

Sesquiterpene

Von Gerhard Rücker^[*]

Unter den etwa 4000 der heute bekannten terpenoiden Naturstoffe, deren Kohlenstoff-Grundgerüst nach der „Isopren-Regel“ in Isopentan-Einheiten unterteilt werden kann (C_{10} : Monoterpene; C_{15} : Sesquiterpene; C_{20} : Diterpene; C_{25} : Sesterterpene; C_{30} : Triterpene; Steroide; Carotinoide; Polyprene), bilden die Sesquiterpene mit etwa 1000 Verbindungen die größte Substanzgruppe. Für die Biogenese ihrer sehr vielfältigen Kohlenstoff-Grundgerüste sind in den letzten Jahrzehnten begründete Vorstellungen entwickelt worden, nach denen die folgende Übersicht in neun Abschnitte gegliedert wurde. Dort werden die Gruppen der Farnesane, Bicyclofarnesole (Drimane, Iresane), Bisabolane, Cadinane, Humulane und Caryophyllane, Germacrane, „Hydroazulene“, der Selinane und Eremophilane sowie der Maaliane und Aristolane besprochen. Von diesen Grundtypen leiten sich jeweils weitere Gruppen von Sesquiterpenen ab.

1. Einleitung

Die Chemie der Sesquiterpene mit ihrem aus 15 Kohlenstoff-Atomen – entsprechend drei Isopentan-Einheiten – aufgebauten acyclischen oder mono-, bi-, tri- und tetracyclischen Grundgerüst hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten, bedingt durch die Einführung chromatographischer Trennverfahren und physikalischer Methoden zur Strukturaufklärung, schnell entwickelt. Bekannt waren 1953 ca. 16 Sesquiterpen-Gerüste und ca. 30 Verbindungen, 1964 ca. 40 Gerüste und ca. 300 Verbindungen und 1971 ca. 100 Gerüste und ca. 1000 Verbindungen. Sesquiterpene mit dem gleichen Kohlenstoff-Grundgerüst werden jeweils in einer Gruppe zusammengefaßt. Größere und schon länger bekannte Gruppen von Sesquiterpenen bilden z. B. die Farnesane, Bisabolane, Cadinane, Humulane, Germacrane, Selinane u. a. (vgl. Abb. 1).

Die überwiegend in höheren Pflanzen – weniger häufig auch in niederen Pflanzen und im Tierreich (z. B. in Insekten) – aufgefundenen, oft wasserdampflichten Sesquiterpene umfassen neben meist ungesättigten Kohlenwasserstoffen (einschließlich einiger Alkine) auch Alkohole, Ketone, Aldehyde und Carbonsäuren. Sie können zusätzlich drei- bis siebengliedrige Äther-Ringe und Furan-Ringe enthalten. Zu erwähnen sind auch die durch Chlor oder Brom substituierten Sesquiterpene sowie etwa 25 stickstoffhaltige Verbindungen mit 15 C-Atomen (Sesquiterpenalkaloide), die vornehmlich aus Nymphaeaceen isoliert worden sind. Von einigen Sesquiterpenen lassen sich Verbindungen mit nur 12 oder 14 Kohlenstoff-Atomen (Nor-Sesquiterpene) ableiten.

Die Sesquiterpenlactone, die in Compositen, aber auch in anderen Pflanzenfamilien verbreitet sind, haben ein besonderes Interesse gefunden. Das als erste Verbindung dieser Stoffgruppe 1830 in kristalliner Form isolierte α -Santonin^[1] wird auch heute noch intensiv untersucht^[2]. Bis jetzt sind etwa 300 Sesquiterpenlactone in Erscheinung getreten; erwähnt werden sollen die Germacranolide^[3, 4], Guaianolide^[3–5], Pseudoguaianolide^[3, 6, 7], Selinanolide

(= Eudesmanolide)^[8] und Eremophilanolide^[4]. Die meisten sind gesättigte oder α, β -ungesättigte γ -Lactone. Neben wenigen δ -Lactonen wurden bisher nur zwei β -Lactone (Anisatin, Neoanisatin)^[9] isoliert. Außer etwa 25 Dilactonen ist auch ein Trilacton, Bilabolid^[10], bekannt.

Neben der Isolierung und Strukturaufklärung zahlreicher neuer Verbindungen erstreckt sich der in der letzten Zeit erzielte Fortschritt auf dem Gebiet der Sesquiterpene auch auf die bessere Kenntnis der Stereochemie der Moleküle, ihrer Reaktivität und Umlagerungsmöglichkeiten sowie ihrer Biogenese. Im Zusammenhang damit sind die großen Erfolge bei der Synthese von Sesquiterpenen hervorzuheben^[7]. Mehrere früher abgeleitete Strukturen konnten durch Synthesen und durch Anwendung moderner physikalischer Untersuchungsverfahren korrigiert werden^[4]. So erwiesen sich z. B. die als Hydroazulene aufgefaßten „Vetivane“ als spirocyclische Agarospirane oder Eremophilane mit einem Dekalin-Gerüst^[12]. Hervorzuheben ist auch die Auffindung von Sesquiterpenen mit toxischen und interessanten biologischen Eigenschaften (Übersichten siehe ^[13–15]), z. B. cytotoxischen Wirkungen^[15]. Im vorliegenden kurzen Fortschrittsbericht mußte die Mehrzahl der in den letzten beiden Jahrzehnten über Sesquiterpene veröffentlichten Untersuchungen ungenannt bleiben; es sei auf die Literaturzitate in den hier zitierten Arbeiten sowie auf Zusammenfassungen^[3–8, 11, 13, 15–19] verwiesen.

Ein sinnvolles und übersichtliches Schema für die Besprechung der Sesquiterpene zu finden, bereitet Schwierigkeiten. Dieser Fortschrittsbericht wurde im wesentlichen nach biogenetischen Gesichtspunkten gegliedert (Abb. 1). In neun Abschnitten werden biogenetisch verwandte oder voneinander ableitbare Gruppen von Sesquiterpenen zusammengefaßt. Über die Biogenese der Sesquiterpene liegen Zusammenfassungen vor^[11, 13, 17, 18, 20].

Nach Ruzicka sowie Hendrickson wird als biogenetische Vorstufe nahezu aller Sesquiterpene das aus Acetyl-Coenzym A über Mevalonsäure, Isopentenylpyrophosphat (1) und Geranylpyrophosphat (2) gebildete 2-*cis*-6-*trans*-Farnesylpyrophosphat (3) oder die entsprechende 2-*trans*-6-*trans*-Verbindung (4) angesehen (Abb. 1). Für wenige Ses-

[*] Prof. Dr. G. Rücker
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität
44 Münster, Hittorfstraße 58

[*] Übersicht: [11]; Beispiele: [25, 33, 37, 38, 50, 64, 69, 82, 111, 117, 126, 130, 131, 135, 138, 145, 151, 165, 167, 173].

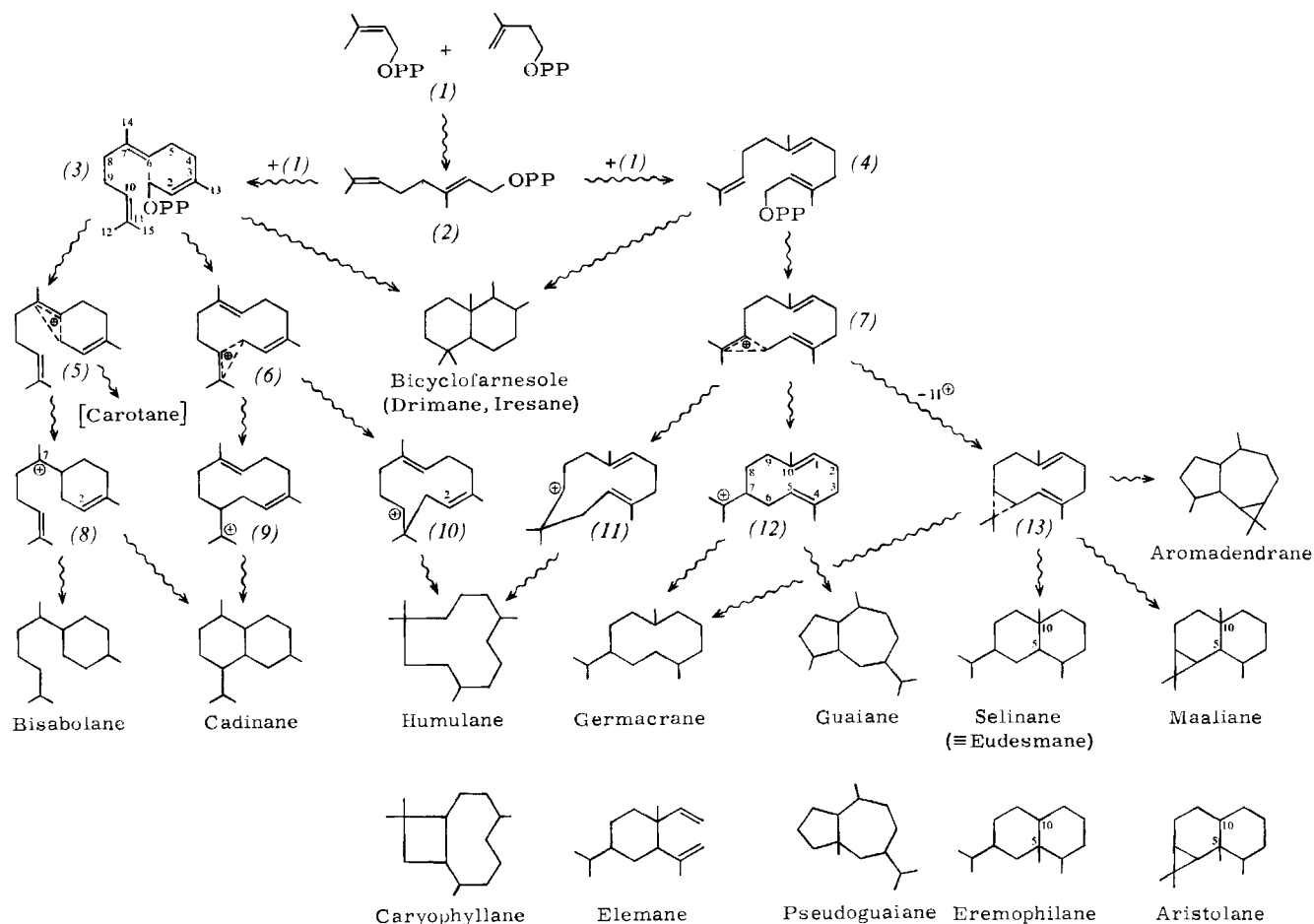


Abb. 1. Biogenese der Sesquiterpene. Wellenlinien bedeuten hier und in den anderen Abbildungen biogenetische Übergänge. Die Grundgerüste sind i. a. ohne Mehrfachbindungen gezeichnet.

quiterpene muß aus sterischen Gründen ein 2-*trans*-6-*cis*-Farnesyl-, ein 2-*cis*-6-*cis*-Farnesyl- oder ein Nerolidyl-Vorläufer angenommen werden. Durch Abspaltung des Pyrophosphat-Restes aus (3) bzw. (4) entstehen Carbokationen, deren Formulierung als nichtklassische Kationen (5) und (6) bzw. (7) die Cyclisierung zu jeweils zwei cyclischen Kationen verstehen läßt [z. B. (9) und (10) aus (6) sowie (11) und (12) aus (7)]. Aus diesen können durch 1,2- oder 1,3-Hydrid-Verschiebungen, elektronisch und sterisch kontrollierte Cyclisierungen mit den verbliebenen beiden Doppelbindungen („Markownikoff“- oder „anti-Markownikoff-Cyclisierungen“), Wagner-Meerwein-Umlagerungen und 1,2-Verschiebungen von Methyl-Gruppen die meisten Sesquiterpene abgeleitet werden. Besondere Bedeutung kommt hierbei der biogenetischen Bildung von Diastereomeren und Enantiomeren zu. Einschränkend ist aber zu bemerken, daß viele der durch die Struktur, die Stereochemie und die Reaktivität begründeten Hypothesen über die Biosynthese der Sesquiterpene noch des experimentellen Nachweises *in vivo* bedürften^[13, 20].

