

Neue Ergebnisse auf dem Gebiet der Bisbenzylisochinolin-Alkaloide

Recent Advances in Bisbenzylisoquinoline Alkaloids

Peter Pachaly

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1, Federal Republic of Germany

Received: December 6, 1988

Abstract

This review presents results of the chemistry and pharmacology of the bisbenzylisoquinoline alkaloids which are reported from 1986 through 1988.

Key words

BBI-alkaloids, structure determination, pharmacological activity, cell culture, synthesis, biosynthesis.

Einleitung

Die sich durch große strukturelle Variationsbreite auszeichnenden Bisbenzylisochinolin-Alkaloide (BBI-Alkaloide) wurden in den vergangenen Jahren in mehreren ausführlichen tabellarischen Übersichtsartikeln [Guha et al. 1979 (1), Schiff Jr. 1983 (2) und 1987 (3)] dargestellt, wobei die Literatur bis 1985 berücksichtigend 271 Vertreter dieser Alkaloidklasse erfaßt wurden. Weitere zum Teil sich auf einzelne Pflanzengattungen beschränkende aktuelle Übersichten finden sich in der Literatur (5, 6, 157, 158). Die erst durch die modernen spektroskopischen Methoden möglichen Erfolge bei der Strukturaufklärung der oft nur mit wenigen mg vorliegenden Naturstoffe haben auch die Zahl der bekannten BBI-Alkaloide in den letzten Jahren gewaltig ansteigen lassen, so daß seit 1985 bis November 1988 bereits weitere 105 neue BBI-Alkaloide bekannt geworden sind, die in diesem Übersichtsartikel beschrieben werden sollen.

Die Strukturformeln wurden nach den von Shamma et al. (4, 159) für die BBI-Alkaloide vorgeschlagenen Konventionen abgebildet und die Typen nach dem Ort der Sauerstoffsubstitution gekennzeichnet. Die Nummerierung der bekannten BBI-Alkaloide in den bisherigen Übersichten (1, 2, 3) wurde beibehalten und durch eckige Klammern [] gekennzeichnet.

Obwohl die vollständige Wiedergabe aller zum Strukturbeweis herangezogenen Daten für den schnellen Vergleich eigener Meßergebnisse mit den Literaturda-

ten besonders wichtig erscheint, kann hier leider aus Platzgründen nur auf die Originalliteratur verwiesen werden. Secobisbenzylisochinolin-Alkaloide wurden ebenfalls hier aufgenommen, da sie als Metabolisierungsprodukte von BBI-Alkaloiden anzusehen sind.

BBI-Alkaloid-haltige Drogen spielen in der Volksmedizin der tropischen und subtropischen Länder eine große Rolle. Die mit einzelnen, daraus isolierten Alkaloiden vermehrt durchgeführten pharmakologischen Untersuchungen ergaben erstaunlich vielfältige Aktivitäten dieser Verbindungen, die damit auch eine Wirkung der Drogen in wachsendem Umfang zu bestätigen scheinen. Obwohl mit den meisten der hier vorgestellten neuen BBI-Alkaloiden aber noch kein pharmakologisches Screening durchgeführt werden konnte, sind alle Vertreter dieser Alkaloidklasse hierfür interessant. Ein großes Hindernis für eine ausführliche pharmakologische Untersuchung ist aber nach wie vor für die meisten Alkaloide dieser Stoffklasse die schwierige oder gar unmögliche Beschaffung genügend großer Mengen. Hier könnten sich in der Zukunft die denkbare Gewinnung durch Zellkulturen oder die (partial)synthetische Abwandlung von BBI-Alkaloiden, die in ausreichender Menge zugänglich sind (z. B. Tetrandrin), als hilfreich erweisen.

Analytik

Bei der Strukturaufklärung der zahlreichen BBI-Alkaloide haben sich die Fortschritte der letzten Jahre in der routinemäßigen Messung von ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren insbesondere mit den Möglichkeiten von hochauflösenden 2D-Meßtechniken ebenso wie NOE-Spektren (z. B. 8, 9, 12, 22, 23, 29, 166) als außerordentlich nützlich erwiesen. Bei den makrocyclischen BBI läßt sich innerhalb der einzelnen Gruppen aus den NMR-Spektren zusammen mit der spezifischen Drehung auf die absolute Konfiguration schließen: *S,S*- bzw. *R,R*-Verbindungen einerseits und *S,R*- bzw. *R,S*-BBI andererseits unterscheiden sich erwartungsgemäß in den ^1H -NMR-Spektren im Bereich der aromatischen Protonensignale in charakteristischer Weise, was in zahlreichen Beispielen in einer Übersicht (159) belegt ist, aber auch von anderen Arbeitsgruppen für weitere Beispiele beobachtet wurde (z. B. 25, 27). Hiermit wurde die Aussagekraft der spez. Drehung allein bestätigt, die innerhalb der einzelnen Gruppen der makrocyclischen BBI-Alkaloide bereits die Konfigurationszuordnung der beiden

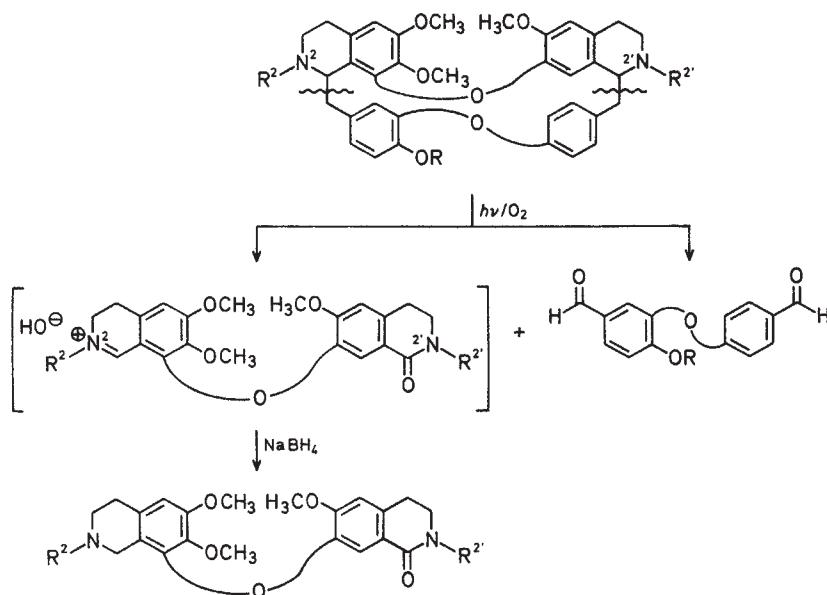


Abb. 1 Photooxidative Spaltung von BBI-Alkaloiden (43).

Chiralitätszentren am C-1 und C-1' ermöglicht (165). Als ebenso nützlich für die Konfigurationsbestimmung haben sich auch CD-Messungen gezeigt (7, 9, 11, 29, 166).

Hochaufgelöste MS ermöglichen in der Regel die schnelle Zuordnung der BBI-Alkaloide zum jeweiligen Grundtyp, wobei die genaue Messung der Fragmentionen bereits eine Entscheidung über das generelle Substitutionsmuster zulässt. Schwierigkeiten bei der Erkennung der Molekülionen (besonders beim Dauricin-Typ) wurden durch Einsatz weicher Ionisationsmethoden erfolgreich überwunden, hierbei sind besonders (M + 1)-Fragmente charakteristisch (7, 9, 10, 49). Die Kombination von GC/MS wurde erfolgreich zur Identifizierung der Alkaloide von *Stephania cepharantha* eingesetzt (38).

Neben den spektroskopischen Methoden werden bei der Strukturaufklärung nach wie vor Derivate durch *O*- bzw. *N*-Methylierung (Diazomethan bzw. NaBH₄/Formaldehyd) hergestellt, weil dabei sehr oft bekannte BBI-Alkaloide erhalten werden. Als Ergänzung zum klassischen reduktiven BBI-Abbau mit Natrium in flüssigem Ammoniak wurde kürzlich eine interessante photooxidative Alternativ-Methode vorgestellt (43) (Abb. 1), bei der bevorzugt, (ähnlich wie bei der MS von makrocyclischen BBI-Alkaloiden) zwischen Isochinolin- und Benzylschwanzteil gespalten wird.

Röntgenstrukturanalyse wird bei BBI-Alkaloiden selten eingesetzt, wohl auch, weil die Verbindungen meist amorph anfallen. Ein aktuelles Beispiel ist die Kristallstrukturanalyse von Cycleanin aus *Cissampelos pareira* L. (77). Ein Charakteristikum der makrocyclischen BBI-Alkaloide ist die immer wieder beobachtete Tendenz, Lösungsmittel hartnäckig einzuschließen, was die Elementaranalysen ebenso wie die sehr unterschiedlichen Schmelzpunktangaben für gleiche Verbindungen belegen. Oft ist das zuletzt benutzte Lösungsmittel in den NMR- und MS-Spektren eindeutig nachzuweisen.

Einfache Gehaltsbestimmungen von BBI-Alkaloiden in organischen Lösungsmitteln durch wasserfreie potentiometrische Titration wurden z. B. für Berbamin (73, 74) beschrieben. Eine Spektralphotometrische Bestimmung nach Bildung eines Ionenkomplexes mit Methylorange gelang mit Tubocurarin (78); Trilobin wurde nach Extraktion aus dem Blutplasma mit HPLC (153), aber auch durch quantitative DC bei 265 nm bestimmt (75).

Neue BBI-Alkaloide

Die Strukturen der neuen BBI-Alkaloide werden in den Abb. 2 bis 20 vorgestellt. Obwohl die meisten dieser Alkaloide sich lediglich als Variationen und Isomere bekannter Grundtypen erwiesen, sind auch einige völlig neue BBI-Strukturen gefunden worden. Als Erfolge moderner Trennmethoden sind vermehrt stärker polare Verbindungen wie *N*-Oxide, *N*-Norverbindungen und mehrwertige Phenole zu verzeichnen. Alle asymmetrischen Kopf-Kopf/Schwanz-Schwanz verknüpften Verbindungen gehören dem Biscoclaurintyp an, lediglich zwei Beispiele sind dem Bisreticulintyp zuzurechnen [Efatin (97) und Ambriinin (98)]. Insgesamt wurden nur drei neue Kopf-Schwanz verknüpfte BBI-Alkaloide in den vergangenen 3 Jahren beschrieben.

