

63. Struktur der Sesquiterpene von *Petasites hybridus* (L.) G. M. et SCH.: Petasol- und Isopetasol-Abkömmlinge¹⁾

von Markus Neuenschwander²⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

Andreas Neuenschwander³⁾, Ernst Steinegger

Pharmazeutisches Institut der Universität Bern, Sahlistrasse 10, CH-3012 Bern

und Peter Engel⁴⁾

Abteilung für Kristallographie und Strukturlehre des mineralogisch-petrographischen Instituts
der Universität Bern, Sahlistrasse 6, CH-3012 Bern

(10.XI.78)

Structure of the Sesquiterpenes of *Petasites hybridus* (L.) G.M. et SCH.: Petasol and Isopetasol Derivatives

Summary

The structure of 11 compounds of the sesquiterpene fraction of *petasites hybridus* has been determined by combination of spectroscopic methods, especially by analysis of the 360-MHz-¹H-NMR. spectra. Most natural products are esters of two isomeric sesquiterpene alcohols, characterized by an eremophilan skeleton, namely of *petasol* as well as of *isopetasol*. The structure of one key product has been confirmed by X-ray analysis.

1. Einleitung. - Obwohl die gemeine Pestwurz (*petasites hybridus*) im Mittelalter gelegentlich als Naturheilmittel verwendet wurde und sich bis in die Neuzeit in der Homöopathie gehalten hat, war über die Inhaltsstoffe von *Petasites hybridus* lange Zeit recht wenig bekannt. Erst die Beobachtung von *Bucher* [4], dass die Wurzel der Pflanze am isolierten Meerschweinchendarm spasmolytisch wirksam sei, führte zu einer intensiveren Untersuchung der Inhaltsstoffe: *Aebi & Büchi* [5] sowie *Stoll* [6] isolierten aus den Wurzeln der Pflanze (schweizerischer Herkunft) mehrere Sesquiterpenester und nannten den zugrunde liegenden Sesquiterpenalkohol *Petrasol* (vgl. 4). Die Petasylester lagern sich sehr leicht in die Isopetasylester (vgl. 3) um, wobei die spasmolytische Aktivität weitgehend verlorengeht [7].

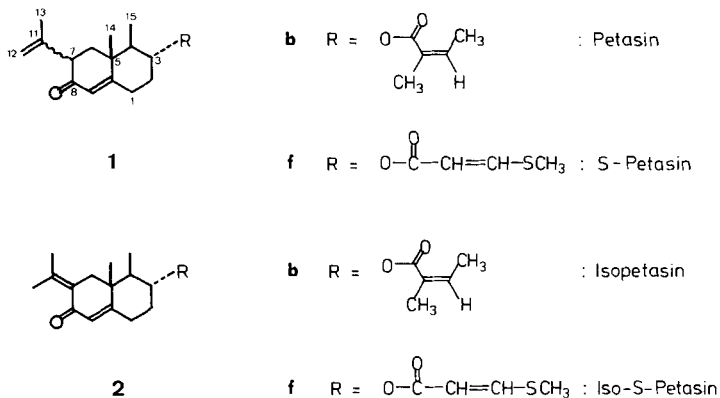
Die ersten Strukturuntersuchungen [5-7] wurden von *Djerassi* [8] [9] ergänzt (*Schema 1*). Ungeklärt blieb die sterische Anordnung der Isopropenylgruppe von

¹⁾ 3. Mitt. über *Petasites*-Inhaltsstoffe. 2. Mitt.: [1], Kurzmitt.: [2].

²⁾ Korrespondenzautor.

³⁾ Teil der Dissertation [3].

⁴⁾ Mitt. Nr. 281 der Abteilung für Kristallographie und Strukturlehre.

Schema 1. Bisher bekannte Inhaltstoffe von *Petasites hybridus* [5-7]

Petasin **1b** und S-Petasin **1f**, sowie die Konfiguration des 3-Methylthioests von S-Petasin **1f** und Iso-S-Petasin **2f**.

1961 berichteten *Novotný, Herout & Šorm* [10] erstmals über umfangreiche phytochemische Untersuchungen an *Petasites hybridus* tschechoslowakischer Herkunft. Sie fanden eine Reihe von Inhaltstoffen mit Eremophilan-Grundgerüst. Bei vielen Vertretern sind C(7) und C(8) von Petasin mit einem Furanring bzw. α , β -ungesättigten Lactonring anelliert [11]. Die «Furano-eremophilane» bzw. «Eremophilanolide» gehen aus den Petasin-Derivaten formal durch Verknüpfung des Sauerstoff-Atoms der Carbonylgruppe mit C(12) hervor. Da in den Pflanzen tschechoslowakischer Herkunft bisher keine Verbindungen der Petasinreihe (vgl. *Schema 1*) gefunden wurden, postulierten *Novotný et al.* für *Petasites hybridus* zwei Chemovarietäten (Petasin- bzw. Furan-Chemivarietät [12]).

Mit dem Aufkommen neuer besserer Trennverfahren und leistungsfähiger spektroskopischer Methoden konnte eine effizientere Trennung der Sesquiterpenfraktion von *Petasites hybridus* sowie eine vollständige Strukturaufklärung der isolierten Inhaltstoffe angestrebt werden. Wir berichten im folgenden über die Strukturaufklärung einiger Inhaltstoffe von *Petasites hybridus*.

2. Drogenherkunft, Isolierung der Sesquiterpene⁵⁾. - An drei verschiedenen Standorten der Schweiz (Sense, Moosegg, Urnäsch) wurden in periodischen Abständen Exemplare von *Petasites hybridus* gesammelt, nach Blüten, Blättern und Wurzeln getrennt zerkleinert, tiefgefroren und gefriergetrocknet. Aus dem Pulver der aus den Wurzeln isolierten und getrockneten Droge^{5a)} wurde durch schonende Extraktion bei reduziertem Druck eine äthanolische Lösung hergestellt. Dieses Rohextrakt liess sich mittels präparativer Schicht-Chromatographie an Silicagel in drei Sammelfractionen (A/B/C, D/E, F)⁶⁾ zerlegen, die durch Mehrfachentwicklung schicht-chromatographisch vorgereinigt sowie nach Möglichkeit durch fraktionierte

⁵⁾ Ausführliche Angaben: [1].

^{5a)} Über die Aufarbeitung der aus Blüten und Blättern gewonnenen Droge wird in einer späteren Mitt. berichtet.

⁶⁾ Zur Bezeichnung der Fractionen vgl. *Figur 1* und *Schema 3*.

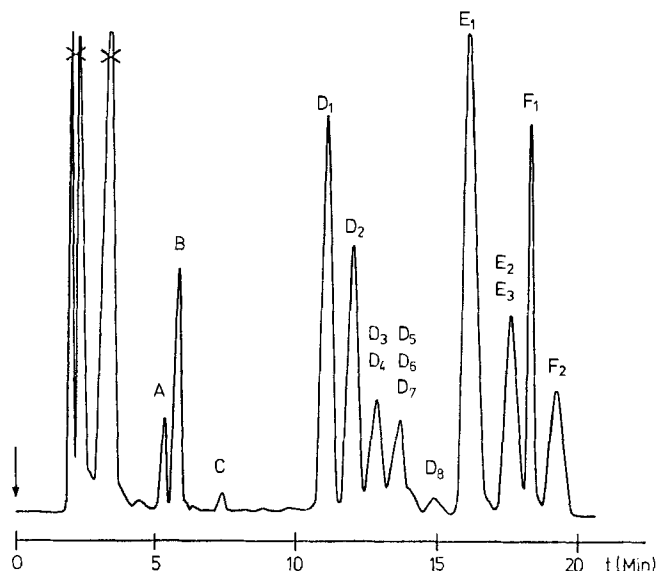


Fig. 1. Analytisches HPLC. von 12 μ l Wurzelextrakt von *Petasites hybridus* (ca. 10proz.; Standort: Sense; Säule: μ -Porasil 10 μ m, 4 mm \times 30 cm, Hexan/Essigester 95:5; UV.-Detektor (254 nm)⁷⁾)

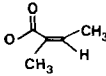
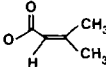
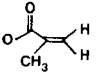
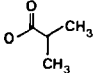
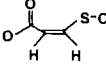
Kristallisation (D_1 , F_1 , F_2)⁶⁾ rein isoliert wurden [1]. In vielen Fällen gelang die Reinigung nur mittels präparativer Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC.). Selbst unter optimalen Bedingungen und bei mehrfacher Wiederholung des Verfahrens zeigte sich, dass einige hochdruckflüssigkeitschromatographisch einheitliche Fraktionen (D_3/D_4 , D_6/D_7 , E_2 , E_3)⁶⁾ aus je zwei Komponenten bestanden (vgl. Fig. 1).

3. Struktur der Säurereste. - Die meisten isolierten Naturstoffe sind Ester von Sesquiterpen-Alkoholen. Das Molekulargewicht bzw. die Summenformel der enthaltenen Carbonsäure geht aus dem Massenspektrum der Ester hervor, indem eine der Hauptfragmentierungen in der Eliminierung des Carbonsäurerestes aus dem Molekel-Ion besteht. Zur Festlegung der Struktur des Säurereste genügt meist die Analyse der ¹H-NMR.-Spektren (Tab. 1). So erlaubt die Berechnung der Lage des Vinylprotons nach *Simon et al.* [13] eine sichere Unterscheidung von *cis*- und *trans*-2-Methyl-2-butensäure (Angelica- bzw. Tiglinsäure). Problematisch ist einzig die Festlegung der Konfiguration der in F_1 und F_2 vorkommenden 3-Methylthio-acrylsäure, da die Kopplungskonstante der beiden Vinylprotonen mit 10,0 Hz in einem kritischen Bereich liegt.

Dieses Problem kann durch Addition von Cyclohexyl-mercaptan an Propionaldehyd gelöst werden, indem - gleich wie bei der Addition von Phenolen an «Push-Pull»-Acetylene [14] - mit hoher Stereoselektivität *trans*-Addition eintritt, wobei die vicinalen Vinylprotonen des *Z*-Isomeren mit 10,0 Hz koppeln. Das durch Säure-

⁷⁾ Da die verschiedenen Sesquiterpene bei 254 nm unterschiedlich absorbieren, werden die Mengenverhältnisse verzerrt wiedergegeben. So erscheinen die Pike aller Verbindungen mit Isopetasolgerüst 3 (A , C , D_1 , D_3 , D_4 , D_5 , F_1) um rund Faktor 10 zu intensiv!

