

Synthese des (\pm)-Rosmarinsäuremethylesters

E. Reimann*, H.-J. Maas¹ und T. Pflug²

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München,
D-80333 München, Bundesrepublik Deutschland

Synthesis of (\pm)-Rosmarinic Acid Methylester

Summary. Regioselective cleavage of the glycidic ester **3** by BF_3 /ether to pyruvic acid ester **4** followed by NaBH_4 reduction affords the lactic acid derivative **5a** which in turn can be acylated by caffeoyl chloride **8c** to yield the O-protected rosmarinic acid ester **9a**. Alternatively, **9a** can be prepared by acylation of **5a** with diethylphosphono acetyl chloride (**6c**) thus generating the *Wadsworth-Emmons* reagent **7a** which is subsequently reacted with the aldehyde **1a**. The analogous reaction using the silyl protected educts **7d** and **1b** failed to give **9d**. Finally, **9a** is debenzylated by BCl_3 furnishing the title compound **10a** in fair total yield.

Keywords. Cleavage of benzyl ether and glycidic ester; Phosphonate-olefin formation; Diethylphosphono acetylchloride; 3-(3,4-Dibenzyloxy)-phenyl lactic acid methylester; O-Dibenzyl-caffeic acid; (\pm)-Rosmarinic acid methylester.

Einleitung

Seit ihrer erstmaligen Isolierung aus *Rosmarinus officinalis* [3] ist Rosmarinsäure (**10**, $R = \text{H}$), ein Depsid aus Kaffeesäure (*trans*-3,4-Dihydroxymilchsäure) und *R*-(+)-3,4-Dihydroxyphenylmilchsäure, hauptsächlich in *Lamiaceen* und *Boraginaceen*-speziell in so bekannten Heilpflanzen wie *Melissa*, *Mentha*, *Orthosiphonis*, *Salvia* oder *Thymus* bzw. in *Symphetum* und *Pulmonaria*-sowie in vielen anderen Pflanzenfamilien, darunter auch Farne und Moose, gefunden worden [4, 5].

In neuerer Zeit ist neben der Säure zum ersten Mal auch deren Methylester (**10a**) in *Clinopodium*-Arten (*Lamiaceae*) entdeckt und daraus isoliert worden [6]; Angaben zu Konfiguration und spezifischer Drehung fehlen allerdings. Die Droge wird in der chinesischen Volksmedizin als Antiphlogistikum, Antibiotikum, Antihypertensivum und Haemostatikum verwendet [6, 7]. Trotz einer Reihe weiterer bemerkenswerter pharmakologischer Eigenschaften [8, 9] haben bisher weder die Säure noch ihr Methylester in Form der Reinsubstanzen therapeutische Verwendung gefunden.

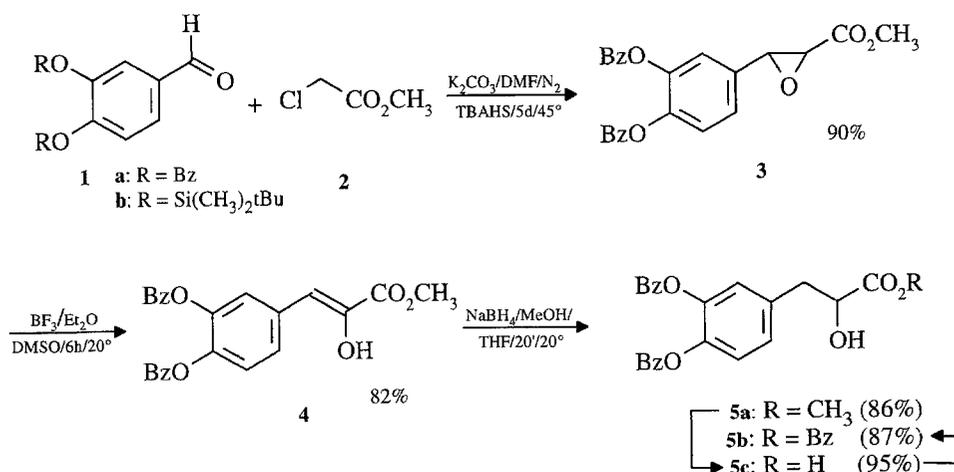
Zur kommerziellen Produktion der Rosmarinsäure sind effiziente biotechnologische Verfahren entwickelt worden [4, 8, 10, 11]; auch eine chemoenzymatische Synthese mit einem aus Zellkulturen isolierten Enzym ist bekannt [12].

Trotz der lange bekannten Struktur liegt bis jetzt lediglich eine Totalsynthese der racemischen Rosmarinsäure einschließlich ihres Methylesters und (+)-Enantiomers vor, wobei der als Schutzgruppe sowohl für die Carboxyl- als auch für die Phenolfunktionen verwendete Allylrest eine dominierende Rolle spielt [13–15].

Ergebnisse und Diskussion

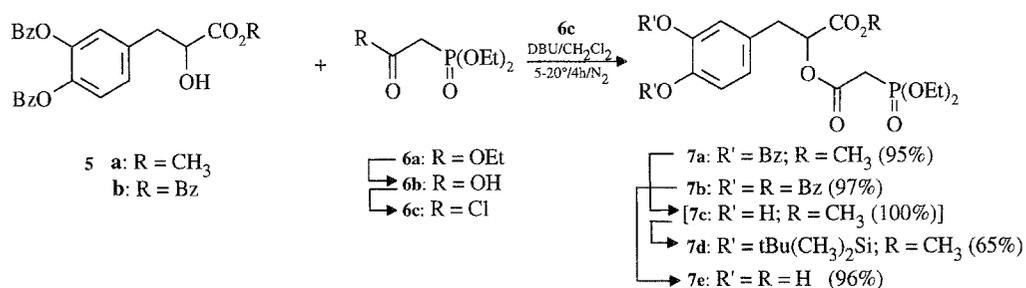
Im Rahmen von Untersuchungen über natürliche Polyhydroxyverbindungen [16] beschreiben wir in der vorliegenden Arbeit eine kurze Synthese des *rac*-Rosmarinsäuremethylesters (**10a**). Im Hinblick auf flexibel einsetzbare Schutzgruppen sowie Stabilität und Chiralität des Moleküls empfahl sich 3,4-Dibenzyloxyphenylmilchsäuremethylester (**5a**) als geeignete Schlüsselverbindung für unsere Synthese. Gemäß Literatur [17–19] wird die nicht geschützte, labile 3,4-Dihydroxyphenylmilchsäure ausgehend von Protocatechualdehyd durch *Erlenmeyer*-(Azlacton)-synthese mit anschließender Reduktion der entsprechenden Phenylbrenztraubensäure hergestellt. Diese ist ihrerseits auch äußerst effizient aus 3,4-Dihydroxyphenylalanin (*DOPA*) in einer Eintopfreaktion zugänglich [20].

Demgegenüber konnte jetzt der o.a. Phenylmilchsäuremethylester **5a** mit guter Gesamtausbeute nach der in Schema 1 wiedergegebenen Sequenz erhalten werden. In Anbetracht der divergierenden Ergebnisse hydrogenolytischer Versuche [21–24] haben wir zur Spaltung des Phenylglycidesters **3** BF_3 -Etherat eingesetzt, das regioselectiv zum entsprechenden praktisch vollständig enolisierten Brenztraubensäureester **4** führt; dieser ist dann – im Gegensatz zu analogen Phenylbrenztraubensäuren [15] – leicht mit NaBH_4 zum benötigten α -Hydroxyester **5a** reduzierbar. **5a** läßt sich zur Säure **5c** verseifen und diese über ihr Cäsiumsalz zum entsprechenden Benzylester **5b** umsetzen.



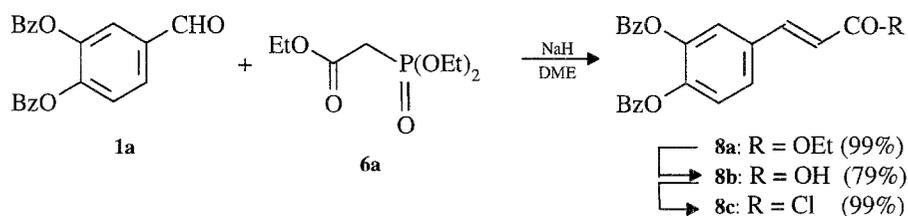
Schema 1

Ausgehend von den Estern **5a** bzw. **5b** kann der weitere Aufbau des Rosmarinsäuregerüsts nunmehr auf zwei Wegen erfolgen. Einerseits ist eine schrittweise Vorgangsweise durch Acylierung von **5a, b** mit dem Phosphonoacetylchlorid **6c** unter Bildung der *Wadsworth-Emmons*-Reagenzien **7a, b** möglich. Diese bieten u.a. die Möglichkeit einer schonenden Schutzgruppenvariation. So liefert ihre Hydrogenolyse praktisch quantitativ das Phenolcarbonsäurederivat **7e** bzw. den Phenolcarbonsäureester **7c**, der beispielsweise mit *t*-Butyldimethylsilylchlorid zu **7d** reaktyliert werden kann.



