

KİNOLİZİDİN ALKALOİTLERİ. KİMYASAL YAPILARI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Ali TOSUN (*)
Tuncel ÖZDEN (**)

Mekim TANKER (**)
Fatma TOSUN (***)

ÖZET:

Bu derlemede, kinolizidin alkaloidlerinin kimyasal yapıları, sınıflandırılmaları, biyosentezleri ve biyolojik aktivitelerinden söz edilmektedir.

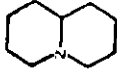
QUINOLIZIDINE ALKALOIDS, THEIR CHEMICAL STRUCTURES AND BIOLOGICAL ACTIVITIES

SUMMARY:

In this review, chemical structures, classification, biosynthesis and biological activities of quinolizidine alkaloids are described.

GİRİŞ

Kinolizidin yapısı azotu ortak kullanan 2 tane altılı doymuş heterosiklik halkadır. Bu yapı, "Norlupinan", "Octahidropidokolin" veya "1-azabisiklo [4-4-0] dekan" olarak da isimlendirilir.



Kinolizidin

Kinolizidin alkaloidleri (KA), "Lupin alkaloidleri" veya "Papilionaceae alkaloidleri" olarak da isimlendirilmiştir. bunun ne-

deni, KA'nın ilk kez *Lupinus luteus* tohumlarından izole edilmiş olması ve daha çok Papilionaceae yani Fabaceae familyası bitkilerinde bulunmasıdır. Fabaceae familyasının birçok cins ve türünde bulunmakla birlikte Chenopodiaceae, Berberidaceae, Papaveraceae, Scrophulariaceae, Solanaceae, Santalaceae, Nymphaeaceae, Rubiaceae gibi familyalardaki bazı bitkilerde de KA rastlanmaktadır (1-6). Tablo 1, KA taşıyan bitkilerin taksonomik açıdan dağılımını göstermektedir. Bu alkaloidlerin bitkilerdeki dağılımını incelersek, aynı fami-

- (*) Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara,
(**) Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara
(***) Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı, Trabzon.
(****) Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara

yadaki farklı cinslerde ve bir cins'in farklı türlerinde aynı alkaloidleri görmek mümkündür (1,3). Genellikle bir bitkide bir'den fazla alkaloid birarada bulunmadır. Bu alkaloidler bitkinin vejetasyon

periyodunda birbirlerine dönüşebilmektedir. Ayrıca KA, bitkilerde dipiperidin ve pirolizidin türevi alkaloidlerle (ammodendrin, laburnin v.b.) de birarada bulunabilmektedir.

Tablo 1. Kinolizidin Alkaloidlerinin Bitkiler Alemindeki Yayılışı.

SPERMATOPHYTA
ANGIOSPERMAE

DICOTYLEDONAE

a. Apetalae

- Chenopodiaceae : Anabasis aphylla
Santalaceae : Osyris alba
Urticaceae : Boehmeria platyphylla, B. cylindrica

b. Dialypetalae

- Berberidaceae : Caulophyllum thalictroides, Leontice spec.
Fabaceae : Adenocarpus, Ammodendron, Ammothamnus, Anagyris, Argyrolobium, Baptisia, Bolusanthus, Cadia, Calpurnia, Comoensia, Cytisus, Dalbergia, Diplotropis, Echinosophora, Echinospantium, Euchresta, Genista, Harpalyce, Hovea, Laburnum, Lamprolobium, Liparia, Lotus, Lupinus, Maackia, Ormosia, Pericopsis, Petteria, Piptanthus, Podalyria, Podopetalum, Retama, Sarothamnus, Sophora, Spartium, Stauracanthus, Sweetia, Templetonia, Thermopsis, Ulex, Virgilia Spec.
Lauraceae : Cryptocarya pleuroperma
Lythraceae : Decodon verticillatus, Heimia salicifolia, Lythrum salicaria
Monimiaceae : Peumus boldus
Nymphaeaceae : Nuphar luteum
Papaveraceae : Chelidonium majus
Ranunculaceae : Aconitum napellus

c. Symptetalae

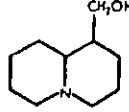
- Ericaceae : Vaccinium myrtillus
Rubiaceae : Beadea membranaceae
Scrophulariaceae : Castilleja miniata, Orobanche rapum- genistae
Solanaceae : Solanum Lycocarpum

KİMYASAL YAPILARI ve SINIFLANDIRILMALARI

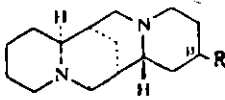
Bitkilerde bulunduğu bilinen 7000 kadar alkaloidin yaklaşık % 2'sini KA oluşturmaktadır. Başlıca altı grupta toplanan

bilinen KA'nın yapıları, grubunun en yaygın rastlanan alkaloidleri örnek seçilerek aşağıda verilmiştir.

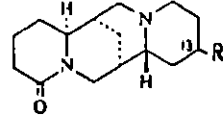
1. Bisiklik KA:



2. Tetrasiklik KA ile bunların ketonik ve hidroksilli türevleri:



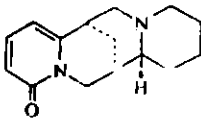
R= H Spartein
R= OH 13- Hidroksisparteın



R= H Lupanin
R= OH 13- Hidroksilupanin

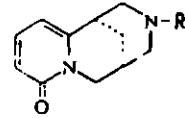
3. α - Piridon tipi KA:

a) Tetrasiklik olanlar



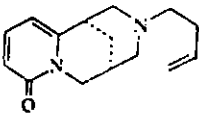
Anagirin

b) Trisiklik olanlar

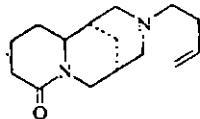


R= H Sitisin
R= Me N- Metilsitisin
R= Et N- Etilsitisin

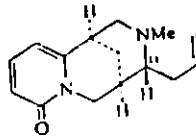
c) 4. Halka yerine allil yan zinciri taşıyanlar ve bunların tetrahidro türevleri