Tabelle 1. Struktur und spektroskopische Daten der Säurereste der isolierten Sesquiterpenester

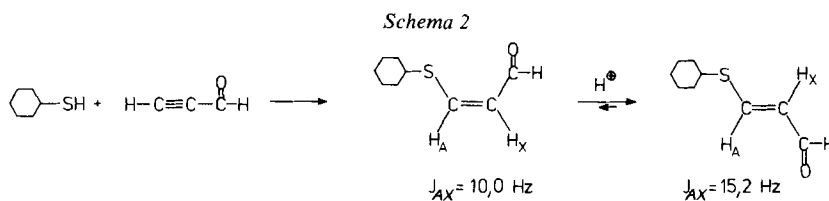
| Säurerest | MS.-Frag- mentierung | ¹ H-NMR, ^{a)} δ (ppm) | ¹³ C-NMR, ^{a)} δ (ppm) |
|--|-------------------------|--|---|
|  b | <i>M</i> - 100 | 6,06/ <i>qa</i> × <i>qa</i> (<i>J</i> = 7,1; <i>J'</i> = 1,4)/1 H 1,99/ <i>qa</i> × <i>qa</i> (<i>J</i> = 7,1; <i>J'</i> = 1,4)/3 H 1,89/« <i>qi</i> » (<i>J</i> ≈ 1,4)/3 H | 167,5/ <i>s</i> ^{b)} 138,0/ <i>d</i> 127,7/ <i>s</i> 20,6/ <i>qa</i> 15,8/ <i>qa</i> |
|  c | <i>M</i> - 100 | 5,68/ <i>m</i> /1 H 2,18/« <i>d</i> »/3 H 1,92/« <i>d</i> »/3 H | 156,6/ <i>s</i> ^{c)} 115,9/ <i>d</i> ^{d)} |
|  d | <i>M</i> - 86 | 6,12/ <i>br. s</i> /1 H 5,59/ <i>m</i> /1 H 1,96/ <i>br. s</i> /3 H | 136,4/ <i>s</i> ^{c)} 125,3/ <i>d</i> ^{d)} |
|  e | <i>M</i> - 88 | 2,55/ <i>se</i> (<i>J</i> = 7)/1 H 1,19/ <i>d</i> (<i>J</i> = 7)/3 H 1,17/ <i>d</i> (<i>J</i> = 7)/3 H | 34,5/ <i>d</i> ^{c)} 18,9/ <i>qa</i> |
|  f | <i>M</i> - 118 | 7,10/ <i>d</i> (<i>J</i> = 10,0)/1 H 5,84/ <i>d</i> (<i>J</i> = 10,0)/1 H 2,42/ <i>s</i> /3 H | 166,0/ <i>s</i> 152,2/ <i>d</i> 112,8/ <i>d</i> 19,2/ <i>qa</i> |

^{a)} CDCl₃, δ (ppm) relativ zu internem TMS. Mittelwerte der Signallagen aller Sesquiterpenester mit gleichem Säurerest.

^{b)} Bei Fraktion *C* absorbiert das Carbonyl-C-Atom bei 163,0 ppm.

^{c)} Das Carbonyl-C-Atom ist nicht sicher identifizierbar.

^{d)} Da stets ein Gemisch von Seneciosäure- und Methacrylsäureester vorliegt, lassen sich die Methylsignale nicht mit letzter Sicherheit zuordnen. Mittelwerte der CH₃-Gruppen: 27,4/*qa*, 20,2/*qa*, 18,3/*qa* (ppm).



katalyse sich einstellende Gleichgewicht liegt zugunsten des *E*-Isomeren, dessen *trans*-ständige Vinylprotonen eine grosse 15,2-Hz-Kopplung aufweisen (Schema 2).

4. Struktur der Isopetasol-Abkömmlinge. - Die Struktur der Sesquiterpen-Alkohole kann durch Kombination spektroskopischer Methoden, insbesondere durch die Analyse der ¹H-NMR.-Spektren, gelöst werden, wobei allerdings erst bei 360 MHz⁸⁾ eine genügende Auftrennung der Multiplette der Alkyl-Protonen erreicht wird. Eine Analyse des Alkylbereichs zeigt vorerst zwei Gruppen isomerer Sesquiterpen-Alko-

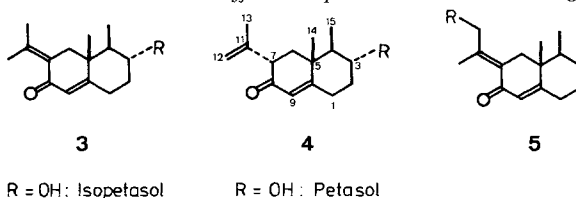
⁸⁾ Wir danken Herrn Dr. H.P. Kellerhals, Spektrospin AG, Fällanden, für die Aufnahme der 360-MHz-NMR.-Spektren.

hole an. Die erste Gruppe enthält im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das d eines Alkyl-Protons ($J=13,7$ Hz) im engen Intervall von 2,88–2,95 ppm (*Isopetasol*-Derivate), in den Spektren der andern Gruppe⁹⁾ tritt ein $d \times d^{10}$ zwischen 3,06 und 3,15 ppm auf (*Petasol*- und *Neopetasol*-Derivate⁹⁾).

Bei der Spektrenanalyse der Vertreter der ersten Gruppe wird klar, dass es sich um Verbindungen der *Isopetasol*-Gruppe handelt. In der Tat stimmen die von *Aebi & Büchi* [5] [7] für Isopetasin (**2b**) und Iso-*S*-Petasin (**2f**) gemessenen Daten mit den für die Verbindungen $D_1=3b$ und $F_1=3f$ bestimmten Werten gut überein¹¹⁾. Deshalb soll der Strukturbeweis nur kurz skizziert werden.

Für die Gruppe der isolierten Sesquiterpenester D_1, D_3, D_4, D_5 und F_1 belegen die Fragmentierungen des Massenspektrums, dass dem zugrunde liegenden Sesquiterpenalkohol die Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ zukommen muss. Die langwellige

Schema 3. Isolierte Naturstoffe mit *Isopetasol*- und *Petasol*-Grundgerüst¹³⁾



| R | 3 | 4 | 5 |
|---------|-----------------|-----------------|--------|
| a R = H | 3a = A | | |
| b R = | 3b = D_1^{13} | 4b = E_1^{13} | 5b = C |
| c R = | 3c = D_3 | 4c = E_2 | |
| d R = | 3d = D_4 | 4d = E_3 | |
| e R = | 3e = D_5 | | |
| f R = | 3f = F_1^{13} | 4f = F_2^{13} | |

⁹⁾ Die detaillierte Analyse der Spektren lehrt, dass es sich um zwei Gruppen von Sesquiterpenen mit isomerem Alkohol-Rest handelt, die sich durch sehr ähnliche $^1\text{H-NMR}$ -Spektren auszeichnen [15].

¹⁰⁾ Das « $d \times d$ » ist der X-Teil eines ABX-Spektrums.

¹¹⁾ Für Isopetasin sind folgende Werte bekannt [7] (eigene Werte in Klammern): Smp. 96–98° (89–91°)¹²⁾; $\alpha_D^{25} = +28^\circ$ ($\alpha_D^{25} = +28,6^\circ$); IR.-Banden bei 1630 und 1667 cm^{-1} (1628 und 1665 cm^{-1}). UV. $\lambda_{\text{max}} = 245$ und 280 nm (UV. in Äthanol: 246,5 und 278,5 nm). Daten für Iso-*S*-Petasin (eigene Werte für $F_1=3f$ in Klammern): Smp. 136–138° (128–130°)¹²⁾; $\alpha_D^{20} = +41,6^\circ$ (+41,9°).

¹²⁾ Die von *Aebi & Büchi* [7] angegebenen Smp. liegen regelmässig höher als die unseren, wobei die Smp.-Differenz mit der Temperatur zunimmt. Unsere Werte sind nicht korrigiert, in [7] fehlt eine diesbezügliche Präzisierung.

¹³⁾ Bezeichnungen nach *Aebi & Büchi* [7]: **3b** = Isopetasin, **4b** = Petasin, **3f** = Iso-*S*-Petasin, **4f** = *S*-Petasin.

UV.-Bande ($\lambda_{\max} = 268$ nm in Hexan, 278,5 nm in Äthanol)¹⁴⁾ sowie die niedrige IR.-Wellenzahl der Carbonylbande (1664 cm^{-1}) weisen auf einen Dienon-Chromophor hin.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von F_1 ¹⁵⁾ (Fig. 2) sind die d bei 7,10 und 5,85 ppm sowie das s bei 2,41 ppm der (*Z*)-3-Methylthio-acrylsäure zuzuordnen. Die Alkohol-Komponente¹⁶⁾ enthält zwei an einer Doppelbindung sitzende Methylgruppen (Signale bei 2,10 und 1,85 ppm), eine anguläre Methylgruppe (s bei 1,04 ppm) sowie eine weitere mit einem Methin-Proton koppelnde Alkyl-Methylgruppe (d bei 0,99 ppm). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass alle Petasol-Derivate eine Isopropenylgruppe tragen und sich sehr leicht in die Isopetasol-Ester umwandeln, kann angenommen werden, dass eine Isopropyliden-Gruppe vorliegt.

Die typischen $^1\text{H-NMR}$ -Kopplungskonstanten machen als Grundgerüst ein Decalin-System wahrscheinlich, das eine anguläre Methylgruppe trägt. Da im Vinylbereich für ein Proton der charakteristische Wert 5,77 ppm auftritt, kann das Dienon-System zweifelsfrei festgelegt werden (vgl. Schema 3). Die Anordnung des Dienon-Chromophors wird durch das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum bestätigt. Ferner ist das d bei 2,92 ppm dem annähernd in der Ebene der $\text{C}(7)=\text{C}(11)$ -Doppelbindung liegenden β -ständigen $\text{H}-\text{C}(6)$ zuzuordnen, während das α -ständige $\text{H}-\text{C}(6)$ ein durch Fernkopplungen verbreitertes d bei 2,18 ppm erzeugt.

Schliesslich geht die Stellung und relative Anordnung der Alkyl-Methylgruppe sowie des Ester-Methinprotons ($t \times d$ bei 4,93 ppm) aus der Grösse der Kopplungskonstanten sowie aus Entkopplungsexperimenten hervor¹⁶⁾.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *A* (vgl. exper. Teil) fehlt bei sonst gleicher Anordnung des Dienon-Systems sowie der Alkyl-Methylgruppen das typische m des Ester-Methinprotons. Die weiteren spektroskopischen Daten belegen, dass bei *A* die 3 α -Acyloxygruppe durch ein Proton ersetzt ist.

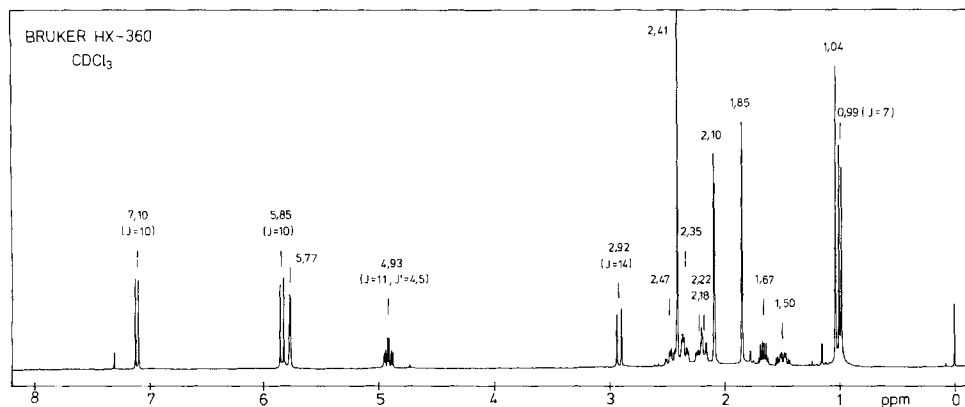


Fig. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $F_1 = 3f$ (360 MHz, CDCl_3)

¹⁴⁾ Bei F_1 wird die UV.-Bande des Dienon-Chromophors durch die Absorption des Säurerests überdeckt.

