

REVIEW

ÜBERSICHT ÜBER DIE CELASTRACEEN-INHALTSSTOFFE: CHEMIE, CHEMOTAXONOMIE, BIOSYNTHESSE, PHARMAKOLOGIE

REIMAR BRÜNING und HILDEBERT WAGNER

Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München, Karlstrasse 29, 8 München 2, West Germany

(Received 9 September 1977; Addendum March 1978)

S. M. Kupchan in memoriam

Key Word Index—Celastraceae; phytochemistry; biosynthesis; chemotaxonomy; pharmacology; all classes of isolated compounds.

Abstract—In this review all important chemical constituents of the Celastraceae family isolated up to 1 March 1978 are surveyed and discussed from a chemical, pharmacological, biosynthetic and chemotaxonomic point of view.

EINLEITUNG

Durch die Entdeckung der antitumorwirksamen Maytansinoide und anderer neuer Strukturtypen in einigen Celastraceen hat diese Familie auch in phytochemischer Hinsicht großes Interesse erlangt: Nicht weniger als 160 Arten waren Gegenstand von phytochemischen oder pharmakologischen Screenings oder gezielter Untersuchungen. Nach der chemotaxonomischen Übersicht von Hegnauer* aus den Jahren 1964/65 und einer pharmakologisch orientierten Zusammenstellung von Marini-Bettolo† wird im Folgenden erstmalig ein Überblick über die wichtigsten phytochemischen Untersuchungen auf dem Gebiet der Celastraceen-Inhaltsstoffe gegeben. Es wurden die meisten isolierten Verbindungen nach Substanzklassen eingeteilt und tabellarisch geordnet; im Text liegt der Schwerpunkt bei den Terpenoiden und den Alkaloiden der Familie. Auf neue Biosynthesearbeiten und chemotaxonomische Zusammenhänge wird eingegangen. Pharmakologisch bedeutende Verbindungsklassen mit ihren möglichen therapeutischen Anwendungsgebieten werden summarisch vorgestellt. Die umfangreiche Literatur über die Pharmakologie ein-

zelner Celastraceen-Inhaltsstoffe wird Gegenstand einer getrennten Veröffentlichung sein [360].

CELASTRACEAE: SYSTEMATIK

Die Celastraceen sind Bäume, Sträucher oder Baumkletterer, die in allen tropischen und wärmer-gemäßigten Zonen der Erde beheimatet sind: Holzpflanzen mit meist gegenständigen, meist ungeteilten Blättern. Blüten klein, wenig auffällig, zwittrig, actinomorph, mit Diskus, in meist zymös verzweigten Blütenständen. Kelchblätter 4-5, Kronblätter 4-5, frei, Staubblätter 3-5, dem Diskus aufsitzend. Fruchtknoten oberständig, 1-5-fächrig, mit 2 bis vielen Samenlagern. Früchte Kapseln oder Beeren, Samen mit oder ohne Endosperm, geflügelt oder mit deutlich gefärbtem Arillus.

Loesener [1] unterscheidet Celastraceen und die sehr ähnlichen Hippocrateaceen. Er gibt für Celastraceen 57 und für Hippocrateaceen 7 Gattungen‡ an. Die gegenwärtige Meinung über die Einheit von Celastraceen und Hippocrateaceen ist geteilt [z.B. 5, 6], doch spricht die überwiegende Anzahl der Autoren für eine Zusammenlegung unter die Familie der Celastraceen [2-4, 7-9]. Robson [3] nennt 60-70 Gattungen mit etwa 650 Arten (nach Scholz [6], Celastraceen von Hippocrateaceen getrennt, 60 + 18 Gattungen mit 850 + 300 Arten). Die Zuordnung einzelner Arten ist oft wenig gesichert (siehe auch Widersprüche in der botanischen Literatur; vgl. z.B. [3] und [7] mit [4, 6] oder mit [8] und [9]). Durch die häufig beobachtete Bastardisierung, beispielsweise innerhalb der Gattung 'Maytenus', setzt sich immer mehr eine großzügigere Beurteilung der Zuordnung und eine Zusammenlegung in Groß-Gattungen (z.B. 'Cassine') durch [2, 8, 9]. So rechnet man z.B. die unter 'Gymnosporia' oder 'Elaeodendron' geführten Arten heute weitgehend zu 'Maytenus' bzw. 'Cassine'. Die Gattung 'Pristimera' erscheint nunmehr in der neuen Gattung 'Reissantia' [2].§ In der Tabelle der behandelten Arten werden aber—soweit bekannt—auch die älteren Synonyma berücksichtigt, vor allem, wenn sie in den Originalarbeiten gebraucht wurden.

* Hegnauer, R. (1964) *Chemotaxonomie der Pflanzen* Vol. III, s. 395 (Celastraceae). Birkhäuser-Verlag, Basel; Hegnauer, R. (1966) *Chemotaxonomie der Pflanzen* Vol. IV, s. 262 (Hippocrateaceae). Birkhäuser-Verlag, Basel.

† Marini-Bettolo, G. B. (1974) *La Chimie des Principes Actifs de Celastraceae-Hippocrateaceae*. Il Farmaco, Edizione Scientifica Vol. 29, s. 550.

‡ Loesener's Großgattungen 'Hippocratea' und 'Salacia' werden an anderer Stelle unterteilt: Smith, A. C. (1940) *Brittonia* 3, 431; (1941) *Am. J. Botany* 28, 438. Soweit im Zusammenhang erforderlich, werden bei diesen Gattungsnamen die entsprechenden 'Hippocratea' und 'Salacia'-Arten in Klammern angegeben.

§ Bei Robson [3] erscheint 'Reissantia' mit unter 'Hippocratea', also: *Pristimera indica* = *Reissantia indica* = *Hippocratea indica*.

Tabelle 1. Die Celastraceen in der pharmakognostisch-phytochemischen Literatur

Tabelle 1: Fortsetzung

Tabelle 1: Fortsetzung

Tabelle 1: Fortsetzung

Gattung	Art	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
<i>S.</i>	<i>fulminensis</i> Peyr.					76		76						
<i>S.</i>	<i>kraussii</i> Hochst.						1							
<i>S.</i>	<i>tehmbachii</i> Loes.	37												
<i>S.</i>	<i>leptoclada</i> Tul	9												
<i>S.</i>	<i>lomensis</i> Loes.						1							
<i>S.</i>	<i>macrophylla</i> Blume													10
<i>S.</i>	<i>macroperma</i> Wight												C+	
<i>S.</i>	<i>madagascariensis</i> (Lom.) DC							1						
<i>S.</i>	<i>nitida</i> N E. Br				17									17/23
<i>S.</i>	<i>papuana</i> (Loes.) Ding Hou				26									
<i>S.</i>	<i>prinoides</i> D.C.	21	12b									T ⁺	21	
			21			79	79		+			T ⁺	23	
<i>S.</i>	<i>roxburghii</i> Wall.													
<i>S.</i>	<i>senegalensis</i> (Lam.) D.C.	34, 365	364				34							34
<i>S.</i>	<i>sororia</i> Miqu				26									
<i>S.</i>	sp.				18									18
<i>S.</i>	<i>togoica</i> Loes.				361			361						
<i>S.</i>	<i>thompsonis</i> De Wild. (= <i>S. caillei</i>)						361							
<i>Salaciopsis</i>	<i>megaphylla</i> Poiss ex Guill.				362a									
<i>Schaefferia</i>	<i>frutescens</i> Jaqu.				24									
	<i>welwitschii</i> (Oliv.) Hallé (= <i>Hippocratea w.</i>)	364			361/364			361/364						
<i>Siphonodon</i>	<i>australe</i> Benth				12a									
					29							T ⁺	12a	
	<i>celastrineus</i> Griff.				26									
	<i>membraceum</i> F. M. Bailey				12a								12a	
	<i>pelatus</i> Ding Hou				26									
	<i>pendulum</i> F. M. Bailey				12a								12a	
<i>(Solenospermum)</i>	<i>toxicum</i> , = <i>Lophopetalum toxicum.</i> = <i>L. javanicum</i>				106									
					107		107					T ⁺	107	
<i>Tripterygium</i>	<i>forrestii</i> L.											C ⁺		
<i>T.</i>	<i>regelii</i> Sprague et Takeda											C ⁺		
<i>T.</i>	<i>wilfordii</i> Hook				384			216				D ⁺		E ⁺ /Sp ⁺
								217				C ⁺		
Genus novum:														
<i>Tricerma</i>	<i>phylanthoides</i> (Benth.) Lundell (= <i>Maytenus phylanthoides</i>)				20								20	
<i>T.</i>	<i>vitis idaea</i> (Griseb.) Lundell (= <i>Maytenus vitis idaea</i>)						47							X ⁺

* Bei Willaman/Schubert [28a] werden 35 Celastraceen/Hippocrateaceen-Gattungen als auf Alkaloide getestet angegeben, davon 10 mit positivem Resultat. Folgende Gattungen wurden getestet: *Caryospermum* (-), *Catha* (+), *Celastrus* (+), *Denhamia* (-), *Elaeodendron* (+), *Euonymus* (+), *Hedraianthera* (-), *Hexaspora* (-), *Hypsophila* (-), *Loeseneriella* (-), *Maytenus* (+), *Salicratae* (-), *Sipohonodon* (+), *Tripterygium* (+) [28b].

† Bei Dragendorff erscheinen folgende Arten: *Catha edulis* Forsk., *Celastrus buxifolius* L., *Celastrus macrocarpus* R. et P., *Celastrus obscurus* Rich., *Celastrus Orixa* Sieb. et Zucc., *Celastrus paniculatus* Willd., *Celastrus scandens* L., *Celastrus serratus* Hochst., *Celastrus serrulatus* R. Br., *Celastrus sepiarius* Dennst., *Euonymus americanus* L., *Euonymus atropurpureus* Jacq., *Euonymus crenulatus* Wall., *Euonymus europaeus* L., *Euonymus japonicus* L., *Euonymus latifolius* Mill., *Euonymus obovatus* Nutt., *Euonymus pendulus* Wall., *Euonymus tingens* Wall., *Euonymus verrucosus* Scop., *Elaeodendron glaucum* Pers., *Elaeodendron roxburghii* W. et A., *Gymnosporia montana* Benth., *Gymnosporia royleana* M. Laws., *Gouphia glabra* Aubl., *Gouphia tomentosa* Aubl., *Hippocratea comosa* Sw., *Hippocratea grahamii* Wight., *Hippocratea obcordata* Lam., *Hippocratea velutina* Afzel., *Kokoona ceylanica* Thwait, *Maytenus boaria* Mal., *Maytenus verticillata* DC., *Myginda rhacoma* Sw., *Myginda urgagoga* Jacq., *Salacia dulcis* Benth., *Salacia elliptica* G. Don., *Salacia glomerata* G. Dom., *Salacia grandifolia* Kurz., *Salacia piriformis* Steud., *Salacia radula* Steud., *Salacia senegalensis* DC., *Salacia silvestris* Steud., *Salacia viridiflora* Wight. Dragendorff, G. (1967) Die Heilpflanzen der verschiedenen Völker und Zeiten S. 400, 404. Verlag Werner Fritsch, München.

‡ "Orixa japonica" (Thunb.) wird jetzt zu den Rutaceen gerechnet: *Flora of Japan* S. 583.

Zur Nomenklatur: Alle auf -us endenden Celastraceen sind Masculina; Ausnahme: *Maytenus* f. Die richtige Schreibweise von *Euonymus* (nicht: *Evonymus*) ist ebenfalls festgelegt.* Es heißt also richtig: *Maytenus serrata* Loes., bzw. *Euonymus europaeus* L., *Euonymus sieboldianus* Blume.

FLAVONOIDE UND ANDERE PHENOLISCHE VERBINDUNGEN

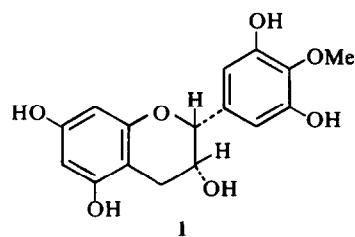
Bei den Flavonoiden aus Celastraceen handelt es sich vorwiegend um O-Mono-, Di- und Bisglykoside der Kämpferol- oder der Quercetin-Reihe. Die Zucker-

komponenten sind vor allem Glucose und Rhamnose, seltener Galactose. Besonders aus den Genera 'Euonymus' und 'Celastrus' sind Flavonoide isoliert worden; die Untersuchungen gehen meistens auf russische oder ungarische Arbeitskreise zurück. Die Strukturen einiger Flavonoidglykoside aus *Euonymus europaeus* wurden von Nogradi und Farkas [91] durch Synthese bestätigt.

Proanthocyanidine und Anthocyanidine sind in mehreren Celastraceen-Arten nachgewiesen worden [83a, b]. Drei interessante O-Methyl-Verbindungen fanden Delle Monache et al. [96] in *Hippocratea aspera* (= *Prionostemma aspera*) und *Maytenus rigida*. Es handelt sich um (—)-4'-O-Methylepigallocatechin (1) und um zwei epimere Proanthocyanidine, die Ouratea-Proanthocyanidine A und B (2), die von denselben Autoren

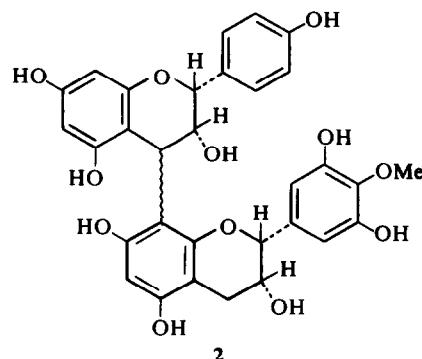
* Siehe dazu: 'International Code of Botanical Nomenclature', (Utrecht, 1972), Art. 74 (2), S. 206.

schon aus einer *Ouratea*-Art (Ochnaceae) isoliert worden waren. Andere O-methylierte Polypheole sind in Celastraceen noch nicht gefunden worden.



(-)-4'-O-Methylepigallocatechin

$C_{16}H_{16}O_7$; Fp 142–144°; $[\alpha]_D = -60^\circ$ (EtOH)



Ouratea-Proanthocyanidin A

$C_{31}H_{28}O_{12}$; Fp 134–135° (nona-Acetyl derivat); $[\alpha]_D = +25^\circ$ ($CHCl_3$)

Ouratea-Proanthocyanidin B

$C_{31}H_{28}O_{15}$; Fp 171–174° (nona-Acetyl derivat); $[\alpha]_D = +55^\circ$ ($CHCl_3$)

Als einziges Xanthonglycosid isolierten Pilay und Lekshuri [81] das Mangiferin aus *Salacia prinoides*. Phenolcarbonsäuren treten relativ häufig auf; es wurden die Chlorogensäure, die Kaffeesäure, die Ferula-, die p-Cumar- und die Sinapinsäure gefunden, letztere bis jetzt nur in *Salacia roxburghii* [83a]. Die ganze Celastraceenfamilie scheint Gerbstoffe in großer Menge zu produzieren; Allein in 13 Arten sind Tannine mit Sicherheit

bekannt. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über alle bis heute in Celastraceen gefundenen Flavonoide und verwandten Verbindungen sowie über die Arten, aus denen sie isoliert wurden, zusammen mit den entsprechenden Literaturzitaten.

Tabelle 2. Flavonoide und andere phenolische Verbindungen aus Celastraceen

Name der Verbindung	Vorkommen
<i>Flavonoide und Flavonoidglycoside</i>	
Kämpferol (=K)	<i>Catha edulis</i> [86], <i>Euonymus alatus</i> [93], <i>E. europaeus</i> [83b], <i>E. fortunei</i> [83b], <i>E. japonicus</i> [89], <i>E. latifolius</i> [83b], <i>E. radicans</i> [83b], <i>E. sacrosanctus</i> [93a], <i>Maurocenia frangularia</i> [83b], <i>Maytenus boaria</i> [83b]
K.-3-β-D-glucosid (=Astragalin)	<i>Celastrus orbiculatus</i> [85b]
K.-7-α-L-rhamnosid	<i>Euonymus verrucosus</i> [87b]
K.-3,7-α-L-dirhamnosid (=Kaempferitrin)	<i>Celastrus orbiculatus</i> [78, 85b], <i>C. hypoglaucus</i> [85a], <i>Euonymus europaeus</i> [84c], <i>E. japonicus</i> [95], <i>E. verrucosus</i> [84a, b, 87b]
K.-3-β-D-glucosid-7-α-L-rhamnosid	<i>Celastrus hypoglaucus</i> [85a, b], <i>Euonymus japonicus</i> [95], <i>E. verrucosus</i> [87b]
Myricetin	<i>Catha edulis</i> [83b]
Myricetin-3-rhamnosid	<i>Catha edulis</i> [86], <i>Catha edulis</i> [86], <i>Catha edulis</i> [86], <i>Celastrus angulatus</i> [87c], <i>Euonymus alatus</i> [79, 88b], <i>E. europaeus</i> [83b], <i>E. fortunei</i> [83b], <i>E. japonicus</i> [89], <i>E. latifolius</i> [83b], <i>E. radicans</i> [83b], <i>E. sacrosanctus</i> [93a], <i>Maurocenia frangularia</i> [83b], <i>Maytenus boaria</i> [83b]
Quercetin (=Q)	<i>Celastrus angulatus</i> [87c], <i>Euonymus bungeanus</i> [84c], <i>E. maackii</i> [92], <i>Pleurostylia wightii</i> [75]
Q.-3-rhamnosid (=Quercitrin)	<i>Celastrus angulatus</i> [87c], <i>Euonymus bungeanus</i> [84c]
Q.-3-β-D-glucosid (=Isoquercitrin)	<i>Celastrus angulatus</i> [87c], <i>Euonymus bungeanus</i> [84c], <i>E. europaeus</i> [87a]
Q.-7-β-D-glucosid (=Quercimeritrin)	<i>Celastrus angulatus</i> [87c], <i>Euonymus bungeanus</i> [84c], <i>E. europaeus</i> [87a]
Q.-3-α-L-arabinopyranosid (=Guaijaverin)	<i>Celastrus angulatus</i> [87c]
Q.-3-α-L-arabinosid (=Avicularin)	<i>Euonymus bungeanus</i> [84c]
Q.-3-D-galactosid (=Hyperosid)	<i>Celastrus angulatus</i> [87c]
Q.-3-α-D-diglucosid (=Meratin)	<i>Euonymus bungeanus</i> [84c], <i>E. maackii</i> [92]
Q.-3x-L-rhamnosidogalactosid	<i>Celastrus angulatus</i> [87c]
Q.-3,7-α-L-dirhamnosid	<i>Celastrus orbiculatus</i> [85b]
Q.-3,7-diglucosid	<i>Euonymus maackii</i> [92]
Q.-3-rutinosid (=Rutin)	<i>Euonymus europaeus</i> [87a]
Q.-3-β-D-glucosido-7-α-L-rhamnosid	<i>Celastrus orbiculatus</i> [85b], <i>Euonymus japonicus</i> [95]
Q.-3-α-L-rhamnosido-7-β-D-glucosid	<i>Celastrus hypoglaucus</i> [85a], <i>Euonymus europaeus</i> [87a, 91], <i>E. verrucosus</i> [87b]
Q.-3-α-D-xylo-7-β-D-glucosid	<i>Euonymus maackii</i> [91, 92]
Q.-3-β-rutinosido-7-β-D-glucosid	<i>Euonymus europaeus</i> [91], <i>E. lanceifolius</i> [91]
Q.-3-α-L-rhamnosidogalactosido-7-β-D-glucosid	<i>Euonymus lanceifolius</i> [90]
Q.-3-α-L-rhamnosido-7-α-D-glucosido-4'-D-kaffeeylgalaktosid (=Bereskletin)	<i>Euonymus europaeus</i> [84d, 94]

Tabelle 2: Fortsetzung

Name der Verbindung	Vorkommen
<i>Proanthocyanidin, Anthocyanidine und Catechine</i>	
Leucoanthocyanidin	<i>Catha edulis</i> [83a], <i>Euonymus latifolius</i> [83a], <i>Maurocenia frangularia</i> [83a]
Leucopelargonidin	<i>Salacia chinensis</i> [88a]
Leucopelargonidin-dimer	<i>Salacia chinensis</i> [88a]
Leucopelargonidin-tetramer	<i>Salacia chinensis</i> [88a]
Leococyanidin	<i>Catha edulis</i> [83a], <i>Euonymus europaeus</i> [85c], <i>E. latifolius</i> [83a], <i>Maurocenia frangularia</i> [83a]
Leucocyanidin + D-Glc + L-Rha	<i>Maytenus trichotoma</i> [256]
Leucodelphinidin	<i>Catha edulis</i> [83a], <i>Euonymus europaeus</i> [85c], <i>Maurocenia frangularia</i> [83a]
Delphinidin	<i>Catha edulis</i> [83b], <i>Euonymus fortunei</i> [83b], <i>E. japonicus</i> [83b], <i>E. radicans</i> [83b], <i>Maurocenia frangularia</i> [83b]
Cyanidin	<i>Euonymus fortunei</i> [83b], <i>E. japonicus</i> [83b], <i>E. latifolius</i> [83b], <i>E. radicans</i> [83b], <i>Catha edulis</i> [83b], <i>Maurocenia frangularia</i> [83b]
Cyanidin-3-β-D-glucosid	<i>Euonymus europaeus</i> [85a] and <i>Euonymus species</i> [93, b]
Cyanidin-3-galactosid	<i>Euonymus europaeus</i> [85c], and <i>Euonymus species</i> [93a, b]
Cyanidin-3-xylosidoglucosid	<i>Euonymus species</i> [93a, b]
Ourateau-Proanthocyanidin A (2)	<i>Hippocratea aspera</i> (= <i>Prionostemma aspera</i>) [96], <i>Maytenus rigida</i> [96]
Ourateau-Proanthocyanidin B (2)	<i>Hippocratea aspera</i> (= <i>Prionostemma aspera</i>) [96], <i>Maytenus rigida</i> [96]
(-)-4'-O-Methylepigallocatechin (1)	<i>Hippocratea aspera</i> (= <i>Prionostemma aspera</i>) [96], <i>Maytenus rigida</i> [96]
<i>Xanthoglycoside</i>	
Mangiferin	<i>Salacia prinoides</i> [81]
<i>Phenolcarbonsäuren</i>	
Chlorogensäure	<i>Maytenus heterophylla</i> (= <i>Gymnosporia trigyna</i>) [77], <i>M. trichotoma</i> [256]
p-Cumarsäure	<i>Catha edulis</i> [83b], <i>Euonymus europaeus</i> [83b], <i>E. japonicus</i> [83b], <i>E. latifolius</i> [83b], <i>Maurocenia frangularia</i> [83b], <i>Salacia roxburghii</i> [83b]
Ferulasäure	<i>Euonymus japonicus</i> [83b], <i>Maytenus trichotoma</i> [256], <i>Salacia roxburghii</i> [83b]
Kaffeesäure	<i>Euonymus japonicus</i> [83b], <i>Maurocenia frangularia</i> [83b], <i>Maytenus boaria</i> [83b]
Sinapinsäure	<i>Salacia roxburghii</i> [83b]
<i>Gerbstoffe</i>	
	<i>Cassine crocea</i> [33], <i>C. papillosa</i> [9], <i>C. transvaalensis</i> [33], <i>Catha edulis</i> [83a], <i>Celastrus serratus</i> [38], <i>Elaeodendron glaucum</i> [10], <i>Euonymus atropurpureus</i> [115], <i>E. latifolius</i> [83a], <i>Maurocenia frangularia</i> [83a], <i>Maytenus heterophylla</i> (= <i>M. buxifolia</i> [33], <i>M. senegalensis</i> [33, 34], <i>Pterocelastrus rostratus</i> [33], <i>P. tricuspidatus</i> [33], <i>Lophopetalum javanicum</i> (= <i>Lophopetalum toxicum</i>) [107]

TERPENE UND TERPENOIDE VERBINDUNGEN

Herzglykoside

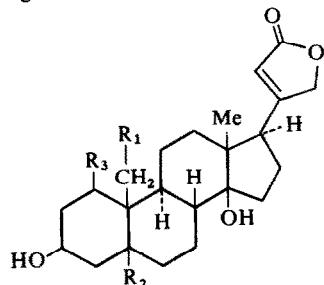
Die Herzglykoside der Familie gehören ausnahmslos der Cardenolid-Reihe an. Die verschiedenen Mono-, Di- und Tri-Glykoside aus Euonymusarten [102–104, 108, 111] leiten sich vom Digitoxigenin (= Evonogenin) (3), vom Cannogenol (4) und von einem 1,3,5,14-Tetrahydroxicardenolid (irrtümlich 'Evonogenin') (5) ab.

Bei der chromatographischen Untersuchung eines Rindenextraktes von *Lophopetalum javanicum* (*Solenospermum toxicum* = *L. toxicum*), einem philippinischen Pfeilgiftstrauch [106], konnten mindestens 6 Cardenolide nachgewiesen werden [120]; von diesen ist möglicherweise eines mit dem schon von Dieterle [107] beschriebenen, positiv inotrop-wirksamen Lophopetalid identisch.† Auch das von Dragendorff [101] aus *Celastrus serratus* und von Wayne [38] aus *C. scandens* isolierte, positiv inotrop wirksame Celastrin könnte ein Herzglykosid sein. Mit Sicherheit sind Herzglykoside auch in *Euonymus nicoensis*, in *E. phellomanus* und in *E. verrucosus* nachgewiesen [63].