Bei den Verbindungen vom Dauricin-Typ (Abb. 2) sind als besondere Strukturvariationen die relativ seltenen phenolischen OH-Gruppen in 6- und 6'-Stellung zu verzeichnen. Die *N*-Oxide von *O*-Methylauricin (6 und 7) (7) wurden lediglich als Gemisch charakterisiert, während für Neothalibrin-2'- α -*N*-oxid (12) die Konfiguration am 2'-N durch NOE-Experimente bewiesen wurde, aber auch bereits an der ¹H-NMR-Tiefeldverschiebung des 2'-*N*-Methylsignals nach 3,24 ppm erkannt wurde (161).

Die absolute Konfiguration der Chiralitätszentren an C-1 und C-1' wurde für die Beispiele 1–7 durch klassischen Abbau und durch Umwandlung in *O*-Methylauricin bewiesen, während die *R,R*-Konfiguration von 2-Norberbamunin (8) ebenso wie bei den Beispielen 13, 14 und 15 aus den CD-Messungen abgeleitet wurde.

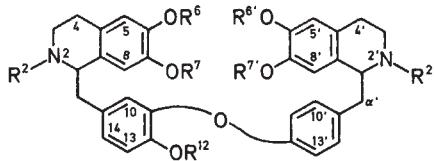


Abb. 2 Neue BBI-Alkaloide vom Dauricin-Typ – Typ I: 6,7,11*,12 – 6,7,12* (1).

Verbdg.	abs. Konfg.	Name	R ²	R ⁶	R ⁷	R ¹²	R ^{2'}	R ^{6'}	R ^{7'}	Lit.
1	1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>	Popisin	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	7
2	1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>	Popisidin	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	7
3	1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>	Popidin	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7
4	1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>	Popisopin	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	7
5	1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>	Popisonin	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	7
6	1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>	<i>O</i> -Methylauricin-2'- <i>N</i> -oxid	CH ₃ / <i>N</i> -Oxid	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7
7	1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>	<i>O</i> -Methylauricin-2'- <i>N</i> -oxid	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ / <i>N</i> -Oxid	CH ₃	CH ₃	7
8	1 <i>R</i> ,1' <i>S</i>	2-Norberbamunin	H	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	13
9	1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>	2'-Nordaurisolin	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	20
10	1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>	2'- <i>N</i> -Methylindoldhamin	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	20
11	1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>	2'- <i>N</i> -Methylindoldhamin	H	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	20
12	1 <i>S</i> ,1' <i>R</i>	Neothalibrin-2'- α - <i>N</i> -oxid	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃ / α - <i>N</i> -Oxid	CH ₃	CH ₃	161
13	1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>	Geraldoamin	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	162
14	1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>	Pedroamin	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	162
15	1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>	Pampulhamin	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	162

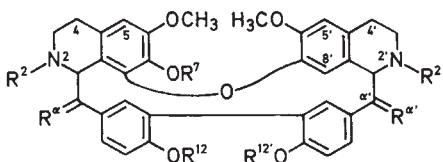
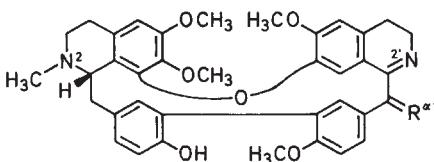


Abb. 3 Neue BBI-Alkaloide vom Rodiasin-Typ – Typ IV: 6,7,8*,12 – 6,7*,12 (11 – 11) (1).

Verbdg.	abs. Konfg.	Name	R ²	R ⁷	R ¹²	R ^{α}	R ^{2'}	R ^{12'}	R ^{α}	Lit.
16	1 <i>S</i> ,1' <i>R</i>	Tilitriandrin	CH ₃	H	CH ₃	H ₂	H	H	H ₂	28
17	1 <i>S</i> ,1' <i>R</i>	Pseudoxandrin	CH ₃	H	H	O	CH ₃	CH ₃	H ₂	9
18	1 <i>S</i> ,1' <i>R</i>	Pseudoxandrinin	CH ₃	CH ₃	H	O	CH ₃	CH ₃	H ₂	9
19	1 <i>S</i> ,1' <i>R</i>	Oxandrin	CH ₃	H	CH ₃	H ₂	CH ₃	H	O	9
20	1 <i>S</i> ,1' <i>R</i>	Oxandrinin	CH ₃	H	CH ₃	H ₂	CH ₃	CH ₃	O	9
21	1 <i>S</i> ,1' <i>R</i>	2'-Norfuniferin	CH ₃	CH ₃	H	H ₂	H	CH ₃	H ₂	166
22	1 <i>S</i> ,1' <i>R</i>	2'-Nortiliagein	CH ₃	H	H	H ₂	H	CH ₃	H ₂	166
23	1 <i>S</i> ,1' <i>R</i>	2'-Norguattaguanin	CH ₃	CH ₃	H	H ₂	H	CH ₃	H ₂	166
24	1 <i>S</i> ,1' <i>R</i>	2,2'-Bisnorguattaguanin	H	CH ₃	H	H ₂	H	CH ₃	H ₂	166



25	1 <i>S</i> (+)	Guattamin (R- α' = H ₂)								166
26	1 <i>S</i> (+)	Guattaminon (R- α' = O)								166

Beim Rodiasin-Typ (Abb. 3) fallen einige α - bzw. α' -Oxo-Derivate auf, die aus der Annonacee *Pseudoxandra aff. lucida* isoliert wurden. Bis auf Tilitriandrin (16), das hier als biogenetische Vorstufe der *Tiliacora*-Alkaloide in der Menispermacee *Tiliacora triandra* gelten muß, sind alle anderen Beispiele aus Annonaceen isoliert worden. Als neuartige Variante des Rodiasin-Typs ist das Medelline (27) aufzufassen, das ebenfalls aus der Rinde von *Pseudoxandra aff. lucida* erhalten wurde. Es ist das erste BBI-Beispiel mit einer Methylendioxybrücke zwischen den beiden Isochinolinteilen.

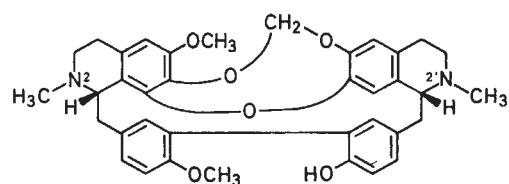


Abb. 4 1*S*,1'*R* Medellin (Verbdg. 27) (8) – Rodiasin-Typ; Typ IV: 6,7,8*,12 – 6,7*,12,(11 – 11) (1).

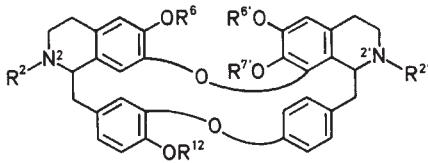
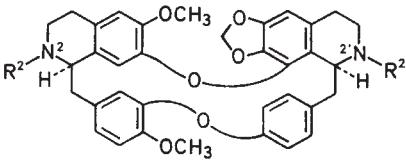
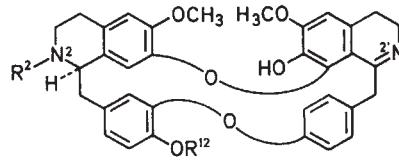


Abb. 5 Neue BBI-Alkaloide vom Oxyacanthin-Typ – Typ VI: 6,7*,11#,12–6,7,8*,12# (1)

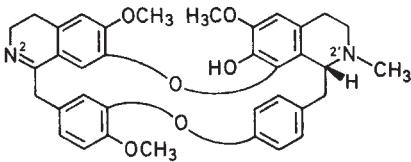
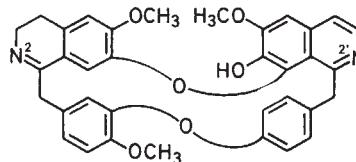
Verbdg.	abs. Konfg.	Name	R ²	R ⁶	R ¹²	R ^{2'}	R ^{6'}	R ^{7'}	Lit.
28	1 <i>S</i> ,1' <i>R</i>	Gyrolidin	CH ₃	14					
29	1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>	Candicusin	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	19
30	1 <i>S</i> ,1' <i>R</i>	Gyrocarpin	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	14
31	1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>	Gyrocarpusin	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	14
32	1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>	Pangkoramin	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	16
33	1 <i>R</i> ,1' <i>S</i>	2'-Noroxyacanthin	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	161



34 1*R*,1'*S* (+)-Norcepharanthin (R² = H, R^{2'} = CH₃) (22)
 35 1*R*,1'*S* (+)-Cepharanthin-2-β-N-oxid (R² = CH₃, R^{2'} = ... CH₃/β-N-Oxid) (22)

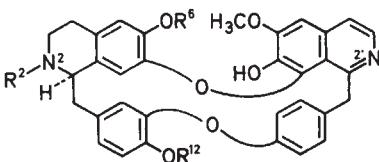


36 1*R* (+)-3',4'-Dihydro-stephasubin (R² = CH₃, R¹² = CH₃) (47)
 37 1*R* (+)-Pangkorimin (R² = H, R¹² = H) (16)

38 1'*R* (-)-1,2-Dehydro-2-nor-limacusin (17)

39 Stephasubimin (22)

Abb. 6 Neue BBI-Alkaloide vom Oxyacanthin-Typ – Typ VI: 6,7*,11#,12–6,7,8*,12# (1).



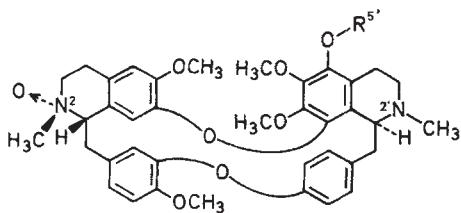
Verbdg.	abs. Konfg.	Name	R ²	R ⁶	R ¹²	Lit.
40	1 <i>R</i>	(+)-2-Nor-stephasubin	H	CH ₃	CH ₃	22
41	1 <i>R</i>	(+)-Stephasubin	CH ₃	CH ₃	CH ₃	22
42	1 <i>R</i>	(+)-Pycnanzanthin	H	CH ₃ oder H	H oder CH ₃	21

Abb. 7 Neue BBI-Alkaloide vom Oxyacanthin-Typ – Typ VI: 6,7*,11#,12–6,7,8*,12# (1).

Vom Oxyacanthin-Typ sind ebenfalls sehr polare neue BBI-Alkaloide [z. B. das Pangkoramine (23), eine 2-Nor-Verbindung mit 3 phenolischen OH-Gruppen (Abb. 5)] und verschiedene Dehydroderivate (Abb. 6 und 7) beschrieben worden.

