

Stereoisomere Aromastoffe XIX: Asymmetrische Reduktion von 4(5)-Oxocarbonsäuren mit Bäckerhefe

Asymmetric Reduction of 4(5)-Oxocarboxylic Acids by Baker's Yeast

Martin Gessner, Claus Günther und Armin Mosandl*

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg,
Am Hubland, D-8700 Würzburg, Bundesrepublik Deutschland

Z. Naturforsch. **42c**, 1159–1164 (1987); received June 22, 1987

Oxocarboxylic Acids, Yeast

Asymmetric reduction of 4(5)-oxocarboxylic acids (esters) by baker's yeast and cyclization in acidic media yields optically active $\gamma(\delta)$ -lactones. The evaluation of their chirality and optical purity was carried out by HPLC (HRGC) analysis of the corresponding 1,4(1,5)-diols *via* diastereomeric esters with (*R*)-Mosher acid (MTPA) and (*S*)-O-acyllactic acids respectively. By increasing the 4(5) alkyl side chain 4*R*(5*R*) configured $\gamma(\delta)$ -lactones with high ee-values are generated.

Einleitung

Über den Einsatz von Mikroorganismen zur präparativen Darstellung chiraler Alkohole wird in der neueren Literatur mehrfach berichtet [1–8]. Tuyenburg Muys *et al.* [9] haben als erste versucht, ausgehend von 4(5)-Oxocarbonsäuren als prochiralen Vorstufen durch asymmetrische Reduktion mit Hefen zu optisch aktiven 4(5)-Hydroxycarbonsäuren bzw. $\gamma(\delta)$ -Lactonen zu gelangen. Für die Beurteilung der optischen Reinheit der erhaltenen $\gamma(\delta)$ -Lactone standen allerdings bislang – außer der Messung der optischen Aktivität – keine Möglichkeiten zur Verfügung. Wir berichten über die Konfigurationszuordnung und die analytische Differenzierung der durch Hefereduktion erhaltenen chiralen $\gamma(\delta)$ -Lactone.

Experimentelle Angaben

1. Geräte

GC/MS: Carlo Erba HRGC 5160/Finnigan MAT ITD 700.

GC: HP 5830 A bzw. DANI 6500; DB 210 – 30 W (30 m) bzw. SE 54 (25 m) fused silica, 0,32 mm i. D.

¹H-NMR: Bruker WM 400, Lösungsmittel C₆D₆, interner Standard TMS, 400 MHz.

HPLC: Gilson; Modell 303 mit Gilson-Holochrome-UV/VIS-Detektor (190–600 nm), Einspritzsystem (Rheodyne, Mod. 7125).

HPLC (präp.): LEWA Pumpe (max. Fördermenge 3,3 l/h; max. 160 bar) mit Pulsationsdämpfung und Filterphotometer der Fa. KNAUER.

2.1 4-Alkylsubstituierte γ -Lactone durch Hefereduktion von 4-Oxocarboxylaten

Zu 18,0 g Bäckerhefe, suspendiert in 100 ml 10prozentiger Hefeextraktlösung (Merck), werden im Verlauf von 3 h unter Rühren bei 30 °C 60 ml 30prozentige Glucoselösung und 1,2 ml einer 10prozentigen Lösung des Na-Salzes der entsprechenden 4-Oxosäure** zugegeben.

Aufarbeitung: Nach 24 h wird zentrifugiert, das Zentrifugat mit 10 ml H₂SO₄ conc. versetzt und 2 h gerührt. Man sättigt die Lösung mit NaCl und extrahiert mit Diethylether. Nach dem Trocknen des Etherextrakts und Entfernen des Lösungsmittels wird chromatographisch gereinigt.

SC: SiO₂ 63–220 μ m, Petrolether/Ether 95:5 (85:15). Reinheitskontrolle: SE 54, 25 m.

γ -Pentalacton: 90° isotherm, R_T = 1,86 min; γ -Nonalacton: 140° isotherm, R_T = 2,86 min; γ -Undecalacton: 150° isotherm, R_T = 4,57 min.