¹⁵⁾ $^1\text{H-NMR}$ -Absorptionen des Säurerests vgl. Tabelle 1; das scharfe s bei 2,41 ppm stammt von der Thiomethylgruppe.

¹⁶⁾ Eingehende Ableitung der Struktur der Petasole (am Beispiel von F_2), vgl. Kap. 5.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Fraktion C (vgl. exper. Teil) enthält die charakteristischen Signale der *cis*-2-Methyl-2-butensäure, ferner zeigt das *d* bei 2,95 ppm die für Isopetasole typische exocyclischen Doppelbindungen an C(7) an. Es fehlen jedoch das Signal des Ester-Methin-Protons (*t* × *d* bei 4,85 ppm), ferner das Signal der Methylgruppe bei 1,85 ppm (C(13)). Dafür besitzen die Protonen des Decalinrings (H-C(1) bis H-C(4)) sehr ähnliche Absorptionslagen wie diejenigen der Fraktion A. Ferner liegt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das *s* einer Ester- CH_2 -Gruppe bei 4,77 ppm. Aus diesen Daten lässt sich für C die Struktur **5b** ableiten.

5. Struktur der Petasol-Abkömmlinge. - *Strukturaufklärung am Beispiel von F₂.* Im Massenspektrum von F₂ liegt das Molekel-Ion bei *m/e* 334, eine *M* + 2-Spitze

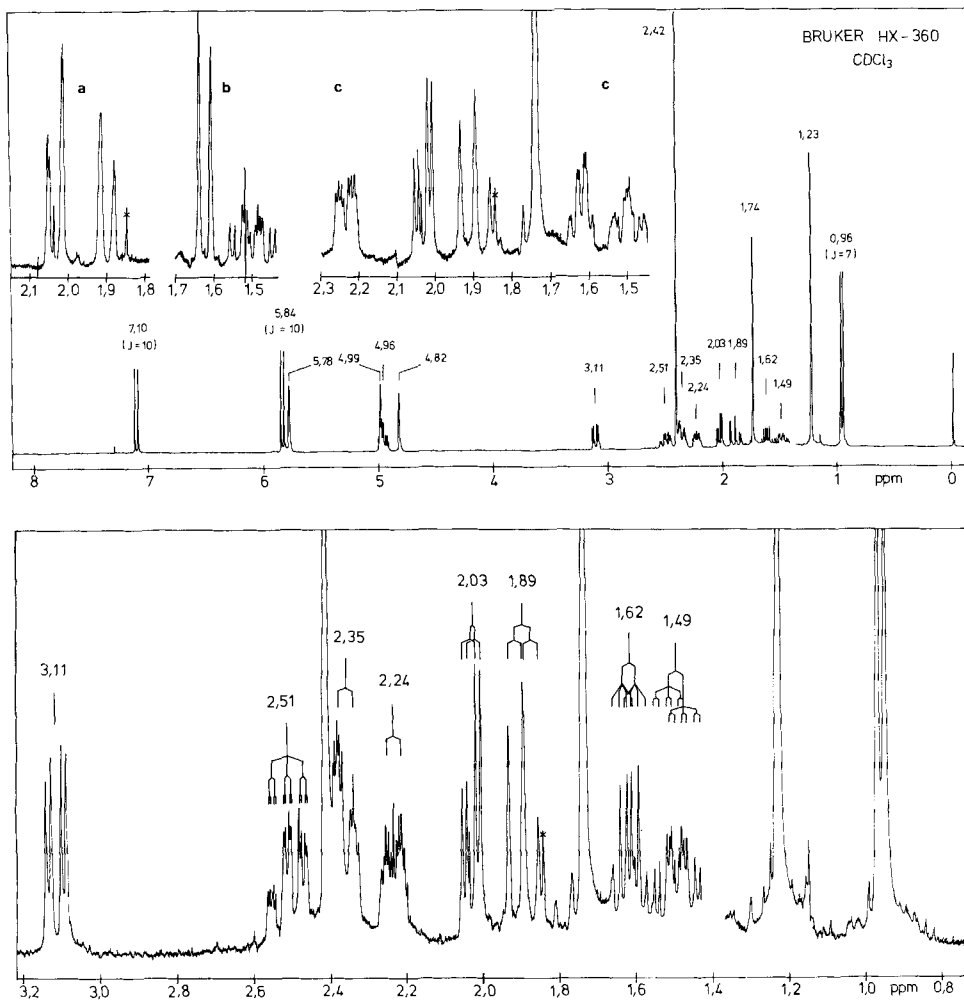


Fig. 3. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von F₂ (360 MHz, CDCl_3): oben: Übersichtsspektrum, oben eingerückt (Entkopplungsexperimente); unten: Dehnung des Alkylbereichs

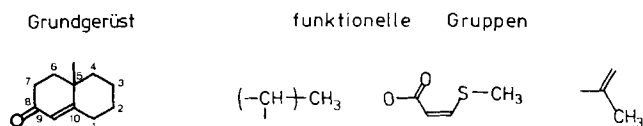
von ca. 4% weist auf die Anwesenheit von Schwefel hin. Die Hauptfragmentierung besteht im Zerfall $334 \rightarrow 216$. Aus dem bei Hochauflösung registrierten Molekel-Ion resultiert die Summenformel $C_{19}H_{26}O_3S$. F_2 ist somit ein Isomeres von F_1 . Im UV-Spektrum (Cyclohexan) liegen zwei intensive Banden bei 285,5 ($\epsilon = 16550$) und 231,5 nm ($\epsilon = 13330$) und belegen, dass die Verbindung mindestens ein chromophores System enthalten muss. Die beiden intensiven IR.-Absorptionen bei 1700 und 1678 cm^{-1} sind zwei Carbonylgruppen zuzuordnen, ferner machen intensive C–O–C-Streckschwingungen ein Ester-Strukturelement wahrscheinlich.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Fig. 3)⁸⁾ werden die d bei 7,10 und 5,84 ppm (AX -System mit $J = 10,0$ Hz) sowie das scharfe s bei 2,42 ppm vom Säurerest der *cis*-3-Methylthio-acrylsäure erzeugt. Die Signale von drei weiteren Vinylprotonen¹⁷⁾ liegen bei 5,78, 4,99 und 4,82 ppm. Das enge d bei 5,78 ppm ($J = 1,8$ Hz) liegt praktisch identisch wie das analoge d von H–C(9) des Isopetasol-Derivates $F_1 = 3f$. Das mittlere Signal (4,99 ppm) überlappt sich mit einem $t \times d$ ($J = 11,0$, $J' = 4,5$ Hz) bei 4,96 ppm, das aufgrund von Lage und Aufspaltung dem Methin-Proton eines Cyclohexyl-Esters zukommen könnte.

Im Alkylbereich liegen (zusätzlich zur Absorption der Methylthiogruppe bei 2,42 ppm) die Signale von drei Methylgruppen: ein scharfes s bei 1,23 ppm, ein verbreitertes s bei 1,74 ppm¹⁷⁾ sowie ein d mit typischer Alkyl-Kopplung ($J = 6,6$ Hz) bei 0,96 ppm. Bei 360 MHz sind die teilweise komplexen m von 8 Methin-Protonen deutlich unterscheidbar.

Der Alkohol-Rest von F_2 besitzt die Summenformel $C_{15}H_{21}O_2$, was einer Zahl von 5 Doppelbindungs-Äquivalenten entspricht. Er enthält eine Isopropenylgruppe (Signale bei 4,99, 4,82 und 1,74 ppm) sowie je eine an einem quartären (1,23 ppm) und tertiären C-Atom sitzende Methylgruppe (0,96 ppm). Da 10 C-Atome verbleiben und die Analyse der Alkyl-Region typische Cyclohexan-Kopplungen aufdeckt, wird als Grundgerüst ein Decalin-System mit angulärer Methylgruppe wahrscheinlich. Die Alkohol-Komponente muss eine Carbonyl-Gruppe tragen, aufgrund der niedrigen IR.-Wellenzahl von 1678 cm^{-1} sowie des $^1\text{H-NMR}$ -Signals bei 5,78 ppm wird ein α, β -ungesättigtes Carbonylsystem wahrscheinlich, das wie in $F_1 = 3f$ angeordnet ist. Die bisherigen Resultate sind in *Schema 4* zusammengefasst.

Schema 4. Zwischenergebnisse der Strukturermittlung



Die Stellung und sterische Anordnung der funktionellen Gruppen am abgeleiteten Grundgerüst (vgl. *Schema 4*) geht aus der Analyse der $^1\text{H-NMR}$ -Signale der Alkylprotonen (vgl. *Fig. 3*) sowie aus Entkopplungsexperimenten hervor. Auf diese Weise lassen sich alle Signale des Spektrums zu entsprechenden Protonen zuord-

¹⁷⁾ Verbreiterte s oder enge m infolge von Fernkopplungen.

nen. Wir legen der Ableitung die plausible Annahme zugrunde, dass die beiden Sechsringe des Decalinsystems sesselförmig angeordnet sind¹⁸⁾ 19).

Die *m* bei 3,11 (*X*), 2,03 (*B*) und 1,89 ppm (*A*) bilden ein *ABX*-System. Bestrahlt man den *X*-Teil mit einer Zusatzfrequenz, so ist das *AB*-System der restlichen Protonen deutlich zu erkennen (Fig. 3, oben a). Lage und Aufspaltung des *ABX*-Spektrums lassen sich dann zwanglos erklären, wenn die Isopropenylgruppe äquatorial an C(7) steht²⁰⁾.

Bestrahlt man das Signal der Methylgruppe bei 0,96 ppm mit einer Zusatzfrequenz, so fällt das *m* bei 1,62 ppm zu einem scharfen *d* zusammen (Fig. 3, oben, b); entkoppelt man andererseits das Ester-Methin-Proton, so reduziert sich dasselbe *m* zu einem *qa* (Fig. 3, oben, c). Lage und Aufspaltung des Signals bei 1,62 ppm zeigen, dass das entsprechende Proton axial an dem zum quartären *sp*³-Zentrum benachbarten C-Atom sitzen muss, während die Ester-Funktion äquatorial an C(3) sitzt. Dementsprechend wird das Signal des Ester-Methin-Protons bei 4,96 ppm in ein *t* × *d* (*J* = 11,0 Hz bzw. *J'* = 4,5 Hz) aufgespalten, da es zwei axiale und einen äquatorialen Nachbarn hat.