Beide neuen Alkaloide vom Thaligosine-Typ (Abb. 8) sind ebenso *N*-Oxide wie zahlreiche Beispiele aus der Gruppe der Berbamin-Derivate (Abb. 9). Auch hier wurde eine α'-Oxo-Verbindung 62 isoliert. Alle neuen BBI-Alkaloide aus der Gattung *Thalictrum* (Abb. 11, 14) stimmen hinsichtlich ihrer Chiralitätszentren mit den für diese Ranunculaceen-Gattung formulierten Regeln (167, 3) überein.

Die *Tiliacora*-Alkaloide mit einem Dibenzodioxin-Kopfteil (Abb. 15) geben sich durch ihre charakteristische blaue Farbreaktion mit salpetersäurehaltiger Schwefelsäure bereits auf der DC-Platte zu erkennen. Bei diesen relativ starren 16-gliedrigen makrocyclischen Diphenylverbindungen wirkt sich die Konfiguration an C-1 und C-1' besonders typisch auf die Verschiebungen der ¹H-NMR-Signale von H-8' und H-10' aus, so daß bei bekanntem Drehsinn aus den ¹H-NMR-Spektren unmittelbar auf die absolute Konfiguration geschlossen werden kann (24, 25, 27).



Verbdg.	abs. Konfg.	Name	R ⁶	Lit.
43	1S, 1'S	(-)-Thaligosin-2α-N-oxid	H	161
44	1S, 1'S	(-)-Thalrugosaminin-2α-N-oxid	CH ₃	161

Abb. 8 Neue BBI-Alkaloide vom Thaligosin-Typ – Typ VIII: 6,7*,11#,12–5,6,7,8*,12# (1).

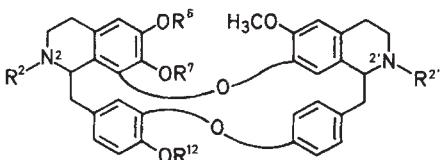
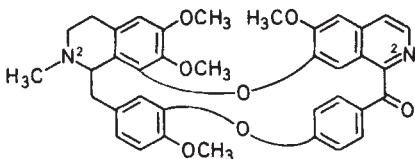


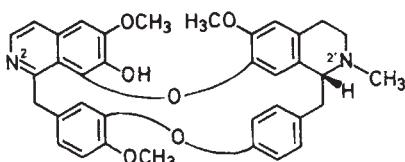
Abb. 9 Neue BBI-Alkaloide vom Berbamin-Typ – Typ VIII: 6,7,8*,11#,12–6,7*,12# (1).

Verbdg.	abs. Konfg.	Name	R ²	R ⁶	R ⁷	R ¹²	R ^{2'}	Lit.
45	1R, 1'R	Phaeanthine-2'α-N-oxid	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ /α-N-Oxid	49
46	1R, 1'S	2'-N-Methylisotetrandrium iodid	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	⁺ (CH ₃) ₂ I ⁻	33
47	1R, 1'R	(-)-2,2' Bisnor-phaeanthin	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	16
48	1S, 1'S	Fenfangjin A	CH ₃ /β-N-Oxid	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	87
49	1R, 1'S	Berbamin-2'β-N-oxid	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ /β-N-Oxid	12
50	1S, 1'S	Fenfangjin B	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃ /α-N-Oxid	87
51	1S, 1'S	Fenfangjin C	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃ /β-N-Oxid	87
52	1R, 1'R	Limacin-2'β-N-oxid	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃ /β-N-Oxid	19
53	1R, 1'R	Limacin-2'α-N-oxid	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃ /α-N-Oxid	19
54	1R, 1'R	Limacin-2β-N-oxid	CH ₃ /β-N-Oxid	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	19
55	1R, 1'R	(-)-Gyroamericin	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	14
56	1R, 1'R	(-)-2-Norlimacin	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	17
57	1R, 1'S	(+)-2-Northalrugosin	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	21
58	1R, 1'S	(+)-Bisnorthalrugosin	H	CH ₃	H	CH ₃	H	21
59	1R, 1'S	(+)-Bisnorobamegin	H	CH ₃	H	H	H	21
60	1R, 1'S	Aquifolin	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	11
61	1S, 1'S	Tetrandrin-2β-N-oxid	CH ₃ /β-N-Oxid	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	68

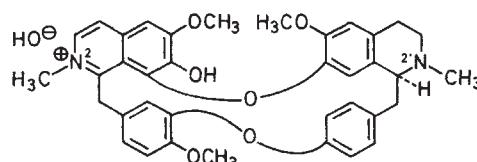


62 Oxofangchirin (23)

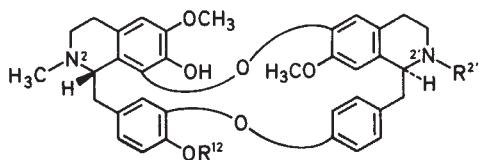
Abb. 10 Neue BBI-Alkaloide vom Berbamin-Typ – Typ VIII: 6,7,8*,11#,12–6,7*,12# (1).



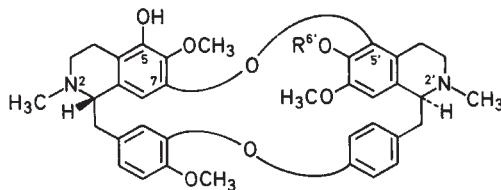
63 2'R (-)-Caryolivin (17)



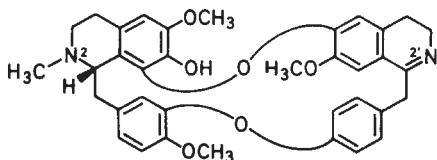
64 1'S Fenfangjin D (= 1'S 1,3,4-Tridehydrofangchinolin) (87) (39)



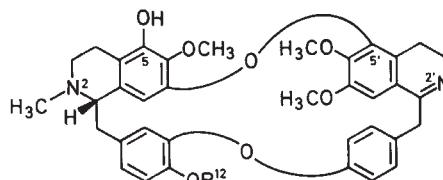
- 65 1*S*, 1'*S* Thalivarmin (R¹² = H, R² = CH₃) (30)
 66 1*S*, 1'*S* (+)-2'-NORTHALPHYLLIN (R¹² = CH₃, R² = H) (161)
 67 1*S*, 1'*S* (+)-THALIPHYLLIN-2'-β-N-OXID (R¹² = CH₃, R² = -CH₃/β-N-Oxid) (161)



- 74 1*S*, 1'*S* (-)-5-Hydroxythalmin (R^{6'} = H) (29)
 75 1*S*, 1'*S* (-)-Thalmiculim (R^{6'} = CH₃) (29)



- 68 1*S* Thalsivasin (30)



- 76 1*S* (-)-Thaliculim (R¹² = CH₃) (29)
 77 1*S* (-)-Cultithalim (R¹² = H) (161)

Abb. 11 Neue BBI-Alkaloide vom Thalicerbin-Typ – Typ IX: 6,7,8*,11#,12–6*,7,12# (1).

Abb. 14 Neue BBI-Alkaloide vom 5-Hydroxythalmin-Typ – Typ XIVa: 5,6,7*,11#,12–5*,6,7,12# (1).

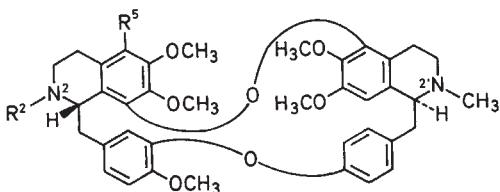
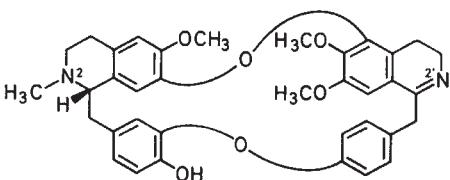
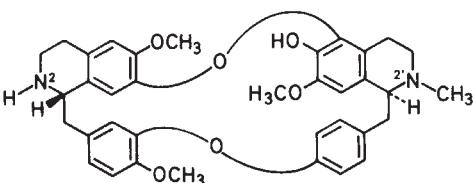


Abb. 12 Neue BBI-Alkaloide vom Thalidasin-Typ – Typ Xa: 5,6,7,8*,11#,12–5*,6,7,12# (1).

Verbdg.	abs. Konfg.	Name	R ²	R ⁵	Lit.
69	1 <i>S</i> , 1' <i>S</i>	(-)-5-Hydroxythalidasin	CH ₃	OH	29
70	1 <i>S</i> , 1' <i>S</i>	(-)-5-Hydroxythalidasin-2α-N-oxid	CH ₃ /α-N-Oxid	OH	161
71	1 <i>S</i> , 1' <i>S</i>	(+)-Thalidasin-2α-N-oxid	CH ₃ /α-N-Oxid	H	161



- 72 1*S*, Thalmiculatimin (29)



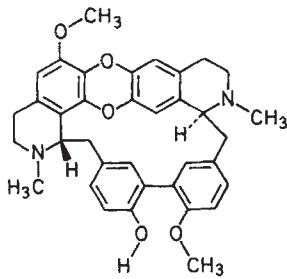
- 73 1*S*, 1'*S* (-)-2-Northalmine (31)

Abb. 13 Neue BBI-Alkaloide vom Thalmin-Typ – Typ XIV: 6,7*,11#,12–5*,6,12# (1).

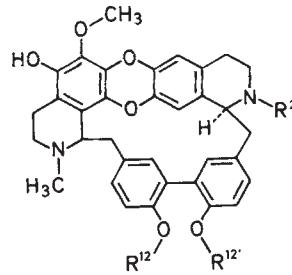
Beide neuen Trilobin-Beispiele (Abb. 19) stellen keine neuartigen BBI-Alkaloide dar. Die Strukturen der neuen Seco-BBI-Alkaloide (Abb. 20) scheinen zu bestätigen, daß es sich um natürliche BBI-Abbauprodukte handelt, allerdings müßte das noch durch Biogenesestudien bewiesen werden.

Ergänzungen zur Struktur bekannter BBI-Alkaloide

Abb. 21 zeigt einige bekannte BBI-Alkaloide, deren bisherige Strukturen auf Grund neuerer Ergebnisse in die hier wiedergegebenen Formeln berichtigt wurden. So erwies sich Thalarugosinon [224] als 2-N-Formyl-Derivat und nicht als α,α'-Bisoxo-BBI-Alkaloid (31). Für die beiden Calafantin-N-Oxide wurde festgestellt, daß die N-Oxid-Funktion sich nicht in Position 2 sondern in 2'-Stellung befindet (70). Das schon lange bekannte Tiliarin [185] konnte endlich nach erneuter Isolierung als 2'-Nor-Verbindung erkannt werden, die einem 2'-Noryanangcorinin entspricht (vergl. 78; Abb. 15) (37).