2.2 5-Alkylsubstituierte δ -Lactone durch Reduktion von 5-Oxo-Carboxylaten (a) bzw. 5-Oxosäuremethylestern (b)

Methode (a): analog 2.1 mit folg. Änderungen: 10,0 g Bäckerhefe in 60 ml 10prozentigem Hefe-

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. A. Mosandl, Institut für Lebensmittelchemie, Universität Frankfurt, Robert-Mayer-Straße 7–9, D-6000 Frankfurt/Main.

Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, D-7400 Tübingen
0341–0382/87/1100–1159 \$ 01.30/0

** Die eingesetzten Substrate werden nach bekannten Verfahren synthetisiert; die Identifizierung der Produkte erfolgte mit Hilfe optisch reiner Referenzsubstanzen (vgl. Lit. [10, 11]).



extrakt, 33 ml 30prozentige Glucoselösung, 1,7 ml 10prozentige wäßrige Lösung des Na(K)-Salzes der entsprechenden 5-Oxocarbonsäure.

Methode (b): analog Methode (a) mit folg. Änderung: Als Substrate werden jeweils 100 mg 5-Oxocarbonsäure-methylester, gelöst in 5 ml 10prozentigem Ethanol, zugesetzt.

Aufarbeitung: Nach 24 h wird zentrifugiert, der Überstand mit H₂SO₄ conc. angesäuert, die Lösung mit NaCl gesättigt und mit Diethylether quantitativ extrahiert; die Etherextrakte werden nach dem Trocknen und Einengen chromatographisch gereinigt. Die Proben müssen frei von 5-Oxosäure sein. HRGC-Reinheitskontrolle: DB 210–30 W, 25 m. Programm: 80 °C/2 min isotherm/ 5 °C/ min → 245 °C max. HPLC-Reinigung: SiO₂ 5 µm, Petrolether/Ether (95:5); 33 ml/min, 50 bar; Detektion λ = 220 nm.

3. Absolute Konfiguration und optische Reinheit

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration 4(5)-alkylsubstituierter γ(δ)-Lactone läßt sich aus dem ¹H-NMR spektroskopischen Verhalten diastereomerer 4(5)-[(*R*)-2-Phenylpropionyloxy]-alkansäure-isopropylester [10, 11] ableiten. Ebenso geeignet ist das Verfahren über ¹HMR-Spektroskopie diastereomerer Diester der Moshersäure (MTPA) entsprechender chiraler 1,4(1,5)-Diole, die nach dem Modell von Mosher [12] zu interpretieren sind.

3.1 Reduktion chiraler 4(5)-alkylsubstituierter γ(δ)-Lactone mit LiAlH₄

Allg. Arbeitsvorschrift: 4(5)-alkylsubstituierte γ(δ)-Lactone werden in trockenem Ether mit LiAlH₄ zu chiralen 1,4(1,5)-Diolen reduziert, deren Chiralität mit der der eingesetzten chiralen Lactone identisch ist.

3.2 Veresterung chiraler 1,4(1,5)-Diole mit (*S*)-α-Methoxy-α-trifluormethylphenylelessigsäurechlorid, Moshersäurechlorid [10, 11]

In ein trockenes, verkapseltes GC-Probegläschen werden mit gasdichter Spritze zugesetzt: 200 µl Pyridin, 100 µl Tetrachlorkohlenstoff (trocken), 40 µl MTPA-Chlorid (dargestellt aus (*R*) (+) MTPA), etherische Lösung des 1,4(1,5)-Diols (bis zu 15 mg Diol), in 100–200 µl Ether (trocken).

Aufarbeitung: Man läßt 1 h bei 20 °C stehen und reinigt säulenchromatographisch über SiO₂

(63–200 µm); Petrolether/Ether = 95:5, Detektion: HRGC (SE 54) bzw. DC (254 nm) oder Vanillin/H₂SO₄.

3.3 HPLC-Trennung der diastereomeren MTPA-Diester chiraler Alkan-1,4(1,5)-diole

HPLC-Bedingungen: SiO₂ 7 µm, Petrolether/Ether = 96:4; 3,0 ml/min, 50 bar; Detektion λ = 220 (254) nm. (Abb. 1a, b).

