

Synthese der enantiomeren (+)- und (–)-Rosmarinsäuremethylester

Eberhard Reimann* und Thomas Pflug [1]

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

Synthesis of Enantiomeric (+)- and (–)-Rosmarinic Acid Methylesters

Summary. Starting from *L*-tyrosine (*L*-**1**), the phenyl lactic acid ester (–)-**4** was prepared by reported procedures. (–)-**4** could then be converted to the benzyl ether (–)-**5**. From (–)-**5**, the corresponding optical antipode (+)-**5** is available *via* (+)-**6** by *Mitsunobu* reaction. The enantiomeric excess of **5** was determined by NMR spectroscopy from camphanic acid esters (+)- and (–)-**8**, respectively. The phenyl lactic acid esters (+)- and (–)-**5** were acylated by caffeoyl chloride (**9**) to yield the O-protected enantiomeric rosmarinic acid esters (+)- and (–)-**10**. Deprotection of **10** by BCl₃ afforded the title compounds (+)- and (–)-**11** in fair yields.

Keywords. Inversion of configuration; *Mitsunobu* reaction; *Dakin* oxidation; Rosmarinic acid methylester.

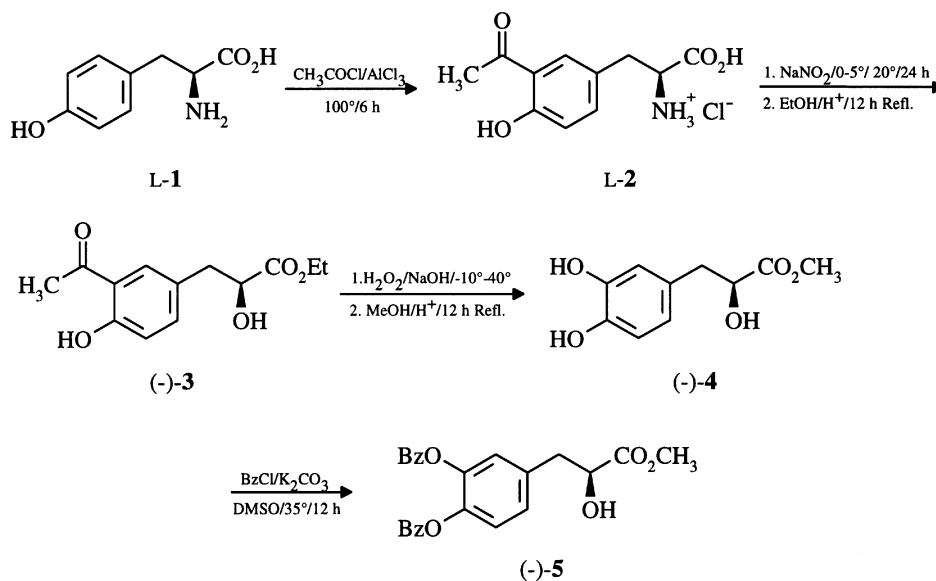
Einleitung

In einer vorausgegangenen Arbeit hatten wir eine kurze Synthese des *rac*-Rosmarinsäuremethylesters (*rac*-**11**) beschrieben [2]. Das vorgestellte Konzept, das ausgehend von 3,4-Dihydroxybenzaldehyd im wesentlichen auf der Herstellung und nachfolgenden Verknüpfung der beiden geschützten C-9-Bausteine, des Dihydroxyphenylmilchsäure- und Kaffeesäure-Derivats (\pm)-**5** bzw **9** basiert, versprach auch eine erfolgreiche Übertragung auf die beiden im Titel genannten enantiomeren Produkte **11**.

Ihre Reindarstellung ist u.a. aus pharmakologischer Sicht, insbesondere hinsichtlich generell möglicher Unterschiede in ihrer Pharmakodynamik und/oder Pharmakokinetik wünschenswert. So ist im Falle der Rosmarinsäure bisher offensichtlich ausnahmslos das aus natürlichen Quellen gewonnen (+)-Enantiomer zur biologischen Prüfung eingesetzt worden [2]. Entsprechende Untersuchungen für das (–)-Enantiomer der Säure fehlen dagegen, da es bisher noch nicht verfügbar ist. Die vorliegenden Untersuchungen sind deshalb der erstmaligen Synthese der beiden enantiomeren Titelverbindungen (+)- und (–)-**11** gewidmet.