† Wahrscheinlich handelt es sich auch bei dem von Galvialo [368] beschriebenen 'Lophopetalin' um ein Herzglycosid oder ein entsprechendes Gemisch.

Eine ungewöhnliche Struktur besitzt das von Kupchan und Mitarbeitern [119] kürzlich aufgeklärte Elaeodenbosid (6) aus den Samen von *Elaeodendron glaucum*.

Die Röntgenstrukturanalyse ergab als neuartiges Aglykon ein 2α -, 3β -, 11α -Trihydroxy-, $\Delta 4,5$ -Dehydro-Cardenolid-12-on mit einer über das C-2- und C-3-OH dioxanartig gebundenen Zuckereinheit. Die beiden anderen OH-Gruppen des Zuckerrestes sind über eine Methylenbrücke miteinander verknüpft, so daß ein Cardenolid mit 8 Ringsystemen resultiert. In Tabelle 3 sind alle bis heute aus Celastraceen isolierten Herzglykoside aufgeführt.



(3) Digitoxigenin (=Evonogenin) [113]: $R_1 = R_2 = R_3 = H$

(4) Cannogenol [116a-c]: $R_1 = OH$, $R_2 = R_3 = H$

(5) $1\beta,3\beta,5\beta,14\beta$ -Tetrahydroxy-card-20(20)-enolid (\neq Evonogenin) [117]: $R_1 = H$, $R_2 = R_3 = OH$; Fp 273-276°; $[\alpha]_D^{22} 13.5^\circ$ (c 0.78 CHCl₃)

Triterpene

Neben ubiquitär vorkommenden Triterpenen bilden die Celastraceen auch familientypische Verbindungen dieser Klasse wie die chinonmethid-Pigmente (= Celastrinoide, s. nächsten Abschnitt) und ihre biosynthetischen Vorläufer, z.B. die Maytenonsäure. Einzelne Gattungen scheinen sich auch durch spezifische Triterpenmuster zu unterscheiden. Neben einer Reihe von Phytosterinen, zu denen auch das erstmals aus *Maytenus senegalensis* isolierte Sitosterin-3-xylosid [133] gehört, sind vor allem Verbindungen mit Friedelan- und Oleanan-Grundgerüst, seltener solche vom Lupan- oder vom Taraxeran-Typ bekannt geworden. Das von Cook aus *Celastrus scandens* isolierte 'Scandol' [121] beispielsweise erwies sich als ein Gemisch aus Lupeol und β -Amyrin [126].

Neuartige Verbindungen der Oleanan-Reihe sind das Paniculatadiol aus *Celastrus paniculatus* [140] und das Olea-11,13(18)-dienon aus *Maytenus disperma* [178]. In den Blättern von *Euonymus latifolius* fand Ulubelen neben verschiedenen Kohlenwasserstoffen (C₂₈, C₃₀) und höheren Ketonen (Octadecan-2-on, Eicosan-2-on, Ginnon) das Sitosterin-3-glucosid und die Crataegolsäure [137]. Bei einigen erstmals in *Siphonodon australe*

Tabelle 3. Herzglykoside aus Celastraceen

Formel No.	Formel/Struktur	Vorkommen	Physikalische Daten	Lit.
Digitoxigenin- <i>O</i> -L-Rha- <i>D</i> -Glc- <i>D</i> -Glc ($=$ Evonosid)		<i>Euonymus europaeus</i> (Samen)	Fp 202-208°; $[\alpha]_D^{20} -35^\circ$ (MeOH)	[109]
Digitoxigenin- <i>O</i> -L-Rha- <i>D</i> -Glc ($=$ Evobiosid)			Fp 202-206°; $[\alpha]_D^{16} -28.2^\circ$ (MeOH)	[112]
Digitoxigenin- <i>O</i> - α -L-Rha ($=$ Evomonosid)			Fp 238-240°; $[\alpha]_D^{20} -30.6^\circ$ (1.24/MeOH)	[110] [113]
Monoglykosid SK-1			Fp 158-160°; $[\alpha]_D^{20} -20.03^\circ$ (MeOH)	[116a-c]
Cannogenol- <i>O</i> - α -L-Rha- β -D-Glc ($=$ Glucoevonolosid)		<i>Euonymus europaeus</i> (Wurzeln)	$[\alpha]_D^{20} -8.75^\circ$ (1.0/MeOH)	[116a-c]
Cannogenol- <i>O</i> - α -L-Rha ($=$ Evonolosid) (5) + β -O-D-Glu ($=$ Glucoevonogenin')				[116a-c]
Digitoxigenin- <i>O</i> - β -D-Dig. ($=$ Evatromonosid)		<i>Euonymus atropurpureus</i> (Wurzeln)	Fp 212-220°; $[\alpha]_D^{22} +1.9^\circ$ (0.7/MeOH)	[117]
'Kristallisat A'			Fp 181-186°; $[\alpha]_D^{20} +14.6$ (0.343/MeOH)	[114]
Digitoxigenin- <i>O</i> -Ara- β -D-Glu ($=$ Euatrosid)			Fp 186-194°	[115a, b]
Digitoxigenin- <i>O</i> -Ara (Euatromonosid)		<i>Euonymus medirossicus</i> (Samen)		[115a, b]
Digitoxigenin-3- <i>O</i> - β -L-rhamnopyranosyl-4'- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-6''- <i>O</i> - β -D-gluco-pyranosid 'Lophopetalid'				[118]
(6)		<i>Lophopetalum javanicum</i> ($=$ Lophopetalum tox.)	Fp 195-197°	[107]
Elaeodendrosid		<i>Elaeodendron glaucum</i>	Fp 299-300° $[\alpha]_D^{24} +96^\circ$ (0.18/CHCl ₃)	[119]

Tabelle 4. Nichtchinoidre Triterpene

Formel No.	Formel/Struktur	Vorkommen	physik. Daten	Lit.
<i>Phytosterine</i>				
(7)				
5-Stigmasten-3β-ol (=Sitosterin; =Sitosterol)		(<i>Catha cassinooides</i>) = <i>Maytenus canariensis</i> <i>C. edulis</i> <i>Celastrus paniculatus</i> <i>Lophopetalum wightianum</i> <i>Maytenus disperma</i> <i>M. senegalensis</i> <i>Catha edulis</i> <i>Euonymus latifolius</i> <i>Maytenus senegalensis</i> <i>Pristimera grahamii</i> <i>Euonymus atropurpureus</i> <i>E. atropurpureus</i> <i>Celastrus scandens</i> <i>C. paniculatus</i>	Fp 135–138° Fp 304–307 Fp 292° (C ₃₁ H ₅₀ O) (C ₂₇ H ₄₆ O) (C ₂₇ H ₄₆ O ₃) Fp 142°	[182] [142] [140] [370] [133] [142] [137b] [133] [141] [104] [104] [121] [122]
Sitosterin-3-glucosid				
Sitosterin-3-xylosid				
5, 25-Stigmastadien-3β-ol				
Euonysterol (nicht aufgeklärt)				
Atropurol (nicht aufgeklärt)				
'Celastral' (nicht aufgeklärt)				
<i>Pentazyklische Triterpene</i>				
I. Lupan-Gruppe				
(8)				
20-Lupen-3-β-ol (=Lupeol)		<i>Celastrus scandens</i> <i>Lophopetalum javanicum</i> <i>L. wightianum</i> <i>Maytenus senegalensis</i> <i>L. javanicum</i> <i>L. wightianum</i> <i>Maytenus senegalensis</i>	Fp 215° Fp 261° Fp 174°	[121] [126] [107] [369, 370] [369] [107] [370] [133]
20-Lupen-3β,28-diol (=Betulin)				
20-Lupen-3-on (=Lupenon; =Lupeon)				
II. Oleanan-Gruppe				
(9)				

Tabelle 4: Fortsetzung

Formel No.	Formel/Struktur	Vorkommen	physik. Daten	Lit.
	¹² -Oleanen-3 β -ol (= β -Amyrin)	(<i>Catha cassinoides</i>) = <i>Maytenus canariensis</i> <i>Celastrus paniculatus</i> <i>C. scandens</i> <i>Lophopetalum wightianum</i> <i>Maytenus senegalensis</i>	Fp 198–200° Fp 211–212° [α] _D +30–37° (CHCl ₃)	[182] [140] [121] [126] [369] [127] [133]
	¹² -Oleanen-3 β ,29-diol (= Paniculatadiol)	<i>Celastrus paniculatus</i>	Fp 239–241°; [α] _D –56° (CHCl ₃)	[140]
	¹² -Oleanen-3 β ,28-diol (= Erythrodiol)	<i>Pristimera grahamii</i>	Fp 265–267°	[141]
	^{11,13(18)} -Oleadien-3-on	<i>Maytenus disperma</i>		[178]
	¹² -Oleanen-1 α ,3 β -diol-28 β -carbonsäure (= Crataegolsäure)	<i>Euonymus latifolius</i>	Fp 265–267°	[137a]
III. Friedelan-Gruppe				
(10)				
	Friedelan-3-on (= Friedelin)	<i>Catha edulis</i> <i>Euonymus alatus</i> <i>E. japonicus</i> <i>Lophopetalum wightianum</i> <i>Salacia prinoides</i> <i>Siphonodon australis</i> <i>Euonymus japonicus</i> <i>E. radicans</i> <i>E. alatus</i> , <i>E. japonicus</i> <i>E. tingens</i>	Fp 261–264° Fp 302°; [α] _D + 18°	[142] [46] [46] [370] [131] [124] [46] [46] [46] [135] [167]
	Friedelan-3 α -ol			
	Friedelan-3 β -ol			
	Friedelan-22-on	<i>Siphonodon australis</i>		[124]
	Friedelan-22 α -ol	<i>S. australis</i>		[125, 128]
	Friedelan-25-al	<i>S. australis</i>		[124, 129]
	3-Oxo-friedelan-25-al	<i>S. australis</i>	Fp 305–309°; [α] _D –62°	[124, 129]
	1,3-Dioxofriedelan	<i>Salacia prinoides</i>	Fp 275–290°; [α] _D + 2.1° (CHCl ₃)	[131, 138]
	3,22-Dioxofriedelan	<i>Siphonodon australis</i>	Fp 248–250°; [α] _D + 115°	[124, 129]
	3-Oxo-friedelan-22 α -ol	<i>S. australis</i>	Fp 264–268°; [α] _D –32°	[125]
	3-Oxo-friedelan-22 β -ol	<i>Catha edulis</i>	Fp 272–275°; [α] _D –15° (2.2/CHCl ₃)	[142]
	3-Oxo-friedelan-25-ol	<i>Siphonodon australis</i>	Fp 305–308°; [α] _D –20° (2.2/CHCl ₃)	[125, 128]
	3,22-Dioxofriedelan-25-ol	<i>S. australis</i>	Fp 304–310°; [α] _D –20°	[125, 129]
	3-Oxo-friedelan-25-al-22 α -ol	<i>S. australis</i>	Fp 289–292°; [α] _D –72°	[125, 129]
	3,22-Dioxofriedelan-25-al	<i>S. australis</i>	Fp 300–303°; [α] _D + 72°	[124, 129]
	1,3-Dioxofriedelan-7 α -ol	<i>Salacia prinoides</i>	Fp 306–310°; [α] _D + 10.7° (0.924/CHCl ₃)	[132, 138]
	1,3-Dioxofriedelan-24-al	<i>S. prinoides</i>	Fp 270–290°; [α] _D + 18.3° (1.089/CHCl ₃)	[138]
	3-Oxofriedelan-29-carbonsäure (= Maytenonsäure; = Polpunonsäure)	<i>Maytenus senegalensis</i>	Fp 262°; [α] _D ²⁵ – 32° (0.5/MeOH)	[134]
	4 ⁽²³⁾ -Friedelen-3-ol	<i>Plenckia populnea</i>	Fp 275°; [α] _D ²⁰ – 35° (1/CHCl ₃) (Methylester!)	[136]
	4 ⁽²³⁾ -Friedelen-28(?)-ol	<i>Catha edulis</i>	Fp 203–206°	[142]
	1-Friedelen-3-on	<i>C. edulis</i>	Fp 252–255°	[142]
		<i>Salacia prinoides</i>	Fp 228–230°; [α] _D – 73.8° (0.947/CHCl ₃)	[132, 138]

Tabelle 4: Fortsetzung

Formel No.	Formel/Struktur	Vorkommen	physik. Daten	Lit.
(11)		<i>S. prinoides</i>	Fp 300°; [α]D -4.3°	[123, 139]
IV. Taraxeran-Gruppe				
(12)		<i>Euonymus tingens</i>	Fp 285°; [α]D +3° (CHCl3)	[135]

—mittlerweile auch in anderen Celastraceen—aufgefundenen Triterpenen handelt es sich um verschiedene hoch oxidierte Friedelane, teilweise mit einer Aldehydfunktion am C-25 [124, 125, 128, 129]. Ähnliche Friedlanderivate, z.T. mit ungewöhnlicher 7- α -Hydroxylgruppe und Aldehydfunktion am C-24, finden sich in den Blättern von *Salacia prinoides* [130–132, 138], unter ihnen fällt besonders der Diketoäther (11) auf mit einer Oxo-Brücke zwischen den beiden axialen Methylengruppen an C-9 und C-14 [139].

Tin Wa und Farnsworth [133] isolierten aus *Maytenus senegalensis* eine antileukämisch wirksame Friedelin-29-carbonsäure, die sie Maytenonsäure [134] nannten. Die Stereochemie dieser Verbindung wurde von Delle Monache und Marini-Bettolo [136] aufgeklärt: Die von ihnen aus *Plenckia populnea* isolierte und als Polpunsäure bezeichnete Triterpensäure erweist sich mit Maytenonsäure identisch. (S. auch Addendum.)

Celastroloide

Bei den orange-rot gefärbten Pigmenten zahlreicher Celastraceen-Rinden handelt es sich um pentacyklische Triterpene mit Glutinan-Grundgerüst, die als strukturelle Gemeinsamkeit ein konjugiertes 10 π -System mit einem Chinonmethidteil in den Ringen A und B besitzen.

Alle Verbindungen dieser Reihe tendieren zu protonenkatalysierter Umlagerung, wobei sich Ring A und bisweilen auch Ring B zu den entsprechenden Phenolen

aromatisieren. Die chinoide Struktur wird auch durch die leichte Reduzierbarkeit von Ring A (z.B. mit NaBH₄) dokumentiert [166, 180]. Darstellungen der Massen- und NMR-Spektroskopie dieser Triterpenklasse finden sich bei Nakanishi *et al.* [165, 177].

Prototyp dieser Verbindungen ist das Celastrol (13)* oder Tripterin, das unter letzterem Namen erstmals aus *Tripterygium wilfordii* isoliert wurde [143]. Später erhielt Gisvold [144] aus dem 'amerikanischen Bittersüß' *Celastrus scandens* ein Pigment, das er Celastrol nannte. Es erwies sich später mit Tripterin identisch [145]. In Anlehnung an diese Namensgebung schlagen wir vor, die ganze, für die Celastraceen außerordentlich typische Stoffklasse, als Celastroloide zu bezeichnen. In der gleichen Arbeit [144] wird auch die Herstellung eines Celastrol-Methyl-Esters beschrieben, der später von Bhatnagar [149] aus *Pristimera indica* als Pristimerin (14) isoliert wurde. An der Strukturaufklärung von Celastrol und Pristimerin [143–160, 163–165, 170], die etwa 30 Jahre in Anspruch nahm, waren besonders die Arbeitskreise von Fieser, Johnson, Kulkarni und Shah und von Nakanishi beteiligt. Durch Röntgenstrukturanalyse des Bis-p-Brombenzoësäureesters von Pristimerol [170], dem Reduktionsprodukt des Pristimerins, wurde die unabhängig voneinander von Nakanishi [160] und Johnson [163] vorgeschlagene Pristimerinstruktur bewiesen. Die korrekte Bezeichnung für Pristimerin ist somit: (20 α)-3-Hydroxy-2-oxo-24-Nor-friedela 1(10),3,5,7-tetra en-carbonsäure-(29)-Methylester†. Celastrol und Pristimerin wurden bisher aus 18 Celastraceen-Arten isoliert (siehe Tabelle 5).

Ein anderes Celastroloid ist das Tingonen (15). Krishnamoorthi hatte dieses Chinon erstmals aus

* Das von Cook [121] und von Bhargava [122] isolierte Phytosterol 'Celastrol' ist nicht mit dem gleichnamigen Chinonmethid identisch.

† *Chem. Abstr. Index Guide* 76; Beilstein E III 10, 4476–4477.

Tabelle 5. Chinoide Triterpene aus Celastraceen

Formel No.	Formel/Struktur	Vorkommen	physikalische Daten	Lit.
(13)		<i>(Catha cassinooides)</i> = <i>Maytenus canariensis</i> <i>Celastrus scandens</i> <i>C. strigulosus</i> <i>Tripterygium forrestii</i> <i>T. regelii</i> <i>T. wilfordii</i>	Fp 205°; UV-Spektrum [146]	[182] [143, 144] [165] [166] [165] [143]
(14)		<i>Cassine matabelica</i> <i>(Catha cassinooides)</i> = <i>Maytenus canariensis</i> <i>Celastrus paniculatus</i> <i>Denhamia pittosporoides</i> <i>Hippocratea aspera</i> (= <i>Prionostemma a.</i>) <i>Maytenus chuchuhuasca</i> <i>M. disperma</i> <i>M. ilicifolia</i> <i>Pachystimia canbyi</i> <i>Reissantia grahamii</i> (= <i>Pristimera gr.</i>) <i>Reissantia indica</i> (= <i>Pristimera indica</i>) <i>Salacia crassifolia</i> <i>S. macrosperma</i>	Fp 219–220°; UV-Spektrum [146]	[29] [182] [162] [156] [167, 168] [183] [156] [167, 168a] [96] [173] [149, 150] [149, 150] [168b] [185]
(15)		<i>(Catha cassinooides)</i> = <i>Maytenus canariensis</i> <i>Euonymus tingens</i> <i>Maytenus chuchuhuasca</i> <i>M. ilicifolia</i> <i>Peritassa campestris</i> <i>Plenckia populnea</i>	Fp 203–204°	[182] [161] [183] [167, 168, 171] [168, 171] [168, 171]
(16)	22-Hydroxytingonon: R ₁ = H; R ₂ = OH (Tingenin B)	<i>Euonymus tingens</i> <i>Salacia macrosperma</i>	Fp 210–211°	[177] [185]
(17)	20α-Hydroxytingonon: R ₁ = OH, R ₂ = H	<i>Euonymus tingens</i>	Fp 207–208.5°	[174]

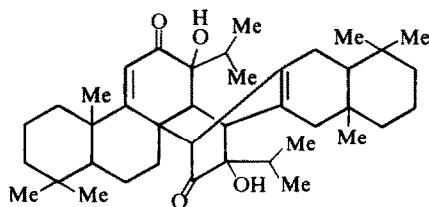
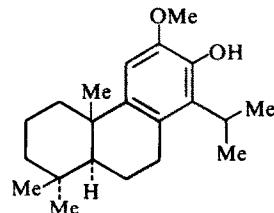
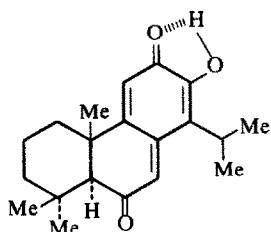
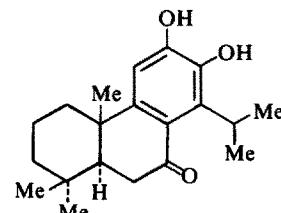
Tabelle 5: Fortsetzung

Formel No.	Formel/Struktur	Vorkommen	physikalische Daten	Lit.
(18) Dispermochinon		<i>Maytenus disperma</i>	Fp 255–257°	[178]
(19) Igesterin		(<i>Catha cassinooides</i>) = <i>Maytenus canariensis</i>	Fp amorph	[182]
(20) Salacia-chinonmethid		<i>Salacia macrosperma</i>		[184]
(21) Saptarangichinon		<i>S. macrosperma</i>		[185]

Euonymus tingens isoliert [161, 169]. Goncalves de Lima fand dieselbe Verbindung in *Plenckia populnea*, *Peritassa campestris* und in *Maytenus ilicifolia*, weshalb er sie zunächst Maitenin nannte [167, 168, 171]. Die Identität von Tingenon und Maitenin wurde kurz darauf bewiesen [174, 175]. Später konnte von Nakanishi ein Tingenon-Präparat durch die HPLC-Methode in 11 Substanzen aufgetrennt werden, von denen die Hauptkomponente—als Tingenin A (15) bezeichnet—die bereits für Tingenon geklärte Struktur besitzt [177]. Mengenmäßig an zweiter

Stelle liegt Tingenin B (16) mit der Struktur eines 22-β-Hydroxy-Tingenons. Auch das 20-α-Hydroxytingenon (17) ist bekannt [174]. Eingehende Untersuchungen über die vielfachen Umlagerungsreaktionen des Tingegenons wurden von Delle Monache und Marini-Bettolo durchgeführt [179, 181].

Die Struktur von Dispermochinon (18), einem Celastraloid aus *Maytenus disperma*, klärte Martin [178] durch chemische Umwandlung zu einem schon von der Pristimerin-Reduktion her bekannten Catechol, ferner

Maytenon (22). $C_{40}H_{60}O_4$; Fp 197°; $[\alpha]_D^{25}$ 115° (CHCl₃).Dispermol (24). $C_{21}H_{32}O_2$; Fp 164–166°; $[\alpha]_D^{25}$ +37° (CHCl₃).Maytenochinon (23). $C_{20}H_{26}O_3$; M⁺ 314.91; Fp 158–160°; $[\alpha]_D^{21}$ +298° (CHCl₃).Dispermon (25). $C_{20}H_{28}O_3$; Fp 263–265°; $[\alpha]_D^{25}$ –48° (CHCl₃)

durch Vergleich der CD-Kurven von Dispermochinon mit Maytenochinon (23), welches am C-8 und C-9 entgegengesetzte Konfiguration aufweist.

In der Wurzelrinde von *Maytenus canariensis* fand Gonzales [182] ein neues Chinon, Iguesterin (19), das bis auf eine Doppelbindung zwischen C-20 und C-21 anstelle der Carboxylgruppe an C-20 mit Celastrol übereinstimmt. Die Struktur wurde durch Überführen von Tingenon in Iguesterin bestätigt. Das kürzlich isolierte 'Salacia-Chinonmethid' (20) aus *Salacia macrosperra* [184], ist durch einen fünfgliedrigen C-Ring von den anderen Vertretern dieser Stoffklasse unterschieden. Bei dem 'Saptarangichinon A' (21) aus *Salacia macrosperra* [185] handelt es sich um ein in seiner Struktur noch nicht genau geklärtes Naphthochinonderivat, in dem die C-4 und C-7-Reste terpenoide Natur besitzen.

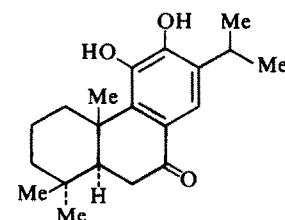
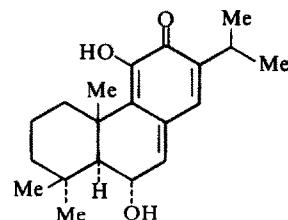
Diterpene

Für das von Johnson [186] aus *Mavtenus disperma* isolierte Maytenon (22) wurde die bis heute allerdings nicht bewiesene Struktur eines dimeren α,β -ungesättigten Diketons der Ferruginol-Totarol-Reihe aufgestellt. Als Entstehungsmechanismus wurde eine intermolekulare Diels-Alder-Reaktion angenommen.

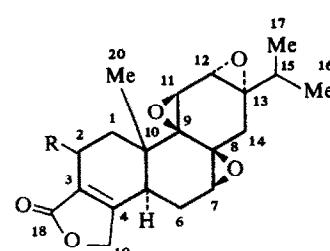
Aus der gleichen Pflanze isolierte später Martin [187] mehrere Diterpene des Ferruginol-Typs, unter denen sich das Monomere des Maytenons, das Maytenochinon (23) befand, ferner neben Maytenon (s.o.) die Diterpene Dispermol (24), Dispermon (25) und das bekannte Sugiol (26).

Maytenochinon besitzt die gleiche chromophore Gruppe wie das Celastroloid Dispermochinon (18) und zeigt außerdem eine überraschende strukturelle Verwandtschaft mit dem Taxodion (27) aus *Taxodium distichum* (Cupressaceae) [188].

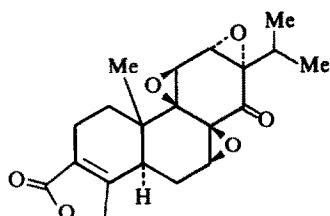
Die von Kupchan aus *Tripterygium wilfordii* isolierten und teilweise durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärten Diterpen-Triepoxide Triptolid (28), Tripdiolid (29) und Triptonid (30) sind die ersten Verbindungen mit

Sugiol (26). $C_{20}H_{28}O_2$; Fp 289–291°; $[\alpha]_D^{25}$ +25° (CHCl₃).

Taxodion (27).



Triptolid (28) ($R = H$). $C_{20}H_{24}O_6$; Fp 226–227°; $[\alpha]_D^{25}$ –154° (0.369/CH₂Cl₂)
 Tripdiolid (29) ($R = OH$). $C_{20}H_{24}O_7$, Fp 210–211°; $[\alpha]_D^{25}$ –138° (0.139/CH₂Cl₂).