3.4 ¹H-NMR (400 MHz; C₆D₆/TMS) diastereomerer Ester der (*R*)-Moshersäure mit chiralen 1,4(1,5)-Diolen (vgl. Tab. I)

Aus dem ¹H-NMR spektroskopischen Verhalten diastereomerer Di-Mosherester der Alkan-1,4(1,5)-diole leitet sich jeweils für Substanz I 4*S*(5*S*)-Konfiguration, für Substanz II 4*R*(5*R*)-Konfiguration ab [10–12].

3.5 HRGC-Trennung diastereomerer (*S*)-O-Acyldilactate chiraler 1,4(1,5)-Diole

3.5.1 Veresterung chiraler 1,4(1,5)-Diole mit (*S*)-O-Acyllactylchloriden [13, 14]

Die HRGC-Analyse der diastereomeren (*S*)-O-Acyldilactate chiraler 1,4(1,5)-Diole auf DB 210 – 30 W ergibt die Elutionsfolge:

1. Peak 4*R*(5*R*) 2. Peak 4*S*(5*S*)

3.6 HRGC-Trennung diastereomerer 4-Acyloxy-alkansäure-isopropylester [10]

3.6.1 4-Hydroxyalkansäure-isopropylester

10 mg γ(δ)-Lacton (C₈–C₁₂) werden in 0,2 ml Methanol gelöst, mit 1,1 Moläquivalenten KOH (10% in Methanol) versetzt und 16 h bei 20 °C gerührt. Nach sorgfältiger Entfernung des Lösungsmittels versetzt man mit 0,5 ml trockenem DMF und fügt innerhalb von 6 h 45 µl 2-Brompropan in 3 Portionen hinzu; Reaktionszeit 48 h.

Aufarbeitung: Nach Zusatz von 1 ml Wasser schüttelt man 4mal mit 10 ml Ether aus, trocknet die Etherphase und entfernt das Lösungsmittel.

3.6.2 4-[(2*S*)-O-Acetylpropionyloxy]-alkansäure-isopropylester

Ca. 5,0 mg des Rückstands nach 3.6.1 werden in trockenes GC-Gläschen überführt; man verkapselt das GC-Gläschen und fügt mit gasdichter Spritze

hinzu: 100 µl Pyridin, 100 µl Ether (trocken), 15 µl (*S*)-O-Acetyllactyl-chlorid.

Nach 10 min Stehen bei 20 °C erfolgt Stereodifferenzierung durch HRGC an DB 210 – 30 W, (25 m). Programm: 140 °C/2 min isotherm/ 2 °C/ min → 245 °C max.

Elutionsfolge der diastereomeren 4-[(2*S*)-O-Acetylpropionyloxy]-nonan(undecan)säure-isopropylester:

1. Peak (4*S*) 2. Peak (4*R*).

Ergebnisse und Diskussion

Trotz vieler beschriebener mikrobieller Reduktionen [1–11, 15–20] unsymmetrisch substituierter Ketone ist es noch nicht möglich, Chiralitätssinn und den Grad der asymmetrischen Induktion vorauszusagen. Hohe Enantioselektivität kann jedoch nur dann erwartet werden, wenn das Enzym als chiraler Katalysator mit dem Keton als prochiralem Substrat diastereomere Übergangszustände möglichst unterschiedlicher Energie ausbildet. Wird diese Reduktion nicht mit gereinigtem Enzym, sondern mit intakten Hefezellen durchgeführt, so ist nicht auszuschließen, daß zwei (oder mehrere) konkurrierende Oxidoreduktasen bei gleichzeitiger Einwirkung verminderte Enantioselektivität zur Folge haben [8]. Kürzlich ist berichtet worden, daß der stereochemische Verlauf der Hefe-

reduktion von β -Ketocarbonsäure-Derivaten [20] und die asymmetrische Reduktion von Ketonen mit Alkoholdehydrogenase [21] von der Größe der Substituenten an den beiden Enden des Moleküls abhängig ist [17–19]. Ausmaß und Richtung der asymmetrischen Induktion werden offensichtlich von der Raumerfüllung der Reste (R_s) und (R_L) entscheidend mitbestimmt.