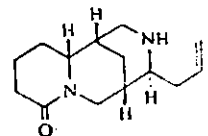
Rombifolin



Tetrahidrorombifolin

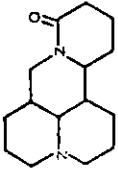


Tinktorin

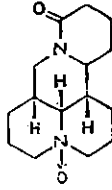


Angustifolin

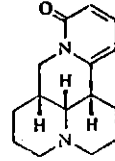
4. Matrin tipi KA:



Matrin

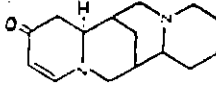


Oksimatrin



Soforamin

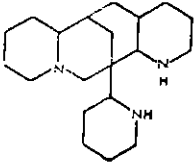
5. Multiflorin tipi KA:



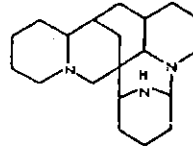
Multiflorin

6. Diğer tip KA:

a) Yan zincir olarak piperidin halkası taşıyanlar

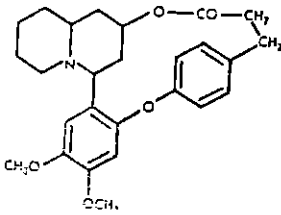


Piptantin

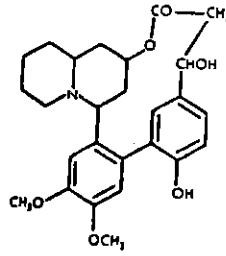


Panamin

b) Lythraceae familyası bitkilerinde görülenler

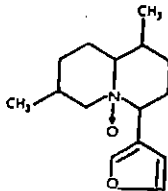


Vertalin



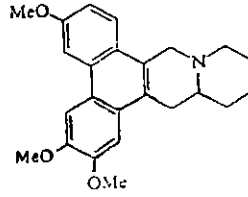
Litridin

c) Nuphar luteum'da bulunan ve seskiterpenoit yapıda olanlar



Nufaridin

d) Fenantrokinolizidin yapısında olanlar.



