

Synthesen, spektroskopische Untersuchungen und Prüfung auf antibakterielle Wirksamkeit von einigen Pfeffer-Alkaloiden. Olefinierungsreaktionen mit Phosphorylacetamiden

Siegfried Linke*, Jürgen Kurz und Hans-J. Zeiler

Bayer AG,
Postfach 101709, D-5600 Wuppertal-Elberfeld

Eingegangen am 29. Dezember 1981

4,5-Dihydrowisanin (4) und 4,5-Dihydrookolasin (3) sowie 2-Methoxy-4,5-methylendioxyzimtsäure-piperidid (5) sind drei aus *Piper guineense* bzw. *Piper peepuloides* isolierte Alkaloide. Sie wurden durch Horner-Wittig-Reaktion von 3-(2-Methoxy-4,5-methylendioxyphenyl)propionaldehyd (11) bzw. 2-Methoxy-4,5-methylendioxybenzaldehyd (8) mit 1-(Diethoxyphosphorylacetyl)piperidin (7) bzw. -pyrrolidin (6) hergestellt. Die Horner-Wittig-Reaktion ergab Verbindungen mit *E*-Konfiguration. Die Amide sind nicht oder nur schwach antibakteriell wirksam.

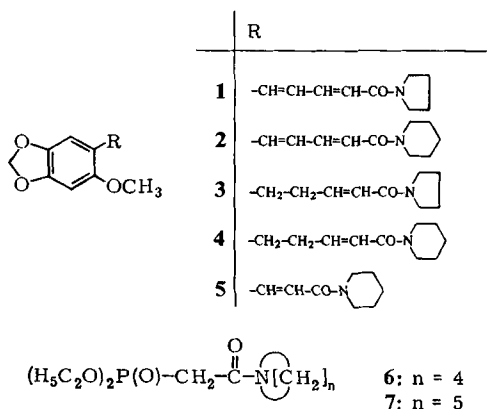
Synthesis, Spectroscopic Examination, and Testing for Antibacterial Activity of Some Pepper Alkaloids. Olefination Reactions with Phosphorylacetamides

4,5-Dihydrowisanine (4) and 4,5-dihydrookolasine (3) as well as 1-(2-methoxy-4,5-methylenedioxybenzoyl)piperidine (5) are three alkaloids which have been isolated from *Piper guineense* and *Piper peepuloides*, respectively. They have been synthesized by Horner-Wittig reaction of 3-(2-methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)propionaldehyde (11) and 2-methoxy-4,5-methylenedioxybenzaldehyde (8) with 1-(diethoxyphosphorylacetyl)piperidine (6) and -pyrrolidine (7), respectively. The Horner-Wittig reaction gave products having *E*-configuration. The amides are not or only slightly active against bacteria.

Alkaloide mit dem 2-Methoxy-4,5-methylendioxyphenyl-Rest sind aus *Piper guineense* und *Piper peepuloides* isoliert worden¹⁻⁷⁾. Rohextrakte dieser Pfeffer-Inhaltsstoffe zeigen biologische Wirkungen^{1,4)}. Zur Prüfung auf antibakterielle Aktivitäten hatten wir Okolasin (1) und Wisanin (2) synthetisiert⁸⁾. Wir berichten jetzt über Synthese, spektroskopische Untersuchungen und Prüfung auf antibakterielle Wirksamkeit der aus *Piper guineense* isolierten Alkaloide 4,5-Dihydrookolasin (3) und 4,5-Dihydrowisanin (4) sowie des aus *Piper peepuloides* isolierten 2-Methoxy-4,5-methylendioxyzimtsäure-piperidids⁷⁾ (5) und einige seiner Derivate.