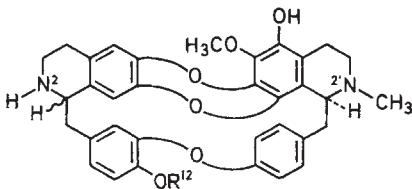


78 1S, 1'S Yanangcorinin (24)



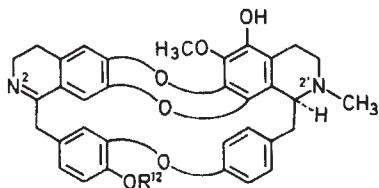
- 79 1S, 1'S Yanagin ($R^{12} = CH_3, R^{12'} = H, R^{2'} = CH_3$) (25)
 80 1S, 1'S Tiliangin ($R^{12} = H, R^{12'} = CH_3, R^{2'} = CH_3$) (26)
 81 1S, 1'S 2'-Noryanagin ($R^{12} = CH_3, R^{12'} = H, R^{2'} = H$) (27)
 82 1R, 1'S 2'-Norisoyanagin ($R^{12} = CH_3, R^{12'} = H, R^{2'} = H$) (27)

Abb. 15 Neue BBI-Alkaloide vom Tiliacorin- und Tiliamosin-Typ – Typ XVIII (78): 6,7*,8#,12–6*,7#,12, (11–11) (1) und Typ XIX (79–82): 5,6,7*,8#,12–6*,7#,12, (11–11) (1).

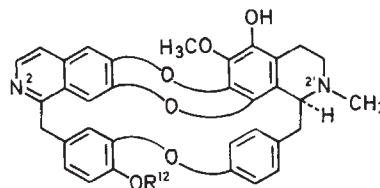


- 83 1R, 1'S (+)-5'-Hydroxytelobin ($R^{12} = CH_3$) (18)
 84 1R, 1'S (+)-5'-Hydroxyapatelin ($R^{12} = H$) (18)
 85 1S, 1'S (+)-Kohatamin ($R^{12} = CH_3$) (18)

Abb. 16 Neue BBI-Alkaloide vom Kohatin-Typ – Typ XXIIIa: 6*,7**,11#,12–5,6,7*,8**,12#.



- 86 1'S (+)-1,2-Dehydrokohatin ($R^{12} = H$) (18)
 87 1'S (+)-1,2-Dehydrokohatamin ($R^{12} = CH_3$) (18)



- 88 1'S (+)-Siddiquamin ($R^{12} = CH_3$) (18)
 89 1'S (+)-Siddiquin ($R^{12} = H$) (18)

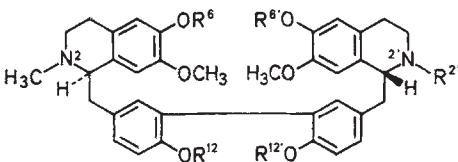
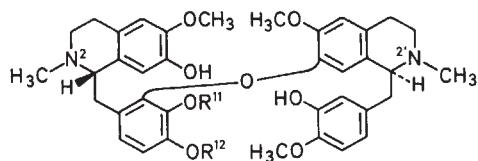
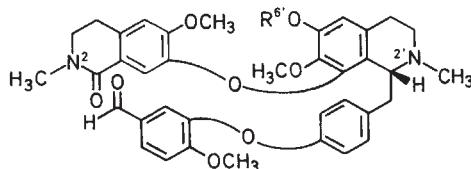


Abb. 17 Neue BBI-Alkaloide vom Pisopowin-Typ – Typ XXVII: 6,7,12–6,7,12 (11–11).

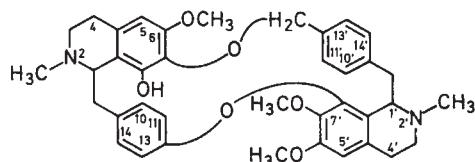
Verbdg.	abs. Konfg.	Name	R ⁶	R ¹²	R ^{2'}	R ^{6'}	R ^{12'}	Lit.
90	1R, 1'R	Pisopowin	CH ₃	7				
91	1R, 1'R	Pisopowidin	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7
92	1R, 1'R	Pisopowiarin	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	7
93	1R, 1'R	Pisopowetin	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	7
94	1R, 1'R	Pisopowamin	CH ₃	H	H	CH ₃	H	7
95	1R, 1'R	Pisopowiaridin	H	CH ₃	CH ₃	H	H	7
96	1R, 1'R	2'Norpisopowiaridin	H	CH ₃	H	H	H	7



97 1*S*, 1'*S* Efatim ($R^{11} = H, R^{12} = CH_3$) (15)
98 1*S*, 1'*S* Ambrimin ($R^{12} = CH_3, R^{11} = H$) (15)

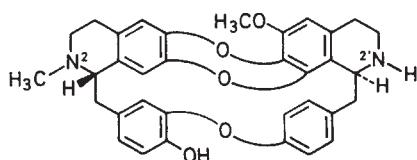


102 1'*R* (+)-Auroramin ($R^{6'} = CH_3$) (48)
103 1'*R* (+)-Maroumin ($R^{6'} = H$) (48)

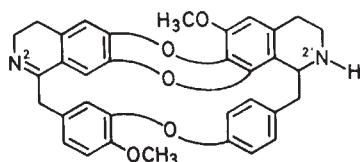


99 (+)-Cycleaneonin (132)

Abb. 18 Neue Kopf-Schwanz-verknüpfte BBI-Alkaloide – Typ XXVIII (**97** und **98**): 6,7,10*,11,12 – 6,7*,11,12 und Typ XXIX (**99**): 6,7*,8,12# – 6,7,8#,15*.



100 1*S*, 1'*S* (+)-2'-Norcocusulin (16)

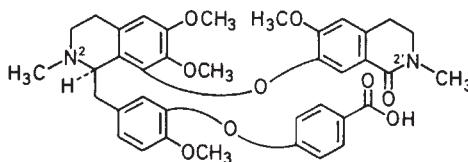


101 1'*S* (+)-1,2-Dehydro-2'-nortelobin (18)

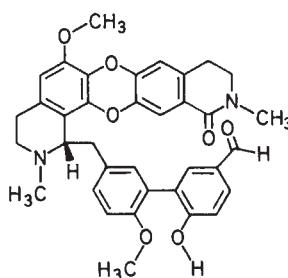
Abb. 19 Neue BBI-Alkaloide vom Trilobin-Typ – Typ XXIII: 6*, 7**, 11#, 12 – 6,7*, 8**, 12#.

Synthese und Biosynthese

Durch Totalsynthese sind in den letzten Jahren nur vereinzelt BBI-Alkaloide hergestellt worden. Der bei den einfachen Benzylisochinolin-Derivaten so bewährte Bishler-Napieralski-Ringschluß führt auch bei den BBI-Alkaloiden zum Ziel, allerdings ist der synthetische Aufwand für die verschiedenen Substituenten meist sehr groß. Nur mit relativ geringer Ausbeute gelingt es, beide Benzylisochinolin-Teile (meist durch Ullmann-Reaktion) miteinander zu verknüpfen, so daß stufenreiche BBI-Totalsynthesen vorläufig nur akademischen Wert besitzen. Bekannt wurden in jüngster Zeit nur Synthesen von Phaeantharin [73] (42), Dauricin [3] (76), Berbamin [57] (76) und von D,L-Fangchinolin [58] (41).



104 1*R* (+)-Pycmanillin (49)



105 1*S* (+)-Secolucidin (10)

Abb. 20 Neue Seco-BBI-Alkaloide vom Seco-oxyacanthin-Typ (**102** und **103**), Seco-berbamin-Typ (**104**) und Seco-tiliacorin-Typ (**105**).

Durch Tracer-Experimente an jungen Pflanzen von *Cissampelos pareira* wurde gezeigt, daß die stereospezifische Biosynthese von *S,R*-Hayatidin [136] durch oxidative Kupplung von *S*- und *R,N*-Methyl-coclaurin-Einheiten erfolgt, während *R,R*-Isochondodendrin [122] ebenso wie *R,R*-Bebeerin [133] durch oxidative Kupplung zweier *R,N*-Methyl-coclaurin-Einheiten gebildet werden (40). Entsprechend konnte durch Fütterungsexperimente an Blättern von *Annona reticulata* gezeigt werden, daß *S*-Coclaurin den spezifischen Precursor der meisten Isochinolin-Alkaloide darstellt; – das *R*-Enantiomer wird nicht eingebaut mit Ausnahme von *R,S*-Berbamunine [1], wo *R*-Coclaurin in der *R*- Hälfte des Moleküls erscheint (160).

Ergebnisse pharmakologischer Untersuchungen

Die neuen Alkaloide sind bisher nur vereinzelt auf eine biologische Wirkung geprüft worden. Die meisten Untersuchungen liegen mit den in ausreichender Menge zugänglichen BBI-Alkaloiden vor.

Das aus *Cyclea racemosa* isolierte neue Cycleaneonin (**99**) zeigte bei menschlichen Magenkrebs-Zellkulturen eine deutliche Hemmwirkung (132). Cycleanin [121] besitzt schwache Dopamin-Rezeptor-Inhibitor-Eigenschaften (117). Hierdurch inhibiert Cycleanin die Bindung von Spiperone (116).

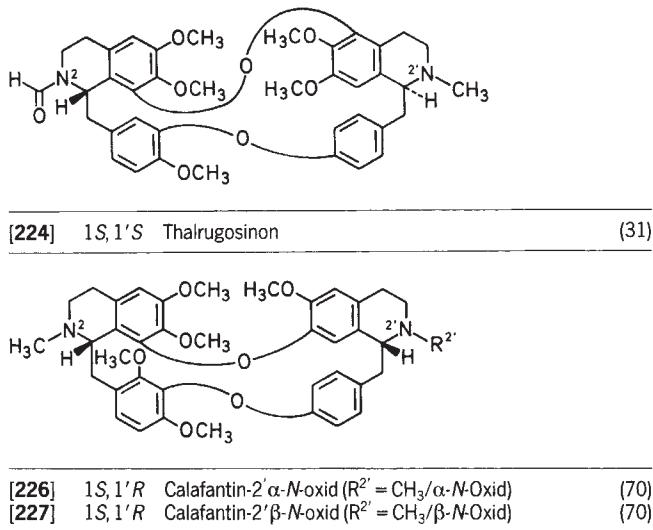
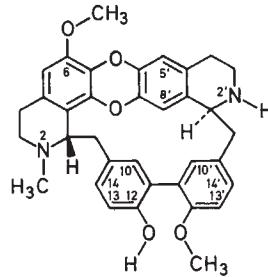


Abb. 21 Strukturberichtigungen von BBI-Alkaloiden.