Im Vordergrund der Terpenforschung wird auch in Zukunft die Isolierung und Strukturaufklärung neuer Verbindungen stehen, die als fehlende Glieder der Biosynthese, als biologisch wirksame Substanzen oder als Ausgangsstoffe zur Bearbeitung chemischer Probleme bedeutsam sein könnten. Den Chemikern regen die Sesquiterpene zu Untersuchungen mit vorwiegend stereochemischer Fragestellung an. Aus dem Verlauf der zahlreichen Umlagerungsreaktio-

nen können Beziehungen zwischen stereochemischen sowie elektronischen Faktoren und der Reaktivität der Verbindungen abgeleitet werden. Auch die Chemie der nichtklassischen Carbokationen wird durch die Bearbeitung der Sesquiterpene gefördert. Die Photochemie der Sesquiterpene steht erst am Anfang ihrer Entwicklung. Synthesen von Sesquiterpenen müssen fast immer stereoselektiv durchgeführt werden; sie können zur Lösung von Problemen der präparativen Chemie beitragen.

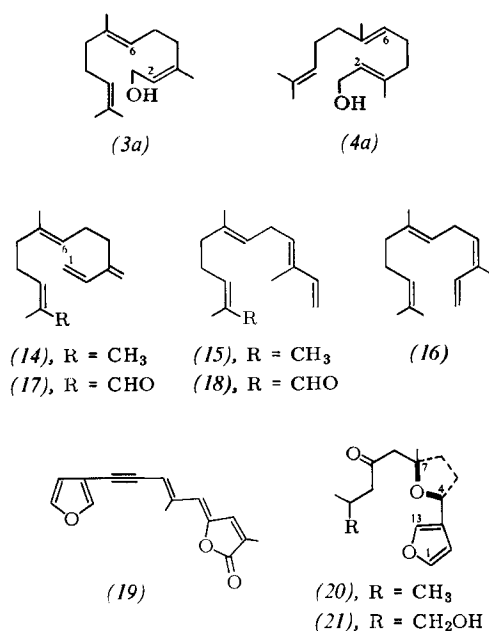
Die Erkenntnisse über Reaktivität, Photochemie und Synthese fördern die Erforschung der Biogenese der Sesquiterpene, ein Arbeitsgebiet, das in Zukunft größere Bedeutung besitzen wird. Ziel ist, die Bildung der vielfältigen Kohlenstoff-Gerüste zu erklären und Aufschlüsse über die Ursachen der oft komplizierten, stereospezifischen Biosynthesewege zu erhalten, die auch für die Biogenese anderer Naturstoffe von Interesse sein könnten. Im Zusammenhang damit sind auch der Ort der Bildung und der Abscheidung der Sesquiterpene in der Pflanze sowie ihre Verteilung innerhalb des Pflanzen- und Tierreiches von Bedeutung. Die biologischen Eigenschaften einiger Sesquiterpene zeigen, daß sie nicht unbedingt „Abfallstoffe“ des Stoffwechsels sind. Sie besitzen z. B. als Pflanzenwachstumsstoffe, Wachstumsregulatoren und Sexuallockstoffe von Pilzen Bedeutung. Andere sind als Juvenil-Hormone für die Entwicklung von Insekten wesentlich oder spielen als Inhaltsstoffe von Insekten-Sekreten eine Rolle. Damit hat sich ein Gebiet der Sesquiterpenforschung eröffnet, das in Zukunft z. B.

für praktische Probleme der Beeinflussung des Wachstums von Kulturpflanzen und des Pflanzenschutzes interessant sein könnte.

Auch für die Arzneistoff-Forschung bieten die Sesquiterpene Ansätze. Ausgangspunkte sind die bisher nur für wenige Verbindungen ermittelten pharmakologischen Wirkungen. Sie umfassen mit cytotoxischen, antibiotischen, fungistatischen, virostatistischen, anthelmintischen, antiphlogistischen, sedativen u. a. Eigenschaften ein relativ breites Spektrum. Die Abwandlung der Struktur von Sesquiterpenen zur Darstellung neuer Wirkstoffe könnte ebenfalls von Bedeutung sein. Weitgehend ungeklärt ist auch, inwieweit die Sesquiterpene an den vielfältigen und oft unspezifischen Wirkungen ätherischer Öle beteiligt sind, in welchen sie vorkommen. In diesem Zusammenhang sei auf die Bedeutung der Sesquiterpenforschung für die Chemie der Aromen sowie der Riech- und Geschmacksstoffe hingewiesen.

2. Acyclische Sesquiterpene (Farnesane)

Das erste Sesquiterpen, dessen korrekte Struktur ermittelt wurde (1913)^[21], ist das in der Natur weit verbreitete 2-*trans*-6-*trans*-Farnesol (4a). Auch die 2-*cis*-6-*trans*-Verbindung (3a) wurde in ätherischen Ölen aufgefunden^[22]. (4a) und (3a) besitzen ebenso wie andere vom Farnesan und vom Bisabolan (Abb. 2) ableitbare natürliche und synthetische Verbindungen eine Juvenilhormon-Wirkung an Insekten^[13, 23]. Auch der gesättigte Grundkohlenwasserstoff Farnesan wurde neben einfach ungesättigten Farnesenen in der Natur aufgefunden. In ätherischen Ölen kommt häufig das vierfach ungesättigte 6-*trans*- β -Farnesen [(*E*)- β -Farnesen] (14)^[24, 25] vor. Von den vier *cis-trans*-isomeren α -Farnesenen, die alle synthetisiert werden konnten, wurden bisher nur zwei, das (*E,E*)- α -Farnesen (15)

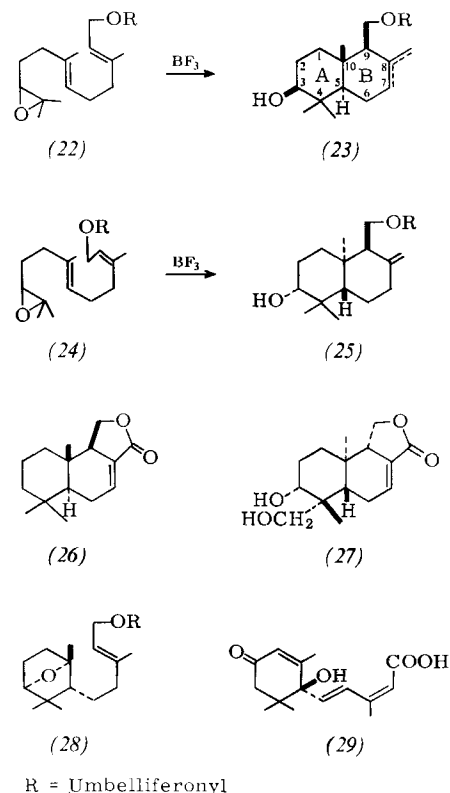


und das (*Z,E*)- α -Farnesen (16), in der Natur aufgefunden^[25]. Die all-*trans*-Aldehyde β - (17) und α -Sinensal (18) kommen in Citrus-Arten vor^[26].

Bisher ist in der Gruppe der Farnesane nur ein Lacton, das Freelingin (19), bekannt geworden, welches eine Dreifachbindung sowie einen Furan-Ring enthält^[28]. Auch die hepatotoxischen Substanzen aus Myoporium-Arten und aus von Pilzen befallenen süßen Kartoffeln [(–)-Ngaion, (+)-Ngaion (\equiv Ipomeamaron) (20) und Ipomeamaronol (21)] mit einem zwischen C-1 und C-13 geschlossenen Furan-Ring^[29] sowie einem Tetrahydrofuran-Ring^[27] zwischen C-4 und C-7 gehören zu den Farnesanen. Farnesane mit zwei Furan-Ringen sind ebenfalls bekannt^[30].

3. Bicyclofarnesole (Drimane, Iresane)

Die in der kleinen Gruppe der Bicyclofarnesole zusammengefaßten Drimane, z. B. (23) und (26), sowie Iresane, z. B. (25) und (27), haben enantiomere Grundgerüste. Für ihre biogenetische Bildung wird eine direkte *trans*-antiparallele Cyclisierung von Farnesylpyrophosphat angenommen (Abb. 1); dabei könnte (3) die Vorstufe der Drimane und (4) die der Iresane sein^[20]. Im Einklang mit diesen Vorstellungen cyclisiert das Epoxid des *trans-trans*-Farnesyl-umbelliferonyläthers (22) in Gegenwart von BF₃ zum Drimenol-umbelliferonyläther (23)^[31]. Das Epoxid des *trans-cis*-Farnesyl-umbelliferonyläthers (24) ergab unter den gleichen Bedingungen in sehr geringer Ausbeute Farnesiferol A (27) mit einem Iresan-Gerüst^[31, 32]. Der Umbelliferonyläther von (3), Umbelliprenin, wurde aus Umbellife-



ren (z. B. Ferula-Arten) isoliert. Sterisch entspricht das Grundgerüst der Drimane den Ringen A und B der meisten Di- und Triterpene. Die entgegengesetzte „ungewöhnliche“ sterische Anordnung der Iresane zeigen nur wenige höhere Terpene. Die Mehrzahl der Drimane und Iresane sind

ungesättigte γ -Lactone mit dem Lacton-Ring in 8,9-Stellung [z.B. Cinnamolid (26) und Iresin (27)]^[33, 34]. Das schon länger bekannte Farnesiferol C (28)^[32] sowie die das Pflanzenwachstum regulierende Abscisinsäure (\equiv Abscisin II \equiv Dormin) (29)^[35, 36] aus jungen Baumwollfrüchten und Sycamore-Blättern lassen sich durch einfache Cyclisierung von (3) oder (4) ableiten^[20].

4. Bisabolan und verwandte Sesquiterpene

Für die Biogenese vieler Sesquiterpene müssen Vorstufen mit dem monocyclischen Grundgerüst des Bisabolans – (8), (40), (41), (42) (Abb. 1 und 2) – in Betracht gezogen werden^[20]. Aus der Gruppe der Bisabolane selbst sind zahlreiche Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Ketone, Aldehyde und Carbonsäuren bekannt. Als Beispiel soll nur das β -Bisabolan (30) erwähnt werden. Eine abweichende stereochemische Anordnung der Seitenkette wurde beim Insekten-Juvenilhormon (+)-Juvabion (35) gefunden^[23, 37]. Bisabolane mit aromatischem oder chinoidem Sechsring sowie mit Tetrahydrofuran- oder Lacton-Ringen sind ebenfalls bekannt.