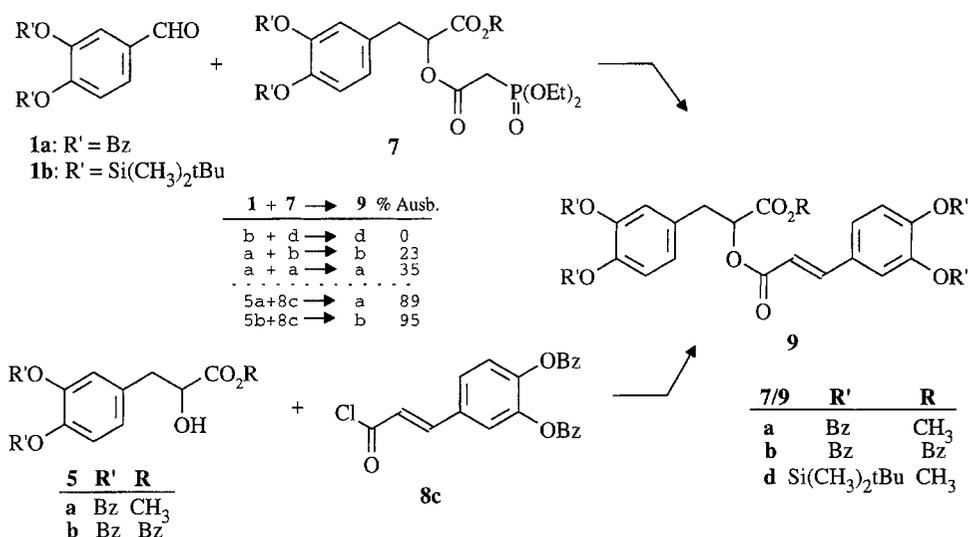
Schema 2

Versuche, **7d** mit dem silylgeschützten 3,4-Dihydroxybenzaldehyd **1b** umzusetzen, führten dann aber nicht zum entsprechenden Rosmarinsäurederivat **9d**. Demgegenüber gelingen – allerdings in nur bescheidener Ausbeute – analoge Carbonylolefinierungen von **7a** und **7b** mit dem Dibenzoyloxybenzaldehyd **1a** zu den geschützten Rosmarinsäurederivaten **9a** und **9b**, die nach Lit. [15] nicht erhalten werden konnten.



Schema 3

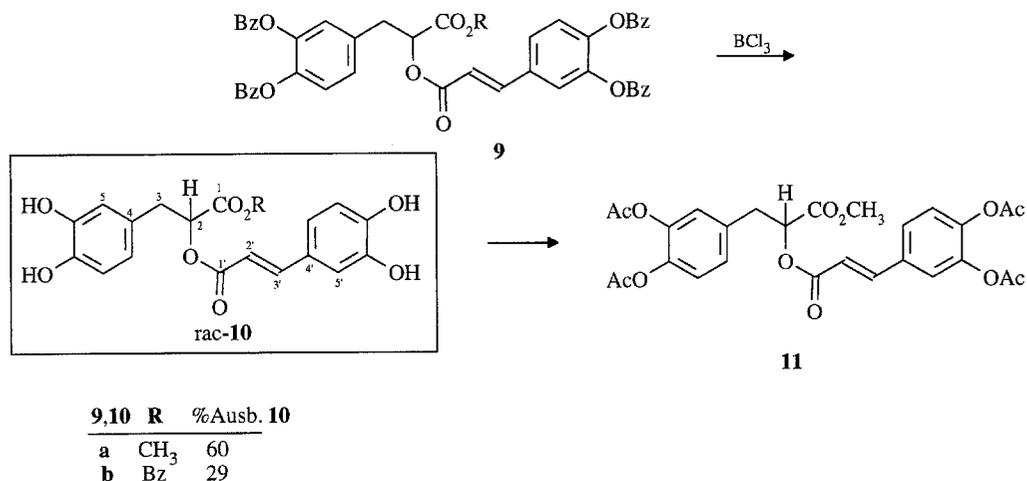
Andererseits sind **9a, b** auch direkt, jedoch ungleich effizienter, durch Acylierung von **5a, b** mit dem geschützten Kaffeesäurechlorid **8c** erhältlich, das seinerseits aus den Edukten **1a** und **6a** via **8a** → **8b** bequem herstellbar ist (s. Schemata 3 und 4).



Schema 4

Die Abspaltung der Phenolschutzgruppen in **9a, b** gelingt mit Bortrichlorid, wobei die Titelverbindung **10a** mit 60% sowie der Rosmarinsäurebenzylester **10b** mit 29% Ausbeute anfällt. Die analytischen Daten des Syntheseprodukts **10a** und seines Tetraacetats **11** stimmen mit den entsprechenden Werten des Naturstoffs überein [6] (s. Experimentelles).

Beginnend mit dem Dibenzoyloxybenzaldehyd **1a** ist die vorliegende Synthese der Titelverbindung nach der Sequenz **3** → **4** → **5** → **9a** → **10a** fünfstufig bei einer Gesamtausbeute von 34% gegenüber mindestens 7 Stufen und 24–28% Ausbeute der von Protocatechualdehyd bzw. Piperonal ausgehenden Literatursynthese [13]. Mit dem hier vorgestellten Konzept sind auch die enantiomeren Rosmarinsäuremethylester zugänglich, die wir demnächst in einer gesonderten Arbeit beschreiben werden.



Schema 5

Experimentelles

Schmelzpunkte: Kofler Heizbank der Fa. Reichert und Tottoli-Gerät der Fa. Büchi (unkorrigiert); UV: Spektralphotometer Beckman Mod. 25 und Uvikon 810/820; IR: Perkin-Elmer Paragon 1000 FTIR; Massenspektren (MS; 70 eV): Hewlett-Packard MS-Engine; $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$: Jeol GSX 400 (400 bzw. 100MHz), CDCl_3 , TMS als innerer Standard; Elementaranalysen: Heraeus CHN-Rapid; Dünnschichtchromatographie (DC): DC-Mikrokarten SI F (Riedel de Haen), Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 1) 3:2, 2) 1:1, 3) 75:25, 4) 4:1; Flash-Chromatographie (FC): Kieselgel 60 ICN SiliTech (0.032–0.064 mm) und Kieselgel 60 Merck (0.040–0.063 mm), Polyamid ICN.

3,4-Dibenzyloxybenzaldehyd (1a)

Eine Lösung von 2.0 g NaI in 7.0 ml H_2O versetzt man zunächst mit 150 ml EtOH (95%), dann mit 45.0 g (355 mmol) Benzylchlorid, 20.5 g (148 mmol) 3,4-Dihydroxybenzaldehyd und 46 g (333 mmol) trockenem, fein gepulvertem K_2CO_3 *p.a.* Die tiefrote Mischung wird unter Rühren 4.5 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 50 ml H_2O zugegeben und 60 ml Lösungsmittelgemisch i. Vak. abdestilliert. H_2O -Zugabe und Destillation werden noch einmal wiederholt. Den Rückstand trägt man in 250 ml *N* NaOH ein und rührt 30 min. Der braune Feststoff wird abgesaugt, mit H_2O ausgewaschen und i. Vak. bei 50°C über festem NaOH getrocknet.

48.4 g gelbbraunes, nach Benzylchlorid riechendes Rohprodukt; Schmp.: 83°C; Reinigung: a) durch Umkristallisieren aus CH_3OH : Ausb.: 39.1 g (83%) hellbraunes geruchloses Pulver, Schmp.: 86°C; b) durch FC (Petrolether/Ether 8:2): 6.0 g in wenig CHCl_3 gelöstes Rohprodukt geben 5.61 g (94%) praktisch farblose Substanz, Schmp.: 88°C (Lit. [25]: 91°C)

DC (1): $R_f = 0.28$; IR (KBr): $\nu = 1677$ (CHO) cm^{-1} ; MS: m/z (%) = 318 ($\text{M}^{+\bullet}$, 5), 91 (100); $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 9.79$ (s, 1H, CHO), 7.48–7.30 (m, 12 arom. H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 arom. H, 5-H), 5.23 und 5.19 (je s, 4H, 2 Ar- CH_2) ppm.

3,4-Di-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-benzaldehyd (1b)

Eine Lösung von 138 mg (1 mmol) 3,4-Dihydroxybenzaldehyd, 681 mg (10 mmol) Imidazol und 528 mg (3.5 mmol) *t*-Butyldimethylchlorsilan in 7.2 ml trockenem C_6H_6 wird 3 h bei Raumtemp. gerührt, dann mit 20 ml H_2O versetzt und mit Ether (4 × 10 ml) extrahiert. Nach Trocknung der Etherextrakte mit MgSO_4 destilliert man das Lösungsmittel i. Vak. ab und reinigt das zurückbleibende gelbliche Öl durch FC (Petrolether/Ethylacetat 95:5).