Für Berbamin [57] wurde immunstimulierende Aktivität bei influenza-infizierten Mäusen beobachtet (80), ferner wurde mehrfach über beachtliche Hemmwirkungen des Berbamins und verschiedener Derivate auf das Calmodulin und calmodulinabhängige Phosphodiesterase berichtet. Als besonders wirksam erwies sich hierbei das partialsynthetische 12-O-(4-Ethoxybutyl)-berbamin (72, 79, 82, 86). Gegen experimentelle myocardiäre Infarkt-Bildung bei Ratten und Kaninchen zeigte Berbamin einen schützenden Effect (83) ebenso wie bei experimentellen Arrhythmien (88). Am isolierten Herzmuskel blockiert Berbamin ähnlich wie Verapamil die Calcium-Kanäle (84, 85), bei menschlichen KB-Krebszellen soll es teilweise eine Resistenz gegenüber Verbindungen wie Vincristin, Daunomycin und Actinomycin D überwinden (89).

Zahlreiche neuere Untersuchungen liegen für das Cepharanthin [34] vor: Es erhöht den Corticosteron-Blutspiegel (92), zeigt einen Leberschutzeffekt (96), verstärkt besser als Berbamin die Aufnahme von Daunomycin in menschliche KB-Zellen (89), und verstärkt die Antitumoraktivität von Vincristin (93). Cepharanthin beeinflusst die Granulocyten-Makrophagen Bildung (99) und ist wirksam gegen experimentelle Mittelohrentzündung (108). Eine Vitamin A bedingte Teratogenität scheint durch Cepharanthin vermindert zu werden (104). Der Einfluß von Cepharanthin und α -Tocopherol auf die durch Röntgenstrahlung induzierte Peroxidierung von Lipiden in Lösung wurde untersucht (97, 98). Vor Sauerstoffmangel-bedingten Mitochondrienschäden scheint u. a. auch Cepharanthin zu schützen (106). Die verstärkte, inhibierende Wirkung von Cepharanthin auf eine experimentell erzeugte Amyloidosis wurde beschrieben (95). Die Zahl von T-Zellen in den Lymphknoten steigt unter dem Einfluß von Cepharanthin an (90). Es verstärkt die Aufnahme von Adriamycin in Krebszellen (NIH 3T3) und inhibiert den Wiederaustritt (105). Mehrfach wurde auf membranstabilisierende Eigenschaften des Cepharanthin hingewiesen (91, 100, 101, 103, 109). Der Hemmeffekt von Cepharanthin auf die Peroxidbildung von polymorphonuclearen Leukozyten und die Abhängigkeit dieser Wirkung verschiedener BBI-Alkaloide von der Zahl ihrer Etherbrücken wurde beschrieben (114). Durch Wechselwirkung des Cepharanthins mit dopaminergen Rezepto-



[185] 1S,1'S Tiliarin (37)

ren wird die Bindung von Spiperone ebenso wie von Berbamin inhibiert (116). Der Einfluß von Cepharanthin auf die Blutgerinnung und Plättchenaggregation (nach vorheriger Arachidonsäure-Stimulation) wurde untersucht (107, 115). In mehreren Patenten findet sich die Verwendung von Cepharanthin in Kosmetika (94) und Haarwässern (102, 110, 111, 112, 113, 126).

Ein Dauricin-[3]-haltiger Extrakt zeigt ebenso wie Daurinolin [6] aus *Menispermum dauricum* *in vitro* antibakterielle Eigenschaften gegenüber zahlreichen pathogenen Stämmen und ist auch wirksam gegen penicillinresistenten *Streptococcus pneumoniae* (121). Ein Inhibitor-Effekt von Dauricin auf dopaminerge Rezeptoren ist größer als der von Cepharanthin und Cycleanin (116, 117). Im Bereich des Herz-Kreislaufsystems zeigt Dauricin am isolierten Rattenherzen eine Verstärkung der coronaren Durchflußrate und eine Minderung des Herzminutenvolumens (120, 122). 12-O-Acetyl-dauricin besitzt antiarrhythmische Aktivität, während 12-(4'-Methoxy-phenyl)-dauricin bei Ratten blutdrucksenkend wirkt (125). Durch ADP, Arachidonsäure oder Collagen induzierte Plättchenaggregation bei Kaninchen wird durch Dauricin verhindert (118). Bei experimentellen Oedemen an der Maus wirkt Dauricin antiphlogistisch (119).

Guattegaumerin [234] erwies sich in Versuchen als cytotoxisch und antimitotisch wirksam bei verschiedenen Krebszellkulturen in Dosen von 10 $\mu\text{g/ml}$, wobei B16-Melanomzellen und L 1210-Zellkulturen am stärksten beeinflusst werden (45). Der Rohextrakt von *Guatteria gaumeri*, der als Hauptbestandteile α -Asaron und Guattegaumerin enthält, wirkt cholesterinspiegelsenkend (56). Fenfangjin D (64) aus *Stephania tetrandra* zeigt *in vitro* ACE-hemmende Eigenschaften (39); ebenso wie die altbekannten BBI-Alkaloide Tetrandrin [76], Fangchinolin [61] und Tetrandrin-N-oxide [78] (68, 87, 128). Die durch reduktive Etherspaltung aus Tetrandrin erhaltenen Benzylisochinolin-derivate O-Methyl-armepavin und N-Methyl-coclaurin zeigen diese Wirkung auf ACE nur in höheren Dosen (163).

Tabelle 1 Botanische Herkunft der neuen BBI-Alkaloide.

Familie	Art	untersuchte Pflanzenteile	Name (Nr.)	Lit.	
Annonaceae	<i>Guatteria guianensis</i>	Rinde	2'-Norfuniferin (21)	166	
			2'-Nortiliagein (22)	166	
			Guattamin (25)	166	
			2' Norguattaguienin (23)	166	
			2,2'-Bisnorguattaguienin (24)	166	
			Guattaminon (26)	166	
	<i>Popowia pisocarpa</i>	Rinde u. Blätter	Popisin (1)	7	
			Popisidin (2)	7	
			Popidin (3)	7	
			Popisopin (4)	7	
			Popisonin (5)	7	
			O-Methyl-dauricin-2-N-oxid (6)	7	
			O-Methyl-dauricin-2'-N-oxid (7)	7	
			Pisopowine (90)	7	
			Pisopowidin (91)	7	
			Pisopowiarin (92)	7	
			Pisopowetin (93)	7	
			Pisopowamin (94)	7	
			Pisopowiaridin (95)	7	
			2'-Norpisopowiaridin (96)	7	
	<i>Pseudoxandra aff. lucida</i>	Rinde	Pseudoxandrin (17)	9	
			Pseudoxandrinin (18)	9	
			Oxandrin (19)	9	
			Oxandrinin (20)	9	
			Medellin (27)	8	
	Aristolochiaceae	<i>Pseudoxandra sclerocarpa</i>	Rinde	Secolucidin (104)	10
		<i>Aristolochia gigantea</i>	Blätter	Geraldoamin (13)	162
Berberidaceae	<i>Berberis stolonifera</i> <i>Berberis oblonga</i> <i>Berberis brandisiana</i> <i>Mahonia aquifolium</i>	Zellkultur	Pedroamin (14)	162	
		Triebe	Pampulhamin (15)	162	
		oberird. Teile	2'-Norberbamunin (8)	13	
		Wurzel	2'-N-Methylisotetrandrium-iodid (46)	33	
Hernandiaceae	<i>Gyrocarpus americanus</i>	Stengel	Berbamin-2'-β-N-oxid (49)	12	
			Aquifolin (60)	11	
Hernandiaceae	<i>Gyrocarpus americanus</i>	Stengel	Gyrolidin (28)	14	
			Gyrocarpin (30)	14	
		Blätter	Gyrocarpusin (31)	14	
			Gyroamericin (55)	14	
			Auroramin (102)	48	
Menispermaceae	<i>Hernandio peltata</i>	Stamm	Maroumin (103)	48	
			Efatin (97)	15	
			Ambrinin (98)	15	
			2'-Nordaurisolin (9)	20	
			2-N-Methylindoldhamin (10)	20	
<i>Albertisia papuana</i>	oberird. Teile	2'-N-Methylindoldhamin (11)	20		
		Pangkoramin (32)	16		
		Pangkorimin (37)	16		
		2,2'-Bisnorphaeanthin (47)	16		
		2'-Norcocsulin (100)	16		
		2-Norlimacin (56)	17		
		Caryolivin (63)	17		
		1,2-Dehydro-2-norlimacusin (38)	17		
		5'-Hydroxytelobin (83)	18		
		5'-Hydroxyapatelin (84)	18		
		Kohatamin (85)	18		
		1,2-Dehydrokohatin (86)	18		
		1,2-Dehydrokohatamin (87)	18		
		Siddiquamin (88)	18		
		Siddiquin (89)	18		
1,2-Dehydro-2'-nortelobin (101)	18				
<i>Caryomene olivascens</i>	oberird. Teile	Candicusin (29)	19		
		Limacin-2'β-N-oxid (52)	19		
		Limacin-2'α-N-oxid (53)	19		
		Limacin-2β-N-oxid (54)	19		
		Cycleaneonin (99)	132		
		<i>Cocculus pendulus</i>	Blätter	Phaeanthin-2'α-N-oxid (45)	49
				Pycmanillin (104)	49
				Pycnanzanthin (42)	21
		<i>Cyclea racemosa</i> <i>Pycnarrhena manillensis</i>	Wurzel	2-Northalrugosin (57)	21
				2,2'-Bisnorthalrugosin (58)	21
2,2' Bisnorobamegin (59)	21				
3,4-Didehydrostephasubin (36)	47				
<i>Pycnarrhena ozantha</i>	Stengel				
<i>Stephania hernandifolia</i>	Stengel				