Durch Deprotonierung und Cyclisierung lassen sich vom Kation (8) (Abb. 1 und 2) mehrere kleine Gruppen von Sesquiterpenen ableiten, die isoprenologe Monoterpene darstellen. Dazu gehört das 1-Sirenin (39), ein isoprenologes Caren (Sesquicaren), der Sexuallockstoff der weiblichen Gameten einiger Pilze^[38]. Das α -Bergamoten [(36) oder (37)] ist ein isoprenologes α -Pinen, β -Bergamoten (38) ein isoprenologes β -Pinen. Synthesen zeigten^[39], daß α -Bergamoten sowohl in der „trans“- als auch in der „cis“-Anordnung von isoprenoider Seitenkette und Cyclohexen-Ring [(36) und (37)], β -Bergamoten nur als „trans“-Verbindung (38) in der Natur vorkommt. Für die Biogenese des Antibiotiums und Cytostaticums Fumagillin (34) aus *Aspergillus fumigatus*^[13, 14] wird eine Aufspaltung des Cyclobutan-Ringes in (38) angenommen^[20]. Durch Cyclisierung, Wagner-Meerwein-Umlagerung und Deprotonierung kann das Kation (8) zwei isoprenologe Camphene, das bicyclische β -Santalen (31)^[40] und das tricyclische α -Santalen (32), bilden^[7], die neben weiteren Santanolen im indischen Sandelholzöl vorkommen^[41]. Auch isoprenologe Bornane wie Camphenol (33) stehen mit dem Bisabolan-Kation (8) in Beziehung^[42].

Die Auffindung des Diketons Acoron (44) durch Šorm et al.^[44] als erstes Sesquiterpen mit einem spirocyclischen

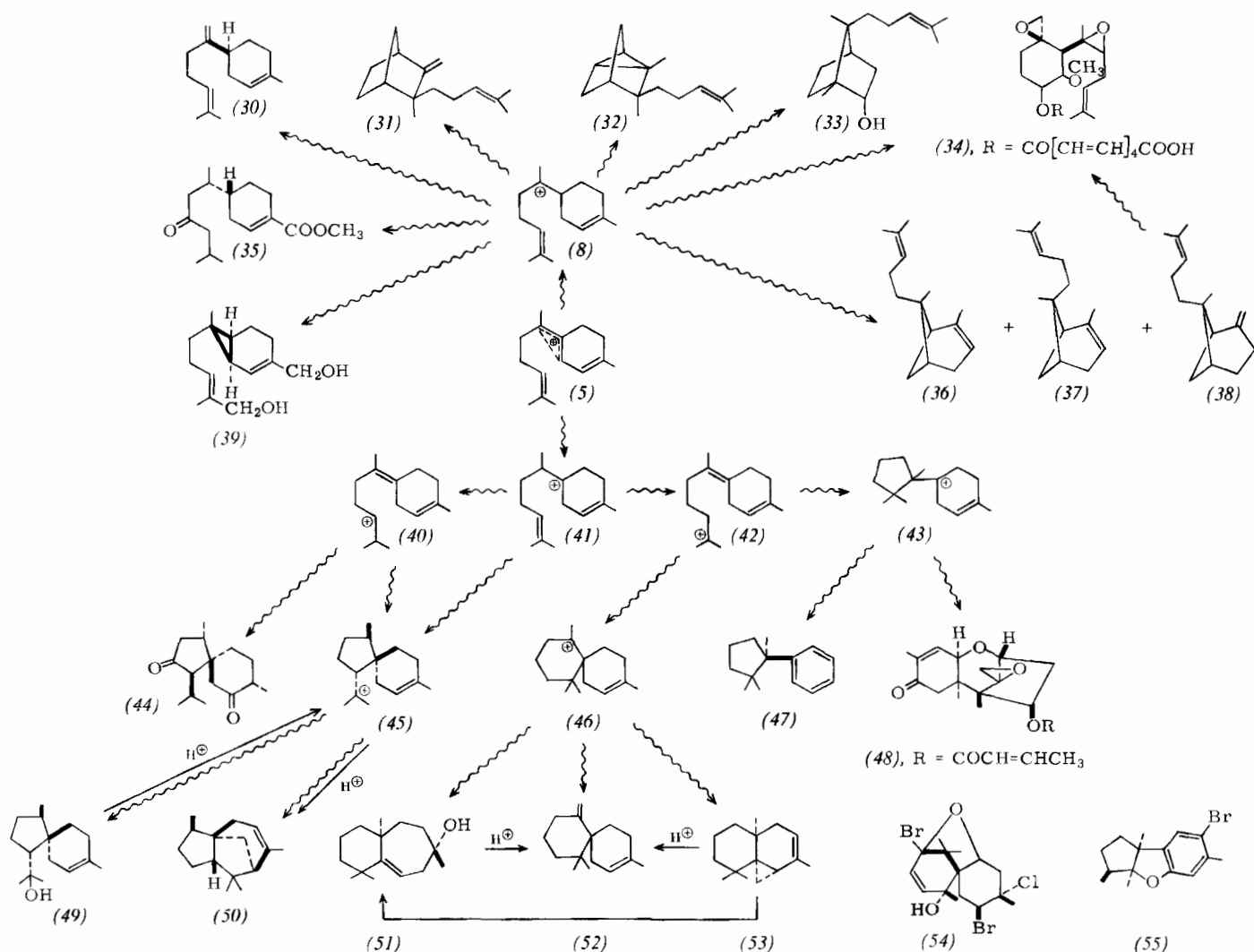


Abb. 2. Bisabolane und verwandte Sesquiterpene.

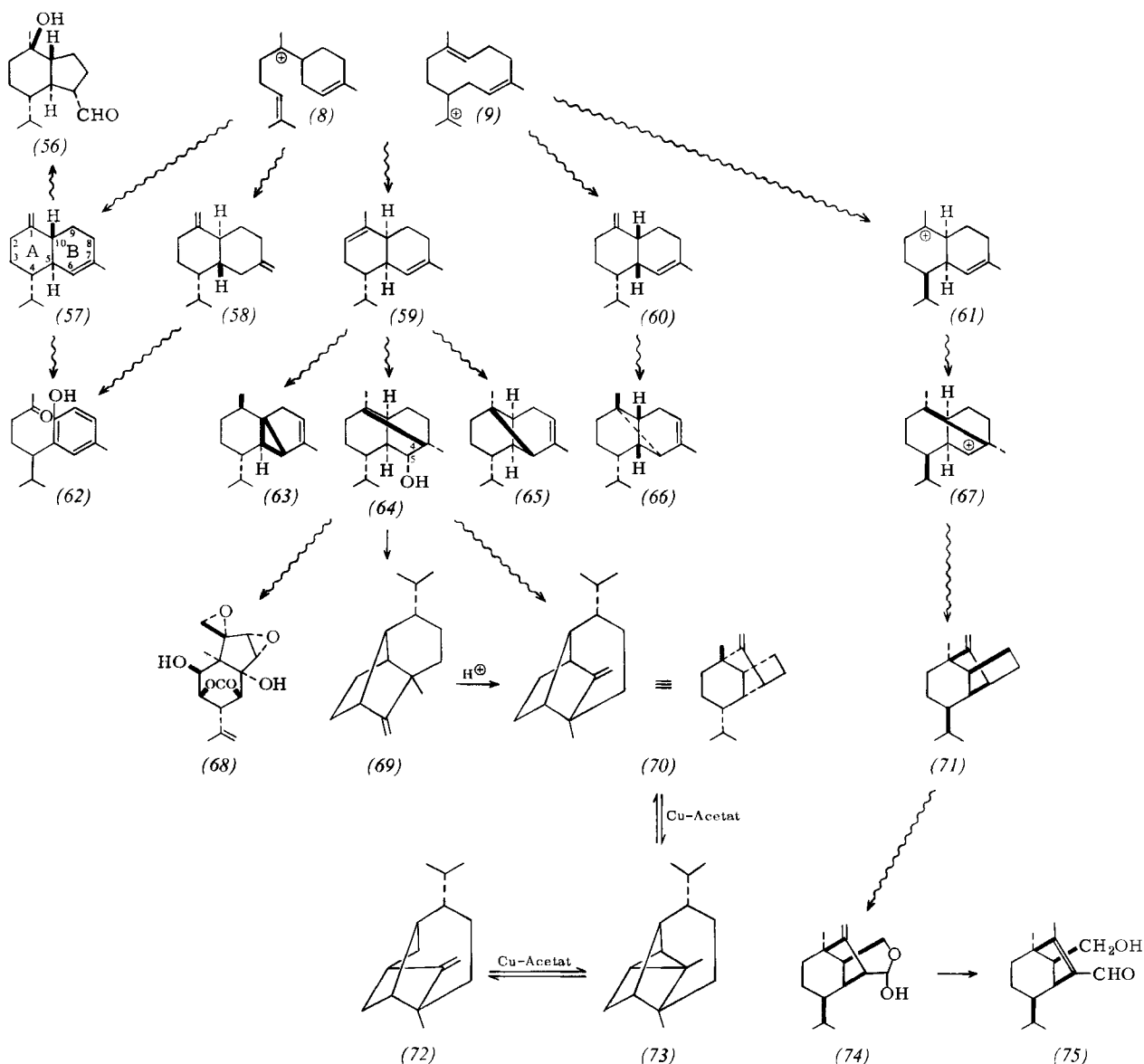


Abb. 3. Cadinane und verwandte Sesquiterpene.

Kohlenstoff-Grundgerüst hat starke Beachtung gefunden und zur Isolierung weiterer Acorane geführt. Für die Biosynthese dieser [4.5]spirocyclischen Sesquiterpene wird eine Cyclisierung des Kations (41) [oder (40)] angenommen. Dabei können offenbar je nach dem sterischen Verlauf der Reaktion verschiedene stereoisomere Formen des Grundgerüsts entstehen, z. B. das Kation (45), das als Vorstufe des α -Acorenols (49) betrachtet wird und sterisch vom Acoron (44) abweicht. Ein anders substituiertes [4.5]-spirocyclisches Ringsystem besitzen die Agarospirane, die biogenetisch mit den Selinane verwandt sind (Abb. 7). Das Kation (45) kann durch erneuten Ringschluß in die tricyclischen Cedrane, z. B. ($-$)- α -Cedren (50), übergehen^[43] und wird auch als Zwischenstufe der säurekatalysierten Umwandlung von (49) in (50) angesehen^[43]. Die kleine Gruppe der Cedrane^[45, 46] umfaßt Kohlenwasserstoffe, z. B. (50), Alkohole und Carbonsäuren, die in Juniperus-Arten, Cedernholz-Ölen und in den basischen Hydrolysaten des Schellacks, der bekanntlich das Sekret eines Insekts (*Lacifer lacca*) ist^[47], vorkommen.

Aus dem Kation (42) können durch Cyclisierung biogenetische Vorstufen der Chamigrane wie (52)^[48] mit Spiro[5.5]undecen-Struktur (46) und der Cuparane (43) gebildet werden^[20, 46]. Das Chamigran-Kation (46), dessen biogenetische Entstehung auch durch direkte Cyclisierung von (3) oder (4) analog der Bildung der Bicyclofarnesole denkbar ist^[49], wird auch als Vorstufe der Widdrane wie (51) (Widdrol) und Thujopsane wie (53) (Thujopsen)^[46, 50] angesehen^[20]. Zwischen diesen kleinen Gruppen vergesellschafteter Sesquiterpene wurden säurekatalysierte Übergänge beobachtet, z. B. von (51) und (53) zum β -Chamigran (52)^[48] oder von (53) zu (51)^[51]. Kürzlich wurde das Chamigran-Derivat Pacifenol (54) aufgefunden, das als erstes Sesquiterpen sowohl Chlor als auch Brom enthält^[52]. Fast alle der vorwiegend aus Cupressaceen isolierten Cuparane, z. B. Cuparen (47), besitzen einen aromatischen Ring^[46]. Aus Algen, Pilzen und Mollusken wurden Substanzen wie Aplysin (55) mit abweichender Substitution des Grundsystems^[53] isoliert (Laurane), in welchen Chlor oder Brom sowie ein zusätzlicher Äther-Ring vorlie-

gen können und die ebenso wie (54) als Entgiftungsprodukte halogenhaltiger Pestizide angesehen werden^[52]. Vom Kation (43) ableitbar^[20] sind die Trichothecane, z. B. Trichothecin (48), die als cyclische Ester (Roridine, Verrucarine) aus Mikroorganismen isoliert wurden und wegen ihrer antibiotischen Eigenschaften Beachtung gefunden haben^[13, 54].