Zusammenfassend erlaubt die Analyse des 360-MHz-¹H-NMR.-Spektrums eine vollständige Strukturaufklärung von *F*₂: Der Verbindung kommt die Struktur **4f** zu¹⁹⁾.

Obwohl in der Literatur nur spärliche Daten vorliegen und die Übereinstimmung mit unsern Werten weniger gut ist als bei **3b** und **3f**, bestehen kaum Zweifel daran, dass *F*₂ = **4f** mit dem von *Aebi & Büchi* [5] [7] isolierten und von *Djerassi* [9] bis auf die sterische Anordnung der Isopropenylgruppe aufgeklärten *S*-Petasin identisch ist. In beiden Fällen wird ein hoher Schmelzpunkt und ein stark positiver Drehwert gemessen²¹⁾, ferner wurden beide Fraktionen auf ähnliche Weise isoliert.

6. Röntgenstrukturanalyse von *F*₂ = **4f.** - 6.1. *Experimentelles*. Parallel zu den spektroskopischen Strukturermittlungen wurde von der Verbindung *F*₂ die Röntgenstrukturanalyse durchgeführt. *F*₂ kristallisiert in blassgelben, nach der *b*-Achse stengelig ausgebildeten Kristallen, die starke Verwachsungen zeigen. Nach längerem Suchen konnte ein einigermaßen guter Einkristall mit den Abmessungen 0,10 × 0,10 × 0,65 mm gefunden werden, der sich für eine Röntgenstrukturanalyse eignete. Mit CuK_α-Strahlung ($\lambda_{K\alpha 1} = 1,54051$, $\lambda_{K\alpha 2} = 1,5443$ Å) wurde nach dem *Weissenberg*-Verfahren um die *b*- und die *c*-Achse das Röntgenbeugungsbild photographisch aufgenommen. Zur Bestimmung der Gitterkonstanten wurden die Filme mit einem Pulverdiagramm von hochreinem Silizium [16] ($a_0 = 5,43088$ Å) geeicht. Aus 12 Reflexen mit $\theta > 40^\circ$ ergab die Ausgleichsrechnung die folgenden Gitterkonstanten der monoklinen Zelle: $a = 10,376 \pm 0,013$, $b = 7,704 \pm 0,010$, $c = 11,933 \pm 0,015$ Å, $\beta = 103,9 \pm 0,1^\circ$. Die berechnete Dichte für zwei Formeleinheiten C₁₉H₂₆O₃S in der Elementarzelle beträgt 1,20 g · cm⁻³, was gut mit der nach der Schwebemethode bestimmten experimentellen Dichte von 1,21 g · cm⁻³ übereinstimmt. Aufgrund der systematischen Auslöschungen der Röntgenreflexe 0k0 mit $k = 2n + 1$ konnte die Raumgruppe *P*2₁ festgelegt werden.

¹⁸⁾ Diese Annahme wird für den die Estergruppe tragenden Cyclohexanring durch Entkopplungsexperimente bestätigt.

¹⁹⁾ Die Halbsessel-Konformation des Cyclohexanon-Rings sowie die absolute Konfiguration werden durch die Röntgenstrukturanalyse bestätigt. Die Anordnung des Cyclohexanon-Rings geht aus dem ¹H-NMR.-Spektrum jedoch nicht mit letzter Sicherheit hervor.

²⁰⁾ Für die Anordnung der Isopropenylgruppe an C(7) spricht ferner die leicht eintretende Isomerisierung *F*₂ → *F*₁.

²¹⁾ Für *S*-Petasin sind folgende Werte bekannt [7] (eigene Werte für *F*₂ = **4f** in Klammern): Smp. 134–136° (123–124)¹²⁾, $a_D^{18} = +78,8^\circ$ ($a_D^{22} = +66,4^\circ$).

Mit dem *Supper*-Autodiffraktometer wurden mit CuK_α -Strahlung parallel zur *b*-Achse in der 0.-7. Schichtlinie die Intensitäten $I(hkl)$ von 2544 Reflexen gemessen. Da mit zunehmendem Beugungswinkel ein starker Intensitätsabfall erfolgt, wurden nur Reflexe mit $\vartheta \leq 65^\circ$ aufgenommen. Die Intensitäten erhielten *Lorentz*- und *Polarisationskorrekturen*. Gleichzeitig wurde jedem Reflex aufgrund der Zählrohrstatistik das Gewicht $w(F) = 4 \cdot I/\sigma^2(I)$ zugeordnet, mit $I = P - mB$ und $\sigma^2(I) = P + m^2B$. Dabei bedeutete *P* die Zählrate für die *Pik*-Messung und *B* die Zählrate für die *Untergrund*-Messung während des *m*-ten Teils der Zeit, mit welcher die *Pik*-Messung erfolgte. Reflexe mit $I \leq 2,33\sigma(I)$ wurden als nicht beobachtet kodifiziert, was einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2% [17] entspricht. Alle äquivalenten Reflexe wurden anschliessend gemittelt, und es verblieben 1604 unabhängige Reflexe, von welchen 829 als nicht beobachtet vermerkt wurden.

6.2. *Strukturbestimmung*. Mit den korrigierten Intensitäten wurde eine *Wilson*-Statistik [18] gerechnet, um den mittleren Temperaturfaktor und den Skalenfaktor zur Umrechnung in absolute Strukturamplituden zu bestimmen. Gleichzeitig wurden die normalisierten Strukturamplituden [19] (*E*-Werte) berechnet. Die statistische Verteilung der *E*-Werte zeigt die nachstehenden Kenngrössen [20]:

| | Berechnet | Azentrisch | Zentrisch |
|-----------------------------|-----------|------------|-----------|
| $\langle E \rangle$ | 0,843 | 0,886 | 0,798 |
| $\langle E ^2 \rangle$ | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| $\langle E^2 - 1 \rangle$ | 0,803 | 0,736 | 0,968 |

Die Abweichung vom idealen Wert für die azentrische Raumgruppe $P2_1$ wird auf das Vorhandensein des relativ schweren S-Atoms zurückgeführt. Mit den absoluten Strukturamplituden wurde schliesslich die *Patterson*-Funktion berechnet, aus welcher die Lage des unabhängigen S-Atoms, bezogen auf die zweizählige Schraubenachse, bestimmt werden konnte. Zur Festlegung des Ursprungs wurde die frei wählbare *y*-Koordinate des S-Atoms mit 0,25 angenommen und für alle weiteren Berechnungen auf diesem Wert festgehalten. Die erste *Fourier*-Synthese, welche mit den durch das S-Atom bestimmten Phasenwerten berechnet wurde, war äusserst schwierig zu interpretieren, da das Verhältnis der Elektronenzahl *Z* des S-Atoms zu den übrigen leichteren Atomen ungünstig liegt [21]: $Z^2(\text{S})/\Sigma Z^2$ (leichte Atome) = $256/902 = 0,284$. Aus der *Fourier*-Synthese liessen sich ein O- und weitere 15 C-Atome bestimmen. Im weiteren Verlauf der Strukturbestimmung zeigte es sich dann, dass einige dieser Atome falsch interpretiert wurden. Mit weiteren *Fourier*- und *Differenz-Fourier*-Synthesen konnte schliesslich die vollständige Struktur ermittelt werden.

Die Verfeinerung der vorerst noch ungenauen Atomparameter erfolgte nach der Methode der kleinsten Quadrate nach dem blockdiagonalen Verfahren, vorerst mit isotropen, anschliessend mit anisotropen Temperaturfaktoren. Insgesamt wurden 210 Atomparameter verfeinert. Werden nur die beobachteten Reflexe berücksichtigt, so ergibt sich ein ungünstiges Verhältnis von nur 3,7 Reflexen für jeden verfeinerten Atomparameter. Dies bedeutet, dass die anisotropen Temperaturfaktoren nicht sehr genau sind. Für die Atomfaktoren wurden die Werte von *Ibers* [22] übernommen. Die Lage der 26 H-Atome konnte nicht aus der abschliessenden *Differenz-Fourier*-Synthese entnommen werden und wurde daher aufgrund des bestimmten C-Gerüsts berechnet. Der Gütefaktor

$$R = \left(\sum_h ||F_{\text{beob.}}| - |F_{\text{ber.}}|| \right) / \sum_h |F_{\text{beob.}}|,$$

beträgt 10,0% für alle beobachteten Reflexe. Alle Berechnungen wurden mit den kristallographischen Programmen der Universität Bern durchgeführt [23].

6.3. *Beschreibung der Struktur*. *Figur 4* zeigt eine Aufsicht (oben) und eine Seitenansicht der Molekel (unten). Die Atomparameter sind in *Tabelle 2* angegeben und die daraus berechneten Bindungslängen und Bindungswinkel sind in den *Tabellen 3* und *4* zusammengestellt. In *Tabelle 5* sind die Torsionswinkel aufgeführt.

Der eine Sechsring des Decalinsystems ist sesselförmig, während der andere Sechsring wegen der Doppelbindung C(9)–C(10) sowie der Carbonylgruppe C(8)–O die Halbsesselkonformation einnimmt, indem das C(6)-Atom um 0,66 Å von der besten Ebene durch C(5)–C(7)–C(8)–C(9)–C(10) abweicht. Die Ab-

Tabelle 2. Koordinaten und isotrope Temperaturfaktoren mit Standardabweichungen der Atome von F₂

| Atome | x | y | z | B _{isotr.} |
|-------|--------------|--------------|--------------|---------------------|
| S | 0,1022 (6) | 0,2500 | 0,6542 (5) | 6,3 Å ² |
| O(1) | 0,7300 (17) | 0,3758 (28) | -0,0243 (14) | 7,7 |
| O(2) | 0,2454 (11) | 0,2885 (24) | 0,3301 (11) | 5,8 |
| O(3) | 0,2726 (15) | 0,3537 (29) | 0,5152 (12) | 7,5 |
| C(1) | 0,4894 (19) | 0,5906 (34) | 0,2443 (23) | 6,4 |
| C(2) | 0,3583 (20) | 0,5248 (35) | 0,2654 (16) | 5,2 |
| C(3) | 0,3790 (18) | 0,3584 (37) | 0,3317 (15) | 5,4 |
| C(4) | 0,4438 (18) | 0,2147 (30) | 0,2709 (18) | 4,5 |
| C(5) | 0,5877 (15) | 0,2842 (27) | 0,2630 (13) | 3,3 |
| C(6) | 0,6429 (15) | 0,1447 (29) | 0,1922 (17) | 3,7 |
| C(7) | 0,7569 (17) | 0,2047 (29) | 0,1430 (13) | 4,2 |
| C(8) | 0,6983 (19) | 0,3634 (35) | 0,0686 (15) | 5,9 |
| C(9) | 0,6112 (21) | 0,4804 (31) | 0,1058 (18) | 5,2 |
| C(10) | 0,5673 (14) | 0,4502 (31) | 0,1981 (15) | 3,8 |
| C(11) | 0,8289 (22) | 0,0765 (36) | 0,0896 (15) | 5,9 |
| C(12) | 0,7690 (24) | -0,0800 (38) | 0,0502 (16) | 5,9 |
| C(13) | 0,9562 (28) | 0,1197 (49) | 0,0688 (22) | 9,1 |
| C(14) | 0,6828 (17) | 0,3033 (31) | 0,3822 (17) | 4,8 |
| C(15) | 0,4498 (24) | 0,0420 (34) | 0,3383 (24) | 6,8 |
| C(1') | 0,2116 (22) | 0,2854 (30) | 0,4300 (18) | 5,3 |
| C(2') | 0,0847 (16) | 0,1946 (28) | 0,4240 (16) | 4,3 |
| C(3') | 0,0359 (20) | 0,1692 (34) | 0,5161 (24) | 6,0 |
| C(4') | -0,0246 (30) | 0,1786 (41) | 0,7260 (27) | 9,3 |