Kriptolevrin

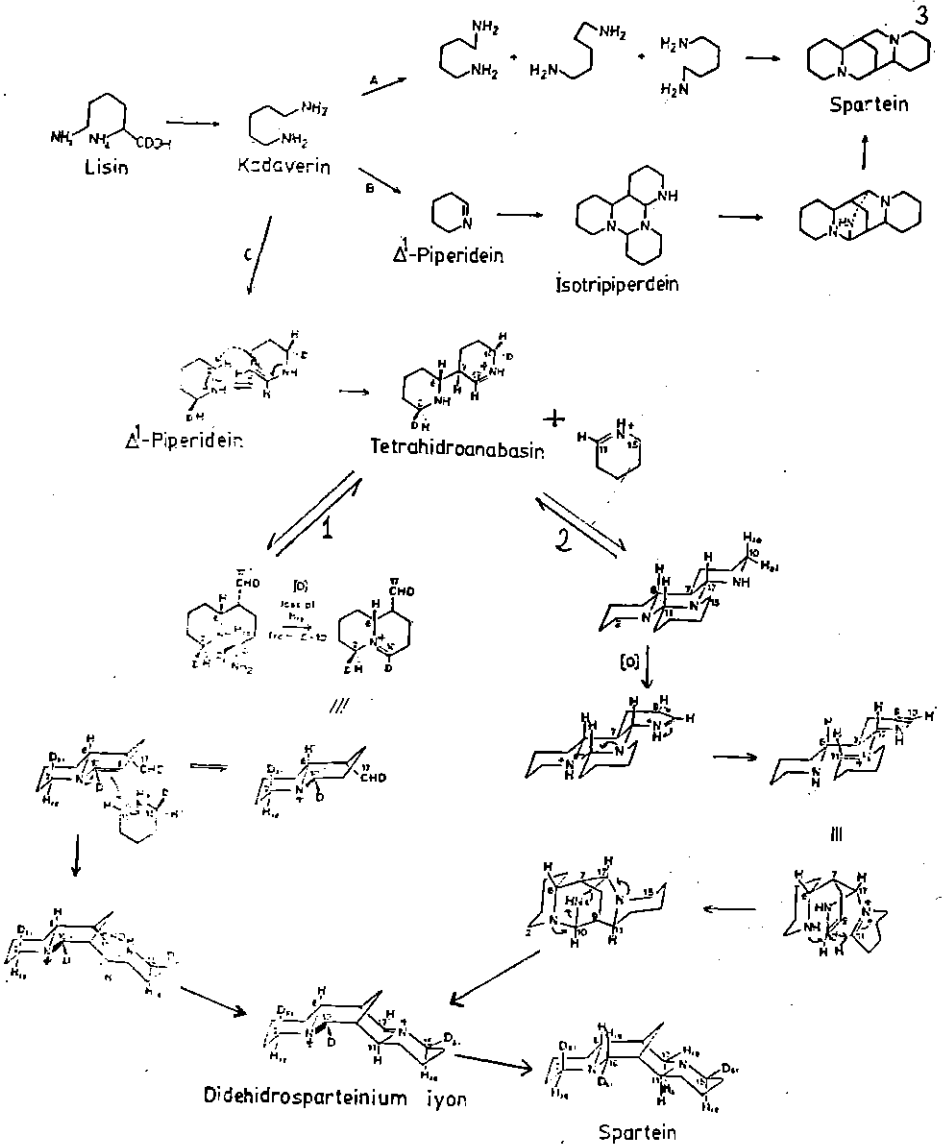
BIYOSENTEZLERİ

1949'da Schöpf *Genista aetnensis* üzerinde, daha sonra Jaminet *Sarothamnus scoparius*, Shütte ve arkadaşları *Lupinus türleri* üzerinde ^{14}C - işaretli prekursorlar kullanarak yaptıkları çalışmalar sonunda KA'nın lizin ve onun dekarboksilasyon ürünü olan kadaverinden meydana geldiğini, bisiklik KA Lupinin'in 2 mol kadaverinden, tetrasiklik KA Spartein'in ise 3 mol kadaverinden oluştuğunu açıklamışlardır. Ancak başlangıç bileşiğinde bir açıklık olmasına karşın sentezde farklı hipotezler ileri sürülmüştür (7). Golabeiewski, Spenser, Robins ve arkadaşları, deuterium-, ^{13}C ve ^{15}N - işaretli kadaverinler kullanarak ve oluşan ürünlere NMR ile analiz ederek yaptıkları çalışmalarla bi- ve tetrasiklik KA biyosentezi için Shütte ve arkadaşlarının elde ettikleri neticeleri doğrulamışlar ve Spartein'in ortadaki iki halkasının her iki amino grubunu da kaybeden 1 kadaverin molekülünden, dış iki halkasının ise herbirinde bir amino grubu kalmış olan 2 kadaverin molekülünden oluştuğunu açıklamışlardır (8-17). Ayrıca biyosentez süresince C-2 ve N-1 ile C-15 ve N-16 arasındaki bağların sabit kaldığını saptamışlardır (8,10,13,14,16,17). Galebiewski ve Spenser, kadaverin'in Δ^1 - piperidein'e dönüştükten sonra trimerizasyonla isotripiperidein'i oluşturduğunu ve bu bileşimin muhtemel izomerlerinden bir tanesinin oksidatif halka düzenlenmesi göstererek Spartein'i meydana getirdiğini ileri sürmüştür (10,13,14). Ancak aynı araştırmacılar daha sonra yaptıkları

çalışmalar sonunda yeni bir biyosentez modeli önermektedir. Buna göre Δ^1 - piperidein dimerizasyonla terahidroanabasin'e dönüşmekte ve daha sonra farklı iki yolla 1,10; 16,17 - didehidrosparteinium iyon'unu meydana getirmektedir. Bu bileşikten de spartein, lupanin veya diğer tetrasiklik KA oluşmaktadır (18). Didehidrosparteinium iyon'unun oluşumu için belirtilen iki olasılıktan 1 incisi terahidroanabasin'in lupinin alkoloidinin de prekursoru olan C₁₀N molekülünü oluşturduktan sonra 1 mol Δ^1 - piperidein ile daha birleşmesi şeklindedir. Önerilen 2 inci yol ise terahidroanabasin'in doğrudan 1 mol Δ^1 - piperidein ile birleşerek C₁₅N₃ molekülünü meydana getirdikten sonra 1 tane N kaybedip didehidrosparteinium iyon'una dönüşmesidir. Şekil 1'de tetrasiklik KA'nın biyosentezi için öne sürülen hipotetik modeller görülmektedir. Perrey ve Wink ^{14}C - işaretli kadaverin, Δ^1 - piperidein ve ω - tripiperidein ile *L. polyphyllus* ve *L. arboreus* üzerinde yaptıkları çalışmalarla lupanin oluşumunda kadaverinin, Δ^1 - piperidein ve ω - tripiperidein'den çok daha yüksek oranda rol oynadığını, Δ^1 - piperidein ve ω - tripiperidein'in lupaninin ve spartein biyosentezinde direkt ara ürünler olmadıklarını saptamıştır (19).

Biyosentezde ilk oluşan tetrasiklik KA'nın spartein mi yoksa lupanin mi olduğu hakkında kesin birşey söylenemiyor. Ancak her iki alkaloid arasında dehidrospartein'in bir köprü vazifesi gördüğü biçiminde bir açıklama benimsenmiştir (20).

ω - Pridon tipi KA'nın biyosentezi ise, lupaninin'in 5,6 dehidrolupanin'e dönüştüğü



Şekil 1: Kinolizidin Alkaloidlerinin Biyosentezi.

ve bu bileşiğin daha sonra anagirin, rom-bifolin, sitisin ve N-metilsitisin'e değiştiği şeklinde açıklanmıştır (21). Son zamanlar-da *Bolusanthus speciosus*'dan 5,6- dehidro-lupanin'in prekursoru olduğu düşünülen 6-hidroksilupanin izole edilmiştir (22). *Bap-tisia australis* üzerinde yapılan çalışmalarla N- metilsitisin'in oluşumu, tetrasiklik yapıda A halkasının parçalandığı ve D hal-kasının da ∞ - piridon'a dönüştüğü biçiminde izah edilmiştir. (15).

KA'nın biyosentezi üzerinde yapılmış olan enzimatik çalışmalarla lizin'in dekar-boksilasyon sonucu kadaverin'e dönüştürülmesinin "iyisine decarboxylase" (LDC) enzimi tarafından katalize edildiği sap-tanmıştır (23). Üç molekül kadaverin'in 4 tane amino grubu, amin akseptörü olan pirtvik asit yardımıyla deaminasyona uğramakta ve tetrasiklik KA oluşmaktadır (Şekil 2). Burada ara ürün olarak 17-okso-sparte'in varlığı saptanmış ve bu reak-siyonu katalize eden enzime de "oxospar-teine synthase" (OS) adı verilmiştir (24). Ancak son yıllarda işaretli elementlerle yapılmış olan çalışmalardan elde edilen ne-ticelerle karşılaştırıldığında, araürün yönünden uyum içinde olunmadığı görülmekte ve dehidrospatein gibi bir araürünün varlığı düşünülmektedir. (10,13,14,16,20). N- metilsitisin ve diğer KA'nın biyosentezinde rol oynayan bazı enzimler de saptanmıştır (24,25). KA'nın biyosentezi, prekursoru olan lizin'in biyo-sentezinin de gerçekleştiği yer olan kloro-plastlarda olmakta ve ışıkla düzenlenmekte olup gündüzleri en yüksek düzeye ulaşırken geceleri azalmaktadır. Biyosentezde rol oy-nayan enzimler de kloroplastlarda bulunur ve enzimlerin aktivitesi için optimum