5. Cadinane und verwandte Sesquiterpene

Die Sesquiterpene mit dem Grundgerüst des 1,7-Dimethyl-4-isopropyldekalins (Abb. 1 und 3) werden als Cadinane, oft auch als Cadalane bezeichnet, weil sie bei der Dehydrierung mit Schwefel oder Selen in das Naphthalin-Derivat Cadalen übergehen. Nach der Stereochemie der Ringverknüpfung können die Cadinane, die alle eine α -ständige Isopropyl-Gruppe aufweisen, in vier Typen gegliedert werden (Abb. 3): Die eigentlichen Cadinane, z. B. (57) [(+)- γ -Cadinen], und die Bulgarane, z. B. (58)^[55] [(–)- ϵ -Bulgaran], zeigen eine *trans*-Verknüpfung, die Muurolane, z. B. (59) [(–)- α -Muurolen]^[56], und Amorphane, z. B. (60) [(–)- γ -Amorphen]^[56], eine *cis*-Verknüpfung der beiden Cyclohexan-Ringe.

Für die Biogenese dieser vier stereochemisch verschiedenen Dimethylisopropyldekaline wird eine Cyclisierung des Bisabolan-Kations (8) oder des Germacran-Kations (9)^[57] (Abb. 1 und 3) oder einer 2-*cis*-6-*cis*-Farnesyl-Vorstufe^[20] angenommen. Bicyclgermacren (13) (Abb. 1) geht mit Säure durch Aufspaltung des Dreiringes in Cadinane über^[58]. Es sind zahlreiche Cadinan-Kohlenwasserstoffe und Alkohole (Cadinole) in höheren und niederen^[59] Pflanzen aufgefunden worden. In den Cadinanen kann entweder Ring A oder beide Ringe aromatisch sein. Furane sowie *p*- und *o*-Chinone mit dem Grundgerüst des Cadinans wurden ebenfalls in der Natur aufgefunden. Die biogenetische Bildung des Indan-Derivates Oplopanon (56) ist durch Ringverengung eines α -Cadinols denkbar^[60]. Andere Sesquiterpene mit dem Kohlenstoff-Grundgerüst des Indans können mit den Humulanen, Germacranen, Guaianen, Selinane oder Eremophilane in Beziehung gebracht werden^[13, 20]. Mehrere monocyclische Sesquiterpene mit einem dem Bisabolan ähnlichen Kohlenstoff-Gerüst, z. B. Sesquichamaenol (62)^[61], werden durch Ringöffnung aus Cadinanen oder Bulgaranen gebildet^[20]. Von den *cis*-verknüpften Muurolanen (59) leiten sich biogenetisch die tricyclischen Cubebane, z. B. (63) (α -Cubeben)^[64], Copabornane (64) und Copaane (65), von den Amorphanen (60) die Ylangane (66)^[20, 62] ab. Für die Biogenese der Copaane (65) wurde nach den Ergebnissen von Modell-Versuchen auch eine pigmentsensibilisierte Photocyclisierung des Germacrens D (101) in Betracht gezogen^[63].

Von den Copabornanen (64) läßt sich das (+)-Sativen (70) ableiten; es wurde aus Abies-Arten isoliert^[68] und bildet mit Kupferacetat in Essigsäure ein Gleichgewicht mit Cyclosativen (73)^[68] und Isosativen (72)^[67]. Unter dem Einfluß von Säure geht auch das Copacamphen (69), welches chemisch aus (64)^[69] zugänglich ist^[67], in (70) über. Derivate des Cyclocopacamphens, eines an der Iso-

propyl-Gruppe stereoisomeren Cyclosativens, wurden aus dem Vetiveröl isoliert^[70]. Für die Biogenese des Kohlenstoff-Gerüsts der giftigen Picrotoxane, z. B. (68) (Tutin), wird die Aufspaltung der 4,5-Bindung in (64) diskutiert^[71].

Der Getreide-Pilz *Helminthosporium sativum* (\equiv *Cochliobus sativum*) bildet die Helminthosporane, instabile Halbacetale, z. B. (74) (Prehelminthosporol), die in vitro eine antivirale Wirkung zeigen^[13, 65]. Bei der Aufarbeitung des Pflanzenmaterials gehen diese Verbindungen teilweise in die Aldehyde Helminthosporol (75) oder Helminthosporal über^[65]. Für ihre Biogenese wird die Cyclisierung des Kations (61) zum „Epicopabornan“-Kation (67) in Betracht gezogen, welches durch Deprotonierung und Umlagerung in das im gleichen Pilz vorkommende (–)-Sativen (71) übergeht, das als unmittelbare Vorstufe der Helminthosporane angesehen wird^[20, 66].

6. Humulane, Caryophyllane und verwandte Sesquiterpene

Die monocyclischen Humulane, z. B. (77) (α -Humulen), besitzen einen elfgliedrigen Ring, die bicyclischen Caryophyllane, z. B. (76) (β -Caryophyllen), ein *trans*-verknüpftes Cyclobutan-Cyclononan-Ringsystem (Abb. 1 und 4). Es war naheliegend, für beide Gruppen von Sesquiterpenen das monocyclische Kation (10) als biologische Vorstufe anzusehen^[20] (Abb. 1), zumal (77) chemisch durch Ringschluß in (76) überführt werden kann^[74, 80]. Die Annahme einer gemeinsamen Vorstufe ist allerdings nicht mehr haltbar, seitdem bekannt ist, daß alle drei Ring-Doppelbindungen des α -Humulens (77) in *trans*-Anordnung vorliegen^[72]. Heute wird für die Humulane – mit Ausnahme des Caulolols (79)^[73], das eine *cis*-Doppelbindung besitzt – das all-*trans*-Kation (11) als biogenetische Vorstufe in Betracht gezogen^[20]. α -Humulen (77) und das schon vor 80 Jahren aus dem Nelkenöl isolierte β -Caryophyllen (76)^[75–77] sind in der Natur weit verbreitet. Daneben kommen auch Epoxide und Alkohole mit dem gleichen Grundgerüst vor^[75, 78]. Sowohl (77) als auch (76) gehen durch Umlagerungen des Molekül-Gerüsts leicht in tricyclische Ringsysteme (z. B. Tricyclohumulane) über^[74, 75, 77, 79–81]. Ausgehend von (77) werden über das Kation (78)^[20] die antibiotisch wirksamen Illudine (80)^[82, 83], die Marasminsäure (81)^[83] und die Hirsutsäure C (85)^[84] abgeleitet.

Durch 1,3-Hydrid-Verschiebung und Cyclisierung kann (10) in das Kation (83) übergehen, das als biogenetische Vorstufe mehrerer kleiner Gruppen von Sesquiterpenen Bedeutung besitzt^[20]. Von diesen wurden die Himachalane, z. B. (82) (α -Himachalen) und Allohimachalol (86)^[85], aus dem Cedern-Öl isoliert^[86].

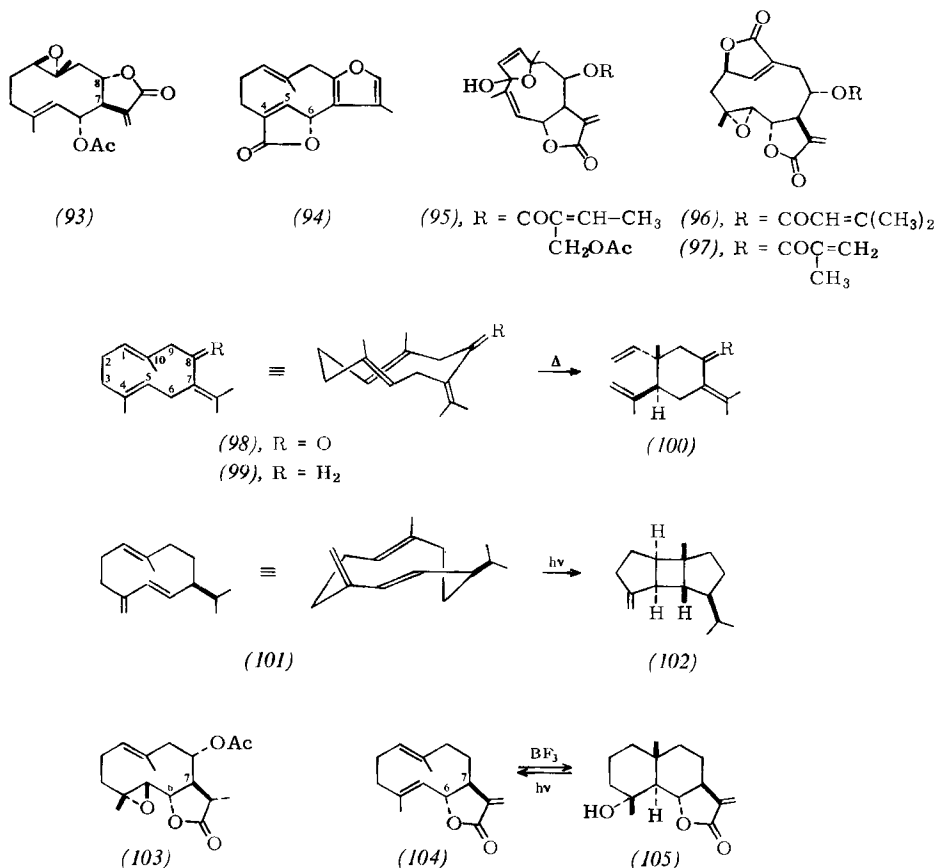
Die Biogenese der Longifolane soll ausgehend von (10) über (83) zum Kation (87) führen^[20], aus welchem Longifolen (89), Longiborneol (91)^[85] und Longicyclen (92) gebildet werden. Longifolen (89), das in Kiefern-Harzen vorkommt, hat wegen der über Carbokationen ablaufenden Reaktionen vom Typ der Wagner-Meerwein-Umlagerung – die mit den Umlagerungen des Sativens [(70), Abb. 3] vergleichbar sind^[67] – Interesse gefunden^[87–89].

schreibt daher den Germacranen Bedeutung für die Biosynthese anderer Sesquiterpene zu^[20], was zu einer sehr intensiven Bearbeitung dieser Gruppe führte. Im gleichen Zusammenhang haben auch die Beziehungen zwischen Reaktivität und Stereochemie des Cyclodecadien-Systems Interesse gefunden. Zudem gehören zu den Germacranen Substanzen mit interessanten biologischen Eigenschaften. Die biogenetische Bildung^[20] des Germacran-Gerüsts aus (4) (Abb. 1) konnte durch in-vivo-Versuche nachgewiesen werden^[92].