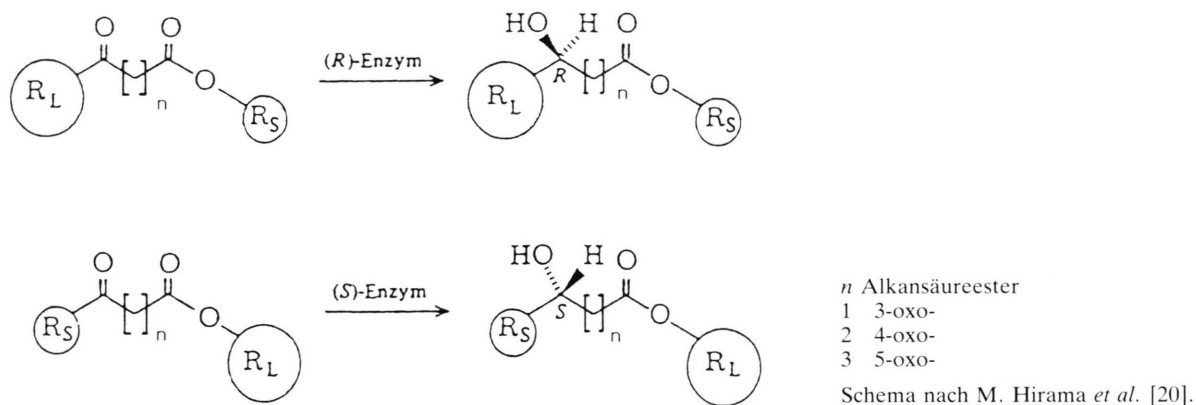
So ist gezeigt worden, daß die asymmetrische Reduktion von Acetessigsäureethylester in hoher Enantiomerenreinheit zu (*S*)-Ethyl-3-hydroxybutyrat führt. Andererseits läßt sich für 3-Oxoalkansäuremethylester zeigen, daß mit zunehmender Kettenlänge des Alkylrestes R_L bevorzugt (*R*)-konfigurierter 3-Hydroxy-alkansäureester gebildet wird.

Die asymmetrische Reduktion von 4(5)-Oxocarbonsäuren- bzw. carbonsäure-methylestern zu optisch aktiven $\gamma(\delta)$ -Lactonen [9] läßt demnach bei zunehmender Kettenlänge des Alkylrestes eine steigende Enantioselektivität zugunsten des 4*R*(5*R*)-konfigurierten Lactons erwarten. Die chirospezifische Analyse dieser mikrobiellen Reduktionsprodukte beansprucht insofern großes Interesse, als das Aroma vieler Früchte u. a. Lebensmittel (z. B. Milchprodukte) von einer Reihe chiraler $\gamma(\delta)$ -Lactone geprägt wird.

Zur Beurteilung der optischen Reinheit werden die durch Hefereduktion erhaltenen chiralen $\gamma(\delta)$ -