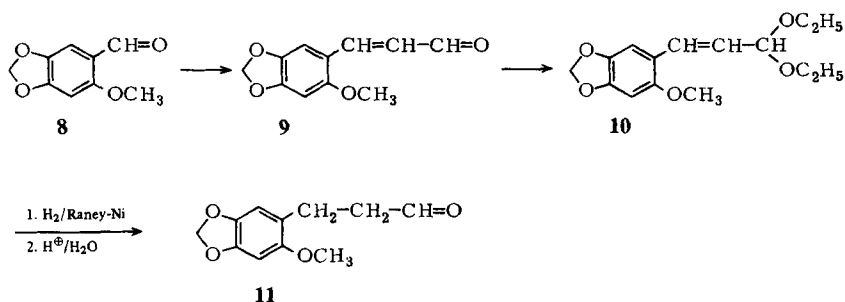
Zur Synthese der 2,3-ungesättigten Amide 3–5 benutzten wir die Horner-Wittig-Reaktion, die bisher zur Herstellung von Amidinen nur selten verwendet wurde⁹⁻¹³⁾. Die benötigten Diethoxyphosphorylacetamide 6 und 7 konnten ausgehend von Chloracetylchlorid durch Umsetzen mit Pyrrolidin bzw. Piperidin und nachfolgende Arbusov-Reaktion mit Triethylphosphit erhalten werden.

Der zur Herstellung von 1 und 2 verwendete⁸⁾ 2-Methoxy-4,5-methylendioxybenzaldehyd¹⁴⁾ (8) diente auch als Ausgangsverbindung zur Herstellung des 3-(2-Methoxy-



4,5-methylenedioxyphenyl)propionaldehyds (**11**) (Schema 1): Das nach Literaturangaben¹⁵⁾ aus **8** synthetisierte 3-(2-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)acrolein (**9**) wurde mit Orthoameisensäure-triethylester zu **10** acetalisiert und nach katalytischer Hydrierung zu **11** hydrolysiert.

Schema 1



Die Horner-Wittig-Reaktion (Zugabe einer methanolischen Natriummethylat-Lösung zu einer Tetrahydrofuran-Lösung äquimolarer Mengen Aldehyd **11** und Phosphoryl-amid **6** bzw. **7**) führte zu den Amiden **3** und **4** in Ausbeuten um 60%.

Analoge Umsetzungen des Aldehyds **8** mit **6** und **7** ergaben die entsprechenden Amide **14** und **5** in Ausbeuten von über 90%.

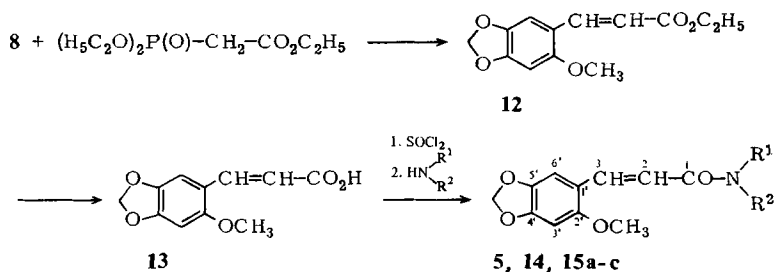
Die Struktur der erhaltenen 2,3-ungesättigten Amide folgt aus den nachfolgend beschriebenen spektroskopischen Untersuchungen und aus den erhaltenen Elementaranalysen.

Aufgrund des Vergleiches der spektroskopischen Daten und der Schmelzpunkte^{2,5,6)} kommen den Umsetzungsprodukten von **11** mit **6** und **7** die Strukturen des Dihydrokokolasins (**3**) bzw. des Dihydrowisanins (**4**) zu. Die Eigenschaften des aus **8** mit **7** erhaltenen Piperidids stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Eigenschaften des aus *Piper pepuloides* isolierten Amids **5** überein¹⁶⁾.

Für biologische Untersuchungen wurde noch eine Reihe anderer 2-Methoxy-4,5-methylenedioxyzimtsäureamide nach dem in Schema 2 angegebenen Weg hergestellt.

Dieser Weg erlaubt die Synthese der verschiedenen Amide **5**, **14** und **15a–c** von einem zentralen Ausgangsprodukt, der Zimtsäure **13**.

Schema 2



	R ¹	R ²
5	-[CH ₂] ₅ -	
14	-[CH ₂] ₄ -	
15a	H	H
b	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
c	H	C ₆ H ₅

Alle Amide bilden gelblichweiße bis gelbe Kristalle. Die mit Pyrrolidin bzw. Piperidin erhaltenen Amide waren mit den Produkten identisch, die durch Horner-Wittig-Reaktion aus **8** mit **6** bzw. **7** erhalten worden waren.

