

Moose, eine Quelle biologisch aktiver Naturstoffe?

Von Hans Dietmar Zinsmeister*, Hans Becker und Theophil Eicher

Die in chemischer Hinsicht lange vernachlässigte Pflanzenabteilung der Moose (Bryophyta) erweist sich geradezu als Fundgrube für neue Naturstoffe einschließlich solcher mit neuartigen Strukturtypen. Zahlreiche dieser Stoffe zeigen recht beachtliche biologische Aktivitäten. Die Problematik derartiger Untersuchungen besteht in den häufig zu geringen Mengen an Pflanzenmaterial und den damit zusammenhängenden niedrigen Stoffausbeuten. Diese sind in der Regel für ein „Screening“ auf biologische Wirksamkeit solcher Inhaltsstoffe nicht ausreichend. Zur Überwindung dieser Schwierigkeit werden die in-vitro-Kultur und die gezielte chemische Synthese im präparativen Maßstab herangezogen.

1. Einleitung

Zahlreiche bioaktive Substanzen aus Bakterien, Pilzen, Flechten und Pflanzen sind für den Menschen von unschätzbarem Wert und werden beispielsweise in der Medizin intensiv genutzt. So enthält ein großer Anteil der am deutschen Markt befindlichen Arzneimittel genuine oder abgewandelte Naturstoffe^[1]. Für die pflanzlichen Inhaltsstoffe impliziert man stillschweigend ihre fast ausschließliche Herkunft aus Höheren Pflanzen, ohne nachzufragen, ob auch Niedere Pflanzen, etwa die Moose, als Quelle bioaktiver Naturstoffe in Frage kämen. Liest man das Vorwort eines 1985 erschienenen Lehrbuches der Pharmazie^[2], in dem es heißt: „Nur wenige Beispiele der belebten Natur bleiben von der Gewinnung von Arzneistoffen und anderen Produkten mit pharmazeutischem Bezug ausgeschlossen, z. B. die Moose“, so scheint diese Frage bereits klar beantwortet. Bei näherer Beschäftigung mit dieser Pflanzengruppe wird deutlich, daß in Zukunft diese Aussage zumindest zu relativieren ist.

Zunächst soll aber die Pflanzengruppe der Moose einer kurzen Betrachtung unterzogen werden. Die Moose (Bryophyta) sind eine eigene Abteilung des Pflanzenreiches mit rund 20 000 überwiegend landbewohnenden Arten. Das entspricht einem Anteil von etwa fünf Prozent der auf 400 000 Arten geschätzten Pflanzen der Welt. Hinsichtlich ihrer morphologischen Organisationsstufe nehmen sie eine Mittelstellung zwischen den Lagerpflanzen (Thallophyta) und den Sproßpflanzen (Kormophyta) ein. Aus taxonomischer Sicht werden sie in drei Klassen eingeteilt^[3b, 4]:

- Hornmose (Anthocerotae)
- Lebermose (Hepaticae)
- Laubmose (Musci oder Bryatae)

Während die Hornmose durchweg einfache thallöse Formen ausbilden, gibt es Lebermose mit am Boden kriechendem, ebenfalls thallösem Vegetationskörper und solche, die ein niederliegendes oder aufrecht wachsendes Stämmchen mit einfachen Blättchen ohne Mittelrippe tragen. Die Laubmose sind fast ausnahmslos in Stämmchen und Blättchen

gegliedert und weisen oft eine bemerkenswerte morphologische Differenzierung auf.

Die Moose^[5] sind niederwüchsig, können aber durch Ausbildung ausgedehnter grüner „Teppiche“, wie sie uns in Mooren und Wäldern begegnen, trotzdem eine gewisse Aufälligkeit erreichen. Das größte Laubmoos findet man in der Gattung *Dawsonia* mit einer Höhe bis zu 70 Zentimetern, das kleinste hingegen in der Gattung *Ephemerum*, das manchmal nicht ganz einen halben Millimeter hoch ist.

Im Entwicklungscyclus eines Mooses erfolgt ein sogenannter Generationswechsel. Die eigentliche Moospflanze, wie wir ihr in der Natur begegnen, ist der haploide Gametophyt, der männliche und weibliche Geschlechtszellen hervorbringt. Diese verschmelzen miteinander zur Zygote, die sich zum Sporophyten, der zweiten Generation, entwickelt. Dieser ist jedoch kein Individuum im eigentlichen Sinne, sondern bleibt zeitlebens mit dem Gametophyten verbunden und wird durch die häufig gut sichtbare Sporenkapsel repräsentiert. Darin entwickeln sich durch Reduktionsteilung (Meiose) haploide Sporen. Sie keimen zu grünen thallösen Protomeren (Vorkeimen) aus, an denen sich „Knospen“ bilden, welche zu einer neuen haploiden Moospflanze heranwachsen.

Erdgeschichtlich betrachtet haben wir mit den Moosen eine Pflanzengruppe recht hohen Alters vor uns. Fossile Moose weisen bis in das Oberdevon vor etwa 300 Millionen Jahren zurück. Im Gegensatz hierzu ist das Auftreten bedecktsamiger Blütenpflanzen nur bis zur Kreidezeit vor etwa 100 Millionen Jahren zurückzuverfolgen.

Moose wachsen überwiegend an relativ schattigen und feuchten Standorten, wenngleich es unter ihnen ausgesprochene „Lebenskünstler“ hinsichtlich ihrer Austrocknungsfähigkeit gibt. Solche Moose bezeichnet man als xerophytisch (xeros = trocken; phytēin = wachsen). Sie können extrem lange im lufttrockenen Zustand überleben. Das Laubmoos *Anoectangium compactum* konnte nach 19 Jahren (!) Aufenthalt in einem Herbarium wieder zum Leben erweckt werden. Auch im Hinblick auf Temperaturextreme sind einige Moose rekordverdächtig. So sind beispielsweise manche Arten in Hochgebirgen noch an Standorten anzutreffen, wo Bodentemperaturen von 70 °C gemessen wurden. Was ihr Lichtbedürfnis anbelangt, unterbieten sie die Blütenpflanzen deutlich. Deren Verbreitungsgrenze liegt bei ungefähr zwei Prozent des vollen Tageslichtes, Moose hingegen tolerieren bis zu 0.1 Prozent und können dadurch tief in Höhlen eindringen.

Mit Ausnahmen des Meeres und extremer Wüstenstandorte sind die Moose ubiquitär verbreitet. Ihre größte Arten-

[*] Prof. Dr. H. D. Zinsmeister
Fachrichtung 13.1 Botanik der Universität
W-6600 Saarbrücken 11

Prof. Dr. H. Becker
Fachrichtung 12.3 Pharmakognosie der Universität
W-6600 Saarbrücken 11

Prof. Dr. T. Eicher
Fachrichtung 11.2 Organische Chemie der Universität
W-6600 Saarbrücken 11



Abb. 1. Epiphytische Laub- und Lebermoose im tropischen Bergwald bei Quioto, Ecuador (2800 m). Links: *Macromitrium guatemalense*, rechts (hängend): *Frullania brasiliense*. Photographie: Prof. Dr. R. Mues.

zahl erreichen sie jedoch in den tropischen Berg- und Nebelwäldern (Abb. 1). Dort bevorzugen sie die epiphytische Lebensweise, das heißt, sie wachsen auf anderen Pflanzen, z. B. Bäumen, und bedecken deren Stämme und Zweige mit einem dichten Filz oder hängen meterlang von diesen herab; sogar Blätter können von Moosen bewachsen sein. In solchen Biotopen wurden Biomassen von bis zu 100 g Trockengewicht pro Quadratmeter bestimmt. Dabei kommt den

Moosen ihre Fähigkeit, Wasser und Nährstoffe mit dem gesamten Vegetationskörper aufzunehmen und beträchtliche Wassermengen speichern zu können, sehr zugute. Manche Lebermoose haben dazu Teile ihrer Blättchen als Wassersäcke umgestaltet, andere wie etwa die moorbildenden Torfmoose besitzen besondere Wasserspeicherzellen. Messungen an verschiedenen Moosen ergaben eine Wasserspeicherkapazität von bis zum Achtfachen ihres Trockengewichtes. Darauf beruht vor allem ihre wichtige regulative Wirkung im natürlichen Wasserhaushalt.

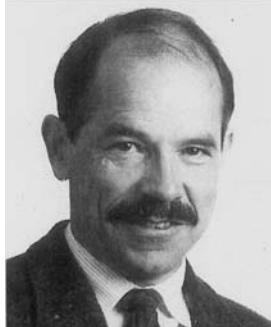
2. Inhaltsstoffe der Moose

2.1. Allgemeines

Die chemische Analyse der Moose wurde lange Zeit vernachlässigt. Wenn auch die Anfänge weit in das vorige Jahrhundert zurückreichen^[6, 7], so begannen sich erst in den beiden letzten Jahrzehnten Biologen, Chemiker und Pharmazeuten für die Chemie dieser Pflanzengruppe ernsthaft zu interessieren. Die Hauptursachen dieser jahrzehntelangen Vernachlässigung sind wohl in der schwierigen Beschaffung und mühevollen Aufarbeitung größerer Mengen Moosmaterials für die Isolierung von Reinsubstanzen zu suchen. Es ist unerlässlich, die oft nur wenige Zentimeter großen Moos-



Hans Dietmar Zinsmeister, geboren 1935 in München, studierte 1954–1959 an der dortigen Ludwig-Maximilians-Universität Biologie und promovierte bei L. Brauner. Nach Assistententätigkeit am Botanischen Institut der Universität München und einem einjährigen Forschungsaufenthalt als NATO-Stipendiat bei L. J. Audus, London, habilitierte er sich 1965 für das Fach Botanik. Bis 1968 war er zusätzlich als Gastdozent an der Maryland University, Munich Campus, tätig. Seit 1972 ist er Professor für Botanik an der Universität des Saarlandes und seit 1982 auch Leiter des Botanischen Gartens. Seine Forschungsschwerpunkte sind Phytochemie von Bryophyten und die Cyanogenese bei Nahrungspflanzen, einschließlich physiologischer und chemotaxonomischer Aspekte.



Hans Becker, geboren 1940 in Neustadt an der Weinstraße, studierte 1961–1964 Pharmazie an der Universität Mainz und promovierte 1970 am Botanischen Institut in Karlsruhe bei E. Sprecher mit einer vergleichenden Arbeit über den Sekundärstoffwechsel von Pflanzen und Calluskulturen. 1973 habilitierte er sich dort für das Fach „Pharmazeutische Biologie“. Im gleichen Jahr folgte er einem Ruf an das Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Heidelberg. Seit 1987 hat er eine Professur in der Fachrichtung „Pharmakognosie und Analytische Phytochemie“ an der Universität des Saarlandes. Sein Forschungsschwerpunkt ist der Sekundärstoffwechsel in Calluskulturen und Moosen. Neben der Forschung verfasste er mit Coautoren mehrere Bücher.

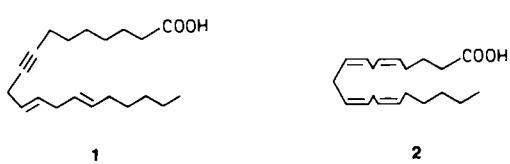


Theophil Eicher, geboren 1932 in Heidelberg, studierte 1952–1957 Chemie an der Universität Heidelberg und promovierte 1960 bei G. Wittig. Nach einem Postdoc-Aufenthalt an der Columbia University, New York, bei R. Breslow und nachfolgender Assistententätigkeit in Heidelberg und Würzburg habilitierte er sich 1967 an der Universität Würzburg. Er wurde 1974 an das Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg, 1976 an den Fachbereich Chemie der Universität Dortmund berufen und ist seit 1982 Professor für Organische Chemie an der Universität des Saarlandes. Seine Forschungsaktivitäten umfassen Untersuchungen zur Synthesechemie von Cyclopropenonen und Triafulvenen sowie die Naturstoffsynthese. Er ist Coautor mehrerer Bücher und erhielt 1982 (zusammen mit L.-F. Tietze) den Literaturpreis des Fonds der Chemischen Industrie.

pflanzchen sorgfältig zu reinigen, um sicher zu sein, daß keine Artgemische vorliegen oder Teile Höherer Pflanzen in den Moospolstern mitextrahiert werden. Dies ist oft nur unter Zuhilfenahme eines Stereomikroskops möglich.

Begünstigt durch die zunehmend verfeinerten Analysetechniken, die es heute erlauben, auch mit wenigen Milligramm Substanz die Struktur von Naturstoffen zu charakterisieren, nahm die chemische Untersuchung von Moosinhaltsstoffen, insbesondere von Sekundärmetaboliten, in den beiden letzten Jahrzehnten einen unerwarteten Aufschwung^[18]. Trotz alledem wurden aber bis heute erst höchstens fünf Prozent der bekannten Arten auf Inhaltsstoffe untersucht. Die bisherigen Ergebnisse legen ein erstaunliches Potential an neuen und seltenen Naturstoffen, einschließlich solcher mit neuartigen Strukturtypen, offen. Die Klasse der Lebermoose ist von allen Moosklassen sicherlich am besten bearbeitet.

Hinsichtlich der fundamentalen Verbindungsklassen wie der Mineralstoffe, der Kohlenhydrate, Proteine, Nucleinsäuren und Lipide sowie der am Grundstoffwechsel beteiligten organischen Säuren bestehen zwar viele Gemeinsamkeiten mit anderen, insbesondere Höheren Pflanzen, es lassen sich aber auch deutliche Unterschiede feststellen. So sind bei Moosen mehrfach ungesättigte C₂₀- und C₂₂-Fettsäuren verbreitet, die zwar bei Algen und Farnpflanzen vorkommen, den Samenpflanzen aber fehlen^[9, 10b]. Aus Leber- und Laubmoosen konnten außerdem Fettsäuren mit einer Dreibindung (z. B. Icosa-11,14-dien-8-insäure 1) isoliert werden^[11–13]. Die teilweise hohen Gehalte mancher Moosarten an Arachidonsäure 2 sind ebenfalls erwähnenswert. So wird



für Zellkulturen des Laubmooses *Leptobryum pyriforme* von einem Arachidonsäureanteil an der Gesamt-Lipidfraktion von 20% berichtet^[14]. Interessant ist auch die Mitteilung über diverse Prostaglandin-ähnliche Verbindungen aus einigen Laubmoosarten^[15].

In jüngerer und jüngster Zeit wurde eine Fülle von Sekundärmetaboliten aus Moosen isoliert. Die Ergebnisse sind in mehreren Übersichtsartikeln zusammengefaßt^[9, 16, 17]. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die bisher in Moosen aufgefundenen Klassen von Sekundärmetaboliten, wobei zwischen Leber-, Laub- und Hornmoosen deutliche Unterschiede feststellbar sind. Nach unserem derzeitigen Wissenstand überwiegen bei Moosen allgemein phenolische und isoprenoide Inhaltsstoffe. Auffallend ist, daß stickstoffhaltige Sekundärmetabolite bisher nur vereinzelt gefunden wurden. So wurden zwei prenylierte Indolderivate aus *Riccardia*-Arten (Lebermoose) isoliert^[18], nämlich die 6- und 7-(3-Methyl-2-but-enyl)indole 3 bzw. 4.

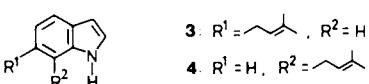


Tabelle 1. Wichtige Sekundärmetabolite der Leber-, Laub- und Hornmoose.