 Tabelle 3. Bindungslängen in F₂ in Å (Die Standardabweichung beträgt ±0,03 Å)

| | | | | | |
|-------------|------|------------|------|-------------|------|
| S -C(4') | 1,82 | C(2)-C(3) | 1,50 | C(7) -C(8) | 1,55 |
| S -C(3') | 1,74 | C(3)-C(4) | 1,56 | C(7) -C(11) | 1,47 |
| C(3')-C(2') | 1,33 | C(4)-C(5) | 1,61 | C(8) -C(9) | 1,42 |
| C(2')-C(1') | 1,48 | C(4)-C(15) | 1,55 | C(8) -O(1) | 1,23 |
| C(1')-O(3) | 1,18 | C(5)-C(6) | 1,56 | C(9) -C(10) | 1,31 |
| C(1')-O(2) | 1,32 | C(5)-C(10) | 1,48 | C(10)-C(1) | 1,53 |
| O(2)-C(3) | 1,48 | C(5)-C(14) | 1,53 | C(11)-C(12) | 1,39 |
| C(1)-C(2) | 1,53 | C(6)-C(7) | 1,51 | C(11)-C(13) | 1,44 |

 Tabelle 4. Bindungswinkel in F₂ in Grad (Die Standardabweichung beträgt 2°)

| | | | | | |
|-------------------|-----|------------------|-----|-------------------|-----|
| C(4')-S -C(3') | 100 | C(3) -C(4)-C(5) | 107 | C(8) -C(7) -C(11) | 117 |
| S -C(3')-C(2') | 126 | C(3) -C(4)-C(15) | 110 | C(7) -C(8) -C(9) | 121 |
| C(3')-C(2')-C(1') | 123 | C(5) -C(4)-C(15) | 113 | C(7) -C(8) -O(1) | 115 |
| C(2')-C(1')-O(2) | 113 | C(4) -C(5)-C(6) | 105 | C(9) -C(8) -O(1) | 124 |
| C(2')-C(1')-O(3) | 122 | C(4) -C(5)-C(10) | 107 | C(8) -C(9) -C(10) | 122 |
| O(3)-C(1')-O(2) | 124 | C(4) -C(5)-C(14) | 112 | C(9) -C(10)-C(1) | 120 |
| C(1')-O(2)-C(3) | 116 | C(6) -C(5)-C(10) | 110 | C(9) -C(10)-C(5) | 124 |
| C(2)-C(1)-C(10) | 113 | C(6) -C(5)-C(14) | 109 | C(5) -C(10)-C(1) | 116 |
| C(1)-C(2)-C(3) | 110 | C(10)-C(5)-C(14) | 112 | C(7) -C(11)-C(12) | 120 |
| C(2)-C(3)-C(4) | 113 | C(5) -C(6)-C(7) | 115 | C(7) -C(11)-C(13) | 120 |
| C(2)-C(3)-O(2) | 107 | C(6) -C(7)-C(8) | 103 | C(12)-C(11)-C(13) | 120 |
| C(4)-C(3)-O(2) | 104 | C(6) -C(7)-C(11) | 119 | | |

Tabelle 5. Torsionswinkel in F₂ in Grad nach IUPAC [24]

| | | | | |
|------------------------|--------------------|-------|-----------------------|-------|
| C(4')-S | -C(3')-C(2') | 175 | C(10)-C(1)-C(2)-C(3) | 48 |
| S | -C(3')-C(2')-C(1') | 5 | C(5)-C(6)-C(7)-C(8) | - 57 |
| C(3')-C(2')-C(1')-O(2) | | 177 | C(6)-C(7)-C(8)-C(9) | 38 |
| C(2')-C(1')-O(2)-C(3) | | - 173 | C(7)-C(8)-C(9)-C(10) | - 7 |
| C(1')-O(2)-C(3)-C(4) | | 128 | C(8)-C(9)-C(10)-C(5) | - 9 |
| C(1)-C(2)-C(3)-C(4) | | - 57 | C(9)-C(10)-C(5)-C(6) | - 11 |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(5) | | 62 | C(10)-C(5)-C(6)-C(7) | 47 |
| C(3)-C(4)-C(5)-C(10) | | - 58 | C(12)-C(11)-C(7)-C(8) | - 104 |
| C(4)-C(5)-C(10)-C(1) | | 55 | C(13)-C(11)-C(7)-C(8) | 70 |
| C(5)-C(10)-C(1)-C(2') | | - 50 | C(14)-C(5)-C(4)-C(15) | - 55 |

Tabelle 6. Abstände in Å der Atome von der besten Ebene durch planare Atomgruppen von F₂ (Die Richtungscosinus der Flächennormalen beziehen sich auf die Achsen a, b, c*. Die mit Stern markierten Atome wurden nicht in die Ausgleichsrechnung einbezogen)

| Säurerest | | | | Ebene C(5)-C(7)-C(8)-C(9)-C(10)-O(1) | | | |
|----------------|--------|-------|--------|--------------------------------------|-------|-------|-------|
| Flächennormale | -0,471 | 0,849 | -0,239 | Flächennormale | 0,656 | 0,518 | 0,548 |
| S | -0,02 | C(2') | 0,03 | C(5) | -0,17 | C(10) | 0,07 |
| O(2) | -0,01 | C(3') | -0,03 | C(7) | 0,13 | O(1) | -0,11 |
| O(3) | 0,02 | C(4') | 0,03 | C(8) | 0,04 | C(6)* | -0,66 |
| C(1') | -0,01 | C(4) | 0,03 | C(9) | 0,08 | | |

| Isopropenylgruppe | | | |
|-------------------|-------|--------|-------|
| Flächennormale | 0,222 | -0,397 | 0,891 |
| C(7) | -0,01 | C(12) | -0,01 |
| C(11) | 0,03 | C(13) | -0,01 |

stände der Atome von dieser Ebene sind in *Tabelle 6* angegeben. Im planaren Teil des Rings erfolgt ein teilweiser Ausgleich der Bindungslängen. Die Methylgruppe an C(5) steht axial zur Ebene des Decalinsystems, während die zweite Methylgruppe an C(4) äquatorial angeordnet ist. Der Torsionswinkel C(14)-C(5)-C(4)-C(15) beträgt -55° : *Figur 5* zeigt eine Ansicht der Molekel entlang der Carbonyl-Doppelbindung O-C(8), die in der Verlängerung annähernd auf die Mitte der Bindung C(5)-C(14) der angulären Methylgruppe zeigt²²⁾. Der Säurerest ist annähernd planar und die beste Ebene durch diese Gruppe ist gegenüber der mittleren Ebene des Decalinsystems um 77° gedreht. Demgegenüber erfährt die Ebene der Isopropenylgruppe gegenüber der Ebene des Decalinsystems eine Verdrillung um 44° . In *Figur 6* ist die Packung der Molekeln im Kristallgitter dargestellt. Den kürzesten interatomaren Abstand zweier Molekeln (3,32 Å) weisen O(3) und C'(14) auf. Alle andern Abstände sind grösser als 3,60 Å. Zwischen den Molekeln sind somit nur *Van der Waalssche* Bindungskräfte wirksam.

²²⁾ Dieser Befund ist für die Interpretation der (in CDCl₃-Lösung gemessenen) ¹H-NMR.-Spektren sehr wesentlich und erlaubt die ¹H-NMR.-spektroskopische Unterscheidung von Petasol- und Neopetasol-Derivaten [15].

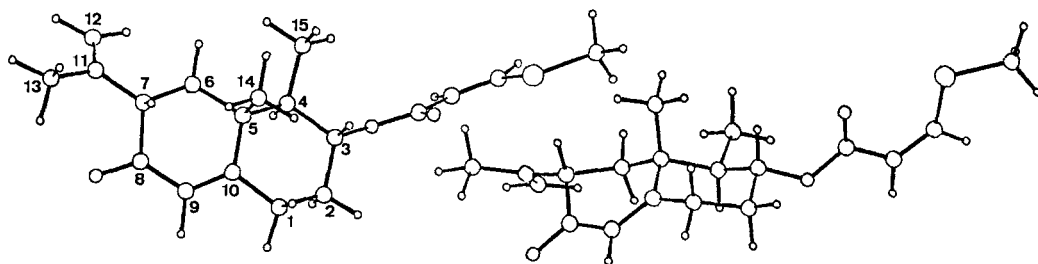
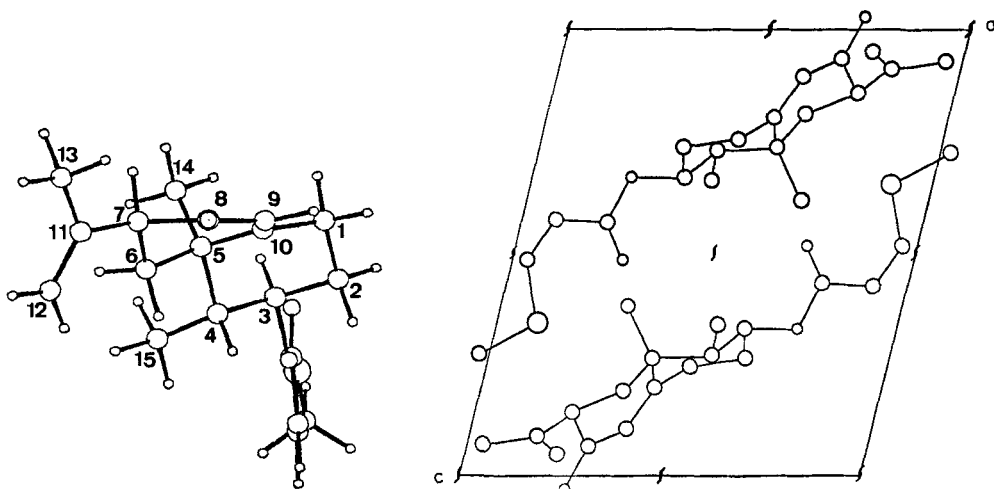
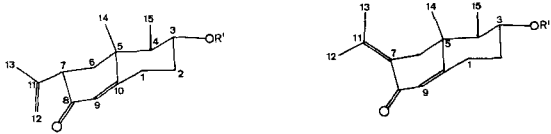

 Fig. 4. Aufsicht und Seitenansicht der Molekel $F_2=4f$

 Fig. 5. Blick auf die Molekel $F_2=4f$ längs der Carbonylgruppe $O(1)-C(8)$

 Fig. 6. Packung der Molekeln $F_2=4f$ im Kristallgitter

7. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Petasylester 4 und Isopetasylester 3. - Die bei 360 MHz aufgenommenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der *Petasylester* erlauben eine sichere Zuordnung der Protonen-Signale, obwohl die Analyse des Alkylbereichs oft durch die Methylsignale der α, β -ungesättigten Säurereste erschwert wird (**4b**, **4c**, **4d**) (Tab. 7). Die getroffene Zuordnung kann oft durch wenige Entkopplungsexperimente gestützt werden. Besonders instruktiv ist die Entkopplung von $\text{H}-\text{C}(15)$ und $\text{H}-\text{C}(3)$ zur Festlegung von $\text{H}-\text{C}(2)$ bis $\text{H}-\text{C}(4)$, sowie die Bestrahlung des Signals von $\text{H}-\text{C}(7)$ zur Lokalisierung der Protonen an $\text{C}(6)$ (vgl. Fig. 3, oben).