Von den Amidinen **3**, **4**, **5**, **14** und **15a–c** sowie der Säure **13** und dem Ester **12** wurden die ¹H-NMR-, UV- und IR-Spektren gemessen (siehe Experimenteller Teil).

In den ¹H-NMR-Spektren (100 und 250 MHz) betragen die vicinalen Kopplungskonstanten von 2-H und 3-H 15–16 Hz und bestätigen damit die *E*-Konfiguration für die C-2/C-3-Doppelbindung der reinen Verbindungen.

Die Spektren der rohen Reaktionsprodukte gaben keinen Hinweis auf das Vorliegen der *Z*-Isomeren. Die Horner-Wittig-Reaktion scheint mit Phosphorylacetamiden weitgehend stereospezifisch zu verlaufen¹⁹⁾.

Biologische Untersuchungen und Ergebnisse

Wegen der berichteten antibakteriellen Wirkung der Pfeffer-Rohextrakte^{1,4)} wurden die Amide **3**, **4**, **5**, **14** und **15a–c** sowie die Vorstufen **12** und **13** *in vitro* im Agarverdünnungstest (DST-Medium) auf Hemmwirkung gegen grampositive (Streptokokken, Staphylokokken) und gramnegative Bakterien (*E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*) geprüft.

Lediglich **4** zeigte bei dem Stamm *Streptococcus pyogenes* (Wacker) eine deutliche Wachstumsinhibition bei 128 µg/ml. Antibakterielle Wirkung bei Staphylokokken und gramnegativen Bakterien wurde nicht beobachtet.

Da bei gramnegativen Bakterienstämmen die äußere Membran der Bakterienhülle als Permeationsbarriere für eine Reihe von Hemmstoffen fungieren kann, wurde die Emp-

findlichkeit zellwandloser Bakterien (z. B. L-Formen, Mykoplasmen) untersucht. Dabei zeigte sich, daß die Präparate **3** und **4** in Konzentrationen von 128 µg/ml das Wachstum der L-Form von *Proteus mirabilis* (D 52) hemmen, während der entsprechende Wildstamm nicht beeinflusst wird. Die minimalen Hemmkonzentrationen für *Mycoplasma gallisepticum* und *Mycoplasma bovirhinis* liegen im Bereich von 128 – 256 µg/ml.

Aus den vorliegenden Ergebnissen kann man schließen, daß Dihydrookolasin (**3**) und Dihydrowisanin (**4**) ein enges – ähnlich wie beim Wisanin auf Streptokokken begrenztes – antibakterielles Spektrum aufweisen.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte (Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Tottoli, Fa. Büchi, Flawil/Schweiz) sind unkorrigiert. – Die Spektren wurden mit folgenden Gerätetypen aufgenommen: IR: Perkin-Elmer Modell 281. – UV: Perkin-Elmer Modell 554. – ¹H-NMR: Varian HA 100 (100 MHz); Bruker WM 250 (250 MHz).

1-(Diethoxyphosphorylacetyl)pyrrolidin (**6**): Bei 110 °C tropfte man innerhalb von 30 min 138 g (0.94 mol) 1-(Chloracetyl)pyrrolidin²⁰ zu 186.5 (1.12 mol) Triethylphosphit. Nach weiteren 2 h bei 110 °C Innentemp. war die Gasentwicklung beendet. Danach wurde destilliert. Ausb. 176.7 g (75%), Sdp. 138 – 140 °C/0.5 mbar, $n_D^{20} = 1.4785$.

$C_{10}H_{20}NO_4P$ (249.3) Ber. C 48.19 H 8.09 N 5.62 O 25.68 P 12.43
Gef. C 47.9 H 8.2 N 5.6 O 25.9 P 12.2

Analog wurde *1-(Diethoxyphosphorylacetyl)piperidin* (**7**) aus 1-(Chloracetyl)piperidin²¹) und Triethylphosphit hergestellt. Ausb. 62%, Sdp. 148 – 150 °C/0.7 mbar.