Die meisten Germacrane sind Lactone (Germacranolide)^[3, 4]. Erwähnt sei das Pyrethrosin (93)^[93, 94], das als erstes Germacran-Derivat 1957 isoliert wurde. In (93) ist der α, β -ungesättigte γ -Lacton-Ring in $8\alpha, 7\beta$ -Stellung angeordnet; er kann auch wie z. B. in (104) in $6\alpha, 7\beta$ -Stellung, seltener in 4,6-Stellung gebunden sein, z. B. in (94) (Linderalacton)^[95], einem Vertreter der Furanogermacranolide. Das cyclische Halbketal Liatrin (95) besitzt ebenso wie die Dilactone Elephantin (96) und Elephantopin (97) cytotoxische Eigenschaften^[13, 14, 96]. Als erstes Germacran ohne Lacton-Ring ist das Keton Germacron (98) bekannt geworden^[97, 98]. Später wurden die thermolabilen Germacrene A bis D in der Natur aufgefunden, z. B. (99) (Germacren B) und (101) (Germacren D). Erwähnt werden muß auch das Bicyclogermacren (13) (Abb. 1) mit einem Cyclopropan-Ring^[58, 99].

bernitrat-Komplexe^[98, 101, 102], durch Messungen des Kern-Overhauser-Effekts^[103] und durch Untersuchungen der Tieftemperatur-NMR-Spektren^[103] geklärt werden. In der für die meisten Verbindungen ermittelten Konformation mit *syn*-ständigen Methyl-Gruppen in 4- und 10-Stellung, z. B. in (98), (99) und (101), befinden sich die π -Orbitale in einer für Cope-Umlagerungen und electrocyclische Reaktionen günstigen Position^[100].

Durch thermische Cope-Umlagerung^[100] werden aus Germacranen Elemene gebildet^[19, 58, 95, 99, 100, 104], Sesquiterpene, die das Grundgerüst des 1-Methyl-1-vinyl-2-isopropenyl-4-isopropylcyclohexans besitzen (Abb. 1 und 5). Von einigen Ausnahmen abgesehen^[96] können die aus ätherischen Ölen isolierten Elemene – aber auch viele Eleman-Lactone (Elemanolide) – als Produkte einer Cope-Umlagerung von Germacranen angesehen werden^[58, 95, 98, 104]. Unter bestimmten Bedingungen ist die Cope-Umlagerung reversibel^[19, 100, 105]; sie verläuft stereospezifisch. All-*trans*-Cyclodecadiene, z. B. (99) (Germacren B)^[101], gehen dabei in *trans*-Elemene, z. B. (100), über^[99, 100], während 1(10)-*cis*-4-*trans*-Cyclodecadiene *cis*-Elemene bilden^[99]. Diese Regel ist zur Festlegung der Stereochemie von Germacranen herangezogen worden^[99]. Von den Cyclisierungsreaktionen der Germacrane (Abb. 5) sei zunächst die Bildung von Cadinanen unter dem Einfluß von H^+ -Ionen erwähnt^[57, 58, 105, 106]. Durch Bestrahlung von Ger-



Von Bedeutung für biogenetische Übergänge^[20] und chemische Umwandlungen (Abb. 5) von Germacranen in andere Sesquiterpene ist die Stereochemie des Cyclodecadien-Ringes. Sie konnte für viele Germacrane durch Röntgen-Strukturanalyse halogenhaltiger Derivate^[93] oder der Sil-

macran D (101) mit UV-Licht wurde (102) mit dem Grundgerüst der in Geranium- und Mentha-Arten vorkommenden tricyclischen Bourbonane^[57] erhalten^[107]. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen ging ein als Modells substanz eingesetztes Cyclodecadien auch in Keto-

ne mit dem Grundgerüst der Copaane (Abb. 3) über^[63]. Auch über die Bildung von Guaianen aus Germacranen, insbesondere aus Germacranepoxiden^[104], wurde berichtet^[58, 98, 108, 109]. Die Isomerisierungsreaktionen von Germacranen zu Guaianen erstrecken sich auch auf Germacran-Lactone^[108]. Es wird auch über stereospezifische^[112, 113] Cyclisierungen von Germacranoliden zu Lactonen mit dem Grundgerüst der Selineane (Abb. 1 und 7) berichtet^[4, 104, 11, 113, 114]. So geht z.B. Costunolid (104)^[102] unter Einwirkung von Bortrifluorid in das Selineanolid (105) über^[110]; photochemisch wurde aus (105) wieder (104) erhalten^[111].

8. Sesquiterpene mit Hydroazulen-Grundgerüst (Guaiane, Pseudoguaiane und verwandte Sesquiterpene)

Mehrere Gruppen von Sesquiterpenen besitzen ein durch zwei Methyl-Gruppen und eine Isopropyl-Gruppe substituiertes hydriertes Azulen-Gerüst^[173] (Abb. 1 und 6), unterscheiden sich aber in der Stellung der Substituenten. Von diesen „Hydroazulen“ bilden die etwa 100 Guaiane und die etwa 70 Pseudoguaiane die größten Gruppen (Abb. 1). Von den Carotanen, Isopatchoulanen und Zieranen (Abb. 6) sind bisher nur wenige Vertreter bekannt geworden.

Biogenetisch^[20] führt eine „anti-Markownikoff-Cyclisierung“ zwischen den C-Atomen 1 und 5 des Kations (12) zu den *cis*-verknüpften Guaianen (Abb. 6). Beispiele für diese Gruppe von Sesquiterpenen bilden α -Bulnesen (114)^[117] und Guaiol (109), das durch säurekatalysierten Ringschluß leicht in das Tetrahydrofuran-Derivat Guaioxid (111) übergeht^[118]. Die Guaian-Lactone (Guaianolide)^[3-5] stellen mit etwa 60 Verbindungen eine der größten Gruppen unter den Sesquiterpenlactonen dar^[3, 5, 8, 18]. Von diesen sind die meisten, z.B. das Euparotin (113), ungesättigte $6\alpha, 7\beta$ -Lactone. Seltener ist die Bindung des Lacton-Ringes in $7\beta, 8\alpha$ - oder $7\beta, 8\beta$ -Stellung. Einige Guaianolide, z.B. (113), sind cytotoxisch^[96, 119]. Das Absinthin aus dem Wermut ist ein Diels-Alder-Addukt zweier Guaianolide^[120]. (106) (Zaluzanin A) gehört zu der kleinen Gruppe der Ivaxillarane mit einem tricyclischen Grundgerüst^[5, 121].

1962 konnten Herz et al.^[122] zeigen, daß das vermeintliche Guaianolid Tenulin keine sekundäre Methyl-Gruppe in 4-Stellung, sondern eine tertiäre in 5-Stellung enthält (112). Damit war die erste Verbindung mit dem Grundgerüst des „Pseudoguaians“^[3, 6, 7] entdeckt; bisher sind nur Lactone bekannt (Pseudoguaianolide). Sie zeigen eine große strukturelle Vielfalt und kommen in Compositen vor^[3, 4, 6, 7, 18, 123]. Ihr meist ungesättigter γ -Lacton-Ring ist in $6\beta, 7\beta$ -, in $7\beta, 8\alpha$ - oder in $7\beta, 8\beta$ -Stellung gebunden. Die Methyl-Gruppe an C-10 kann α - oder β -ständig sein. Auch Glykoside von Pseudoguaianoliden wurden aufge-

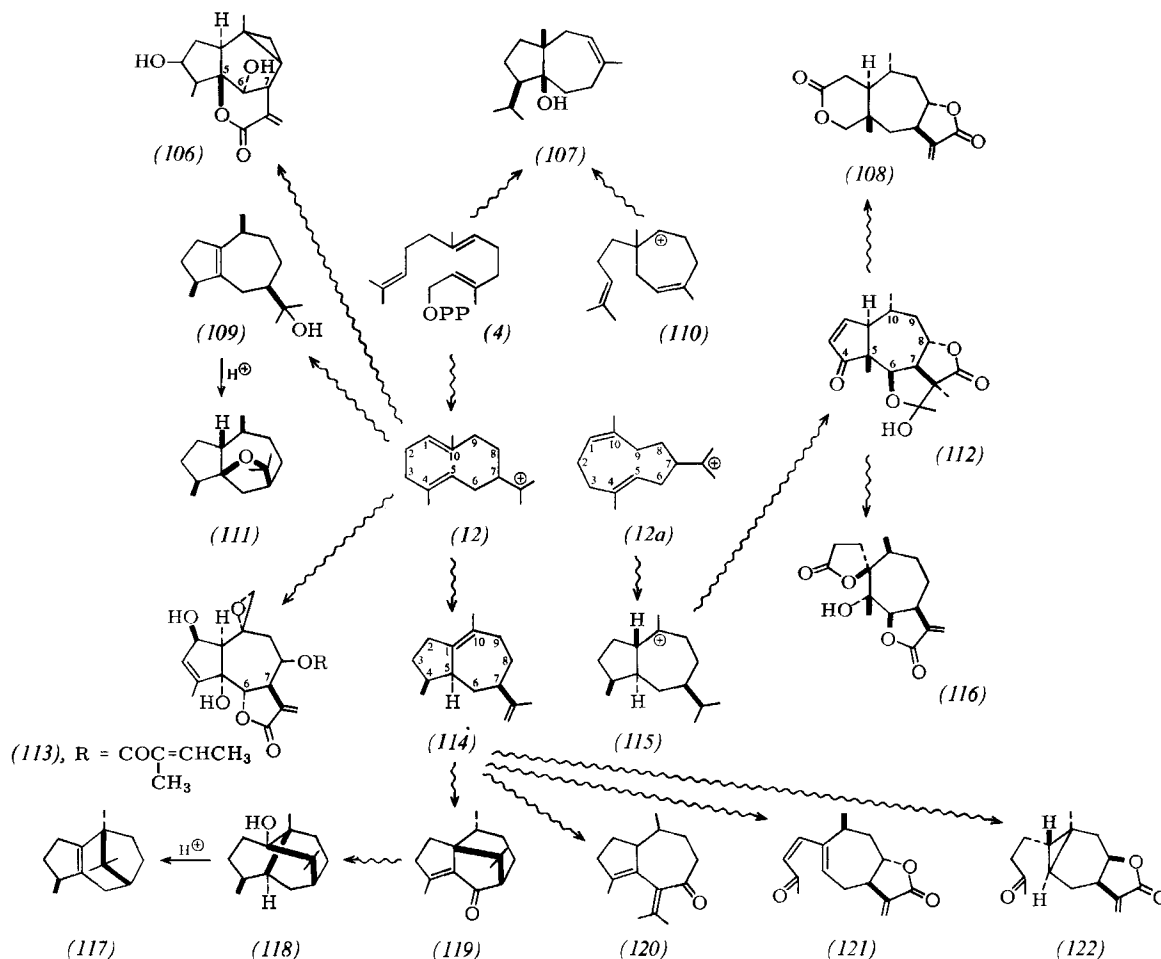


Abb. 6. Sesquiterpene mit Hydroazulen-Grundgerüst.

funden^[124, 125]. Für die Biosynthese der Pseudoguaianolide (Abb. 6)^[20], in welchen die beiden Ringe im Gegensatz zu den meisten Guaianen *trans*-verknüpft sind, nimmt man eine 1,5-Cyclisierung des Kations (12a) zu (115) an. Aus (115) können durch 1,2-Hydrid-Verschiebungen und Umlagerung der Methyl-Gruppe von C-4 nach C-5 die beiden in 10-Stellung diastereomeren Grundgerüste der Pseudoguaianolide gebildet werden^[20].