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Familie	Art	untersuchte Pflanzenteile	Name (Nr.)	Lit.
Menispermaceae	<i>Stephania suberosa</i>	Wurzel	2-Norcepharanthin (34)	22
			Cepharanthin-2'- β -N-oxid (35)	22
			Stephasubimin (39)	22
			2'-Norstephasubin (40)	22
			Stephasubin (41)	22
	<i>Stephania tetrandra</i>	Wurzel	Fenfangjin A (48)	87
			Fenfangjin B (50)	87
			Fenfangjin C (51)	87
			Oxofangchirin (62)	23
			Fenfangjin D (64)	87
	<i>Tiliacora triandra</i>	oberird. Teile	Tetrandrin-2 β -N-oxid (61)	68
			Tilitriandrin (16)	28
			Yanangcorinin (78)	24
			Yanangin (79)	25
			Tilianangin (80)	26
			2'-Noryanangin (81)	27
			2'-Norisoyanangin (82)	27
			Neothalibrin-2' α -N-oxid (12)	161
			2'-Noroxyacanthin (33)	161
Ranunculaceae	<i>Thalictrum cultratum</i>	ganze Pfl.	Thaligosin-2 α -N-oxid (43)	161
			Thalrugosaminin-2 α -N-oxid (44)	161
			2'-Northaliphyllin (66)	161
			Thaliphyllin-2' β -N-oxid (67)	161
			5-Hydroxythalidasin (69)	29
			5-Hydroxythalidasin-2 α -N-oxid (70)	161
			Thalidasin-2 α -N-oxid (71)	161
			Thalmiculatimin (72)	29
			2-Northalmin (73)	31
			5-Hydroxathalmin (74)	29
			Thalmiculin (75)	29
			Thalmiculimin (76)	29
			Cultithalimin (77)	161
<i>Thalictrum minus</i>	Blätter	Thalsivasin (68)	30	
		Thalivarmin (65)	30	

Das muskelrelaxierende Tetrandrindime-thoiodid zeigte ebenfalls starke Blutdruckeffekte durch Beeinflussung des arteriellen und pulmonalen Gefäßwiderstands an Pentobarbital-behandelten Hunden (44, 150). Auch Tetrandrin [76] scheint als potenter Vasodilatator die Durchblutung arterieller Gefäße ohne eine signifikanten negativ inotropen Effekt zu verbessern (55, 129, 148). Eine Reihe von Untersuchungen befassen sich mit dem hemmenden Einfluß von Tetrandrin auf das Calmodulin System (149, 141) und seine Calcium-antagonistische Wirkung (123, 124, 127, 131, 138, 143, 144, 147). Tetrandrin wird ferner wegen seiner Wirkung auf die Mikrotubuli und auf die Monozyten für die Behandlung von Silicosis diskutiert (134, 136, 137, 140). Schon lange bekannt ist die cytostatische Wirkung von Tetrandrin, neuere Untersuchungen befassen sich mit dem Einfluß des Tetrandrins auf die DNA-Synthese (130) und seine immunsuppressiven Eigenschaften (133). Tetrandrin inhibiert die Histamin-Freisetzung aus den Mastzellen (135, 146) und wirkt als Sauerstoff-Radikalfänger antioxidierend und antiphagocytotisch, womit auch die antiphlogistischen Effekte erklärt werden (134). Nach *i.m.* Applikation erwies sich Tetrandrin ähnlich antiphlogistisch wirksam wie Phenylbutazon (81). An isolierten Kaninchen-Eileitern inhibiert Tetrandrin spontane und durch Phenylephrin ausgelöste Kontraktionen und verzögert so den Eitransport (145). Angaben zu Biotransformation von Tetrandrin und anderen cytostatisch wirksamen Alkaloiden finden sich in einer neueren Übersichtsarbeit (142).

Trilobin [163] und Isotrilobin [157] erwiesen sich ebenso wie Tetrandrin als potente, dem Phenylbutazon vergleichbare Antiphlogistika (81, 154). Dimethyltrilobin-iodid zeigt erwartungsgemäß muskelrelaxierende Effekte (152, 154, 155, 156). Für die *Tiliacora*-Alkaloide Tiliacorin [118], Tiliacorinin [119], Nortiliacorinin A [116] und 2 weitere, nicht identifizierte Alkaloide aus *Tiliacora triandra* wurde kürzlich über eine *in-vitro* Antimalaria-Aktivität berichtet (46).

Ergebnisse mit Zellkulturen

In jüngster Zeit wurde über Zellkulturen der Gattungen *Berberis* und *Stephania* berichtet. An Callus Zellkulturen von zahlreichen *Berberis*-Arten wurde die Biogenese der verschiedenen Berbamin- und Aporphin-Alkaloide untersucht (13). Die Identifizierung der bekannten Verbindungen gelang über Massen-, NMR- und CD-Spektren. Von *Berberis stolonifera* wurde dabei das bisher unbekannte 2-Norberbamunin (8) isoliert. In einer weiteren Arbeit der gleichen Arbeitsgruppe wird der Einbau der Biogenesevorstufen *S*- und *R*-Nor-coclaurinderivate in die verschiedenen BBI-Alkaloide und Aporphin-Alkaloide untersucht (50).

Tabelle 2 Neue botanische Herkunft bekannter BBI-Alkaloide.

Familie	Art	untersuchte Pflanzenteile	isolierte Alkaloide (Nr.)	Lit.	
Annonaceae	<i>Guatteria guianensis</i>	Rinde	Tiliagein [27]	166	
	<i>Pseudoxandra sclerocarpa</i>	Rinde	Berbamunin [1] Thaligrisin [252] Homoaromolin [42]	10 10 10	
	<i>Popowia pisocarpa</i>	Rinde	Dauricin [3] O-Methylauricin [12a] Dauricolin [5]	7 7 7	
Berberidaceae	<i>Berberis brandisiana</i>	oberird. Teile	Isotetrandrין [62] Berbamin [57] Pendulin [72]	12 12 12	
	<i>Berberis cretica</i>	ganze Pfl.	Oxyacanthin [48] Obaberin [46] Aromolin [31] Berbamin [57] Isofangchinolin [79] = Thalrugosin = Thaligin	69 69 69 69 69	
	<i>Berberis koreana</i>		Isotetrandrין [62] Berbamin [57] Oxyacanthin [48] Obamegin [71] Aromolin [31]	69 67 67 67 67	
	<i>Berberis pseudambalata</i>		O-Methyloxycanthin [46] Oxyacanthin [48] Berbamin [57]	59 59 62	
	<i>Berberis regeliana</i>		Berbamin [57]	57	
	<i>Berberis wilsoniae</i>		Isotetrandrין [62] Berbamin [57]	57 33	
	<i>Berberis oblonga</i>		Oxyacanthin [48] Baluchistin [188] Aromolin [32] Obamegin [71] Berbamin [57]	33 11 34 34 64, 65	
	<i>Mahonia aquifolium</i>	Wurzel Wurzel	Oxyacanthin [48] Isotetrandrין [62] Grisabin [10] Limacin [64] Phaeanthin [64] Isotetrandrין [62] 7'-O-Methyllimacusin	64 64 14 14 14 14 14	
	Hernandiaceae	<i>Gyrocarpus americanus</i>		Bisnoraromolin [32] Cocsulin [153] Cocsolin [152] O-Methylcocsolin [239] Lindoldhamin [11] Daphnolin [38] Daphnandrin [37] Apatelin [187] Aromolin [31] Daphnolin [38] Cocsolin [152] Apatelin [187] N-Methylapatelin [207] Trilobin [163] Isotrilobin [157]	16 16 16 16 16 16 16 16 66 66 66 66 66 66 58 58
		<i>Albertisia papuana</i>	Triebe	insulanolin [169] Insularin [170] Daphnandrin [37] Daphnolin [38] N,N'-Bisnoraromolin [32] Isotrilobin [157] O-Methylcocsolin [239] Apatelin [187] 1,2-Dehydroapatelin [193] 1,2-Dehydrotelobin [194]	71 71 35 35 35 35 35 35 35 35
		<i>Albertisia laurifolia</i>	Wurzel	2-Norobamegin [69] 2-Norberbamin [68] Daphnolin [38]	21 21 21
		<i>Cocculus hirsutus</i>	Blätter		
		<i>Cyclea hypoglauca</i>			
		<i>Pachygone loyaltiensis</i>			
		<i>Pycnarrhena ozantha</i>	Stengel		

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Familie	Art	untersuchte Pflanzenteile	isolierte Alkaloide (Nr.)	Lit.
Menispermaceae	<i>Stephania epigeae</i>		Cepharanthin [34]	61
			Cycleanin [121]	61
	<i>Stephania hernandifolia</i>	Stengel	Stephasubin [33]	47
			Epistephanin [40]	47
	<i>Stephania sinica</i>	Wurzel	Cepharanthin [34]	63
			Cepharanthin [34]	22
	<i>Stephania suberosa</i>	Wurzel	Tetrandrin-2' α -N-oxid [78]	87
			Tetrandrin-2' β -N-oxid	87
	<i>Stephania tetrandra</i>	Wurzel	2-N-Methyltetrandrinium-chlorid	87
			2'-N-Methyltetrandrinium-chlorid	87
			2,2'-N,N-Dimethyltetrandrinium-chlorid	87
			Cycleanin [121]	87
			Dinklacorin [114]	25
			2'-Nortiliacorin [115]	27
Tiliagein [27]			28	
Obaberin [46]			53	
Thalrugosin [79]			53	
Oxyacanthin [48]			53	
Ranunculaceae	<i>Thalictrum cultratum</i>	Thaliphyllin [253]	29	
		Thalrugosamin [52]	29	
		Thalisopin [54]	29	
		O-Methylthalicberin [95]	29	
		Thalrugosidin [101]	29	
		Thalictin [107]	29	
		Thalsivasin [68]	29	
		Thalrugosinon [224]	31	
		O-Methylthalmin [244]	31	
		Thalmin [108]	31	
		Thalidasin [100]	31	
		Northalidasin [196]	31	
<i>Thalictrum delavayi</i>	Wurzel	= N-Desmethyl-Thalidasin		
		Hernandezin [81]	60	
		Thalidezine [83]	60	
		Isothalidezine [82]	60	
		Thalimirabin [222]	60	
		Thaligosinin [52b]	32	
		Thalisopidin [53]	32	
		Thalrugosamin [55]	52	
		Thalisopin [54]	52	
		Hernandezin [81]	164	
Ranunculaceae	<i>Thalictrum lankestri</i>	Thalicberin [97]	30	
		O-Methylthalicberin [95]	30	
		Thalmetin [98]	30	
		O-Methylthalmetin [96]	30	
		Thalictin [107]	54	
		<i>Thalictrum minus</i> var. <i>minus</i>		
Ranunculaceae	<i>Thalictrum sultanabadense</i>	Thalictin [107]	54	

* Erstmals als Naturprodukt isoliert.

In Zellkulturen der Wurzel von *Stephania cepharantha* wurden mindestens 5 verschiedene BBI-Alkaloide gefunden, – das Fehlen von Cepharanthin und Cepharanolin wird mit der extrem niedrigen Aktivität der Methylendioxy-gruppe bildenden Enzyme begründet (38). Der Gehalt an BBI-Alkaloiden ist abhängig von den Kulturbedingungen der Wurzel und wesentlich höher als in den Wurzeln der ganzen Pflanze (51).

