

Pharmacia—JTPA
28: 61(2), 48—58, 1988

ALKAMİDLERİN FAMILİYALARA GÖRE DAĞILIMI - YAPILARI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Mualla YENEN (*)

Ufuk ÇOKNAZ (*)

ÖZET:

Bu derlemede, yağ asiti amidleri olan ve yalnızca Aristolochiaceae, Asteraceae, Piperaceae ve Rutaceae familyalarının bazı türlerinde bulunduğu saptanan alkamidlerin yapıları, dağılımları ve biyolojik aktiviteleri üzerinde durulmuş; alkamidler ile ilgili yapılan son araştırmalar gözden geçirilmiştir.

LES DISTRIBUTIONS, LES RELATIONS STRUCTURELLES ET LES ACTIVITES BIOLOGIQUES DES ALKAMIDES

RÉSUMÉ:

On a résumé quelques publications récentes au sujet de relations structurelles, de distributions et d'activités biologiques des alkamides.

Eskiden beri analjezik, antitussif ve sialogog etkileri nedeniyle ilaç olarak kullanılan alkamidler, olefinik ve asetenik karakterli yağ asidi amidleridir. Son zamanlarda bazı asetilenik türevlerin mice-ascites-tumor testinde RNA sentezini engellediği, bazı olefinik izobutilamidlerin de mollusisid ve serkari-

sid etkili olduğu ve önemli insektisidal aktivite gösterdikleri ortaya konmuştur. Günümüze kadar, yalnızca *Aristolochiaceae*, *Asteraceae* (Compositae), *Piperaceae* ve *Rutaceae* familyalarının alkamidleri içerdiği saptanmıştır. Bu alkamidlerin familyalara göre dağılımı Tablo Ia, Ib ve Tablo II'de verilmektedir.

(*) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı, ANKARA

TABLO I a. Astereceae - Anthemideae 'de Olefinik ve Asetilenik Karakterli Alkamidlerin Dağılımı

ASTRERACEAE Anthemideae	Olefinik Türev Sayısı			Asetilenik Türev Sayısı				
	C ₁₀	C ₁₄	C ₁₈	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₄	C ₁₆
Achillea								
ageratifolia								6
biebersteinii (T)	3						1	
crithmifolia (T)	3				1			
falcata (T)	6							
fragrantissima	1						1	
grandifolia (T)							2	
ligustica							1	
lycaonica (E), (T)			4					
macrophylla	2				1			
millefolium (T)	5				2	1	4	
nana		3					6	
ptarmica				1				
setacea (T)	1							
spinulifolia (E), (T)	3			1			2	
tomentosa							1	2
Anacyclus								
clavatus (T)	1				2			
pyrethrum	2	1		1	1		1	
Argyranthemum (Chrysanthemum)								
broussonetii				1				
foeniculaceum				1				
frutescens		1		1	1			
gracile				1				
pinnatifidum				1				
Chamaemelum								
fuscatum	1						2	
nobile	1						2	
scariosum	1				1		1	
Cladanthus								
arabicus	1			1				
Leucocyclus (E), (T)								
formosus spp. formosus	1	3					1	
Matricaria								
pubescens	1			1				
Otanthus								
maritimus (T)		2			6			

(E) Endemik Tür

(T) Türkiye'de Yetişen Tür

TABLO I a. Astereceae - Anthemideae'de Olefinik ve Asetilenik Karakterli Alkamidlerin Dağılımı

ASTRERACEAE Anthemideae	Olefinik Türev Sayısı			Asetilenik Türev Sayısı				
	C ₁₀	C ₁₄	C ₁₈	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₄	C ₁₆
Achillea								
ageratifolia								6
biebersteinii (T)	3						1	
crithmifolia (T)	3				1			
falcata (T)	6							
fragrantissima	1						1	
grandifolia (T)							2	
ligustica							1	
lycaonica (E), (T)			4					
macrophylla	2				1			
millefolium (T)	5				2	1	4	
nana		3					6	
ptarmica				1				
setacea (T)	1							
spinulifolia (E), (T)	3			1			2	
tomentosa							1	2
Anacyclus								
clavatus (T)	1				2			
pyrethrum	2	1		1	1		1	
Argyranthemum (Chrysanthemum)								
broussonetii				1				
foeniculaceum				1				
frutescens		1		1	1			
gracile				1				
pinnatifidum				1				
Chamaemelum								
fuscatum	1						2	
nobile	1						2	
scariosum	1				1		1	
Cladanthus								
arabicus	1			1				
Leucocyclus (E), (T)								
formosus spp. formosus	1	3					1	
Matricaria								
pubescens	1			1				
Otanthus								
maritimus (T)		2			6			