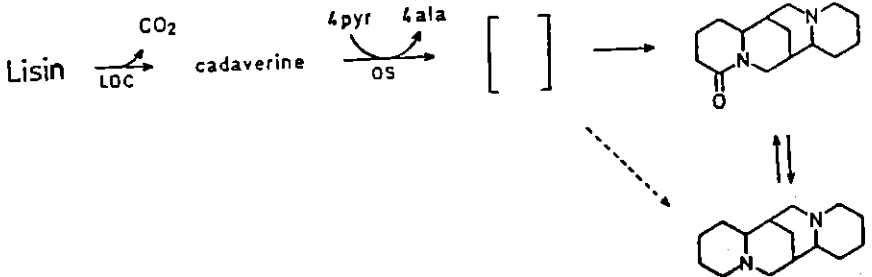
pH=8 dir. Kloroplastlarda karanlıkta pH=7 iken ışıkta pH=8 olmaktadır. Ayrıca li-zin'in biyosentezi de ışıkta aramaktadır. Özellikle yaprak kloroplastlarında olmak üzere bitkinin topraküstü yeşil kısımlarında sentezlenen KA, floem yoluyla diğer organ-lara da yayılmakta ve bitkinin tüm kısımlarında gelişme periyoduna ve mevsime bağlı olarak değişen oranlarda bulun-maktadır. (24,26,27). En yüksek KA kon-santrasyonu epiderma hücrelerinde saptanmıştır. (28). Diğer sekonder metabo-litler (29) gibi KA da vakuollerde depolan-maktadır. Mezofildeki kloroplastlarda sen-tezlenen KA; özel taşıyıcı proteinler yardımıyla vakuollere ulaşmaktadır. (30,31).

KA'nın patojenlere ve otçul hayvanlara karşı bitkiyi koruduğu saptanmış olup epiderma hücrelerinde depolanması, kimyasal savunma bariyeri oluşturması açısından önemlidir. Yapraklarda, herhangi bir yaralanma karşısında 2-4 saat kadar kısa bir sürede KA miktarında önemli artış görülmüştür (32). Ancak bu savunma meka-nizmasını yenerek bünyelerinde KA bulunduran birkaç yaprak biti saptanmıştır (33,34).

TEŞHİS ve MİKTAR TAYİNLERİ:

KA'nın teşhisinde İTK'nın kağıt kro-matografisinden daha duyarlı olduğu ve daha iyi ayırım sağladığı saptanmıştır (35).

İTK'da adsorban olarak genellikle silitajel, solvan sistemi olarak daha çok siklohekzan: dietilamin (7:3), siklohekzan: dietilamin (9:1), klorofom: metanol amonyum hidroksit (85:15:1) gibi değişik solvan karışımları kullanılmaktadır (36).



Şekil 2: Kinolizidin Alkaloitlerinin Biyosentezinin Enzimatik Açıklaması.

40). Belirteç olarak Dragendorff reaktifi veya α -piridon tipi KA ile pembe renk veren ferri klorür çözeltilisi tatbik edilmektedir (41). Bitkisel materyalden genel ekstraksiyon yöntemleriyle elde edilen ham alkaloid karışımındaki alkaloidlerin izolasyonu için preparatif İTK (36-38,42) ve adsorban olarak alumina'nın tercih edildiği sütun kromatografisi (37,40,42) uygulananmaktadır. KA'nın analizi için HPLC (40,43) ve GLC (33,44,45) yöntemleri de kullanılmaktadır. Teşhis için spektroskopik yöntemlerden IR (22,39-42,46), NMR (47,48) ve MS (22,38,40,42,44-46) kullanılmakla birlikte daha çok mass spektroskopisi yöntemi tercih edilmektedir.

Özellikle total alkaloid ekstraktlarına GC-MS uygulanarak ve alkaloidlerin İTK'daki R_f değerlerinden de yararlanılarak kısa sürede doğru teşhislere ulaşılmaktadır (1,4,36). Ayrıca EI-MS (5,22,27,43,49), CI-MS (27,49) ve FAB-MS yöntemleri de yapı tayinleri için kullanılmaktadır.

KA'nın miktar tayini için planimetrik (50), kolorimetrik (51), dansitometrik (52,53), fotometrik (54), titrimetrik (55) ve HPLC (43,53) yöntemlerinden yararlanılmaktadır.

BIYOLOJİK AKTİVİTELERİ

KA'nın çok çeşitli biyolojik aktivitele-ri vardır. Bugüne kadar teşhis edilmiş olan 150 den fazla KA'nın pek çoğunun biyolojik aktivitesi üzerine de henüz çalışma yapılmamıştır.

KA'den spartein'in oksitosik (39,56-58), antiaritmik (39,58), gangliyoplejik (58) etkili olduğu bilinmektedir ve bu etkileri nedeniyle tedavide de kullanılmıştır. Spartein'in ketonik türevi olan lupanin de spartein gibi gangliyoplejik olup deney hayvanları üzerinde yapılan karşılaştırılmalı farmakolojik testlerle hipotansör aktivite gösterdiği saptanmıştır. Lupanin'in üstünlüğü sparteinden daha az toksik olması, etkisinin daha çabuk başlaması ve daha çabuk elimine olmasıdır (58).

Spartein'in hidroksilli türevi olan retamin de oksitosik (57) ve hipotansör (59)

etki göstermektedir. Matrin antiaritmik etkilidir ve bu etkisini doğrudan kalbe etkileyerek gösterir (60). Matrin'in hipotansör ve bradikardiyak aktivitesinin olduğu sıçanlarda yapılan deneylerle kanıtlanmıştır (61). Matrin, oksimatrin, soforidin, soforamin, sofokarpin ve sitisin; izole kobay papiller kasının kontraksiyon amplitüdünü doza bağlı olarak artırmış, çok yüksek dozlarda spontan kontraksiyonlara sebep olmuş ve kas eksitabilitesini deprese etmiştir (62). Oksimatrin, izole tavşan atriumunun kontraktilesini doza bağlı olarak artırmakta, ancak birikmeyle konsantrasyon yükselince kontraksiyon ve eksitabiliteyi azaltmaktadır (63). Yine Cadia ellisianadan izole edilen 13- hidroksilupanin 2- pirokarbonik asit esterinin hipotansör ve antiaritmik aktivite gösterdiği saptanmıştır (64).