Die Signale der terminalen Vinylprotonen der Isopropenylgruppe lassen sich wie folgt unterscheiden: Bei freier Drehbarkeit der Isopropenylgruppe liegt das *cis* zum Decalingerüst (und *trans* zur Methylgruppe) stehende Vinylproton im Mittel stärker im entschirmenden Bereich der Carbonylgruppe und deshalb bei tieferem Feld (5,00 ppm für $\text{H}_{\text{cis}}-\text{C}(12)^{23}$), dagegen 4,84 ppm für $\text{H}_{\text{trans}}-\text{C}(12)^{23}$).

²³) H_a = axiales Proton, H_e = äquatoriales Proton, H_{cis} = zum grösseren Rest *cis*-ständiges Proton, H_{trans} = zum grösseren Rest *trans*-ständiges Proton.

Tabelle 7. $^1\text{H-NMR}$ -Signallagen einiger *Petasylester* 4^a), *Isopetasylester* 3^b) sowie von *Isopetasol* (δ (ppm), 360 MHz, CDCl_3)⁷)


| H-Atom ^c | <i>E</i> ₁ 4b | <i>E</i> ₂ / <i>E</i> ₃ ^d 4c/4d | <i>F</i> ₂ 4f | δ (ppm) | Isopetasol 3 (R' = H) | <i>D</i> ₃ / <i>D</i> ₄ ^d 3c/3d | <i>D</i> ₅ 3e | <i>F</i> ₁ 3f | δ (Ester) (ppm) |
|----------------------|--|---|--|-------------------|--------------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| H _a -C(1) | 2,54 | 2,53/4 | 2,51 | 2,53 | 2,41 | 2,48 | 2,46 | 2,47 | 2,47 |
| H _e -C(1) | 2,39 | 2,38 | 2,35 | 2,37 | 2,34 | 2,36 | 2,33 | 2,35 | 2,35 |
| H _a -C(2) | 1,52 | 1,48/51 | 1,49 | 1,50 | 1,48 | 1,48 | 1,45 | 1,50 | 1,48 |
| H _e -C(2) | 2,26 | 2,24 | 2,24 | 2,25 | 2,15 | 2,2 | 2,14 | 2,22 | 2,17 |
| H _a -C(3) | 4,96 | 4,91/2 | 4,96 | 4,94 | 3,56 | 4,87/9 | 4,81 | 4,93 | 4,87 |
| H _a -C(4) | 1,69 | 1,61/9 | 1,62 | 1,65 | 1,40 | 1,64/72 | 1,65 | 1,67 | 1,67 |
| H _a -C(6) | 1,94 | 1,87 | 1,89 | 1,89 | 2,15 | 2,18 | 2,18 | 2,18 | 2,18 |
| H _e -C(6) | 2,05 | 2,03/4 | 2,03 | 2,04 | 2,91 | 2,93/4 | 2,92 | 2,92 | 2,93 |
| H _a -C(7) | 3,15 | 3,14/5 | 3,11 | 3,14 | | | | | |
| H-C(9) | 5,87 | 5,81/2 | 5,78 | 5,82 | 5,75 | 5,79/80 | 5,78 | 5,77 | 5,78 |
| H-C(12) | 5,00 ^e) 4,84 ^f) | 5,01 ^e) 4,86 ^f) | 4,99 ^e) 4,82 ^f) | 5,00 | 2,09 | 2,10 | 2,10 | 2,10 | 2,10 |
| H-C(13) | 1,75 | 1,75 | 1,74 | 1,75 | 1,85 | 1,86 | 1,85 | 1,85 | 1,85 |
| H-C(14) | 1,26 | 1,24/5 | 1,23 | 1,25 | 0,99 | 1,04/5 | 1,03 | 1,04 | 1,04 |
| H-C(15) | 0,99 | 0,95/7 | 0,96 | 0,97 | 1,12 | 0,99/1,00 | 0,97 | 0,99 | 0,99 |

^a) Kopplungskonstanten der *Petasylester* 4 (soweit bestimmt, meist gerundet auf 0,5 Hz): \bar{J} (Hz): 1a, 1e = 14; 1a, 9 = 1,8; 1e, 2a = 5; 2a, 2e = 14; 2a, 3a = 11; 2e, 3a = 4,5; 3a, 4a = 11; 4a, 15 = 7; 6a, 6e = 13; 6a, 7a = 14,5; 6e, 7a = 4,5; 12_{cis}, 13 = 1,3; 12_{trans}, 13 < 1.

^b) Kopplungskonstanten der *Isopetasylester* 3 (soweit bestimmt, meist gerundet auf 0,5 Hz): \bar{J} (Hz): 1a, 1e = 15; 1a, 2e = 5; 1a, 9 = 1,8; 1e, 2e = 2,5; 1e, 2a = 4,5; 2a, 2e = 14; 2a, 3a = 11; 2e, 3a = 4,5; 3a, 4a = 11; 4a, 15 = 7; 6a, 6e = 14; 6a, 12 = 2.

^c) a = axial, e = äquatorial.

^d) Gemisch der Seneciosäure- und Methacrylsäure-ester. Deshalb werden teilweise zwei Absorptionen gemessen.

^e) Zum Petasylrest *cis*-ständiges Vinylproton (H_{cis}).

^f) Zum Petasylrest *trans*-ständiges Vinylproton (H_{trans}).

Diese Zuordnung wird dadurch gestützt, dass die Fernkopplung über vier Bindungen mit den Protonen der Methylgruppe mit 1,3 Hz wesentlich grösser ist als diejenige des Signals bei 4,84 ppm. In derselben Richtung weist die Tatsache, dass die Linien des *m* von H-C(7) bei 3,14 ppm bei Bestrahlung des Signals bei 5,00 ppm unverändert bleiben, dagegen bei Bestrahlung des Signals bei 4,84 ppm deutlich schärfer werden: Die Isopropenylgruppe kann bei freier Drehbarkeit u. a. eine sterisch günstige Konformation einnehmen, in welcher H_{trans}-C(12) mit H-C(7) eine $^4J_{H}$ -Kopplung besitzt. Natürlich wird der Betrag der Kopplungskonstante durch Mittelung mit andern Konformationen herabgesetzt.

Eine weitere diagnostisch wichtige Fernkopplung kann zur Zuordnung von H_a-C(1) herangezogen werden²³): Sowohl in *Petasylestern* wie in *Isopetasylestern* koppelt das Vinylproton H-C(9) mit dem axialen Proton an C(1) mit 1,8 Hz.

Bei den *Petasylestern* weisen die Signallagen der Alkylprotonen keine Abnormitäten auf. Wie erwartet, liegt das Ester-Methinproton H-C(3) bei sehr tiefem Feld (4,94 ppm), da es zusätzlich zur elektronenabziehenden funktionellen Gruppe in der Ebene der C(9)-C(10)-Doppelbindung liegt. In der Reihe abnehmender ppm-Werte folgen das von zwei Doppelbindungen flankierte H-C(7) (3,14 ppm), sodann die allylständig zu einer Doppelbindung stehenden Protonen an C(1). Die Protonen an C(6) werden durch die Doppelbindungen sichtbar beeinflusst und erfahren eine deutliche Tieffeld-Verschiebung. Die Anisotropie der Carbonylgruppe wirkt sich auch auf die Signallage der angulären Methylgruppe sowie sogar auf H-C(4) aus. Dieser Effekt kann zur Unterscheidung der ¹H-NMR.-spektroskopisch sehr ähnlichen Petasol- und Neopetasol-Derivate herangezogen werden [15].

Beim Übergang von Petasyl- zu Isopetasyl-Estern (*Tab. 7*) treten zunächst die erwarteten Verschiebungen auf: So unterscheiden sich die beiden Methylgruppen an C(11) bei Isopetasylestern deutlich in ihrer Signallage, wobei die *cis* zur Carbonylgruppe stehende Methylgruppe entschirmt wird. Sie koppelt charakteristisch ($J=2$ Hz) mit dem α -ständigen axialen Proton an C(6). Mehrere Tatsachen sprechen dafür, dass das Grundgerüst der Isopetasylester eine ähnliche Konformation einnimmt wie das Grundgerüst der Petasylester, welche ihrerseits mit der im kristallinen Zustand vorliegenden Konformation weitgehend übereinstimmt (vgl. *Fig. 4*): Einmal bewirkt die neue C(7)=C(11)-Doppelbindung eine ausgeprägte Verschiebung von H β -C(6) von 2,04 ppm (Petasylester) auf 2,93 ppm (Isopetasylester), während das α -Proton nur um 0,3 ppm tiefer liegt. Dies bedeutet, dass die exocyclische Doppelbindung der Isopetasylester mit H-C(6) annähernd in einer Ebene liegt. Ebenso erfährt die anguläre Methylgruppe beim Übergang 4 \rightarrow 3 eine Hochfeld-Verschiebung um 0,2 ppm, da sie oberhalb der Ebene der neuen C(7)=C(11)-Doppelbindung zu liegen kommt. Ein noch wichtigerer Befund ist die Tatsache, dass das Signal für H-C(4) in beiden Fällen in identischer Lage auftritt. Dies bedeutet, dass die Carbonylfunktion bei Petasyl- und Isopetasyl-Estern einen ähnlichen Einfluss auf das Proton an C(4) ausübt²⁴). Mit Ausnahme von H-C(6) sowie der angulären Methylgruppe liegen alle Protonen von Petasyl- und Isopetasyl-Estern innerhalb von 0,1 ppm!

Schliesslich sei darauf hingewiesen, dass bei Variation der Estergruppe die nächstliegenden H-Atome des Sesquiterpens geringfügig beeinflusst werden. Ebenso können die Vinylprotonen der Säurereste (besonders von *cis*-2-Methyl-2-butensäure) beim Wechsel von Petasol zu Isopetasol geringfügig verschoben werden²⁵).