Ausb.: 284 mg (78%); DC (3): $R_f = 0.87$ (Detektion: $\text{UV}_{366} \rightarrow$ intensive Fluoreszenz; 2,4-Dinitrophenylhydrazin \rightarrow orange), 0.52, etwas monosilylierter Aldehyd; IR (Film): $\nu = 1698$ (Aldehyd) cm^{-1} ; MS: m/z (%) = 367 ($\text{M}^{+\bullet} + 1$, 4), 366 ($\text{M}^{+\bullet}$, 22), 309 (8), 139 (37), 113 (34), 85 (91), 71 (100); $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 9.82$ (s, 1H, CHO), 7.39–7.37 (m, 2 arom. H, 2-H und 6-H), 6.97–6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 5-H), 1.01 (2s, insges. 18H, 2 *t*-Bu), 0.26–0.24 (2s, insges. 12H, 4 CH_3) ppm; $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}_2$ (366.7); ber.: C 62.24, H 9.35; gef.: C 62.01, H 9.80.

E/Z-3-(3,4-Dibenzyloxyphenyl)-glycidsäuremethylester (3)

Zu einer Lösung von 10.0 g (31.4 mmol) **1a**, 8.67 g (62.7 mmol) trockenem, pulv. K_2CO_3 *p.a.* und 670 mg (1.96 mmol) TBAHS in 100 ml frisch dest. DMF fügt man 5.11 g (47.1 mmol) Chloressigsäuremethylester (**2**) und rührt die Mischung intensiv bei 40–45°C unter N_2 solange, bis mittels DC kein Aldehyd **1** mehr nachweisbar ist (*ca.* 120 h). Nach Zugabe von 400 ml H_2O extrahiert man die Mischung mit Ethylacetat/Ether-Gemisch (1: 1; 3 × 200 ml) und trocknet die Extrakte über Na_2SO_4 . Die Lösungsmittel werden i. Vak. abdestilliert und der Rückstand wird durch FC (Petrolether/Ethylacetat = 4 : 1) gereinigt.

Ausb.: 11.0 g (90%) schwach gelbes, zähes Öl; $n_D^{20} = 1.583$; DC (1): $R_f = 0.48$; IR (Film): $\nu = 1752$ (Ester) cm^{-1} ; MS: m/z (%) = 391 ($M^{+\bullet} + 1$, 10), 390 ($M^{+\bullet}$, 22), 299 (26), 181 (29), 91 (100); $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7.47\text{--}7.28$ (m, 10 arom. H), 7.06–6.82 (m, 3 arom. H, 5-H, 8-H, 9-H), 5.15–5.13 (m, 4H, 2 Ar-CH₂), 4.16–4.15 und 3.99 (2d, insges. 1H, 3-H, $J = 4.40/1.47$ Hz, *E/Z*-Stereomere), 3.80 und 3.52 (2s, insges. 3 H, CO₂CH₃, *E/Z*-Stereomere), 3.79–3.77 und 3.42–3.41 (2d, insges. 1H, 2-H, $J = 4.40/1.47$ Hz, *E/Z*-Stereomere) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$: δ /Zahl der H-Atome nach DEPT = 168.67/- und 167.08/- (1C, CO₂R), 149.60/0, 149.23/0, 149.07/0 und 148.38/0 (2C, C-6 und C-7), 137.11/0, 136.96/0 und 136.90/0 (2C), 128.64/1, 128.51/1, 128.46/1, 127.91/1, 127.87/1, 127.80/1, 127.36/1, 127.25/1 und 127.21/1 (insges. 10C), 125.95/0 (1C, C-4), 120.02/1, 119.48/1, 114.85/1, 114.47/1, 112.91/1 und 111.94/1 (insges. 3C, C-5, C-8, C-9), 71.29/2, 71.21/2, 71.16/2 und 71.09/2 (2C, 2 Ar-CH₂O), 57.94/1 und 57.44/1 (1C, C-3, *E/Z*-Stereomere), 56.55/1 und 56.03/1 (1C, C-2, *E/Z*-Stereomere), 52.56/3 und 52.08/3 (1C, CH₃) ppm; C₂₄H₂₂O₅ (390.5); ber.: C 73.83, H 5.68; gef.: C 73.90, H 5.97.

3-(3,4-Dibenzyloxyphenyl)-2-hydroxy-acrylsäuremethylester (4)

Zu einer schwach gelben Lösung von 5.18 g (13.3 mmol) **3** in 100 ml trockenem DMSO tropft man 1.6 ml BF₃-Etherat und rührt die Mischung 6 h bei Raumtemperatur. Die Umsetzung wird mittels DC (2; R_f von Edukt und Produkt identisch, Detektion: 2,4-Dinitrophenylhydrazin; Produkt rotbraun, Edukt braun) auf Vollständigkeit geprüft. Nach Zugabe von 350 ml H₂O wird die Mischung mehrfach mit Ether extrahiert, die Etherextrakte über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der leicht gelbe Rückstand wird mit wenig Ether gewaschen und bei maximal 40°C i. Vak. getrocknet.

Ausb.: 4.21 g (82%); Schmp.: 112°C; DC (2): $R_f = 0.58$; IR (KBr): $\nu = 3419$ (OH), 1742 (CO₂R) cm^{-1} ; MS: m/z (%) = 390 ($M^{+\bullet}$, 1), 227 (59), 181 (32), 91 (100); $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7.54$ (d, $J = 1.71$ Hz, 1 arom. H, 5-H), 7.48–7.28 (m, 10 arom. H), 7.23–7.21 (dd, $J = 1.71/8.55$ Hz, 1 arom. H, 9-H), 6.92–6.90 (d, $J = 8.55$ Hz, 1 arom. H, 8-H), 6.43 (d, $J = 1.29$ Hz, 1 olefin. H, 3-H, nach D₂O-Zusatz s), 6.29 (d, $J = 1.71$ Hz, OH, durch D₂O austauschb.), 5.19 (s, 4H, 2 Ar-CH₂O), 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃) ppm; C₂₄H₂₂O₅ (390.5); ber. C 73.83, H 5.68; gef.: C 73.75, H 5.77.

3-(3,4-Dibenzyloxyphenyl)-milchsäuremethylester (5a)

Zu einer schwach gefärbten Lösung von 3.0 g (7.68 mmol) **4** in 30 ml CH₃OH *p.a.* und 20 ml trockenem THF gibt man bei Raumtemp. unter Rühren 297 mg (7.85 mmol) NaBH₄ (98%), läßt 20 min weiterrühren und prüft dann mittels DC auf Vollständigkeit der Umsetzung. Nach Ansäuern mit 2N HCl auf $pH = 1\text{--}2$ und Zugabe von 100 ml H₂O wird die Mischung mehrmals mit CHCl₃ extrahiert, die vereinigten organ. Phasen mit H₂O neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. bleibt ein gelbes Öl zurück, das durch FC (Petrolether/Ethylacetat 7:3) gereinigt wird.

Ausb.: 2.59 g (86%) Öl, das langsam zu einem farblosen Feststoff mit Schmp.: 53°C erstarrt; DC (1): $R_f = 0.50$; IR (KBr): $\nu = 3490$ (OH), 1736 (CO₂R) cm^{-1} ; MS: m/z (%) = 392 ($M^{+\bullet}$, 58), 393 ($M^{+\bullet} + 1$, 18), 301 (24), 181 (42), 91 (100); $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7.45\text{--}7.28$ (m, 10 arom. H), 6.87–6.85 (d, $J = 8.12$ Hz, 1 arom. H, 8-H), 6.82 (d, $J = 1.92$ Hz, 1 arom. H, 5-H), 6.72–6.69 (dd, $J = 1.92/8.12$ Hz, 1 arom. H, 9-H), 5.14 und 5.13 (2s, je 2H, 2Ar-CH₂), 4.40–4.36 (q-ähnlich, 1H, 2-H), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.03–2.99 (dd, $J = 4.48/14.10$ Hz, 1H, 3-H), 2.88–2.83 (dd, $J = 6.62/14.10$ Hz, 1H, 3-H), 2.67–2.65 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, OH, durch D₂O austauschb.) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$: δ /Zahl der H-Atome nach DEPT = 174:38/- (1C, CO₂R), 148.65/0 und 147.94/0 (2C, C-6 und C-7), 137.30/0 und 137.20/0 (2C), 129.45/0 (1C, C-4), 128.39/1, 127.68/1, 127.27/1 und 127.22/1 (insges. 10C), 122.32/1, 116.47/1 und 114.95/1 (3C, C-9, C-5 und C-8), 71.22/2 und 71.16/2 (2C, 2 Ar-CH₂), 71.18/1 (1C, C-2), 52.31/3 (1C, CH₃), 39.91/2 (1C, C-3) ppm; C₂₄H₂₄O₅ (392.5); ber.: C 73.45, H 6.16; gef.: C 73.20, H 6.42.

3-(3,4-Dibenzyloxyphenyl)-milchsäure (5c)

Zu einer Lösung von 1.18 g (3 mmol) Methylester **5a** in 20 ml Ethanol gibt man bei Raumtemp. unter Rühren zunächst 180 mg (4.5 mmol) gepulv. NaOH, dann 20 ml H₂O. Die spontan eingetretene Trübung ist nach 30 min Rühren wieder verschwunden. Das Ethanol wird i. Vak. abdestilliert, der wässr. Rückstand mit 2 N HCl angesäuert und fünfmal mit Ethylacetat extrahiert. Die organ. Extrakte wäscht man mit H₂O und trocknet mit Na₂SO₄. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. verbleibt ein öliges Rückstand, der nach ca. 15 h zu einem hellbraunen Feststoff (Schmp. ca. 93°C) erstarrt und für weitere Umsetzungen rein genug ist.