Sitisin içeren *Sophora secundiflora* tohumları (39,48) ve *Cytisus canariensis* çiçekleri (39)'nin hallusinojenik aktivitede olduğu belirtilmiş ise de sitisin'in daha çok nikotin'e benzer bir etki gösterdiği kanıtlanmıştır (65,66). Ayrıca sitisin'in kobaylarda yapılan deneylerde ileum kontraktilesini artırdığı saptanmıştır (67).

KA'nden lupinin'in asit klorürlerle açılasyonu veya benzoat esterleri ile transesterifikasyonu sonucu hazırlanan paramono- sübtitüe ve disübtitüe türevlerinde oldukça yüksek lokal anestezik aktivite bulunmuştur (68).

Kerevid (*Cambarus clarkii*) üzerinde yapılan deneylerle matrin'in nöromusküler kavşakta glutamat inhibitörü aktivite gösterdiği saptanmıştır (69).

Matrin ve oksimatrin'in ülsere karşı koruyucu etkileri olduğu kanıtlanmıştır (70,71). Sıçanlarda oksimatrin için asit sekreyonunu azaltıcı ve gastrik motiliteyi inhibe edici aktivite, matrin için ise sadece gastrik motiliteyi inhibe edici aktivite bulunmuştur (70).

Fenantrokinolizidin türevi olan kriptoplevrin'in doku kültüründe nasofarinx karsinomasına karşı oldukça kuvvetli ve spesifik bir sitotoksik aktivite gösterdiği saptanmıştır (1). *Sophora flavescens*'den izole edilen oksimatrin, Erlich karsinomalı

farelerde siklofosofamid'in antitümöral etkisini artırmış, lokositler üzerine olan yan etkisini inhibe etmiştir (72). Sophora alopecuroides'den izole edilen sofroridin ise farelerin Lewis akciğer karsinoma, S-180, U-14 ve lösemi hücrelerinde antitümör aktivite göstermiştir (73). Soforidin'in bu aktivitesi sıçanlar üzerinde yapılan deneylerle de kanıtlanmıştır. Sophora subprostrata'dan izole edilen matrin, Erlich ascites tümörüne karşı in-vivo olduğu kadar in-vitro aktivite de göstermiştir. Oksimatrin'in ise anti-Erlich ascites tümör aktivitesi yoktur. Ancak her iki alkaloid de farelerde Sarcoma - 180'e karşı antitümör aktivite göstermiştir. Oksimatrin'in Sarcoma 180'e karşı kemoterapötik indeksi Mitomyein C'nin kinden 7-8 kez daha geniştir (74).

Matrin, oksimatrin, N- metilsitisin gibi KA taşıdığı bilinen Sophora flavescens kökleri de stomaşık, diüretik, antipiretik ve analjezik olarak kullanılmaktadır (69). Çin halk hekimliğinde enfalamasyon, peptik ülser, tümör ve ateşli hastalıkların tedavisinde kullanılan Sophora subprostrata köklerinden izole edilen matrin'in antipiretik etkisi sıçanlarda yapılan deneylerle kanıtlanmıştır (75). KA'ndan anagirin'in ise teratojenik etkili olduğu bilinmektedir (76-80).

KA bakteriyostatik (81) ve fungustatik (81,82) aktivite de göstermektedir. Spartein'in Serratia marcescens, Bacillus magaterium, Bacillus subtilis, Streptococcus viridis, Micrococcus luteus ve Mycobacterium phlei'ye karşı bakteriyostatik, fitopatogenik mantarlardan alternaria porri, Piricularia oryzae, Fusarium oxysporum, Helminthosporium carbonum, Rhizoctonia solani ve Aspergillus oryzae'ye karşı fungustatik etki gösterdiği saptanmıştır (81). Yine spartein ve lupaninin'in Erysiphe graminis'in üremesini engellediği kanıtlanmıştır (82).

KA otçul hayvanlara (insektisitler, memeliler ve yumuşakçalar) karşı repellent etkili olup bakterilerin ve mantarların büyümesini inhibe edici ve diğer bitkilerin de filizlenmesini önleyici aktiviteye sahiptir (81,82). KA taşıyan bitkilerin ve saf KA'nın salyangozlara karşı repellent etkili olduğu deneylerle de saptanmıştır (83).

KAYNAKLAR

1. Saxton, J.E., The Quinolizidine alkaloids, in The Alkaloids, London, Vol. 1- 5, 1971 - 1975.
2. Grundon, M.F., Quinolizidine Alkaloids, in The Alkaloids, London, 13, 87-98, 1983.
3. Leonard, N.J., Lupin Alkaloids, in Alkaloids (Manske, R.H.F., Holmes, H.L., ed.), Academic Press, New York, 3, 119-199, 1953.
4. Kinghorn, A.D., Balandrin, M.F., Lin, L-J., Alkaloid Distribution in some Species of the Papilionaceous tribes Sophoreae, Dalbergieae, Lotaeae, brongniartiae and Bossiaeeae, Phytochemistry, 21 (9), 2269-2275, 1982.
5. Kubo, I., Matsumoto, T., Kozuka, M., Chayya, A., Naoki, H., Quinolizidine Alkaloids from the African Medicinal Plant *Calpurnia aurea*: Molluscicidal Activity and Structural Study by 2D - NMR, Agric. Biol. Chem., 48 (11), 2839 - 2841, 1984.
6. Wink, M., Chemische Verteidigung der Lupinen: Zur Biologischen Bedeutung der Chinolizidinalkaloide, Pl. Syst. Evol., 150, 65-81, 1985.
7. Steinegger, E., Bernasconi, R., Über die Biogenese der Alkaloide in *Genista aetnensis*, Pharm. Acta Helv., 39 (8), 480-493, 1964.
8. Golebiewsk, W.M., Spenser, I., D., A ¹³C NMR Study of the Biosynthesis of Lupinine and Sparteine, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1509 - 1511, 1983.
9. Idem., ²H NMR Spectroscopy as a Probe of the Stereochemistry of biosynthetic Reactions: The Biosynthesis of Lupinine, J. Am. Chem. Soc., 106, 1441 - 1442, 1984.
10. Idem., ²H NMR Spectroscopy as a Probe of the Stereochemistry of biosynthetic Reactions: The Biosynthesis of Lupanine and Sparteine, Ibid., 106, 7925 - 7927, 1984.
11. Rana, J., Robins, D.J., Quinolizidin