$C_{11}H_{22}NO_4P$ (263.3) Ber. C 50.18 H 8.42 N 5.32 O 23.41 P 11.76
Gef. C 49.8 H 8.2 N 5.4 O 24.0 P 11.8

3-(2-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)propionaldehyd-diethylacetal: 80.0 g (0.39 mol) 3-(2-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)acrolein¹⁵) (**9**) wurden mit 74 g (0.5 mol) Orthoameisensäure-triethylester, 15 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 23 g (0.5 mol) wasserfreiem Ethanol 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. nahm man in 300 ml absol. Ether auf, wusch die Etherlösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral und trocknete mit Na₂SO₄. Nach Abdestillieren des Ethers erhielt man 89.4 g (82%) rohes **10**.

77.4 g (0.28 mol) rohes **10** wurden in 600 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 105 °C und 70 bar unter Zugabe von 8 g Raney-Nickel reduziert. Nach Abtrennen des Katalysators wurde destilliert. Ausb. 48.9 g (62%), Sdp. 123 – 126 °C/0.2 mbar, $n_D^{20} = 1.5105$. – IR (CHCl₃): 2976, 1630, 1503, 1485, 1191, 1156, 1040 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.20 (t, 6H; CH₃), 1.82 (m, 2H; CH₂), 2.54 (m, 2H; CH₂–Aryl), 3.5 (m, 4H; OCH₂), 3.65 (s, 3H; OCH₃), 4.4 (t, 1H; –CH<), 5.78 (s, 2H; OCH₂O), 6.40 (s, 1H; Ar-H), 6.54 (s, 1H; Ar-H).

$C_{15}H_{22}O_5$ (282.3) Ber. C 63.81 H 7.85 Gef. C 63.7 H 7.7

3-(2-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)propionaldehyd (**11**): 48.5 g (0.17 mol) 3-(2-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)propionaldehyd-diethylacetal wurden in einer Mischung aus 100 ml Ethanol, 100 ml Wasser und 20 ml konz. Salzsäure unter Rühren 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen etherte man aus, wusch die Etherlösung mit Wasser, trocknete (Na₂SO₄) und destillierte. Ausb. 31 g, (79%), Sdp. 132 – 140 °C/0.4 mbar.

Liebigs Ann. Chem. 1982

Aufgrund gaschromatographischer Untersuchungen hat das Produkt eine Reinheit von 70%. Es enthält noch ca. 25% Acetal. Es wurde als Rohprodukt weiter umgesetzt.

4,5-Dihydrowisanin (4): 10.0 g 70proz. **11** (0.033 mol) und 13.2 g (0.05 mol) **7** wurden in 100 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst. Unter Stickstoff tropfte man unter Eiskühlung und Rühren zu dieser Lösung eine Lösung von 2.7 g Natriummethylat in 50 ml absol. Methanol. Nach ca. 12stdg. Erwärmen auf Raumtemp. entfernte man die Lösungsmittel i. Vak. Zum Rückstand wurden 150 ml Wasser gegeben. Nach Ausethern, Waschen der Etherlösung mit 100 ml Wasser, Trocknen (Na_2SO_4) und Entfernen des Ethers wurden 12.3 g (64%) gelbe Kristalle erhalten, die aus Diisopropylether umkristallisiert wurden. Schmp. 98–100°C (Lit. ^{2,5}) 99–100°C).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (317.4) Ber. C 68.12 H 7.30 N 4.41 O 20.16
Gef. C 67.9 H 7.2 N 4.4 O 20.1

Analog wurde **4,5-Dihydrookolasin (3)** hergestellt. Ausb. 63%, Schmp. 82–85°C (aus Diisopropylether) (Lit. ⁶) 82–84°C).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (303.4) Ber. C 67.31 H 6.98 N 4.62 O 21.10
Gef. C 67.5 H 6.9 N 4.5 O 21.3

2-Methoxy-4,5-methylendioxyzimtsäure-piperidid (5): Äquimolare Mengen Aldehyd **8** und Phosphorylamid **7** wurden analog umgesetzt. Ausb. 82%, Schmp. 120–122°C (aus Ligroin/Aceton) (Lit. ⁷) 98–99°C).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (289.3) Ber. C 66.42 H 6.62 N 4.84 O 22.12
Gef. C 66.2 H 6.8 N 5.0 O 22.4