(E) Endemik Tür

(T) Türkiye'de Yetişen Tür

TABLO I b. Asteraceae - Heliantheae'de Olefinik ve Asetilenik Karakterli Alkamidlerin Dağılımı

ASTERACEAE Heliantheae	Olefinik Türev Sayısı		Asetilenik Türev Sayısı							
	C ₁₀	C ₁₂	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄	C ₁₅	C ₁₆
Echinacea										
angustifolia		1			1	1				
pallida		1								
purpurea					1	1	3		2	
Heliopsis										
buphthalmoides								1		3
helianthoides										1
longipes	1									
Spilanthes										
alba		1	4	3	1	1				
oleracea	1									
Wedelia										
parviceps	1									

TABLO II. Aristolochiaceae, Piperaceae ve Rutaceae Familyalarında Bulunan İzobutilamidlerin Dağılımı

Familyalar Türler	Olefinik Türev Sayısı		
	C ₁₀	C ₁₂	C ₁₄
ARISTOLOCHIACEAE			
Asiasarum			
heterotropoides var. mandshuricum	1	2	
PIPERACEAE			
Piper			
longum	1		
peepuloides	1		
sylvaticum	1		
RUTACEAE			
Zanthoxylum			
ailanthoides			2
beecheyanum		1	1
clava-herculis		1	
inerme			1
piperitum		2	2
planispinum		2	
senegalense	1		

Yapılan ilk araştırmalarda olefinik türevleri taşıyan türlerin yalnızca *Aristolochiaceae*, *Piperaceae* ve *Rutaceae* familyalarında bulunduğu sanılmaktaydı (Tablo II); oysa daha sonra yapılan çalışmalarda *Asteraceae* familyasında da asetile-

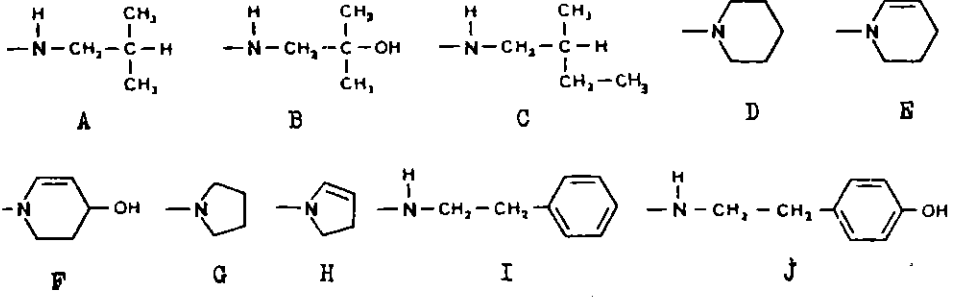
nik ve olefinik türevleri taşıyanların yanı sıra, yalnızca olefinik türevleri taşıyan türler de saptanmıştır (Tablo Ia, Ib).

Alkamidler; farklı amin parçalarının, çeşitli doymamış yağ asitleriyle amid bağı oluşturması sonucu meydana

gelmişlerdir. Bu doymamış yağ asitleri, oleik asitten türemiş olabilir ve 1 ile 3 asetilenik bağ yanında, 1 ya da daha fazla çifte bağlı, C₉-C₁₈ dallanmamış bir alkil zinciri taşırlar. Biyogenetik orijinine gelince, bu grup bileşikler, asit kır-

sımları ya şikimik asitten (örn. piperin) ya da poliketit (asetat) yolundan (örn. kapsaisin) türeyen diğer amidlerden oluşmuştur.

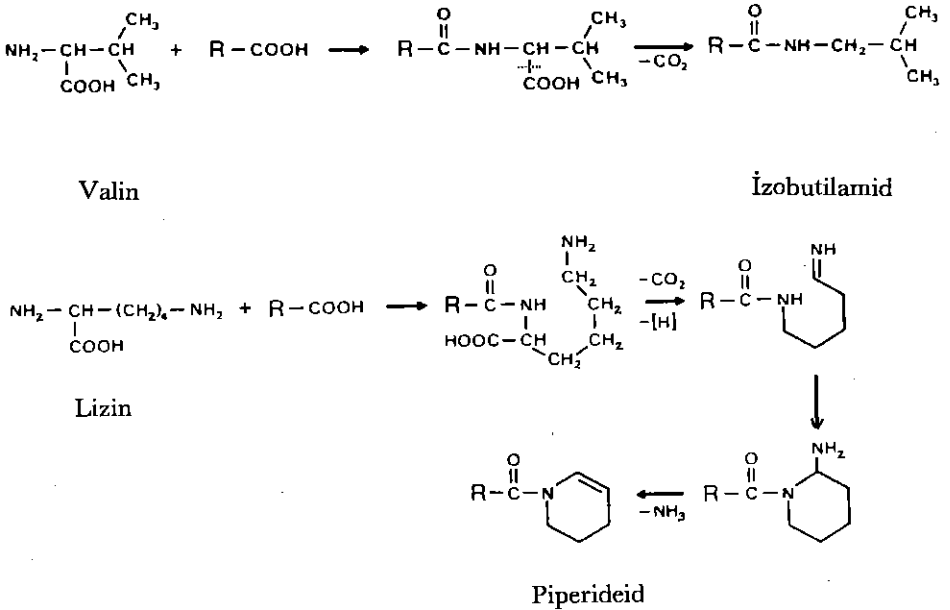
Alkamidlerin yapısına giren amin parçaları aşağıda verilmektedir.