Substanzklasse	Lebermoose	Laubmoose	Hornmoose
<i>Terpene</i>			
Monoterpe	+	+	
Sesquiterpene	+		+
Diterpene	+	+	+
Triterpene	+	+	
Tetraterpene	+	+	+
<i>Steroide</i>	+	+	+
Prenylinone	+	+	
<i>Phenole</i>			
Benzosäurederivate	+	+	
Zimtsäurederivate	+	+	+
Bibenzyliderivate	+		
Bis(bibenzyl)-Derivate	+		
Phenoether	+		
Alkylphenole	+		
Flavonoide	+		+
Acylflavonoide	+		+
Isoflavonoide			+
Biflavonoide			+
Flavon-/Isoflavon-Dimere			+
Chalconederivate	+		
Auron	+		+
Sphagnorubine			+
Lignane			+
<i>Alkalioide</i>	+		
Cyanglycoside			+
<i>Tetrapyrrole</i>	+		+
<i>S-Acrylate</i>	+		
<i>Azulene</i>	+		
<i>Naphthalinderivate</i>	+		
<i>Phenanthrenderivate</i>	+		
<i>Cyclophane</i>			+
Vitamine	+		+

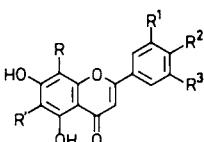
Auch die bei Höheren Pflanzen zahlreich vertretenen Cyanglycoside sind bei Moosen selten. Lediglich beim Laubmoos *Dicranum scoparium* war (unter achtzig untersuchten Laub- und Lebermoosarten) eindeutig Blausäure nachzuweisen^[19].

2.2. Phenolische Inhaltsstoffe

Unter den phenolischen Verbindungen herrschen gegenwärtig die Flavonoide vor, die in knapp der Hälfte aller bisher daraufhin untersuchten Laub- und Lebermoosarten (300 bzw. 600) gefunden wurden^[20].

2.2.1. Flavonoide

Der Anteil von Flavonen an dieser Stoffklasse ist besonders hoch. Häufig liegen diese als C-Glycoside vor, z. B. Tricetin-6,8-di-C-glucopyranosid 5, Tricetin-6-arabino-8-glucopyranosid 6, Apometzgerin-6,8-di-C-arabinopyranosid 7 und Tricin-6,8-di-C-arabinopyranosid 8. Erwähnung finden



5: R¹ – R³ = OH; R, R' = β -D-Glucopyranosyl

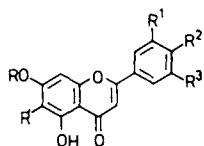
6: R¹ – R³ = OH; R = β -D-Glucopyranosyl;
R' = α -L-Arabinopyranosyl

7: R¹, R² = OCH₃; R³ = OH; R, R' = α -L-Arabinopyranosyl

8: R¹, R³ = OCH₃; R² = OH; R, R' = α -L-Arabinopyranosyl

9: R¹, R³ = H; R² = OH; R = β -D-(2-O-Ferulyl)glucopyranosyl;
R' = α -L-Arabinopyranosyl

sollen auch einige *O*- bzw. *O,C*-Glycoside wie Apometzgerin-7-*O*-glucuronid **10**^[21], Isofurcatain-7-*O*- β -D-glucopyranosid **11**^[22], Isoorientin-3'-*O*-sophorosid **12**^[23] und das aus zwei Laubmoosarten isolierte, ungewöhnlich verzweigte Tri-



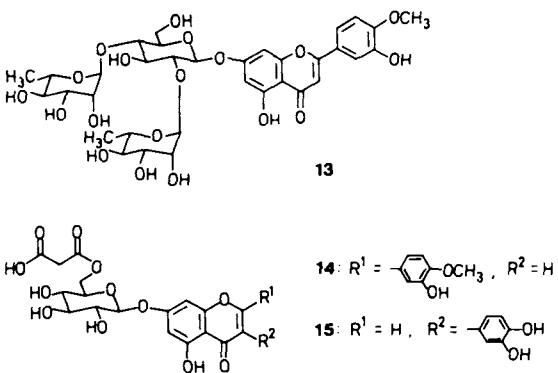
10: R¹,R² = OCH₃; R³ = OH; R = β -D-Glucuronyl; R' = H

11: R¹,R³ = H; R² = OH; R = β -D-Glucopyranosyl;

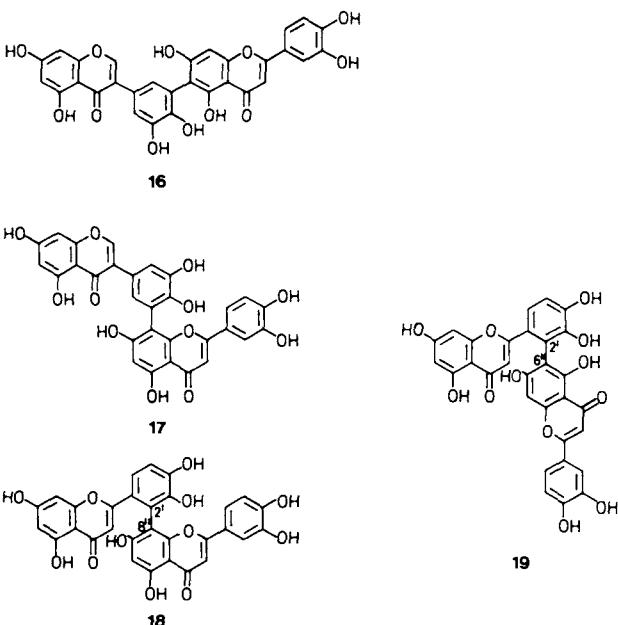
R' = α -L-Rhamnopyranosyl

12: R¹ = *O*-Sophorosyl; R² = OH; R³,R',R'' = H

saccharidflavon Diosmetin-7-*O*-(2,4-di-*O*- α -L-rhamnopyranosyl)- β -D-glucopyranosid **13**^[24, 25]. Acylierte Flavonoide trifft man bei Moosen ebenfalls nicht selten an, z. B. Ferulylisoschafatosid **9**, Diosmetin-7-*O*-glucosid-6"-malonylester **14** und Oroblol-7-*O*-glucosid-6"-malonylester **15**^[26, 27].



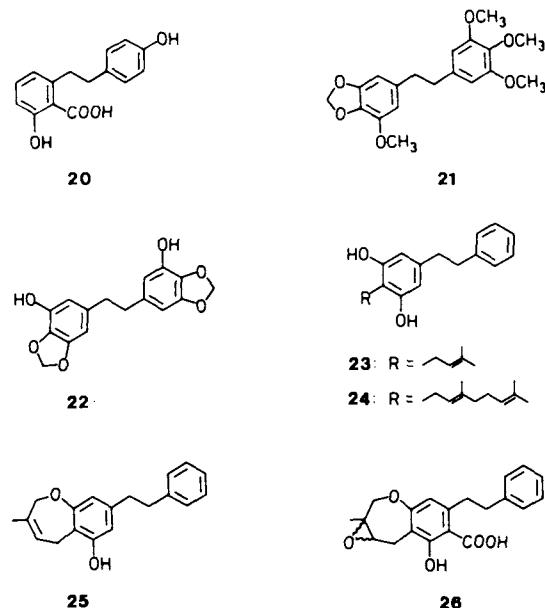
Biflavonoide scheinen auf Laubmoose beschränkt und dort recht verbreitet zu sein. Neuartige Verbindungen sind beispielsweise Bryoflavon **16**, Heterobryoflavon **17**, Philonotisflavon **18** und Dicranolomin **19**^[28–30]; **16** und **17** enthalten je eine Flavon- und Isoflavon-Einheit.



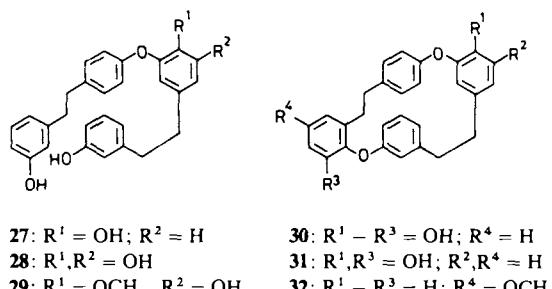
Seltener dagegen scheinen Flavonole und vor allem Anthocyanidine zu sein. Als Verbindungen der letztgenannten Art wurden bisher nur die beiden 3-Desoxyanthocyane vom Luteolinidin-Typ aus *Bryum*-Arten (Musci) isoliert^[31], obwohl rote bis violette Organe bei Moosen durchaus anzutreffen sind.

2.2.2. Sonstige phenolische Inhaltsstoffe

In diesem Zusammenhang ist die Strukturvielfalt von Bibenzyl- und Bis(bibenzyl)-Derivaten bei Lebermoosen besonders bemerkenswert^[16, 32]. Beispiele für Bibenzyle sind Lunularsäure **20**, Brittonin **21** und das damit verwandte System **22**, das Prenylbibenzyl **23** und sein Geranyl-Analogon **24** sowie die Radulanine A und F **25** bzw. **26**.



Als Vertreter der Bis(bibenzyle) seien die Perrottetine E–G **27–29**, die Marchantine A, C und I **30–32**, die Riccardine B und C **33** bzw. **34** und das Plagiochin D **35** genannt. Von den anderen Moosklassen sind bislang keine derartigen Strukturen bekannt.



27: R¹ = OH; R² = H

28: R¹,R² = OH

29: R¹ = OCH₃, R² = OH

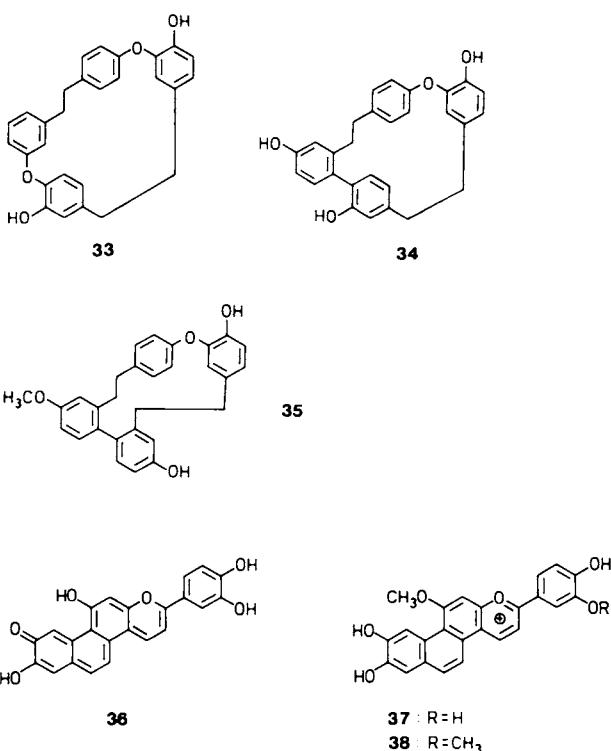
30: R¹ – R³ = OH; R⁴ = H

31: R¹,R³ = OH; R²,R⁴ = H

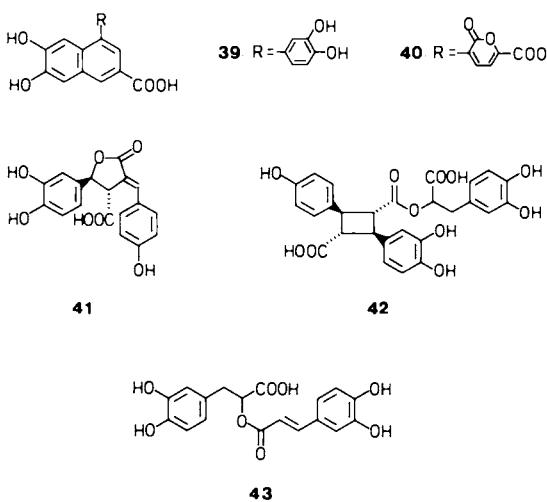
32: R¹ – R³ = H; R⁴ = OCH₃

Die Sphagnorubine A–C **36–38**, rote Zellwandfarbstoffe mit einem Phenanthren-Gerüst, sind lediglich bei Torfmoosen (Musci) gefunden worden^[33].

Zwei neuartige Naphthalinderivate, 6,7-Dihydroxy-4-(3,4-dihydroxyphenyl)naphthalin-2-carbonsäure **39**^[34] in *Pellia* und Scapaniapyron **40**^[35] in *Scapania undulata*, wurden unlängst aufgefunden. Aus Hornmoosarten, die im Ge-



gensatz zu den Laub- und Lebermoosen keine Flavonoide zu produzieren scheinen, wurden mit Megacerossäure **41** und Anthocerossäure **42** erstmals Lignane bei Moosen entdeckt^[36]. Erwähnenswert ist auch das Vorkommen der aus zwei Kaffeesäure-Einheiten aufgebauten Rosmarinsäure **43**, die bei Höheren Pflanzen verbreitet und von pharmakologischer Bedeutung ist^[36].



Während zahlreiche Zwischen- und Endprodukte des Moos-Sekundärstoffwechsels bekannt sind, liegen über deren Biogenese und die daran beteiligten Enzymsysteme nur äußerst spärliche Angaben vor. So wurde beispielsweise für den Phenylpropan-Stoffwechsel bisher lediglich von drei bedeutsamen Enzymen aus Moosen berichtet; es sind dies Phenylalanin-Ammonium-Lyase (Hepaticae, Musci), Zimtsäure-4-Hydroxylase (Transzimtsäure-4-Monooxygenase; Hepaticae) und Zimtalkohol-Dehydrogenase (Musci)^[37].

2.3. Isoprenoide

Von besonderem Interesse in dieser Stoffklasse sind die Terpene, die vor allem bei Lebermoosen sehr zahlreich und in vielen Strukturvarianten vorkommen. Sie sind dort ein wesentlicher Bestandteil etherischer Öle, die in eigenen Ölkörpern (Abb. 2) kompartimentiert sind.

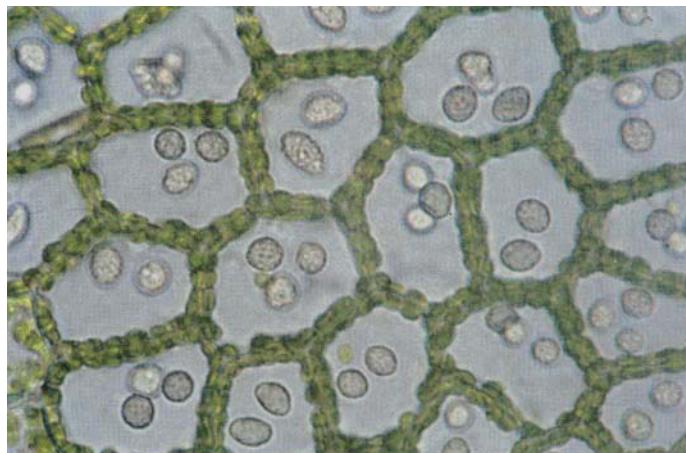
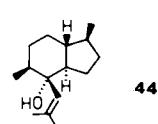


Abb. 2. Ölkörper in Zellen von *Jungermannia obovata* Nees (Hepaticae), ca. 1000×. Photographie: Prof. Dr. R. Mues.