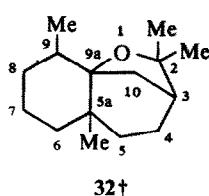
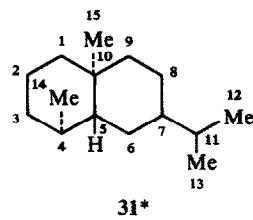


Triptonid (30). $C_{20}H_{22}O_6$; Fp 251–252°; $[\alpha]_D^{25} - 175^\circ$ (0.148/ CH_2Cl_2).

einem 18-(4,3)-abeo-Abietan-Gerüst und die ersten Triepoxide der Terpen-Reihe [189, 190]. Über die außergewöhnliche antileukämische Wirkung dieser Substanzen wird gesondert berichtet [360].

Sesquiterpene

Die für Celastraceen typischen Sesquiterpen-Verbindungen gehören zum Dihydro- β -Agarofuran-Typ und stellen Polyester von Grundalkoholen mit maximal 9 Hydroxylgruppen dar. Der trizyklische Sesquiterpen-Äther findet sich in unsubstituierter Form im Öl des Agar-Holzes von *Aquillaria agallocha* (Thymelaeaceae) [192]. Sein sterischer Aufbau weist in die epi-Eudesman-Reihe (31): die Isopropylgruppe an C-7 des *trans*-Decalinsystems ist über ein Sauerstoff-atom mit C-5 verbunden, wodurch ein dritter axial-ständiger Fünfring gebildet wird. Zu ihm in *trans*-Position stehen die beiden axialen Methylgruppen an C-4 und C-10 auf der α -Seite. Die absolute Konfiguration dieses trizyklischen Systems als 3 R-(α ,5ax, 9 α ,9ax)-octahydro-2,2,5a,9-tetramethyl-2H-3,9a-Methano-1-benzoxepin (32), ist durch stereoselektive Synthese gesichert [193, 194]. Neuere



* Die hier bevorzugte Nummerierung entspricht der für Eudesman in *Chem. Abstr. Index Guide* 75, 940 (1971); andere Autoren verwenden eine vom Naphthalin abgeleitete Bezeichnung.

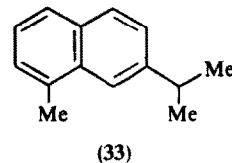
† Siehe *Chem. Abstr. Index Guide* 81, 314 (1974).

‡ Die dort gebrauchte Zählweise entspricht der des Methanobenzoxepins (32 s.o.).

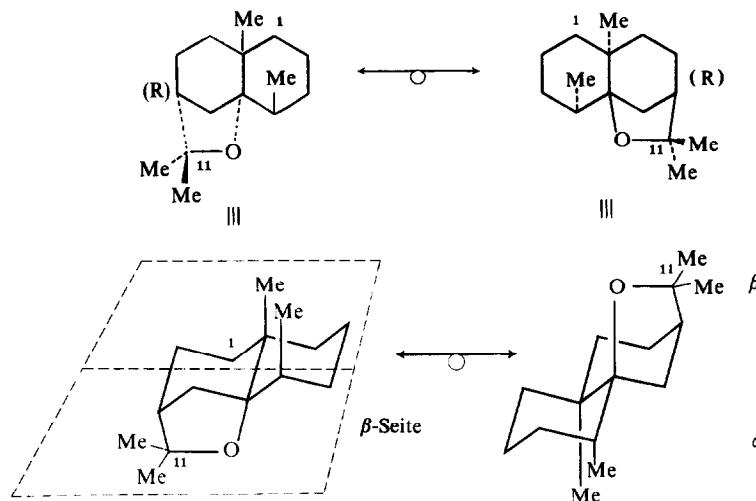
§ In den Originalarbeiten entgegengesetzte stereochemische Bezeichnung.

^1H - und ^{13}C -NMR-Untersuchungen decken sich mit diesen Angaben [204]. Daß auch in den verschiedenen Polyestern und -Alkaloiden dasselbe Grundgerüst vorliegt, beweisen Röntgenstrukturanalysen, durchgeführt von Bryan [197] am Maytolin-Methijodid (*Maytenus serrata*) und von Sasaki und Hirata [198] am Bromoacetyleneovonin (*Euonymus sieboldianus*). Zu dem gleichen Ergebnis kommen Smith [210b] für das Celorbicolo-p-Bromobenzoat und Isocelorbicolo (38) aus *Celastrus orbiculatus*, sowie Wagner et al. [212] für das Cassinin (109) aus *Cassine matabelica*. Im *Chem. Abstr. Index Guide Supplement* 81† geht man davon aus, daß die absolute Konfiguration des Neoevonins (83) und seines Grundalkohols auch für alle anderen Polyester und -Alkaliole dieses Typs zutreffen: Für die Maytol-Reihe wird C-7 (R), für die Euonyminol-Reihe das C-11 (R)‡ als Bezugsatomen genannt. Eine andere Schreibweise, die sich von 7- β -Selinan, dem Spiegelbild von (31) ableitet, ist ebenfalls noch im Gebrauch.

Mit Ausnahme von C-7, C-12 und C-14 sind für alle anderen Positionen im Dihydroagarofurangerüst OH-Substitutionen bekannt geworden. Es ergeben sich damit 512 theoretisch mögliche Polyalkohole, von denen allerdings bisher nur 18 in Celastraceen gefunden wurden. Folgende Regelmäßigkeiten lassen sich feststellen: C-1 und C-9 tragen immer Alkoholfunktionen; davon steht die am C-1 stets α -äquatorial. Mit einer Ausnahme (Polyalkohol D) (41) ist auch die OH-Gruppe am C-2 α -ständig. Wenn C-3 und C-6 hydroxyliert sind, so stehen die OH-Gruppen in β -Position. Die Anordnung an C-8 und C-9 ist variabel. Ein an C-4 möglicher tertiärer Alkohol bleibt stets unverestert. Katalytische Dehydrierung bzw. Abbau mit HJ/Eisessig gibt in jedem Fall Eudalin (33).



Den ersten Hinweis auf das Vorkommen von Polyalkoholen in Celastraceen lieferten Gunde und Hilditch [191], die nach der Verseifung einer nichtglyceridischen Esterfraktion des Samenöls von *Celastrus paniculatus* (=Malkanguniöl) einen Alkohol der Formel $C_{15}H_{26}O_5$ erhielten. Spätere Untersuchungen führten neben 4 anderen Polyalkoholen zu Malkanguniol (42) als dem Hauptterpenalkohol des verseiften Öls (Den Hertog, 1973) [202]. Wagner und Heckel [203, 209] erhielten bei der Verseifung von Malkangunin (45), eines ebenfalls im Malkanguniöl vorkommenden Polyesters, einen Alkohol, dessen chromatographisches Verhalten und unveränderter Mischschmelzpunkt eine Identität mit Malkanguniol nahelegte. Über seine Teil-Konfiguration gab es jedoch eine unterschiedliche Interpretation: Während Den Hertog die Alkoholfunktion am C-9 β -axial anordnete hätte sie nach unseren Untersuchungen α -äquatoriale Lage [209]. Da für authentisches Malkanguniol mittlerweile eine Röntgenstrukturanalyse vorliegt, wird es sich beim Malkanguniol um eine epimere Verbindung (am C-9) handeln [390]. Ein anderer von Den Hertog beschriebener Polyalkohol des

Abb. 1. Die sterischen Verhältnisse im β -Dihydroagarofurangerüst.

Malkanguniöls, der Polyalkohol B (40), ist sehr wahrscheinlich der Grundalkohol der drei ebenfalls hieraus isolierten Esteralkaloide Celapagin (72c), Celapanigin (72b) und Celapanin (72a) [203, 209].

Die beiden Dihydroagarofurantrirole Celorbicol (35) und Isocelorbicol (38) entstehen bei der Verseifung dreier Polyester (36) (37) (39) aus dem Samenöl von *Celastrus orbiculatus* [210]. Ihre absolute Konfiguration (s.o.) stimmt mit der von Sasaki und Hirata für Neo-Evonin (83) gegebenen überein ($C-1 R$).

Zwei weitere Polyalkohole A (49) und C (44) aus *Celastrus paniculatus* sind mit 'Cathedulinol' (46), dem Grundalkohol zweier Esteralkaloide aus *Catha edulis* isomer [247]. Die A-Polyesterreihe aus *Euonymus europaeus* [208] leitet sich vom Alatol (147) (=Alkohol A) ab, das auch als Grundalkohol von Alatolin (48), einem Polyester aus *Euonymus alatus* [206], bekannt ist. Der Strukturbeweis für Alatol wurde durch Partialsynthese aus einem Derivat des Evoninols (63), des hypothetischen Grundalkohols des Esteralkaloids Evonin (s.u.), erbracht: Die Konfiguration des Alatols an C-1, C-2, C-6 und C-9 ist im Evoninol bereits vorgegeben.

3-Desoxymaytol (58) ist der Grundalkohol des Esteralkaloids Maytin aus *Maytenus serrata* [195, 197] und des Euonalins (59), eines Polyesters aus *Euonymus alatus* [207]. Ein am C-9 epimeres 3-Desoxymaytol ist der Alkohol B (55) der B-Polyesterreihe aus *Euonymus europaeus* [204]. Cathol (60), der noch nicht isolierte Grundalkohol des Alkaloids Cathidin D (76) aus *Catha*

edulis [205], müßte 6-Desoxymaytol-Struktur besitzen. Maytol (61), das einzige bislang bekannte Hepta-ol, ist der Grundalkohol des Polyester-Alkaloids Maytolin (78) aus *Maytenus serrata* [249]. Ein Octanol ohne Hydroxylgruppe an C-13 ist noch nicht bekannt. Dagegen liegt dem Cassinin (109) aus *Cassine matabelica* [212] ein Alkohol (Cassinol) (62) zugrunde, der in dieser Position oxidiert ist, dem dafür aber die tertiäre Alkoholfunktion am C-4 fehlt. Die höchste Zahl von Hydroxylgruppen am Dihydroagarofurangerüst besitzen Euonyminol (64) und Isoeuonyminol (65). Beide Alkohole sind Reduktionsprodukte des noch nicht isolierten Evoninols (63), des Grundalkohols von Alkaloiden der Evonin-, Isoevonin- und Wilfordinreihe. Euonyminol kommt selbst in vielen Esteralkaloide vor, so in Euonymin (90) und Neoeuonymin (89) aus *Euonymus sieboldianus* [237, 238, 240] und in den Cathedulinen 3-6 (97-100) aus *Catha edulis* [246], während das 8-Epimere Isoeuonyminol (65) und seine Verbindungen nur partialsynthetisch durch Reduktion der entsprechenden Evoninol-Derivate zugänglich sind [240b, 252].

In den genuinen Polyestern sind bisher folgende N-freien Säuren nachgewiesen worden:

Essigsäure	β -Furancarbonsäure
α -Methylbuttersäure	Benzoësäure
α -Acetoxy-Isobuttersäure	3,4,5-Trimethoxybenzoësäure
<i>n</i> -Octansäure	<i>trans</i> -Zimtsäure
<i>n</i> -Decansäure	

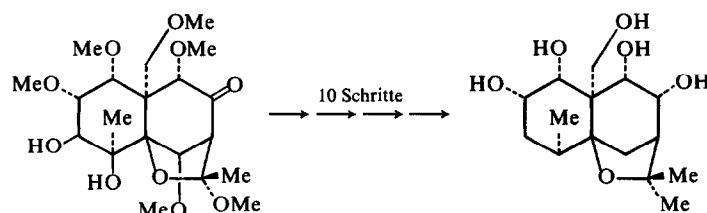
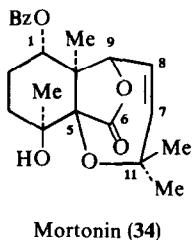


Abb. 2. Partialsynthese des Alatols.



Die stickstoffhaltigen Säuren der Esteralkaloide werden gesondert besprochen (siehe nächsten Abschnitt).

Die drei Ester des Celorbicols und des Isocelorbicols (36), (37), (39) [210] haben Essig-, Benzoe- und trans-Zimtsäure als veresternde Säuren. Bei den Polyestertern aus *Euonymus europaeus* (48–54), (56), (57) [208a, 208b] treten zusätzlich Furancarbonsäure, α -Methylbuttersäure sowie *n*-Octan- und *n*-Decansäure auf. Dabei ist die Benzoesäure bevorzugt mit den OH-Gruppen am C-1 und C-8, Essigsäure dagegen ausschließlich am C-6, C-9 und C-15 verestert. Die C-2-OH-Gruppe ist unterschiedlich substituiert. Budzikiewicz teilt diese Ester nach ihren Grundalkoholen (s.o.) in eine A- und eine B-Reihe ein, wobei mit 'Ester A-3' in zwei verschiedenen Veröffentlichungen zwei verschiedene Substanzen bezeichnet werden [208a, b]. Die 'ältere' der beiden Verbindungen ist als einzige mit α -Methylbuttersäure verestert, weshalb wir für sie den Namen Ester A-7 (54) vorschlagen. Ebenfalls α -Methylbuttersäure trägt neben zwei Benzoe- und zwei Essigsäureresten das Euolalin aus *Euonymus alatus* [207]. Aus dieser Pflanze stammt auch das Alatolin [206] mit drei Benzoylresten. Von den nichtstickstoffhaltigen Säuren treten bei den Polyesteralkaloiden aus *Catha edulis* noch zusätzlich die Trimethoxybenzoësäure (=Gallussäuretrimethyläther) und die α -Acetoxy-Isobuttersäure auf [248a, b].

Strukturell mit den β -Dihydroagarofuranestern verwandt ist der trizyklische Sesquiterpenester Mortonin (34) aus *Mortonia gregii* Gray [213a, b]. Während sich C-6 mit C-9 über eine Lacton-Brücke zu einem Fünfring verbindet, ergibt sich durch Spaltung der C-6-C-7-Bindung im Agarofuranerüst ein siebengliedriger zirkulärer Äther. Von den verbleibenden zwei OH-Gruppen an C-1 und C-4 ist die an C-1 mit Benzoesäure verestert.

Die Bestrahlung von Mortonin mit mittelwelligem UV-Licht führt unter Ringverengung zu Photomortonin (34a, Abb. 3) [213].

Die folgende Tabelle zeigt die bis heute bekannten Sesquiterpengrundalkohole und ihre *N*-freien Polyester nach steigender Oxidation geordnet.

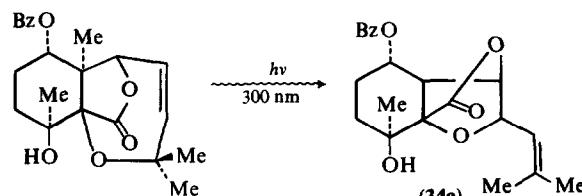
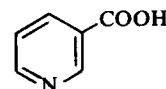


Abb. 3. Photo-katalysierte Umlagerung von Mortonin zu Photomortonin.

Sesquiterpen-polyesteralkaloide

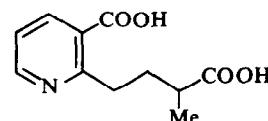
Wie bei den *N*-freien Sesquiterpenestern liegen den Esteralkaloiden der Celastraceen die bekannten Polyalkohole mit Dihydro- β -Agarofuranerüst zugrunde. Verestert sind diese Alkohole mit den bereits genannten stickstofffreien Säuren und darüber hinaus mit Mono- oder Dicarbonsäuren, deren stickstoffhaltiges Zentrum stets ein Pyridinkern ist. Die Pyridinnatur erklärt die außerordentlich schwache Basizität der ganzen Gruppe. Folgende Säuren wurden bisher in den Esteralkaloiden nachgewiesen bzw. durch Hydrolyse aus ihnen isoliert:



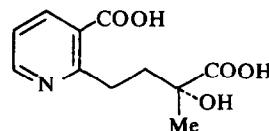
(Pyridin-2-Carbonsäure)



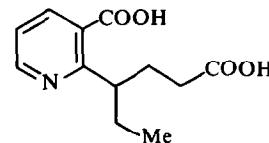
Evoninsäure (67)
($(2S, 3S)$ -3-(carboxy-2-pyridyl)-2-Methylbuttersäure)



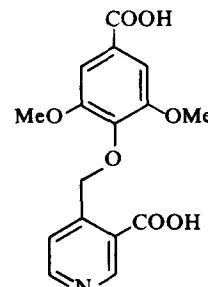
Wilfordinsäure (besser: Isoevoninsäure) (68)
(4-(3-carboxy-2-pyridyl)-2-Methylbuttersäure)



Hydroxywilfordinsäure (besser: Wilfordinsäure) (69)
(4-(3-carboxy-2-pyridyl)-2-hydroxy-2-Methylbuttersäure)

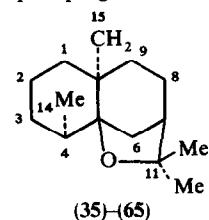


Cassininsäure (70)
(4-(3-carboxy-2-pyridyl)-Hexancarbonsäure)



Cathsäure (71)

Tabelle 6. Sesquiterpenegrundalkohole und -Ester*



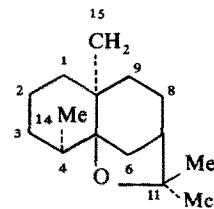
Formel No.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-6	C-8	C-9	C-15	C-15
35	""OH	2H	2H	H	-OH	H	-OH	H	H
36	""OBz	2H	2H	H	-OAc	H	-OAc	H	H
37	""OBz	2H	2H	H	-OBz	2H	-OAc	H	H
38	""OH	""OH	2H	H	2H	2H	-OH	H	H
39	""-O-t- -Cinn ""OH	""OAc	2H	H	2H	2H	-OAc	H	H
40	2H	2H	H	-OH	-OH	""OH	H	H	
41	""OH	-OH	2H	H	2H	""OH	-OH	H	H
42	""OH	2H	2H	H	2H	-OH	-OH	H	-OH
43	""OH	2H	2H	H	-OH	""OH	-OH	H	-OH
44	""OH	2H	2H	H	-OH	-OH	-OH	H	-OH
45	""OH	2H	2H	H	2H	-OAc	""OBz	H	-OH
46	""OH	""OH	2H	H	2H	""OH	-OH	H	-OH
47	""OH	""OH	2H	H	-OH	""OH	""OH	H	-OH
48	""OBz	""OBz	2H	H	H	-OAc	""OAc	H	-OAc
49	""OBz	""OAc	2H	H	-OAc	""OBz	""OAc	H	-OAc
50	""OBz	""OH	2H	H	-OAc	""OBz	""OAc	H	-OAc
51	""OBz	""OCO -nC ₈ H ₁₅	2H	H	-OAc	""OBz	""OAc	H	-OAc
52	""OBz	""OCO -nC ₉ H ₁₉	2H	H	-OAc	""OBz	""OAc	H	-OAc
53	""OAc	""OAc	2H	H	-OAc	""OBz	""OAc	H	-OAc
54	""OR R = 2 × Fu-, 2 × -Ac-, 1 × α-Methylbutyryl-	""OR	2H	H	-OR	""OR	""OR	H	-OR
55	""OH	""OH	2H	-OH	-OH	2H	""OH	H	-OH
56	""OR R = 3 × -Ac, 2 × -Bz	""OR	2H	-OH	-OR	2H	""OR	H	-OR
57	""OR R = 2 × -Ac, 3 × -Fu	""OR	2H	-OH	-OR	2H	""OR	H	-OR
58	""OH	""OH	2H	-OH	-OH	2H	-OH	H	-OH
59	""OBz	""OBz	2H	-OH	-OAc	2H	-O-α-Me- thylbutyryl	H	-OAc
60	""OH	""OH	-OH	-OH	2H	2H	-OH	H	-OH
61	""OH	""OH	-OH	-OH	-OH	2H	-OH	H	-OH
62	""OH	""OH	-OH	H	-OH	""OH	""OH	-OH	-OH
63	""OH	""OH	-OH	-OH	-OH	=O	""OH	-OH	-OH
64	""OH	""OH	-OH	-OH	-OH	""OH	""OH	-OH	-OH
65	""OH	""OH	-OH	-OH	-OH	-OH	""OH	-OH	-OH

Tabelle 6: Fortsetzung

Name Stammpflanze	Summenformel	Fp in °	$[\alpha]_D$ (T in °/c/solv.)	Lit.
Celorbicrol	$C_{15}H_{26}O_4$	222–223	–24° (26/0.37/CHCl ₃)	[210]
<i>Celastrus orbiculatus</i>				
Ester A	$C_{26}H_{34}O_7$	179–180	—	[210b]
<i>Celastrus orbiculatus</i>				
Ester C	$C_{31}H_{36}O_7$	sirupös	—	[210b]
<i>Celastrus orbiculatus</i>				
Isocelorbicrol	$C_{15}H_{26}O_4$	240–241	–8° (26/0.30/CHCl ₃)	[210b]
<i>Celastrus orbiculatus</i>				
Ester B	$C_{28}H_{36}O_7$	amorph	—	[210b]
<i>Celastrus orbiculatus</i>				
Polyalkohol B = Celapanol	$C_{15}H_{26}O_5$	236–239	–30.2° (MeOH)	[202b]
<i>Celastrus paniculatus</i>				[209]
Polyalkohol D	$C_{15}H_{26}O_5$	243–245	–46.6° (MeOH)	[202b]
<i>Celastrus paniculatus</i>				
Malkanguniol	$C_{15}H_{26}O_5$	171–172	–20.0° (MeOH)	[202a]
<i>Celastrus paniculatus</i>				
Polyalkohol A	$C_{15}H_{26}O_6$	185–186.5	–16.0° (MeOH)	[202b]
<i>Celastrus paniculatus</i>				
Polyalkohol C	$C_{15}H_{26}O_6$	205–207	–28.9° (MeOH)	[202b]
<i>Celastrus paniculatus</i>				
Malkangunin	$C_{24}H_{32}O_7$	240–245	58.8° (27/1.07/CHCl ₃)	[203]
<i>Celastrus paniculatus</i>				[209]
‘Cathedulinol’	$C_{15}H_{26}O_6$	176–179	—	[247]
<i>Catha edulis</i>				
Alatol = Alkohol A	$C_{15}H_{26}O_7$	160–164	—	[206]
<i>Euonymus alatus f. striatus</i>				
Alatolin = Ester A	$C_{42}H_{44}O_{13}$	95–100	—	[206]
<i>Euonymus alatus f. striatus</i>				
<i>Euonymus europaeus</i>				
Ester A ₂	$C_{37}H_{42}O_{13}$	188–192	—	[208b]
<i>Euonymus europaeus</i>				
Ester A ₂	$C_{35}H_{40}O_{12}$	—	—	[208b]
<i>Euonymus europaeus</i>				
Ester A ₄	$C_{43}H_{54}O_{13}$	amorph	—	[208b]
<i>Euonymus europaeus</i>				
Ester A ₅	$C_{45}H_{58}O_{13}$	amorph	—	[208b]
<i>Euonymus europaeus</i>				
Ester A ₆	$C_{32}H_{40}O_{13}$	203–209	—	[208b]
<i>Euonymus europaeus</i>				
‘Ester A ₇ ’ = Ester A ₃	$C_{34}H_{42}O_{14}$	85–90	—	[208a]
<i>Euonymus europaeus</i>				
Alkohol B	$C_{15}H_{26}O_7$	190–192	—	[208a]
<i>Euonymus europaeus</i>				
Ester B ₁	$C_{35}H_{40}O_{12}$	112–120	—	[208a]
<i>Euonymus europaeus</i>				
Ester B ₄	$C_{34}H_{36}O_{15}$	106–110	—	[208a]
<i>Euonymus europaeus</i>				
3-Desoxy-Maytol	$C_{15}H_{26}O_7$	184–186	—	[249]
<i>Maytenus serrata</i> , <i>E. alatus</i>				[207]
Euolalin	$C_{38}H_{46}O_{12}$	219–221	88.5° (27/2.3/CHCl ₃)	[207]
<i>E. alatus f. striatus</i>				
Cathol	$C_{15}H_{26}O_7$	—	—	[242]
<i>Catha edulis</i>				[244]
Maytol	$C_{15}H_{26}O_8$	229–237	—	[249]
<i>Maytenus serrata</i>				
Cassinol	$C_{15}H_{26}O_9$	—	—	[251]
<i>Cassine matabelica</i>				
(Evoninol)	$C_{15}H_{24}O_{10}$	—	—	[201]
<i>E. europaeus</i> , <i>E. siebold</i> .				
Euonyminol	$C_{15}H_{26}O_{10}$	250°	—	[228c, d]
<i>E. siebold</i> , <i>Catha edulis</i>				[252]
Isoeuonyminol, wahrscheinlich nicht genuin	$C_{15}H_{26}O_{10}$	amorph	—	[201]

* Abkürzungen: -BZ = Benzoyl, -Ac = Acetyl, -Fu = β -Furoyl, -t-Cinn = -trans-Cinnamoyl.