Experimenteller Teil

1. **Allgemeines.** - Die Spektren wurden auf folgenden Geräten registriert: ¹H-NMR.: Bruker HX-360⁸), Varian XL-100; IR.: Perkin-Elmer IR 457; UV.: Varian Techtron 635; MS.: Varian-Mat CH-5 und Varian CH-7A (Direkteinlass). Abkürzungen (NMR.): *s*=Singulett, *d*=Dublett, *t*=Tri-

²⁴) Unsere Untersuchungen zeigen, dass die Resonanzlage von H-C(4) durch die Konformation des Cyclohexanon-Rings wesentlich beeinflusst wird. Der Konformationswechsel von Petasylestern zu den C(7)-epimeren Neopetasylestern bewirkt eine Verschiebung von H-C(4) um rund 0,3 ppm nach tiefem Feld [15]!

²⁵) Dieselbe Beobachtung machten *Bohlmann et al.* [25] [26] beim Vergleich von drei Estern des Typs 3 und 4, die kürzlich aus südafrikanischen Senecio-Arten isoliert worden sind.

plett, *qa*=Quadruplett, *qi*=Quintuplett, *se*=Septuplett, *m*=Multipllett; (IR.): *vs*=sehr stark, *s*=stark, *m*=mittel, *w*=schwach, *br.*=breit, *sh*=Schulter. Weitere Abkürzungen: DC.=Dünnschicht-Chromatographie bzw. -Chromatogramm, HPLC.=Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie bzw. -Chromatogramm, i.RV.=im Rotationsverdampfer, RT.=Raumtemperatur. Zur Extraktion und Aufarbeitung wurden *p.a.* Lösungsmittel verwendet. Smp. sind nicht korrigiert. Zur Messung der spezifischen Drehung diente ein Polarimeter *Perkin-Elmer* 141, die 10 cm dicken Zellen wurden thermostatisiert. Die Elementaranalysen verdanken wir Herrn Dr. *Kurt Eder*, Laboratoire microchimique, Rue Vermont 30, 1202 Genf.

2. Drogenerte, Extraktion, Isolierung der Sesquiterpene²⁶⁾. - 2.1. *Drogenerte, Extraktion.* Die an verschiedenen Standorten der Schweiz (Sense, Moosegg, Urnäsch) geernteten Pflanzen werden, nach Pflanzenorganen getrennt, im Wasserstrahl kurz gereinigt, maschinell auf einen Ringsieb Durchmesser von 0,75 mm zerkleinert, tiefgefroren und gefriergetrocknet. Aus dem Pulver der Droge wird im *Soxhlet*-Apparat ein äthanolischer Extrakt hergestellt. Zur schonenden Extraktion wird der Druck so reduziert, dass der Sdp. des Äthanol zwischen 30 und 40° liegt. Der Rohextrakt wird durch präparative Schicht-Chromatographie an Kieselgel *Merck* PF 254 mit Petroläther/Essigester 9:1 in drei Sammelfractionen²⁷⁾ (*A/B/C*, *D/E*, *F*)²⁸⁾ zerlegt, die nach der UV.-Kontrolle abgekratzt, mit abs. Äther im *Soxhlet* extrahiert und i.RV. abgedampft werden.

2.2. *Isolierung der Sesquiterpene²⁶⁾²⁷⁾.* Die Auftrennung der *Sammelfraktion A/B/C* gelingt mittels halbpräparativer HPLC. mit Hexan/Essigester 96:4 an LiChrosorb Si 60 der Partikelgrösse 5 µm. Zur Abtrennung von *D*₁ wird die *Sammelfraktion D/E* durch präp. DC. mit Cyclohexan/Essigester 90:10 an Kieselgel *Merck* PF 254 mehrfach entwickelt. Der obere Teil der *D/E*-Zone wird nach UV.-Kontrolle abgekratzt, mit Äther im *Soxhlet* extrahiert, eingedampft, in wenig Äther gelöst und bei -80° durch Tieftemperatur-Kristallisation [3] (vgl. auch [27], S. 1113) gereinigt.

Die andern Komponenten der komplexen *D/E*-Fraktion werden durch halbpräparative HPLC. an µ-Porasil (Teilchengrösse 10 µm) mit Hexan/Essigester 95:5 angereichert, die angereicherten Fraktionen unter gleichen Bedingungen mittels mehrfacher Wiederholung des Verfahrens gereinigt²⁹⁾.

Die *Sammelfraktion F* wird durch präp. Schichtchromatographie an Kieselgel *Merck* PF 254 mit Petroläther/Äther 60:40 vorgereinigt, sodann mit Cyclohexan/Essigester 90:10 aufgetrennt. Die chromatographisch einheitlichen Zonen *F*₁ und *F*₂ können durch Tieftemperatur-Kristallisation aus Äther bei -80° [3] (vgl. auch [27], S. 1113) weiter gereinigt werden.

3. Daten der Sesquiterpene 3, 4 und 5. - 3.1. *Isopetasan (3a=A)*. - UV. (Heptan): λ_{max}=241 und 268 nm. - IR. (CCl₄)³⁰⁾: 1663s, 1627m cm⁻¹. - ¹H-NMR. (360 MHz, CDCl₃): 5,74 (br. s, 1 H); 2,88 (d, *J*=13,5, 1 H); 2,28 und 2,25 (*m*, total 2 H); 2,14 (br. d, *J*=13,5, 1 H); 2,09 (d, *J*=2,3, 3 H); 1,84 (d, *J*=1,3, 3 H), darunter 1,85 (*m*, 1 H); 1,6-1,35 (mehrere *m*, 4 H); 0,97 (s, 3 H); 0,95 (d, *J*=6,5, 3 H). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 192,1 (s), 168,3 (s), 141,9 (s), 128,0 (s), 126,0 (d), 42,5 (d), 41,8 (s), 41,0 (t), 32,5 (t), 30,5 (t), 26,5 (t), 22,5 (*qa*), 22,0 (*qa*), 16,0 (*qa*), 15,4 (*qa*). - MS.: Molekel-Ion *m/e*=218,1671 (Ber. C₁₅H₂₂O₂: 218,1671).

3.2. *cis-2-Methyl-2-butensäure-isopetasylester (3b=D₁)³¹⁾*. Smp. 89-91°, α_D²⁰=+28,6° (CHCl₃). - UV. (Cyclohexan): λ_{max}=234 und 269 nm. - IR. (CCl₄)³⁰⁾: 1712s, 1665s, 1628m cm⁻¹. - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 191,2 (s), 167,4 (s), 164,8 (s), 143,1 (s), 137,6 (d), 127,8 (s), 127,0 (s), 126,6 (d), 73,2 (d), 46,2 (d), 42,2 (s), 41,2 (t), 31,7 (t), 30,1 (t), 22,6 (*qa*), 22,1 (*qa*), 20,5 (*qa*), 17,2 (*qa*), 15,7 (*qa*), 10,8 (*qa*). - MS.: Molekel-Ion *m/e*=316,2036 (Ber. C₂₀H₂₈O₃: 316,2038).

C₂₀H₂₈O₃ (316,44) Ber. C 75,91 H 8,92% Gef. C 76,18 H 9,06%

3.3. *Seneciosäure-isopetasylester (3c=D₃) und Methacrylsäure-isopetasylester (3d=D₄)³¹⁾*. - UV. (Cyclohexan): λ_{max}=268 nm. - IR. (CCl₄)³⁰⁾: 1708s, 1663m, 1627w-m cm⁻¹. - MS.: Molekel-Ionen *m/e*=316 und 302. Hoचाуflösung für *m/e*=316: 316,2049 (Ber. C₂₀H₂₈O₃: 316,2038).

²⁶⁾ Ausführliche Angaben: [1] [3].

²⁷⁾ Bei Sammelfractionen wie Reinfractionen wird der Trennerfolg mittels HPLC. überprüft [1] [3].

²⁸⁾ Numerierung in der Reihe zunehmender HPLC.-Retentionszeiten, vgl. *Figur 1*.

²⁹⁾ Eine Auftrennung der Komponenten *D*₃/*D*₄, *D*₆/*D*₇ und *E*₂/*E*₃ (Gemische der Seneciosäure- und Methacrylsäureester der isomeren Sesquiterpenalkohole) gelang nicht.

³⁰⁾ ν(C=O), ν(C=C).

³¹⁾ ¹H-NMR.-Spektren vgl. *Tabellen 1* und *2*.

3.4. *Isobuttersäure-isopetasylester* (**3e** = D_5)³¹. - UV. (Cyclohexan): λ_{\max} = 224,5 und 267 nm. - IR. (CCl₄)³⁰: 1729s, 1663s, 1625m cm⁻¹. - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 191,4, 170,1, 165,0, 143,4, 127,2, 126,6, 73,3, 46,2, 42,2, 41,2, 34,5, 31,7, 30,0, 22,6, 22,3, 18,8, 17,1, 10,7. - MS.: Molekel-Ion *m/e* = 304,2040 (Ber. C₁₉H₂₈O₃: 304,2038).

3.5. (*Z*)-3-Methylthioacrylsäure-isopetasylester (**3f** = F_1)³¹. Smp. 128-130°, α_D^{25} = +41,9° (CHCl₃). - UV. (Cyclohexan): λ_{\max} = 236,5 und 283,5 nm. - IR. (CCl₄)³⁰: 1700s, 1664s, 1628m cm⁻¹. - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 191,3 (s), 166,0 (s), 164,9 (s), 152,2 (d), 143,0 (s), 127,0 (s), 126,5 (d), 112,8 (d), 73,2 (d), 46,2 (d), 42,2 (s), 41,1 (t), 31,7 (t), 30,1 (t), 22,5 (qa), 22,1 (qa), 19,2 (qa), 17,1 (qa), 10,7 (qa). - MS.: Molekel-Ion *m/e* = 334,2505 (Ber. C₁₉H₂₆O₃S: 334,2508).

C₁₉H₂₆O₃S (334,48) Ber. C 68,23 H 7,84 S 9,59% Gef. C 68,35 H 7,80 S 9,76%

3.6. *cis*-2-Methyl-2-butensäure-petasylester (**4b** = E_1)³¹. - UV. (Cyclohexan): λ_{\max} = 225,5 nm. - IR. (CCl₄)³⁰: 1710s, 1676s, 1647w-m, 1626w-m. - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 198,2 (s), 167,5 (s), 166,7 (s), 143,3 (s), 138,0 (d), 127,8 (s), 124,6 (d), 114,3 (t), 72,8 (d), 50,1 (d), 47,2 (d), 41,6 (t), 40,0 (s), 31,7 (t), 30,7 (t), 20,5 (qa), 19,9 (qa), 17,3 (qa), 15,7 (qa), 10,8 (qa). - MS.: Molekel-Ion *m/e* = 316,2042 (Ber. C₂₀H₂₈O₃: 316,2038).