Şekil 1.

Amin parçaları, daha çok, farklı aminoasitlerden dekarboksilasyon ile bazen de katım reaksiyonları ile oluşmaktadır. Valin, fenilalanin ve tirozin'

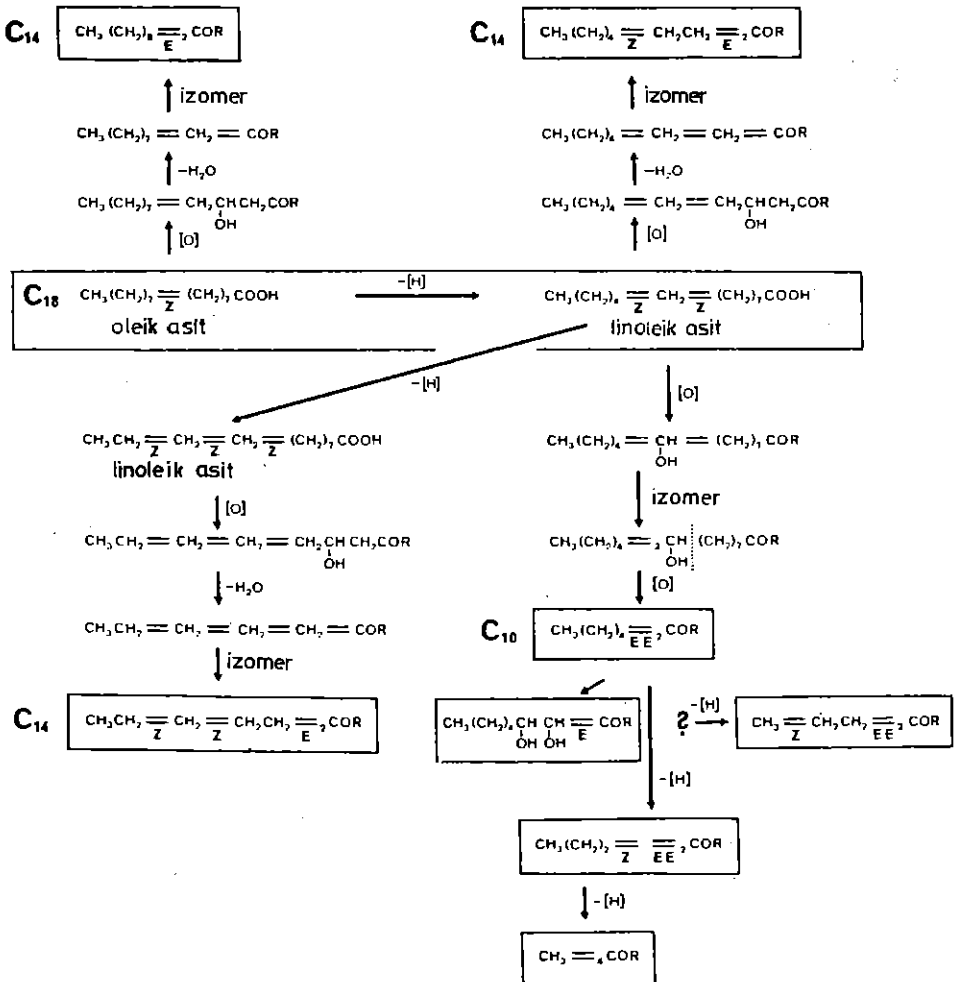
in (A), (B), (I) ve (J) deki aminlerin; lizin'in ise (E) deki aminin prekürsörü olduğu ileri sürülmektedir(1).



Şekil 2.