Tabelle 7. Sesquiterpenalkaloide des Maytolin-Typs



Formel No.	Grundalkohol No.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-6	C-8	C-9	C-15
72a	40	""OAc	2H	2H	H	-OFu	-OAc	""ONic	H
72b	40	""OAc	2H	2H	H	-OBz	-OAc	""ONic	H
72c	40	""OAc	2H	2H	H	-OBz	-OH	""ONic	H
73	46	""OAc	""OAc	2H	H	2H	""ONic	-OBz	-ONic
74	46	""OAc	""OAc	2H	H	2H	""OH	-OBz	-ONic
75	58	""OAc	""OAc	2H	-OH	-OAc	2H	-ONic	-OAc
76	60	""OAc	""OBz	-OH	-OH	2H	2H	-ONic	-OAc
77						nicht charakterisiert			
78	61	""OAc	""OAc	-OH	-OH	-OAc	2H	-ONic	-OAc
79	61	""OAc	""OAc	-OAc	-OH	-OBz	2H	-ONic	-OAc

Name Stammpflanze	Summenformel	Fp in °	[α] _D (Tin°/c/solv.)	Lit.
Celapanin	C ₃₀ H ₃₅ NO ₁₀	245–249	–64.7° (26/0.46/CHCl ₃)	[241]
<i>Celastrus paniculatus</i>				[243]
Celapanigin	C ₃₂ H ₃₇ NO ₉	184–185	—	[241]
<i>Celastrus paniculatus</i>				[243]
Celapagin	C ₃₀ H ₃₅ NO ₈	275–283	—	[241]
<i>Celastrus paniculatus</i>				[243]
Cathedulin-2*	C ₃₈ H ₄₀ N ₂ O ₁₁	149–151	–74° (31/0.22/CHCl ₃)	[247]
<i>Catha edulis</i>				[248]
Cathedulin-8*	C ₃₂ H ₃₇ NO ₁₀		—	[247]
<i>Catha edulis</i>				[248]
Maytin	C ₂₉ H ₃₇ NO ₁₂	amorph	—	[226]
<i>Maytenus serrata</i>				[249]
Cathidin D	C ₃₂ H ₃₇ NO ₁₁	219.5–222	74° (–/0.5/CHCl ₃)	[223]
<i>Catha edulis</i>				[242]
Cathidin-A, -B	?	73–75	—	[244]
<i>Catha edulis</i>		112–118	—	
Maytolin	C ₂₉ H ₃₇ NO ₁₃	amorph	0.3° (25/0.75/CHCl ₃)	[226]
<i>Maytenus serrata</i>				[249]
Maytolidin	C ₃₆ H ₄₁ NO ₁₄	128–132	—	[226]
<i>Maytenus serrata</i>				[249]

* Zur neuen Nomenklatur der Catheduline siehe [389].

Die charakteristischen Pyridincarbonsäuren liefern das Einteilungsprinzip für die Celastraceenesteralkaloide.

Die Nicotinsäure ist am Dihydroagarofuranerüst bevorzugt am C-9-OH gebunden. Die bis heute bekannten Alkaloide dieser Reihe sind: Maytenin (75), Maytolin (78) und Maytolidin (79) aus *Maytenus serrata* [226, 249], Cathidin D (76) aus *Catha edulis* [223, 244] sowie Celapagin (72c), Celapanin (72a) und Celapanigin (72b) aus *Celastrus paniculatus* [241, 243]. In den Cathedulin-2- und -8 (73) (74) ist die Nicotinsäure am C-8 bzw. C-8 und C-15-OH verestert. Maytolin (78) war das erste Celastraceenesteralkaloid, dessen Struktur vollständig aufgeklärt wurde (Kupchan [226]) weshalb diese Nicotinsäureester unter dem 'Maytolintyp' subsummiert werden.

Die Pyridindicarbonsäuren bilden mit den entsprechenden Grundalkoholen makrozyklische Diester, und zwar durch Veresterung an der stets β -axial stehenden C-13-OH-Gruppe. Eine Ausnahme macht die Cathsäure (71), die in den Cathedulin-3- und -4 zusätzlich zur C-3 und C-13-Position mit dem Grundalkohol über C-8 (α -Stellung) und C-15 gebunden ist, wodurch sich im Sinne von Lüttringhaus eine Ansa-Verbindung bildet (Beteiligung eines *p*-gebundenen Aromaten am Ringaufbau).^{*} Partielle Hydrolyse-Versuche zeigen, daß die C-3, -13-Doppelester stabiler sind als die Monoester in den anderen Positionen. Die Esterbindung am C-3 mit der aliphatischen Carboxylgruppe der Dicarbonsäure ist am schwersten zu spalten.

Die Evoninsäure wurde erstmals bei der Verseifung von Evonin aus *Euonymus europaeus* erhalten [215]. Ihre absolute Konfiguration wurde durch Röntgenstrukturanalyse geklärt [220]. Sie bildet mit Evoninol (33) und mit Euonyminol (64) Perhydro-Derivate des 8,11-epoxy-9,12-Ethano-11,15-methano-11-H-1,7-dioxacycloheptadecino-[4,3-b]-pyridins, eines 17-gliedrigen Ringsystems mit 15-C-Atomen.[†] Von derartigen Esteralkaloiden sind bis heute 18 in ihrer Struktur bekannt. Weitere 3 Alkaloide sind noch nicht aufgeklärt, leiten sich aber höchstwahrscheinlich auch von der Evoninsäure ab. Die am besten untersuchte Substanz dieser Gruppe ist das Evonin (85) aus *Euonymus europaeus*: Auf Doebl und Reichstein geht die erstmalige Isolierung und Charakterisierung zurück [215]. Die Strukturaufklärung des Evonins gelang unabhängig voneinander in den Arbeitskreisen von Pailer [219–221, 229] und Hirata [225, 228, 240]. Den von den Autoren vorgeschlagenen sterischen Aufbau bestätigte die schon erwähnte Röntgenstrukturanalyse des 6-Desacetyl-Evonins (= Neoevonin), die darüber hinaus die absolute Konfiguration lieferte [234]. Die anderen Alkaloide dieser Gruppe mit Ausnahme der Catheduline 3–6 stammen ebenfalls aus *Euonymus*-Arten und stehen mit Evonin in enger struktureller Beziehung. Sie unterscheiden sich voneinander durch unterschiedliche Veresterung und teilweise Reduktion der Ketogruppe an C-8. Mit dem Präfix 'Neo-' werden die 6-

Desoxyverbindungen bezeichnet. Eine Partialsynthese des Evonins aus Evoninol-Pentamethylätheracetomid und Dimethylevoninat wurde 1975 veröffentlicht [245]. Evonin wurde aus folgenden Euonymusarten gewonnen: *Euonymus alatus* [225], *E. europaeus* [215, 219, 224], *E. japonicus* [225], *E. oxyphyllus* [225], *E. sieboldianus* [225].

Die anderen Pyridindicarbonsäuren bilden dem Evonin analogen Esteralkaloide, wobei nur der C-3–C-13-Makrozyklus ein Ring-C-Atom mehr erhält.

Von der mit der Evoninsäure isomeren Wilfordinsäure (68) leiten sich 5 Alkaloide ab, die in den Genera *Euonymus* [237], *Tripterygium* [216] und *Maytenus* [133] nachgewiesen wurden. Zwei von ihnen, das Isoevonin (= Evonimin) (101) [239] und das Euonin (102) [234] sind in ihrer Struktur aufgeklärt. Für Wilforzin, Wilforgan und Wilforin* aus *Tripterygium wilfordii* kommt ein entsprechender Aufbau in Frage [218].

Die Hydroxy-wilfordinsäure ist Bestandteil von Alatamin (106) und Wilfordin (107) aus *Euonymus alatus* [238] und *Tripterygium wilfordii* [218]. Aus zweiter Pflanze ist zusätzlich noch Wilfortrin (108) [118d] isoliert worden. Es unterscheidet sich von Wilfordin wahrscheinlich nur durch die Veresterung an C-2 mit β -Furancarbonsäure.

Zu Unklarheiten Anlaß geben könnten die Namen Wilfordin- bzw. Hydroxywilfordinsäure, da sich das Alkaloid 'Wilfordin' nicht von der ersten sondern von der Hydroxy-Säure ableitet. Vorzuschlagen wäre daher eine Umbenennung der Wilfordinsäure in 'Isoevoninsäure', was ihrer mit Evoninsäure isomeren Natur ebenso entspräche wie ihrer Funktion als Grundsäure des Alkaloids Isoevonin. Aus dem gleichen Grund sollte die Hydroxy-wilfordinsäure nur noch 'Wilfordin-Säure', genannt werden.

Die Cassininsäure (70) ist Säureanteil des Alkaloids Cassinin (109) aus der Rinde des südostafrikanischen Baumes *Cassine matabelica*, das in unserem Laboratorium aufgeklärt wurde [250]. Die Cassininsäure besitzt gegenüber den anderen Pyridindicarbonsäuren eine um ein C-Atom längere aliphatische Kette. Analog zu diesen besetzt sie im Cassinin die C-3- und die C-13-Position des Grundalkohols.

WEITERE ALKALOIDE

Xanthinalkaloide

Von den Purinbasen wurden bis heute nur Coffein und Theobromin in Celastraceen gefunden. Freise [253] fand in Blättern von südamerikanischen *Maytenus*-Arten (*M. vitis-idaea*, *M. ilicifolia*) Coffein, wie auch Pereira [254a, b] in den Blättern von *Maytenus ilicifolia*, die in Brasilien als Mate-Ersatz konsumiert werden, bis zu 1.8% Coffein nachweisen konnte. Dieser Befund ist von Bernardi und Wasicky [255] nicht bestätigt worden. Nach Ulubelen und Cole [256] enthält die mexikanische Art *Maytenus trichotoma* ebenfalls neben Kaffeesäure, Chlorogensäure und phenolischen Verbindungen Coffein. Nach neuesten Untersuchungen von Bohinc et al. [257] sind Coffein und Theobromin auch in den Blättern, Zweigen und Arillen des japanischen Spindelbaums *Euonymus japonicus* enthalten.

Alkaloide mit Phenylalkylamingrundgrüst

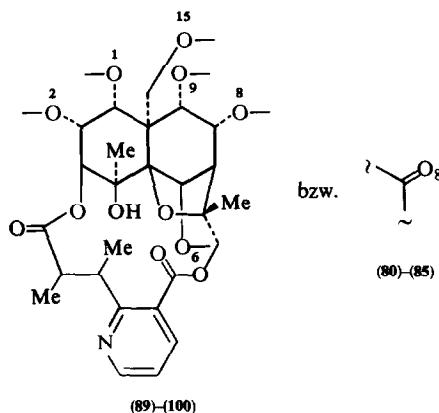
Alkaloide dieses Typs sind bei Celastraceen bisher nur in *Catha edulis* aufgefunden worden. Das erstmals von

* Lüttringhaus, A. (1942) *Naturwissenschaften* **30**, 41.

† Zur Nomenklatur und Ringnummerierung siehe *Chem. Abstr.*, Index Guide **76**, 334 G (1972). *Ibid.* Subst. Index **77**, 1471 CS (1972).

* Das aus *Cynachium wilfordii* Hemsley (Asclepiadaceae) isolierte 'Wilforin' ist ein Steroidester und sollte zur Vermeidung von Verwechslungen umbenannt werden. Siehe: Hayashi, K. und H. Mitsuhashi, H. (1972) *Chem. Pharm. Bull.* **20**, 2065.

Tabelle 8. Sesquiterpenesteralkaloide vom Evonintyp

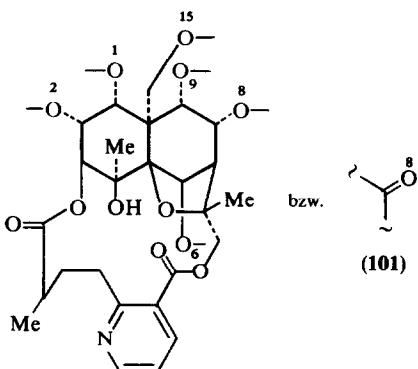


Formel No.	0-1	0-2	0-6	0-9	0-8	0-15	Name der Verbindung Stammpflanze(n)	Summenformel	Fp in ° [α] _D (T in °C/c/solv)	Lit
80	Ac	Ac	H	H		Ac	Evozin <i>Euonymus europaeus</i>	C ₃₂ H ₃₉ NO ₁₅	288–289 +13° (22/0.92/CHCl ₃)	[233]
81	Ac	H	H	Ac		Ac	2,6-Bisdesacetyllevonin <i>Euonymus europaeus</i>	C ₃₂ H ₃₉ NO ₁₅	141	[236]
82	Ac	H	Ac	Ac		Ac	2-Desacetyllevonin <i>Euonymus europaeus</i>	C ₃₄ H ₄₁ NO ₁₆	135	[236]
83	Ac	Ac	H	Ac		Ac	Neo-Evonin (= Evorin) <i>E. europaeus, E. sieboldianus</i>	C ₃₄ H ₄₁ NO ₁₆	264–265 +24.9° (−1.27/CHCl ₃)	[230] [228c, d]
84	Ac	Ac	Ac	Ac		Ac	Evonolin (= 4-Desoxyevonin) <i>Euonymus europaeus</i>	C ₃₆ H ₄₃ NO ₁₆	150–158 +6.0° (20/3.2/CHCl ₃)	[229] [232]
85	Ac	Ac	Ac	Ac		Ac	Evonin <i>E. europaeus, E. sieboldianus</i>	C ₃₆ H ₄₃ NO ₁₇	184–190 +9° (17/1.2 m/CHCl ₃)	[215] [219, 221, 229] [225]
86			nicht aufgeklärt				Evolin <i>Euonymus europaeus</i>	?	261–263	[227]
87			nicht aufgeklärt				Evopin <i>Euonymus europaeus</i>	?	222–225	[227]
88			nicht aufgeklärt				Eurolin <i>Euonymus europaeus</i>	?	66–68	[227]
89	Ac	Ac	H	Ac	Ac	Ac	Neo-Evonymin <i>Euonymus sieboldianus</i>	C ₃₆ H ₄₅ NO ₁₇	259–262 −11° (−0.49/CHCl ₃)	[228c, d] [252]
90	Ac	Ac	Ac	Ac	Ac	Ac	Evonymin <i>Euonymus sieboldianus</i>	C ₃₈ H ₄₇ NO ₁₈	140–146 (Pikrat) −20° (−0.32/CHCl ₃)	[228c, d] [252]
91		+H ₂	+ α -AciB*4 × Ac		H		Alkaloid 6† <i>Catha edulis</i>	C ₃₈ H ₄₉ NO ₁₈	176–180	[248]
92		+H ₂	+ α -AciB*4 × Ac		H		Alkaloid 15† <i>Catha edulis</i>	C ₃₈ H ₄₉ NO ₁₈	191–194	[248]
93	α -AciB	H	Ac	Ac	Ac	Ac	Alkaloid 2† <i>Catha edulis</i>	C ₄₀ H ₅₁ NO ₁₉	181–184	[248]
94	α -AciB	Ac	Ac	Ac	Ac	Ac	Alkaloid 1† <i>Catha edulis</i>	C ₄₂ H ₅₃ NO ₂₀	−17.8 (20/1.9/CHCl ₃)	[248]
95	α -AciB oder Ac	Ac	Ac	Ac	GTME*	Nic	Alkaloid 12† <i>Catha edulis</i>	C ₅₄ H ₆₂ N ₂ O ₂₃	268–272	[248]
96	α -AciB oder Ac	Ac	Ac	Ac	— Cath —		Alkaloid 11† <i>Catha edulis</i>	C ₅₄ H ₆₀ N ₂ O ₂₂	245–248 −44.4° (−0.96/CHCl ₃)	[248]
97	Ac oder R	R oder Ac	H	Ac	— Cath —		Cathedulin-4† <i>Catha edulis</i>	C ₅₄ H ₆₄ N ₂ O ₂₄	—	[246] [248c]
98	Ac oder R	R oder Ac	Ac	Ac	— Cath —		Cathedulin-3† <i>Catha edulis</i>	C ₅₆ H ₆₆ N ₂ O ₂₅	—	[246] [248c]
99	Ac oder R	R oder Ac	H	Bz	GTME*	Nic	Cathedulin-6† <i>Catha edulis</i>	C ₅₉ H ₆₈ N ₂ O ₂₄	—	[246] [248c]
100	Ac oder R	R oder Ac	Ac	Bz	GTME*	Nic	Cathedulin-5† <i>Catha edulis</i>	C ₆₁ H ₇₀ N ₂ O ₂₅	—	[246] [248c]

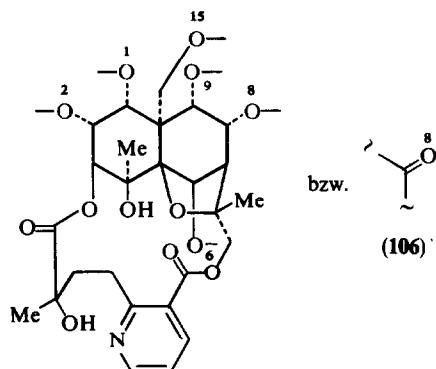
* α -AciB = α -Acetoxyisobuttersäure, GTME = -gallussäuretrimethyläther

† Zur neuen Nomenklatur der Cathedulin siehe [389].

Tabelle 8: Fortsetzung

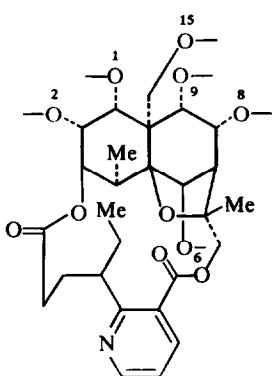


[Isoevonintyp: (101)–(105)]



[Wilfordintyp: (106)–(108)]

Formel No.	0-1	0-2	0-6	0-9	0-8	0-15	Name der Verbindung Stammpflanze	Summenformel	Fp in ° [α] _D (T in °/c/solv.)	Lit.
101	Ac	Ac	Ac	Ac		Ac	Isoevonin (= Evonimin) <i>Euonymus europaeus</i> <i>Euonymus sieboldianus</i>	C ₃₆ H ₄₃ NO ₁₇	amorph + 0.5° (–/0.90/EtOH)	[235] [237]
102	Ac	Ac	Ac	Ac	Ac	Ac	Euonin <i>Euonymus sieboldianus</i>	C ₃₈ H ₄₇ NO ₁₈	149–153 – 2.5° (–/6.4/CHCl ₃)	[237]
103			4 × Ac, 1 × Bz				Wilforzin <i>Tripterygium wilfordii</i>	C ₄₁ H ₄₇ NO ₁₇	177–178 + 6° (25/—/Aceton)	[218d]
104			5 × Ac, 1 × Fu				Wilforgin <i>Tripterygium wilfordii</i>	C ₄₁ H ₄₇ NO ₁₉	211 + 25° (25/—/Aceton) 169–170	[218b, c]
105			5 × Ac, 1 × Bz				<i>Maytenus senegal</i>	C ₄₂ H ₄₉ NO ₁₈	+ 30° (25/—/Aceton)	[218a, c]
106	Ac	Bz	Ac	Ac		Ac	Alatamin <i>Euonymus alatus f. striatus</i>	C ₄₁ H ₄₅ NO ₁₈	185–193 + 44° (22/1.08/CHCl ₃)	[238]
107	Ac	Bz	Ac	Ac	Ac	Ac	Wilfordin <i>E. alatus</i> , <i>T. wilfordii</i>	C ₄₃ H ₄₉ NO ₁₉	175–176 + 12° (25/—/Aceton)	[216] [217/218] [238]
108			5 × Ac, 1 × Fu				Wilfortrin <i>Tripterygium wilfordii</i>	C ₄₁ H ₄₇ NO ₂₀	237.5–238 + 10° (25/—/Aceton)	[218b, c]
109	Ac	Ac	Bz	Ac	Ac	Ac	Cassinin <i>Cassine matabelica</i>	C ₄₄ H ₅₁ NO ₁₇	295–298	[250]

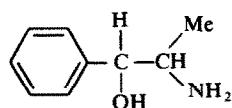


Flückiger und Gerock [258] aus den Cath-Blättern isolierte und von Beitter [254] und Stockman [260] als Wirkprinzip erkannte Cathin (110) wurde von Wolfes [261] als D-Nor- ψ -ephedrin identifiziert. In der Folgezeit wurde über eine wechselnde Anzahl weiterer Inhaltsstoffe (z.B. auch Aminosäuren [263]) berichtet, von denen das (-)-Ephedrin und das ψ -Epedin als einzige weitere Phenylkylamine hinzukamen [262-274, 374]. (Weitere Literaturzitate siehe [267, 270, 273, 375].

Da die Kath-Esser junge, frische Blätter den getrockneten vorziehen, wurden vergleichende Untersuchungen durchgeführt. Während Rücker [272] keinen Unterschied in der Alkaloidzusammensetzung zwischen frischen und getrockneten Blättern feststellen konnte, vermuteten Friebel und Brilla [268] das Vorliegen einer labilen, wirksameren Cathin-Vorstufe in jungen Blättern. Der Befund von Halbach [271], wonach den Oxalaten

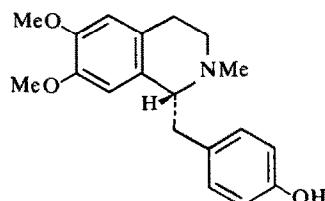
3,6-Dimethyl-2,5-Diphenylpyrazins (112) enthielten. Letztere Verbindung soll sich durch Dimerisation des Cathinons und anschließende Oxidation bilden.

Für die Umwandlung von Cathinon in Cathin scheint eine enzymatische Reduktion während des Alterns und Lagerns verantwortlich zu sein. Kürzlich wurden aus Kath-Blättern als weitere Verbindungen Cinnamoyl-äthylamin und 1-Phenyl-1,2-Propandion aufgefunden [277].



Cathin = (+)-Nor-Pseudoephedrin (110)

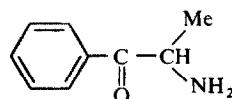
$C_9H_{13}NO$; Fp. 77°; $[\alpha]_D^{20} + 42.5^\circ$



Armepevin (113)

$C_{19}H_{23}NO_3$; Fp 140°; $[\alpha]_D^{15} - 119^\circ$ (0.13/ $CHCl_3$)

der frisch isolierten Basen lyophilisierter Kath-Blätter ein größerer lokomotorischer Effekt zukommen soll als synthetischem Cathinoxalat, führte zu neuen Untersuchungen durch das UN-Narcotic-Laboratory. Dabei fand Szendrei [275], daß schonend gewonnene Extrakte gefriergetrockneter, junger Kath-Blätter nur wenig Cathin, dafür aber eine große Menge des wenig stabilen α -Amino-Propiophenons (=Cathinon) (111) und des

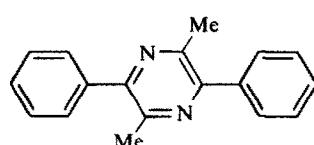


Cathinon (111)

$C_9H_{11}NO$; Fp 157-160°; $[\alpha]_D^{20} - 36^\circ$ (MeOH)

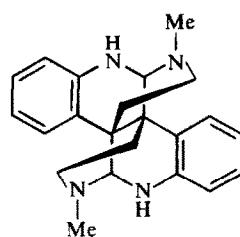
Tetrahydroisoquinolin- und Tetrahydrochinolinalkaloide

Einen Vertreter der Benzyl-Tetrahydroisoquinolin-Reihe fanden Bishay und Kowalewski [79, 80] neben den Peptidalkaloiden des Franganin-Typs (s.u.) in *Euonymus europaeus*. Er erwies sich identisch mit dem besonders aus Papaveraceen bekannten Armepevin (113) [278]. Aus *Bhessa archboldiana* isolierten Culvenor [282] und Mitarb. das bislang nur in Calycanthaceen gefundene Calycanthin (114), das aus zwei durch eine Methylaminoäthanbrücke verknüpfte Tetrahydrochinolineinheiten aufgebaut ist [281].



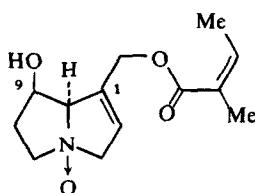
(112):

$C_{18}H_{16}N_2$; Fp 122-124°

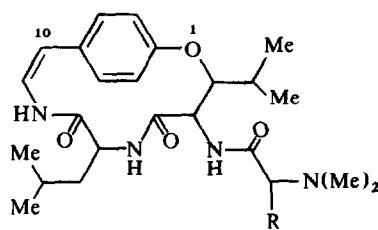


Calycanthin (114)

$C_{22}H_{26}N_4$; Fp 244-245°; $[\alpha]_D + 704^\circ$ (0.10/ $EtOH$)



9-Angelylretronecin-N-oxid (115)

 $C_{13}H_{19}NO_4$; Fp 153–154°; $[\alpha]_D +30^\circ$ (0.98/CHCl₃)

Frangulanin (116)

 $R = CH(Me)Et; C_{28}H_{44}N_4O_4$; Fp 267–279°

Franganin (117)

 $R = CH_2CHMe_2; C_{28}H_{44}N_4O_4$; Fp 240–242.5°

Frangufolin (118)

 $R = CH_2Ph; C_{31}H_{42}N_2O_4$; Fp 235–245°

Pyrrolizidinalkaloide

Von diesen besonders in der Asteraceen- und Fabaceen-Familie weit verbreiteten Alkaloiden [283] konnte in Celastraceen bisher nur das 9-Angelyl-retronecin-N-oxid (115) aus der Rinde von *Bhesa archboldiana* (syn. *Kurrimia archboldiana*) isoliert werden (Culvenor, 1970) [282].

Peptidalkaloide

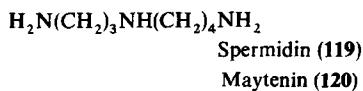
Die bisher einzigen bekannten Peptidalkaloide in der Celastraceenfamilie, das Frangulanin (116), Franganin (117) und Fangufolin (118), gehören in die Gruppe der *p*-Aryloxy-peptid-makrozyklen. Sie wurden von Bishay et al. [280, 286] aus *Euonymus europaeus* isoliert und als die bereits von Tschesche in *Rhamnus frangula* gefundenen Verbindungen identifiziert [284, 285].