Danksagung

Frau Apothekerin E. Büse danke ich für die umfangreichen und sorgfältigen Literaturrecherchen.

Literatur

- Guha, K. P., Mukherjee, B. (1979) J. Nat. Prod. 42, 1.
- Schiff, P. L. Jr. (1983) J. Nat. Prod. 46, 1.
- Schiff, P. L. Jr. (1987) J. Nat. Prod. 50, 529.
- Shamma, M., Moniot, J. (1976) Heterocycles 4, 1817.
- Buck, K. T. (1987) Alkaloids, Academic Press, New York, Vol. 30, p. 1.
- Baser, K. H. (1986) Stud. Org. Chem. (Amsterdam) 26; New Trends Nat. Prod. Chem. (1986), 45.
- Jossang, A., Leboeuf, M., Cave, A., Sevenet, T. (1986) J. Nat. Prod. 49, 1018.
- Cortes, D., Saez, D., Hocquemiller, R., Cave, A. (1986) Heterocycles 24, 607.
- Cortes, D., Hocquemiller, R., Cave, A., Saez, J., Cave, A. (1986) Can. J. Chem. 64, 1390.
- Cortes, D., Hocquemiller, R., Cave, A., Saez, J. (1986) J. Nat. Prod. 49, 854.
- Kostalova, D., Uhrin, D., Hrochova, V., Tomko, J. (1987) Collect. Czech. Chem. Commun. 52, 242.
- Hussain, S. F., Siddiqui, M. T., Khan, L., Freyer, A. J., Guinaudeau, H., Shamma, M. (1986) J. Nat. Prod. 49, 538.

- ¹³ Cassels, B., Breitmaier, E., Zenk, M. (1987) *Phytochemistry* 26, 1005.
- ¹⁴ Chalandre, M. C., Bruneton, J., Cabalion, P., Guinaudeau, H. (1986) *J. Nat. Prod.* 49, 101.
- ¹⁵ Chalandre, M. C., Guinaudeau, H., Bruneton, J. (1985) *C. R. Acad. Sci. Ser. 2* 301, 1185.
- ¹⁶ Lavault, M., Bruneton, J., Cave, A., Chan, K. C., Deverre, R. (1987) *Can. J. Chem.* 65, 343.
- ¹⁷ Lavault, M., Fournet, A., Guinaudeau, H., Bruneton, J. (1986) *Chem. Pharm. Bull.* 34, 1148.
- ¹⁸ Guinaudeau, H., Bashir, M., Colton, M. D., Freyer, A. J., Shamma, M., Jehan, K., Nilofar, A., Attar-ur-Rahman (1987) *Phytochemistry* 26, 829.
- ¹⁹ Lavault, M., Fournet, A., Guinaudeau, H., Bruneton, J. (1985) *J. Chem. Res. (M)* 2786.
- ²⁰ Dute, P., Weber, J. F., Fournet, A., Cave, A., Bruneton, J. (1987) *Phytochemistry* 26, 2136.
- ²¹ Abouchacra, M. L., Leboeuf, M., Guinaudeau, H., Cave, A. (1987) *J. Nat. Prod.* 50, 375.
- ²² Patra, A., Freyer, A. J., Guinaudeau, H., Shamma, M., Tantisewie, B., Pharadai, K. (1986) *J. Nat. Prod.* 49, 424.
- ²³ Hu, T. M., Zhao, S.-X. (1986) *Yaoxue Xuebao* 21, 29; *C. A.* 104, 221975q.
- ²⁴ Pachaly, P., Tan, T. J., Khosravian, H., Klein, M. (1986) *Arch. Pharm. (Weinheim)* 319, 126.
- ²⁵ Pachaly, P., Tan, T. J. (1986) *Arch. Pharm. (Weinheim)* 319, 841.
- ²⁶ Pachaly, P., Tan, T. J. (1986) *Arch. Pharm. (Weinheim)* 319, 872.
- ²⁷ Pachaly, P., Khosravian, H. (1988) *Planta Med.* 54, 433.
- ²⁸ Pachaly, P., Khosravian, H. (1988) *Planta Med.* 54, 516.
- ²⁹ Hussain, S. F., Freyer, A. J., Guinaudeau, H., Shamma, M. (1986) *J. Nat. Prod.* 49, 488.
- ³⁰ Baser, K. H. C., Kirimer, N. (1985) *Planta Med.* 448.
- ³¹ Hussain, S. F., Guinaudeau, H., Freyer, A., Shamma, M. (1985) *J. Nat. Prod.* 48, 962.
- ³² Al-Khalil, S., Schiff, P. L. Jr. (1986) *Phytochemistry* 25, 935.
- ³³ Karimov, A., Lutfullin, K. L. (1986) *Khim. Prir. Soedin.* 249; *C. A.* 105, 197034e.
- ³⁴ Kostalova, D., Hrochova, V., Tomko, J. (1986) *Chem. Pap.* 40, 389.
- ³⁵ Leboeuf, M., Abouchacra, M. L., Cave, A., Debray, M. (1987) *Plant. Med. Phytother.* 21, 106.
- ³⁶ Da Rocha, A. I., Luz, A. I. R., Da Silva, M. F. (1984) *Acta Amazonica* 14, 244.
- ³⁷ Guinaudeau, H., Freyer, A. J., Shamma, M., Mitra, S. K., Roy, A. K., Mukherjee, B. (1985) *J. Nat. Prod.* 1985, 651.
- ³⁸ Sugimoto, Y., Sugimura, Y., Yamada, Y. (1988) *Phytochemistry* 27, 1379.
- ³⁹ Ogino, T., Sato, S., Sasaki, H., Chin, M., (1987) *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62, 294, 684* [87, 294, 684]; *C. A.* 109, 55030j.
- ⁴⁰ Bhakuni, D. S., Jain, S., Chaturvedi, R. (1987) *Tetrahedron* 43, 3975.
- ⁴¹ Deng, D., Pang, B. (1986) *Huaxue Xuebao* 44, 39; *C. A.* 105, 172803s.
- ⁴² Knabe, J., Hanke, B. (1986) *Arch. Pharm. (Weinheim)* 319, 950.
- ⁴³ Bick, I. R. C., Brenner, J. B., Le Van Thuc, Wiriyachitra, P. (1986) *J. Nat. Prod.* 49, 373.
- ⁴⁴ Ying, S. (1987) *Chin. Med. J.* 100, 293; *C. A.* 107, 228940v.
- ⁴⁵ Leclercq, J., Quetin, J., De Pauw-Gillet, M. Cl., Bassleer, R., Angenot, L. (1987) *Planta Med.* 116.
- ⁴⁶ Dechatiwongse, T., Chavalittumrong, P., Nutakul, W. (1987), *Bull. Dept. Med. Sci. (Bangkok)* 29, 33.
- ⁴⁷ Patra, A., Mandal, T. K., Mukhopadhyay, P. K., Ranu, B. C. (1988) *Phytochemistry* 27, 653.
- ⁴⁸ Dute, P., Chalandre, M. C., Cabalion, P., Bruneton, J. (1988) *Phytochemistry* 27, 655.
- ⁴⁹ Regalado, J. C. Jr., Gao, C., Fu, E., Lin, F., Lin, M., Wong, L. K., Schiff, P. L. Jr. (1987) *Heterocycles* 26, 2573.
- ⁵⁰ Stadler, R., Loeffler, S., Cassels, B. K., Zenk, M. H. (1988) *Phytochemistry* 27, 2557.
- ⁵¹ Sugimoto, Y., Sugimura, Y., Yamada, Y. (1988) *Agric Biol. Chem.* 52, 1495.
- ⁵² Sahai, M., Sinha, S. C., Ray, A. B. (1985) *J. Nat. Prod.* 48, 669.
- ⁵³ Cassels, B. K., Urzura, A. (1985) *J. Nat. Prod.* 48, 671.
- ⁵⁴ Baser, K. H. C., Ögütveren, M., Bisset, N. (1985) *J. Nat. Prod.* 48, 672.
- ⁵⁵ Kubota, K., Ogino, T., Sasaki, H., Chin, M. (1987) *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62, 209, 018* [87, 209, 018]; *C. A.* 108, 173549n (1988).
- ⁵⁶ Leclercq, J., Dehaussy, H., Goblet, M. C., Wauters, J. N., Angenot, L. (1985), *J. Pharm. Belg.* 40, 251.
- ⁵⁷ Hrochova, V., Kostalova, D. (1985) *Czech. Farm.* 34, 412; *C. A.* 104, 106264v.
- ⁵⁸ Ahmad, V. U., Rashid, T. (1986) *J. Chem. Soc. Pak.* 8, 537; *C. A.* 106, 99448u.
- ⁵⁹ Pant, N., Garg, H. S., Bhakuni, D. S. (1986) *Fitoterapie* 57, 427; *C. A.* 107, 172419n.
- ⁶⁰ Lin, L., Zhang, J., Xu, C., Chen, Z. (1987) *Zhongcaoyao* 18, 2; *C. A.* 107, 93538x.
- ⁶¹ Chen, Z., Yang, S., Ding, X. (1985) *Nangjing Yixueyuan Xuebao* 5, 203; *C. A.* 104, 106271v.
- ⁶² Yusufbekov, Kh., Yu, K. S., Sadykov, Y. D., Aknazarov, O. A., Poryadina, T. V. (1985) *Dokl. Akad. Nauk. Tadzh. SSR* 28, 712; *C. A.* 105, 3564j.
- ⁶³ Zhi-Da, M., Ge, L., Guan-xi, X., Inuma, M., Tanaka, T., Mizuno, M. (1985) *Phytochemistry* 24, 3084.
- ⁶⁴ Khusainova, Kh. Sh., Sadykov, Y. D. (1986) *Izv. Akad. Nauk. Tadzh. SSR, OtD. Fiz.-Mat. Khim. Geol. Nauk.* 41; *C. A.* 105, 130695c.
- ⁶⁵ Slavik, J., Bochorakova, J., Kostalova, D., Hrochova, V. (1985) *Chem. Pap.* 39, 537.
- ⁶⁶ Xue, Z., Wu, Y., Zhang, P., Ma, J., He, J. (1985) *Zhiwu Xuebao* 27, 630; *C. A.* 104, 106299k.
- ⁶⁷ Hrochova, V., Kostalova, D. (1987) *Cesk. Farm.* 36, 457; *C. A.* 108, 128549b.
- ⁶⁸ Ogino, T., Sato, S., Sasaki, H., Chin, M. (1988) *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62, 205, 084*; *C. A.* 109, 79696g.
- ⁶⁹ Ross, S., Gozler, T., Freyer, A. J., Shamma, M., Cubukcu, B. (1986) *J. Nat. Prod.* 49, 159.
- ⁷⁰ Leet, J. E., Freyer, J. A., Minard, R. D., Shamma, M. (1985) *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1, 1565.
- ⁷¹ Fang, X., Qiang, L., Shen, P., Shi, Z. (1985) *Zhongcaoyao* 16, 536; *C. A.* 104, 145508x.
- ⁷² Zhang, S., Xu, Y. (1988) *Shengwu Huaxu Yu Shengwu Wuli Xuebao* 20, 13; *C. A.* 109, 124847v.
- ⁷³ Zhou, H., Wang, H., Wang, C. (1986) *Yaoxue Tongbao* 21, 648; *C. A.* 108, 226930p.
- ⁷⁴ Wang, C. Y., Zhang, D. H., Guo, Y. L., Zhong, H. M., Wen, M. L. (1987) *Anal. Chim. Acta* 196, 299.
- ⁷⁵ Ye, X., Li, X. (1987) *Yaowu Fenxi Zazhi* 7, 77; *C. A.* 107, 32489k.
- ⁷⁶ Huang, W., Yang, Z., Peng, S. (1987) *Yiyao Gongye* 18, 447; *C. A.* 109, 6776y.
- ⁷⁷ Dou, S., Guan, Z., Shan, G., Zhou, Y., Xie, R. (1987) *Jiegou Huanxue* 6, 84; *C. A.* 108, 150785x.
- ⁷⁸ Kuz'mitskaya, A. E. (1986) *Farm. Zh. (Kiev)* 5, 44; *C. A.* 106, 9438p.
- ⁷⁹ Xu, Y., Liu, J., Zhang, S., Liu, L. (1987) *Biochem. J.* 248, 985.
- ⁸⁰ Jin, L., Sui, W. (1986) *Zhongguo Yaoli Xuebao* 7, 475; *C. A.* 105, 202881k.
- ⁸¹ Yamahara, J. (1986) *Gendai Toyo Igaku* 7, 49; *C. A.* 106, 131115w.
- ⁸² Hu, Z., Chen, S., Hao, Z., Huang, W., Peng, S. (1988) *Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao* 19, 78; *C. A.* 109, 66356w.
- ⁸³ Wang, X., Yang, B., Li, Y., Li, W. (1986) *Zhongguo Yaoli Xuebao* 7, 231; *C. A.* 105, 18097h.
- ⁸⁴ Li, F., Bao, L., Li, W. (1985) *Yaoxue Xuebao* 20, 859; *C. A.* 104, 199836w.
- ⁸⁵ Li, N., Li, W., Li, Y. (1986) *Zhongguo Yaoli Xuebao* 7, 222; *C. A.* 105, 18095f.
- ⁸⁶ Xu, Y., Zhang, S. (1986) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 140, 461; *C. A.* 106, 27670n.
- ⁸⁷ Ogino, T., Sato, T., Sasaki, H., Chin, M., Mitsushashi, H. (1988) *Heterocycles* 27, 1149.
- ⁸⁸ Yang, B., Wang, X., Li, Y., Li, W. (1987) *Yaoxue Xuebao* 22, 700; *C. A.* 107, 228843r.
- ⁸⁹ Shirashi, N., Akiyama, S., Nakagawa, M., Kobayashi, M., Kuwano, M. (1987) *Cancer Res.* 47, 2413; *C. A.* 107, 32746s.
- ⁹⁰ Nihashi, Y., Koga, Y., Gondo, H., Taniguchi, K., Nomoto, K. (1985) *Immunobiology (Stuttgart)* 170, 351.
- ⁹¹ Matsuno, T., Orida, K., Sato, E., Inoue, T., Utsumi, K. (1986) *Igaku to Xakugaku* 16, 445; *C. A.* 107, 126480c.
- ⁹² Yoshikawa, N., Seyama, Y., Yamashita, S., Akasu, M., Inoue, H. (1986) *Nippon Yakurigaku Zasshi* 87, 99; *C. A.* 104, 141780g.
- ⁹³ Kato, T., Suzumura, Y. (1987) *J. Nat. Cancer Inst.* 79, 527; *C. A.* 107, 228584g.