Alkamidlerin çoğunun biyosentezi yeterince açıklığa kavuşmamışsa da, ^{14}C ve ^3H ile işaretlenmiş prekürsörlerle yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler, asit parçalarının biyogenetik bağlantıları hakkındaki bilgileri doğrulamaktadır(2). İzomerizasyon, sırasıyla

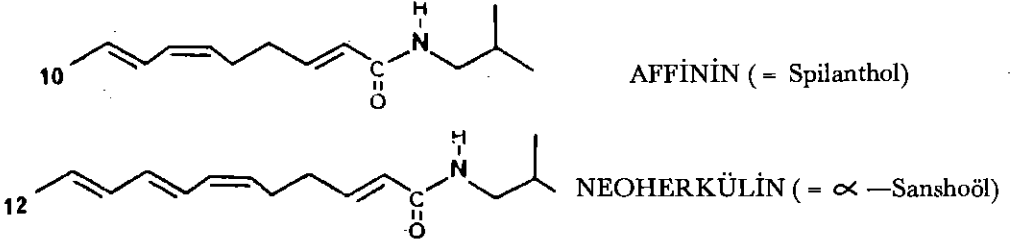
dehidrojenasyon ve dehidratasyonlarla birlikte yürür (dikkati çift ve üçlü bağlara çekmek için formüldeki C ve H atomları ihmal edilmiştir). Olefinik amidlerin çoğunun genel biyogenetik kademelerden türemiş olabileceği düşünülmektedir (Şema I).



Şema I.

Olefinik izobutilamidler *Zanthoxylum* türleri ve biyogenetik bakımdan ilişkili olan bazı *Helianthea* bitkilerinden

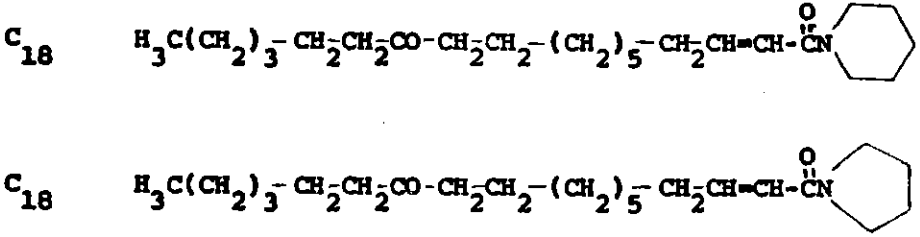
izole edilmiştir. Söz konusu olefinik izobutilamidlerden iki örnek aşağıda gösterilmektedir:



Şekil 3.

Achillea lycanica'da bir grup C₁₈ amidin sırasıyla hidrojenasyon, oksidasyon ve dehidratasyonu takip eden epok-

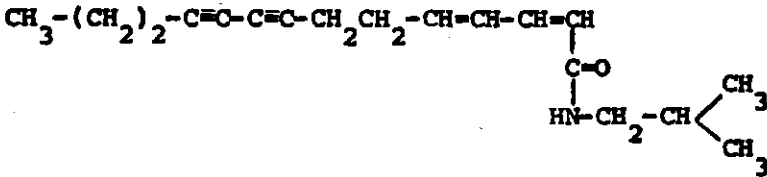
sidasyon yoluyla linoleik asitten türemiş olabileceği saptanmıştır(3). Örnek olarak aşağıdaki bileşikler verilebilir.



Şekil 4.

Anacyclus pyrethrum'un toprak altı kısımlarından elde edilen Anasiklin,

asetilenik bağı sahip ilk alkamiddir.

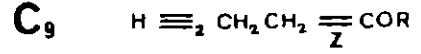
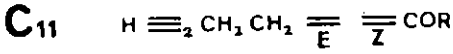
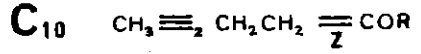
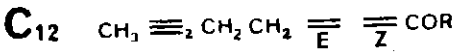


Anasiklin

Şekil 5.

Echinacea angustifolia, *E. purpurea*, *Spilanthes alba*'dan da asetilenik amidler izole edilmiştir ki bu türevler karbonil

grubu ile konjuge olmuş, çifte bağı Z formunda olan türevlerden meydana gelmiştir(4-5).



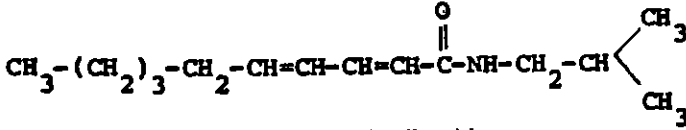
Şekil 6.

Son zamanlarda, *Archilea lycanica*' da bulunanlardan farklı olarak yüksek dercede doymamışlıkla karakterize olan bir grup C_{18} amid, olefinik ve asetilenik türevleri içeren *Heliopsis* türlerinden izole edilmiştir (Tablo Ib) (6).

Aristolochiaceae, *Piperaceae* ve *Rutaceae*'deki bütün amidler, izobutilamin veya hidroksi türevlerine daima aynı biçimde bağlanmış C_{10} - C_{14} olefinik asit kalıplarından oluşmuşlardır (Tablo II).