Ausb.: 1.07 g (95%) mit Schmp.: 99–100°C (MeOH); DC (CH₃OH): $R_f = 0.40$; IR (KBr): $\nu = 3440$ (OH), 1728 (CO₂H) cm⁻¹; MS: m/z (%) = 380 (M⁺ + 2, 6), 379 (M⁺ + 1, 41), 378 (M⁺, 72), 334 (3), 287 (44), 181 (72), 91 (100); ¹H-NMR: $\delta = 7.42$ – 7.27 (m, insges. 10 arom. H), 6.86–6.84 (d, $J = 8.07$ Hz, 1 arom. H, 8-H), 6.83–6.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 arom. H, 5-H), 6.73–6.71 (dd, $J = 2.2/8.07$ Hz, 1 arom. H, 9-H), 5.11 und 5.10 (2s, 4 aliph. H, 2 Ar-CH₂), 4.39–4.36 (dd, $J = 3.67/7.34$ Hz, 1H, 2-H), 3.06–3.02 (dd, $J = 3.67/14.67$ Hz, 1H, 3-H_a), 2.87–2.82 (dd, $J = 6.83/14.67$ Hz, 1H, 3-H_b), ca. 3.10 (OH, durch D₂O austauschb.) ppm; ¹³C-NMR: $\delta/Zahl$ der H-Atome nach DEPT = 177.78/– (1C, CO₂H), 148.63/0, 148.06/0, 137.72/0 und 137.12/0 (4C), 129.13/0 (1C, C-4), 128.46/1, 128.25/1, 127.80/1, 127.63/1, 127.45/1 und 127.30/1 (insges. 10C), 122.51/1, 116.57/1 und 114.99/1 (3C, C-9, C-5 und C-8), 71.29/2 (2C, 2 Ar-CH₂O), 70.96/1 (1C, C-2), 39.58/2 (1C, C-3) ppm; C₂₃H₂₂O₅ (378.4); ber.: C 73.00, H 5.86; gef.: C 72.85, H 5.75.

3-(3,4-Dibenzyloxyphenyl)-milchsäurebenzylester (5b)

1.89 g (5 mmol) **5c** werden unter leichtem Erwärmen (ca. 35°C) in 40 ml Ethanol gelöst. Nach Verdünnen mit 4 ml H₂O wird die Mischung mit 20% Cs₂CO₃-Lösung auf $pH = 7$ (pH -Papier) gebracht und i. Vak. zur Trockene eingeeengt. Zum Rückstand fügt man eine Lösung von 941 mg (5.5 mmol) Benzylbromid in 10 ml DMF p.a., rührt 24 h bei Raumtemp. und konzentriert die Mischung i. Vak. Der halb feste Rückstand wird in 250 ml H₂O aufgenommen und mit Ethylacetat (3 × 150 ml) – ggf. unter NaCl-Zusatz – extrahiert. Nach Trocknung der Ethylacetatextrakte mit Na₂SO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. reinigt man den öligen Rückstand durch FC (Petrolether/Ethylacetat 75:25).

Ausb.: 2.04 g (87%) praktisch farblos. Öl, das nach Ankratzen durchkristallisiert; Schmp.: 78–79°C; DC (1): $R_f = 0.46$; IR (KBr): $\nu = 3464$ (OH), 1737 (Ester) cm⁻¹; MS: m/z (%) = 469 (M⁺ + 1, 15), 468 (M⁺, 48), 377 (15), 237 (44), 181 (44), 91 (100); ¹H-NMR: $\delta = 7.36$ – 7.15 (m, insges. 15 arom. H), 6.73–6.71 (t-ähnlich, $J = 8.07/2.2$ Hz, 2 arom. H, 8-H und 5-H), 6.56–6.53 (dd, $J = 2.2/8.07$ Hz, 1 arom. H, 9-H), 5.03 (s, 4 aliph. H, 2 Ar-CH₂O), 4.99 (s, 2H, CO₂CH₂-Ar), 4.36–4.31 (dd, $J = 6.6/11.0$ Hz, 1H, 2-H), 2.95–2.91 (dd, $J = 4.4/14.7$ Hz, 1H, 3-H_a), 2.82–2.77 (dd, $J = 5.87/14.7$ Hz, 1H, 3-H_b), 2.60–2.59 (d, $J = 6.6$ Hz, OH, mit D₂O austauschb.) ppm; C₃₀H₂₈O₅ (468.6); ber.: C 76.90, H 6.02; gef.: C 77.03, H 6.09.

Diethylphosphonoessigsäure (6b)

Eine Mischung aus 24.1 g (107 mmol) Diethylphosphonoessigsäureethylester (**6a**) [26] und 300 ml 0.4 N ethanolische KOH (120 mmol) wird 1 h auf 100°C bis zur eintretenden Trübung erhitzt. Die Umsetzung prüft man mittels DC (1, Detektion: I₂-Kammer) auf Vollständigkeit. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird i. Vak. konzentriert, der Rückstand mit 10 ml H₂O versetzt und mit konz. HCl auf $pH = 1$ angesäuert. Man rührt die Mischung mit 200 ml CHCl₃, saugt das abgeschiedene KCl ab und extrahiert die wässr. Phase des Filtrats noch mehrmals mit CHCl₃. Nach Trocknen der vereinigten organ. Phasen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Das als schwach gelbes Öl zurückbleibende Produkt ist zur Weiterverarbeitung rein genug.

Ausb.: 18 g (86%); IR (Film): $\nu = 1610$ (CO₂H) cm⁻¹; MS: m/z (%) = 196 (M⁺•, 7), 197 (M⁺• + 1, 23), 169 (87), 123 (100); ¹H-NMR: $\delta = 8.31$ (s, CO₂H, mit D₂O austauschb.), 4.15–4.08 (m, 4H, 2 OCH₂), 2.97–2.92 (d, $J = 21.37$ Hz, 2H, P-CH₂), 1.33–1.29 (m, 6H, 2 C-CH₃) ppm.

Diethylphosphonoessigsäurechlorid (6c)

Zu einer Lösung von 3.87 g (19.8 mmol) **6b** in 10 ml trockenem C₆H₆ tropft man bei Raumtemp. unter Rühren eine Lösung von 10.02 g (79 mmol) frisch dest. Oxalylchlorid in 40 ml C₆H₆ langsam zu. Nach 5 h Rühren unter N₂ bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der dunkelbraune, hygroskopische, flüssige Rückstand ist für die weiteren Umsetzungen rein genug.

Ausb.: 4.22 g (99%); IR (Film) $\nu = 1799$ (COCl), 1265 (P=O), 1022 (P-O-Alkyl) cm⁻¹; MS: $m/z = 214$ (M⁺•)/216 (M⁺• + 2) i. Verhältn. 3:1.

3-(3,4-Dibenzyloxyphenyl)-2-(diethylphosphonoacetyl)-milchsäuremethylester (7a)

Zu einer Lösung von 491 mg (1.25 mmol) **5a** und 228 mg (1.5 mmol) DBU in 5 ml trockenem CH₂Cl₂ tropft man unter Kühlung (Eis/H₂O), Rühren und N₂ innerhalb 30 min eine Lösung von 1.07 g (5 mmol) **6c** in 15 ml CH₂Cl₂ zu, worauf sich die Mischung rot färbt. Man läßt 4 h bei Raumtemp. weiterrühren, gibt je 5 ml H₂O und gesätt. NaCl-Lösg. zu und extrahiert die Mischung mehrmals mit CHCl₃. Nach Trocknen der vereinigten CHCl₃-Extrakte über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand durch FC (Ethylacetat/Petrolether 3:2) gereinigt.