- Alkaloid Biosynthesis: Incorporation of [1-amino- ^{15}N , ^{1-13}C] Cadaverine into Sparteine, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1335-1336, 1983.
12. Idem., Quinolizidine Alkaloid Biosynthesis: incorporation of [1-amino- ^{15}N , ^{1-13}C] Cadaverine into Lupinine, Ibid., 81-82, 1984.
 13. Fraser, A.M., Robins, D.J., Incorporation of Chiral [^{2}H] Cadaverines into the Quinolizidine Alkaloids Sparteine, Lupanine and Angustifoline, Ibid., 1477 - 1479, 1984.
 14. Spenser, I.D., Stereochemical Aspects of the biosynthetic Routes Leading to the Pyrrolizidine and the Quinolizidine Alkaloids, Pure Appl. Chem., 57 (3), 453-470, 1985.
 15. Fraser, A.M., Robins, D.J., Incorporation of Enantiomeric [^{2}H] Cadaverines into the Quinolizidine Alkaloids (+)-Sparteine and (-)- N-Methylcytisine in *Baptisia australis*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 545-547, 1986.
 16. Rana, J., Robins, D.J., Application of ^{13}C NMR Spectroscopy to Study the Biosynthesis of the Quinolizidine alkaloids Lupinine and Sparteine, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1133-1137, 1986.
 17. Fraser, A.M., Robins, D.J., Application of ^{2}H NMR Spectroscopy to Study the Incorporation of Enantiomeric ^{2}H Labelled Cadaverines into Quinolizidine Alkaloids, Ibid., 105-109, 1987.
 18. Golebiewski, W.M., Spenser, I.D., Biosynthesis of the Lupine Alkaloids, II: Sparteine and Lupanine, Can. J. Chem., 66, 1734-1748, 1988.
 19. Perrey, R., Wink, M., On the Role of Δ^1 - Piperideine and Tripiperideine in the biosynthesis of Quinolizidine Alkaloids, Z. Naturforsch., 43c, 363-369, 1988.
 20. Cho, Y.D., Martin, R.O., Anderson, J.N., Biosynthesis of Lupin Alkaloids from $^{14}\text{CO}_2$. Evidence for the Independent Formation of Lupanine and Sparteine, J. Am. Chem. Soc., 93, 2087 - 2089, 1971.
 21. Idem., Biosynthesis of Thermopsis Alkaloids from Carbon-14 Dioxide. Evidence for the Formation of the Pyridon Bases from Lupanine via 5,6-Dehydrolupanine, Can. J. Biochem., 49, 971-977, 1971.
 22. Asres, K., Phillipson, J.D., Mascagni, P., Alkaloids of *Bolusanthus speciosus*, Phytochemistry, 25 (6), 1449-1452, 1986.
 23. Schoofs, G., Teichmann, S., Hartmann, T., Wink, M., Lysine Decarboxylase in Plants and Its Integration in Quinolizidine Alkaloid Biosynthesis, Ibid., 22. (1), 65-69, 1983.
 24. Wink, M., Hartmann, T., Enzymology of Quinolizidine Alkaloid Biosynthesis, in Natural Products Chemistry (Zalewski, R.I., Skolik, J.J., ed.) Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 511-520, 1985.
 25. Wink, M., N-Methylation of Quinolizidine Alkaloids: An S-adenosyl-L-methionine: cytosine N-methyltransferase from *Laburnum anagyroides* Plants and Cell Cultures of *L. alpinum* and *Cytisus canariensis*, Planta, 161, 339 - 344, 1984.
 26. Wink, M., Witte, L., Turnover and Transport of Quinolizidine Alkaloids. Diurnal fluctuations of Lupanine in the Phloem sap, leaves and fruits of *Lupinus albus* L., Ibid., 161, 519-524, 1984.
 27. Idem., Quinolizidine Alkaloids as Nitrogen Source for Lupin Seedlings and Cell Cultures, Z. Naturforsch., 40c, 767-775, 1985.
 28. Wink, M., Storage of Quinolizidine Alkaloids in Epidermal Tissues, Ibid., 41c, 375 - 380, 1986.
 29. Matile, P., Das toxische Kompartiment der Pflanzenzelle, Naturwissenschaften, 71, 18-24, 1984.
 30. Wink, M., Mende, P., Uptake of the Quinolizidine Alkaloid Lupanine by Protoplasts and Isolated Vacuoles of