Tab. 1. Chemische Verschiebungen (δ -Werte) und Signalmultiplizitäten^{a)} der Amide **3**, **4**, **5**, **14** und **15a**^{b)}, **15b**^{c)} und **15c**^{d)} sowie des Esters **12**^{e)} und der Säure **13** (in CDCl_3 , TMS als innerer Standard)

Nr.	2-H	3-H	4-H	5-H	1'-H	6'-H	OCH ₂ O OCH ₃	N(CH ₂ -) ₂	-[CH ₂] _{2,3} -	
3	6.09 d	6.94 d,t	2.43 d,t	2.69 t	6.51 s	6.63 s	5.88 s	3.76 s	3.50 m	1.90 m
4	6.21 d	6.82 d,t	2.42 d,t	2.69 t	6.50 s	6.62 s	5.87 s	3.75 s	3.50 m (breit)	1.60 m (breit)
5	6.78 d	7.90 d	—	—	6.52 s	6.98 s	5.94 s	3.80 s	3.63 m (breit)	1.63 m (breit)
14	6.60 d	7.93 d	—	—	6.52 s	6.98 s	5.94 s	3.80 s	3.60 m	1.95 m
15a	6.40 d	7.65 d	—	—	6.68 s	6.98 s	5.92 s	3.76 s	—	—
15b	6.92 d	7.90 d	—	—	6.72 s	7.32 s	5.96 s	3.78 s	—	—
15c	6.63 d	7.80 d	—	—	6.70 s	7.00 s	5.95 s	3.78 s	—	—
12	6.21 d	7.92 d	—	—	6.44 s	6.92 s	5.87 s	3.74 s	—	—
13	6.24 d	7.85 d	—	—	6.70 s	7.12 s	5.98 s	3.82 s	—	—

^{a)} s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multipl. — ^{b-c)} Weitere Banden bei: ^{b)} 7.25 (m, breit, 2H); ^{c)} 1.13 (m, breit, 6H), 3.45 (m, breit 4H); ^{d)} 6.95, 7.26, 7.7 (m, 5H), 9.92 (m, 1H); ^{e)} 1.28 (t, 3H), 4.20 (Quartett, 2H).

Tab. 2. Absolutwerte [Hz] der durch Auswertung nach erster Ordnung erhaltenen Kopplungskonstanten $J_{2,3}$ des 2-H/3-H-Spinsystems der 2,3-ungesättigten Verbindungen

Nr.	3	4	5	14	15a	15b	15c	12	13
$ J_{2,3} $	15.3	15.3	15.7	15.4	15.8	15.2	15.6	15.8	15.0

Tab. 3. λ - und lg- ϵ -Werte der UV-Absorptionsmaxima (in Methanol) der Amide 3, 4, 5, 14 und 15a–c

Nr.	$\lambda_{\max}$ [nm]	lg ϵ
3	300, 236 (Schulter)	3.78, 4.10
4	300, 235 (Schulter)	3.78, 4.09
5	349, 283, 236	4.23, 4.13, 4.13
14	351, 285, 238	4.24, 4.13, 4.13
15a	347, 284, 229 (Schulter)	4.11, 3.98, 4.14
15b	347, 285, 234	4.09, 3.98, 4.06
15c	357, 294, 232	4.31, 4.20, 4.16

Tab. 4. Wellenzahlen [cm^{-1}] einiger charakteristischer bzw. intensiver IR-Absorptionsmaxima der Amide 3, 4, 5, 14 und 15a–c (in KBr)

Nr.	IR-Wellenzahlen [cm^{-1}]
3	1654 (Amid-CO), 1608 (C=C), 1502, 1424, 1194
4	1651 (Amid-CO), 1608 (C=C), 1486, 1450, 1437, 1191, 1036, 852
5	1634 (Amid-CO), 1587 (C=C), 1428, 1285, 1212, 1191
14	1636 (Amid-CO), 1587 (C=C), 1498, 1483, 1422, 1279, 1170, 1003
15a	3366, 3180 (breit, NH), 1649 (Amid-CO), 1591 (C=C), 1481, 1429, 1351, 1284, 1244, 1197, 1039
15b	1638 (Amid-CO), 1586, 1483, 1462, 1431, 1307, 1295, 1243, 1193, 1141, 1034
15c	3434 (breit, NH), 1650, 1610 (Amid-CO), 1547 (C=C), 1499, 1487, 1440, 1429, 1336, 1291, 1187, 1174, 1157