2.3.1. Monoterpene

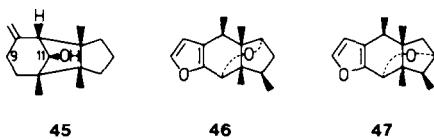
Viele Lebermoose zeichnen sich durch einen intensiven Geruch aus, der im wesentlichen auf leicht flüchtige Monoterpene zurückzuführen ist. Bis 1983 waren insgesamt 25 Monoterpene nachgewiesen^[17]. Es handelt sich fast ausschließlich um Verbindungen, die auch aus Höheren Pflanzen bekannt sind. Die Verbindungen wurden meist durch Gaschromatographie(GC)/Massenspektrometrie(MS)-Kopplung identifiziert, deshalb ist ihre optische Drehung nur in wenigen Fällen bekannt. (+)-Bornylacetat und (−)-β-Sabinen wurden aus *Wiesnerella denudata* und *Conocephalum conicum* isoliert^[38]. In letzterem wurden außerdem noch (+)-Bornylferulat und (−)-Limonen als optisch aktive Komponenten gefunden^[39]. Wir konnten kürzlich aus *Ricciocarpus natans* ebenfalls (−)-Limonen isolieren^[40]. Von einem Duftstoff hoher Intensität aus *Lophocolea heterophylla* wird berichtet^[41]: 0.05–0.08 mg dieses Stoffes, von der GC-Säule eluiert und in einem Raum von etwa 40 m³ verteilt, konnten noch deutlich als moosige Duftnote wahrgenommen werden. Seine Summenformel wurde mit C₁₂H₂₀O angegeben^[41], die Strukturaufklärung steht noch aus. *Lophocolea cuspidata* enthält ebenfalls einen intensiven, nach Fichtennadelöl riechenden Duftstoff, der selbst aus mit Wattestopfen verschlossenen Kulturgefäßen wahrnehmbar ist^[42]. Tamariscol **44**, ein Sesquiterpen aus *Frullania tamarisci*^[43] und anderen Lebermoosarten, besitzt eine „mysteriöse, süß-



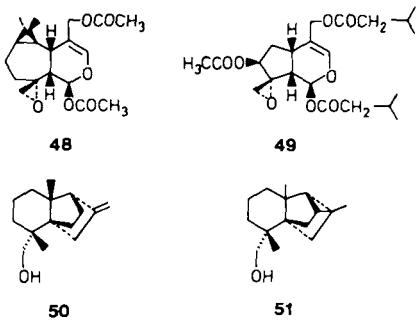
moosige und holzige“ Duftnote und ist inzwischen als Duftstoff patentiert^[44].

2.3.2. Sesquiterpene

Die größte Gruppe der bisher bei Lebermoosen gefundenen Terpene stellen die Sesquiterpene^[16, 17]. Von den etwa 50 Sesquiterpen-Typen in Lebermoosen wurden einige nur aus dieser Pflanzenklasse isoliert. Dazu gehören die Barbata-ne (Gymnomitrane), die Pinguisane, die 2,3-Secooromadendrane, die Myltaylane und die Vitrane. Einige dieser für Lebermoose typischen Verbindungen sollen im folgenden kurz aufgeführt werden. Gymnomitrol **45** wurde erstmals 1972 in *Gymnomitrium obtusum* nachgewiesen^[45]. Inzwischen wurden auch Derivate gefunden, die zusätzlich oder ausschließlich in 9-Position hydroxyliert sind^[46, 47]. Pinguisane kommen verbreitet in Arten der Lebermoosgattungen *Porella*, *Lejeunea*, *Ptilidium* und *Aneura* vor. Die Struktur einiger Pinguisane muß möglicherweise revidiert werden, da sich die Struktur einer der Bezugsverbindungen, des Pinguisans, nach eingehenden Nuclear-Overhauser-Enhancement-(NOE)-Experimenten als falsch erwies; statt **46** liegt **47** vor^[48].

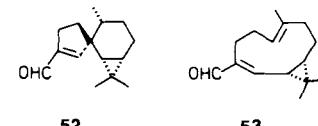


Einige 2,3-Secalloaromadendrane, z. B. Plagiochilin A **48**^[49], weisen eine frappierende Ähnlichkeit zu den aus Valerianaceen isolierten monoterpenoiden Valepotriaten, z. B. Valtrat, **49**, auf^[50], die als Wirkstoffe des Baldrians diskutiert werden. Die ¹³C-NMR-Daten einiger 2,3-Secalloaromadendrane wurden 1981 zusammengestellt^[51]. Aus *Mylia taylorii* wurden zwei Sesquiterpenalkohole mit einem bisher nicht bekannten Kohlenstoffgerüst, nämlich Myltaylenol und Cyclomyltaylenol **50** bzw. **51**, isoliert^[52, 53].



Durch Oxidation der Exomethylen- zur Ketogruppe und Veresterung der Hydroxygruppe von **50** gelang die Darstellung eines kristallinen Derivates für die Röntgenstrukturanalyse. Mit Hilfe des Circular dichroismus(CD)-Spektrums konnte die absolute Konfiguration dieses 2-Norbornanon-Derivates ermittelt werden. Das gleiche Lebermoos enthält eine Reihe weiterer ungewöhnlicher Sesquiterpene^[54].

Vitrenal **52** aus dem Lebermoos *Lepidozia vitrea* ist eine Spiroverbindung, die durch Cyclisierung des in der gleichen



Art enthaltenen Isobicyclogermacrenals **53** entstanden sein könnte^[55].

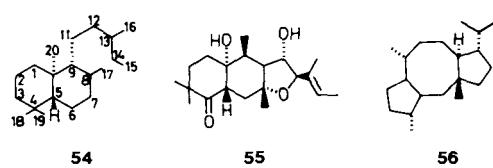
Viele der in Lebermoosen gefundenen Sesquiterpene sind Enantiomere der entsprechenden Verbindungen aus Höheren Pflanzen (siehe Tabelle in^[17]). Damit bietet sich die Möglichkeit, bei eventuell vorhandenen biologischen Wirkungen dieser Verbindungen beide Enantiomere zu testen.

2.3.3. Diterpene

Im Gegensatz zu Mono- und Sesquiterpenen kommen Diterpene sowohl bei den Laub- als auch bei den Lebermoosen, allerdings bei den letzteren gehäuft vor^[17, 56]. An offenkettigen Diterpenen wird Phytol relativ häufig gefunden^[57, 40]. Ob es sich dabei um eine genuine Verbindung oder um ein Aufarbeitungsartefakt aus Chlorophyll handelt, ist allerdings ungewiß. Weitere aliphatische Diterpene sind Isophytol^[58] und Geranylgeranol^[59].

Carbocyclische Diterpene aus Bryophyten lassen sich größtenteils den aus Pflanzen oder den aus Seetieren beschriebenen Kohlenstoffgerüsten zuordnen. Für jedes der Grundgerüste werden im folgenden einige Verbindungen vorgestellt. Weitere sind den zitierten Übersichtsartikeln^[16, 17, 56] zu entnehmen. Darüber hinaus wurden in Moosen neue, bisher aus anderen Quellen nicht bekannte Kohlenstoffgerüste von Diterpenen nachgewiesen. Labdanderivate (Grundgerüst **54**) isolierte man aus mehreren Lebermoosarten.

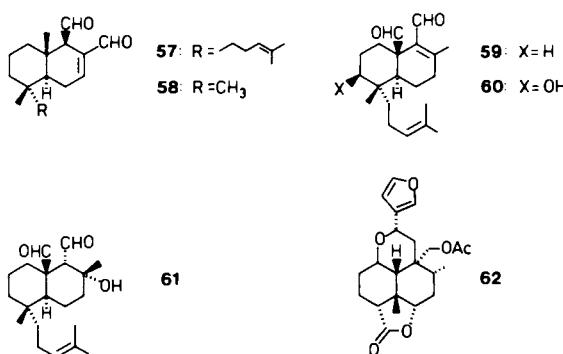
Aus *Jungermannia rosulans* erhielt man 3-Oxolabda-8,14-dien-13-ol sowie dessen Isomer 3-Oxolabda-8(17),14-dien-13-ol^[60] und aus dem Lebermoos *Porella perrottetiana trans-(5R,7S,8S,9S,10S)-Labda-12,14-dien-7,8-diol*^[61]. In jüngerer Zeit^[62–64] wurde eine Reihe weiterer Labdanderivate beschrieben. Neben Strukturvarianten, die sich durch unterschiedlichen Oxidationsgrad auszeichnen, befindet sich darunter auch eine von den Autoren als „novel rearranged labdane“^[62] bezeichnete neue Verbindung **55**, bei der die angulären Methylgruppen und die C-6-Seitenkette jeweils um ein C-Atom im Ring verschoben sind.



Dolabellane (Grundgerüst **56**) sind Diterpene mit einem tricyclischen Kohlenstoffgerüst. Sie waren erstmals 1971 aus Arten der Lebermoosgattung *Barbilophozia* isoliert worden^[65]. Ihre spektroskopisch und durch chemische Transformation ermittelte Struktur wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt^[66]. Inzwischen konnten sie auch in den Lebermoosen *Chandonanthus setiformis*^[67] und *Odontoschisma denudatum* nachgewiesen werden^[68].

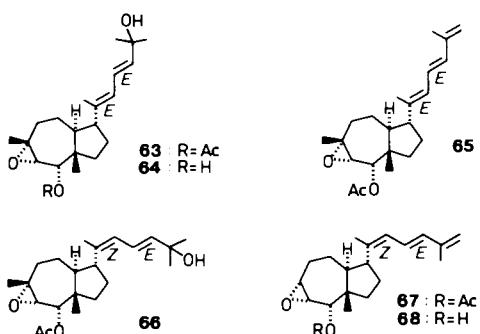
Das Kohlenstoffskelett der Sacculatane wurde bisher nur in Lebermoosen gefunden. Es weist große Ähnlichkeit mit dem Drimangerüst der Sesquiterpene auf, und auch das Substitutionsmuster der beiden Verbindungsklassen ist ähnlich. So entspricht das aus verschiedenen Lebermoosen isolierte Sacculatal **57** formal dem um eine Isopreneinheit verkürzten Polygodial **58**. Interessant ist, daß Sacculatal scharf schmeckt, während dem 9-Epimer Isosacculatal diese Geschmackskomponente fehlt^[16]. Insgesamt vier Perrottetianalderivate wurden aus Lebermoosarten isoliert^[69, 70].

Neben Perrottetianal A und B **59** bzw. **60** konnten wir kürzlich aus Kulturen von *Fossombronia pusilla* mit 8-Hydroxy-8,9-dihydroperrottetianal A **61** ein weiteres Derivat isolieren^[71].

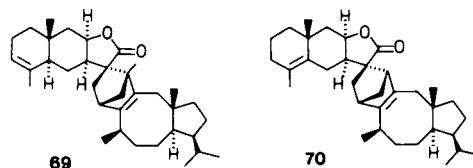


Gymnocolin **62**, ein bitter schmeckendes Diterpenoid aus *Gymnocolea inflata*^[72], war die erste Verbindung der aus Höheren Pflanzen bekannten Clerodane in Lebermoosen. Weitere Verbindungen dieser Diterpenklasse wurden unter anderem in *Anastrepta orcadensis*^[73], in *Scapania bolanderi*^[74] und in *Pleurozia acinosa*^[75] nachgewiesen.

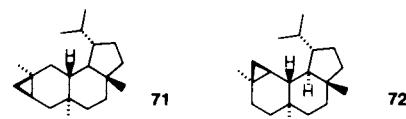
Aus *Anastrophyllum minutum* konnten wir kürzlich die sechs Diterpene **63–68** isolieren, die einem neuen Strukturtyp, dem Sphenoloban, zuzuordnen sind^[76].



Tricyclische Diterpene aus Lebermoosen können vier verschiedene Kohlenstoffskelette enthalten: *ent*-Pimaran, Pimaran, Abietan und Fusicoccan^[56]. Der Strukturtyp der Fusicoccane war vor dem Auffinden in *Plagiochila acanthophylla* ssp. *japonica*^[77] nur bei Mikroorganismen bekannt^[78]. Kürzlich konnten wir in *Plagiochila moritziana* zwei neue Spiroverbindungen nachweisen, Plagiospiolid A und B **69** bzw. **70**, die sich formal durch Diels-Alder-Reaktion eines Fusicoccans mit einem Sesquiterpen-Methylenlacton vom Eudesman-Typ ableiten^[79].



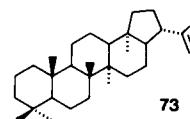
Bei den tetracyclischen Diterpenen finden sich neben dem in Höheren Pflanzen verbreiteten Strukturtyp des *ent*-Kaurans die bisher nur in Lebermoosen nachgewiesenen Verrucosane und Neoverrucosane (Grundgerüste **71** und **72**). Die



Verrucosane wurden erstmals aus *Mylia verrucosa* isoliert^[80] und inzwischen auch in anderen Lebermoosen nachgewiesen^[56], Neoverrucosane nur vergesellschaftet mit Verrucosanen in *Mylia verrucosa*^[80] und in *Scapania bolanderi*^[74].

2.3.4. Triterpene und Phytosterine

Die in Bryophyten gefundenen Triterpene lassen sich^[17] folgenden Kohlenstoffskeletten zuordnen: α -Amyran, Fernan, Friedelan, β -Friedooleanan, Hopan, Lupon, Neohopan und Serratan. Das am häufigsten auftretende Triterpen ist 22(29)-Hopen **73**.



Die in Moosen identifizierten 24-Methyl- und 24-Ethylsterine wurden eingehend auf die Konfiguration an C-24 untersucht^[81]. Während in Algen und Pilzen 24 β -Alkylsterine vorherrschen, überwiegen bei höheren Pflanzen 24 α -Alkylsterine. Moose scheinen hinsichtlich dieser Substanzklasse eine Zwischenstellung einzunehmen; die beiden epimeren 24-Methylcholesterine treten in Moosen im Verhältnis $\alpha:\beta = 1:4$ bis 4:1 auf.

3. Biologisch aktive Substanzen aus Moosen

Wenn auch Moose bisher keinerlei Bedeutung als offizinelle Arznei- oder Giftpflanzen hatten^[82], so weiß man doch, daß vor allem in der chinesischen und indianischen Volksmedizin Moose durchaus Verwendung fanden^[83]. Der Chinese *Ri* berichtet beispielsweise bereits um 1590 von diuretischen Eigenschaften zweier Laubmoose und von der haarwuchsfördernden Wirkung der Asche des Frauenhaarmooses. Nordamerikanische Indianer verwendeten aus Laubmoosen zubereitete Pasten und Salben zur Wundbehandlung. Während des ersten Weltkrieges sollen wegen der besonderen Absorptionsqualitäten und antibiotischen Eigenschaften *Sphagnum*-Arten (Torfmoose) im großen Umfang von den Deut-

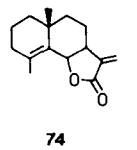
schen und den Alliierten zur Herstellung von Verbandsmaterial genutzt worden sein. Ansonsten war in Kanada, Nordamerika und Europa seit langem die bei Waldarbeitern auftretende Kontaktdermatitis bekannt, die auf epiphytisch wachsende Lebermoose der Gattung *Frullania* zurückgeführt werden konnte. Auch die Beobachtung, daß viele Moose weder von Tieren gefressen noch von Schadorganismen befallen werden, ließen Überlegungen über etwaige endogene Abwehrstoffe aufkommen. Bemerkenswert ist auch, daß bis heute Viren in Bryophyten nicht bekannt sind^[84].

Heute kennt man zahlreiche Moosinhaltsstoffe, die eine Reihe biologischer Wirkungen hervorrufen (Tabelle 2). Etliche von ihnen zeigen mehrere, recht verschiedene Bioaktivitäten. Im folgenden wird eine kleine Auswahl biowirksamer Verbindungen vorgestellt, die ausschließlich von Moosen produziert werden.