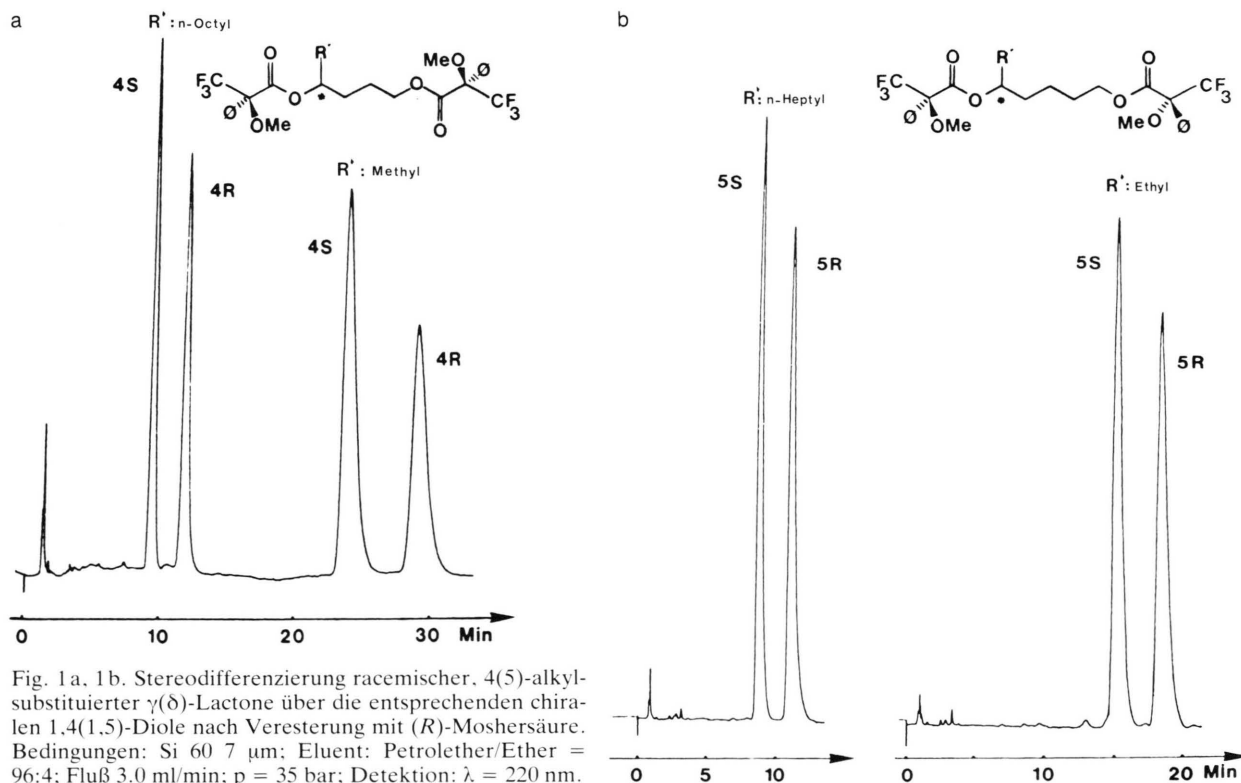
Tab. I. Signifikante ^1H -NMR-Daten diastereomerer Ester der (*R*)-Mosher'säure mit chiralen 1,4(1,5)-Diolen.

Eingesetztes chirales Diol	Diastereomere Ester	4-H	1-H	H ₃ C-endständig
Pentan-1,4-diol	I	4,82 (m; 1H)	3,79 (m; 2H)	0,89 (d, $J = 6$ Hz; 3H)
	II	4,82 (m; 1H)	3,90 (m; 1H) 3,79 (m; 1H)	0,85 (d, $J = 6$ Hz; 3H)
Heptan-1,4-diol	I	4,94 (m; 1H)	3,85 (t; 2H)	0,72 (t, $J = 7$ Hz; 3H)
	II	4,93 (m; 1H)	3,95 (m; 1H) 3,85 (m; 1H)	0,67 (t, $J = 7$ Hz; 3H)
Dodecan-1,4-diol	I	4,96 (m; 1H)	3,85 (t; 2H)	0,93 (t, $J = 7$ Hz; 3H)
	II	4,96 (m; 1H)	3,96 (m; 1H) 3,86 (m; 1H)	0,92 (t, $J = 7$ Hz; 3H)
		5-H	1-H	H ₃ C-endständig
Heptan-1,5-diol	I	4,85 (m; 1H)	3,86 (m; 2H)	0,69 (t, $J = 7$ Hz; 3H)
	II	4,85 (m; 1H)	3,91 (m; 2H)	0,61 (t, $J = 7$ Hz; 3H)
Decan-1,5-diol	I	4,97 (m; 1H)	3,88 (m; 2H)	0,86 (t, $J = 7$ Hz; 3H)
	II	4,97 (m; 1H)	3,94 (m; 2H)	0,83 (t, $J = 7$ Hz; 3H)
Dodecan-1,5-diol	I	4,99 (m; 1H)	3,89 (m; 2H)	0,91 (t, $J = 7$ Hz; 3H)
	II	4,99 (m; 1H)	3,94 (m; 2H)	0,90 (t, $J = 7$ Hz; 3H)