Ergebnisse und Diskussion

Schlüsselverbindung für die Synthese der Titelverbindungen ist der chirale Dihydroxyphenylmilchsäureester des Typs **4**. Im Verlauf der Rosmarinsäurebiosynthese wird dieser aus *L*-Tyrosin durch *o*-Hydroxylierung des Aromaten und Umwandlung der α -Amino- in die *sec*-Hydroxylfunktion generiert [3]. Diese Strategie ließ sich erfolgreich auf unser Vorhaben umsetzen, wobei aus *L*-Tyrosin (*L*-**1**) beide benötigten Antipoden (–)- und (+)-**5** zugänglich sind (s. Schemata 1 und 2).



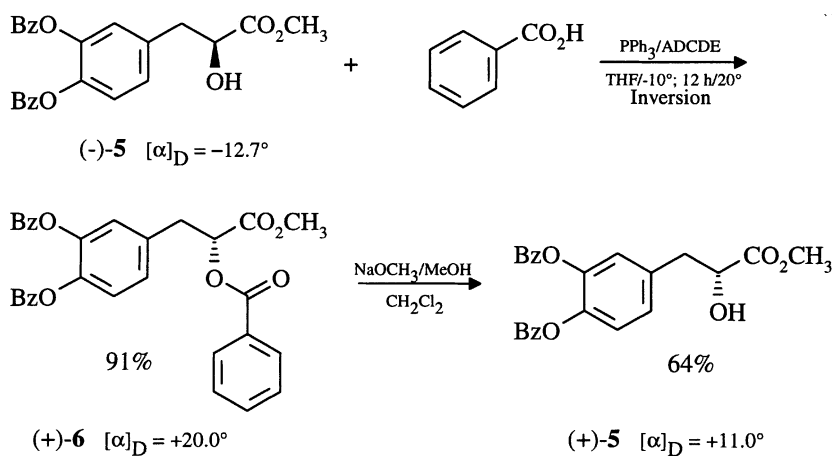
Schema 1

Demnach wird nach Lit. [4, 5] die Aminosäure *L*-**1** nach *Friedel-Crafts* zu 3-Acetyl-*L*-tyrosin (*L*-**2**) acyliert und dieses mit Natriumnitrit in den entsprechenden Milchsäureethylester (–)-**3** umgewandelt. Oxidation der Acetyl- zur Phenolfunktion nach *Dakin* liefert den (–)-3,4-Dihydroxyphenylmilchsäureester (–)-**4** [6], der schließlich zum Dibenzyl-Derivat (–)-**5** verethert wird.

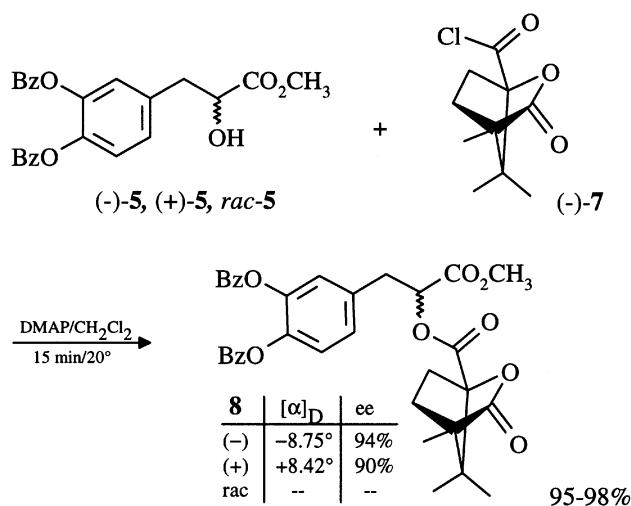
Zur Gewinnung des entsprechenden (+)-Enantiomers wird (–)-**5** zunächst nach *Mitsunobu* [7] mit Benzoesäure unter Inversion zu (+)-**6** verestert und schließlich der Acylrest unter Generierung von (+)-**5** wieder entfernt (Schema 2).