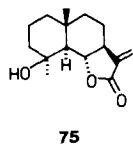
Tabelle 2. Biologische Wirkungen von Moosinhaltsstoffen.

1. Allergene Wirkung
2. Cytotoxische und cytostatische Wirkungen
3. Cardiotonische Aktivität
4. Carcinogene Wirkung
5. Antinflammatorische Wirkung
6. Vasopressin-antagonistische Wirkung
7. Hydroperoxid-Freisetzung
8. Antibakterielle Wirkung
9. Fungitoxizität
10. Fraßhemmung
11. Abwehr von Schadorganismen
12. Piscicide Wirkung (Fischoxität)
13. Molluscizide Wirkung
14. Regulation des Wachstums und der Entwicklung von Pflanzen
15. Enzymhemmung

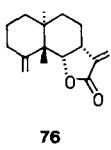
Für die durch *Frullania*-Arten hervorgerufene Kontaktdermatitis sind einige Sesquiterpenlactone^[85–87] verantwortlich, wie die beiden Frullanolid-Enantiomere **74** und *epi*-**74** sowie andere. Die allergene Wirkung ist auf das Vorhandensein des α -Methylen- γ -butyrolactonringes zurückzuführen. Eine Reihe neuer Naturstoffe aus Moosen – 4-Epiarbusculin **75**, Oxyfrullanolid **76**, 8α -Acetoxyzaluzanin C **77**, Diplophyllin **78** und (+)-Epoxyfrullanolid **79** – weisen be-



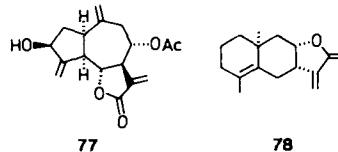
74



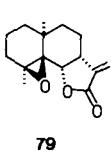
75



76



77



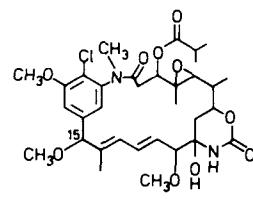
78



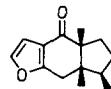
79

achtliche cytotoxische und cytostatische Eigenschaften auf (Tabelle 3). Eine sehr starke Antitumorwirkung im Maus-P-338-Lymphozyten-Leukämie-Zelltest (IC_{50} : 2×10^{-5} ppm^[87]) zeigt das Maytansinosid 15-Methoxyansamitocin P-3 **80**, das aus zwei Laubmoosarten isoliert wurde^[88]. Seine Wirkung übersteigt um das Hundertfache die von Doxorubicin (frü-

her: Adriamycin), welches bei verschiedenen Krebserkrankungen mit Erfolg angewendet wird^[89]. Allerdings ist diese Verbindung bisher nur in Mikrogrammengen aus 20 Kilogramm Moosmaterial isoliert worden. Das Furanolesquiterpen Norpinguison **81** aus Arten der Lebermoosgattung *Porella*^[16] erwies sich gegen den Schimmelpilz *Aspergillus niger* als fungitoxisch.



80



81

Der Sesquiterpenaldehyd (–)-Isobicyclogermacrenal **53** aus *Lepidozia vitrea* (Hepaticae) verursacht bei Wurzeln und Blättern von Reiskeimlingen Wachstumsstörungen im Konzentrationsbereich von 1.1×10^{-3} M bis 2.3×10^{-4} M^[90]. Gymnocolin **62** aus *Gymnocolea inflata* (Hepaticae), ein Diterpenacetat, fördert hingegen die Keimung von Weizensamen in 10^{-6} bis 10^{-7} molaren Lösungen^[91]. Das Bibenzyllderivat Lunularsäure **20**, das in allen darauf untersuchten Lebermoosarten (etwa 80) gefunden wurde^[92], ist höchstwahrscheinlich für die Regulation des Wachstums und der Entwicklung in dieser Moosklasse von entscheidender Bedeutung. Für Algen sind die Angaben in der einschlägigen Literatur widersprüchlich, bei Horn- und Laubmoosen sowie bei Flechten wurde bisher vergeblich nach dieser Verbindung gesucht, und von Samenpflanzen ist bisher nur ein Beispiel bekannt. Einige ihrer Derivate (Ester, Amide) zeigen molluscizide Wirkungen^[93].

Tabelle 3. Einige Cytostatica aus Lebermoosen.

Verbindung	Struktur	ED ₅₀ [ppm] [a]
4-Epiarbusculin A	75	0.5
Oxyfrullanolid	76	0.8
8α -Acetoxyzaluzanin C	77	1.6
Diplophyllin	78	2.1
(+)-Epoxyfrullanolid	79	2.65
Marchantin A	30	8.39
Riccardin B	33	10.0
Perrottetin E	27	12.5

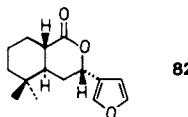
[a] Testsystem: KB-Zellkulturen, ED₅₀-Werte nach [32].

Sacculatal **57** ist äußerst stark fischoxisch. Verdünnte Lösungen von 0.4 ppm vermögen Individuen des karpfenartigen Fisches *Orizia latipes* innerhalb von zwei Stunden zu töten^[94]. Die gleiche Verbindung ist auch als Tumorpromotor hochaktiv^[95]. Das Sesquiterpen-Hemiacetal Plagiochilin A **48** aus Plagiochila-Arten (Hepaticae) ist ein sehr starker Fraßhemmstoff. Für den als „African army worm“, eine Schmetterlingsart, bezeichneten Baumwollsäädling reichen $1-10 \text{ ng cm}^{-2}$ (im „Choice-Test“) aus. Dies entspricht der 10- bis 100fachen Aktivität ähnlich wirkender Substanzen aus Höheren Pflanzen^[16]. Das Bis(bibenzyl) Marchantin A **30**, welches aus *Marchantia*-Arten isoliert wurde^[16], zeigt deutliche antibakterielle Wirkungen gegenüber verschiede-

Tabelle 4. Antibakterielle Wirkung von Marchantin A 30 (nach [32], verändert).

Bakterienart	minimale Hemmkonzentration [ppm]
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	6.25
<i>Alcaligenes faecalis</i>	100
<i>Bacillus cereus</i>	12.5
<i>Bacillus megaterium</i>	25
<i>Bacillus subtilis</i>	25
<i>Cryptococcus neoformans</i>	12.5
<i>Enterobacter cloacae</i>	100
<i>Escherichia coli</i>	100
<i>Proteus mirabilis</i>	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100
<i>Salmonella typhimurium</i>	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	3.13–25

nen Bakterienarten (Tabelle 4). Stark molluscizid (LC_{100} : 11 ppm) wirkt das Furanosesquiterpen Ricciocarpin A **82** aus *Ricciocarpos natans* auf die Wasserschnecke *Biomphalaria glabrata*, die als Bilharzioseüberträger bekannt ist^[93].



4. In-vitro-Kultur von Moosen

Neben den eingangs geschilderten Schwierigkeiten bei der Beschaffung von größeren Moosmengen kommt hinzu, daß viele Moose nur verstreut und zudem noch in kleinen Populationen vorkommen. Die oft schwer zugänglichen Moostandorte, vor allem in tropischen Regionen, verwehren häufig das Sammeln einer bestimmten Art in Mengen, die für die Isolierung von Inhaltsstoffen und Prüfung auf eine etwaige biologische und/oder pharmakologische Wirkung ausreichen. Des weiteren ist ein feldmäßiger Anbau von Moosen analog zu den Nutz- und Arzneipflanzen nicht möglich, da sich selbst bei der Schaffung der nötigen ökologischen Voraussetzungen jeweils Mischpopulationen einstellen würden. Ein vielversprechender Ausweg aus diesem Dilemma scheint sich durch die in-vitro-Kultur von Moosen anzubieten.

Moose lassen sich in vitro auf geeigneten Nährböden unter aseptischen Bedingungen als Oberflächenkulturen oder submers kultivieren. Obwohl diese Technik für Höhere Pflanzen seit 1939 bekannt ist, wurde sie erst relativ spät für Moose genutzt (Übersicht siehe^[96]), zunächst mehr zum Studium morphologischer und physiologischer Fragen, seit Anfang der achtziger Jahre auch hinsichtlich der Möglichkeit der Bildung von Sekundärmetaboliten^[14, 97–102].

Mooskulturen bieten prinzipiell die gleichen Vorteile wie die in-vitro-Kulturen Höherer Pflanzen^[103]. Pflanzen aus allen Klimagebieten können in Kultur genommen werden. Durch kontrollierte Kulturbedingungen wird eine relativ konstante Stoffproduktion erreicht. Auf die Verwendung von Herbiziden und Insektiziden kann verzichtet werden. Es handelt sich generell um eine umweltfreundliche Methode. Für Mooskulturen ergeben sich noch zusätzliche Vorteile: Die oft nur wenige Millimeter großen Pflanzen lassen sich auch in differenzierter Form noch gut in Fermentern kultivieren. Da die eigentliche Moospflanze haploid ist, besteht

die Möglichkeit, relativ rasch Mutanten zu selektionieren^[104].

Manche Moosarten sind in so geringen Mengen in der Natur verfügbar, daß die in-vitro-Kultur die einzige Möglichkeit ist, größere Mengen an Pflanzenmaterial zu erhalten. Ein solches Beispiel ist das nur wenige Millimeter große Lebermoos *Fossombronia pusilla*, an dem auch die Anlage einer in-vitro-Kultur kurz beschrieben werden soll.

Im August 1987 konnte ein kleines Moospolster (etwa 5 g Frischgewicht) mit Sporenkapseln gesammelt werden. Ausgehend von diesen Sporenkapseln wurde nach dem allgemeinen Schema (Abb. 3) eine in-vitro-Kultur angelegt. Die Kul-

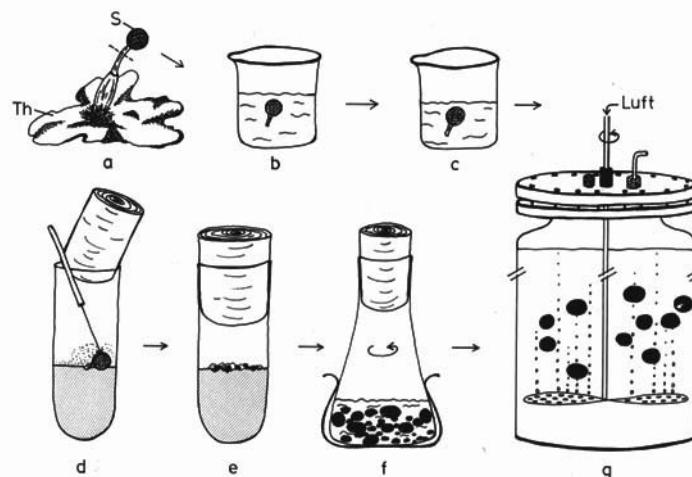


Abb. 3. Schematische Darstellung der Anlage einer in-vitro-Kultur eines Lebermooses: a) Lebermoos mit Sporenkapsel (S = Sporenkapsel, Th = Thallus). b) Oberflächensterilisierung der Kapsel. c) Waschen mit steriles Wasser. d) Freisetzen der Sporen auf steriles Agarmedium. e) Vorkultur der gebildeten Moospflänzchen auf Agarmedium. f) „Flüssigkultur“ in Erlenmeyerkolben (220 mL). g) Kultur in 5-L-Fermentern.

tivierung (e–g) erfolgte auf einem Mineralsalzmedium^[105] unter Zusatz von 2% Zucker bei 23 °C im Dauerlicht (4500 Lux). Das Moos läßt sich auch in einem flüssigen Nährmedium kultivieren. Diese Kulturen wachsen allerdings nur, wenn dem Medium 12.5 µg L⁻¹ Vitamin B₁₂ zugeführt werden. Ein Fütterungsversuch mit ⁵⁷Co-markiertem Vitamin B₁₂ zeigte, daß ein erheblicher Teil des Vitamins von den Kulturen aufgenommen wird^[71]. Ausgehend von zwei Sporen konnte bereits nach einem Jahr 1 kg *F.-pusilla*-Pflänzchen abgeerntet werden (Abb. 4). Die Kulturen wachsen



Abb. 4. *Fossombronia pusilla* (L.) Nees, links aus in-vitro-Kultur, rechts vom natürlichen Standort. Photographie: Prof. Dr. R. Mues.

auch in 5-L-Fermentern. Die Kulturen produzieren die gleichen Substanzen (siehe Abschnitt 2.3.3) wie die Wildpflanzen, wie ein qualitativer dünnenschicht- und gaschromatographischer Vergleich zeigt.

Ein weiteres gutes Beispiel für die Leistungsfähigkeit von in-vitro-Kulturen von Moosen ist sicher *Ricciocarpus natans*, ein thallöses Lebermoos mit amphibischer Lebensweise. Man findet die Thalli wie Wasserlinsen schwimmend auf der Wasseroberfläche von Teichen, Gräben und Altwasserarmen. In Mitteleuropa ist die Art selten und durch Gewässerverschmutzung im Rückgang begriffen. Dieses Moos könnte also ebenfalls nur in unzureichenden Mengen gesammelt werden; außerdem ist es in der Regel von Algen kontaminiert, was für die Stoffisolierung ein gravierender Nachteil ist. In-vitro-Kulturen von *Ricciocarpus natans* zeigen auf einem Mineralsalzmedium unter Zusatz von 1% Saccharose den für Mikroorganismen typischen sigmoiden Wachstumsverlauf (Abb. 5). Während der logarithmischen Wachstums-

Die beiden Beispiele zeigen, daß es mit in-vitro-Kulturen möglich ist, Moose in ausreichender Menge zur Isolierung der Inhaltsstoffe zu erhalten. Soweit bisher untersucht, stimmt das Spektrum der Inhaltsstoffe der Kulturen mit dem der Freilandpflanzen überein.

5. Synthese von Moosinhaltsstoffen

5.1. Allgemeines

Zur Gewinnung größerer Substanzmengen und zur unabdingigen Strukturabsicherung ist die chemische Synthese von wesentlicher Bedeutung. Ungeachtet der großen Zahl und Vielfalt der bisher isolierten und strukturell zugeordneten Moosinhaltsstoffe ist über die Synthese dieser Naturstoffklasse vergleichsweise wenig bekannt. Die vorliegenden Untersuchungen sind auf repräsentative Verbindungen aus dem Bereich der phenolischen und nichtphenolischen Inhaltsstoffe gerichtet, die im Hinblick auf neuartige Strukturen und stereochemische Aspekte, vor allem jedoch aufgrund signifikanter biologischer Aktivitäten, von Interesse sind. Ziel unserer eigenen Arbeiten ist vorrangig die Entwicklung von effizienten und ökonomischen Synthesen im präparativen Maßstab.