Lactone mit LiAlH_4 zu den entsprechenden 1,4(1,5)-Dienen reduziert und mit dem Säurechlorid von MTPA in diastereomere Di-Mosherester überführt, die zur Stereodifferenzierung sehr gut geeignet sind. Auf diese Weise kann das Reduktionsprodukt jeder einzelnen, beliebigen 4(5)-Oxocarbonsäure bezüglich ihrer optischen Reinheit exakt beurteilt werden

(Abb. 1a, b), nachdem im Rahmen dieser Arbeit auch die absolute Konfiguration der untersuchten $\gamma(\delta)$ -Lactone aus dem ^1H -NMR-spektroskopischen Verhalten entsprechender diastereomerenreiner Di-Mosherester [10, 11] bzw. diastereomerer 4-[(*R*)-2-Phenylpropionyloxy]alkansäure-isopropylester [10] abgeleitet werden kann.



Tab. II. Asymmetrische Reduktion von 4(5)-Oxocarbonsäuren mit Bäckerhefe: Stereochemische Analyse der Produkte.

Substrat	Lacton	Ausbeute	Enantiomerenverteilung		ee/de-Werte
4-Oxo-pentansäure	γ -C ₅	10%	4 <i>R</i> (27,0%)	4 <i>S</i> (73,0%)	46,0% 4 <i>S</i>
4-Oxo-pentansäuremethylester	γ -C ₅	30%	4 <i>R</i> (7,2%)	4 <i>S</i> (92,8%)	85,6% 4 <i>S</i>
4-Oxo-hexansäure	γ -C ₆	16%	4 <i>R</i> (> 99%)	4 <i>S</i> (< 1,0%)	> 98,0% 4 <i>R</i>
4-Oxo-heptansäure	γ -C ₇	39%	4 <i>R</i> (> 99%)	4 <i>S</i> (< 1,0%)	> 98,0% 4 <i>R</i>
4-Oxo-octansäure	γ -C ₈	44%	4 <i>R</i> (> 99%)	4 <i>S</i> (< 1,0%)	> 98,0% 4 <i>R</i>
4-Oxo-nonansäure	γ -C ₉	82%	4 <i>R</i> (> 99,6%)	4 <i>S</i> (< 0,4%)	> 99,2% 4 <i>R</i>
4-Oxo-undecansäure	γ -C ₁₁	90%	4 <i>R</i> (> 99,6%)	4 <i>S</i> (< 0,4%)	> 99,2% 4 <i>R</i>
4-Oxo-dodecansäure	γ -C ₁₂	60%	4 <i>R</i> (> 99,6%)	4 <i>S</i> (< 0,4%)	> 99,2% 4 <i>R</i>
4-Oxo-3-methyloctansäure	γ -C ₈ , -3-CH ₃ <i>trans</i>	9%	3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> (96%)		> 92,0% 4 <i>R</i> ,3 <i>S</i>
	γ -C ₈ , -3-CH ₃ <i>cis</i>	–	3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> (4,0%)		
5-Oxo-octansäure	δ -C ₈	30%	5 <i>R</i> (91,6%)	5 <i>S</i> (8,4%)	83,2% 5 <i>R</i>
5-Oxo-nonansäure	δ -C ₉	35%	5 <i>R</i> (97,3%)	5 <i>S</i> (2,7%)	94,6% 5 <i>R</i>
5-Oxo-decansäure	δ -C ₁₀	30%	5 <i>R</i> (> 99%)	5 <i>S</i> (< 1,0%)	> 98,0% 5 <i>R</i>
5-Oxo-undecansäure	δ -C ₁₁	30%	5 <i>R</i> (> 99%)	5 <i>S</i> (< 1,0%)	> 98,0% 5 <i>R</i>
5-Oxo-dodecansäure	δ -C ₁₂	35%	5 <i>R</i> (> 99%)	5 <i>S</i> (< 1,0%)	> 98,0% 5 <i>R</i>

Die in Tab. II zusammengefaßten Ergebnisse zeigen, daß die asymmetrische Reduktion von 4(5)-Oxocarbonsäuren mit fermentierender Hefe nur dann befriedigende Ausbeuten an optisch aktiven γ (δ)-Lactonen liefert, wenn die Lactone hinreichend lipophil und damit quantitativ aus der Reaktionslösung extrahierbar sind.

