7
 Szunyog, J., 105
 Szymanowski, M., 103
 Takaki, M., 1263
 Takayama, S., 91
 Takyar, D. K., 651
 Talvitie, A., 1037
 Teuber, H.-J., 705
 Teubner, A., 161
 Thiem, J., 211, 343
 Thiericke, R., 241, 565, 573
 Tiebes, J., 173
 Timmermann, R., 1075
 Tochtermann, W., 527
 Tökés, A. L., 927
 Tomioka, H., 671
 Tomula, M., 471
 Tosheva, M., 1319
 Tóth, T. S., 105
 Trowitzsch-Kienast, W., 1233
 Tsuji, S., 359
 Tsunoda, H., 755
 Turck, A., 583
 Uhlig, H., 987
 Uhr, H., 241
 Vaaks, E. V., 513
 Vasella, A., 261
 Vázquez, M. J., 1257
 Videnov, G., 941
 Visky, G., 221
 Voelter, W., 131, 1161
 Vollmer, M., 255
 von Gersdorff, J., 897
 von Schnering, H. G., 777
 Vostrowsky, O., 231
 Wagner, H., 105, 503
 Wahlburg, H.-C., 1117
 Wanner, K. T., 477
 Watanabe, H., 1287
 Weber, L., 987
 Weber, T., 967
 Weik, C., 955
 Weinges, K., 287, 403, 811, 1023, 1029, 1133
 Weirich, R., 877
 Weiß, D., 11, 1279
 Weissensteiner, W., 595
 Wessels, P., 871
 Weyerstahl, P., 111, 1117
 Wild, R., 419
 Wink, J., 241, 565, 573
 Winkelmann, G., 43
 Winterfeldt, E., 137, 141
 Witt, S., 651
 Witzel, M., 699
 Wolff, C., 527
 Wolff, J. H., 329
 Wolff, J. J., 329
 Woźniak, M., 7, 471, 823
 Wray, V., 332, 1233
 Wünsch, B., 1273
 Wurz, G., 99, 355
 Yamagata, K., 625, 1263, 1269
 Yamazaki, M., 625, 1263, 1269
 Yanagi, K., 671
 Yonemitsu, M., 325, 491
 Yoshimura, S., 91
 Zähler, H., 433
 Zaitseva, G. V., 513
 Żagar, C., 447
 Žák, Z., 1169
 Zdrojewski, T., 375
 Zeeck, A., 241, 433, 565, 573, 871
 Zenk, M. H., 557
 Zhang, L., 141
 Zhang, P., 35
 Zhang, X.-s., 35
 Zhao, C., 35
 Ziegler, H. J., 1029
 Ziegler, M. L., 1313
 Ziegler, T., 255
 Zierer, D., 691
 Zimmer, R., 1155
 Zimmer, S., 497
 Zimmermann, P., 859
 Zimmermann, T., 1145
 Zoukas, T., 305
 Zschiesche, R., 61, 1159
 Zugenmaier, P., 1063