Ausb.: 675 mg (95%) trübes gelbes Öl; $n_D^{20} = 1.5348$; DC (1): $R_f = 0.07$; IR (Film): $\nu = 1745$ (Ester), 1266 (P=O), 1027 (P-O-Alkyl) cm⁻¹; MS: m/z (%) = 570 (M⁺•, 0.4), 571 (M⁺• + 1, 0.1), 181 (9), 91 (100); ¹H-NMR: $\delta = 7.46$ –7.28 (m, 10 arom. H), 6.87–6.85 (d, $J = 8.07$ Hz, 1 arom. H, 8-H), 6.84–6.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 arom. H, 5-H), 6.75–6.73 (dd, $J = 2.2/8.07$ Hz, 1 arom. H, 9-H), 5.21–5.18 (dd, $J = 5.13/7.34$ Hz, 1H, 2-H), 5.15 und 5.13 (2s, 4H, 2 Ar-CH₂), 4.13–4.06 (m, 4H, P(OCH₂)₂), 3.66 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.10–3.06 (dd, $J = 5.13/14.67$, 1H, 3-H_a), 3.05–3.01 (t-ähnl., $J = 7.34/13.94$ Hz, 1H, 3-H_b), 2.99–2.93 (dd, $J = 1.46$ bzw. $2.2/21.27$ Hz, 2H, P-CH₂), 1.31–1.25 (m, 6H, P(OC-CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR: δ /Zahl der H-Atome nach DEPT = 169.46/- (1C, CO₂Me), 165.29/- und 165.23/- (1C, CO₂R), 148.81/0 und 148.07/0 (2C, C-6 und C-7), 137.23/0 (2C), 127.75/0 (1C, C-4), 128.49/1, 128.36/1, 127.82/1 und 127.27/1 (insges. 10C), 122.31/1, 116.22/1, 114.98/1 und 73.98/1 (4C, C-9, C-5, C-8 und C-2), 71.25/2 (2C, 2 Ar-CH₂), 62.82/2 und 62.76/2 (2C, P(OCH₂)₂), 52.30/3 (1C, CO₂CH₃), 36.76/2 (1C, C-3), 34.49/2 und 33.16/2 (1C, P-CH₂), 16.31/3 und 16.26/3 (2C, P(O-C-CH₃)₂) ppm; C₃₀H₃₅O₉P (570.6); ber.: C 63.15, H 6.18; gef.: C 63.06, H 6.24.

3-(3,4-Dibenzyloxyphenyl)-2-(diethylphosphonoacetyl)-milchsäurebenzylester (7b)

Herstellung analog zu **7a** aus 1.41 g (3 mmol) **5b**/10 ml CH₂Cl₂, 548 mg (3.6 mmol) DBU und 2.58 g (12 mmol) Säurechlorid **6c**/20 ml CH₂Cl₂. Nach 15 h Rühren bei Raumtemp. versetzt man die Mischung mit 100 ml H₂O und 10 ml gesätt. NaCl-Lösung und extrahiert mehrfach mit CH₂Cl₂. Nach Trocknen der CH₂Cl₂-Extrakte mit Na₂SO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand mittels FC (Petrolether/Ethylacetat 45:55) gereinigt.

Ausb.: 1.88 g (97%) schwach gelbes Öl; $n_D^{20} = 1.5580$; DC (1): $R_f = 0.23$; IR (Film): $\nu = 1742$ (Ester), 1264 (P=O), 1024 (P-O-Alkyl) cm⁻¹; MS: m/z (%) = 648 (M⁺• + 2, 3) 647 (M⁺• + 1, 12), 646 (M⁺•, 22), 557 (8), 446 (22), 181 (43), 179 (45), 91 (100); ¹H-NMR: $\delta = 7.36$ –7.14 (m, insges. 15 arom. H), 6.74–6.72 (t-ähnl.; $J = 8.07/2.2$ Hz, 2 arom. H, 8-H und 5-H), 6.63–6.60 (dd,

$J = 2.2/8.07$ Hz, 1 arom. H, 9-H), 5.18–5.15 (dd, $J = 5.14/7.34$ Hz, 1 aliph. H, 2-H), 5.04–5.02 (2s, 4 aliph. H, 2 Ar-CH₂O). 5.01–5.00 (2s, 2H, CO₂CH₂-Ar), 4.05–3.97 (m, 4H, P(OCH₂)₂), 3.03–2.98 (dd, $J = 5.14/13.94$ Hz, 1H, 3-H_a), 2.97–2.93 (t-ähnlich; $J = 6.6/14.67$ Hz, 1H, 3-H_b), 2.91–2.85 (dd, $J = 3.67/21.27$ Hz, 2H, P-CH₂-C), 1.21–1.16 (m, 6H, P(OC-CH₃)₂) ppm; C₃₆H₃₉O₉P (646.7); ber.: C 66.87, H 6.08; gef.: C 67.08, H 6.38.

*3-(3,4-Di-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-phenyl)-2-(diethylphosphonoacetyl)-milchsäuremethylester (7d)*

a) Hydrogenolyse 7a → 7c

Zur einer vorhydrierten Suspension von 20 mg Pd-Kohle (5%) in 10 ml CH₃OH *p.a.* gibt man eine Lösung von 228 mg (0.4 mmol) **7a** in wenig CH₃OH und hydriert bei Raumtemp. und Normaldruck. Nach Aufnahme von *ca.* 18 ml (theoret. 17.9 ml) H₂ wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert.

b) Silylierung

Eine Lösung des nach *a)* erhaltenen Rohproduktes **7c** in 2 ml CH₂Cl₂ (über Molekularsieb 4 Å getrocknet) wird zu einer Lösung von 132 mg (0.88 mmol) *t*-Butyldimethylchlorsilan und 148 mg (0.97 mmol) DBU in 3 ml CH₂Cl₂ zugegeben und die Mischung 20 h bei Raumtemp. gerührt. Die Mischung wird nacheinander mit H₂O, 0.1 N HCl und gesätt. NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand durch FC (Petrolether/*n*-Hexan 3:2) gereinigt.

Ausb.: 160 mg (65%) braunes Öl; $n_D^{20} = 1.4789$; DC (1): $R_f = 0.37$; IR (Film): $\nu = 1748$ (CO₂R), 1254 (P=O), 1028 (P-O-Alkyl) cm⁻¹; MS: m/z (%) = 618 (M⁺, 2), 603 (7), 588 (9), 561 (39), 503 (9), 427 (30), 383 (39), 179 (56), 73 (100); ¹H-NMR: $\delta = 6.75$ – 6.73 (d, $J = 8.07$ Hz, 1 arom. H, 8-H), 6.69–6.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 arom. H, 5-H), 6.67–6.64 (dd, $J = 2.2/8.07$ Hz, 1 arom. H, 9-H), 5.21–5.18 (dd, $J = 5.13/5.87$ Hz, 1H, 2-H), 4.19–4.10 (m, 4H, P(OCH₂)₂), 3.68 (s, CO₂CH₃), 3.08–2.98 (m, insges. 4H, u.a. $J = 22.01$ Hz, 3-H und P-CH₂), 1.35–1.26 (m, 6H, P(O-C-CH₃)₂), 0.99 und 0.98 (2s, 18H, 2 C(CH₃)₃), 0.19 und 0.18 (2s, 12H, 2 Si(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR: δ /Zahl der H-Atome nach DEPT = 169.53/0 (1C, CO₂CH₃), 165.32/0 und 165.27/0 (1C, CO₂R), 146.65/0 und 146.03/0 (C-6 und C-7), 128.42/0 (C-4), 122.26/1 und 122.20/1 (C-5 und C-9), 120.92/1 und 74.12/1 (C-8 und C-2), 62.84/2 und 62.78/2 (2C, P(OCH₂)₂), 52.25/3 (1C, CO₂CH₃), 36.63/2 (C-3), 34.49/2 und 33.14/2 (1C, P-CH₂), 25.91/3 und 25.70/3 (6C, 2 (CH₃)₃), 18.43/0 und 18.40/0 (2C, 2 Si-C), 16.35/3 und 16.30/3 (2C, P(O-C-CH₃)₂), –3.80/3, –4.08/3 und –4.37/3 (4C, 2 Si(CH₃)₂) ppm; C₂₈H₅₁O₉PSi₂ (618.9); ber.: C 54.34, H 8.31; gef.: C 54.26, H 8.38.

3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-(diethylphosphonoacetyl)-milchsäure (7e)

Zu einer vorhydrierten Suspension von 50 mg Pd-Kohle (5%) in 10 ml CH₃OH *p.a.* gibt man eine Lösung von 647 mg (1 mmol) **7b** in wenig CH₃OH und hydriert bei Raumtemp. und Normaldruck. Nach Aufnahme von *ca.* 70 ml (theoret. 67.2 ml) H₂ wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert.

Ausb.: 361 mg (96%) gelbliches Öl; MS: m/z (%) = 376 (M⁺); IR (Film): $\nu = 3350$ (OH), 1732 (CO₂H), 1261 und 1025 (P=O und P-O-Alkyl) cm⁻¹.

trans-6,7-Dibenzylloxymilchsäureethylester (O-Dibenzylkaffeesäureethylester; 8a)

Zu einer Suspension von 1.8 g (60 mmol) NaH (80%) in 30 ml trockenem 1,2-Dimethoxyethan (DME) wird langsam unter Eiskühlung und intensivem Rühren eine Lösung von 13.45 g (60 mmol) Diethylphosphonoessigsäureethylester (**6a**) in 25 ml DME getropft (Dauer *ca.* 25 min) und anschließend noch 30 min unter Eiskühlung weitergerührt. Unter fortgesetzter Kühlung tropft man

eine Lösung von 9.55 g (30 mmol) **1a** in 45 ml *DME* zu (Dauer *ca.* 40 min) und rührt dann die Mischung weitere 20 min ohne Kühlung (DC-Kontrolle auf Vollständigkeit der Reaktion). Nach Zugabe von 500 ml H₂O und 100 ml gesätt. NaCl-Lösung extrahiert man die Mischung mit Ether (6 × 100 ml), trocknet die Etherextrakte über Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab; das zurückbleibende gelbe Öl erstarrt zu einem farblosen Kristallisat. Der Kristallkuchen wird mit wenig Ether verrieben und scharf abgesaugt; aus dem Filtrat kann das restliche Produkt durch FC (Petrolether/Ethylacetat 85:15) abgetrennt werden.