3.7. *Seneciensäure-petasylester* (**4c** = E_2) und *Methacrylsäure-petasylester* (**4d** = E_3)³¹. - UV. (Cyclohexan): λ_{\max} = 225 nm. - IR. (CCl₄)³⁰: 1713s, 1676s, 1648m, 1627m cm⁻¹. - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 198,7 (s), 166,6 (s), 166,3 (s), 156,3 (s), 143,1 (s), 136,3 (s), 125,3 (t), 124,4 (d), 115,9 (d), 114,2 (t), 73,6 (d), 72,0 (d), 50,3 (d), 47,4 (d), 41,7 (t), 40,0 (s), 31,7 (t), 31,4 (t), 30,7 + 30,6 (t), 27,4 (qa), 20,2 (qa), 20,1 (qa), 18,3 (qa), 17,2 (qa), 10,4 (qa). - MS.: Molekel-Ionen bei *m/e* = 316 und 302, Hochoflösung: 316,2033 (Ber. C₂₀H₂₈O₃: 316,2038), 302,1880 (Ber. C₁₉H₂₆O₃: 302,1882).

3.8. (*Z*)-3-Methylthioacrylsäure-petasylester (**4f** = F_2)³¹. Smp. 123-124°, α_D^{25} = +66,4° (CHCl₃). - UV. (Cyclohexan): λ_{\max} = 231,5 und 285,5 nm. - IR. (CCl₄)³⁰: 1700s, 1678s, 1647w, 1626w-m. - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 198,1 (s), 166,5 (s), 166,1 (s), 152,3 (d), 143,1 (s), 124,4 (d), 114,2 (t), 112,8 (d), 73,0 (d), 50,3 (d), 47,3 (d), 41,7 (t), 40,0 (s), 31,7 (t), 30,6 (t), 20,1 (qa), 19,2 (qa), 17,2 (qa), 10,4 (qa). - MS.: Molekel-Ion: 334,2506 (Ber. C₁₉H₂₆O₃S: 334,2508).

3.9. *cis*-2-Methyl-2-butensäure-3-desoxy-13-petasylester (**5b** = C). - UV. (Cyclohexan): λ_{\max} = 221, 244,5, ca. 265 (Schulter) nm. - IR. (CCl₄)³⁰: 1714s, 1664s, 1622m cm⁻¹. - ¹H-NMR. (360 MHz, CDCl₃): 6,10 (qa × qa, *J* = 7, *J'* = 1,3, 1 H); 5,78 (br. s, 1 H); 4,77 (s, 2 H); 2,95 (d, *J* = 13,5, 1 H); 2,35-2,15 (mehrere *m*, total 3 H), darin 2,23 (br. d, *J* = 13,5, 1 H), 2,11 (d, *J* = 2,1, 3 H); 1,99 (2qa, *J* = 7, *J'* = 1,5, 3 H); 1,90 (*m*, 3 H); 1,85 (*m*, 1 H); 1,6-1,35 (mehrere *m*, 4 H); 1,00 (s, 3 H); 0,95 (d, *J* = 6,5, 3 H). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 191,8 (s), 169,4 (s), 163,0 (s), 138,3 (d), 137,9 (s), 132,0 (s), 127,4 (s), 125,7 (d), 64,1 (t), 42,6 (d), 42,1 (s), 40,9 (t), 32,6 (t), 30,5 (t), 26,5 (t), 20,6 (qa), 18,2 (qa), 16,2 (qa), 15,8 (qa), 15,4 (qa). - MS.: Molekel-Ion: 316,2046 (Ber. C₂₀H₂₈O₃: 316,2038).

4. **Synthese von Referenzverbindungen.** - 4.1. *Isopetasol* 3 ($R = OH$) aus *cis*-2-Methyl-2-butensäure-isopetasylester (**3b** = D_1). In einem 100-ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden unter N₂ 404,5 mg (1,3 mmol) **3b** mit 10 ml 0,5N KOH in Äthanol (5 mmol KOH) versetzt und unter Rühren (Magnetrührer) 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch färbt sich zu Beginn intensiv kirschrot, später orangerot. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit 15 ml Wasser versetzt und im Scheidetrichter dreimal mit je 10 ml abs. Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und i.R.V. bei leicht reduziertem Druck eingedampft. Da das DC. (Kieselgel Merck 60 F, Essigester/Toluol 3:2) geringe Anteile an Zersetzungsprodukt anzeigt, wird auf einer Kieselgel-Fertigplatte (Merck 5717, F-254) mit Essigester/Toluol 3:2 gereinigt. Die isopetasolhaltige Zone wird nach UV-Kontrolle abgekratzt, im Soxhlet mit Äther extrahiert und eingeengt: 163,3 mg (54,5%) Isopetasol 3 ($R = OH$). Nach Umkristallisation aus Äther/Pentan 1:1 farblose Nadeln mit Smp. 124-125°. - UV. (Äthanol): λ_{\max} = 246,5 und 278,5 nm. - IR. (KBr)³⁰: 1650s, 1612s. - ¹H-NMR. (360 MHz, CDCl₃): 5,75 (d, *J* = 1,8, 1 H); 3,56 (*m*, 1 H); 2,91 (d, *J* = 14, 1 H); 2,62 (br. d, OH); 2,5-2,25 (2*m*, 2 H); 2,15 (2*m*, 2 H); 2,09 (d, *J* = 2, 3 H); 1,85 (d, *J* = 1, 3 H); 1,55-1,35 (2*m*, 2 H); 1,12 (d, *J* = 7, 3 H); 0,99 (s, 3 H).

C₁₅H₂₂O₂ (234,34) Ber. C 76,88 H 9,46% Gef. C 76,56 H 9,52%

4.2. (*Z*)-Cyclohexylthio-acrolein. In einem Zweihalskölbchen mit Innenthermometer und Tropftrichter werden 368 μ l = 350 mg (3 mmol) Cyclohexyl-mercaptan in 0,3 ml CDCl₃ vorgelegt und bei

20° unter Rühren (Magnetrührer) mit 200 mg (3,7 mmol) Propionaldehyd versetzt. Dabei steigt die Temp. auf 40° an. Nach 1 Std. wird i.R.V. eingengt und an 10 g Silicagel (Merck Nr. 7734) mit Äther chromatographiert. Die gelbe Zone wird eingengt: 480 mg (94%) gelbes Öl. - ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 9,85 (d, J = 4,4, 1 H); 7,50 (d, J = 10,0, 1 H); 6,17 (2d, J = 10,0, J' = 4,4, 1 H); ca. 3,0 (br. m, 1 H); 2,3-1,0 (br. m, 10 H).

4.3. (E)-Cyclohexylthio-acrolein. Die unter 4.2 bereite ¹H-NMR.-Lösung von (Z)-Cyclohexylthio-acrolein in CDCl₃ wird mit 1 Tropfen Trifluoressigsäure versetzt und 1 Tag bei RT. stehengelassen. - ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 9,43 (d, J = 7,6³², 1 H); 7,73 (d, J = 15,2, 1 H); 6,15 (2d, J = 15,2, J' = 7,6³²), 1 H); ca. 3,2 (br. m, 1 H); 2,3-1,0 (br. m, 10 H).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Steinegger, A. Neuenschwander & M. Neuenschwander, Pharm. Acta Helv. 53, 216 (1978).
 [2] M. Neuenschwander, A. Neuenschwander & E. Steinegger, Chimia 33, 50 (1979).
 [3] A. Neuenschwander, Dissertation, Bern 1978.
 [4] K. Bucher, Arch. exp. Path. & Pharmacol. 213, 69 (1951).
 [5] A. Aebi, J. Büchi, T. Waaler, E. Eichenberger & J. Schmutz, Pharm. Acta Helv. 29, 277 (1955).
 [6] A. Stoll, R. Morf, A. Rheiner & J. Renz, Experientia 12, 360 (1956).
 [7] A. Aebi, T. Waaler & J. Büchi, Pharm. Weekblad 93, 397 (1958).
 [8] A. Aebi & C. Djerassi, Helv. 42, 1785 (1959).
 [9] D. Herbst & C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 82, 4337 (1960).
 [10] L. Novotný, V. Herout & F. Šorm, Tetrahedron Letters 1961, 697.
 [11] L. Novotný, J. Jizba, V. Herout & F. Šorm, Coll. Czech. chem. Comm. 27, 1393 (1962); J. Hochmannová, L. Novotný & V. Herout, ibid. 27, 1870 (1962); L. Novotný, J. Jizba, V. Herout & F. Šorm, Tetrahedron 19, 1101 (1963); L. Novotný, Ch. Tabačiková-Wlotzka, V. Herout & F. Šorm, Coll. Czech. chem. Comm. 29, 1922 (1964); L. Novotný, V. Herout & F. Šorm, ibid. 29, 2182 (1964); L. Novotný, Z. Samek & F. Šorm, ibid. 31, 371 (1966); L. Novotný, Z. Samek, J. Harmatha & F. Šorm, ibid. 34, 336 (1969).
 [12] L. Novotný, J. Toman & V. Herout, Phytochemistry 7, 1349 (1968); L. Novotný, J. Toman, F. Stary, A. D. Marquez, V. Herout & F. Šorm, ibid. 5, 1281 (1966); L. Novotný, K. Kotva, J. Toman & V. Herout, ibid. 11, 2795 (1972).
 [13] C. Pascual, J. Meier & W. Simon, Helv. 49, 164 (1966).
 [14] A. Niederhauser & M. Neuenschwander, Helv. 56, 1331 (1973).
 [15] M. Neuenschwander, A. Neuenschwander & E. Steinegger, Helv. 62, 627 (1979).
 [16] Standard Reference Material 640, Silicon Powder, X-Ray Diffraction Standard, U.S. Department of Commerce (1974).
 [17] E. Weber, «Grundriss der biologischen Statistik», G. Fischer, Jena 1967.
 [18] A. J. C. Wilson, Nature 150, 152 (1942).
 [19] J. Karle & H. Hauptman, Acta crystallogr. 6, 131 (1953).
 [20] J. Karle, K. S. Dragonette & S. A. Brenner, Acta crystallogr. 19, 713 (1965).
 [21] G. H. Stout & L. H. Jensen, 'X-Ray Structure Determination, a Practical Guide', The MacMillan Company, New York 1968.
 [22] K. Lonsdale, 'International Tables for X-Ray Crystallography', Vol. III, Kynoch Press, Birmingham 1965.
 [23] P. Engel, «Kristallographische Programme 1975, ein neues Programmsystem in PL/I», Z. Kristallogr. 142, 456 (1976).
 [24] IUPAC-IUB, Commission on Biochemical Nomenclature, J. Mol. Biol. 52, 1 (1970).
 [25] F. Bohlmann, D. Ehlers & C. Zdero, Phytochemistry 17, 467 (1978).
 [26] F. Bohlmann & C. Zdero, Phytochemistry 17, 1337 (1978).
 [27] W. K. Schenk, R. Kyburz & M. Neuenschwander, Helv. 58, 1099 (1975).

³² Im Vergleich zum Z-Isomeren (vgl. 4.2) ist die Kopplung von 7,6 Hz überraschend gross. Sie weist auf die dominierend transoide Anordnung von H-C(1) und H-C(2) hin.