Frangulanin (116) setzt sich aus einer *p*-Hydroxystyrylamin-Einheit und den Aminosäuren Leucin, β -Hydroxyleucin und *N,N*-Dimethylisoleucin zusammen. Der Ringschluß ist hier durch Verätherung der phenolischen OH-Gruppe mit der β -Hydroxygruppe der

Aminosäure erfolgt. Franganin (117) enthält das *N,N*-Dimethylleucin anstelle der für Frangulanin charakteristischen Isoaminosäure; Frangufolin (118) hat das *N,N*-Dimethylphenylalanin in dieser Position. In allen drei Fällen ist das gebildete Ringsystem ein 1-Oxa-5,8-diaza-10-paracyclophe-9).

Spermidinalkaloide*

Maytenin† (120) aus *Maytenus chuchuhuasca* ist das erste in Celastraceen aufgefundene Spermidinalkaloid (119). Es wurde bereits 1933 von Raymond-Hamet und Colas [290, 291] isoliert, aber erst 35 Jahre später von Engler als das bis-trans-Cinnamoylspermidin identifiziert [293]. Die Struktur wurde inzwischen von zwei verschiedenen Arbeitskreisen durch Synthese bestätigt [294, 295].



$C_6H_5CH=CHCONH(CH_2)_3NH(CH_2)_4NHCOCH=CHC_6H_5$
 $C_{35}H_{31}N_3O_2$; Fp 158°

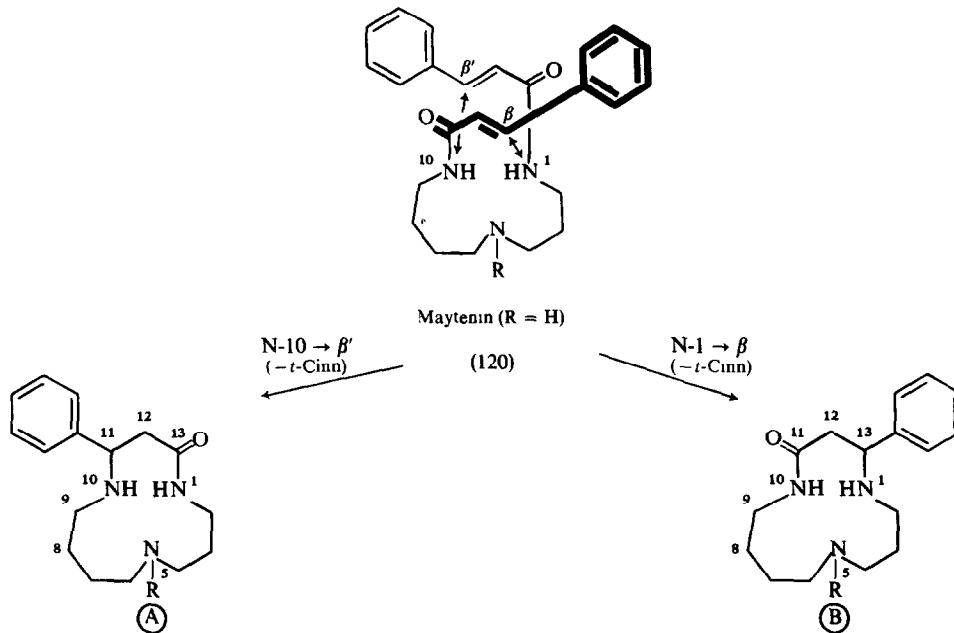
Die anderen beiden Spermidinalkaloidtypen, die Celacinningruppe (A) und die Dihydroperiphyllingruppe (B), lassen sich formal vom Maytenin ableiten. Beiden Gruppen liegt ein Triazacyclotridecan-System zugrunde, das sich durch reduktive Zyklierung zwischen einem der beiden endständigen Amidstickstoffe des Maytenins und dem jeweils 'gegenüberliegenden' Cinnamoylrest ergibt. Das so gebildete Isomerenpaar unterscheidet sich durch die Stellung des Phenylrestes und des Carbonylsauerstoffs an C-11 und C-13.

Periphyllin (126) und die beiden Isomeren Iso- und Neoperiphyllin (128), (127) sowie Dihydroperiphyllin (125) wurden von Hocquemiller et al. aus den Blättern der neukaledonischen *Peripterygia marginata* isoliert und aufgeklärt [292, 296]. Eine anfangs auf einem Diaza-cyclooctan aufbauende Struktur von Periphyllin mußte auf Grund eines Vergleichs mit synthetisierten Prototypen revidiert werden [298]. Neben den vier genannten Alkaloiden sind noch Perimargin und Dihydroperimargin isoliert worden, die in ihrem Ringsystem dem Periphyllin entsprechen, deren Acylreste am N-5 jedoch noch nicht geklärt sind. Während die Peripterygia-alkaloide mit Ausnahme der Dihydroverbindungen im $C_{10}N_3$ -Ring eine Doppelbindung zwischen C-6 und C-7 oder C-8 und C-9 besitzen, sind aus der Celacinninreihe (A) bis heute nur Verbindungen mit gesättigtem Makrozyklus bekannt. Diese vier Alkalioide, Celacinnin (121), Celallocinnin (122), Celabenzin (123) und Celasurin (124) aus *Maytenus arbutifolia* bzw. aus *Tripterygium wilfordii* unterscheiden sich voneinander nur durch Acylreste am N-5, (*trans*- oder *cis*-Zimtsäure, Benzoe- und β -Furan-carbon-Säure: (Kupchan, 1974) [297, 376]. Celacinnin läßt sich durch Bestrahlen mit langwelligem UV in guter Ausbeute in Cellalocinnin (113) mit einem *cis*-Zimtsäurerest am N-5 umwandeln, sodaß *in-vivo* Bildung der *cis*-Verbindungen unter Einwirkung von Sonnenlicht in den Blättern denkbar wäre [299].

In *Pleurostylia africana* kommt neben Celacinnin noch ein um 2 H-Atome ärmeres Alkaloid (Fp 240°, HBr)

* Zur allgemeinen Verbreitung des Spermidins und zu weiteren Vorkommen der S.-Alkalioide siehe [287, 289].

† Maytenin ist verschieden von dem zuerst 'Maitenin' genannten Celastraloid Tingenon (s.d.).



Celacinnin (121)
(R = *t*-Cinnamoyl-)
 $C_{25}H_{31}N_3O_2$; Fp 203–204°; $[\alpha]_D^{25}$ 19° (CHCl₃)

Celallocinnin (122)
(R = *cis*-Cinnamoyl)
 $C_{25}H_{31}N_3O_2$; Fp 172–173°; $[\alpha]_D^{25}$ –24° (CHCl₃)

Celabenzin (123)
(R = Benzoyl-)
 $C_{23}H_{29}N_3O_2$; Fp 156–158°; $[\alpha]_D^{25}$ 0° (CHCl₃)

Celafurin (124)
(R = β -Furoyl-)
 $C_{21}H_{27}N_3O_2$; Fp 154–155°; $[\alpha]_D^{25}$ –11° (CHCl₃)

Dihydroperiphyllin (125)
(R = *t*-Cinnamoyl-)
 $C_{25}H_{31}N_3O_2$; Fp amorph; $[\alpha]_D^{20}$ –21° (0.5/CHCl₃)

Periphyllin (126)
(R = *t*-Cinnamoyl-; $\Delta^{8(9)}$)
 $C_{25}H_{31}N_3O_2$; Fp 172–173°; $[\alpha]_D^{25}$ –24° (CHCl₃)

Neoperiphyllin (127)
(R = *t*-Cinnamoyl-; $\Delta^{8(9)}$)
 $C_{25}H_{29}N_3O_2$; Fp amorph; $[\alpha]_D^{20}$ –34° (0.5/CHCl₃)

Isoperiphyllin (128)
(R = *cis*-Cinnamoyl-; $\Delta^{8(9)}$)
 $C_{25}H_{29}N_3O_2$; Fp 197°; $[\alpha]_D^{20}$ –120° (1.0/CHCl₃)

Abb. 4. Zusammenhang der Spermidinalkaloidstrukturen aus Celastraceen.

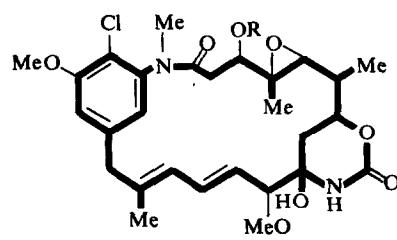
vor, das eine celacinninähnliche Struktur mit noch unbekannten Bindungsverhältnissen besitzt [299] (= Pleurostylin (154), siehe Addendum).

Makrozyklische Alkaloide: Maytansinoide und Maytan-side*

Bei diesen erstmals von Kupchan und Mitarbeitern [300] aus *Maytenus*-Arten isolierten *Ansamakroliden*‡ handelt es sich um Verbindungen der Struktur (129): Hauptmerkmal ist ein 19-gliedriger Ansamakrozyklus mit halogeniertem Aromaten, einer Carbinolamin- und einer Epoxyd-Funktion. Die beiden Längsseiten des

Ringsystems liegen annähernd parallel in einem Abstand von 5.4 Å zueinander. Die absolute Konfiguration ist: 3*S*, 4*S*, 5*S*, 6*R*, 7*S*, 9*S*, 10*R* (Bryan *et al.* [301]).

Maytansinol (130) mit einer unveresterten OH-Gruppe am C-3 ist der Grundalkohol der Maytansinoide; er konnte in freier Form aus *Putterlickia verrucosa* isoliert und durch Esterspaltung aus Maytanbutin (s.u.) erhalten



* Über die Nomenklatur siehe [305], Fußnote 3. Eine erste Zusammenfassung (japanisch) gibt Komoda [307].

† Eigentlich: 'Ansamycine' s.: Masamune, S., Bates, G. S. und Corcoran, J. W. (1977) *Angew. Chem.* 602.

Tabelle 10. Maytansinoide und Maytanside: Vorkommen in Pflanzen und Gehalt in %

	<i>Maytenus serrata</i> Früchte	<i>Maytenus buchananii</i> Holz und Rinde	<i>Putterlickia verrucosa</i> Holz und Rinde	<i>Colubrina texensis</i> (Rhamnaceae)
Maytansinol			2.5×10^{-6}	
Maytanacin			3.6×10^{-5}	
Maytansin	2.1×10^{-5}	1.5×10^{-4}	$1.2 \times 10^{-3}(!)$	
Mayranprin	10^{-6}	1.2×10^{-4}	8.5×10^{-4}	
Maytanbutin	10^{-6}	9×10^{-5}	4.5×10^{-4}	2×10^{-5}
Maytanvalin	10^{-6}	3.5×10^{-6}		
Colubrinol				3×10^{-5}
Colubrinol-Aacetat				5×10^{-5}
Maysin		5×10^{-6}		
Nor-Maysin		7×10^{-6}		
Maysenin		2.6×10^{-6}		

Tabelle 11. Maytansinoide und Maytanside: Chemische Daten

Struktur	Formel No.	R ₁	R ₂	Name/Summenformel	Fp	[α]	Lit.
	130	H	H	Maytansinol $C_{18}H_{37}ClN_2O_8$	173–174.5°	$[\alpha]_D^{23} - 309^\circ$ (0.110/ CHCl_3)	[306]
	131	Ac	H	Maytanacin $C_{30}H_{49}ClN_2O_6$	234–237°	$[\alpha]_D^{23} - 119^\circ$ (0.10/ CHCl_3)	[306]
	132	COOCHMe MeNac	H	Maytansin $C_{34}H_{46}ClN_3O_{10}$	171–172°	$[\alpha]_D^{26} - 145^\circ$ (0.055/ CHCl_3)	[300] [303]
	133	COCHMe MeNCOEt	H	Mayranprin $C_{35}H_{48}ClN_3O_{10}$	169–170°	$[\alpha]_D^{30} - 125^\circ$ (0.055/ CHCl_3)	[302]
	134	COCHMe MeNCOCHMe Et	H	Maytanbutin $C_{36}H_{50}ClN_3O_{10}$	170–171°	$[\alpha]_D^{19} - 122^\circ$ (0.049/ CHCl_3)	[302]
	135	COCHMe MeNCOCH_2CH_2Me_2	H	Maytanvalin $C_{37}H_{52}ClN_3O_{10}$	175–176°	$[\alpha]_D^{26} - 135^\circ$ (0.950/ CHCl_3)	[305]
	136	COCHMe MeNCOCHMe_2	OH	Colubrinol $C_{36}H_{50}ClN_3O_{11}$	194–196°	$[\alpha]_D^{44} - 94^\circ$ (0.035/ CHCl_3)	[304]
	137	COCHMe MeNCOCHMe_2	OCOMe	Colubrinol-Aacetat $C_{38}H_{52}ClN_3O_{12}$	179–182°	$[\alpha]_D^{22} - 127^\circ$ (0.073/ CHCl_3)	[304]
	138	COCHMe ₂	OCOMe	Maytanbutacin $C_{34}H_{45}ClN_3O_{11}$	253–255°	$[\alpha]_D^{13} - 90^\circ$ (0.055/ EtOH)	[378]
	139	R = Me		Maysin $C_{28}H_{35}ClN_2O_7$	137–141°	$[\alpha]_D^{30} - 173^\circ$ (0.023/ EtOH)	[305]
	140	R = H		Nor-Maysin $C_{27}H_{33}ClN_2O_7$	187–188°	$[\alpha]_D^{30} - 217^\circ$ (0.051/ EtOH)	[305]
	141	R = H; $\Delta^{4(5)}$		Maysenin $C_{27}H_{33}ClN_2O_6$	184–185°	$[\alpha]_D^{30} - 57^\circ$ (0.056/ EtOH)	[305]

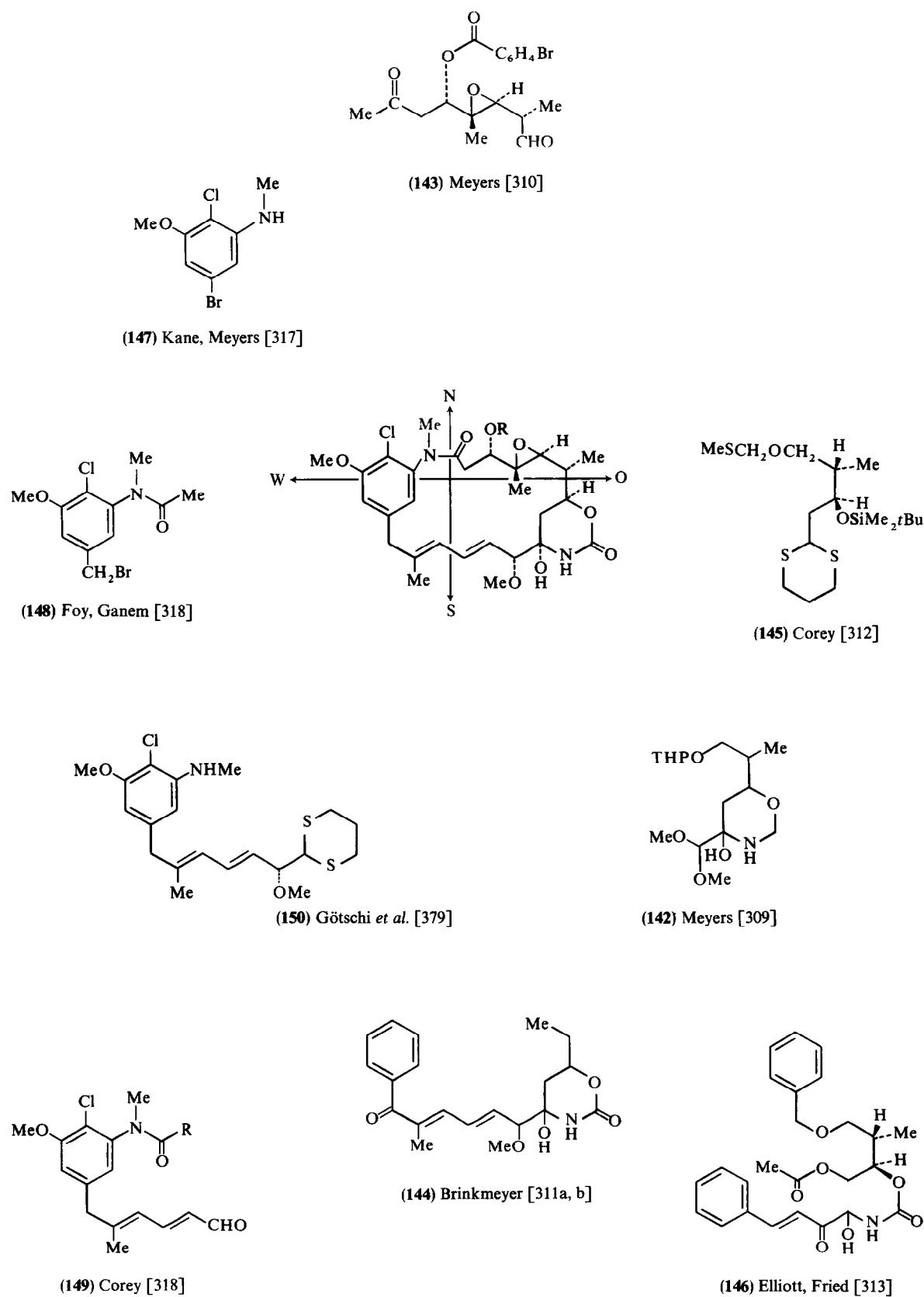


Abb. 5. Zwischenstufen zur Maytansin-Synthese.

werden [306]. Maytansinol war Ausgangsprodukt für eine Reihe partialsynthetischer Ester, wie das Propionat, das Bromoacetat, das Crotonat und das Trifluoracetat; ihre Synthese erfolgte nach der Py-Anhydrid—im Falle des Trifloressigsäureesters nach der Anhydrid-Methode [306]. Das Maytansinolacetat ist identisch mit dem ebenfalls aus *Putterlickia verrucosa* isolierten Maytanacin (131) [306]. Die anderen genuinen Maytansinoide aus Celastraceen tragen am C-3 eine vom N-Methylalanin abgeleitete Esterfunktion, in der das α -Stickstoffatom seinerseits wieder mit Essigsäure oder Propionsäure, mit Isobutter- oder Isovaleriansäure acyliert ist. Die so erhaltenen Verbindungen sind das Maytansin (132), das Maytanprin (133), Maytanbutin (134) und Maytanvalin (135). Von diesen ist in der Zwischenzeit Maytanbutin und das 15-Hydroxy- sowie 15-Acetoxy-Maytanbutin [Colubrinol (136) und Colubrinolacetat] auch außerhalb der Celastraceen-Familie in der texanischen Rhamnacee *Colubrina texensis* aufgefunden worden [304].

Eine den Maytansinoiden nahestehende Gruppe von Ansamakrozyklen stellen die Maytanside aus *Maytenus buchananii* dar, denen die Hydroxylgruppe am C-3 fehlt [305]. Maysin (139) kann als dehydriertes Maytansinol aufgefaßt werden und entsteht bei der alkalischen Hydrolyse von Maytansin oder Maytanvalin. Nor-Maysin (140) ist als N-Desmethyl-Maysin zu verstehen und gibt durch reduktive Eliminierung der Epoxidgruppe Maysenin (141) mit einer zusätzlichen konjugierten Doppelbindung zwischen C-4 und C-5.

Maytansinoide und Maytanside kommen im Pflanzenmaterial nur in äußerst geringen Mengen vor (Tabelle 10). Die ergiebigste Quelle stellen die Stämme der südafrikanischen Celastracee *Putterlickia verrucosa* dar:[†]

Die Synthese der Maytansinoide wurde von verschiedenen Arbeitskreisen in Angriff genommen (siehe Abb. 5). Meyers und Mitarbeiter teilen das Maytansin-Molekül in vier Zonen auf und synthetisierten zunächst die östliche Zone (142) [309] mit dem Carbinolaminensystem, dann die nördliche [310] mit der Epoxidfunktion (143) und schließlich die südliche und östliche zusammen (144) [311]. Einen anderen Weg schlagen Corey und Bock [312] vor: Die Chiralitätszentren sollen erst nach der Bildung des Makrozyklus festgelegt werden, wobei die Stereochemie von den Konformationseffekten beim Ringschluß kontrolliert wird. Ein Schlüsselprodukt, welches schon die C-Atome 5–9 der Maytansinoide der richtigen Konformation enthält, ist (145); es wird aus *cis*-Buten-1,4-diol in neun Schritten erhalten.

Einen ähnlichen Weg, ebenfalls ausgehend vom *cis*-2-Buten-1,4-diol schlagen Elliot und Fried [313] ein; ihr Schlüsselprodukt ist der (2RS, 3RS)-4-Acetoxy-3-carbamoyl-2, methyl-1-butanol-1-O-Benzyl-äther (10 Schritte), der mit Styrylglyoxal in 98%iger Ausbeute zum Produkt (146) umgesetzt werden kann, welches ebenfalls die Atome C-6 und C-7 der Maytansinoide in der richtigen relativen Konfiguration enthält.

Die Synthese der 'westlichen' Seite (aromatischer Teil) des Maytansinoid-Moleküls wird in drei jüngsten Arbeiten vorgestellt. Während Kane and Meyers [317] von Methyl-Vanillat ausgehen und zu (147) gelangen, wählen Foy und Ganem sowie auch Corey und Mitarbeiter

Cyclohexenderivate als Ausgangssubstanzen. Die Produkte (148) und (149) sollen über eine Grignard-Reaktion an die 'südliche Zone' gekuppelt werden, während Corey den Aldehyd (145) also Ausgangsprodukt für weitere Verknüpfungen vorschlägt.

BIOSYNTHESE DER CELASTRACEEN-INHALTSSTOFFE

Die größere Anzahl der biosynthetisch orientierten Untersuchungen bei Vertretern der Celastraceen-Familie beschäftigt sich mit dem Aufbau von ubiquitär im Pflanzenreich vorkommenden Verbindungen. Über die Entstehung der celastraceentypischen Stoffklassen wie der Celastroloide, der Esteralkaloide oder der Maytansinoide gibt es nur wenige Arbeiten.

Die Biosynthese des Dulcits in *Euonymus japonicus* aus Glucose- oder Fructose-Vorstufen ist Gegenstand einer Arbeit von Schradie [322]. Die auffällige Herbstfärbung der Blätter von *Euonymus europaeus* veranlaßte Creasy [330], den Einfluß von Temperaturerniedrigung auf die Bildung von Flavonoiden zu untersuchen. Marini-Bettolo vermutet, daß sich die Ouratea-Proanthocyanidine (2) aus einem Molekül (–)-Epiazelechin und (–)-4'-O-Methylepigallocatechin (1) bilden [96]. Elze et al. [329] beschäftigten sich mit dem Nachweis von Cardenolid-Vorstufen in *Euonymus*-Gewebekulturen. Hegnauer vermutet in den von Courtney [124, 125] aus *Siphonodon australe* isolierten Friedelan-Aldehyden die Precursoren der Celastroloide, während Delle Monache [136] diese Rolle der Maytenonsäure (= Polpunonsäure) zuschreibt. Hierfür spricht die Tatsache, daß diese Verbindung zusammen mit Celastroloiden auftritt und in mehreren Spezies gefunden wurde [136, 134].

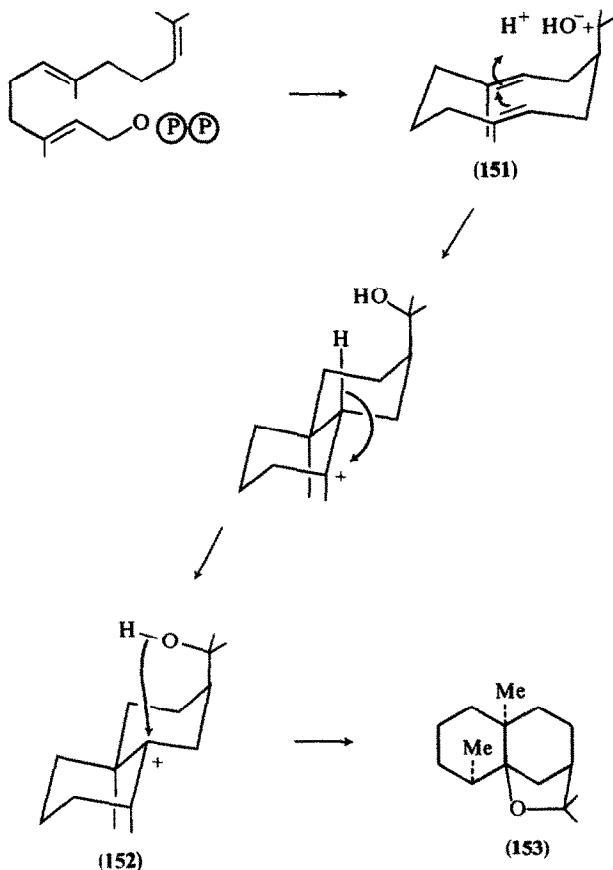
Das Dihydro- β -Agarofurangerüst der Celastraceen-Polyester und Esteralkaloide leitet Rücker [328] von entsprechenden Konformeren des Germacran-Kations (151) ab, das nach Parker [324] einer *trans*-antiparallelen Zyklisierung unterliegt; eine anschließende Hydridwanderung führt nach McSweeney [326] zum Kation (152), das sich durch Protonenabspaltung zum Äther (153) zyklisieren ließe.