Von den Guaianoliden und Pseudoguaianoliden leiten sich durch Öffnung des Fünfringes Sesquiterpenlactone mit einem Cycloheptan-Ring ab (Abb. 6), die als Xanthinane bzw. Carabrane bezeichnet werden^[8, 15]. Beispiele bilden (121) (Xanthatin), welches eine das Pflanzenwachstum regulierende Wirkung besitzt^[126], bzw. (122) (Carabron)^[126]. Unter diesen „abgeleiteten“ Sesquiterpenen befinden sich auch Dilactone, z. B. (108) (Vermeerin)^[125], und Spiro- γ -lactone, z. B. (116) (Canabrin)^[127].

Mit den Guaianen stehen biogenetisch die kleinen Gruppen der Isopatchoulane, z. B. (119) (Patchoulenon)^[129, 130, 133], und der Zierane, z. B. (120) (Zieron)^[128], in Zusammenhang. Der ungewöhnlich strukturierte Patchoulialkohol (118)^[131, 132] ist mit den Patchoulanen verknüpft^[11];

9. Selinane und Eremophilane

Die bicyclischen Selinane (\equiv Eudesmane) und Eremophilane mit der Grundstruktur eines Dimethyl-7-isopropyldekalin unterscheiden sich nur in der Stellung einer tertiären Methylgruppe (Abb. 1 und 7), die bei den Selinanen an C-10, bei den Eremophilanen an C-5 gebunden ist. Das Grundgerüst der Eremophilane kann nicht, wie das der Selinane, in Isopentan-Einheiten unterteilt werden.

Wie die Cadinane (Abb. 3) bilden auch die Selinane nach der Stereochemie der Ringverknüpfung vier Typen^[134], deren Biogenese über entsprechende Konformere des Germacran-Kations (12) möglich ist^[20, 137]. Zwei sind *trans*-Dekaline mit den Grundstrukturen des (–)-Selinans, z. B. (128)^[140], und des enantiomeren (+)-Selinans, z. B. (129)^[138, 139]. Die „Epi-Eudesmane“, z. B. (130) [(+)-Occidentalol]^[135], und die Chamaecynane [Nor-Eudesmane mit einer Äthynyl-Gruppe, z. B. (131)]^[136] besitzen das Grundgerüst des *cis*-Dekalins. Die gleiche Ringverknüpfung wie die (–)-Selinane [z. B. (128)], aber eine entgegengesetzte sterische Anordnung der Isopropyl-Gruppe,

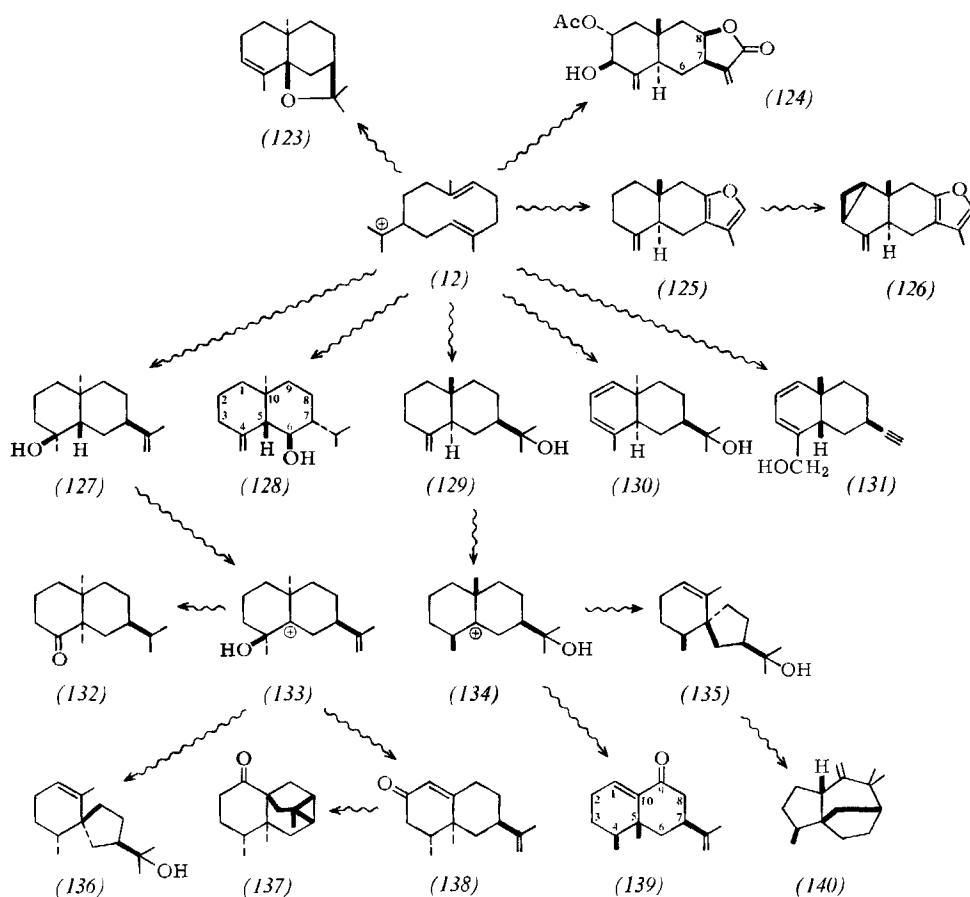


Abb. 7. Selinane (\equiv Eudesmane), Eremophilane und verwandte Sesquiterpene.

er geht mit Säure leicht in β -Patchoulen (117) über. Die kleine Gruppe der Carotane, z. B. (107) (Carotol)^[115, 116], nimmt in bezug auf die Biosynthese (Abb. 6) eine Sonderstellung ein. Es wird entweder eine direkte Cyclisierung von (4)^[115] oder die Bildung aus (3) (Abb. 1) über (5) und (110) vermutet^[20].

zeigen die Agarofurane, z. B. (123)^[144], und die Abkömmlinge des Intermedeols (127)^[141–143].

Das Atractylon (125)^[145] ist ein Vertreter der Furano-Selinane, zu denen auch die Lindenane, z. B. (126) (Linden), mit einem tricyclischen Grundgerüst gehören^[146]. Es sind etwa 50 Sesquiterpenlactone mit dem Grundgerüst des

Selinans (Selinanolid \equiv Eudesmanolid)^[4,8] bekannt. In diesen Verbindungen kann ein γ -Lacton-Ring ausgehend von C-7 entweder zu einer 6 α -Hydroxy-Gruppe (Santonin^[1,2]) oder, wie z. B. in (124) (Pulchellin B)^[147], zu einer 8 β -Hydroxy-Gruppe geschlossen sein.

Die Selinane können über das Kation (133) als biogenetische Vorstufen des Valeranons (132) angesehen werden^[148], eines Vertreters der bisher nur in Valerianaceen

scheiden sich die Aristolane von den Maalianen in der Stellung der tertiären Methyl-Gruppe.

Die Maaliane (Abb. 8) sind biogenetisch durch Cyclisierung des Kations (7) über das Bicyclogermacren (13) zugänglich (Abb. 1)^[55]. Bekannt sind neben Maaliol (142)^[163] auch Verbindungen mit einem enantiomeren Grundgerüst, z. B. (141) [(+)- γ -Maalien], die aus der Meeres-Meduse (*Pseudopterogorgia americana*) isoliert wurden^[164].

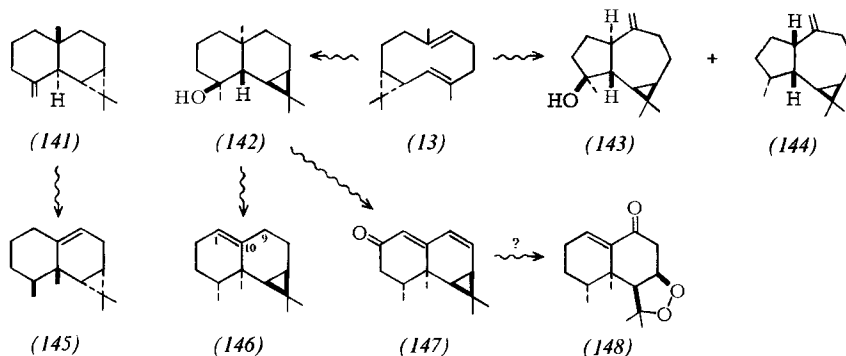


Abb. 8. Maaliane, Aristolane und Aromadendrane.

aufgefundenen Valerane mit einem *cis*-Dekalin-Grundgerüst^[148, 149]. Von den über (134) mit den Selinanen in biogenetischer Beziehung stehenden [4.5]spirocyclischen Agarospiranen sind zwei diastereomere Grundstrukturen bekannt, vertreten durch Hinesol (135)^[12, 151] und Agarospinol (136)^[12, 150, 152]. Ebenso wie die Cedrane von den [4.5]spirocyclischen Acoranen abgeleitet wurden (Abb. 2), so können die Zizaane (\equiv Tricyclovetivane), z. B. (140), mit den Agarospiranen (135) in Beziehung gebracht werden^[137], für deren Biogenese auch (+)- γ -Curcumen als Vorstufe diskutiert wird^[153].

Von den Eremophilanen (Abb. 1 und 7) mit dem Grundgerüst des 4,5-Dimethyl-7-isopropyldekalins – über die eine ausführliche Zusammenfassung vorliegt^[4] – sind zwei sterisch verschiedene Typen bekannt: In den Verbindungen des „Eremophilon-Typs“ – z. B. (139) – stehen alle drei Seitenketten in β -Stellung^[154]. Die Eremophilane des „Nootkaton-Typs“ – z. B. (138) – zeigen α -ständige Methyl-Gruppen^[152, 155, 156]. Biogenetisch entstehen beide Typen aus Selinanen über Kationen wie (134) bzw. (133) durch eine 1,2-Verschiebung der tertiären Methyl-Gruppe^[4, 7, 137, 142, 143, 155]. Für diesen biogenetischen Übergang wurde auch eine spirocyclische Zwischenstufe diskutiert^[157]. Durch Ringschluß über die Isopropyl-Gruppe ist die Biogenese der Ishwarane (137) denkbar^[158].

Eremophilane, insbesondere Lactone (Eremophilanolide), sind häufig in der Familie der Compositen aufgefunden worden^[8]; bekannt sind auch Verbindungen mit einem Furan-Ring (Furano-Eremophilane, Furano-Eremophilanolide).

10. Maaliane und Aristolane, Aromadendrane

Die tricyclischen Maaliane und Aristolane (\equiv Calarane)^[159] (Abb. 1 und 8) besitzen ein Dekalin-Gerüst mit einem ankondensierten Cyclopropan-Ring. Wie die Eremophilane von den Selinanen (Abb. 1 und 7), so unter-

Ebenso wie die Eremophilane aus den Selinanen entstehen, so werden aus den Maalianen durch eine 1,2-Methyl-Verschiebung die Aristolane gebildet^[20, 143]. Ihre Biogenese wird auch ausgehend von den entsprechenden Selinanen durch Ringschluß zum Cyclopropenring und 1,2-Methyl-Verschiebung diskutiert^[137]. Neben 1(10)-Aristolen (146) (\equiv Calaren, β -Gurjunen)^[165] und 9-Aristolen, die immer im Gemisch vorgefunden wurden^[143, 159, 160, 162, 166], konnten später weitere Aristolan-Sesquiterpene isoliert werden^[160, 161, 167, 168], darunter das Keton (147)^[168], dessen Struktur kürzlich auch dem vermeintlichen Selinan Nardostachon zugeordnet wurde^[169]. In struktureller und wahrscheinlich auch biogenetischer Beziehung zu den Aristolanen steht das 1,2-Dioxolan-Derivat Nardosinon (148) aus der Valerianacee *Nardostachys chinensis*^[170]. Das α -Ferulen (145) und andere enantiomere Aristolane wurden ebenfalls in der Natur aufgefunden^[164, 171].