Tab. 5. 2-Methoxy-4,5-methylenedioxyzimtsäureamide 15a–c, 14 und 5

Nr.	R ¹	R ²	Ausb. (%)	Schmp. [°C]	Umkristallisiert aus	Summenformel (Molmasse) ^{a)}	Analyse ^{a)}		
							C	H	N
15a	H	H	81	178–180	Ethanol	C ₁₁ H ₁₁ NO ₄ (221.2)	Ber. 59.73 Gef. 59.5	5.01 5.2	6.33 6.1
b	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	48	112–114	Toluol	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ (277.3)	Ber. 64.97 Gef. 65.1	6.91 7.0	5.05 5.2
c	H	C ₆ H ₅	57	204–206	Ethanol	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄ (297.3)	Ber. 68.68 Gef. 68.7	5.09 5.3	4.71 4.8
14	–[CH ₂] ₄ –		91	180–184	Ethanol				
5	–[CH ₂] ₅ –		93	122–124	Ligroin/ Aceton				

^{a)} Angaben für 14 und 5 siehe Experimenteller Teil.

Analog wurde 2-Methoxy-4,5-methylenedioxyzimtsäure-pyrrolidid (**14**) aus **8** und **6** hergestellt. Ausb. 86%, Schmp. 180–184°C (aus Ethanol).

$C_{15}H_{17}NO_4$ (275.3) Ber. C 65.44 H 6.22 N 5.09 O 23.25
Gef. C 65.4 H 6.3 N 5.0 O 23.5

2-Methoxy-4,5-methylenedioxyzimtsäure-ethylester (**12**): Zu 18.0 g (0.10 mol) **8**¹⁴) und 22.4 g (0.10 mol) Diethoxyphosphorylessigsäure-ethylester in 150 ml absol. THF wurden unter Stickstoff, bei Eiskühlung (5–10°C) und unter gutem Rühren 5.4 g (0.10 mol) Natriummethylat in 100 ml absol. Ethanol getropft. Unter Rühren ließ man im Laufe von etwa 12 h auf Raumtemp. aufwärmen, goß in 300 ml Eis/Wasser und saugte das abgeschiedene Produkt ab. Nach Waschen mit Wasser wurde aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 21.0 g (84%), Schmp. 115–116°C. – IR (CHCl₃): 1697 (C=O), 1618 (C=C), 1296, 1165 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (100 MHz, (CDCl₃): δ = 1.28 (t, 3H; CH₃), 3.74 (s, 3H; OCH₃), 4.20 (q, 2H; OCH₂), 5.88 (s, 2H; OCH₂O), 6.20 (d, 1H; C=CH), 6.44 (s, 1H; Ar-H), 6.90 (s, 1H; Ar-H), 7.88 (d, 1H; CH=C).

$C_{13}H_{14}O_5$ (250.3) Ber. C 62.39 H 5.64 O 31.97 Gef. C 62.6 H 5.7 O 32.0

2-Methoxy-4,5-methylenedioxyzimtsäure (**13**): 3.2 g (80 mmol) Natriumhydroxid wurden in 60 ml Wasser/90 ml Ethanol gelöst. Man fügte 20 g (80 mmol) **12** zu und rührte ca. 12 h bei Raumtemp. und anschließend noch 2.5 h bei ca. 50°C. Die abgekühlte gelbe Lösung wurde zuerst mit 150 ml Wasser und dann mit 7 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach Absaugen und Nachwaschen mit Wasser kristallisierte man aus Diethylenglycolmonomethylether um. Ausb. 14.2 g (81%), Schmp. 249–252°C (Zers.). – IR (KBr): 3447 (breit, OH), 1665 (C=O), 1502, 1292, 1194 cm⁻¹. – ¹H-NMR (100 MHz; [D₆]DMSO): δ = 3.82 (s, 3H; OCH₃), 5.98 (s, 2H; OCH₂O), 6.25 (d, 1H; C=CH), 6.70 (s, 1H; Ar-H), 7.12 (s, 1H; Ar-H), 7.82 (d, 1H; CH=C).