Der Enantiomerenüberschuß (*ee*) von (–)- und (+)-**5** ist ¹H-NMR-spektroskopisch über die diastereomeren Camphansäureester (–)- und (+)-**8** bestimmbar. Am besten eignet sich dafür die Integration des Singulets der Ester-CH₃-Gruppe, die bei $\delta = 3.72$ bzw. 3.70 ppm für (–)- bzw. (+)-**8** absorbiert und *ee*-Werte von 94 bzw. 90% ergibt (Schema 3). Erwartungsgemäß zeigt das Diastereomeregemisch rac-**8** ein Doppelsignal mit exaktem Integrationsverhältnis 1:1 (s. Experimentelles).

Die enantiomeren Edukte (–)- bzw. (+)-**5** lassen sich analog der Biosynthese – wie bereits für das Racemat rac-**5** beschrieben [2] – mit *O*-Dibenzylkaffeensäurechlorid (**9**) praktisch quantitativ zu den benzylgeschützten Rosmarinsäuremethyl-



Schema 2

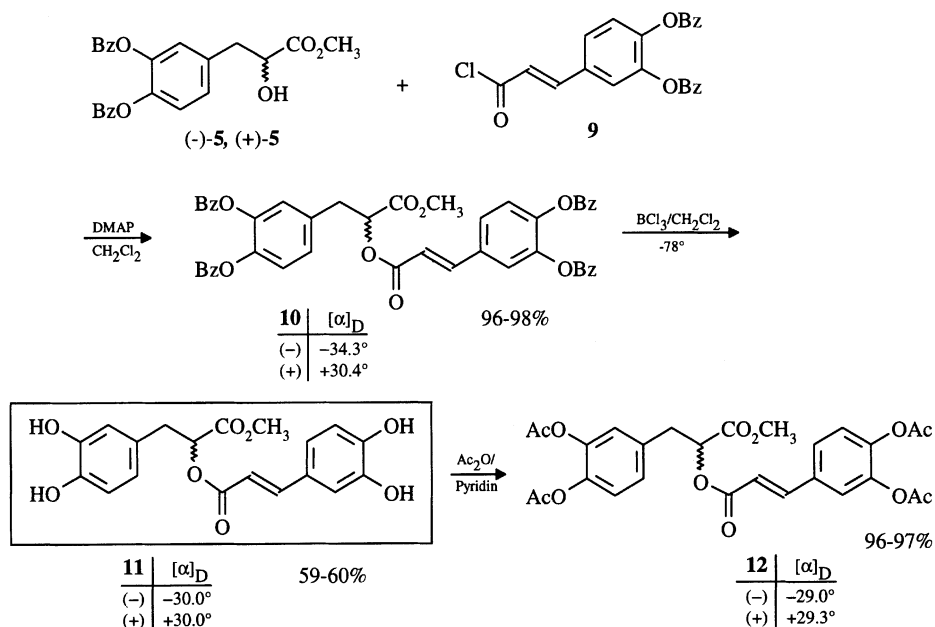


Schema 3

estern (-)- bzw. (+)-**10** acylieren. Diese werden schließlich mit BCl_3 zu den enantiomeren Titelverbindungen (-)- bzw. (+)-**11** gespalten. Ihre Tetraacetate (-)- bzw. (+)-**12** dienen der zusätzlichen Charakterisierung (Schema 4).

Für die spezifischen Drehungen liegen im Falle der Titelverbindungen **11** bisher keine Vergleichswerte vor; lediglich für das Acetat (+)-**12**, das aus der natürlichen Säure zugänglich ist, wird der Wert $[\alpha]_D^{25} = +35.0^\circ$ (CHCl_3) angegeben [8]. In Ergänzung hierzu sei auf die Drehung des (+)-Rosmarinsäureallylesters ($[\alpha]_D^{25} = +25.0^\circ$ (CHCl_3)) hingewiesen [9].