Während für das relativ polare und wasserlösliche γ -Lacton C₅ (4S)-Konfiguration überwiegt, werden die γ -Lactone C₆–C₁₂ nahezu enantiomerenrein als (4R)-Isomere erhalten. Die diastereoselektive Reduktion von racemischer 3-Methyl-4-oxooctansäure ergibt praktisch ausschließlich die *trans*-Diastereomeren des Whiskylactons, wobei wiederum das Stereoisomer mit (4R)-Konfiguration überwiegt (92% de; 4R,3S).

Die Hefereduktion liefert demnach bevorzugt jenes *trans*-Isomer, welches als Minorbestandteil der natürlichen, diastereomerenreinen *cis/trans*-Whiskylactone im Eichenholz identifiziert worden ist [22, 23]. Bemerkenswert bleibt dabei die Feststellung, daß *keine cis*-Stereoisomeren des Whiskylactons nachgewiesen werden. Die asymmetrische Reduktion der 3-Methyl-4-oxooctansäure erfährt demnach durch den C₄-Rest in 4-Stellung bevorzugt (4R)-Induktion, während die ausschließliche *trans*-Orientierung auf den Einfluß der Methylgruppe in C-3-Stellung zurückgeführt werden kann.

Die alternative Stereodifferenzierung höher homologer γ -Lactone über 4-[(2S)-O-Acetylpropionyloxy]alkansäure-isopropylester [13] bestätigt die

nahezu 100prozentige optische Reinheit dieser (4R)-konfigurierten, durch Hefereduktion dargestellten γ -Lactone*.

Die asymmetrische Reduktion der 5-Oxocarbonsäuren (bzw. deren Methylester) mit Bäckerhefe ergibt aromarelevante δ -Lactone mit der erwarteten Stereoselektivität zugunsten der (5R)-konfigurierten Lactone. Für die Enantiodifferenzierung der entsprechenden chiralen 1,5-Diole sind die HPLC-Methode mit Moshersäure [11] bzw. die HRGC-Methode mit (S)-O-Isobutyryloxy-propionsäurechlorid gut geeignet [14].

Während mit der HPLC-Methode bei kurzen Analysenzeiten (max. ca. 20 min) eine exakte Stereodifferenzierung einzelner Enantiomerenpaare durchgeführt werden kann, erlaubt die HRGC-Methode die Beurteilung aller aromarelevanten δ -Lactone aus einer Mischung.

Danksagung

Diese Arbeit wurde gefördert durch DRAGOCO, Holzminden, über die AiF und den Forschungsbereich der Ernährungsindustrie. Wir danken für die finanzielle Hilfe, die diese Untersuchungen ermöglicht hat.

* Die geringfügige Verunreinigung durch ein weiteres Stereoisomer ist im wesentlichen auf Verunreinigung der (S)-O-Acetylmilchsäure durch geringe Mengen (< 0,5%) des (R)-konfigurierten Hilfsreagenzes zurückzuführen [14], weshalb dieser Peak die Summe aus (RR) und Spuren (SS)-Isomer anzeigt.