Die Polyhydroxylierung könnte die Folge einer Epoxidierung von Doppelbindungen sein. Einen anderen Weg, ausgehend vom α , β , γ -Eudesmol über Selinan-5,11-diol zum α -Agarofuran diskutieren Biering und Bungert-Hansing [332]. Für den Sesquiterpenester Mortonin (34) wird ein Bildungsschema aus einem 1,4,6,8,9-Pentahydroxy-Dihydroagarofuran angegeben [213].

Den Einbau von markierter Nicotinsäure oder NAD-carbonyl-[¹⁴C] in die Esteralkaloide von *Tripterygium wilfordii* untersuchten Lee und Waller [327]. Dabei wurde NAD bevorzugt in die Alkaloide der Blätter, Nicotinsäure hingegen mehr von den Wurzeln eingebaut. Die Seitenketten am α -C des Pyridinkerns bei der Evonin-, der Isoevonin oder der Wilfordinsäure stammen nach Untersuchungen von Gross [325] aus Mevalonsäure, während sich die C-6-Kette der Cassiniusäure eher direkt aus dem Acetatstoffwechsel ableiten dürfte. Leete [321] versüßerte markiertes Phenylalanin an *Catha edulis* und erhielt durch direkten Einbau aktives Cathin in hoher Ausbeute.

Aus dem gemeinsamen Auftreten von *p*-Aryloxy-peptidalkaloiden und dem Benzyltetrahydroisoquinolin-Abkömmling Armepavon in *Euonymus europaeus* leitet Bishay [280b] eine biosynthetische Beziehung zwischen beiden Alkaloiden ab.

[†] In geringen Mengen sollen auch in *Maytenus mossambicensis* Maytansinoide enthalten sein [320].

Abb. 6. Bildungsschema für das Dihydro- β -Agarofurangerüst.

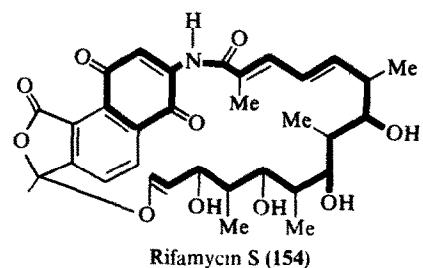
Obwohl Indolalkaloide bis jetzt in Celastraceen nicht gefunden wurden, konnte Monin [323] zeigen, daß Embryonen von *Euonymus europaeus* aus verfüttertem Tryptophan direkt β -Indolylessigsäure und eine Reihe anderer Auxine synthetisieren.

Die Maytansinoide (129) zeigen in ihrem Aufbau eine auffallende Ähnlichkeit mit den Ansamycinen vom Typ der Rifamycine (154) oder des Geldanamycins (155), so daß nach Tanabe ein gleicher Biosyntheseweg zu vermuten ist [331].

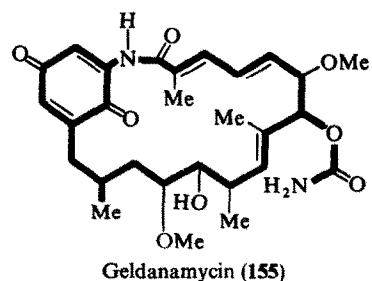
Wie die Ansamycine dürfte daher das Maytansinoidgrundgerüst aus Acetat- und Propionat-Einheiten, und zwar entweder aus vier Acetat- und drei Propionateinheiten oder aus drei Acetat- und vier Propionateinheiten unter Verlust einer Methylgruppe am C-8 aufgebaut werden. Ein derartiger Aufbau entspräche bis auf die Reihenfolge der C-2 und C-3 Bausteine dem des Geldanamycins.

Der Formamidrest am C-7 des Geldanamycins ist im Maytansin zu einem γ -Hydroxylactam zyklisiert, die Doppelbindung zwischen C₄ und C₅ ist epoxidiert. Abweichend von den Ansamycinen der Mikroorganismen sind für die Maytansinoide die beiden Doppelbindungen der 'südlichen Zone' charakteristisch, die hier längs der C-C-Bindung der aliphatischen Bausteine verlaufen und wohl Dehydrierungsprodukte eines an C-11 und C-13 hydroxylierten Vorläufers sind. Eine derartige 'nachträgliche' Dehydrierung tritt bei den

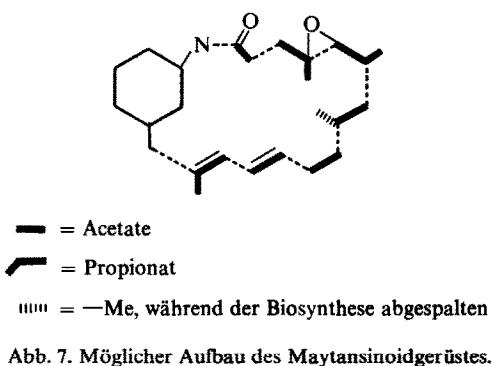
Ansamycinen nirgends auf. Die Herkunft der *m*-Aminobenzoësäureeinheit, die im Maytansin zudem chloriert ist (siehe auch Griseofulvin), ist noch nicht gesichert, doch scheint hierfür ein Vorläufer der Shikimisäure (156) die Vorstufe zu sein.



Rifamycin S (154)



Geldanamycin (155)



Die Vermutung, es könne sich bei den Maytansinoiden um Stoffwechselprodukte bestimmter Mikroorganismen handeln, die mit der Wirtspflanze evtl. in Symbiose leben, dürfte durch das Auftreten dieser Stoffe in verschiedenen Familien (Celastraceen, Rhamnaceen) und Kontinenten (Afrika, Nord-Amerika) widerlegt sein§.

CHEMOTAXONOMIE

In der zusammenfassenden Übersicht von Hagnauer über die Inhaltsstoffe der Celastraceen* und Hippocrateaceen* wird für die erstere Familie das gemeinsame Vorkommen von Dulcit, Guttapercha, Leukoanthocyanidin, chinoiden Triterpenen (= Celastroloiden) und Esteralkaloide als charakteristisch angesehen. In der Zwischenzeit wurden die Strukturen vieler Celastroloide und Esteralkaloide aufgeklärt und weitere Verbindungsarten aufgefunden. Hierzu zählen in erster Linie die Alkaloide des Purin-, Tetrahydroisoquinolin-(=TIC)-, Benzyltetrahydroisoquinolin-(=BTIC)- und *p*-Aryloxy-peptid-(=pAP)-Typs sowie die Maytansinoide. Obwohl die Hippocrateaceae bei Hagnauer noch als eigene Familie geführt werden, scheint eine Vereinigung mit den Celastraceen auf Grund des gemeinsamen Vorkommens von Dulcit, Guttapercha, Phenolcarbonsäuren und Proanthocyanidinen sowie von Celastroloiden auch aus chemotaxonomischer Sicht gerechtfertigt (siehe Kap. 1). Andererseits sind Sesquiterpenpolyester bzw. Polyesteralkaloide bisher nicht in 'Hippocrateaceen' nachgewiesen worden.

* Siehe Fußnote* auf S.1821.

† Die hier angegebenen Zuordnungen einzelner Familien in Ordnungen oder Reihen gehorchen weitgehend dem System des 'Syllabus' [6].

‡ Zum Zusammenhang Celastraceen-Theaceen siehe [334].

§ Beachte allerdings: Higashide, E. et al. (1977) *Nature* 270, 721 (Isolierung u.a. von Maytanacin aus *Nocardia*-Kulturen!).

Innerhalb der Ordnung der Celastrales ist die Stellung und Zugehörigkeit einzelner Familien (z.B. Pentaphyllaceae, Corynocarpaceae, Buxaceae) auf Grund fehlender chemosystematischer Untersuchungen [339] noch umstritten. Eine Ausnahme macht die Familie der Aquifoliaceen. Auffällig ist hier z.B. das übereinstimmende Cyaninmuster bei *Euonymus*- und *Ilex*-Arten (Ishikura [337]). Auch das gemeinsame Vorkommen von Purinalkaloiden spricht für eine enge Verwandtschaft der Aquifoliaceen mit den Celastraceen. Die in ihrer Zugehörigkeit zu den Celastrales bisher noch umstrittenen Pandaceen weisen auf Grund der in ihnen aufgefundenen *p*-APAs (Pandamin, Pandaminin) zu den Celastraceen (*Euonymus*). Das Auftreten des innerhalb der Celastrales bisher nur bei den Celastraceen gefundenen Gutta (=trans-Polyisopren) auch bei den Cardiopteridaceen ist bemerkenswert. Auf eine mögliche Stellung der Celastrales im Pflanzensystem geben einige typische Stoffklassen neue Hinweise. Guttapercha [333] findet sich außerhalb der Celastrales noch in Eucommiaeaceen (*Eucommia*; Urticales), Sapotaceen (*Palaquium*, *Payena*, *Butyrospermum*; Ebenales), Asclepiadaceen (*Calotropis*; Gentianales) und Apocynaceen (*Alstonia*, *Tabernaemontana*; Gentianales). Das Vorkommen von Dulcit auch in Scrophulariaceen (*Melampyrum*), Saxifragaceen (*Brexia*) und Lauraceen (*Cassytha*) könnte auf eine Verbindung der Celastrales mit den Solanales (=Tubiflorae), dem Saxifragales/Rosales-Komplex und den Magnoliales hindeuten. Sesquiterpene mit Dihydro- β -Agarofurangerüst sind auch in Thymelaeaceen (*Aquilaria*, *Thymelaeales*) [192], den Santalaceen [338] und Aristolochiaceen (allerdings α -Agarofuran) [332] nachgewiesen worden.

Durch die in Celastraceen und Aquifoliaceen vorkommenden Purinalkalioide sind die Celastrales mit den Sapindales (*Paullinia*; Sapindaceen), den Theales (*Thea*; Theaceae)†, den Rubiales (*Coffea*/*Genipa*; Rubiaceae), den Geraniales (*Evodium*; Geraniaceae), den Malvales/Tiliiales (*Theobroma*; Sterculiaceae) und den Magnoliales (*Annona*; Annonaceae) verbunden. *p*-Aryloxy-Peptidalkaloide (*p*-APA) finden sich außer in Celastraceen und Pandaceen in Rhamnaceen (*Rhamnus*, *Ceanothus* u.a.; *Rhamnales*), in Flacourtiaceen (*Homalium*, *Violales*), Sterculiaceen (*Melochia*, *Waltheria*; Malvales), Urticaceen (*Myrianthus*; Urticales) und Brassicaceen (*Lunaria*; Papaverales). *p*APA in Kombination mit Benzyltetrahydroisoquinolinalkaloiden (BTICA) (wie bei *Euonymus*) treten noch in Rhamnaceen (Rhamnales), Euphorbiaceen (Euphorbiales) und Moraceen (Urticales) auf. Spermidinalkalioide sind u.a. in Apocynaceen (*Oncinotis*; Gentianales), Gyrostemonaceen (*Codonocarpus*, *Caryophyllales*) und Moraceen (*Cannabis*; Urticales) bekannt. Die Pyrrolizidinalkalioide in *Bhesa* (Celastraceae) weisen in

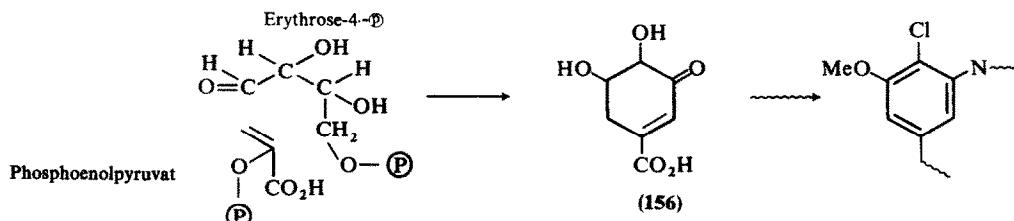


Abb. 8. Bildungsschema für den Aromaten-Teil im Maytansinoidgerüst.

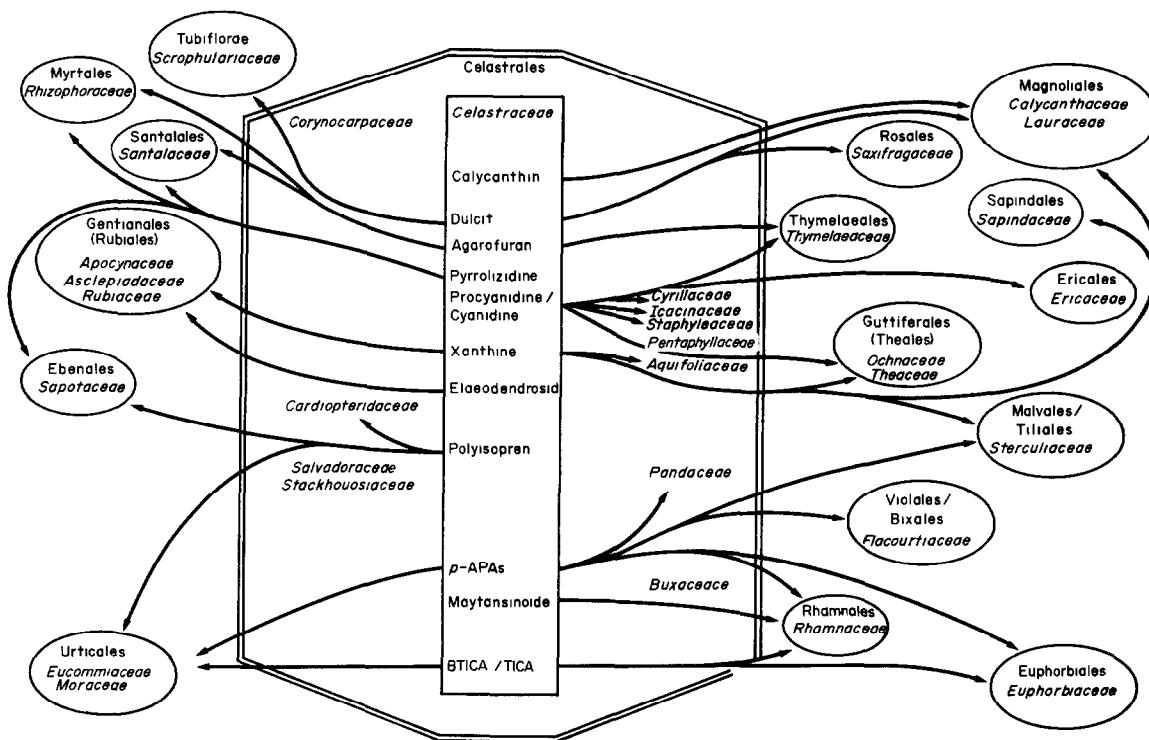


Abb. 9. Chemische Gemeinsamkeiten der Celastraceen mit anderen Familien in- und außerhalb der Celastrales.

gleicher Weise zu den Sapotaceen (Ebenales), Rhizophoraceen (Myrtales) und Santalaceen (Santalales) ebenso wie das Tetrahydroisochinolinalkaloid Calycanthin aus der gleichen Pflanze chemische Gemeinsamkeiten mit den Calycanthaceen (Magnoliales) anzeigt. Verbindungen vom Typ des Elaeodendrosids schließlich sind bisher nur noch in *Anodendron*- und *Calotropis*-Arten (Apocynaceae bzw. Asclepiadaceae; Gentianales) gefunden worden.

Im Folgenden wurde, ausgehend von den Celastrales und ihren Familien, ein Versuch unternommen, auf Grund gemeinsam vorkommender chemischer Stoffklassen die möglichen Beziehungen zu anderen Ordnungen und Familien graphisch darzustellen.

Die chemischen Gemeinsamkeiten der Celastraceen mit den Moraceen, Sterculiaceen, Flacourtiaceen, Euphorbiaceen und Rhamnaceen hinsichtlich der Vorkommen von pAPA, BTICA und TICA sieht Bishay [280b] in guter Übereinstimmung mit der Stellung der Celastrales in den phylogenetischen Systemen von Hutchinson [334] und von Cronquist [336]. Nach dem jetzigen Stand der phytochemischen Untersuchungen scheinen die von uns angegebenen Verbindungslinien am ehesten der Klassifikation von Takhtajan [335] zu entsprechen: Detaillierte chemische Untersuchungen in den 'Schlüsselordnungen' Cunoniales und Dilleniales müßten hier weiteren chemotaxonomischen Überlegungen vorangehen.

CELASTRACEEN-PHARMAKOLOGIE

Von der großen Zahl der bei Celastraceen gefundenen Wirkungen waren die folgenden Gegenstand genauerer pharmakologischer Untersuchungen.

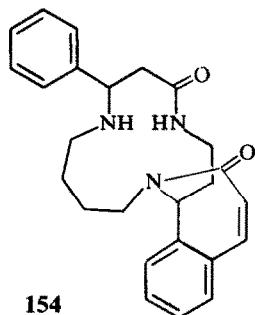
Tabelle 12. Zur Pharmakologie.

Wirkung	verantwortliche(r) Inhaltsstoff(e)	Pflanze(n)	Lit.
Cardiotonisch positiv-inotrop	Herzglykoside	<i>Euonymus europaeus</i> <i>E. atropurpureus</i> <i>E. mediterraneus</i> <i>Lophopetalum toxicum</i>	[340] [340] [340] [107] u.a.
Zentralerregend	Phenylalkamine	<i>Catha edulis</i>	[341] [342] [273]
Insekticid	Esteralkaloide	<i>Tripterygium wilfordii</i>	[343] [344] [345] [218d]
Sedativ, tranquillerend	Esteralkaloide	<i>Celastrus paniculatus</i> <i>Cassia matabelica</i>	[346] [347] [348]
Phagozytose-steigernd		<i>Maytenus laevis</i>	[349] [350]
Cytotoxisch, Antileukämisches, Antitumorale	Diterpenepoxide Triterpene-Celastroloide	<i>Tripterygium wilfordii</i> <i>Celastrus spec. und andere</i>	[189/190] u.a. [351, 352] [353, 133]
Antitumorale	Maytansinoide	<i>Maytenus spec. und andere</i>	[354-359]
	Elaedendrosid	<i>Elaedendron glaucum</i>	[119]

Eine eingehende Beschreibung der volksmedizinischen Anwendung der einzelnen Celastraceen-Arten, sowie der Pharmakologie der aus Celastraceen isolierten Inhaltsstoffe erfolgt an anderer Stelle [360].

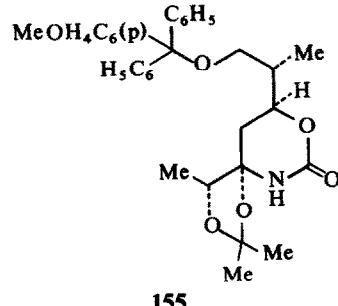
ADDENDUM

Nachdem für alkoholische Extrakte aus *Gymnosporia wallichiana* Spreng. eine cytostatische Wirkung gegenüber Nasopharynxcarcinom (KB)- und Leukämie (PS)-Zellen beobachtet worden war [366], wurde eine gezielte chemische Untersuchung durchgeführt; neben β -Amyrin, Friedelin und Dulcit wurden das 3β -Hydroxy-29-norlupan-20-on, die 3β -Hydroxy-(20R)-lupan-29-carbonsäure (*Gymnosporiasäure*), die 3β -Hydroxy-(20S)-lupan-29-carbonsäure (*Wallichiasäure*) und ein neuartiger Alkohol, das (20S)-Lupan-3 β ,29-diol (Wallachianol) isoliert [371]. In der Reihe der Celastraceen-Diterpene gelang Matsumo [372] die Synthese von (\pm)-Maytenochinon (23), von (\pm)-Dispermol (24) und von (\pm)-Dispermon (25) aus β -Cyclocitral über 5,6 bzw. 7 Schritte. In seiner Monographie über die Sesquiterpenesteralkaloide der Celastraceen gibt Smith [373] eine ausführliche Darstellung der Chemie und vor allem der Kernresonanz-Analytik dieser Stoffklasse. Das Pleurostylin (154) aus *Pleurostyla africana* Loes. ist ein neuartiges Spermidinalkaloid der Celacinninreihe. Die in unserem Arbeitskreis aufgeklärte Verbindung zeigt einen am Triazacyclotridecansystem annelierten 7-Ring mit *o*-Phenyl-Verbrückung, dem eine *cis*-Zimtsäure zugrunde liegt [299, 377].



Aus dem Nachlaß des Kupchan-Labors erschienen zwei Zusammenfassungen über die Isolierung, Strukturaufklärung und chemische Umwandlung der Spermidinmakrozyklen vom Celacinnintyp (121—124) [376] und der Maytansinoide [378]. In letzterer Arbeit wird als neue Verbindung dieser Klasse das Maytanbutacin (138, s. T.11) aus *Maytenus serrata* vorgestellt, das mit seiner Veresterung am C-15 eine deutliche Verwandtschaft zum Colubrinolacetat (133) aus *Colubrina texensis* (Rhamnaceae) zeigt. Auf dem Weg zur Maytansinoid-Totalsynthese stellen vier neue Arbeiten [379–382] Varianten zur stereokontrollierten Darstellung einzelner Teile des Makrozyklus aus neuartigen Ausgangsverbindungen vor. Bemerkenswert ist das Schlüsselprodukt (150), das praktisch die ganze 'südliche' und 'westliche' Zone von Maytansin repräsentiert. Auch das zirkuläre Carbamat (155) enthält alle asymmetrischen Zentren der 'östlichen' Zone in der 'richtigen' sterischen Anordnung.

Die Hoffnung, mit den Maytansinoiden wirksame Antitumormittel mit großer therapeutischer Breite in der Hand zu haben, wird jedoch durch Untersuchungen von Thake und Mitarbeiter [386] sowie von Mugera und Ward [387] geschmälert. Unter therapeutischen Bedingungen mit Maytansin behandelte Ratten zeigen



akute Schädigungen vor allem im Gastrointestinalbereich, die in ihrer Ätiologie den Auswirkungen von ionisierenden Strahlen, von N-Lost oder von Pyrrolizidinalkaloiden gleichen.

In einem Aufsatz 'Plant Systematics and Alkaloids' [383] wird auf die Zusammenhänge zwischen den Celastrales (Celastraceae, Pandaceae), den Rhamnales (Rhamnaceae) und den Euphorbiales (Euphorbiaceae) anhand des gemeinsamen Vorkommens von *p*-Aryloxy-peptidalkaloiden aufmerksam gemacht. Eine weitere Arbeit [388] gibt in russischer Sprache eine Bestandsaufnahme der durchgeföhrten chemischen Untersuchungen in der Ordnung der Celastrales.

LITERATURVERZEICHNIS

- Loesener, Th. (1942) *Celastraceae und Hippocrateaceae* in *Die natürlichen Pflanzenfamilien*, Engler, A. und Prantl, K. Eds., 2nd edn, Vol. 206, pp. 171, 198. Verlag-Wilhelm Engelmann, Leipzig.
- Ding Hou (1962) *Flora Malesiana* 6, 284; Ding Hou (1964) *Flora Malesiana* 6, 389.
- Robson, N. K. B. (1963–1966) *Celastracea incl. Hippocrateaceae* in *Flora Zambeziaca* (Exell, A. W., Fernandes, A. und Wild, H. eds) p. 355. Crown Agents, London.
- White, F. (1962) *Forest Flora of Northern Rhodesia* p. 215. Oxford University Press, Oxford.
- Li, H. L. (1963) *Woody Flora of Taiwan* p. 464. Livingstone, Narberth, Penn.
- Scholz, H. (1964) in *Syllabus der Pflanzenfamilien* (Engler, A. ed.) Vol. II, p. 292. Geb. Bonntraeger, Berlin.
- Robson N. K. B. (1965) *Boll. Soc. Brit.* 39, 5.
- Codd, L. E. (1966) *Bothalia* 9, 123.
- Palmer, E. und Pitman, N. (1972) *Trees of Southern Africa* Vol. II, p. 1271. A. A. Balkema, Cape Town.
- (a) Wehmer, C. (1929) *Die Pflanzenstoffe* Z. Aufl., p. 715. Gustav Fischer, Jena; (b) *ibid.* (1931) Erg. Bd.
- Orechoff, A. (1943) *Arch. Pharm.* 272, 673.
- (a) Webb, L. J. (1949) *Australia, Commonwealth Sci. Ind. Res. Organ. Bull.* 241; (b) (1952) *Australia, Commonwealth Sci. Ind. Res. Organ. Bull.* 268.
- Simes, J. J. H., Tracey, J. G., Webb, L. J. und Dunstan, W. J. (1959) *Australia, Commonwealth Sci. Ind. Res. Organ. Bull.* 281.
- Willaman, J. J. und Schubert, B. G. (1961) U.S. Dept. Agriculture, ARS, Technical Bull. No. 1234.
- Kiang, A. K., Douglas, B. und Morsingh, F. (1961) *J. Pharm. Pharmacol.* 13, 98.
- Earle, F. R. und Jones, Q. (1962) *Econ. Botany* 16, 221.
- Seaforth, C. E. (1964) *West African J. Biol. Appl. Chem.* 7, 28.
- Amarasingham, R. D., Bisset, N. G., Millard, A. H. und Woods, M. C. (1964) *Econ. Botany* 18, 270.
- Aurich, O., Osske, G., Pufahl, K., Romeike, A., Rönsch, H., Schreiber, K. und Sembdner, G. (1965) *Kulturpflanze* 13, 621.