- Suspensions- cultured *Lupinus polyphyllus* Cells. Diffusion or Carrier - mediated Transport J. Plant. Physiol., 129, 229 - 242, 1987.
31. Idem., Uptake of Lupanine by Alkaloid - Storing Epidermal Cells of *Lupinus polyphyllus*, Planta Med., 53 (5), 465-469, 1987.
 32. Wink, M., Wounding-induced Increase of Quinolizidine Alkaloid Accumulation in Lupin Leaves, Z. Naturforsch., 38c, 905-909, 1983.
 33. Wink, M.; Witte, L., Quinolizidine Alkaloids in *Petteria ramentacea* and the Infesting Aphis, *Aphis cytisorum*, Phytochemistry, 24 (11), 2567-2568, 1985.
 34. Wink, M., Römer P., Acquired Toxicity-the Advantages of specializing on Alkaloid-rich Lupins to *Macrosiphon albifrons* (Aphidae), Naturwissenschaften, 73, 210-215, 1986.
 35. Gill, S., Thin-Layer and Paper Chromatography of Quinolizidine Alkaloids in Several species of the Genus *Cytisus* L. and *Genista* L., Acta. Polon. Pharm., 21 (4), 403-410, 1964.
 36. Kinghorn, A.D., Selim, M.A., Smolenski, S.J., Alkaloids Distribution in Some New World *Lupinus* Species, Phytochemistry, 19, 1705 - 1710, 1980.
 37. Steinegger, E., Wicky, K., Die Alkaloid von *Genista Lusitanica* L., Pharm. Acta Helv., 40 (11), 610-619, 1965.
 38. Tosun, F., Tanker, M. Özden, T., Tosun, A., Alkaloids of *Genista involucreta* and *Genista albida*, Planta Med., 53, 499-500, 1987.
 39. Keller, W.J., Cole, F.R., The alkaloids of *Thermopsis montana*, Lloydia, 32,498-502, 1969.
 40. Murakoshi, I., Kidoguchi, E., Nakamura, M., Haginiwa, J., Ohmiya, S., Higashiyama, K., Otomasu, H., (-)-Epilamprolobine and its N-oxide, Lupin Alkaloids from *Sophora tomentosa*, Phytochemistry, 20 (7), 1725-1730, 1981.
 41. Faugeras, G., Paris, R., Meyruey, M.H., Sur les alkaloides du *Retam reatam*. isolement de la cytosine partir des fruits, Ann. Pharm. Franç. 20, 768-776, 1962.
 42. Ohmiya, S., Otomasu, H., Murakoshi I., Haginiwa, J., N- Formyleytisin A new Alkaloid from *Thermopsis chinensis*, Phytochemistry, 13, 644-644, 1974.
 43. Murakoshi, I., Watanabe, M., Okuda T., Kidoguchi, E., Haginiwa, J., Ohmiya, S., Otomasu, H., Lupin Alkaloids from Flowers of *Echinosophora koreensis*, Ibid., 24 (11), 2707-2707, 1985.
 44. Wink, M., Witte, L., Schiebel, H., Hartmann, T., Alkaloid Pattern Cell Suspension Cultures and Differentiated Plants of *Lupinus polyphyllus*, Planta Med., 38, 238-245, 1981.
 45. Hatzold, T., Elmadafa, I., Gross, I., Wink, M., Hartmann, T., White, I., Quinolizidine Alkaloids in Seeds *Lupinus mutabilis*, J. Agric. Food Chem., 31,934-938, 1983.
 46. Tosun, F., Alkaloids of *Genista tinctoria* Boiss, J. Fac. Pharm. Gaziantep, 3,99-103, 1986.
 47. Bohlman, F., Zeisberg. R., 1: NMR- Spektren von Lupinen - alkaloiden, Chem. Ber., 108, 1043-1043, 1975.
 48. Keller, W.J., Hatfield, M., 11- Alkaloids of *Sophora secundiflora* fruits, Phytochemistry, 18, 2069, 1979.
 49. Mühlbauer, P., Witte, L., Wink, M., New Ester Alkaloids from *Lupinus polyphyllus*, Planta Med., 54,239, 1988.
 50. Gill, S., Steinegger, E., Alkaloids of *Genista* - Arten, Pharm. Acta Helv., 39 (9), 565-574, 1964.
 51. Zhang, Y-Z., Chang, Y-C., Zhang R., Cui, J-F., Wu, X-M., Yan, A., Thin Layer Chromatographic Separation and Determination of Alkaloids in *Sophora flavescens* and its Preparations, Yao Hsueh Hsueh Pao, 16, 283-288, 1981. Ref. C.A. Vol.