Das beschriebene Verfahren bietet einen bequemen Zugang sowohl zum natürlichen (+)-Rosmarinsäureester (+)-**11** als auch zu dessen Antipoden (-)-**11**, der bislang noch nicht in natürlichem Material gefunden worden ist.



Schema 4

Experimentelles

Allgemeine Angaben: s. Lit. [2]; Polarimeter: Perkin Elmer 241.

3-Acetyl-L-tyrosin-hydrochlorid (**L-2**)

Herstellung nach Lit. [4, 5]. Zu einer Suspension von 50 g (276 mmol) *L*-Tyrosin (**L-1**) in 1.2 l Nitrobenzol gibt man innerhalb von 10 min portionsweise 141.3 g (1.06 mol) wasserfr. Aluminiumchlorid, wobei sich die Mischung leicht erwärmt. Man fügt 25 g (318 mmol) Acetylchlorid zu und rührt 6 h bei 100°C (Rückflußkühler). Nach 24-stdg. Stehen bei Raumtemp. wird das Gemisch in 1.4 l Eis/H₂O/250 ml konz. HCl eingetragen und dann noch 10 min durchgerührt. Die organ. Phase wird abgetrennt und mit 500 ml H₂O extrahiert. Die vereinigten wässr. Phasen werden i. Vak. zunächst schwach konzentriert und das ausgefallene Produkt über eine Fritte abgesaugt. Zur Erzielung guter Ausbeuten wird der Vorgang mehrmals wiederholt. Das gesammelte Produkt wird erst mit Aceton, dann mit Ether gewaschen und bei 50°C i. Vak. getrocknet. Ausb.: 70 g (98%); Schmp.: 220–223°C (Zers.; Lit. [4, 5]: Schmp.: 221–225°C).

(-)-3-(3-Acetyl-4-hydroxyphenyl)-milchsäureethylester ((-)-**3**)

Herstellung nach Lit. [6] aus 70 g (269.5 mmol) **L-2**. Ausb.: 20.5 g (30%; Lit. [6]: 45%); farbl. Nadeln; Schmp.: 97–98°C (Lit. [6]: 97–98°C).

(-)-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-milchsäuremethylester ((-)-**4**)

Herstellung nach Lit. [6] aus 8 g (31.7 mmol) (-)-**3**. Ausb.: 6.2 g (93%; Lit. [6]: 77%); farbl. Öl.

(-)-3-(3,4-Dibenzoyloxyphenyl)-milchsäuremethylester ((-)-5)

Zu einer Lösung von 9.11 g (42.9 mmol) (-)-**4** in 170 ml absol. *DMSO* gibt man 16.2 g (117.2 mmol) gepulv. K_2CO_3 und 15.95 g (14.44 ml, 126 mmol) Benzylchlorid und rührt 12 h bei 35°C. Die dunkelgrüne Mischung wird mit 300 ml H_2O versetzt, mit 2 N HCl auf $pH = 1-2$ gestellt und mit insgesamt 11 Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen der organ. Extrakte über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. reinigt man den Rückstand durch FC (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether = 30:70).

Ausb.: 12.85 g (77%); farbl. Feststoff; Schmp.: 71–73°C; DC (Laufmittel wie oben): $R_f = 0.36$; MS: m/z (%) = 392 (M^+ , 6), 301 (5), 211 (5), 181 (9), 91 (100); $[\alpha]_D = -12.7^\circ$; $[\alpha]_{578} = -13.1^\circ$; $[\alpha]_{546} = -15.0^\circ$ ($CHCl_3$); 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren: identisch mit denen von (\pm)-**5** [2]; $C_{24}H_{24}O_5$ (392.5); ber.: C 73.45, H 6.16; gef.: C 73.44, H 6.15.