20. Hultin, E. (1965) *Acta Chem. Scand.* **19**, 1297.
21. Nakanishi, K., Sasaki, S., Kiang, A. K., Gon, J., Kabisawa, H., Ohashi, M., Goto, M., Watanabe, J., Yokotani, H., Matsunura, C. und Togashi, M. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **13**, 882.
22. Bhakuni, D. S., Dhar, M. L., Dhar, M. M., Dhawan, B. N. und Mehrotra, B. N. (1969) *Ind. J. Exp. Biol.* **7**, 250.
23. Willaman, J. J. und Li, H.-L. (1970) *Lloydia* (suppl.) **33**, 70.
24. Frias, E. A., Aurich, O. et al. (1971) *Kulturpflanze* **19**, 359.
25. Smolenski, S. J., Silinis, H. und Farnsworth, N. R. (1972) *Lloydia* **35**, 1.
26. Hartley, T. G. (1973) *Lloydia* **36**, 217.
27. Zelnik, R., Rosito, C. M., Yamazaki, M., Ehrlich, D. und Pellegrino, J. (1974) *Planta Med.* **26**, 33.
28. (a) Willaman, J. J. und Schubert, B. G. (1955) *Econ. Botany* **9**, 141; (b) (1955) U.S. Dept. Agriculture, ARS-73:1.
29. Wagner, H., Bladt, S., Brüning, R., Burghart, J. und Krausch, B. (1977) in Vorbereitung.
30. Hartwell, J. L. (1968) *Lloydia* **31**, 114.
31. Krishnamurthi, A. *The Wealth of India* (1950) Vol. II, p. 112 (Celastrus); (1952) Vol. III, p. 141 (Elaeodendron); (1952) Vol. III, p. 222 (Euonymus); (1956) Vol. IV, p. 278 (Gymnosporia); (1969) Vol. VIII, p. 160 (Pleurostylia). Publications and Information Directorate, CSIR, New Delhi.
32. Wild, H. und Gelfand, M. (1959) *Central African J. Med.* **5**, 292.
33. Watt, I. M. (1962) *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa* p. 177. E. R. S. Livingstone, Edinburgh.
34. Haerdi, F., Kerharo, J. und Adam, J. G. (1964) *Afrikanische Heilpflanzen* S.106. Verlag für Recht und Gesellschaft, Basel.
35. Kingsbury, J. M. (1964) *Poisonous Plants of the US and Canada* p. 208. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J.
36. Balbach, A. *A Flora Nacional na Medicina domestica* Vol. II, p. 853. Edicoes 'A Edificacao do Lar', Sao Palo.
37. Kokwaro, J. O. (1976) *Medicinal Plants of East Africa* p. 51. East African Literature Bureau, Nairobi.
38. U.S. Dispensatory.
39. Zechmeister, L. und Szilard, K. (1930) *Z. Physiol. Chem.* **190**, 67.
40. Zechmeister, L. und Escue, R. B. (1942) *J. Biol. Chem.* **144**, 321.
41. Le Rosen, A. L. und Zechmeister, L. (1942) *Arch. Biochem.* **1**, 17.
42. (a) Mendive, J. R. (1947) *Anales Assoc. Quim. Arg.* **35**, 184; (b) Karrer, P. und Krause-Voith, E. (1948) *Helv. Chim. Acta* **31**, 802.
43. Seybold, A. (1954) *Chem. Abstr.* **48**, 13834.
44. Plouvier, V. (1948) *Compt. Rend.* **227**, 85; (1949) *Compt. Rend.* **228**, 1886; (1956) *Compt. Rend.* **242**, 1645.
45. Baker, W. (1949) *Nature* **164**, 1093.
46. Mazaki, T. und Aritomi, M. (1957) *J. Pharm. Soc. Japan* **77**, 1353, 1354.
47. Orazi, O. O. und Corral, R. A. (1957) *Chem. Abstr.* **51**, 13313; (1961) **54**, 14581.
48. Sasaki, S. et al. (1967) *Chem. Abstr.* **66**, 499w.
49. Shih, M. T. (1971) *Chem. Abstr.* **75**, 85160 Y.
50. Fritsch, F. E. (1902) *Votan. Centr. Beih.* **11**, 283.
51. Regel, C. (1941) *Angew. Botan.* **23**, 3.
52. Henricks, S. B. et al. (1946) *Rubber Chem. Technol.* **19**, 501.
53. Shukhobodskii, A. (1958) *Chem. Abstr.* **53**, 17419.
54. Kniazeva, L. A. (1959) *Biol. Abstr.* **33**, 35096.
55. Gonzales-Gomes, C. (1962) *Pharm. Acta Helv.* **37**, 321.
56. Schweizer, W. (1851) *Ann. Chem.* **80**, 288; *J. Pract. Chem.* **53**, 437.
57. Barkenbus, Ch. und Krewson, Ch. F. (1932) *J. Am. Chem. Soc.* **54**, 3993.
58. Kumaraswany, O. N. und Manjunath, B. L. (1936) *J. Indian Chem. Soc.* **13**, 353.
59. Godbole, N. N. und Gunde, B. G. (1936) *Fette, Seifen, Anstrichmittel* **43**, 249.
60. Gunde, B. G. und Hilditch, T. P. (1938) *J. Chem. Soc.* 1980.
61. Cattaneo, P., Karman, G. und Darnet, L. M. (1945) *Rev. Med. Cience. Afines (Buenos Aires)* **7**, 865.
62. Cattaneo, P., Darnet, L. M., Etchegoin, J. B., Karman, G. und Peruzzotti, F. O. (1947) *Anales Assoc. Quim. Arg.* **35**, 164.
63. Telupilova-Krestynova, O. und Santavy, F. (1956) *Acta Univ. Olomuc.* **11**, 29.
64. Toyama, Y. und Takai, H. (1957) *Chem. Abstr.* **51**, 4736, 1971.
65. Simonova, N. I. (1959) *Chem. Abstr.* **53**, 23005.
66. Earle, F. R., Glass, C. A., Geisinger, G. C., Wolff, I. A. und Jones, K. (1960) *J. Am. Oil Chem. Soc.* **37**, 440.
67. Baker, E. A., Batt, R. F., Roberts, M. F. und Martin, J. T. (1963) *Chem. Abstr.* **59**, 1956c.
68. Kleiman, R., Miller, R. W., Earle, F. R. und Wolff, I. A. (1966) *Lipids* **1**, 286; (1976) *Lipids* **2**, 473.
69. Sergeeva, N. V. und Shinkarenko, A. L. (1969) *Chem. Abstr.* **71**, 42211r.
70. Sengputa, A. und Bhargava, H. N. (1970) *J. Sci. Food Agr.* **21**, 628.
71. Hargreaves, K. R. (1971) *Phytochemistry* **10**, 898.
72. Bedi, K. L., Atal, C. K. und Achaya, K. T. (1973) *J. Sci. Food Agr.* **22**, 140.
73. Miller, R. W., Smith, C. R., Weisleder, D. und Kleiman, R. (1974) *Lipids* **9**, 928.
74. Lungu, D. (1976) *Chem. Abstr.* **85**, 90142e.
75. Greshoff, T. V. (1899) *Ber. Deut. Pharm. Ges.* **9**, 214.
76. Peckolt, T. (1902) *Ber. Deut. Pharm. Ges.* **12**, 142.
77. Klein, G. (1932) *Handbuch der Pflanzenanalyse* Bd. III. S. 407. Springer-Verlag, Wien.
78. Kanao, M. und Shimokoryama, M. (1951) *Chem. Abstr.* **45**, 616.
79. Mazaki, T. und Aritomi, M. (1957) *J. Pharm. Soc. Japan* **77**, 1353, 1354; (1959) *J. Pharm. Soc. Japan* **79**, 980.
80. Roux, D. G. und Evelyn, S. R. (1958) *Biochem. J.* **69**, 530.
81. Pilay, P. P. und Lekshuri, A. (1958) *Chem. Abstr.* **52**, 20423.
82. Pernet, R. (1959) *Mem. Inst. Sci. Madagascar* **9B**, 255.
83. (a) Bate-Smith, E. C. (1957) *J. Linn. Soc. London (Botany)* **55**, 669; (b) (1962) *J. Linn. Soc. London (Botany)* **58**, 95.
84. (a) Sergeeva, N. V. (1963) *Chem. Abstr.* **59**, 10473; (b) (1967) *Chem. Abstr.* **66**, 76270; (c) (1969) *Chem. Abstr.* **70**, 112418u; (d) (1969) *Chem. Abstr.* **71**, 173; (e) (1969) *Chem. Abstr.* **71**, 767.
85. (a) Rzadkowska-Bodalska, H. (1966) *Diss. Pharm. Pharmacol.* **18**, 285; (b) (1970) *Chem. Abstr.* **73**, 22154n; (c) (1971) *Diss. Pharm. Pharmacol.* **23**, 247.
86. El Sissi, H. I. und Abd Alla, M. F. (1966) *Planta Med.* **14**, 76.
87. (a) Olechnowicz-Stepien, W. (1967) *Diss. Pharm. Pharmacol.* **19**, 91; (b) (1968) *Diss. Pharm. Pharmacol.* **20**, 73; (c) (1971) *Diss. Pharm. Pharmacol.* **23**, 231.
88. (a) Krishnan, V. und Rangaswami, S. (1967) *Tetrahedron Letters* 2441; (b) (1967) *Curr. Sci.* **36**, 596.
89. Delaveau, P. (1968) *Compt. Rend.* **267**, 317.
90. Olechnowicz-Stepien, W. und Malcher, E. (1970) *Diss. Pharm. Pharmacol.* **22**, 223, 431.
91. Nograd, M., Farkas, L. und Olechnowicz-Stepien, W. (1970) *Chem. Ber.* **103**, 3414; (1971) *Chem. Ber.* **104**, 3618.
92. Gonnet, J. F. und Lebreton, Ph. (1971) *Plant. Med. Phytother.* **5**, 255.
93. (a) Ishikura, N. (1971) *Phytochemistry* **10**, 2513; (1972) *Phytochemistry* **11**, 2555; (b) (1975) *Phytochemistry* **14**, 743.
94. Bandyukova, V. A., Dzhumyrko, S. F., Sergeeva, N. V. und Shinkarenko, A. L. (1972) *Chem. Abstr.* **76**, 12011m.
95. Sergeeva, N. V. und Shinkarenko, A. L. (1972) *Chem. Abstr.* **77**, 85581c.
96. Delle Monache, F., Pomponi, M., Marini-Bettolo, G. B., D'Albuquerque, I. L. und Goncalves de Lima, O. (1976) *Phytochemistry* **15**, 573.
97. Shinosaki, Y. (1921) *J. Soc. Chem. Ind.* **40**, A 560.

98. Freise, F. W. (1933) *Pharm. Zentralhalle* **74**, 517; (1933) *Perfum. Record* **24**, 203.
99. Ueda, T. und Fujita, Y. (1954) *Bull. Osaka Ind. Res. Inst.* **5**, 116.
100. Quedan, S. (1972) *Planta Med.* **21**, 410.
101. Dragendorff, G. (1878) *Arch. Pharm.* **212**, 97.
102. Meyer, H. (1883) *Arch. Exp. Path. Pharmakol.* **16**, 163.
103. Momm, G. (1885) *Pharm. Zentralhalle* **26**, 226.
104. Rogerson, H. (1912) *J. Chem. Soc.* **101**, 1040.
105. Hatcher, A. (1912) *Arch. Int. Med.* **10**, 168.
106. Brill, H. C. und Wells, A. H. (1917) *Philippine J. Sci.* **12**, 167.
107. Dieterle, H., Leonhardt, H. und Dorner, K. (1933) *Arch. Pharm.* **271**, 264; (1934) *Arch. Pharm.* **272**, 172.
108. Peters, D. A. W. (1946) *Pharmazie* **1**, 266.
109. Meyrat, A. und Reichstein, T. (1948) *Pharm. Acta Helv.* **23**, 135.
110. Santavy, F. und Reichstein, T. (1948) *Helv. Chim. Acta* **31**, 1655.
111. Stoll, A. (1950) *Pharmazie* **5**, 337.
112. Hauenstein, H., Hunger, A. und Reichstein, T. (1953) *Helv. Chim. Acta* **36**, 87.
113. Tamm, Ch. und Rosselet, J. P. (1953) *Helv. Chim. Acta* **36**, 1309.
114. Tschesche, R., Wirtz, S. und Snatzke, G. (1955) *Chem. Ber.* **88**, 1619.
115. (a) Bliss, C. A. und Ramstad, E. (1957) *J. Am. Pharm. Ass.* **46**, 15; (b) *J. Am. Pharm. Ass.* (1957) **46**, 423.
116. (a) Kislichenko, S. G., Makarevich, I. F. und Kolesnikov (1966) *Khim. Prir. Soedin* **2**, 440; (b) (1967) *Khim. Prir. Soedin* **3**, 241; (c) (1969) *Khim. Prir. Soedin* **5**, 193.
117. Kislichenko, D. G. (1969) *Khim. Prir. Soedin* **5**, 386.
118. Kislichenko, S. G. und Makarevich, I. F. (1973) *Khim. Prir. Soedin* **9**, 804. Eine Übersicht bis 1965 gibt Zechner (1960) *Glycoside in Wiesner's Die Rohstoffe des Pflanzenreichs* 5. Aufl., Bd. V, S.210. Verlag Chemie, Weinheim.
119. Kupchan, S. M., Uchida, I., Shimada, K., Yu Fei, B., Stevens, D. M., Sueden, A. T., Miller, R. W. und Bryan, R. F. (1977) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 255.
120. Wagner, H., Brüning, R. und Habermeier, H. in Vorbereitung.
121. Cook, D. L., Parks, L. M., Dunker, M. F. W. und Uhl, A. H. (1944) *J. Am. Pharm. Ass.* **33**, 15, 18.
122. Bhargava, P. N. (1946) *Proc. Ind. Acad. Sci.* **24A**, 507.
123. Heymann, H., Bhatnagar, S. S. und Fieser, L. F. (1954) *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 3689.
124. Courtney, I. L. und Gascoigne, R. M. (1956) *J. Chem. Soc.* 2115.
125. Courtney, I. L., Gascoigne, R. M. und Szumer, A. Z. (1956) *J. Chem. Soc.* 2119.
126. Corey, E. J., Proskow, S. und Parks, L. M. (1957) *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.* **46**, 183.
127. Pereira, A. und Godinho, L. S. (1963) *Rev. Port. Farm.* **13**, 1.
128. Courtney, I. L. und Shannon, I. S. (1963) *Tetrahedron Letters* 13.
129. Shannon, I. S., Macdonald, C. G. und Courtney, J. L. (1963) *Tetrahedron Letters* 173.
130. Huang, W. Y. (1962) *Hua Hsueh Hsueh Pao* **28**, 365.
131. Rangaswami, S. und Tewari, N. C. (1971) *Curr. Sci.* **40**, 36.
132. Tewari, N. C., Ayengar, K. N. N. und Rangaswami, S., (1971) *Curr. Sci.* **40**, 601.
133. Tin-Wa, M., Farnsworth, N. R., Fong, H. H. S., Bloomster, R. N., Trojanek, J., Abraham, D. J., Persinos, G. J. und Dokosi, O. B. (1971) *Lloydia* **34**, 79.
134. Abraham, J., Trojanek, J., Münzing, H. P., Fong, H. H. S. und Farnsworth, N. R. (1971) *J. Pharm. Sci.* **50**, 1085.
135. Desai, H. K. (1971) *Ind. J. Chem.* **9**, 611.
136. Delle Monache, F., De Mello, J. F., Marini-Bettolo, G. B., Goncalves de Lima, O. und D'Albuquerque, L. (1972) *Gazz. Chim. Ital.* **102**, 636.
137. (a) Ulubelen, A. und Baytop, T. (1973) *Phytochemistry* **12**, 1824; (b) Ulubelen, A. (1975) *Phytochemistry* **14**, 2727.
138. Tewari, N. C., Ayengar, K. N. N. und Rangaswami, S. (1974) *J. Chem. Soc. Perkin I* 146.
139. Rogers, D., Williams, D. J., Joshi, B. S., Kamat, V. N. und Wiswanathan, N. (1974) *Tetrahedron Letters* 63.
140. Nanavati, D. D. (1975) *J. Oil. Technol. Ass. India* **7**, 51.
141. Fernandes, P. S., Da Silva, E. J. und Nadkarny, V. V. (1975) *J. Indian Chem. Soc.* **52**, 81.
142. Szendrei, K. (1975) United Nations Narcotic Laboratory MNAR/10: 1975 GE, 75-12623.
143. Chou, T. Q. und Mei, P. F. (1936) *Chinese J. Physiol.* **10**, 529.
144. Gisvold, O. (1939) *J. Am. Pharm. Ass.* **28**, 440; (1940) *J. Am. Pharm. Ass.* **29**, 12; (1942) *J. Am. Pharm. Ass.* **31**, 529.
145. Schlechter, M. S. und Haller, H. L. (1942) *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 182.
146. Fieser, L. F. und Jones, R. N. (1942) *J. Am. Pharm. Ass.* **31**, 315.
147. Bhargava, P. N. (1946) *Proc. Indian Acad. Sci.* **24**, 506.
148. Seshadri, T. R. (1948) *Proc. Indian Acad. Sci.* **27**, 245.
149. Bhatnagar, S. S., Divekar, P. V. und Dutta, N. L. (1951) *J. Sci. Ind. Res. (India)* **10B**, 56.
150. Kulkarni, A. B. und Shah, R. C. (1954) *Nature* **173**, 1273.
151. Shah, R. C., Kulkarni, A. B. und Thakore, V. M. (1955) *J. Chem. Soc.* 2515.
152. Nakanishi, K., Kakisawa, H. und Hirata, Y. (1955) *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 3169, 6729.
153. Kamat, V. N., Fernandes, F. und Bhatnagar, S. S. (1955) *J. Sci. Ind. Res. (India)* **14C**, 1.
154. Nakanishi, K., Kakisawa, H. und Hirata, Y. (1956) *Bull. Chem. Soc. Japan* **29**, 7.
155. Taylor, J. L. (1956) PhD Thesis, University of London.
156. Grant, P. K. und Johnson, A. W. (1957) *J. Chem. Soc.* 4079, 4669.
157. Cooke, R. G. und Thomson, R. H. (1958) *Rev. Pure. Appl. Chem.* **8**, 85.
158. Seshadri, S., Mhaskar, V. V., Kulkarni, A. B. S. und Shah, R. C. (1958) *J. Sci. Ind. Res. (India)* **17B**, 111.
159. Grant, P. K., Johnson, A. W., Juby, P. F. und King, T. J. (1960) *J. Chem. Soc.* 549.
160. Harada, R., Kakisawa, H., Kobayashi, S., Musya, M., Nakanishi, K. und Takahashi, Y. (1962) *Tetrahedron Letters* 603.
161. Krishnamoorthi, V., Ramanathan, J. D. und Seshadri, T. R. (1962) *Tetrahedron Letters* 1047.
162. Jain, M. K. (1963) *Indian J. Chem.* **1**, 500.
163. Johnson, A. W., Juby, P. F., King, T. J. und Tam, S. W. (1963) *J. Chem. Soc.* 2884.
164. Hill, J. A., Johnson, A. W., King, T. J., Natori, S. und Tam, S. W. (1965) *J. Chem. Soc.* 361.
165. Nakanishi, K., Takahashi, Y. und Budzikiewicz, H. (1965) *J. Org. Chem.* **30**, 1729.
166. Turner, A. B. (1966) *Quinonemethides in Nature* in: Zechmeister: *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe*, Vol. XXIV, S. 289 ff.
167. Goncalves de Lima, O., D'Albuquerque, I. L., De Barros Coelho, J. S., Martins, D. G., Lacerda, A. und Maciel, G. M. (1969) *Rev. Inst. Antibioticos (Recife)* **9**, 17.
168. (a) Goncalves de Lima, O., D'Albuquerque, I. L., De Mello, J. F., Maciel, G. M., De Maraes, M. A. und Souza, E. (1971) *Rev. Inst. Antibioticos (Recife)* **11**, 15; (b) (1972) *Rev. Inst. Antibioticos (Recife)* **12**, 19.
169. Krishnamoorthi, V., Seshadri, T. R., Thomson, R. H. und Moir, M. (1972) 8th Intern. Symp. Chem. Nat. Products, New Delhi, Abstr. C-18.
170. Ham, P. J. und Whiting, D. A. (1972) *J. Chem. Soc. Perkin I* 330.
171. Delle Monache, F., Marini-Bettolo, G. B., Goncalves de Lima, O., D'Albuquerque, I. L. und de Barros Coelho, J. S. (1972) *Gazz. Chim. Ital.* **102**, 317; *Gazz. Chim. Ital.* **102**, 636.
172. Edwards, J. M. und Schwarting, A. E. (1973) *Phytochemistry* **12**, 945.
173. Brown, P. M., Moir, M., Thomson, R. H., King, T., Krishnamoorthi, V. und Seshadri, T. R. (1973) *J. Chem. Soc. Perkin I* 2721.