Gesamtausb.: 11.62 g (99.5%); Schmp.: 82°C; DC (4): $R_f = 0.28$ (intensive Fluoreszenz im UV₃₆₆); IR (KBr): $\nu = 1709$ (CO₂R), 1632 (konj. C=C), 975 (trans-Olefin) cm⁻¹; MS: m/z (%) = 388 (M⁺, 21), 389 (M⁺ + 1, 17), 181 (37), 91 (100); ¹H-NMR: $\delta = 7.58$ –7.54 (d, $J = 16.14$ Hz, 1 olefin. H, 3-H), 7.46–7.24 (m, 10 aromat. H), 7.12–7.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 aromat. H, 5-H), 7.06–7.04 (dd, $J = 2.2/8.07$ Hz, 1 aromat. H, 9-H), 6.91–6.89 (d, $J = 8.07$ Hz, 1 aromat. H, 8-H), 6.26–6.22 (d, $J = 16.14$ Hz, 1 olefin. H, 2-H), 5.17 und 5.16 (2s, 4H, 2 Ar-CH₂), 4.26–4.21 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H, CO₂CH₂-), 1.33–1.30 (t, $J = 7.33$, 3H, CO₂C-CH₃) ppm; ¹³C-NMR: δ /Zahl der H-Atome nach DEPT = 167.17/0 (CO₂R), 150.97/0 und 148.92/0 (C-6 und C-7), 144.33/1 (C-3), 136.87/0 und 136.76/0 (2C), 128.86/1, 128.55/1, 128.36/1, 128.31/1, 128.09/1, 127.94/1, 127.60/1 und 127.28/1 (insges. 10C), 127.16/0 (C-4), 122.82/1, 116.17/1, 114.23/1 und 113.68/1 (C-9, C-2, C-8 und C-5), 71.29/2 und 70.92/2 (2C, 2 Ar-CH₂), 60.35/2 (O₂CH₂-), 14.34/3 (CO₂C-CH₃ ppm; C₂₅H₂₄O₄ (388.5); ber.: C 77.30, H 6.23; gef.: C 77.09, H 6.44.

trans-6,7-Dibenzylloxymzimtsäure (*O*-Dibenzylkaffeensäure; **8b**)

Eine Mischung aus 3.88 g (10 mmol) **8a**, 0.62 g (15.5 mmol) pulv. NaOH und 170 ml *i*-PrOH/EtOH-Gemisch (1:1) wird bis zur klaren Lösung auf dem Wasserbad (50°C) erwärmt. Nach Zugabe von 100 ml H₂O wird noch 2 h weiter erwärmt. Man destilliert die Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in H₂O auf, säuert mit 2 *N* HCl an ($pH = 2$) und extrahiert mehrmals mit CH₂Cl₂ (insgesamt 600 ml). Nach Trocknung der CH₂Cl₂-Extrakte über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausb.: 2.84 g (79%) farblose Nadeln; Schmp.: 202°C; DC (Ethylacetat): $R_f = 0.26$; IR (KBr): $\nu = 3200$ –2200 (breit, CO₂H), 1671 (CO₂H), 1623 (konj. C=C) cm⁻¹; MS m/z (%) = 360 (M⁺, 49), 361 (M⁺ + 1, 35), 362 (M⁺ + 2, 29), 269 (41), 181 (54), 91 (100); ¹H-NMR (*DMSO*-d₆): $\delta = 12.21$ (CO₂H, mit D₂O austauschb.), 7.51–7.47 (d, $J = 16.14$ Hz, 1 olefin. H, 3-H), 7.48–7.19 (m, 10 aromat. H), 7.39–7.36 (q-ähnl., $J = 2.2/8.07$ Hz, 1 aromat. H, 9-H), 7.17–7.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 aromat. H, 5-H), 7.07–7.05 (d, $J = 8.07$ Hz, 1 aromat. H, 8-H), 6.42–6.39 (d, $J = 15.41$ Hz, 1 olefin. H, 2-H), 5.19–5.18 (2s, 4H, 2 Ar-CH₂) ppm.

trans-6,7-Dibenzylloxymzimtsäurechlorid (*O*-Dibenzylkaffeensäurechlorid; **8c**)

Zu einer Suspension von 2.8 g (7.78 mmol) **8b** in 150 ml trockenem C₆H₆ tropft man unter Rühren und N₂ bei Raumtemp. eine Lösung von 3.9 g (30.7 mmol) Oxalylchlorid in 50 ml C₆H₆. Nach *ca.* 1.5 h liegt eine klare Lösung vor, die noch 2 h weitergerührt und schließlich i. Vak. zur Trockene eingedampft wird.

Ausb.: 2.9 g (99%) orangeroter Feststoff mit typischem intensivem Geruch; das Rohprodukt ist für weitere Umsetzungen rein genug; MS: m/z (%) = 378 (M⁺, 4), 379 (M⁺ + 1, 26), 374 (100), 283 (78), 199 (19), 181 (88), 105 (11); IR (KBr): $\nu = 1731$ (COCl), 1616 (C=C), 974 (trans-Olefin), 731 (C-Cl) cm⁻¹; ¹H-NMR (*DMSO*-d₆): $\delta = 7.53$ –7.49 (d, $J = 16.24$ Hz, 1 olefin. H, 3-H), 7.49–7.30 (m, 11 aromat. H), 7.18 (d, $J = 1.28$ Hz, 1 aromat. H, 5-H), 7.08–7.06 (d, $J = 8.12$ Hz, 1 aromat. H, 8-H), 6.46–6.42 (d, $J = 15.82$ Hz, 1 olefin. H, 2-H), 5.20–5.18 (2s, je 2H, 2 Ar-CH₂) ppm; C₂₃H₁₉ClO₃ (378.9); ber.: C 72.91, H 5.05; gef.: C 73.04, H 5.07.

O-Tetrabenzylrosmarinsäuremethylester (**9a**)a) Durch Olefinierung aus **7a** und **1a**

Zu einer Suspension von 210 mg (7 mmol) NaH (80%) in 45 ml trockenem DME gibt man unter Rühren und N₂ bei Raumtemp. eine Lösung von 4.0 g (7 mmol) **7a** in 10 ml DME und rührt die Mischung ca. 15 min weiter. Anschließend tropft man langsam eine Lösung von 2.23 g (7 mmol) **1a** in 45 ml DME zu und rührt bei Raumtemp. noch 30 min unter N₂. Die Mischung wird mit 200 ml H₂O und 50 ml gesätt. NaCl-Lösung versetzt und mehrmals mit Ethylacetat (insges. 600 ml) extrahiert. Nach Trocknung der organ. Extrakte mit Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand durch FC gereinigt. Zunächst trennt man mit *n*-Hexan/Ethylacetat (9:1) das Nebenprodukt **8a** und nicht umgesetzten Aldehyd **1a** ab (*R_f*-Werte s. DC), dann eluiert man mit dem gleichen Fließmittelgemisch (jedoch 4:1) das Produkt. Zur Analyse reinigt man nochmals durch FC (CH₂Cl₂/Ethylacetat/CH₃OH 70:25:5).

Ausb.: 1.78 g (35%) gelbbraunliches zähes Öl; DC: *R_f* (*n*-Hexan/Ethylacetat 8:2) = 0.21 (**9a**), 0.44 (**1a**), 0.58 (**8a**), *R_f* (CH₂Cl₂/Ethylacetat/CH₃OH 70:25:5) = 0.41 (**9a**); MS: *m/z* (%) = 735 (M⁺, 0.1), 473 (0.5), 343 (36), 271 (7), 175 (7), 92 (100); IR (Film): ν = 1751 und 1712 (CO₂R), 1623 und 1597 (konj. C=C) cm⁻¹; ¹H-NMR: δ = 7.52–7.48 (d, *J* = 15.81 Hz, 1 olefin. H, 3'-H), 7.35–7.13 (m, 20 arom. H), 7.02–7.01 (s, 1 arom. H), 6.95–6.93 (d, *J* = 8.55 Hz, 1 arom. H), 6.80–6.74 (m, 3 arom. H), 6.69–6.67 (d, *J* = 8.55 Hz, 1 arom. H), 6.18–6.14 (d, *J* = 15.81 Hz, 1 olefin. H, 2'-H), 5.23–5.20 (dd, *J* = 5.13/5.13 Hz, 1 H, 2-H), 5.08–5.02 (m, 8H, 4 Ar-CH₂O), 3.59 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.07–2.96 (m, 2H, 3-H) ppm; ¹³C-NMR: δ /Zahl der H-Atome nach DEPT = 170.25/0 (1C, CO₂CH₃), 166.19/0 (1C, CO₂R), 151.19/0, 148.84/0, 148.78/0 und 148.01/0 (4C), 145.80/1 (1C), 137.20/0, 137.08/0, 136.71/0, 136.58/0 und 129.16/0 (5C), 128.50/1 (3C), 128.37/1 (4C), 127.90/1, 127.71/1 und 127.68/1 (je 2C), 127.46/0 (1C), 127.24/1 (5C), 127.07/1 (2C), 123.16/1 und 122.28/1 (2C), 116.28/1 (C-2'), 115.00/1, 114.73/1, 114.03/1 und 113.63/1 (4C), 72.87/1 (C-2), 71.33/2, 71.20/2 und 70.80/2 (1C, 2C, 1C, 4 Ar-CH₂O), 52.22/3 (1C, CO₂CH₃), 36.93/1 (C-3) ppm; C₄₇H₄₂O₈ (734.8); ber.: C 76.82, H 5.76; gef.: C 76.89, H 5.69.

b) Durch Acylierung von **5a** mit *O*-Dibenzylkaffeensäurechlorid (**8c**)

Zu einer Lösung von 300 mg (0.764 mmol) **5a** und 186 mg (1.5 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 10 ml trockenem CH₂Cl₂ tropft man unter Rühren bei Raumtemp. eine Lösung von 434 mg (1.14 mmol) **8c** in 20 ml CH₂Cl₂. Die gelbe Lösung wird noch 30 min bei Raumtemp. weitergerührt, dann das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand durch FC (*n*-Hexan/Ethylacetat 7:3) gereinigt.