Çeşitli *Zanthoxylum* türlerinin meyve ve kabuklarındaki karşılaştırmalı araştırmalar, izobutilamin hidroksilasyonunun perikarpta meydana geldiğini göstermiştir(7).

Aristolochiaceae ve *Piperaceae*'de(8) bulunduğu belirtilen deka-dien-izobutilamid, aynı zamanda *Zanthoxylum senegalense*'nin kök kabuklarından da izole edilmiştir.

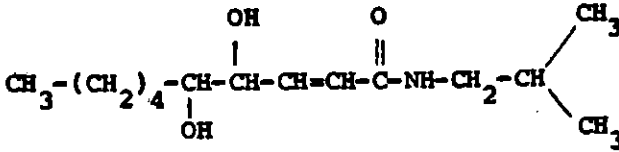


Deka - dien - izobutilamid

Şekil 7.

Bazı araştırmalarda ise 4,5-dihidroksi-desen-izobutilamidin *Piper sylvaticum*'un tohumlarında bulunduğu gösterilmiştir(9).

cum'un tohumlarında bulunduğu gösterilmiştir(9).



4,5 - Dihidroksi - desen - izobutilamid

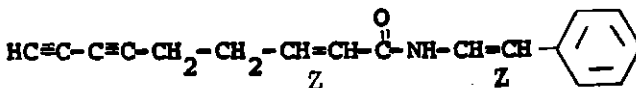
Şekil 8.

Asteraceae-*Heliantheae* tribusundan 21 farklı alkamid izole edilmiştir (Tablo Ib) Olefinik türevlerden affinin (= spilanthol) *Spilanthes oleracea*, *Wedelia parviceps*(10) ve *Heliopsis longipes*'de(11) bulunmuştur.

Neoherculin (= α - sanshoöl = echinacein) *Echinacea angustifolia* ve *E. palli-*

da'nın köklerinden izole edilmiştir (12).

Spilanthes alba, styrylamidleri içerdiği bulunan ilk türdür(5). Yukarıda belirtilen asetilenik bileşikler; doğal olarak meydana gelen diğer amidlerden, α -Z çifte bağları ile ayırtedilebilir. Aşağıda bir styrylamid örneği gösterilmiştir:



Şekil 9.

Diğer yandan *Echinacea purpurea*' dan izole edilen bir alkamid ile *Heliopsis helianthoides*, *H. buphtalmoides*'den izole edilen C₁₈ alkamidler arasında yapısal bir ilişki bulunmaktadır(13).

Anthemideae'de değişik amin parçalarına (A,D,E,F,G,H,I,J), C₁₀—C₁₈ doymamış yağ asitleri bağlanması ile çeşitli olefinik ve asetilenik amidler oluşmuştur (Tablo Ia). Heliantheae ile karşılaştırıldığında, Anthemideae'deki amin kalıplarının, özellikle pirrolideid, pirrolidid, piperideid ve piperidid orijinli oldukları görülmektedir. Anthemideae'de 22 farklı asit kalıbı bulunmaktadır. Bunlardan sadece ikisi *Aristolochiaceae*, *Asteraceae-Heliantheae*, *Piperaceae*, *Rutaceae* ile ortaktır. Diğer 20 asit kalıbı *Anthemideae*'ye özgüdür (Tablo Ia).

Genellikle dehidrotürevleri ile birlikte olan dekadien-izobutilamid, Anthemideae'de bulunan çok yaygın olefinik türevlerden biridir. Dekadien-izobutilamid'in pellitorinin majör bileşiği olduğu gösterilmiştir; eskiden saf bir bileşik olarak kabul edilen ve *Anacyclus pyrethrum*'un köklerinden izole edilen Pellitorin, en az 3 maddeden meydana gelen bir karışımdır.

Achillea millefolium, *A. setacea*, *A. biebersteinii* ve *A. crithmifolia*'da dekatrienpiperideid'in bulunuşu sistematik bakımdan önemlidir(14). Bazen dekadienamidler İTK ile ayırımı çok güç olan dedeka-trideka ve tetradeka-dien-amidler ile karışımları şeklinde bulunurlar.

Dekadien- dodekadien- ve tetradekadien-tyramid *Anacyclus pyrethrum*'da tridekadien- türevi ile birlikte bir seri izobutilamid de *Leucocyclus formosus ssp. formosus*'da teşhis edilmiştir(15).

Bunlara ilaveten *Anacyclus pyrethrum*, *Leucocyclus formosus ssp. formosus* ile *Achillea nana*, tetradeka-tetraen-izobutilamid ve tetradekatrien-izobutilamidleri

de içermektedir(15). *Achillea lycaonica*'da da dehidro türevleri ile birlikte, tamamen doymuş C₁₈ asit zincirli piperididler ve pirrolididlerin bulunduğu saptanmıştır(3).