- 156637k, 1981.
52. Faugeras, G., Paris, M., Application de la Chromatographie sur Couche Mince et de L'Electrophorèse Quantitatives a L'Etude de Quelques Constituants des Légumineuses, Bull. Soc. Chim. Fr., 109-113, 1973.
 53. Cui, J., Zhang, G., Wang, M., HPLC and TLC Densitometry Determination of Alkaloid Constituents in *Sophora falavescens* and *Sophora alopecuroides*, Yaoxue Xuebao, 20 (1), 59-66, 1985. Ref. C.A. Vol. 103, 42716p, 1985.
 54. Karlsson-Strese, E.M., Qualitative and Quantitative Determination of Alkaloid Pattern in *Lupinus polyphyllus*, Z. Pflanzenzuecht., 91(4), 265-277, 1983.
 55. Tosun, F., Tanker, M., Özden, T., Tosun, A., alkaloids of *Genista acanthoclada* DC., J. Fac. Pharm. Ankara, 15, 9-15, 1985.
 56. Sandberg, F., The alkaloids of *Retama raetam* Webb & Berth, Pharmaceutish Weekblad, 93, 8-10, 1958.
 57. Idem., Phytochemical and Pharmaceutical Studies on Some Alkaloidal Plants of Egypt, Pakistan J. Sci. Ind. Res., 4, 280-293, 1961.
 58. Yovo, K., Huguët, F., Pothier, J., Durand, M., Breteau, M., Narcisse, G., Comprative Pharmacological Study of sparteine and its Ketonic derivative Lupanine from Seeds of *Lupinus albus*, Planta Med., 50, 420-424, 1984.
 59. Ottaviano, G., Steinegger, E., Bernasconi, R., Chemical and Pharmacological Investigations on One of the Active Principles of *Genista aethnensis* Retamine, Arch. Intern. Pharmacodyn., 148 (3-4), 404-418, 1964. Ref. C.A. Vol. 60, 16374a, 1964.
 60. Xin, H., Liu, S., Effects of Matrine on Myocardial Contraction and arrhythmia in isolated Heart Atria, Zhongguo Yaoli Xuebao, 8 (6), 501-505, 1987. Ref. C.A. Vol. 107, 228850 r, 1987.
 61. Wei, J.W., Liao, J.F., Chuang, C.Y., Chen, C.F., Han, P.W., cardiovascular Effects of Matrine Isolated from the Chinese herb Shan - Dou - gen, Proc. Natl. Sci. Council. Repub. China. Part B: Life Sci., 9 (3), 215-219, 1985. Ref. C.A. Vol. 104, 28622 u, 1986.
 62. Li, R., Chen, S., Effects of Seven Alkaloids of *Sophora alopecuroides* on Contractility of Papillary Muscles of guinea pigs, Zhongguo Yaoli Xuebao, 7 (3), 219-221, 1986. Ref. C.A. Vol. 105, 18094 e, 1986.
 63. Li, R., Yao, X., Chen, S., Ruan, Y., Effect of Oxymatrine on Isolated Heart Atria of rabbits, Ibid., 7 (3), 216-218, 1986. Ref. C.A. Vol. 105, 413y, 1986.
 64. Linder, E., Kaiser, J., Schacht, U., Hypotensive and Antiarrhythmic Effects of a new Alkaloid, the 13-Hydroxylupanine- 2-pyr-rolecarbonic acid ester, from the Madagascan plant *Cadia ellisiana*, Arzneim-Forsch., 26 (9), 1651-1657, 1976.
 65. Hatfield, G.M. Valdes, L.J.J., Keller, W.J., Merrill, W.L., Jones, V.H., An Investigation of *Sophora secundiflora* Seeds, J.Nat.Prod., 40 (4), 374-400, 1977.
 66. Barlow, R.B., McLeod, L.J., Some Studies on Cytisine and its Methylated Derivatives, Br. J. Pharmac., 35, 161-174, 1969.
 67. Li, X., Wu, Y., Liu, L., He, L., effect of Total Alkaloids of *Sophora alopecuroides* L. and its Seven Monomers on Contractility of isolated guinea-pig ileum, Zhongguo Yaolixue Yu Duli Xue Zazhi, 2 (1), 72-74, 1988. Ref. C.A., Vol. 108, 143225 m, 1988.
 68. Sadykov, A.S., Khaibabev, K.K., Abduvakhobov, A.A., Ishbaev, A.I., Gafurova, S.M., Synthesis of Local Anesthetic Substances Based on Lupinine, Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim., 11, 2599-2606, 1983. Ref. C.A. Vol. 100, 156848b, 1984.
 69. Ishida, M., Shinozaki, H., glutamate Inhibitory Action of Matrine at the crayfish Neuromuscular Junction, Br.

- J. Pharmac., 82, 523-531, 1984.
70. Yamazaki, M., Arai, A., Suzuki, S., Takeuchi, T., Protective Effects of Matrine and Oxymatrine on Stress Ulcer in Relation to Their Effects on the Central Nervous System, Yakugaku Zasshi, 104 (3), 293-301, 1984.
 71. Yamazaki, M., Arai, A., On the Contractile Response of Fundus Strip from Rats to Matrine, an Alkaloidal Component of *Sophora flavescens*, J. pharmacobio-Dyn., 8 (7), 513-517, 1985.
 72. Yuan, C., Lu, S., Yao, X., Effects of Oxymatrine on the antitumor Activity and Toxicity of Cyclophosphamide in Mice, Yaoxue Xuebao, 22 (4), 245-249, 1987. Ref. C.A. Vol. 107, 70362 w, 1987.
 73. Li, X., Wu, Y., Chen, S. Pan, D., Wu, Yu, Y., Antitumor Action of Sophoridine, Zhongguo Yaoli Xuebao, 8 (2), 153-158, 1987. Ref. C.A. Vol. 106, 168653, w, 1987.
 74. Kojima, R., Fukushima, S., Ueno, A., Saiki, Y., Antitumor Activity of Leguminosae Plants Constituents. I. antitumor Activity of Constituents of *Sophora subprostrata*, Chem. Pharm. Bull., 18 (12), 2555-2563, 1970.
 75. Cho, C.H. Chuang, C.Y., Chen, C.F., Study of the antipyretic Activity of matrine. A Lupin alkaloid isolated from *sophora subprostrata*, Planta Med., 52, 343-345, 1986.
 76. Keeler, R.F., Lupin Alkaloids from Teratogenic and Nonteratogenic Lupins. III. Identification of Anagyryne as the Probable Teratogen by Feeding Trials, J. Toxicol. Environ. Health., 1 (6), 887-898, 1976. Ref. C.A. Vol. 85, 138290 f, 1976.
 77. Keeler, R.F., Cronin, E.H., Shupe, J.L., Lupin Alkaloids from Teratogenic and Nonteratogenic Lupins. IV. Concentration of Total alkaloids, individual Major Alkaloids, and the Teratogen Anagyryne as a Function of Plant Part and Stage of Growth and Their Relation to crooked Calf Disease, Ibid., 1 (6), 899-908, 1976.
 78. Keller, W. J., Zelenski, S.G., alkaloids from *Lupinus argenteus* var. *stenophyllus*, J. Pharm. Sci., 67, 430-431, 1978.
 79. Jorge, A., Ortega, M.D., Jack Lazer, son, M.D., Anagyryne- induced red cell aplasia, vascular anomaly, and skeletal dysplasia, J. Pediatr., 111 (1), 87-89, 1987.
 80. Finnell, R.H., Chernoff, G.F., Anagyryne-induced congenital defects, Ibid., 112 (2), 331, 1988.
 81. Wink, M., chemical Defense of Leguminosae. Are Quinolizidine Alkaloids Part of the Antimicrobial Defense System of Lupins, Z. Naturforsch., 39c, 548-552, 1984.
 82. Wippich, C., Wink, M., Biological Properties of Alkaloids, Influence of Quinolizidine alkaloids and Gramine on the germination and Development of Powdery Mildew, *Erysiphe graminis* f. sp. *hordei*, Experientia, 41 (11), 1477-1479, 1985.
 83. Wink, M., Chemical Defense of Lupins. Mollusc-Repellent Properties of Quinolizidine alkaloids, Z. Naturforsch., 39c, 553-558, 1984.