Ausb.: 500 mg (89%) gelbbraunes zähes Öl; DC (Laufmittel wie bei FC): *R_f* = 0.77; analyt. Daten wie unter a (s.o.).

O-Tetrabenzylrosmarinsäurebenzylester (**9b**)a) Durch Olefinierung aus **7b** und **1a**

Zu einer Lösung von 56 mg (0.5 mmol) *K*-*t*-butylat in 3 ml trockenem DME tropft man bei Raumtemp. unter intensivem Rühren zunächst eine Lösung von 323 mg (0.5 mmol) **7b** (s.u.) in 6 ml DME, dann – nach 30 min Rühren – eine Lösung von 159 mg (0.5 mmol) **1a** in 3 ml DME und erhitzt die Mischung 24 h unter Rühren und Rückfluß. Nach Zugabe von 50 ml H₂O extrahiert man mehrmals mit Ethylacetat und trocknet die organ. Extrakte über Na₂SO₄. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch FC gereinigt (*P/E*: Petroether/Ethylacetat). Zunächst trennt man mit *P/E* 9:1 das bei UV₃₆₆ stark fluoreszierende Nebenprodukt sowie nicht umgesetzten Aldehyd **1a** ab, anschließend mit *P/E* 8:2 das Produkt **9b**.

Ausb.: 93 mg (23%) gelbes, bei UV₃₆₆ gelb fluoreszierendes Öl; n_D^{20} = 1.5541; DC (3): *R_f* = 0.39; IR (Film): ν = 1740 und 1720 (jeweils Ester) cm⁻¹; MS: *m/z* (%) = 811 (M⁺ + 1, 5),

810 ($M^{+\bullet}$, 9), 719 (2), 451 (28), 450 (36), 360 (34), 359 (35), 181 (44), 91 (100); $^1\text{H-NMR}$: δ = 7.60–7.56 (d, J = 16.14 Hz, 1 olefin. H, 3'-H), 7.44–7.26 (m, insges. 25 arom. H), 7.10 (s, 1 arom. H, 5-H), 7.05–7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1 arom. H, 8-H), 6.90–6.88 (d, J = 8.07 Hz, 1 arom. H, 9-H), 6.85–6.84 (d, J = 1.47 Hz, 1 arom. H), 6.83–6.81 (d, J = 8.07 Hz, 1 arom. H), 6.73–6.71 (dd, J = 1.47/8.07 Hz, 1 arom. H), 6.22–6.16 (d, J = 16.14 Hz, 1 olefin. H, 2'-H), 5.35–5.32 (dd, J = 5.14/8.07 Hz, 1 aliph. H, 2-H), 5.19, 5.17, 5.12, 5.10 und 5.06 (5s, insges. 10H, 4 Ar-CH₂O und CO₂CH₂-Ar), 3.12–3.09 (m, 2H, 3-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$: δ /Zahl der H-Atome nach DEPT = 169.73/– und 166.29/– (2C, 2 CO₂R), 151.24/0, 148.90/0, 148.83/0 und 148.08/0 (4C), 145.87/1 (1 olefin. C, C-3'), 137.31/0, 137.14/0, 136.78/0, 136.67/0 und 135.17/0 (5C), 129.06/0 (1C, C-4), 129.00/1, 128.66/1, 128.55/1, 128.44/1, 128.35/1, 128.18/1, 127.96/1, 127.74/1, 127.56/1, 127.49/1, 127.30/1, 127.23/1, 127.20/0 und 127.14/1 (insges. 26C), 123.21/1, 122.38/1, 116.35/1 und 114.99/1 (4C, C-8/C-8'/C-5'/C-9'), 114.81/1 (1 olefin. C, C-2'), 114.10/1, 113.68/1 und 72.95/1 (3C, C-9/C-5/C-2), 71.34/2, 71.29/2, und 70.88/2 (insges. 4C, 4 Ar-CH₂O), 66.99/2 (1C, CO₂CH₂-Ar), 36.96/2 (1C, C-3) ppm; C₅₃H₄₆O₈ (810.9); ber.: C 78.50, H 5.72; gef.: C 78.48, H 5.83.

b) Durch Acylierung von 5b mit O-Dibenzylkaffeensäurechlorid 8c

Zu einer Lösung von 500 mg (1 mmol) **5b** in 30 ml trockenem CH₂Cl₂ gibt man unter Rühren zunächst 260 mg (2 mmol) 4-Dimethylaminopyridin, dann tropfenweise eine Lösung von 600 mg (1.6 mmol) **8c** in 30 ml CH₂Cl₂ und rührt die Mischung noch 30 min weiter. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch FC (*n*-Hexan/Ethylacetat 7:3) gereinigt.

Ausb.: 820 mg (95%) gelbes Öl; DC (Laufmittel wie bei FC): R_f = 0.66; alle anderen analytischen Daten sind mit den unter a) angegebenen identisch.

(±)-Rosmarinsäuremethylester (10a)

Zu einer Lösung von 630 mg (0.85 mmol) **9a** in 95 ml trockenem CH₂Cl₂ tropft man bei –78°C unter Feuchtigkeitsausschluß (Septumverschluß/Injektionsspritze) 3.4 ml 1 M BCl₃-Lösung in CH₂Cl₂ (Aldrich; entspr. 3.4 mmol). Die rote Mischung rührt man 15 min bei –78°C weiter, wobei sich die Farbe aufhellt. Nach Erwärmen auf Raumtemp. gibt man 5 ml H₂O zu; dabei scheidet sich in der wässr. Phase ein gelbbrauner Feststoff ab. Nach Abtrennen der CH₂Cl₂-Schicht wird die wässr. Phase mehrmals mit Ethylacetat (insgesamt 100 ml) extrahiert. Die organ. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. konzentriert; dabei sind Benzylchloridreste (aus der Etherspaltung) vollständig zu entfernen. Der grünliche bis bläuliche Rückstand wird mittels FC an Polyamid (Ethylacetat/CHCl₃/CH₃OH 6:1:3) gereinigt.

Ausb.: 200 mg (60%) grauer amorpher Feststoff; Schmp. ca. 70°C (Zers.; Lit. [13]: 142°C); DC Laufmittel wie bei FC): R_f = 0.3 (tailing); MS: m/z (%) = 375 ($M^{+\bullet}$ + 1, 1), 279 (7), 234 (10), 206 (41), 149 (38), 116 (50), 99 (100); IR (KBr): ν = 3421 (OH), 1730 und 1710 (je CO₂R), 1604 (konj. C=C) cm⁻¹; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆-Aceton-*d*₆): δ = 9.3–8.3 (br, 4 OH), 7.58–7.54 (d, J = 15.82 Hz, 1 olefin. H, 3'-H), 7.17–7.15 (d, J = 1.71 Hz, 1 arom. H), 7.04–7.01 (m, 1 arom. H), 6.86–6.84 (d, J = 8.55 Hz, 1 arom. H), 6.79–6.78 (d, J = 2.13 Hz, 1 arom. H), 6.74–6.72 (d, J = 8.12 Hz, 1 arom. H), 6.60–6.57 (m, 1 arom. H), 6.31–6.27 (d, J = 16.24 Hz, 1 olefin. H, 2'-H), 5.20–5.16 (dd, J = 4.70/5.13 Hz, 1H, 2-H), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.08–2.97 (m, 2H, 3-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆-Aceton-*d*₆): δ = Zahl der H-Atome nach DEPT = 170.77/0 (1C, CO₂CH₃), 166.75/0 (1C, CO₂R), 149.54/0 (1C), 146.98/1 (C-3'), 146.62/0, 145.86/0, 145.12/0, 128.03/0 und 126.68/0 (5C), 122.44/1, 121.05/1, 117.41/1, 116.46/1, 116.07/1 und 115.38/1 (6C), 113.99/1 (C-2'), 73.79/1 (C-2), 52.25/3 (1C, CO₂CH₃), 37.38/2 (C-3) ppm.