(+)-3-(3,4-Dibenzoyloxyphenyl)-2-O-benzoylmilchsäuremethylester ((+)-6)

Zu einer Lösung von 4.0 g (10.2 mmol) (-)-**5** und 1.36 g (11 mmol) Benzoesäure in 40 ml absol. *THF* tropft man bei $-10^\circ C$ unter Rühren zunächst eine Lösung von 3.2 g (12.2 mmol) Triphenylphosphin in 10 ml *THF*, anschließend sehr langsam eine Lösung von 2.12 g (1.92 ml; 12.2 mmol) Azodicarbonsäurediethylester (*ADCDE*) in 6.5 ml Toluol zu. Nach 12 h Rühren bei 20°C wird die Mischung mit 200 ml H_2O versetzt und mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organ. Extrakte trocknet man über Na_2SO_4 ; man dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab und reinigt den Rückstand durch FC (Kieselgel; Ethylacetat/Petrolether = 30:70).

Ausb.: 4.61 g (91%); farbl. Öl; DC (Laufmittel wie oben): $R_f = 0.60$; MS: m/z (%) = 497 (M^+ , 2), 496 (5), 374 (16), 300 (3), 283 (7), 181 (9), 91 (100); IR (Film): $\nu = 2984, 1778$ und 1726 (2 CO_2R), 1602, 1514, 1453, 1370, 1240, 1113, 1025, 853, 807, 714, 697 cm^{-1} ; 1H -NMR: $\delta = 7.97-7.95$ (d, $J = 6.84$ Hz, 2 arom. H), 7.51–7.46 (t-ähnlich, 1 arom. H), 7.37–7.16 (m, 12 arom. H), 6.83–6.78 (m, 2 arom. H), 6.74–6.72 (m, 1 arom. H), 5.33–5.30 (m, 1H, C^*H-O), 5.03–4.99 (2s, 4H, 2Ar- CH_2O), 3.62 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.15–3.05 (m, 2H, Ar CH_2-C) ppm; ^{13}C -NMR: δ /Zahl der H-Atome nach DEPT = 170.07/- und 165.79/- (2C, 2 CO_2R), 148.87/0, 148.07/0 137.24/0 und 137.11/0 (4C), 133.36/1 (1C), 129.80/1 (2C), 129.30/0 und 129.18/0 (je 1C), 128.41/1 (5C), 127.77/1 und 127.71/1 (je 1C), 127.26/1 (5C), 122.37/1, 116.28/1 und 115.11/1 (je 1C), 73.45/1 (1C, C^*H-O), 71.31/2 und 71.28/2 (2C, 2 Ar- CH_2O), 52.33/3 (1C, OCH_3), 37.02/2 (1C, Ar- CH_2-C) ppm; $C_{31}H_{28}O_6$ (496.6); ber.: C 74.98, H 5.68; gef.: C 74.85, H 5.81; $[\alpha]_D = +20.0^\circ$, $[\alpha]_{578} = +21.6^\circ$, $[\alpha]_{546} = +26.6^\circ$ ($CHCl_3$).

(+)-3-(3,4-Dibenzoyloxyphenyl)-milchsäuremethylester ((+)-5)

Zu einer Lösung von 4.61 g (9.28 mmol) (+)-**6** in 50 ml $CH_2Cl_2/MeOH$ (1:1) gibt man 500 mg (10.16 mmol) Na-Methanolat und rührt solange, bis die Verseifung vollständig ist (ca. 12 h, DC-Kontrolle). Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand in 150 ml H_2O aufgenommen, die Mischung mit 2 N HCl auf $pH = 2$ gebracht und mehrmals mit insges. 600 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die organ. Extrakte trocknet man über Na_2SO_4 , destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab und reinigt den Rückstand durch FC (Ethylacetat/Petrolether = 30:70).

Ausb.: 2.33 g (64%); farbl. Kristalle; Schmp.: 69°C; DC (Laufmittel wie oben): $R_f = 0.36$; $[\alpha]_D = +11^\circ$, $[\alpha]_{578} = +13^\circ$, $[\alpha]_{546} = +14^\circ$ ($CHCl_3$); 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren: identisch mit denen von (\pm)-**5** [2]; $C_{24}H_{24}O_5$ (392.5); ber.: C 73.45, H 6.16; gef.: C 73.55, H 6.05.