Achillea ptarmica'dan izole edilen bir asetilenik amid, bu türde bulunduğu belirtilen ilk alkamiddir(16). Daha sonra *Cladanthus arabicus*(17), *Anacyclus pyrethrum*(18) ve *Achillea spinulifolia*'da da bulunmuştur. Anthemideae'de tiofen amidlerin oluşumuna bir eğilim vardır. Bunlar asetilenik prekürsörlerden türemiş olarak kabul edilebilir(17). Bu durum Şema II'de de gözlenebilir.

Thienylheptatrienoic asit (otantic acid) amidlerinin *Otanthus maritimus*'da muhtemel prekürsörlerle oluştuğu gösterilmektedir(17).

Kuzey Afrika'da yetişen bir yıllık *Matricaria pubescens*'in(19) ve bazı *Argyranthemum* türlerinin(20) acı tadının diğer bir tiophenamiddan ileri geldiği saptanmıştır.

Anacyclus pyrethrum(18), *Achillea millefolium*(1) ve *A. nana*'dan(15), *Anacyclus*'den başka, onun dehidrojenasyon ürünü dehidroanacyclin de izole edilmiştir.

C₁₆ asetilenik türevler yalnızca *Achillea ageratifolia*(21) ve *A. tomentosa*'da(14) bulunmaktadır.

Üzerinde çeşitli çalışmalar yapılan alkamidlerin biyolojik aktivitelerine gelince; bunlardan olifinik izobutilamidlerin bazen piretrinlere bile üstün gelen önemli insektisidal etkiye sahip oldukları saptanmıştır(22,23,24,25). Acı lezzetli olan bu seri bileşikler, bol tükürük ifrazıyla birlikte mukoz membranda lokal anestezi ve karıncalanmaya neden olurlar. Bunun için, bu bileşikleri içeren bitkiler eskiden beri, sialogog, antitussif, diş ağrılarını hafifletici olarak önerilmiş, ağrı kesici olarak ve bronşitte kullanılmıştır(22).

Bunlar arasında en iyi bilinenler;

Anacyclus pyrethrum, *Spilanthes oleracea*, *Zanthoxylum clava-herculis* ve *Echinacea angustifolia*'dır.

Anacyclus pyrethrum'un toprakaltı kısımları çiğnendiğinde devamlı bir sızıya, dil ve çevresindeki mukoz membranlarda hissizliğe ve önemli salya akışına neden olur. 1876'da Buchheim bitkiden, aktif bir madde olarak kabul edilen ve "pyrethrine" olarak isimlendirilen kristal bir madde ayırmıştır. Daha sonra bu ürün "pellitorin" olarak isimlendirilmiş ve en az üç madde içerdiği gösterilmiştir. Majör bileşik decadien-isobutilamid olarak teşhis edilmiştir. Ham pellitorinin *Tenebrio molitor* L. için öldürücü ve *Musca domestica* L. için de toksik olduğu bulunmuştur.

Spilanthes oleracea'nın çiçekleri tıbbi olarak kullanılan acı bir madde içermektedir(26). İlk olarak Gerber tarafından elde edilen ve *Spilantol* olarak isimlendirilen bu madde *Anophel* ve *Culex* sivri sineklerinin larvalarına karşı aktivite göstermektedir(26). Doğal insektisidal aktiviteli amidler üzerindeki geniş incelemeler sırasında Jacobson, *Spilantol* ile Affininin aynı maddeler olduğu saptanmıştır. Affinin Meksika'da insektisidal aktiviteye sahip bir bitki olan *Heliopsis longipes*'in köklerinden elde edilmiştir(11). Kökler çiğnendiğinde, diş ağrısını geçirdiği ve köklerden elde edilen ekstrenin de soğuk algınlığı ve pnömonide etkili olduğu görülmüştür. Son zamanlarda Affininin tatlı su salyangozu *Physa occidentalis* ve molluscularla (yumuşakçalar) ilişkili cercariae'ye karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bu amid muhtemelen bilharzia'ya karşı kullanılabilir(10).

Zanthoxylum cinsinin farklı türlerinin de insektisidal aktiviteye sahip olduğu belirtilmektedir(22). Aktif madde kök, meyve ve gövde kabuklarında toplanmıştır. *Z. clava-herculis*'in kabukları özellikle diş ağrılarında analjezik, ayrıca stomaşik ve iritan olarak, bir Doğu-Asya bitkisi olan *Z. piperitum*'un meyveleri de antihelmentik olarak kullanılır.

maktadır. *Z. clava-herculis* kabuğundan elde edilen Neoherculin kuvvetli insektisidal ve sialogog bir bileşiktir(22). Daha sonra *Z. piperitum*'dan izole edilen α -sanshoöl ile Neoherculinin aynı bileşik olduğu kanıtlanmıştır.