$C_{11}H_{10}O_5$ (222.2) Ber. C 59.46 H 4.54 Gef. C 59.3 H 4.5

2-Methoxy-4,5-methylenedioxyzimtsäureamide: Zu dem gerührten Gemisch aus 22.2 g (0.10 mol) **13** in 400 ml absol. Benzol fügte man einige Tropfen DMF und tropfte dann bei Raumtemp. 13.1 g (0.11 mmol) Thionylchlorid zu. Man erwärmte noch auf 50°C, bis die Gasentwicklung beendet war. Nach Abkühlen wurde die resultierende Lösung in fünf gleiche Teile geteilt. Die Lösung von 0.02 mol 2-Methoxy-4,5-methylenedioxyzimtsäurechlorid tropfte man bei Raumtemp. zu 0.50 mol des entsprechenden Amins in 100 ml Benzol (Ammoniak wurde als Gas in die benzolische Säurechlorid-Lösung geleitet). Nach 2 h dampfte man im Rotationsverdampfer zur Trockne ein, behandelte mit Wasser und kristallisierte aus dem in Tabelle 5 angegebenen Lösungsmittel um.

¹⁾ I. Addae-Mensah und F. G. Torto, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3049.

²⁾ B. L. Sondengam und S. F. Kimbu, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 69.

³⁾ B. L. Sondengam, S. F. Kimbu und T. Njimi, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 367.

⁴⁾ I. Adde-Mensah, F. G. Torto, C. I. Dimonyeka, I. Baxter und J. K. M. Sanders, *Phytochemistry* **16**, 757 (1977).

⁵⁾ J. I. Okogun, B. L. Sondengam und S. F. Kimbu, *Phytochemistry* **16**, 1295 (1977).

⁶⁾ B. L. Sondengam, S. F. Kimbu, J. D. Connolly, *Phytochemistry* **16**, 1121 (1977).

⁷⁾ O. P. Gupta, S. C. Gupta, K. L. Dhar und C. K. Atal, *Phytochemistry* **17**, 601 (1978).

⁸⁾ S. Linke, J. Kurz und H.-J. Zeiler, *Tetrahedron* **34**, 1979 (1978).

⁹⁾ J. Shahale, J. Almog und E. D. Bergmann, *Isr. J. Chem.* **7**, 585 (1969).

¹⁰⁾ D. Landor, S. R. Landor und O. Odyek, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 93.

¹¹⁾ V. Jarolim und F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **42**, 1894 (1977).

¹²⁾ K. Hejny und V. Jarolim, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **38**, 3511 (1973).

- ¹³⁾ *F. Ishikawa*, Chem. Pharm. Bull. **28**, 1394 (1980).
¹⁴⁾ *K. Fukui* und *M. Nakayama*, Nippon Kagaku Zasshi **84**, 606 (1963) [Chem. Abstr. **60**, 5385 (1964)]; *F. Dallacker*, *W. Edelmann* und *A. Weiner*, Liebigs Ann. Chem. **719**, 112 (1968).
¹⁵⁾ *H.-D. Scharf*, *J. Janus*, *F. Dallacker* und *R. Morcinek*, Liebigs Ann. Chem. **1978**, 573.
¹⁶⁾ Nach Abschluß unserer Arbeiten wurden Synthesen von **3**, **4** und **5** bekannt^{17,18)}.
¹⁷⁾ *O. P. Vig*, *I. R. Trehan*, *V. K. Handa* und *S. Singh*, Indian J. Chem. **17B**, 427 (1979).
¹⁸⁾ *O. P. Vig*, *V. K. Handa*, *I. R. Trehan* und *S. Singh*, Indian J. Chem. **17B**, 521 (1979).
¹⁹⁾ Für eine Übersicht zur Stereochemie bei der Phosphonat-Olefinbildung siehe *W. S. Wadsworth, jr.*, Org. React. **25**, 73 (1977), dort S. 81ff.
²⁰⁾ *J. A. Speziale* und *P. C. Hamm*, J. Am. Chem. Soc. **78**, 2557 (1956).
²¹⁾ *American Home Products Corp.* (Erf. *W. F. Bruce* und *J. Seifter*), US-Pat. 2654754 (6. Okt. 1953) [Chem. Abstr. **48**, 12795 g (1954)].

[213/81]