3-Dibenzoyloxyphenyl-2-O(-)-camphanoylmilchsäuremethylester (8), allgemeine Vorschrift

Zu einer Lösung von (-)-, (+)- bzw. *rac*-**5** [2] und 4-Dimethylamino-pyridin (*DMAP*) in 20 ml absol. CH_2Cl_2 tropft man unter Rühren eine Lösung von (-)-Camphansäurechlorid ((-)-**7**) in 5 ml

absol. CH_2Cl_2 zu und rührt die Mischung dann noch 15 min weiter. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. wird der Rückstand durch FC (CHCl_3) gereinigt.

Ausb.: 95–98%; DC ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 99.9:0.1$): $R_f = 0.6$ bzw. 0.7 ((-)- bzw. (+)-Diastereomer); $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_8$ (572.7); ber.: C 71.31, H 6.33.

3-(3,4-Dibenzyloxyphenyl)-2-O(-)-camphanoyl(-)-milchsäuremethylester ((-)-8)

Aus 271 mg (0.69 mmol) (-)-5, 84 mg (0.68 mmol) DMAP und 150 mg (0.69 mmol) (-)-7.

Ausb.: 380 mg (96%); farbl. Öl; $[\alpha]_D = -8.75^\circ$, $[\alpha]_{578} = -10.62^\circ$, $[\alpha]_{546} = -11.25^\circ$ (CH_3OH); gef.: C 71.38, H 6.25; $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7.47\text{--}7.26$ (m, 10 arom. H), 6.87–6.82 (m, 2 arom. H), 6.75–6.68 (dd, $J = 8.1/2.4$ Hz, 1 arom. H), 5.32–5.25 (q-ähnl., 1H, CH-O), 5.14 und 5.13 (2s, 4H, 2 Ar- CH_2O), 3.72 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.18–3.13 und 3.05–2.99 (je dd, $J = 14.4/4.2$ bzw. $14.4/9.2$ Hz, je 1H, Ar- $\text{CH}_2\text{-C}$), 2.31–2.20 (m, 1H, C- CH_2), 1.96–1.80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}$), 1.71–1.55 (m, 1H, C- CH_2), 1.09, 1.00 und 0.84 (3s, je 3H, je CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta/\text{Zahl der H-Atome nach DEPT} = 177.82/-$, 169.12/- und 166.65/- (3C, 3 CO_2R), 148.93/0, 148.09/0, 137.15/0 und 128.65/0 (4C), 128.44–127.24/1 (10CH und 1C), 122.32/1, 116.23/1 und 115.09/1 (3C), 90.68/0 (1C, C-OCO), 73.47/1 (1C, CH-O), 71.35/2 und 71.24/2 (2C, 2OCH_2), 54.76/0 und 54.42/0 (2C), 52.44/3 (1C, OCH_3), 36.68/2 (1C, Ar- CH_2), 30.46/2 und 28.96/2 (2C, $2\text{CH}_2\text{-C}$), 16.45/3, 16.14/3 und 9.61/3 (3C, 3CH_3) ppm.

3-(3,4-Dibenzyloxyphenyl)-2-O(-)-camphanoyl(+)-milchsäuremethylester ((+)-8)

Aus 160 mg (0.4 mmol) (+)-5, 49.5 mg (0.4 mmol) DMAP und 88.6 mg (0.41 mmol) (-)-7.