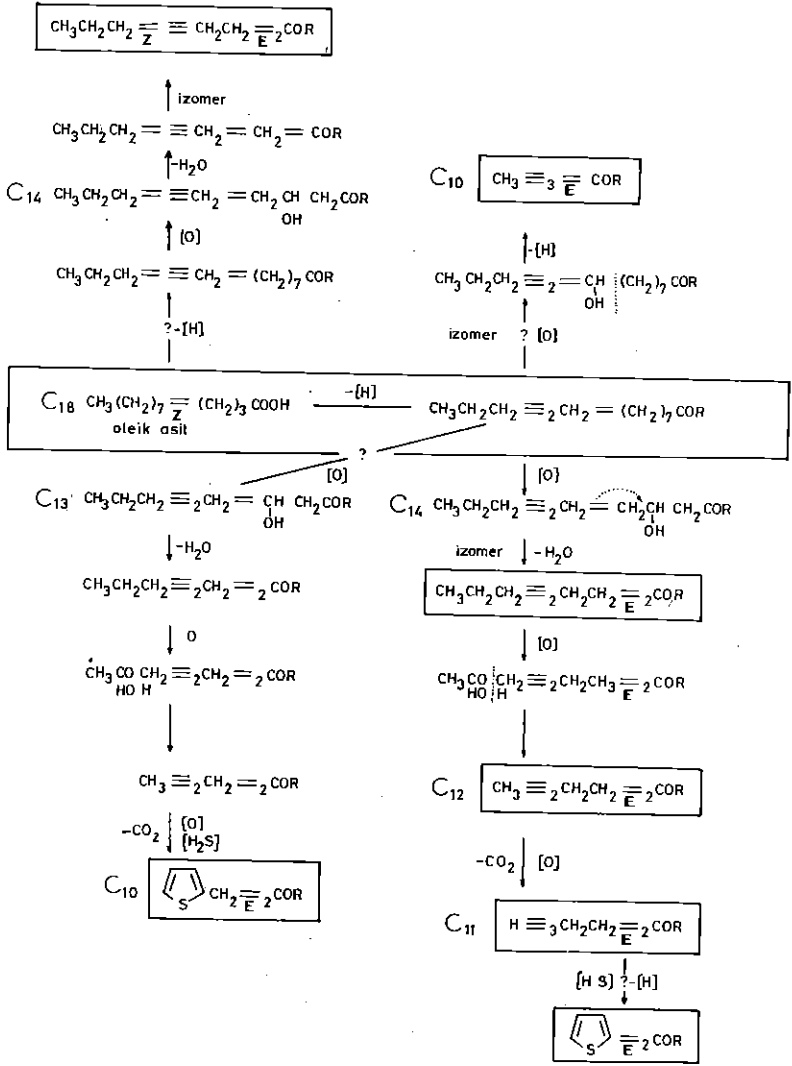
Echinacea angustifolia'nın kökleri çok acıdır ve bir sivrisinek larvisidi içerdiği belirtilmektedir. Bundan başka kökler inflamasyonda ve yaralarda iyileştirici olarak kullanılmıştır(27); antiseptik, stimulan ve irritasyona karşı etkili olduğu düşünülmüştür. Jacobson, köklerden insektisidal isobutilamid olan "Echinacein"i izole etmiş, daha sonra bu maddenin *Echinacea pallida*'da bulunduğu ve Neoherculin ile aynı olduğu gösterilmiştir(28,12).

C₁₈-izobutilamid olan Scabrin ve Heliopsin, insektisidal aktivite gösteren *Heliopsis helianthoides* ssp. *scabra*'dan izole edilmiştir(25,29). Scabrin'in çok düşük miktarının dahil, dil üzerine konulduğunda, dil ve dudaklarda yaklaşık iki saat süren parolitik etki ile kuvvetli yanma meydana getirdiği belirtilmiştir. Bu bileşiğin *Musca domestica*'ya karşı piretrinlerden daha toksik olduğu kanıtlanmıştır(25).

Asiasarum heterotropoides var. *mandshuricum*'un kökleri (*Asiasari radix*) Çin tıbbında önemli bir drogdur; analjezik, ekspektoran ve antitussif olarak eskiden beri kullanılmaktadır. Köklerin doğrudan antitussif özelliğe katkıda bulunan olefinik izobutilamidleri içerdiği gösterilmiştir.