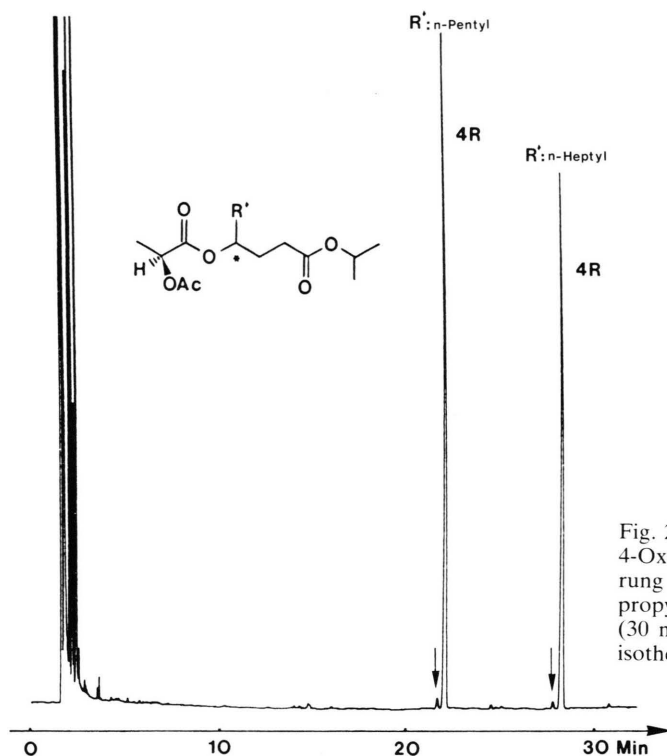


Fig. 2. Optisch aktive γ -Lactone durch Hefereduktion von 4-Oxononan- bzw. 4-Oxoundecansäure. Stereodifferenzierung über 4-[(2*S*)-O-Acetylpropionyloxy]alkansäure-isopropylester. Bedingungen: DB 210–30 W fused silica Säule (30 m), Trägergas He, 0.8 bar; Programm: 140 °C/2 min isotherm/ 1/2 °C/ min \rightarrow 245 °C max.

- [1] J. D. Morrison (Hrsg.), *Asymmetric Synthesis*, **Vol. 2**, Academic Press, New York 1983.
- [2] C. J. Sih, J. P. Rosazza, in: *Application of Biochemical Systems in Organic Chemistry* (J. B. Jones, C. J. Sih und D. Perlman, Hrsg.), **Vol. I**, Wiley, New York 1976.
- [3] S. Z. B. R. U. Lemieux und J. Giguere, *Can. J. Chem.* **29**, 678 (1951).
- [4] G. Frater, *Helv. Chim. Acta* **62**, 2829 (1979).
- [5] A. J. Meyers und R. A. Amos, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 870 (1980).
- [6] K. Hintzer, B. Koppenhöfer und V. Schurig, *J. Org. Chem.* **47**, 3850 (1982).
- [7] A. Francke, *Biochem. J.* **95**, 633 (1965).
- [8] C. J. Sih und C.-S. Chen, *Angew. Chem.* **96**, 556 (1984).
- [9] G. Tuynenburg Muys, B. van der Ven und A. P. de Jonge, *Appl. Microbiol.* **11**, 389 (1963).
- [10] C. Günther, Dissertation Univ. Würzburg, in Vorbereitung.
- [11] M. Gessner, Dissertation Univ. Würzburg, in Vorbereitung.
- [12] J. A. Dale und H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 512 (1973).
- [13] A. Mosandl, M. Gessner, C. Günther, W. Deger und G. Singer, *HRC & CC* **10**, 67 (1987).
- [14] W. Deger, M. Gessner, C. Günther, G. Singer und A. Mosandl, *J. Agricult. Food Chem.*, im Druck.
- [15] V. Prelog, *Pure Appl. Chem.* **9**, 119 (1964).
- [16] W. Acklin, V. Prelog, F. Schenker, B. Serdarević und P. Walter, *Helv. Chim. Acta* **48**, 1725 (1965).
- [17] R. MacLeod, H. Prosser, L. Fickentscher, J. Lanyi und H. S. Mosher, *Biochemistry* **3**, 838 (1964).
- [18] B. N. Zhon, A. S. Gopalan, F. Van Middlesworth, W. R. Shieh und C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 5925 (1983).
- [19] C. J. Sih, B. N. Zhou, A. S. Gopalan, W. R. Shieh und F. Van Middlesworth, in: *Selectivity – A Goal for Synthetic Efficiency, Workshop Conferences Hoechst* (W. Bartmann und B. Trost, Hrsg.), **Vol. 14**, S. 251, Verlag Chemie, Weinheim 1983.
- [20] M. Hiram, M. Shimizu und M. Iwashita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 599.
- [21] E. Keinan, E. K. Hafeli, K. H. Seth und R. Lamed, *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 162 (1986).
- [22] C. Günther und A. Mosandl, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 2112.
- [23] C. Günther und A. Mosandl, *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* **185**, 1 (1987).