Ausb.: 217 mg (95%); farbl. Öl; $[\alpha]_D = +8.42^\circ$, $[\alpha]_{578} = +8.90^\circ$, $[\alpha]_{546} = +10.52^\circ$ (MeOH); gef.: C 71.38, H 6.25; $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7.53\text{--}7.27$ (m, 10 arom. H), 6.92 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 arom. H), 6.87–6.85 (d, $J = 8$ Hz, 1 arom. H), 6.75 und 6.73 (dd, $J = 8.0/1.9$ Hz, 1 arom. H), 5.30–5.24 (m, 1H, CH-O), 5.17 und 5.13 (2s, 4H, 2 Ar- CH_2O), 3.70 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.20–3.11 und 3.10–3.00 (je dd, $J = 14.4/4.2$ bzw. $14.4/9.1$ Hz, je 1H, Ar- $\text{CH}_2\text{-C}$), 2.42–2.30 (m, 1H, C- CH_2), 1.98–1.79 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}$), 1.72–1.56 (m, 1H, C- CH_2), 1.10, 0.94 und 0.90 (3s, je 3H, 3CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta/\text{Zahl der H-Atome nach DEPT} = 178.13/-$, 169.12/- und 167.01/- (3 C, 3 CO_2R), 148.95/0, 147.96/0, 137.28/0 und 128.72/0 (4C), 128.41–127.26/1 (10CH und 1C), 122.10/1, 116.03/1 und 115.02/1 (3C), 90.84/0 (1C, C-OCO), 73.76/1 (1C, CH-O), 71.22/2 und 70.98/2 (2C, 2, OCH_2), 54.96/0 und 54.47/0 (2C), 52.38/3 (1C, OCH_3), 36.68/2 (1C, Ar- CH_2), 30.55/2 und 28.72/2 (2C, 2 $\text{CH}_2\text{-C}$), 16.39/3, 16.36/3 und 9.70/3 (3C, 3CH_3) ppm.

3-(3,4-Dibenzyloxyphenyl)-2-O(-)-camphanoyl-rac-milchsäuremethylester (rac-8, Diastereomeregemisch)

Aus 271 mg (0.69 mmol) rac-5 [2], 84 mg (0.68 mmol) DMAP und 150 mg (0.69 mmol) (-)-7. Ausb.: 389 mg (98%); farbl. Öl; DC: s.o.; gef.: C 71.33, H 6.30; MS: m/z (%) = 572(M^+ , 3).

(-)- und (+)-O-Tetrabenzylrosmarinsäuremethylester ((-)-10 bzw. (+)-10, allgemeine Vorschrift

Entsprechend Lit. [2] aus 500 mg (1.27 mmol) (-)-5 bzw. (+)-5 und 310 mg (2.53 mmol) DMAP/20 ml trockenem CH_2Cl_2 sowie jeweils 500 mg (1.3 mmol) O-Di-benzylkaffeensäurechlorid (9)/30 ml CH_2Cl_2 ; ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren: identisch mit denen von (\pm)-10 (s. Lit. [2]).

(-)-10: Ausb.: 891 mg (96%); gelbbraunliches Öl; DC: s. Lit. [2]; $[\alpha]_D = -34.3^\circ$, $[\alpha]_{578} = -35.7^\circ$, $[\alpha]_{546} = -40.0^\circ$ (CHCl_3); $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_8$ (734.8); ber.: C 76.82, H 5.76; gef.: C 76.76, H 5.81. (+)-10: Ausb.: 908 mg (98%); gelbbraunliches Öl; DC: wie vorstehend; $[\alpha]_D = +30.4^\circ$, $[\alpha]_{578} = +32.8^\circ$, $[\alpha]_{546} = +39.1^\circ$ (CHCl_3); $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_8$ (734.8); ber.: C 76.82, H 5.76; gef.: C 76.75, H 5.82.

(-)- und (+)-Rosmarinsäuremethylester ((-)-11 bzw. (+)-11, allgemeine Vorschrift

Entsprechend Lit. [2] aus 1–2 mmol (–)-**10** bzw. (+)-**10** in 120–150 ml trockenem CH₂Cl₂ sowie 4–5 mmol 1 M BCl₃-Lösung bei –78°C; bei der gleichen Temperatur gibt man 15–20 ml H₂O zu und läßt die Mischung auf Raumtemp. erwärmen. Zur FC-Reinigung des Rohproduktes kann außer Polyamid (Ethylacetat/CHCl₃/CH₃OH = 6:1:3) auch Kieselgel (Ether) oder Sephadex LH 20 (CH₃OH) verwendet werden; ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren (CD₃OD) identisch mit denen von (±)-**11** (s. Lit. [9]; Meßwerte in DMSO-d₆/Aceton-d₆ – Gemisch: s. Lit. [2]).