5.2. Phenolische Inhaltsstoffe

5.2.1. Bibenzyl-Derivate

Lunularsäure **20** kann nach einer Reihe von Methoden^[106] aufgebaut werden. Ergiebige Synthesen^[107] gehen von 6-Methylsalicylsäureester **87**^[108] aus. Dabei wird die

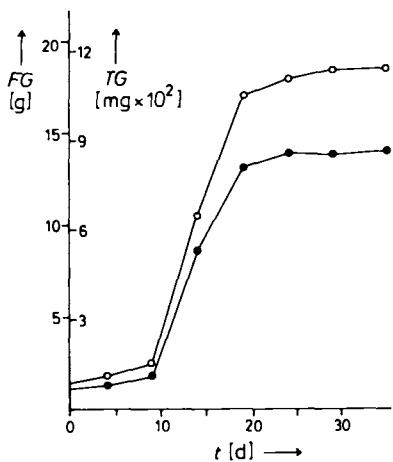
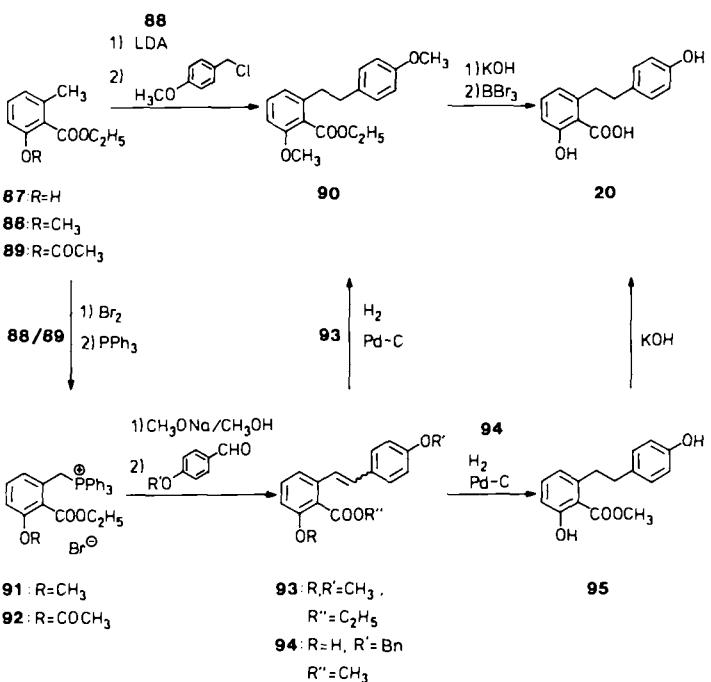
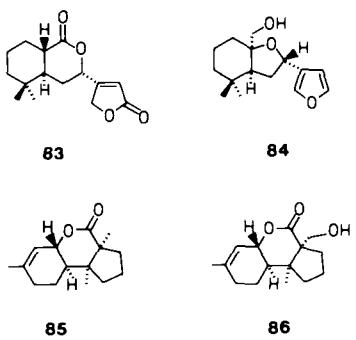


Abb. 5. Wachstum der Sterilkultur von *Ricciocarpus natans*. Nährmedium: Modifiziertes BS-Medium nach Gamborg: 1% Saccharose; Dauerlicht, 2000 Lux; 22 °C. ○ Frischgewicht (FG) [g pro Kolben]; ● Trockengewicht (TG) [mg pro Kolben]. Jeder Meßpunkt ist der Mittelwert von fünf parallelen Kulturen.

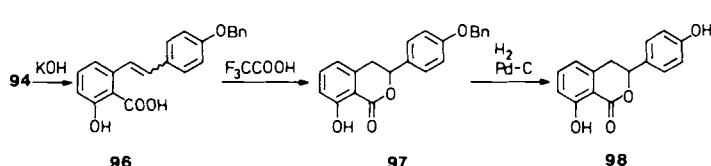
phase erfolgt innerhalb von 10 Tagen eine Zunahme des Frischgewichts um das Achtfache. Damit dürfte das Wachstum unter Freilandbedingungen erheblich übertroffen werden. Ein chromatographischer Vergleich der Freilandpflanzen und der in-vitro-Kulturen erbrachte das gleiche Inhaltsstoff-Spektrum^[140]. Aus den Kulturen konnten Ricciocarpin A und B **82** bzw. **83**, Ricciofuranol **84**, Cuprenolid **85** und Cuprenolidol **86** mit bisher unbekannter Struktur isoliert werden^[140].



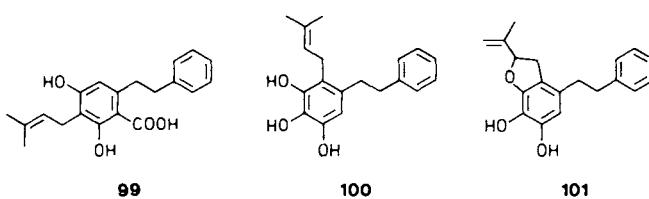
6-Methylgruppe entweder durch Metallierung/Akylierung oder durch Bromierung/Wittig-Reaktion/Hydrierung über den Methylether **88** oder das Acetat **89** in die Bibenzyl-Ein-

heit transformiert. Die metallorganische Route (**88** → **90** → **20**) liefert Lunularsäure in einer Gesamtausbeute von 50% über drei Stufen im 5- bis 10 g-Maßstab, die Carboylelefierungs-Route (**89** → **92** → **94** → **95** → **20**) in 75% über fünf Stufen im 100-g-Maßstab. Die Wittig-Reaktion von **92** mit *p*-Benzoyloxybenzaldehyd zu **94** ist von Umesterung und Entacetylierung begleitet und läuft praktisch quantitativ ab.

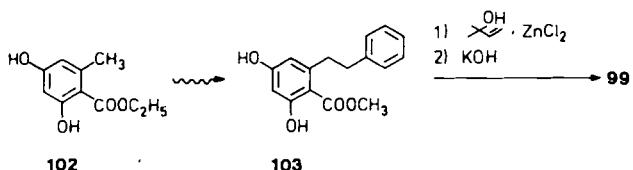
Die Stilben-*o*-carbonsäureester **93** und **94** sind nützliche Zwischenstufen zur Synthese von Hydrangenol-Derivaten. So erhält man aus dem Ester **94** nach Verseifung, säurekatalysierter Cyclisierung der Carbonsäure **96** und katalytischer Debenzylierung des Lactons **97** das *rac*-Hydrangenol **98** in 70% Gesamtausbeute^[109].



Das Prenylbibenzyl-Derivat **99**^[110], seine (decarboxylierten) Analoga **23** und **24** sowie die Perrottetine A und D **100** bzw. **101** sind mit Lunularsäure **20** strukturverwandt. Die Synthese von **99**^[111] geht vom bis-*O*-acetylierten Orsellin-

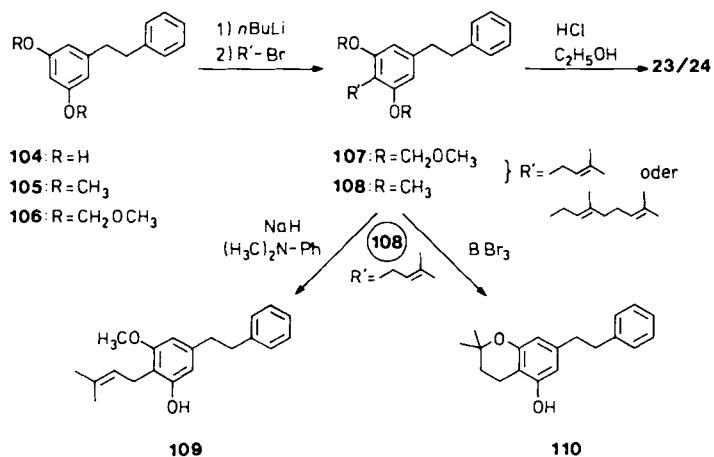


säureester **102** aus, der in einer der Lunularsäure-Synthese (siehe oben) analogen Sequenz zur Bibenzyl-Zwischenstufe **103** abgewandelt wird; **103** liefert dann nach $ZnCl_2$ -katalysierter Prenylierung mit 1,1-Dimethylallylalkohol und Esterverseifung das Prenylbibenzyl **99**.

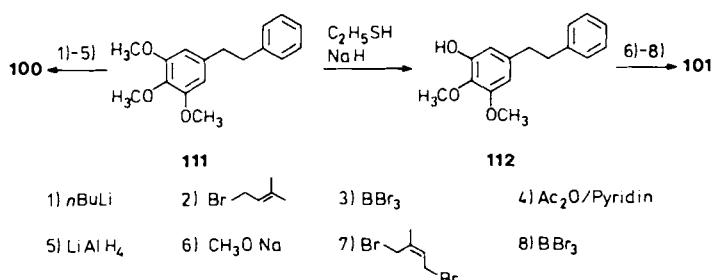


Schlüsselverbindung für die Synthese der Amorfrutin-Analoga **23** und **24**^[112] ist 5-(2-Phenylethyl)resorcin **104**, das in Methyl- oder Methoxymethyl(MOM)-geschützter Form **105** bzw. **106** aus β -Resorcylaldehyd gut zugänglich ist^[113]. Einführung der 3,3-Dimethylallyl-(Prenyl-) oder Geranyl-Seitenkette erfolgt durch regioselektive Metallierung der 2-Position mit *n*-Butyllithium und Alkylierung mit den entsprechenden Bromiden. Deblockierung der MOM-Verbindungen **107** (3proz. HCl/EtOH) führt zu **23** bzw. **24**, während Deblockierung des Dimethylethers **108** ($R' =$ Prenyl) mit $BBBr_3$ zusätzlich Cyclisierung über die Allyl-Seitenkette zu **110** und mit $NaH/N,N$ -Dimethylanilin lediglich die Abspaltung einer Methylgruppe zu **109** bewirkt.

In analogen Synthesesequenzen können die Perrottetine A und D **100** bzw. **101** ausgehend von den aus 3,4,5-Trimeth-

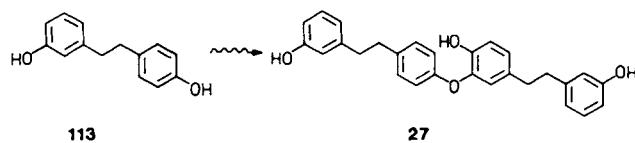


oxybenzaldehyd zugänglichen Dibenzylderivaten **111** bzw. **112** gewonnen werden^[114].

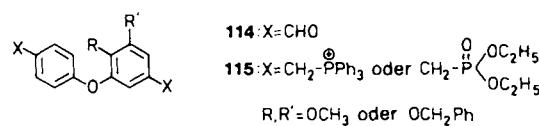


5.2.2. Bis(bibenzyl)-Derivate

Die Perrottetine E, F und G **27**–**29** sind acyclische Bis(bibenzyl)-Derivate. Perrottetin E **27** leitet sich formal – möglicherweise auch biogenetisch^[116] – vom Lunularin **113**, dem Decarboxylierungsprodukt der Lunularsäure **20**, durch oxidative O-C-Verknüpfung der *p*-substituierten Hydroxyphenylreste ab.

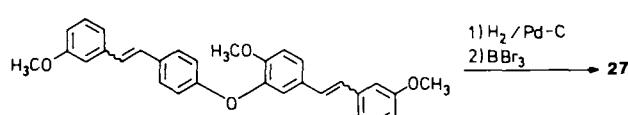
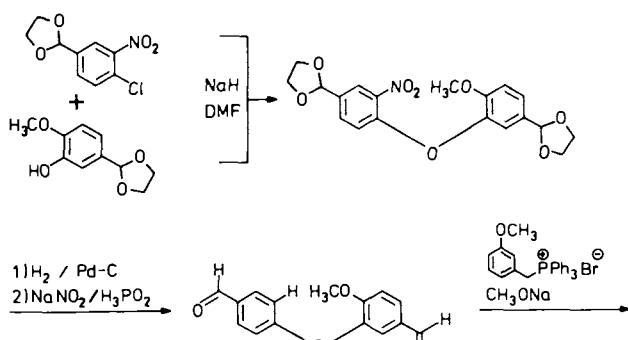


Für die Perrottetine E–G sind eine Reihe von Synthesen bekannt^{[115]–[117]}. Syntheseprinzip ist in der Regel der Aufbau von 3',4-funktionalisierten Diphenylether-Derivaten wie **114** und **115**, die durch doppelte Wittig- oder Horner-



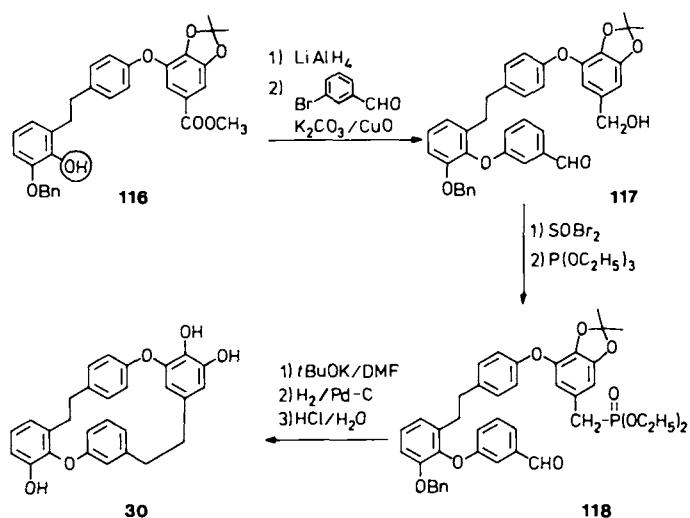
Reaktionen und nachfolgende Hydrierung den Aufbau der *m*-Hydroxyphenyl-Seitenkette in OH-geschützter Form erlauben und nach Deblockierung die Perrottetine **27**–**29** ergeben.

Zur Synthese von **114** und **115** erweist sich die Diphenylether-Bildung durch S_NAr-Reaktion von Phenolaten mit *o*-NO₂-aktivierten Halogenarenen, gefolgt von (NO₂ → H)-Transformation, der direkten Ullmann-Kupplung präparativ überlegen. Als Beispiel diene die Synthese des Perrottetins E **27**, die das Zielmolekül über sechs Stufen in 35% Gesamtausbeute liefert^[117].



Besondere Beachtung verdienen die cyclischen Bis(bibenzyl)-Derivate vom Typ der Marchantine, Riccardine und Plagiochine, die in vielfältigen Substitutionsmustern (sowohl in den Benzolringen als auch in den CH₂CH₂-Brücken^[114]), vorliegen können. Eine plausible Hypothese ihrer Biogenese zieht die Cyclisierung von ringoffenen Vorläufern wie den Perrottetinen durch intramolekulare Phenol-Oxidation unter C-O- oder C-C-Verknüpfung der terminalen *m*-Hydroxyphenyl-Einheiten in Betracht^[116]. So können z. B. die makrocyclischen Diphenylether Marchantin C, Riccardin B und C sowie Plagiochin D mit Perrottetin E **27** biogenetisch korreliert werden.