Von den tricyclischen Aromadendranen sind Verbindungen mit *trans*-Verknüpfung, z. B. Spathulenol (143), und mit *cis*-Verknüpfung, z. B. Alloaromadendren (144), bekannt^[172]. Die Annahme der biogenetischen Bildung dieser Sesquiterpene über das Bicyclogermacren (13) wird durch die protonenkatalysierte Cyclisierung dieses Kohlenwasserstoffs zum Aromadendran Ledren gestützt^[158].

Eingegangen am 17. Oktober 1972, ergänzt am 12. April 1973 [A 956]

[1] W. Kahler, Arch. Pharm. 34, 318 (1830); 35, 216 (1830); referiert in Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie 17, 499 (1933).

[2] T. H. B. McMurry u. D. F. Rane, J. Chem. Soc. C 1971, 1389, 3851.

[3] F. Šorm u. L. Dolejš: Guaianolides and Germacranolides. Herman, Paris 1965.

[4] F. Šorm, Pure Appl. Chem. 21, 263 (1970).

[5] J. Romo, Pure Appl. Chem. 21, 123 (1970).

[6] J. Romo u. A. Romo de Vivar, Fortsch. Chem. Org. Naturst. 25, 90 (1967).

[7] W. Herz: Recent Advances in Phytochemistry. North-Holland, Amsterdam 1968, Bd. 1, S. 229.

[8] V. Herout, Planta Med. 14, Suppl. 97 (1966).

[9] M. Okigawa u. N. Kawano, Tetrahedron Lett. 1971, 75.

[10] K. Nakanishi, K. Habaguchi, Y. Nakadaira, M. C. Woods, M. Maruyama, R. T. Major, M. Alaudin, A. R. Patel, K. Weinges u. W. Bähr, J. Amer. Chem. Soc. 93, 3544 (1971).

- [11] J. S. Roberts in A. A. Newman: Chemistry of Terpenes and Terpenoids. Academic Press, London 1972.
- [12] J. A. Marshall u. P. C. Johnson, J. Amer. Chem. Soc. 89, 2750 (1967).
- [13] V. Herout in T. W. Goodwin: Aspects of Terpenoid Chemistry and Biochemistry, Academic Press, London 1971, S. 53.
- [14] Literaturübersicht: G. Rücker, Dtsch. Apoth. Ztg. 112, 263 (1972).
- [15] S. M. Kupchan, Pure Appl. Chem. 21, 227 (1970).
- [16] F. Šorm, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 19, 1 (1961); T. Nozoe u. S. Ito, ibid. 19, 32 (1961); G. Ourisson, S. Munavalli u. C. Ehret: Data Relative to Sesquiterpenoids. Pergamon Press, Oxford 1966; W. Cocker, Bull. Nat. Inst. Sci. India 37, 5 (1968); W. Templeton: An Introduction to the Chemistry of Terpenoids and Steroids. Butterworths, London 1969; R. Bryant in: Rodd's Chemistry of Carbon Compounds. Elsevier, Amsterdam 1969, Vol. II, Part C, S. 256; Annu. Rep. Progr. Chem. 62 (1965); 63 (1966); B 64 (1967); B 65 (1968); B 66 (1969); B 67 (1970).
- [17] V. Herout u. F. Šorm in J. B. Harborne u. T. Swain: Perspectives in Phytochemistry. Academic Press, London 1969, S. 138.
- [18] T. K. Devon u. A. I. Scott: Handbook of Naturally Occurring Compounds. Bd. II, Academic Press, London 1972.
- [19] K. Takeda, Pure Appl. Chem. 21, 181 (1970).
- [20] W. Parker, J. S. Roberts u. R. Ramage, Quart. Rev. Chem. Soc. 21, 331 (1967).
- [21] M. Kerschbaum, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 46, 1732 (1913).
- [22] J. W. K. Burrell, R. F. Garwood, L. M. Jackman, E. Oskay u. B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc. C 1966, 2144.
- [23] A. Pfiffner in T. W. Goodwin: Aspects of Terpenoid Chemistry and Biochemistry. Academic Press, London 1971, S. 95.
- [24] Zur E, Z-Nomenklatur siehe J. E. Blackwood, C. L. Gladys, K. L. Loening, A. E. Petrarca u. J. E. Rush, J. Amer. Chem. Soc. 90, 509 (1968); J. E. Blackwood, C. L. Gladys, A. E. Petrarca, W. H. Powell u. J. E. Rush, J. Chem. Doc. 8, 30 (1968).
- [25] E. F. L. J. Anet, Aust. J. Chem. 23, 2101 (1970).
- [26] R. Teranishi, A. F. Thomas, P. Schudel u. G. Büchi, Chem. Commun. 1968, 928.
- [27] A. F. Thomas u. G. Pitton, Helv. Chim. Acta 54, 1890 (1971).
- [28] R. A. Massy-Westropp, G. D. Reynolds u. T. M. Spotswood, Tetrahedron Lett. 1966, 1939.
- [29] D. T. C. Yang, B. J. Wilson u. T. M. Harries, Phytochemistry 10, 1653 (1971).
- [30] H. Bornowski, Tetrahedron 27, 4101 (1971).
- [31] E. E. van Tamelen u. R. M. Coates, Chem. Commun. 1966, 413.
- [32] L. Caglioti, H. Naef, D. Arigoni u. O. Jeger, Helv. Chim. Acta 42, 2557 (1959).
- [33] S. W. Pelletier u. S. Prabhakar, J. Amer. Chem. Soc. 90, 5318 (1968).
- [34] L. Canonica, A. Corbella, P. Gariboldi, G. Jommi, J. Křepinsky, G. Ferrari u. C. Casagrande, Tetrahedron 25, 3895, 3903 (1969).
- [35] B. V. Millborrow in T. W. Goodwin: Aspects of Terpenoid Chemistry and Biochemistry. Academic Press, London 1971.
- [36] J. McMillan u. R. J. Pryce, Tetrahedron 25, 5893 (1969).
- [37] B. A. Pawson, H. C. Cheung, S. Gurbaxani u. G. Saucy, J. Amer. Chem. Soc. 92, 336 (1970).
- [38] J. J. Plattner u. H. Rapoport, J. Amer. Chem. Soc. 93, 1758 (1971).
- [39] T. W. Gibson u. W. F. Erman, J. Amer. Chem. Soc. 91, 4771 (1969).
- [40] E. J. Corey, R. Hartmann u. P. Vatakencherry, J. Amer. Chem. Soc. 84, 2611 (1961).
- [41] R. G. Lewis, D. H. Gustafson u. W. F. Erman, Tetrahedron Lett. 1967, 401.
- [42] H. Hikino, N. Suzuki u. T. Takemoto, Chem. Pharm. Bull. 19, 87 (1971).
- [43] B. Tomita u. Y. Hirose, Tetrahedron Lett. 1970, 143.
- [44] J. Vrkoč, J. Jonaš, V. Herout u. F. Šorm, Collect. Czech. Chem. Commun. 29, 539 (1964).
- [45] S. P. Acharya u. H. C. Brown, J. Org. Chem. 35, 196 (1970).
- [46] H. Erdtman u. T. Norin, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 24, 206 (1966).
- [47] P. Yates, G. F. Field u. P. M. Burke, Tetrahedron 26, 3135, 3159 (1970).
- [48] A. Tanaka, H. Uda u. A. Yoshikoshi, Chem. Commun. 1968, 56.
- [49] T. Kato, S. Kanno u. Y. Kitahara, Tetrahedron 26, 4287 (1970).
- [50] K. Mori, M. Ohki, A. Kobayashi u. M. Matsui, Tetrahedron 26, 2815 (1970).
- [51] W. G. Dauben u. E. J. Aoyagi, Tetrahedron 26, 1249 (1970).
- [52] J. J. Sim, W. Fenical, R. M. Wing u. P. Radlick, J. Amer. Chem. Soc. 93, 3774 (1971).
- [53] P. J. Scheuer, Naturwissenschaften 58, 549 (1971).
- [54] R. Schumacher, J. Gutzwiller u. Ch. Tamm, Helv. Chim. Acta 54, 2080 (1971).
- [55] R. Vlahov, M. Holub u. V. Herout, Collect. Czech. Chem. Commun. 32, 808, 822 (1967).
- [56] A. Zabza, M. Romanuk u. V. Herout, Collect. Czech. Chem. Commun. 31, 2025, 3373 (1966).
- [57] S. Yamamura, M. Iguchi, A. Nishiyama, M. Niwa, H. Koyama u. Y. Hirata, Tetrahedron 27, 5419 (1971).
- [58] K. Nishimura, N. Shinoda u. Y. Hirose, Tetrahedron Lett. 1969, 3097.
- [59] N. N. Gerber, Phytochemistry 10, 185 (1971).
- [60] K. Takeda, H. Minato u. M. Ishikawa, Tetrahedron Suppl. 7, 219 (1966).
- [61] M. Ando, S. Ibe, S. Kagabu, T. Nakagawa, T. Asao u. K. Takase, Chem. Commun. 1970, 1538.
- [62] Y. Ohta u. Y. Hirose, Tetrahedron Lett. 1969, 1601.
- [63] C. H. Heathcock u. R. A. Badger, Chem. Commun. 1968, 1510; Tetrahedron 27, 1239 (1971).
- [64] E. Piers, R. W. Britton u. W. de Waal, Can. J. Chem. 49, 12 (1971).
- [65] D. C. Aldridge u. W. B. Turner, J. Chem. Soc. C 1970, 686.
- [66] P. de Mayo u. R. E. Williams, J. Amer. Chem. Soc. C 87, 3275 (1965).
- [67] J. E. McMurry, J. Org. Chem. 36, 2826 (1971).
- [68] L. A. Smedman, E. Zavarin u. R. Teranishi, Phytochemistry 8, 1457 (1969).
- [69] M. Kolbe-Haugwitz u. L. Westfelt, Acta Chem. Scand. 24, 1623 (1970).
- [70] A. Homma, M. Kato, M. D. Wu u. A. Yoshikoshi, Tetrahedron Lett. 1970, 231.
- [71] L. A. Porter, Chem. Rev. 67, 441 (1967).
- [72] A. T. McPhail u. G. A. Sim, J. Chem. Soc. B 1966, 112.
- [73] S. Sasaki, Y. Itagaki, H. Moriyama, K. Nakanishi, E. Watanabe u. T. Aoyama, Tetrahedron Lett. 1966, 623.
- [74] J. M. Greenwood, M. D. Solomon, J. K. Sutherland u. A. Torre, J. Chem. Soc. C 1968, 3004.
- [75] A. S. Gupta u. S. Dev, Tetrahedron 27, 635 (1971).
- [76] E. J. Corey, R. B. Mitra u. H. Uda, J. Amer. Chem. Soc. 86, 485 (1964).
- [77] T. F. W. McKillop, J. Martin, W. Parker, J. S. Roberts u. J. R. Stevenson, J. Chem. Soc. C 1971, 3375.
- [78] G. Delle Monache, J. L. D'Albuquerque, F. Delle Monache, G. B. Marini Bettolo u. G. M. Nano, Tetrahedron Lett. 1971, 659.
- [79] K. W. Gemmell, W. Parker, J. S. Roberts, J. M. Robertson u. G. A. Sim, J. Chem. Soc. B 1970, 947.
- [80] M. A. McKervey u. J. R. Wright, Chem. Commun. 1970, 117.
- [81] A. Nickon, T. Iwadare, F. J. McGuire, J. R. Mahajan, S. A. Narang u. B. Umezawa, J. Amer. Chem. Soc. 92, 1688 (1970).
- [82] T. Matsumoto, H. Shirahama, A. Ichihara, H. Shin, S. Kagawa, F. Sakan u. K. Miyano, Tetrahedron Lett. 1971, 2049.
- [83] P. D. Cradwick u. G. A. Sim, Chem. Commun. 1971, 431.
- [84] F. W. Comer, F. McCapra, I. H. Qureshi u. A. I. Scott, Tetrahedron 23, 4761 (1967).
- [85] S. C. Bisarya u. S. Dev, Tetrahedron Lett. 1964, 3761.
- [86] S. Dev et al., Tetrahedron 24, 3809, 3829, 3841, 3853, 3861, 3869, 4099 (1968).
- [87] G. Ourisson, Proc. Chem. Soc. (London) 1964, 274.
- [88] S. Dev et al., Tetrahedron 26, 621, 631, 641, 649, 657, 663 (1970).
- [89] L. Stéhelin, J. Lhomme u. G. Ourisson, J. Amer. Chem. Soc. 93, 1650 (1971).
- [90] L. K. Lala, J. Org. Chem. 36, 2560 (1971).
- [91] H. Erdtman u. L. Westfeld, Acta Chem. Scand. 17, 2351 (1963).
- [92] K. Morikawa, Y. Hirose u. S. Nozoe, Tetrahedron Lett. 1971, 1131.
- [93] E. J. Gabe, S. Neidle, D. Rogers u. C. E. Nordman, Chem. Commun. 1971, 559.
- [94] R. W. Doskotch, F. S. El-Feraly u. C. D. Hufford, Can. J. Chem. 49, 2103 (1971).
- [95] H. Tada, H. Minato u. K. Takeda, J. Chem. Soc. C 1971, 1070.
- [96] S. M. Kupchan et al., J. Org. Chem. 34, 3867, 3876, 3903, 3908 (1969); J. Amer. Chem. Soc. 93, 4914, 4916 (1971).
- [97] I. Ognjanov, D. Ivanov, V. Herout, M. Horák, J. Pliva u. F. Šorm, Collect. Czech. Chem. Commun. 23, 2033 (1958).