175. Delle Monache, F., Marini-Bettolo, G. B., Brown, P. M., Moir, M. und Thomson, R. H. (1973) *Gazz. Chim. Ital.* **103**, 627.
176. Delle Monache, F., Marini-Bettolo, G. B., Goncalves de Lima, O., D'Albuquerque, I. L. und de Barros Coelho, J. S. (1973) *J. Chem. Soc. Perkin I* 2725.
177. Nakanishi, K., Gullo, V. P., Miura, I., Govindachari, T. R. und Viswanathan, N. (1973) *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6473.
178. Martin, J. D. (1973) *Tetrahedron* **29**, 2997.
179. Cerrini, S., Fedeli, W. und Vaciago, A. (1973) Atti. Congr. Italo Jugoslavo Cristallografia, Trieste p. 131.
180. Pomponi, M., Delle Monache, F. und Marini-Bettolo, G. B. (1974) *Ann. Quim.* **70**, 1037.
181. Marini-Bettolo, G. B. (1974) *Farmaco, Ed. Sci.* **29**, 551.
182. Gonzales, A. G., Francisco, C. G., Freire, R., Hernandes, R., Salazar, J. A. und Suarez, E. (1975) *Phytochemistry* **14**, 1067; (1974) *Anais Ass. Brasil. Quim.* **70**, 376.
183. Martinod, P., Paredes, A., Delle Monache, F. und Marini-Bettolo, G. B. (1976) *Phytochemistry* **15**, 562.
184. Reddy, G. C. S., Ayengar, K. N. N. und Rangaswami, S. (1976) *Indian J. Chem.* **14B**, 131.
185. Krishnan, A. und Rangaswami, S. (1971) *Indian J. Chem.* **9**, 117.
186. Grant, P. K., Johnson, A. W., Juby, P. F. und King, T. J. (1960) *J. Chem. Soc.* 549.
187. Martin, J. D. (1973) *Tetrahedron* **29**, 2553.
188. Kupchan, S. M., Karim, A. und Marcks, C. (1968) *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5923; (1969) *J. Org. Chem.* **34**, 3915.
189. Kupchan, S. M., Court, W. A., Dailey, R. G., Gilmore, C. J. und Bryan, R. F. (1972) *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7194.
190. Kupchan, S. M. (1974) Brit. Pat. 1431336 (Int. Cl. Co7d 5/40; A61K, 27/00) 07 Apr. 1976, Appl. 15,961/73 Ger. Offen. 2316916 (Int. Cl. Co7d, 5/40; A61K, 27/00) 17. Okt. 1974, Appl. P 2316916.6.
191. Gunde, B. G. und Hilditch, T. P. (1938) *J. Chem. Soc.* 1980.
192. (a) Maheshwari, M. L., Jain, T. C., Bates, R. B. und Bhattacharya, S. C. (1963) *Tetrahedron Letters* **19**, 1079; (b) (1963) *Tetrahedron Letters b, ibid.* (1963) **19**, 1519.
193. Barrett, H. C. und Büchi, G. (1967) *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5665.
194. Asselin, A., Mongrain, M. und Deslongchamps, P. (1968) *Can. J. Chem.* **46**, 2817.
195. Kupchan, S. M., Smith, R. M. und Bryan, R. F. (1970) *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6667.
196. Pailer, M., Streicher, W. und Leitich, J. (1971) *Monatsch. Chem.* **102**, 1873.
197. Bryan, F. und Smith, R. M. (1971) *J. Chem. Soc. B* 2159.
198. Sasaki, K. und Hirata, Y. (1972) *J. Chem. Soc. Perkin II* 1268.
199. Sugiura, K., Yamada, K. und Hirata, Y. (1973) *Tetrahedron Letters* 113.
200. Shizuri, Y., Yamada, K. und Hirata, Y. (1973) *Tetrahedron Letters* 741.
201. Shizuri, Y., Wada, H., Sugiura, K., Yamada, K. und Hirata, Y. (1973) *Tetrahedron* **29**, 1773.
202. (a) den Hertog, H. J., Hackmann, J. Th., Nanavati, D. D. und Dev, S. (1973) *Tetrahedron Letters* 845; (b) den Hertog, H. J., Kruk, C., Nanavati, D. D. und Dev, S. (1974) *Tetrahedron Letters* 2219.
203. Wagner, H., Heckel, E. und Sonnenbichler, J. (1974) *Tetrahedron Letters* 213.
204. Thomas, A. F. und Ozainne, M. (1976) *Tetrahedron Letters* 1717.
205. Cais, M., Ginsburg, D. und Mandelbaum, A. (1975) *Tetrahedron* **31**, 2727.
206. Singiura, K., Shizuri, Y., Yamada, K. und Hirata, Y. (1975) *Tetrahedron Letters* 2307.
207. Sugiura, K., Shizuri, Y., Yamada, K. und Hirata, Y. (1975) *Chem. Letters* 471.
208. (a) Budzikiewicz, H. und Römer, A. (1975) *Tetrahedron* **31**, 1761; (b) Römer, A., Thomas, H. und Budzikiewicz, H. (1976) *Z. Naturforsch.* **31**, 607.
209. Wagner, H., Heckel, E. und Sonnenbichler, J. (1975) *Tetrahedron* **31**, 1949.
210. (a) Miller, R. W., Smith, C. R., Weisleder, D. und Kleiman, R. (1974) *Lipids* **9**, 928; (b) Smith, C. R., Miller, R. W., Weisleder, D. und Rohwedder, W. K. (1976) *J. Org. Chem.* **41**, 3264.
211. Szendrei, R. (1976) Narcotics Lab. MNAR/5/76, GE-76-2195.
212. Wagner, H., Brüning, R., Lotter, H. und Jones, A. (1977) *Tetrahedron Letters* 125.
213. (a) Romo de Vivar, A., Guevara, J., Guerrero, C. und Ortega, A. (1972) *Rev. Latinoamer. Quim.* **3**, 1; (b) Rodriguez-Halm, L., Jimenez, M., Diaz, E., Guerrero, C., Ortega, A. und Romo de Vivar, A. (1977) *Tetrahedron* **33**, 657; (c) (1977) *Tetrahedron* **33**, 661.
214. Basu, N. K. und Pabral, P. R. (1946) *J. Am. Pharm. Ass.* **35**, 272.
215. Docbel, K. und Reichstein, T. (1949) *Helv. Chim. Acta* **32**, 592.
216. Acree, F. und Haller, H. L. (1950) *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 1608.
217. Beroza, M. (1950) *Anal. Chem.* **22**, 1507.
218. (a) Beroza, M. (1951) *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 3656; (b) (1952) *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1585; (c) (1953) *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 44; (d) (1953) *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 2136.
219. Pailer, M. und Libiseller, R. (1962) *Mh. Chem.* **93**, 403.
220. Libiseller, R. und Preisinger, A. (1962) *Mh. Chem.* **93**, 417.
221. Pailer, M. und Libiseller, R. (1962) *Mh. Chem.* **93**, 511.
222. Beroza, M. (1963) *J. Org. Chem.* **28**, 3562.
223. Cais, M., Ginsburg, D. und Mandelbaum, A. (1964) IUPAC Symp. Chem. Nat. Prod., Kyoto, Abstracts, p. 96.
224. Clauder, O., Bojthe-Horvath, K. und Hutas, I. (1969) *Herb. Hung.* **8**, 41; *Chem. Abstr.* **72**, 10366n (1970).
225. Shizuri, Y., Yamada, K. und Hirata, Y. (1969) 13th Symp. Chem. Nat. Prod., Sapporo, Symposium Papers, p. 90.
226. Kupchan, S. M., Smith, R. M. und Bryan, R. F. (1970) *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6667.
227. (a) Bishay, D. W. und Kowalewski, Z. (1971) *Herba Polon.* **97**; (b) (1971) *Herba Polon.* 234.
228. (a) Wada, H., Shizuri, Y., Yamada, K. und Hirata, Y. (1971) *Tetrahedron Letters* 2655; (b) (1971) *Tetrahedron Letters* 2659; (c) (1971) *Tetrahedron Letters* 2733; (d) (1971) *Tetrahedron Letters* 3131.
229. Pailer, M., Streicher, W. und Leitich, J. (1971) *Mh. Chem.* **102**, 1873.
230. Klasek, A., Santavy, F., Duffield, A. M. und Reichstein, T. (1971) *Helv. Chim. Acta* **54**, 2144.
231. Bryan, R. F. und Smith, R. M. (1971) *J. Chem. Soc. B* 2159.
232. Budzikiewicz, H., Römer, A. und Taraz, K. (1972) *Z. Naturforsch.* **276**, 800.
233. Klasek, A., Samek, Z. und Santavy, F. (1972) *Tetrahedron Letters* 941.
234. Sasaki, K. und Hirata, Y. (1972) *J. Chem. Soc. Perkin II* 1268.
235. Dubrakowa, L., Dolejs, L. und Tomko, J. (1973) *Coll. Czech. Chem. Commun.* **38**, 2132.
236. Crombie, L., Ham, P. J. und Whiting, D. A. (1973) *Phytochemistry* **12**, 703.
237. Sugiura, K., Yamada, K. und Hirata, Y. (1973) *Tetrahedron Letters* 113.
238. Shizuri, Y., Yamada, K. und Hirata, Y. (1973) *Tetrahedron Letters* 741.
239. Dubrakowa, L., Tomko, J. und Dolejs, L. (1973) *Phytochemistry* **12**, 944.
240. (a) Shizuri, Y., Wada, H., Sugiura, K., Yamada, K. und Hirata, Y. (1973) *Tetrahedron* **29**, 1773; (b) (1973) *Tetrahedron* **29**, 1795.
241. Wagner, H., Heckel, E. und Sonnenbichler, J. (1974) *Tetrahedron Letters* 213.
242. Luftmann, H. und Spiteller, G. (1974) *Tetrahedron Letters* **30**, 2577.
243. Wagner, H., Heckel, E. und Sonnenbichler, J. (1975) *Tetrahedron* **31**, 1949.

244. Cais, M., Ginsburg, D., Mandelbaum, A. und Smith, R. M. (1975) *Tetrahedron* **31**, 2727.
245. Sugiura, K., Yamada, K. und Hirata, Y. (1975) *Chem. Letters* 579.
246. Baxter, R., Crombie, L., Simmonds, D. J. und Whiting, D. A. (1976) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 463.
247. Baxter, R., Crombie, L., Simmonds, D. J. und Whiting, D. A. (1976) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 465.
248. (a) Szendrei, K. (1976) U.N. Narcotics Laboratory, MNAR/5/76 GE. 76-2195; (b) (1977) MNAR/2/1977, GE. 77-1371; (c) (1977) MNAR/7/1977, GE. 77-4507.
249. Kupchan, S. M. und Smith, R. M. (1977) *J. Org. Chem.* **42**, 115.
250. Wagner, H., Brüning, R., Lotter, H. und Jones, A. (1977) *Tetrahedron Letters* 125.
251. Wagner, H. und Brüning, R., unveröffentlicht.
252. Yamada, K., Sugiura, K., Shizuri, Y., Wada, H. und Hirata, Y. (1977) *Tetrahedron* **33**, 1725.
253. Freise, F. W. (1935) *Pharm. Zentralhalle* **76**, 704.
254. (a) Pereira, V. M. (1962) *Rev. Brasil. Quim.* **54**, 416; (b) Pereira, A. und Godinko, L. S. (1963) *Rev. Port. Farm.* **13**, 1.
255. (a) Bernardi, H. H. und Wasicky, M. (1963) *Tribuna Farm.* **31**, 38; (b) Bernardi, H. H. und Wasicky, M. (1960) *Ref. Sci. Pharm.* **28**, 121.
256. Ulubelen, A. und Cole, J. (1965) *J. Pharm. Sci.* **54**, 1763.
257. Bohinc, P., Primosic, J., Hidajat, S. und Ribic, L. (1976) *Acta Pharm. Jugoslav.* **26**, 247.
258. Flückiger, F. A. und Gerock, J. E. (1887) *Pharm. J.* **18**, 221.
259. Beitter, A. (1901) *Arch. Pharm.* **239**, 17.
260. Stockman, R. (1912) *J. Pharm. Exp. Therap.* 251.
261. Wolfes, O. (1930) *Arch. Pharm.* **268**, 81.
262. Paris, M. R. und Moyse, H. (1957) *Ann. Pharm. Franc.* **15**, 89.
263. Winterfeld, K. und Bernsmann, G. (1960) *Arch. Pharm.* **293**, 991.
264. Shadan, P. und Shellard, E. J. (1962) *J. Pharm. Pharmacol.* **14**, 110.
265. Alles, G. A., Fairchild, M. D. und Jensen, M. (1961) *J. Med. Pharm. Chem.* **3**, 323.
266. Ristic, S. und Thomas, A. (1962) *Arch. Pharm.* **295**, 524.
267. Literaturstellen in Acacic, B. (1963) *Farm. Glasnac* **19**, 105.
268. Friebel, H. und Brilla, R. (1963) *Naturwissenschaften* **50**, 354.
269. El-Kiey, M. A., Karawya, M. S. und Ghourab, M. G. (1968) *J. Pharm. Sci. U.A.R.* **9**, 127, 147, 159.
270. Qedian, S. (1972) *Literaturhinweise Plant. Med.* **21**, 113.
271. Halbach, H. (1972) *Bull. Wld. Hlth. Org.* **47**, 21.
272. Rücker, G., Kröger, H., Schikarski, M. und Qedian, S. (1973) *Plant Med.* **24**, 61.
273. Getahun, A. und Kirkorian, A. D. (1973) *Econ. Botany* **27**, 353, 378.
274. (1975) Bericht der 26. Sitzung der Suchtstoffkommission, *Deut. Apoth. Z.* **115**, 804.
275. Szendrei, K. (1975) UN-Narcotics Lab. -NAR/11/75, GE. 75.12624.
276. Al-Muhtadi und Farid, G. (1975) *Bull. Fac. Sci., Riyadh Univ.* **7**, 113.
277. Szendrei, K. (1977) UN-Narcotics Lab. MNAR/7/1977, GE. 77-4507.
278. Johns, S. R., Lambertson, J. A. und Tiveeddale, H. J. (1969) *Australian J. Chem.* **22**, 1313.
279. Bishay, D. W. und Kowalewski, Z. (1971) *Herba Polon.* **17**, 97.
280. (a) Bishay, D. W., Kowalewski, Z. und Phillipson, J. D. (1971) *J. Pharmacol.* **23**, suppl., 233 S; (b) Bishay, D. W., Kowalewski, Z. und Phillipson, J. D. (1973) *Phytochemistry* **12**, 693.
281. Robinson, R. und Teuber, H. J. (1954) *Chem. Ind. (Lond.)* 783.
282. Culvenor, C. C. J., Johns, S. R., Lambertson, J. A. und Smith, L. W. (1970) *Australian J. Chem.* **23**, 1279.
283. Bull, L. B., Culvenor, C. C. J. und Dick, A. T. (1968) *The Pyrrolizidine Alkaloids* p. 234. Elsevier-North-Holland, Amsterdam.
284. (a) Tschesche, R., Welters, R. und Fehlhaber, H.-W. (1967) *Chem. Ber.* **100**, 323; (b) Tschesche, R., Rheingans, J., Fehlhaber, H.-W. und Legler, G. (1967) *Chem. Ber.* **100**, 3924; (c) Tschesche, R., Last, H. und Fehlhaber, H.-W. (1967) *Chem. Ber.* **100**, 3937.
285. (a) Tschesche, R. und Last, H. (1968) *Tetrahedron Letters* 2993; (b) Tschesche, R. und Reutel, I. (1968) *Tetrahedron Letters* 3817.
286. Bishay, D. W., Kowalewski, Z. und Phillipson, J. D. (1972) *J. Pharm. Pharmacol.* **24**, suppl. 169P.
287. Smith, T. A. (1970) *Phytochemistry* **9**, 1479.
288. Manske, R. H. F. (1968) *The Alkaloids* Vol. 10, p. 576. Academic Press, New York.
289. Badawi, M. M., Bernauer, K., van den Broek, P., Gröger, D., Guggisberg, A., Johne, S., Kompis, I., Schneider, F., Veith, H. J., Hesse, M. und Schmid, H. (1973) *Pure Appl. Chem.* **33**, 81.
290. (a) Raymond-Hamet, Colas, R. (1933) *Compt. Rend. Soc. Biol.* **114**, 914; (b) (1935) *Arch. Int. Pharmacodyn.* **49**, 425; (c) (1935) *Bull. Acad. Med. Paris* **114**, 139; (d) (1937) *Compt. Rend.* **204**, 1884.
291. (a) Perrot, E., Millat, C. und Colas, R. (1937) *Bull. Acad. Med. Paris* **117**, 325; (b) Perrot, E., Millat, C. und Colas, R. (1937) *Bull. Sci. Pharmacol.* **44**, 325.
292. Leboeuf, M., Cave, A. und Paris, R. R. (1971) *Plantes Med. Phytother.* **5**, 126.
293. Engler, G., Klinga, K., Raymond-Hamet, Schlittler, E. und Vetter, W. (1973) *Helv. Chim. Acta* **56**, 474.
294. Schlittler, E., Spitaler, U. und Weber, N. (1973) *Helv. Chim. Acta* **56**, 1097.
295. Husson, H. P. (1973) *Compt. Rend.* **276**, 1039.
296. Hoquemiller, R., Leboeuf, M., Bhupesh, C. D., Husson, H. P., Potier, P. und Cave, A. (1974) *Compt. Rend.* **278**, 525.
297. Kupchan, S. M., Hintz, H. P. J., Smith, R. M., Karim, A., Cass, M. W., Court, W. A. und Yatagai, M. (1974) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 329.
298. Hoquemiller, R., Cave, A. und Husson, H.-P. (1977) *Tetrahedron* **33**, 645, 652.
299. Wagner, H. und Burghart, J. (1977) *Planta Med.* **32A**, 9.
300. Kupchan, S. M., Komoda, Y., Court, W. A., Thomas, G. J., Smith, R. M., Karim, A., Gilmore, C. J., Haltiwanger, R. C. und Bryan, R. F. (1972) *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 1354.
301. Bryan, R. F., Gilmore, C. J. und Haltiwanger, R. C. (1973) *J. Chem. Soc. Perkin II* 897.
302. Kupchan, S. M., Komoda, Y., Thomas, G. J. und Hintz, H. P. J. (1972) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1065.
303. Kupchan, S. M. (1974) Offenlegungsschrift des Dt. Patentamtes 2241 418 int. Code in *Chem. Abstr.* **81**, 149094t. U.S. Patent 3 896 111 (1975) Int. Cl. Co7d 99/02.
304. Wani, M. C., Taylor, H. L. und Wall, M. E. (1973) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 390.
305. Kupchan, S. M., Komoda, Y., Branftman, A. R., Dailey, R. G. und Zimmerly, V. A. (1974) *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3706.
306. Kupchan, S. M., Branftman, A. R., Sneden, A. T., Verma, A. K., Dailey, R. G. Jr., Komoda, Y. und Nagao, Y. (1975) *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 5294.
307. Komoda, Y. (1974) *Kagaku No. Ryoiki* (*J. Japan. Chem.*) **28**, 887.
308. Sasaki, K., Rinehart, K. L., Slomps, G., Groat, M. F. und Olson, E. C. (1970) *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 7591.
309. Meyers, A. I. und Shaw, C. C. (1974) *Tetrahedron Letters* 717.
310. Meyers, A. I., Shaw, C. C., Home, D., Trefonas, L. M. und Majeste, R. J. (1975) *Tetrahedron Letters* 1745.
311. (a) Brinkmeyer, R. S. (1975) *Dissert. Abstr. Int. B* **36**, (4), 1704-B; (b) Meyers, A. I. und Brinkmeyer, R. S. (1975) *Tetrahedron Letters* 1749.
312. Corey, E. J. und Bock, M. G. (1975) *Tetrahedron Letters* 2643.

313. Elliott, W. J. und Fried, J. (1976) *J. Org. Chem.* **41**, 2469.
 314. Kupchan, S. M. (1973) *Intra Sci. Chem. Rep.* **8**, 57.
 315. Mertens, M. P., Hanna, P. E. und Ramsey, A. K. (1970) *J. Med. Chem.* **13**, 125.
 316. Fairlie, J. C., Mc Grindle, R. und Muray, R. D. H. (1969) *J. Chem. Soc. C* 2115.
 317. Kane, J. M. und Meyers, A. I. (1977) *Tetrahedron Letters* 771.
 318. Foy, J. E. und Ganem, B. (1977) *Tetrahedron Letters* 775.
 319. Corey, E. J., Wetter, H. F., Kozikowski, A. P. und Rama Rao, A. V. (1977) *Tetrahedron Letters* 777.
 320. N.C.I. (1977) persönl. Mitteilung.
 321. Leete, E. (1958) *Chem. Ind. (Lond.)* 1088.
 322. Schradie, J. (1967) *Dissert. Abstr. B* **28**, 126.
 323. Monin, J. (1967) *Compt. Rend.* **265**, 329.
 324. Parker, W., Roberts, J. S. und Ramage, R. (1967) *Quart. Rev.* **21**, 331.
 325. Gross, D. (1970) *Naturstoffe mit Pyridinstruktur und ihre Biosynthese in Fortschritte Chem. Org. Naturst.* (Zechmeister, ed.) Vol. XXVIII L, S.109. Springer-Verlag, Wien.
 326. MacSweeney, D. F., Ramage, R. und Sattar, A. (1970) *Tetrahedron Letters* 557.
 327. Lee, H. J. und Waller, G. R. (1972) *Phytochemistry* **11**, 2233.
 328. Rücker, G. (1973) *Angew. Chem.* **85**, 895.
 329. Elze, H., Pilgrim, H. und Teuscher, E. (1974) *Pharmazie* **29**, 727.
 330. Creasy, L. L. (1974) *Phytochemistry* **13**, 1391.
 331. Tanabe, M. (1975) in *Biosynthesis* Vol. 3, p. 247. Specialists Periodical Report, The Chemical Society, London.
 332. Giering, W. und Bungert-Hanssig, I. (1975) *Deut. Apoth. Ztg.* **115**, 816.
 333. Henricks, S. B. (1946) *Rubber, Chem. Technol.* **19**, 501.
 334. Hutchinson, J. (1959) *The Families of Flowering Plants* Vol. 1, Clarendon Press, Oxford.
 335. Takhtajan, A. (1959) *Die Evolution der Anospermen*. VEB G. Fischer, Jena.
 336. Cronquist, A. (1968) *The Evolution and Classification of Flowering Plants*. Thomas, Nelson, London.
 337. (a) Ishikura, N. (1971) *Phytochemistry* **10**, 2513; (b) (1975) *Phytochemistry* **14**, 743.
 338. Ritter, F. J., von Oosten, A. M. und Persoons, C. J. (1973) *Proc. VII. Int. Congr. IUSSI*, London, p. 330.
 339. Gibbs, R. D. (1974) *Chemotaxonomy of Flowering Plants* Vol. II, p. 1209. McGill-Queen's University Press, Montreal.
 340. Angarskaya, M. A. und Berpuk, P. G. (1968) *Farm. Zh. (Kiew)* **23**, 68.
 341. Hofmann, H., Opitz, K. und Schnelle, H. J. (1955) *Arzneimittelforschung* **5**, 367.
 342. Qedian, S. und Ritzerfeld, W. (1972) *Münch. Med. Wschr.* **114**, 1290.
 343. Cheo, M. C. (1937) *Ágric. Quart. Nat. Univ. Chenkiang* **1**, 3.
 344. Swingle, W. T. (1941) *Science* **93**, 60.
 345. Fenell, A. J. (1965) *Insecticides* in: *Die Rohstoffe des Pflanzenreichs* (Wiesner, A. V. ed.) S.42. Verlag-Chemie, Weinheim.
 346. Sneth, U. K., Vaz, A., Deliwaler, C. V. und Bellare, R. A. (1963) *Arch. Int. Pharmacodyn.* **144**, 34.
 347. Wagner, H. und Heckel, E. (1974) unveröffentlicht.
 348. Wagner, H. und Brüning, R. (1976) International Congress for Research on Medicinal Plants, München, Abstracts.
 349. Flemming, K., Flemming, Chr. und Graak, B. (1967) *Strahlentherapie* **133**, 280.
 350. Sondak, V. A., Gracher, E. P., Gladyshev, B. N. und Sushlikov, V. I. (1963) *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **146**, 925.
 351. Horii, S., Noguchi, T., Matsui, V., Watanabe, Y. und Boto, M. (1960) *Shoyakukaku Zashi* **14**, 91.
 352. Schwenk, E. (1962) *Arzneimittelforsch.* **12**, 1143.
 353. Angeletti, P. U. und Marini-Bettolo, G. B. (1974) *Farmaco Ed. Sc.* **29**, 569.
 354. Kupchan, S. M. (1974) *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **33**, 2288.
 355. Remillard, S., Rebhun, L. I., Howie, G. A. und Kupchan, S. M. (1975) *Science* **189**, 1002.
 356. O'Connor, T. E., Aldrich, C., Hadidi, A., Lomax, N., Okano, P., Sethi, S. und Wood, H. B. (1975) Proc. 66th Ann. Meeting Amer. Assoc. Cancer Res., p. 29.
 357. Mandelbaum-Shavit, F., Wolpert-De Filippes, M. K. und Johns, D. G. (1976) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **72**, 47.
 358. Sieber, S. M., Wolpert, M. K., Adamson, R. H., Cysyk, R. L., Bono, V. H. und Johns, D. G. (1976) *Comparative Leukemia Research 1975*, Bibl. Haemat., No. 43, p. 495. (Clemmensen, J. und Yohn, D. S., eds). Karger, Basel.
 359. Cordell, G. A. und Farnsworth, N. R. (1977) *Lloydia* **40**, 1.
 360. Brüning, R. und Wagner, H. J. *Med. Plant Res.* in Vorbereitung.
 361. Irvine, F. R. (1961) *Woody Plants of Ghana*, S. 453. Oxford University Press, London.
 362a. Paris, R. und Nothis, A., *Plantes Med. Phytother.* **3**, 274 (1969). (b) *ibid.* (1970) **4**, 63.
 363. Debray, M., Jacquemin, H. und Razafindramba, R. (1971) *Travaux et Documents de l'O.R.S.T.O.M.* No. 8.
 364. Bouquet, A. und Debray, M. (1974) *Travaux et Documents de l'O.R.S.T.O.M.* No. 32.
 365. Kerharo, J. *La Pharmacopee Senegalaise Traditionnelle* (1974) S. 331. Ed. Vigot Freres, Paris.
 366. Dhar, M. L., Dhawan, B. N., Prasad, C. R., Rastogi, R. P., Singh, K. K. und Tandon, J. S. (1974) *Indian J. Exp. Biol.* **12**, 512.
 367. Bhakuni, D. S., Bittner, M., Marticorena, C., Silva, M., Weldt, E., Hoeneisen, M. und Hartwell, J. L. (1976) *Lloydia* **39**, 225.
 368. Galvialo, A. (1914) *Petrograd. Pharm. J.* 515; (1915) *J. Pharm. Chim.* **11**, 79; (1915) *Pharm. J.* **94**, 281.
 369. Anjaneyulu, B. (1965) *Indian J. Chem.* **3**, 237.
 370. Sainsbury, N. und Webb, B. (1972) *Phytochemistry* **11**, 3541.
 371. Kulshreshtha, D. K. (1977) *Phytochemistry* **16**, 1783.
 372. Matsumoto, T. (1977) *Chem. Lett.* **335**, 32091.
 373. Smith, R. M. (1977) *The Celastraceae Alkaloids* in: *The Alkaloids* (Manske, R. H. F., ed.) Vol. XVI, s. 215. Academic Press, New York.
 374. Karawya, M. S., Elkley, M. A. und Ghowrab, M. G. (1968) *J. Pharm. Sci. U.A.R.* **9**, 147, 159.
 375. Heacock, R. A. und Forrest, J. E. (1974) *Can. J. Pharm. Sci.* **9**, 64.
 376. Kupchan, S. M., Hintz, H. P. J., Smith, R. M., Karim, A., Cass, M. W., Court, W. A. und Yatagai, M. (1977) *J. Org. Chem.* **42**, 3600.
 377. Burghart, J. und Wagner, H. (1978) *Tetrahedron Letters* 781.
 378. Kupchan, S. M., Komoda, Y., Bransman, A. R., Sneden, A. T., Court, W. A., Thomas, G. J., Hintz, H. P. J., Smith, R. M., Karim, A., Howie, G. A., Verma, A. K., Nagao, Y., Dailey, R. G. Jr., Zimmerly, V. A. und Sumner, Jr. W. C. (1977) *J. Org. Chem.* **42**, 2349.
 379. Götschi, E., Schneider, F., Wagner, H. und Bernauer, K. (1977) *Helv. Chim. Acta* **60**, 1416.
 380. Boujouklian, R. und Ganem, B. (1977) *Tetrahedron Lett.* 2835.
 381. Edwards, O. und Ho, P.-T. (1977) *Can. J. Chem.* **55**, 371.
 382. Samson, M., De Clercq, P., De Wilde, H. und Vandewalle, (1977) *Tetrahedron Letters* 3195.
 383. Seigler, D. S. *Plant Systematics and Alkaloids*, in *The Alkaloids* (Manske, R. J. F., ed.) Vol. XVI, 50. Academic Press, New York.
 384. Beroza, M. und Bottger, G. T. (1954) *J. Econ. Entomology* **47**, 188.
 385. Gonzales, A. G., Darias, V., Boada, J. und Alonso, G. (1977) *Planta Med.* **32**, 282.
 386. Thake, D. C., Naylor, M. W. und Denlinger, R. H. (1975) US Dept. Comm. Nat. Tech. Service PB 244566/AS.
 387. Mugera, G. M. und Ward, J. M. (1977) *Cancer Treatment Rep.* **61**, 1333.
 388. Bandyukova, V. A. und Sergeeva, N. V. (1977) *Rastit. Resur.* **13**, 560.
 389. Crombie, L., Crombie, W. M. L., Whiting, D. A., Braenden, O. J. und Szendrei, K. (1978) *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 107.
 390. Lotter, H., Brüning, R. und Wagner, H. (1978) *Tetrahedron Letters* (in press).