(±)-Rosmarinsäurebenzylester (10b)

Zu einer Lösung von 680 mg (0.84 mmol) **9b** in 150 ml trockenem CH₂Cl₂ tropft man unter Rühren bei -78°C 3.35 ml (3.35 mmol) 1 M BCl₃-Lösung in CH₂Cl₂. Die rote Mischung rührt man noch 15 min bei -78°C und läßt sie unter Rühren auf Raumtemp. kommen. Nach Zugabe von 60 ml H₂O extrahiert man die wässr. Schicht mehrmals mit Ethylacetat. Die vereinigten organ. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, die Lösungsmittel i. Vak. vollständig abdestilliert und der Rückstand durch SC an Polyamid (CH₃OH/CH₂Cl₂ 3:2) gereinigt.

Ausb.: 110 mg (29%) gelbes Öl, das nach einiger Zeit fest wird; Schmp.: ca. 70°C; DC (Polyamid; Laufmittel wie bei SC): $R_f = 0.40$; IR: $\nu = 3415$ (OH), 2925, 1715 (Ester), 1603, 1517, 1446, 1359, 1278, 1156, 1110, 972 (*trans*-Olefin) cm⁻¹; MS: m/z (%) = 450 (M⁺•, 2), 430 (2), 378 (4), 335 (9), 285 (10), 270 (28), 194 (33), 163 (63), 123 (100); ¹H-NMR (DMSO-d₆): $\delta = 7.52$ –7.48 (d, $J = 15.82$ Hz, 1 olefin. H, 3'-H), 7.46–7.26 (m, 5 aromat. H), 7.06 (s, 1 aromat. H), 7.01–6.99 und 6.78–6.76 (2d, je $J = 8.12$ Hz, 2 aromat. H), 6.68 (d, $J = 2.14$ Hz, 1 aromat. H), 6.65–6.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 aromat. H), 6.49–6.47 (d, $J = 8.12$ Hz, 1 aromat. H), 6.28–6.24 (d, $J = 15.81$ Hz, 1 olefin. H, 2'-H), 5.19–5.16 (m, 1H, 2-H), 5.12 (s, 2H, Ar-CH₂O), 3.00–2.98 (m, 2H, 3-H) ppm; ¹³C-NMR (CD₃OD): δ /Zahl der H-Atome nach DEPT = 171.56/- und 168.40/- (2C, je CO₂R), 149.82/0, 148.02/1, 146.80/0, 146.21/0, 145.43/0 und 136.80/0 (6C), 129.52/1 und 129.30/1 (je 2C), 129.22/1, 128.55/0, 127.58/0, 123.24/1, 121.87/1, 117.61/1, 116.50/1, 116.33/1, 115.25/1 und 114.12/1 (10C), 74.82/1, 67.98/2 und 37.89/2 (3C) ppm; C₂₅H₂₂O₈ (450.4); ber.: C 66.66, H 4.92; gef.: C 66.09, H 5.48.

(±)-O-Tetraacetyl-rosmarinsäuremethylester (11)

Zu einer Lösung von 85 mg (0.23 mmol) (±)-**10a** in 10 ml Pyridin gibt man unter Rühren bei Raumtemp. 96 mg (0.88 ml; 0.94 mmol) Acetanhydrid und rührt die Mischung zunächst 14 h bei Raumtemp., anschließend noch 3 h bei 60°. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in 10 ml Ethylacetat aufgenommen, die Lösung mit 10 ml 2 N HCl gewaschen und die Waschphase mit 60 ml Ethylacetat extrahiert. Die organ. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. konzentriert. Das zurückbleibende farblose Öl reinigt man durch FC (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1).

Ausb.: 122 mg (99%) Öl, das im Kühlschrank erstarrt; DC (Laufmittel wie bei FC): $R_f = 0.27$; MS: m/z (%) = 543 (M⁺•, 15), 447 (1), 391 (2), 319 (2), 291 (15), 247 (91), 205 (16), 75 (100); IR (Film): $\nu = 1775$ und 1720 (Carbonsäureester), 1638 (konj. C=C), 1012 (*trans*-konfig. C=C) cm⁻¹; ¹H-NMR: $\delta = 7.58$ –7.54 (d, $J = 15.81$ Hz, 1 olefin. H, 3'-H), 7.36–7.31 (m, 2 aromat. H), 7.19–7.14 (m, 1 aromat. H), 7.07–7.04 (m, 3 aromat. H), 6.36–6.33 (d, $J = 15.81$ Hz, 1 aromat. H, 2'-H), 5.28–5.25 (dd, $J = 4.71/5.13$ Hz, 1H, 2-H), 3.67 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.17–3.12 (m, 2H, 3-H), 2.24–2.20 (m, 12H, 4 CH₃CO) ppm; ¹³C-NMR: δ /Zahl der H-Atome nach DEPT = 169.78/0 (1C, CO₂CH₃), 168.18/0, 168.07/0, 167.97/0 und 167.89/0 (4C, 4 CH₃CO-), 165.61/0 (1C, CO₂R), 144.21/1 (1 olefin. C, C-3'), 143.64/0, 142.36/0, 141.87/0, 141.05/0, 134.53/0 und 132.98/0 (6C), 127.31/1, 126.56/1, 124.40/1, 123.87/1, 123.34/1 und 122.92/1 (6C), 118.02/1 (C-2'), 72.57/1 (C-2), 52.44/3 (1C, CO₂CH₃), 36.66/2 (C-3), 20.87/3–20.14/3 (4C, 4 CH₃CO-) ppm; C₂₇H₂₆O₁₂ (542.5); ber.: C 59.78, H 4.83; gef.: C 59.58, H 5.03.

Literatur

- [1] Maas H-J (1997) Teil der geplanten Dissertation, München
- [2] Pflug Th (1997) Teil der geplanten Dissertation, München
- [3] Sarpati ML, Oriente G (1958) *Ricerca Scientifica* **28**: 2329; (1959) *Chem Abstr* **53**: 19955
- [4] Petersen M (1994) *Biotechnol Agric For* **26** (Medicinal and Aromatic Plants VI): 69

- [5] Hager (1992–1994) *Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, **4**: 153, 418, 957; **5**: 77, 294, 635, 760, 811, 815, 836, 956, 968; **6**: 312, 490, 539, 595, 967
- [6] Lee S-M, Lei J-S, Kuo Y-H (1992) *Chemistry Express* **7**: 897; (1993) *Chem Abstr* **118**: 219588
- [7] Kohda H, Takeda O, Tanaka S, Yamasaki K, Yamashita A, Kurokawa T, Ishibashi S (1989) *Chem Pharm Bull* **37**: 1287
- [8] (1985) *Drug Fut* **10**: 756
- [9] (1993) *Drug Fut* **18**: 873
- [10] Ulbrich B, Wiesner W, Arens H (1985) In: Neumann KH, Barz W, Reinhard E: *Primary and Secondary Metabolism of Plant Cell Cultures*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 293–303
- [11] Zenk M, Etschenberg E, Graf E (1982) Ger 2.952.114 (A. Nattermann & Cie GmbH); (1981) *Chem Abstr* **95**: 121158
- [12] Pabsch K, Petersen M, Rao NN, Alfermann AW, Wandrey C (1991) *Recl Trav Chim Pays-Bas* **110**: 199
- [13] Eicher T, Ott M, Speicher A (1996) *Synthesis*: 755
- [14] Zinsmeister HD, Becker H, Eicher T (1991) *Angew Chem* **103**: 134
- [15] Albert B (1989) Dissertation, Universität des Saarlandes
- [16] Reimann E (1971) *Liebigs Ann Chem* **750**: 109
- [17] Wong HNC, Xu ZL, Chang HM, Lee CM (1992) *Synthesis*: 793
- [18] Xue F, Dai H, Ding L (1983) *Shanghai Diyi Yixueyuan Xuebao* **10**: 133; (1983) *Chem Abstr* **99**: 212229 a; s.a. Rao NN, Roth HJ (1988) *Arch Pharm* **321**: 179
- [19] Harley-Marion J, Waterfield WR (1963) *Tetrahedron* **19**: 1638
- [20] Klein C, Schulz G, Steglich W (1983) *Liebigs Ann Chem* 1638
- [21] Rao NN (1986) Dissertation, Universität Tübingen
- [22] Nerdel F, Rachel H (1956) *Chem Ber* **89**: 671
- [23] Nagoya T, Fujima Y, Shimizu Y (1974) *Jap* **74** 48, 535 (Sankyo Chem Ind Ltd); (1975) *Chem Abstr* **83**: 27926; (1971) *Ger Offen* **2**, 047, 839 (Sankyo Chem Ind Co, Ltd); (1971) *Chem Abstr* **75**: 19953
- [24] Kelley CJ, Mahajan Jr, Brooks LC, Neubert LA, Breneman WR, Carmack M (1975) *J Org Chem* **40**: 1803
- [25] Burton H, Prail PFG (1951) *J Chem Soc* 522
- [26] Reimann E, Voss D (1977) *Arch Pharm* **310**: 2

Received April 4, 1997. Accepted April 24, 1997