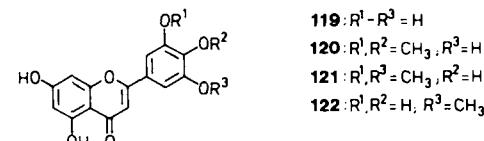
Beschrieben sind Synthesen für die Marchantine A **30**^[118, 119] und I **32**^[120] sowie die Riccardine B **33**^[119, 121] und C **34**^[122]. Wie an der Synthese von Marchantin A **30** illustriert, kann man auch zum Aufbau der cyclischen Bis(bibenzyle) das Synthesekonzept der Perrottetine nutzen, in-



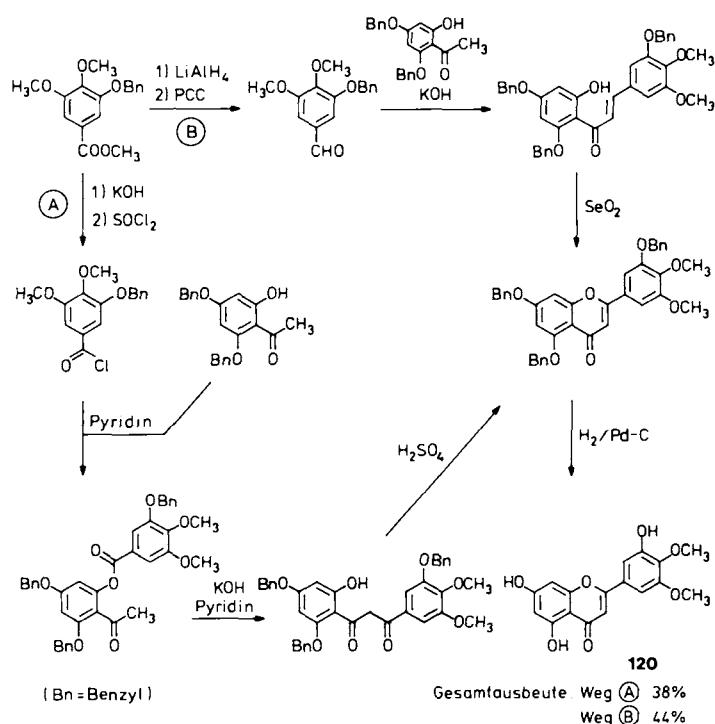
dem jeweils über einen selektiv geschützten (2-Phenylethyl)-substituierten Diphenylether-Baustein mit freier phenolischer OH-Gruppe (wie **116**) eine weitere Diphenylether-Einheit durch S_NAr-Reaktion geknüpft (**116** → **117**) und der Makrocyclus durch intramolekulare Horner-Reaktion (**118** → **30**) geschlossen wird^[123].

5.2.3. Flavonoide

Tricetin **119** und seine *O*-methylierten Derivate Apometzgerin **120**, Tricin **121** und Selgin **122**, die als Aglycone von *O*- und *C*-Glycosiden in Bryophyten auftreten, können in ergiebigen Synthesen^[124, 125] gewonnen werden. Dabei hat sich

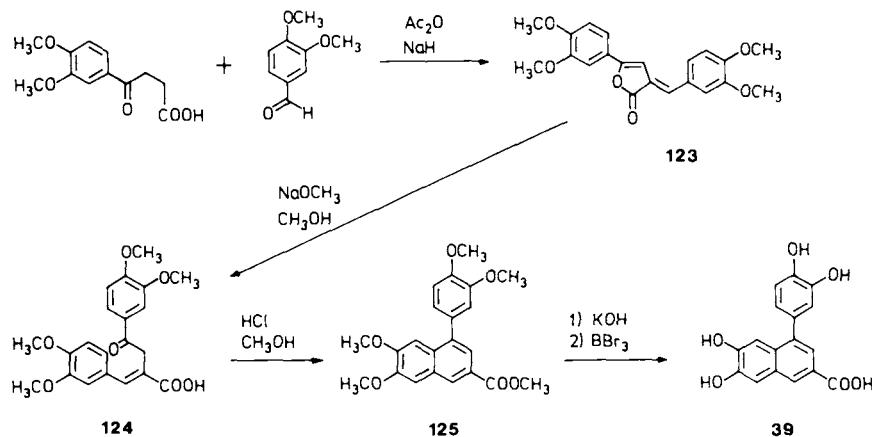


zum einen die Baker-Venkataraman-Umlagerung von geschützten *o*-Aroyloxyacetophenonen zu *o*-Hydroxydibenzoylmethanen und nachfolgende säurekatalysierte Cyclisierung, zum anderen der direkte oxidative Ringschluß von Chalkonen mit Selendioxid zum Aufbau von Flavonen bewährt, wie die Synthese des Apometzgerins **120**^[125] illustriert.



5.2.4. Sonstige phenolische Inhaltsstoffe

Eine neue Klasse von phenolischen Inhaltsstoffen der Bryophyten (siehe Abschnitt 2.2.2) repräsentiert die 6,7-Dihydroxy-4-(3,4-dihydroxyphenyl)naphthalin-3-carbonsäure **39**, deren Struktur durch unabhängige Synthese gesichert wurde. Dabei wird das Butenolid **123** baseninduziert zur α , β -ungesättigten Säure **124** ringgeöffnet und diese durch



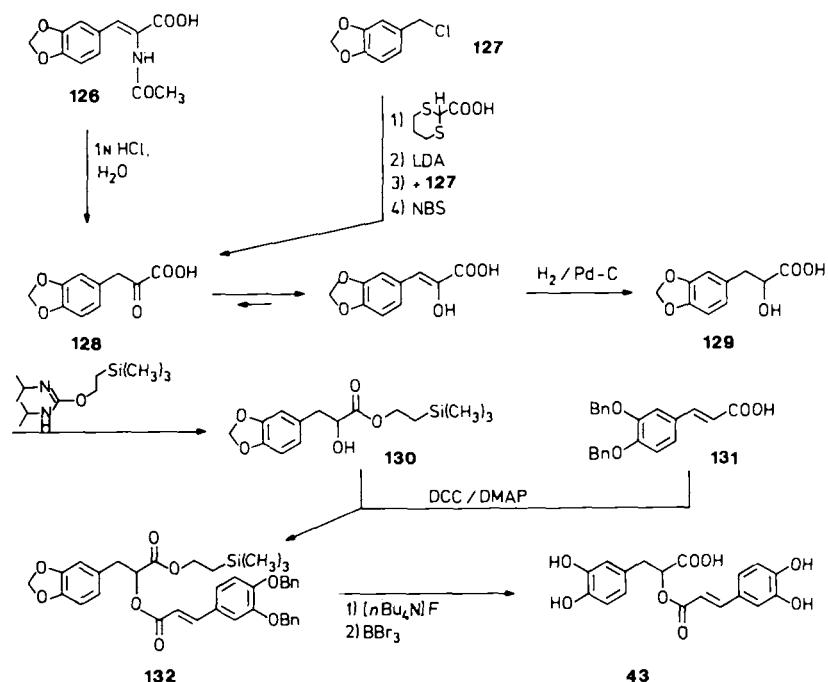
intramolekulare S_EAr-Reaktion zum Ester **125** cyclisiert; Esterhydrolyse und Demethylierung mit BBr₃ ergeben die Säure **39**.

Die erstmals von uns durchgeführte^[126] Synthese der Rosmarinsäure **43** (Schema 1) geht von 3,4-Methylendioxy- α -acetamidoimtsäure **126** aus, die durch Azlacton-Synthese und nachfolgende partielle Hydrolyse aus Piperonal bequem zugänglich ist. Durch weitere Hydrolyse mit 1 N HCl entsteht aus **126** die – praktisch vollständig als Enol vorliegende – α -Ketosäure **128**, die zur Piperonylmilchsäure **129** hydriert wird. *N,N'*-Diisopropyl-*O*-(2-trimethylsilylethyl)isoharnstoff überführt **129** in den 2-Trimethylsilylethylester **130**, der

thodik durch Alkylierung von 1,3-Dithian-2-carbonsäure mit **127** gewonnen werden^[127].

5.3. Isoprenoide

Von den zahlreichen aus Bryophyten isolierten Sesquiterpenen und Diterpenen hat eine Reihe von Systemen durch strukturelle und stereochemische Besonderheiten und/oder biologische Aktivität das Interesse des Synthesechemikers gefunden, so die Sesquiterpene Anastrepen **140**, Taylorion **145**, Chiloscyphon **155** und Ricciocarpin A **82** sowie die Diterpene Sacculatal **57** und Perrottetianal A **59**.



Schema 1. NBS = *N*-Bromsuccinimid, LDA = Lithiumdiisopropylamid, DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

an der freien α -Hydroxy-Funktion nach der Dicyclohexylcarbodiimid(DCC)-Methode mit *O,O*-Dibenzylkaffeesäure **131** verestert wird. Abspaltung der silylierten Esterfunktion in **132** gelingt mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, Deblokierung der phenolischen Schutzgruppen mit BBr₃. Alternativ kann die α -Ketosäure **128** nach der Corey-Seebach-Me-

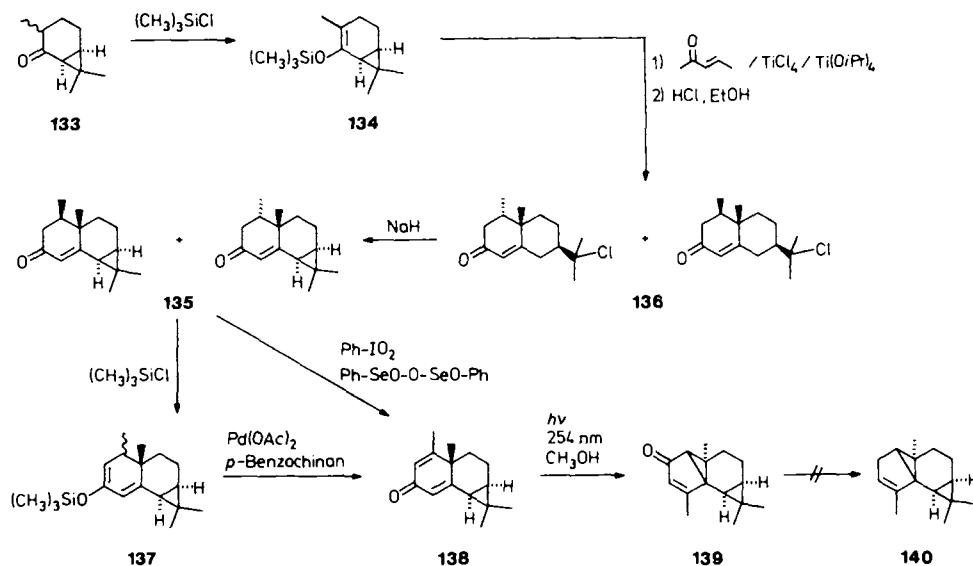
5.3.1. Sesquiterpene

(–)-9-Anastreptenon **139** kann in einer konventionellen Sequenz^[128] ausgehend von (–)-Caron **133** aufgebaut werden. Dazu wird der Silylenolether **134** des Carons einer TiCl₄/Ti(O*i*Pr)₄-katalysierten Robinson-Anellierung mit 3-

Penten-2-on und anschließender Behandlung mit HCl/Ethanol unterworfen, die zu den Dreiring-geöffneten epimeren Chlor-enonen **136** (76:24-Gemisch, trennbar durch fraktionsierende Kristallisation) führen. Recyclisierung mit NaH ergibt die epimeren Enone **135**, die sich auf zwei Wegen – Oxidation des Dienolsilylethers **137** mit Pd(OAc)₂/p-Benzochinon oder direkte Dehydrierung mit C₆H₅IO₂/Phenylselensäureanhydrid – in das Dienon **138** überführen lassen.

Schlüsselverbindung ist dabei der chirale Aldehyd **142** (S = MOM), der nach Kettenverlängerung (zu **143**), intramolekularer Aldol-Kondensation (zu **144**) und Wittig-Olefinition/Oxidation das Zielmolekül **145** liefert.

Der racemische Aldehyd **142**, S = Tetrahydropyran (THP)^[130], ist in einer einfachen Sequenz ausgehend von 5-Hexin-2-ol **146** zugänglich (**146** → **142**, S = THP; sechs Stufen mit 15% Gesamtausbeute), damit ist auch de facto

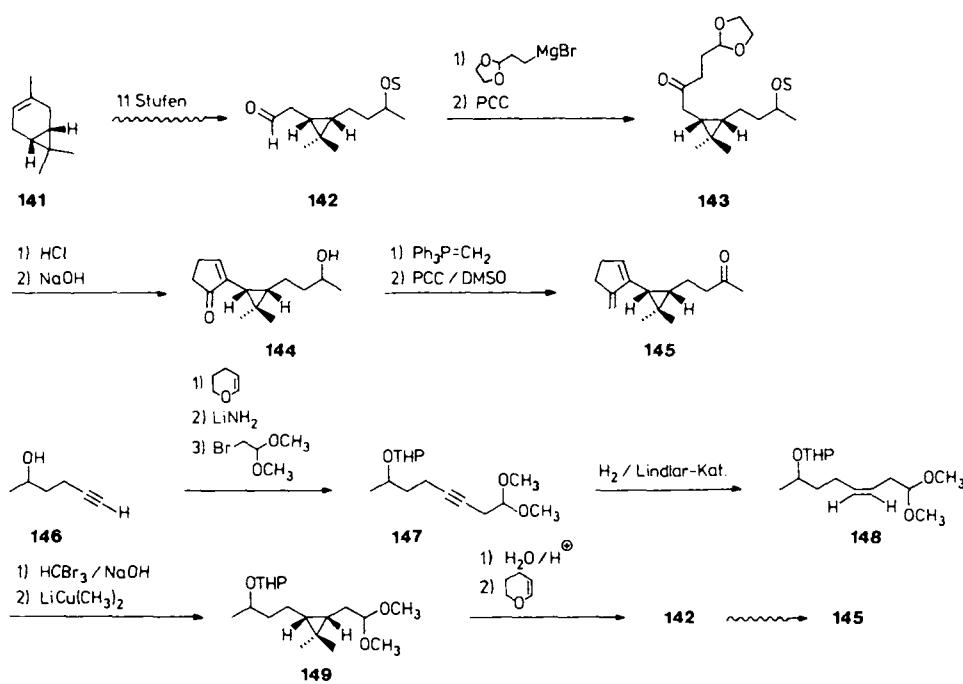


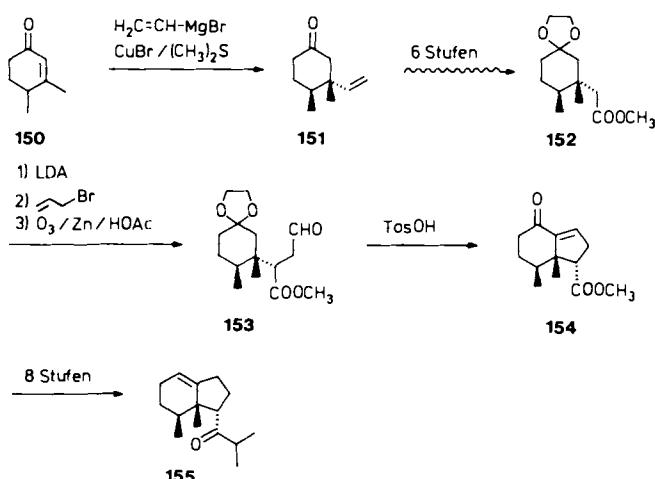
Dessen Bestrahlung in Methanol liefert in einer stereoselektiven Di- π -Methan-Umlagerung als einziges Produkt (–)-9-Anastreptenon **139** ($[\alpha]_D^{20} = -235$ ($c = 0.11$ in CHCl₃)). Ausgehend von (+)-Caron erhält man analog das (+)-Enantiomer von **139**. Die Reduktion der enantiomeren Anastreptenone zu den Kohlenwasserstoffen war bislang noch nicht möglich.

(–)-Taylorion **145** wurde in einer 17stufigen Partialsynthese ausgehend von (–)- Δ^3 -Caren **141** erhalten^[129].

eine Totalsynthese des *rac*-Naturstoffes **145** gegeben. Der Einstieg in die Totalsynthese des chiralen Naturstoffes kann analog zur Synthese der *ent*-Chrysanthemsäure^[131] über Diazoessigester-Reaktionen des *cis*-Olefins **148** erfolgen^[132].