(–)-**11**: Aus 760 mg (1.03 mmol) (–)-**10**/120 ml CH₂Cl₂ und 4.1 ml BCl₃-Lösung.

Ausb.: 230 mg (60%); grauer Feststoff; Schmp.: ca. 70°C (Zers.); DC (Polyamid bzw. Kieselgel; Laufmittel wie bei FC): $R_f = 0.30$ bzw. 0.50; $[\alpha]_D = -30.0^\circ$, $[\alpha]_{578} = -31.8^\circ$, $[\alpha]_{546} = -35.0^\circ$ (CH₃OH); C₁₉H₁₈O₈ (374.3); ber.: C 60.96, H 4.85; gef.: C 60.69, H 5.10.

(+)-**11**: Aus 908 mg (1.23 mmol) (+)-**10**/150 ml CH₂Cl₂ und 4.9 ml BCl₃-Lösung.

Ausb.: 270 mg (59%); grauer Feststoff; Schmp.: ca. 70°C (Zers.); DC: Bedingungen und R_f -Werte wie bei (–)-**11**; $[\alpha]_D = +30.0^\circ$, $[\alpha]_{578} = +31.4^\circ$, $[\alpha]_{546} = +34.3^\circ$ (CH₃OH); C₁₉H₁₈O₈ (374.3); ber.: C 60.96, H 4.85; gef.: C 60.63, H 5.16.

(-)- und (+)-O-Tetraacetyl-rosmarinsäuremethylester ((-)-12 bzw. (+)-12, allgemeine Vorschrift

Entsprechend Lit. [2] aus 100 mg (0.267 mmol) (–)-**11** bzw. (+)-**11** in 10 ml Pyridin sowie 109 mg (1 mmol) Acetanhydrid. Abweichend von Lit. [2] wird der Rückstand in 20 ml Ethylacetat aufgenommen und die Waschphase mit insgesamt 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die weitere Aufarbeitung und Reinigung ist unverändert; ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: identisch mit denen von (±)-**12**.

(–)-**12**: Ausb.: 140 mg (97%); farbl. Öl; DC (Kieselgel; *n*-Hexan/Ethylacetat = 1:1): $R_f = 0.27$; $[\alpha]_D = -29.0^\circ$, $[\alpha]_{578} = -31.6^\circ$, $[\alpha]_{546} = -37.1^\circ$ (CHCl₃); C₂₇H₂₆O₁₂ (542.5); ber.: C 59.78, H 4.83; gef.: C 59.44, H 5.12.

(+)-**12**: Ausb.: 139 mg (96%); farbl. Öl; DC wie bei (–)-**12**; $[\alpha]_D = +29.3^\circ$, $[\alpha]_{578} = +31.4^\circ$, $[\alpha]_{546} = +37.1^\circ$ (CHCl₃); C₂₇H₂₆O₁₂ (542.5); ber.: C 59.78, H 4.83; gef.: C 59.48, H 5.12.

Literatur

- [1] Pflug T (1997) Teil der geplanten Dissertation, München
- [2] Reimann E, Maas H-J, Pflug T (1997) Monatsh Chem **128**: 995
- [3] Ellis BE, Towers GHN (1970) Biochem J **118**: 291
- [4] Brettschneider H, Hohenlohe-Oehringen K, Kaiser A, Wölcke U (1973) Helv Chim Acta **56**: 2857
- [5] Wünsch B (1996) Privatmitteilung
- [6] Wünsch B, Zott M (1992) Liebigs Ann Chem **39**
- [7] Mitsunobu O (1981) Synthesis **1**
- [8] Kikuzaki H, Nakatani N (1989) Agric Biol Chem **53**: 519
- [9] Eicher T, Ott M, Speicher A (1996) Synthesis **755**

Received August 24, 1997. Accepted September 2, 1997