- [98] H. Hikino, C. Konno, T. Nagashima, T. Kohama u. T. Takemoto, *Tetrahedron Lett.* 1971, 337.
- [99] K. Takeda, I. Horibe u. H. Minato, *Chem. Commun.* 1971, 88, 308.
- [100] N. Trong Anh: Die Woodward-Hoffmann-Regeln und ihre Anwendung. Verlag Chemie, Weinheim 1972.
- [101] F. H. Allen u. D. Rogers, *J. Chem. Soc. B* 1971, 257.
- [102] F. Šorm, M. Suchý, M. Holub, A. Líněk, I. Hádinec u. C. Novák, *Tetrahedron Lett.* 1970, 1893.
- [103] H. Hikino, K. Tori, I. Horibe u. K. Kuriyama, *Tetrahedron Lett.* 1971, 4355; *J. Chem. Soc. C* 1971, 688.
- [104] R. V. H. Jones u. M. D. Sutherland, *Chem. Commun.* 1968, 1060, 1229.
- [105] S. Yamamura et al., *Tetrahedron* 27, 5419, 5987 (1971).
- [106] M. Iguchi, M. Niwa u. S. Yamamura, *Chem. Commun.* 1971, 974.
- [107] K. Yoshihara, Y. Ohta, T. Sakai u. Y. Hirose, *Tetrahedron Lett.* 1969, 2263.
- [108] S. K. Talapatra, A. Patra u. B. Talapatra, *Chem. Commun.* 1970, 1534.
- [109] J. A. Marshall u. W. F. Huffmann, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 6358 (1970).
- [110] T. C. Jain u. J. E. McCloskey, *Tetrahedron Lett.* 1971, 1415.
- [111] E. J. Corey u. A. G. Hortmann, *J. Amer. Chem. Soc.* 87, 5736 (1965).
- [112] C. Gunter u. B. Keller-Wojtkiewicz, *Helv. Chim. Acta* 54, 183 (1971).
- [113] T. W. Sam u. J. K. Sutherland, *Chem. Commun.* 1971, 970.
- [114] T. A. Geissman, *Phytochemistry* 9, 2377 (1970).
- [115] M. Holub, Z. Samek, V. Herout u. F. Šorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 32, 591 (1967).
- [116] M. Holub, J. Tax, P. Sedmera u. F. Šorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 35, 3597 (1970).
- [117] C. H. Heathcock u. R. Ratcliffe, *J. Amer. Chem. Soc.* 93, 1746 (1971).
- [118] M. V. Kadival, M. S. R. Nair u. S. C. Bhattacharyya, *Tetrahedron* 23, 1241 (1967).
- [119] S. M. Kupchan, J. C. Hemingway, J. M. Cassidy, J. R. Knox, A. T. McPhail u. G. A. Sim, *J. Amer. Chem. Soc.* 89, 465 (1967).
- [120] K. Vokáč, Z. Samek, V. Herout u. F. Šorm, *Tetrahedron Lett.* 1968, 3855.
- [121] J. Romo, A. R. de Vivar u. P. J. Nathan, *Tetrahedron* 23, 29 (1967).
- [122] W. Herz, W. A. Rohde, K. Rabindran, P. Jayaraman u. N. Viswanathan, *J. Amer. Chem. Soc.* 84, 3857 (1962).
- [123] R. W. Doskotch u. C. D. Hufford, *J. Org. Chem.* 35, 486 (1970).
- [124] T. G. Waddell u. T. A. Geissman, *Tetrahedron Lett.* 1969, 515.
- [125] W. Herz, K. Aota, M. Holub u. Z. Samek, *J. Org. Chem.* 35, 2611 (1970).
- [126] H. Minato u. I. Horibe, *J. Chem. Soc. C* 1968, 2131; 1965, 7009.
- [127] J. Romo u. L. Rodríguez-Hahn, *Phytochemistry* 9, 1611 (1970).
- [128] A. J. Birch, D. J. Collins, A. R. Penfold u. J. P. Turnbull, *J. Chem. Soc.* 1962, 792.
- [129] B. Trivedi, O. Motl, V. Herout u. F. Šorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 29, 1675 (1964).
- [130] W. F. Erman u. L. C. Stone, *J. Amer. Chem. Soc.* 93, 2821 (1971).
- [131] G. Büchi, W. D. McLeod jr. u. J. O. Padilla, *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 4438 (1964).
- [132] S. Danishefsky u. D. Dumas, *Chem. Commun.* 1968, 1287.
- [133] V. Benešová, P. Sedmera, V. Herout u. F. Šorm, *Tetrahedron Lett.* 1971, 2679.
- [134] A. G. Hartmann, *Tetrahedron Lett.* 1968, 5785.
- [135] M. Ando, K. Nanaumi, T. Nakagawa, T. Asao u. K. Takase, *Tetrahedron Lett.* 1970, 3891.
- [136] H. Shimanouchi u. Y. Sasada, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 42, 334 (1969).
- [137] D. F. McSweeney, R. Ramage u. A. Sattar, *Tetrahedron Lett.* 1970, 557.
- [138] J. W. Huffmann u. M. L. Mole, *Tetrahedron Lett.* 1971, 501.
- [139] H. Yoshioka, T. J. Mabry u. A. Higo, *J. Org. Chem.* 34, 3697 (1969).
- [140] S. M. Dixit, A. S. Rao u. S. K. Paknikar, *Chem. Ind. (London)* 1967, 1256.
- [141] G. L. Chetty, V. B. Zalkow u. L. H. Zalkow, *Tetrahedron Lett.* 1968, 3223.
- [142] H. Sulser, J. R. Scherer u. K. L. Stevens, *J. Org. Chem.* 36, 2422 (1971).
- [143] E. Klein u. W. Rojahn, *Tetrahedron Lett.* 1970, 279.
- [144] H. C. Barrett u. G. Büchi, *J. Amer. Chem. Soc.* 89, 5665 (1968).
- [145] H. Minato u. T. Nagasaki, *Chem. Commun.* 1965, 377.
- [146] H. Ishii, M. Nakamura, T. Tozjo u. K. Takeda, *Phytochemistry* 9, 2189 (1970).
- [147] H. Yoshioka, T. J. Mabry, N. Dennis u. W. Herz, *J. Org. Chem.* 35, 627 (1970).
- [148] H. Hikino, T. Kohama u. T. Takemoto, *Tetrahedron* 25, 1037 (1969).
- [149] P. N. Rao, *J. Org. Chem.* 36, 2426 (1971).
- [150] N. H. Anderson, M. S. Falcone u. D. D. Syrdal, *Tetrahedron Lett.* 1970, 1759, 2277.
- [151] J. A. Marshall u. S. F. Brady, *J. Org. Chem.* 35, 4068 (1970).
- [152] K. R. Varma, M. L. Maheshwari u. S. C. Bhattacharyya, *Tetrahedron Lett.* 21, 115 (1965).
- [153] N. H. Andersen u. M. S. Falcone, *Chem. Ind. (London)* 1971, 62.
- [154] L. H. Zalkow, F. X. Markley u. C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* 82, 6354 (1960).
- [155] N. H. Andersen, *Phytochemistry* 9, 145 (1970).
- [156] W. D. McLeod jr., *Tetrahedron Lett.* 1965, 4779.
- [157] D. J. Dunham u. R. G. Lawton, *J. Amer. Chem. Soc.* 93, 2075 (1971).
- [158] R. B. Kelly, J. Zamecnik u. B. A. Beckett, *Chem. Commun.* 1971, 479.
- [159] J. Vrkoč, J. Křepinský, V. Herout u. F. Šorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 29, 795 (1964).
- [160] G. Büchi, F. Greuter u. T. Tokoroyama, *Tetrahedron Lett.* 1962, 827.
- [161] S. D. Sastry, M. L. Maheshwari, K. K. Chakravarti u. S. C. Bhattacharyya, *Perfum. Essent. Oil Rec.* 58, 184 (1967).
- [162] G. Rücker u. U. Kretzschmar, *Planta Med.* 21, 1 (1972).
- [163] Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta* 46, 2139 (1963).
- [164] A. J. Weinheimer, P. H. Washecheck, D. van der Helm u. M. B. Hossain, *Chem. Commun.* 1968, 1070.
- [165] R. M. Coates u. J. E. Shaw, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 5657 (1970).
- [166] P. Pesnelle u. G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1963, 912.
- [167] C. Berger, M. Franck-Neumann u. G. Ourisson, *Tetrahedron Lett.* 1968, 3451.
- [168] G. Rücker u. U. Kretzschmar, *Liebigs Ann. Chem.* 748, 211, 214 (1971).
- [169] P. P. Pai, K. K. Chakravarti u. S. K. Paknikar, *Indian J. Chem.* 9, 729 (1971).
- [170] G. Rücker, *Chem. Ber.* 102, 2691, 2697, 2707 (1969).
- [171] S. Carboni, A. Da Settimo, V. Malaguzzi, A. Marsili u. P. L. Pacini, *Tetrahedron Lett.* 1965, 3017.
- [172] G. Büchi, W. Hofheinz u. J. V. Paukstelis, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 6473 (1969).
- [173] J. A. Marshall, *Synthesis* 1972, 517.