Das bicyclische α -Methylenketon Chiloscyphon **155**^[133] wurde ausgehend von 3,4-Dimethyl-2-cyclohexen-1-on **150** in einer vielstufigen Reaktionssequenz aufgebaut^[134]. 1,4-Addition von Vinylcuprat an **150** ergibt das Cyclohexanon **151** mit der gewünschten relativen *cis*-Stereochemie der bei-





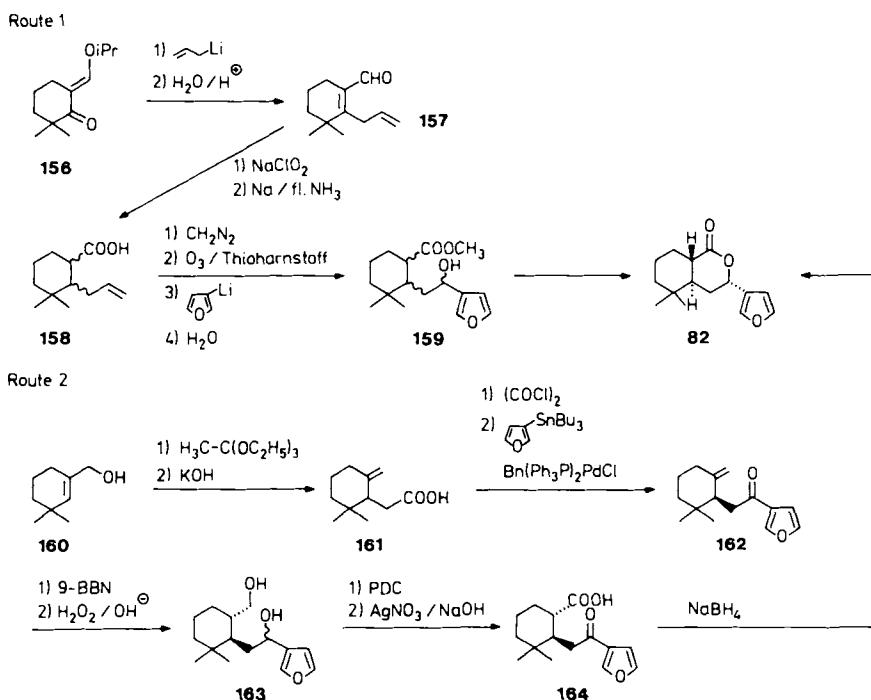
den vicinalen Methylgruppen. In **151** wird sukzessive die Vinylgruppe zu $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ abgewandelt ($\rightarrow \mathbf{152}$) und in α -Stellung zur Esterfunktion durch Alkylierung mit Allylbromid/LDA und nachfolgende Ozonolyse eine C_2 -Aldehydseitenkette ($\rightarrow \mathbf{153}$) eingeführt. Der Aldehyd **153** geht nach Deblockierung eine intramolekulare Aldol-Kondensation unter Bildung des Bicycloenons **154** ein, das von seinem C-6-Epimer getrennt werden kann und in weiterer konventioneller Abwandlung den Naturstoff **155** liefert.

ester **159** addiert und bei Hydrolyse im basischen Medium ein Gemisch von stereoisomeren Lactonen ergibt, aus dem durch HPLC das *rac*-Ricciocarpin A **82** als Hauptprodukt isoliert werden kann.

In Route 2^[136] wird das Dimethylcyclohexenylmethanol **160** durch [3,3]-sigmatrope Claisen-Orthoester-Reaktion und nachfolgende Verseifung in die Säure **161** umgewandelt, die via Säurechlorid durch Umsetzung mit Tri-*n*-butyl- β -furylstannan in Gegenwart von Benzyl[bis(triphenylphosphoran)]-palladiumchlorid in Hexamethylphosphorsäuretriamid das Furylketon **162** (Pallescenson, Naturstoff aus *Pictyodendrella cavernosa*^[137]) ergibt. Hydroborierung/Reduktion mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) liefert stereokontrolliert das Diol **163**, dessen Oxidation mit Pyridiniumdichromat (PDC) zur *trans*-konfigurierten Ketocarbonsäure **164** führt. Reduktion der Säure **164** mit NaBH_4 ergibt die sterisch einheitliche *trans*-Form des *rac*-Ricciocarpins A **82**.

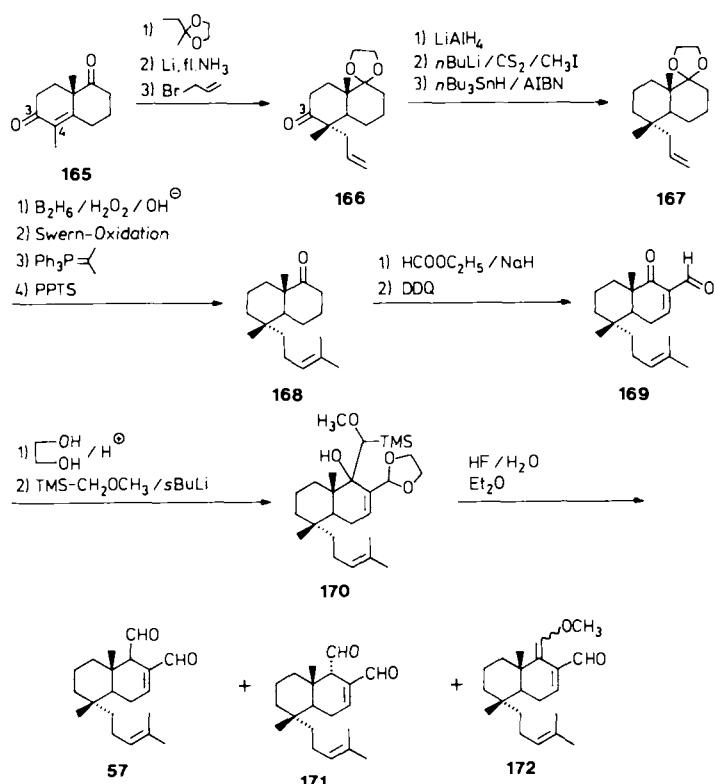
5.3.2. Diterpene

(–)-Sacculatal **57** wurde ausgehend von dem chiralen Dion **165** synthetisiert^[138]. Dabei wird **165** zunächst selektiv an der gesättigten Carbonylfunktion katalysiert und an C-4 durch reduktive Alkylierung eine Allyl-Seitenkette einge-führt ($\rightarrow \mathbf{166}$). Desoxygenierung an C-3 (**166** \rightarrow **167**) erreicht



Ricciocarpin A **82** wurde als Racemat auf zwei Syntheserouten erhalten. In Route 1^[135] wird an den Enolether des 6,6-Dimethyl-2-formylcyclohexanons **156** Allyllithium addiert und der durch nachfolgende Hydrolyse gebildete 2-allylsubstituierte Cyclohexencarbaldehyd **157** mit NaClO_2 zur entsprechenden Carbonsäure oxidiert; diese wird durch Na in flüssigem NH_3 selektiv an der konjugierten $\text{C}=\text{C}$ -Bindung reduziert. Veresterung mit CH_2N_2 und nachfolgende Ozonolyse wandeln die gesättigte Säure **158** in den Esteraldehyd um, der β -Furyllithium zu den epimeren Carbinol-

man durch Reduktion der Carbonylfunktion, Überführung des sekundären Alkohols in das Dithiocarbonat und dessen radikalische Spaltung mit Tributylstannan nach der Methode von *Barton*. Etablierung der C-4-Homoprenyl-Seitenkette (durch Hydroborierung, Swern-Oxidation und Wittig-Reaktion des so erhaltenen Aldehyds mit $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$) und Ketalspaltung mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS) führen zum Decalon **168** als Schlüsselverbindung der Synthese. Einführung der beiden Formylgruppen des Sacculatals gelingt durch Claisen-Kondensation mit Formiat, Dehydrie-



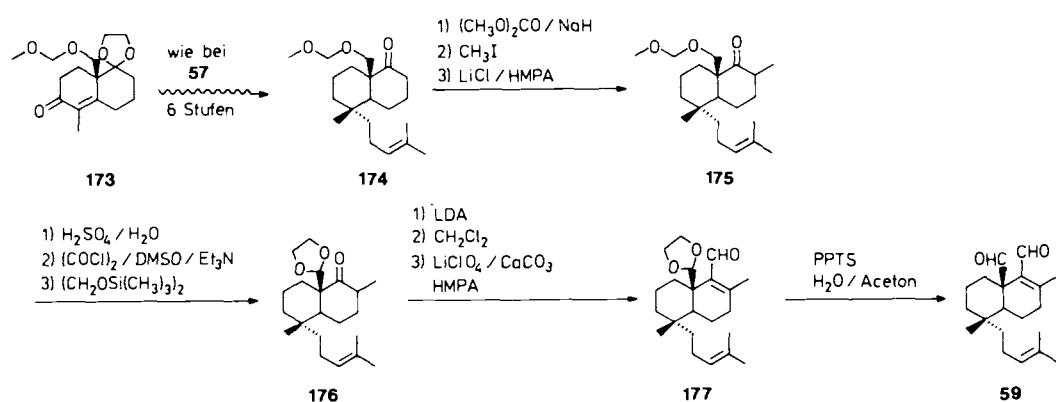
rung mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon (DDQ), Schutz der Aldehydfunktion in **169** und Addition von Methoxy(trimethylsilyl)methylolithium. Die Hydrolyse der so erhaltenen Zwischenstufe **170** verläuft unselektiv, neben Sacculatal **57** (26%) entstehen auch Isosacculatal **171** (16%) und die E/Z-isomeren Enolether **172** (20%).

6. Resümee und Ausblick

Für die Chemie der Moose lässt sich der aktuelle Stand der Forschung in folgenden Thesen zusammenfassen:

1. Moose bilden ein bemerkenswertes Reservoir an seltenen und strukturell neuartigen Naturstoffen.
2. Zahlreiche Moosinhaltsstoffe zeigen beachtliche biologische Wirkungen.
3. In-vitro-Kulturen von Moosen produzieren ebenfalls zahlreiche Sekundärmetaboliten; sie bieten daher eine erfolgversprechende Möglichkeit, sowohl größere Mengen an Pflanzenmaterial als auch an Inhaltsstoffen zu erhalten.
4. Die chemische Synthese erlaubt die Gewinnung einer Reihe von Moosinhaltsstoffen im präparativen Maßstab; dies ist insbesondere für ein breites biologisches Screening von essentieller Bedeutung. Außerdem können sowohl durch Synthese modifizierte Naturstoffe als auch Synthesezwischenprodukte interessante biologische Aktivitäten aufweisen.

Demzufolge kann die im Titel gestellte Frage „Moose, eine Quelle biologisch aktiver Naturstoffe?“ mit einem eindeutigen „Ja“ beantwortet werden. Es erscheint durchaus möglich, daß in Zukunft Moosinhaltsstoffe oder deren Abwandlungsprodukte pharmakologische und agrochemische Anwendung finden oder in der Nahrungsmitteltechnologie und in der Kosmetikindustrie eingesetzt werden können. Nach unserer Erfahrung sind Moosinhaltsstoffe ein lohnendes Feld für fächerübergreifende gemeinsame Forschung von Biologen, Pharmazeuten und Chemikern. Dies hat in Saarbrücken zur Gründung eines interdisziplinären Arbeitskreises „Chemie und Biologie der Moose“ sowie zu einer



Nach dem gleichen Aufbauprinzip erfolgt die Synthese von (+)-Perrottetianal A **59**^[139]. Das in einer vielstufigen Synthese zugängliche^[140], geschützte chirale Dion **173** wird wie bei der Sacculatal-Synthese in das am angulären Substituenten funktionalisierte Decalon **174** abgewandelt. In **174** wird auf konventionelle Weise – Claisen-Kondensation mit Diethylcarbonat und Krapcho-Spaltung des methylierten β -Ketoesters – α -methyliert und die anguläre CH_2OR -Gruppe zur geschützten Aldehydfunktion oxidiert (**175** \rightarrow **176**). Die Einführung der zweiten Aldehydfunktion erfolgt durch Addition von Dichlormethylolithium an **176**, H_2O -Eliminierung und Hydrolyse zu **177**; anschließende Deblockierung mit PPTS führt zum Zielmolekül **59**.

engen Zusammenarbeit mit der BASF in Ludwigshafen im Rahmen eines vom Bundesministerium für Forschung und Technologie geförderten Verbundprojekts geführt. Schwerpunkte zukünftiger Forschung müssen – neben den bisherigen Zielsetzungen – vor allem die Herstellung auto- und heterotropher Gewebekulturen bis hin zum technischen Maßstab und die Erforschung der Biogenese von Moosinhaltsstoffen sein.

Unser Dank gilt allen wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der beteiligten Arbeitsgruppen, die die experimentellen Arbeiten mit großem Engagement durchgeführt haben. Weiterhin danken wir Frau Christine Zehren, Frau

Dipl.-Chem. Uta Krienke und Herrn Dipl.-Chem. Alois Etringer für die Zeichnungen und Frau Christel Allmann für die Erstellung des Manuskriptes. Herrn Prof. Dr. R. Mues sei für die Überlassung der Farbaufnahmen gedankt. Besonderen Dank schulden wir der Landwirtschaftlichen Versuchsstation Limburgerhof der BASF, Ludwigshafen, für die effiziente Zusammenarbeit und die tatkräftige Unterstützung. Dem Bundesministerium für Forschung und Technologie danken wir für finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 1. Februar 1990 [A 805]