Şimdiye kadar sözü edilen biyolojik etkiler olefinik izobutilamidlere aittir. Son zamanlarda mice-ascites-tumors testlerinde RNA sentezini kuvvetle inhibe eden, *Achillea* türlerinden izole edilen bazı asetilenik amidlerin de antibiyotik özelliklerine dikkat çekilmiştir(3, 14,30).

Sesamin ve lignanlar piretrinlerin



Şema II.

insektisidal aktivitesini artırır(31). Alkamidler ve sesamin gibi sinerjistik etkiye sahiptir(32).

Zincirin merkezine yakın bağlardan en az birinin (Z) formunda olması gerektiği düşünülüyordu. Ancak izobutilamid bağı ile konjuge olmuş doymamış yapıların hepsi (E) formundadır.

Bu, sentez çalışmalarıyla da doğrulanmıştır. Dekadien-izobutilamid için 2 E 4 E konfigürasyonunun musca domestica'ya karşı 2 E, 4 Z bileşiğinden 10 kez daha aktif olduğu bulunmuştur.

Kara sineklere karşı yeterli insektisit aktivite, sadece amid grubunun karbonili ile konjuge olmuş çift bağları ta-

şıyan izobutilamidlerde bulunmuştur (33).

Buna göre; elde edilen sonuçlar göstermektedir ki alkamidlerin fizyolojik ve insektisit etkilerinde, Z-E izomerizmi kadar çifte bağların pozisyonu da önemli bir rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Bohlmann, F., Zdero, C.: Chem. Ber. 106, 1328 (1973).
2. Bohlmann, F., Dallwitz, E.: Chem. Ber. 107, 2120 (1974).
3. Greger, H., Grenz, M., Bohlmann, F.: Phytochemistry 21, 1071 (1982).
4. Bohlmann, F., Grenz, M.: Chem. Ber. 99, 3197 (1966).
5. Bohlmann, F., Ziesche, J., Robinson, H., King, R.M.: Phytochemistry 19, 1535 (1980).
6. Bohlmann, F., Gerke, T., Ahmed, M., King R.M., Robinson, H.: Liebigs Ann. Chem. 1202 (1983).
7. Yasuda, I., Takeya, K., Itokawa, H.: Phytochemistry 21, 1295 (1982).
8. Dhar, K.L., Atal, C.K.: Indian J. Chem. 5, 588 (1967).
9. Banerji, A., Pal, S.C.: Phytochemistry 21, 1321 (1982).
10. Johns, T., Graham, K., Towers, G.H.N.: Phytochemistry 21, 2737 (1982).
11. Acree, Jr. F., Jacobson, M., Haller, H.L.: J. Org. Chem. 10, 449 (1945).
12. Jacobson, M.: J. Org. Chem. 32, 1646 (1967).
13. Bohlmann, F., Hoffmann, H.: Phytochemistry 22, 1173 (1983).
14. Greger, H., Grenz, M., Bohlmann, F.: Phytochemistry 20, 2579 (1981).
15. Greger, H., Zdero, C., Bohlmann, F.: Phytochemistry 23, 1503 (1984).
16. Bohlmann, F., Jastrow, H.: Chem. Ber. 95, 1742 (1962).
17. Bohlmann, F., Zdero, C., Suwita, A.: Chem. Ber. 107, 1038 (1974).
18. Jente, R., Bonnet, P.H., Bohlmann, F.: Chem. Ber. 105, 1694 (1972).
19. Greger, H., Hofer, O.: Phytochemistry 23, 1173 (1984).
20. Doskotch, R.W., Beal, J.L.: Lloydia 33, 393 (1970).
21. Greger, H., Zdero, C., Bohlmann, F.: Liebigs Ann. Chem. 1194 (1983).
22. Jacobson, M.: J. Am. Chem. Soc. 70, 4234 (1984).
23. Jacobson, M.: J. Am. Chem. Soc. 71, 366 (1949).
24. Gersdorff, W.A., Midin, N.: J. Econ. Entom. 43, 554 (1950).
25. Jacobson, M.: J. Am. Chem. Soc. 73, 100 (1951).
26. Jacobson, M.: J. Am. Chem. Soc. 78, 5084 (1956).
27. Stoll, A., Renz, J., Brack A.: Helv. Chim. Acta 33, 1877 (1950).
28. Jacobson, M.: Science 120, 1028 (1954).
29. Jacobson, M.: J. Am. Chem. Soc. 79, 356 (1957).
30. Bohlmann, F., Ganzer, M., Krüger, M., Nordhoff, E.: Tetrahedron 39, 123 (1983).
31. Jones, W.A., Beroza, M., Becker, E.D.: J. Org. Chem. 27, 3232 (1962).
32. Greger, H.: Biochem. Syst. Ecol. 9, 165 (1981).
33. Meisters, A., Wailes, P.C.: Aust. J. Chem. 19, 1207 (1966).