- [1] Rote Liste, Verzeichnis von Fertigarzneimitteln der Mitglieder des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V., Editio Cantor, Aulendorf 1990.
- [2] G. Schneider: *Pharmazeutische Biologie*, 2. Aufl., Bibliographisches Institut, Mannheim 1985.
- [3] a) R. M. Schuster (Hrsg.): *New Manual of Bryology*, Hattori Bot. Lab. Nichinan, Miyazaki, Japan; b) R. M. Schuster in [3a], Vol. 2, 1984, S. 892.
- [4] R. M. Schuster in [3a], Vol. 2, 1984, S. 1071.
- [5] D. H. C. Richardson: *The Biology of Mosses*, Blackwell, Oxford 1981, S. 1.
- [6] E. Treffner („Beiträge zur Chemie der Laubmoose“), *Dissertation*, Universität Dorpat 1881.
- [7] H. Reinsch, *Jahrbuch Pract. Pharm.* 10 (1845) 298.
- [8] H. D. Zinsmeister, R. Mues, *GIT Fachz. Lab.* 31 (1987) 499.
- [9] R. Hegnauer: *Bryophyta* in R. Hegnauer (Hrsg.): *Chemotaxonomie der Pflanzen*, Bd. VII, Birkhäuser, Basel 1986, S. 374.
- [10] a) H. D. Zinsmeister, R. Mues (Hrsg.): *Bryophytes: Their Chemistry and Chemical Taxonomy* (Proc. Phytochem. Soc. Eur. 29), Clarendon Press, Oxford 1990; b) P. Karunen in [10a], S. 121.
- [11] G. Kohn, A. Vierengel, O. Vandekerckhove, E. Hartmann, *Phytochemistry* 26 (1987) 2101.
- [12] G. Kohn, S. Demmerle, O. Vandekerckhove, E. Hartmann, P. Beutelmann, *Phytochemistry* 26 (1987) 2271.
- [13] G. Kohn, O. Vandekerckhove, E. Hartmann, P. Beutelmann, *Phytochemistry* 27 (1988) 1049.
- [14] E. Hartmann, P. Beutelmann, O. Vandekerckhove, R. Euler, G. Kohn, *FEBS Lett.* 198 (1986) 51.
- [15] T. K. Ichikawa, K. Yamada, M. Namikawa, K. Sakai, K. Kondo, *J. Hattori Bot. Lab.* 56 (1984) 209.
- [16] Y. Asakawa, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 42 (1982) 1.
- [17] S. Huneck in [3a], Vol. 1, 1983, S. 1.
- [18] V. Benezova, Z. Samek, V. Herout, F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 34 (1969) 582.
- [19] H. D. Zinsmeister, B. Marx, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [20] R. Mues, H. D. Zinsmeister, *J. Hattori Bot. Lab.* 64 (1988) 109.
- [21] R. Mues, G. Leidinger, V. Lauck, H. D. Zinsmeister, T. Koponen, K. R. Markham, *Z. Naturforsch.* C 41 (1986) 971.
- [22] K. R. Markham, R. Theodor, R. Mues, H. D. Zinsmeister, *Z. Naturforsch.* C 37 (1982) 562.
- [23] P. Freitag, R. Mues, C. Brill-Fess, M. Stoll, H. D. Zinsmeister, K. R. Markham, *Phytochemistry* 25 (1986) 669.
- [24] B.-G. Österdahl, *Acta Chem. Scand. Ser. B* 32 (1978) 714.
- [25] R. Becker, R. Mues, H. D. Zinsmeister, H. Herzog, H. Geiger, *Z. Naturforsch.* C 41 (1986) 507.
- [26] R. Theodor, H. D. Zinsmeister, R. Mues, K. R. Markham, *Phytochemistry* 19 (1980) 1695.
- [27] W. Stein, S. Anhut, H. D. Zinsmeister, R. Mues, W. Barz, J. Köster, *Z. Naturforsch.* C 40 (1985) 469.
- [28] H. Geiger, M. Bokel, *Z. Naturforsch.* C 44 (1989) 559.
- [29] K. R. Markham, O. M. Andersen, E. S. Viotto, *Phytochemistry* 27 (1988) 1745.
- [30] H. Geiger, W. Stein, R. Mues, H. D. Zinsmeister, *Z. Naturforsch.* C 42 (1987) 863.
- [31] E. Nilsson, G. Bendz in G. Bendz, J. Santesson (Hrsg.): *Chemistry in Botanical Classification (Nobel Symp. 25)* Academic, New York 1973, S. 117.
- [32] Y. Asakawa in [10a], S. 369.
- [33] R. Mentlein, E. Vowinkel, *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 1024.
- [34] M. Rischmann, R. Mues, H. Geiger, H. J. Laas, T. Eicher, *Phytochemistry* 28 (1989) 867.
- [35] R. Mues, S. Huneck, J. D. Connolly, D. S. Rycroft, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 6793.
- [36] R. Takeda, J. Hasegawa, K. Sinozaki in [10a], S. 201.
- [37] H. Rudolph in [10a], S. 227.
- [38] Y. Asakawa, R. Matsuda, T. Takemoto, *Phytochemistry* 19 (1980) 567.
- [39] C. L. Suire, Y. Asakawa, M. Toyota, T. Takemoto, *Phytochemistry* 21 (1982) 349.
- [40] G. Wurzel, H. Becker, *Phytochemistry* 29 (1990) 2565.
- [41] V. Herout, *Flavour Fragrance J.* 1 (1985) 43.
- [42] H. Becker, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [43] J. D. Connolly, L. J. Harrison, D. S. Rycroft, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1401.
- [44] Y. Asakawa, JP-B 228 409 (1985); EP-B 0 185 921 (1986); JP-B 53 273 (1986); JP-B 126 013 (1986); US-A 4 659 509 (1987).
- [45] J. D. Connolly, A. E. Harding, I. M. S. Thornton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 1320.
- [46] R. M. S. C. Morais, L. J. Harrison, H. Becker, *J. Chem. Res. Synop.* 1988, 380.
- [47] M. Toyota, F. Nagashima, Y. Asakawa, *Phytochemistry* 27 (1988) 2161.
- [48] Y. Asakawa, J. D. Connolly, C. O. Fakunle, D. S. Rycroft, M. Toyota, *J. Chem. Res. Synop.* 1987, 82.
- [49] Y. Asakawa, M. Toyota, T. Takemoto, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1553.
- [50] H. Becker, S. Charadej, P. W. Thies, E. Finner, *Planta Med.* 1984, 245.
- [51] A. Matsuo, K. Atsumi, K. Nadaya, M. Nakayama, S. Hayashi, *Phytochemistry* 20 (1981) 1065.
- [52] D. Takaoka, A. Matsuo, J. Kuramoto, M. Nakayama, S. Hayashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 483.
- [53] D. Takaoka, H. Tani, A. Matsuo, *J. Chem. Res. Synop.* 1988, 130.
- [54] L. J. Harrison, H. Becker, *Phytochemistry* 28 (1989) 1261.
- [55] A. Matsuo, S. Uto, H. Nozaki, M. Nakayama, S. Hayashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 1220.
- [56] V. Herout in [10a], S. 83.
- [57] I. Benes, N. Bezaee, T. Vanek, J. Vana, V. Herout, *Phytochemistry* 20 (1981) 2438.
- [58] I. Benes, T. Vanek, M. Budesinsky, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 47 (1982) 1873.
- [59] C. Liljenberg, P. Karunen, *Physiol. Plant.* 44 (1978) 369.
- [60] A. Matsuo, M. Nakayama, S. Hayashi, T. Seki, T. Amakawa, *Bryophyton Bibl.* 13 (1978) 321.
- [61] Y. Asakawa, N. Tokunaga, M. Toyota, S. Hattori, A. Mizutani, *J. Hattori Bot. Lab.* 46 (1979) 67.
- [62] S. Huneck, J. D. Connolly, L. J. Harrison, R. Joseph, W. R. Phillips, D. S. Rycroft, G. Ferguson, M. Parvez, *J. Chem. Res. Synop.* 1986, 162.
- [63] Y. Asakawa, M. Toyota, A. Cheminat, *Phytochemistry* 25 (1986) 2555.
- [64] C.-L. Wu, F. F. Wey, C. C. Hsieh, *Chemistry (Beijing)* 40 (1982) 121.
- [65] S. Huneck, K. H. Overton, *Phytochemistry* 10 (1971) 3279.
- [66] S. Huneck, G. A. Baxter, A. F. Cameron, J. D. Connolly, L. J. Harrison, W. R. Phillips, D. S. Rycroft, G. A. Sim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1986, 809.
- [67] S. Huneck, K. Schreiber, *J. Hattori Bot. Lab.* 39 (1975) 215.
- [68] A. Matsuo, K. Kamio, K. Kohama, K. Yoshida, J. D. Connolly, G. A. Sim, *Phytochemistry* 27 (1988) 1153.
- [69] Y. Asakawa, M. Toyota, T. Takemoto, *Phytochemistry* 18 (1979) 1681.
- [70] Y. Asakawa, M. Toyota, Z. Taira, T. Takemoto, M. Kida, Y. Ichikawa, *24th Symp. Chem. Terp. Essent. Oils and Arom., Koriyama, Japan, Symp. Papers* 1980, 221.
- [71] M. Sauerwein, H. Becker, *Planta Med.* 56 (1990) 339.
- [72] S. Huneck, Y. Asakawa, Z. Taira, A. F. Cameron, J. D. Connolly, D. S. Rycroft, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 115.
- [73] J. D. Connolly, *Rev. Latinoamer. Quim.* 12 (1981) 121.
- [74] A. Matsuo, K. Atsumi, M. Nakayama, Z. Naturforsch. B 39 (1984) 1281.
- [75] C.-L. Wu, Y. Asakawa, *Phytochemistry* 27 (1988) 940.
- [76] J. Beyer, H. Becker, M. Toyota, Y. Asakawa, *Phytochemistry* 26 (1987) 1085.
- [77] T. Hashimoto, M. Tori, Z. Taira, Y. Asakawa, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 6473.
- [78] K. D. Barrow, D. H. R. Barton, E. Chain, F. E. Ohnsorge, R. P. Sharma, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1973, 1590.
- [79] J. Spörle, H. Becker, H. P. Gupta, M. Veith, V. Huch, *Tetrahedron* 45 (1989) 5003.
- [80] A. Matsuo, H. Nozaki, M. Nakayama, S. Hayashi, D. Takaoka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 198.
- [81] P.-L. Chiu, G. W. Patterson, G. P. Fenner, *Phytochemistry* 24 (1985) 263.
- [82] H. Becker, G. Wurzel, *Pharm. Unserer Zeit* 16 (1987) 152.
- [83] H. Ando, A. Matsuo in M. Schultze-Motel (Hrsg.): *Advances in Bryology*, Vol. 2, J. Cramer, Vaduz 1984, S. 135.
- [84] F. Nienhaus: *Viren, Mykoplasmen und Rickettsien* (UTB Nr. 1361), Ulmer, Stuttgart 1985, S. 16.
- [85] H. Knoche, G. Ourisson, G. W. Perold, J. Foussereau, J. Maleville, *Science* 166 (1969) 239.
- [86] B. M. Hausen: *Allergiepflanzen, Pflanzenallergene*, Ecomed, Landsberg/Lech 1988, S. 127.
- [87] Y. Asakawa in [10a], S. 371.
- [88] K. Sakai, T. Ichikawa, K. Yamada, M. Yamashita, M. Tanimoto, A. Hikata, Y. Iyuin, K. Kondo, *J. Nat. Prod.* 51 (1988) 845.
- [89] H. Wagner: *Pharmazeutische Biologie*, Bd. 2: *Drogen und ihre Inhaltsstoffe*, 4. Aufl., G. Fischer, Stuttgart 1988, S. 402.
- [90] A. Matsuo, H. Nozaki, N. Kubota, S. Uto, N. Nakayama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1984, 203.
- [91] S. Huneck, K. Schreiber, *J. Hattori Bot. Lab.* 39 (1975) 215.
- [92] J. Gorham, *Phytochemistry* 16 (1977) 249.
- [93] G. Wurzel, H. Becker, T. Eicher, K. Tiefensee, *Planta Med.* 56 (1990) 421.
- [94] Y. Asakawa, H. L. J. Harrison, M. Toyota, *Phytochemistry* 24 (1985) 261.

- [95] Y. Asakawa, *Rev. Latinoamer. Quim.* 14 (1984) 109.
- [96] S. Hunbeck, *The Bryological Times* 38 (1986) 1.
- [97] R. Takeda, K. Katoh, *Planta* 151 (1981) 525.
- [98] R. Takeda, K. Katoh, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 4056.
- [99] R. Takeda, K. Katoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 56 (1983) 1256.
- [100] S. Abe, Y. Ohta, *Phytochemistry* 22 (1983) 1917.
- [101] H. Rudolph, J. Samland, *Phytochemistry* 24 (1985) 745.
- [102] H. Becker in [10a], S. 339.
- [103] E. Teuscher, *Pharmazie* 26 (1973) 6.
- [104] C. D. Knight, D. J. Cove, P. J. Boyd, N. W. Ashton in J. M. Glime (Hrsg.): *Methods in Bryology (Proc. Bryol. Meth. Workshop Mainz)* Hatiori Botanical Laboratory, Nichinan, Miyazaki, Japan 1988, S. 47.
- [105] O. L. Gamburg, R. A. Müller, K. Ojima, *Exp. Cell Res.* 50 (1968) 151.
- [106] Y. Arai, T. Kamikawa, T. Kubota, J. Masuda, R. Yamamoto, *Phytochemistry* 12 (1973) 2279; S. Hunbeck, K. Schreiber, *ibid.* 16 (1977) 1013; T. Hashimoto, M. Tori, Y. Asakawa, *ibid.* 27 (1988) 109.
- [107] T. Eicher, K. Tiefensee, R. Pick, *Synthesis* 1988, 525.
- [108] F. M. Hauser, S. A. Pogany, *Synthesis* 1980, 814.
- [109] M. Günes, *Dissertation*, Universität des Saarlandes 1991.
- [110] Der 4-O-Methylether von **14** ist als Amorfrutin A, der entsprechende Methylether mit 3-Geranylseitenkette als Amorfrutin B bekannt: L. A. Mitscher, Y. M. Park, A. Al-Shamma, P. B. Mudson, T. Maas, *Phytochemistry* 20 (1981) 781.
- [111] R. Döning, *Diplomarbeit*, Universität des Saarlandes 1990.
- [112] K. Tiefensee, *Dissertation*, Universität des Saarlandes 1988.
- [113] R. Pick, unveröffentlichte Ergebnisse, Universität des Saarlandes 1989.
- [114] M. Tori in [10a], S. 411.
- [115] M. Toyota, M. Tori, K. Takikawa, Y. Shiobara, M. Kodama, Y. Asakawa, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 6097.
- [116] G. Mezey-Vándor, M. Nógrády, V. P. Novikov, A. Wiszt, M. Kajtár-Péredy, *Liebigs Ann. Chem.* 1989, 401.
- [117] M. Walter, *Dissertation*, Universität des Saarlandes 1990.
- [118] M. Kodama, Y. Shiobara, K. Matsumura, H. Sumitomo, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 877.
- [119] M. Kodama, Y. Shiobara, H. Sumitomo, K. Matsumura, M. Tsukamoto, C. Harada, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 72.
- [120] Z. Dienes, M. Nógrády, B. Vermes, M. Kajtár-Péredy, *Liebigs Ann. Chem.* 1989, 1141.
- [121] M. Nógrády, B. Vermes, M. Kajtár-Péredy, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 2899.
- [122] A. Gottsegen, M. Nógrády, B. Vermes, M. Kajtár-Péredy, E. Bíháts-Karsai, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 5039.
- [123] Cyclisierung durch modifizierte Wurtz-Reaktion ist ebenfalls möglich, vgl. [120].
- [124] T. Eicher in [10a], S. 209.
- [125] H. J. Laas, *Dissertation*, Universität des Saarlandes 1988.
- [126] B. Albert, *Dissertation*, Universität des Saarlandes 1989.
- [127] M. Ott, *Diplomarbeit*, Universität des Saarlandes 1990.
- [128] K. Massonne, *Diplomarbeit*, Universität des Saarlandes 1987.
- [129] M. Nakayama, S. Ohira, S. Shinke, Y. Matsushita, A. Matsuo, S. Hayashi, *Chem. Lett.* 1979, 1245.
- [130] A. Speicher, *Diplomarbeit*, Universität des Saarlandes 1989.
- [131] T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2599.
- [132] A. Speicher, T. Eicher, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [133] S. Hayashi, A. Matsuo, T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.* 1969, 1599; A. Matsuo, *Tetrahedron* 28 (1972) 1203; J. D. Connolly, L. J. Harrison, D. S. Rycroft, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 1236.
- [134] M. Tori, T. Hasebe, Y. Asakawa, *Chem. Lett.* 1988, 2059; siehe dazu auch K. G. Gerling, H. Wolf, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 26.
- [135] M. Herrmann, *Dissertation*, Universität des Saarlandes 1990.
- [136] K. Massonne, *Dissertation*, Universität des Saarlandes 1990.
- [137] R. C. Cambie, P. E. Craw, *J. Nat. Prod.* 50 (1987) 948; Synthese des Racemats: R. Baker, I. F. Cottrell, P. D. Ravenscroft, C. I. Swain, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 2463.
- [138] H. Hagiwara, H. Uda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 62 (1989) 624.
- [139] H. Hagiwara, H. Uda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1351.
- [140] Y. Tamai, Y. Mizutani, H. Hagiwara, H. Uda, N. Harada, *J. Chem. Res. Synop.* 1985, 148.