- ⁹⁴ Akasu, M. (1985) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 60, 209, 508; C. A. 104, 74820e.
- ⁹⁵ Nagasawa, T., Ishihara, T., Uchino, F. (1985) Yamaguchi Igaku 34, 369; C. A. 104, 102034x.
- ⁹⁶ Takehara, Y., Yamasaki, M., Fujii, Y., Yoshioka, T. (1985) Geka to Taisha, Eiyō 19, 323; C. A. 104, 123125t.
- ⁹⁷ Shiraiishi, N., Joja, I., Kuroda, M., Fujishima, M., Miyake, M., Aono, K. (1985) Physiol. Chem. Phys. Med. NMR 17, 243; C. A. 104, 144669p.
- ⁹⁸ Joja, I. (1985) Okayama Igakkai Zasshi 97, 235; C. A. 104, 144760m.
- ⁹⁹ Uno, N., Matsuoka, N., Uchida, T., Shimizu, N., Katayama, N., Minami, N., Shirakawa, S. (1985) Igaku no Ayumi 135, 595; C. A. 104, 144766t.
- ¹⁰⁰ Kometani, M., Sato, T., Fujii, T. (1986) Thromb. Res. 42, 567; C. A. 105, 4193z.
- ¹⁰¹ Sato, E., Takehara, Y., Sasaki, J., Matsuno, T., Utsumi, K. (1986) Cell. Struct. Funct. 11, 125; C. A. 105, 59361h.
- ¹⁰² Okazaki, T., Suetsugu, M., Tsuji, Y., Kino, A., Yoshida, T. (1987) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62, 84, 014; C. A. 107, 46052z.
- ¹⁰³ Miyahara, M., Takahashi, M., Kawashima, H., Okimasu, E., Nobori, K., Yamamoto, H., Kobayashi, S., Utsumi, K. (1986) Curr. Clin. Pract. Ser. 36, 168; C. A. 105, 188820f.
- ¹⁰⁴ Matsuda, Y., Ueda, S., Sanei, T., Ogura, Y., Nagai, H., Susuki, K. (1985) Ear. Res. Jpn. 16, 273; C. A. 106, 4084k.
- ¹⁰⁵ Nagaoka, S., Kawasaki, S., Karino, Y., Sasaki, K., Nakanishi, T. (1987) Eur. J. Cancer. Clin. Oncol. 23, 1297; C. A. 107, 228604p.
- ¹⁰⁶ Miyahara, M., Takahashi, M., Kawajima, H., Okimasu, H., Nobori, K., Yamamoto, H., Kobayashi, Y., Utsumi, K. (1985) Cyto-prot. Biol 3, 143; C. A. 107, 211861x.
- ¹⁰⁷ Okajima, K., Koga, S., Inoue, M., Okabe, H., Takatsuki, K. (1987) Igaku no Ayumi 142, 505; C. A. 107, 190669y.
- ¹⁰⁸ Suzuki, M., Kawauchi, H., Fujiyoshi, T., Ueyama, S., Mogi, G. (1987) Arerugi 36, 268; C. A. 107, 168415r.
- ¹⁰⁹ Matsuno, T., Orida, K., Sato, E., Inoue, T., Usumi, K. (1986) Igaku to Yakugaku 16, 445; C. A. 107, 126480c.
- ¹¹⁰ Okazaki, T., Suetsugu, M., Tsuji, Y., Kino, A., Yoshida, T. (1987) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62, 84, 015; C. A. 107, 46051y.
- ¹¹¹ Okazaki, T., Suetsugu, M., Tsuji, Y., Kino, A., Yoshida, T. (1987) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62, 84, 013; C. A. 107, 46053a.
- ¹¹² Okazaki, T., Suetsugu, M., Tsuji, Y., Kino, A., Yoshida, T. (1987) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62, 84, 016; C. A. 107, 102438u.
- ¹¹³ Okazaki, T., Suetsugu, M., Tsuji, Y., Kino, A., Yoshida, T. (1987) Jpn. Kokai Tokhyo Koho JP 62, 84, 011; C. A. 107, 46054b.
- ¹¹⁴ Matsuno, T., Orita, K., Sato, E., Nobori, K., Inoue, B., Utsumi, K. (1987) Biochem. Pharmacol. 36, 1613.
- ¹¹⁵ Sato, T., Kometani, M., Fujii, T. (1987) Thromb. Res. 46, 587; C. A. 107, 32933a.
- ¹¹⁶ Uramoto, H., Watanabe, Y., Hagiwara, M., Kikuchi, T., Watanabe, K. (1985) Wakan Iyaku Gakkaishi 2, 246; C. A. 104, 61307t.
- ¹¹⁷ Watanabe, H., Uramoto, H., Maeda-Hagaiwara, M., Kikuchi, T. (1985) Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 278, 53.
- ¹¹⁸ Liu, J., Qiu, P. (1986) Xian Yike Daxue Xuebao 7, 31; C. A. 105, 127038k.
- ¹¹⁹ Du, Z., Liu, H., Chai, C., Luo, L., Hu, C. (1986) Zhongguo Yaoli Xuebao 7, 419; C. A. 105, 164657g.
- ¹²⁰ Zhu, J., Jia, J., Yan, H., Hu, C. (1986) Zhongguo Yaoli Xuebao 7, 543; C. A. 106, 12670p.
- ¹²¹ Su, F., Liu, G., Zhang, X., Guan, X., Guo, L., Hu, C. (1986) Zhongyao Tongbao 11, 692; C. A. 106, 81434b.
- ¹²² Zeng, W., Leng, D., Hu, C. (1986) Zhongcayao 17, 497; C. A. 106, 95890j.
- ¹²³ Fang, D., Jiang, M. (1986) J. Hypertens. 4 (Suppl. 6) 150; C. A. 107, 228891e.
- ¹²⁴ Zheng, X., Bian, R. (1986) Zhongguo Yaoli Xuebao 7, 40; C. A. 104, 141957v.
- ¹²⁵ Huang, W., Yang, Z., Peng, S. (1987) Yiyao Gongye 18, 447; C. A. 109, 6776y.
- ¹²⁶ Okazaki, T., Suetsugu, M., Tsuji, Y., Kino, A., Yoshida, T. (1987) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62, 84, 012; C. A. 107, 102439v.
- ¹²⁷ King, V. F., Garcia, M. L., Himmel, D., Reuben, J. P., Lam, Y. T., Pan, J., Han, G., Kaczorowski, G. J. (1988) J. Biol. Chem. 263, 2238.
- ¹²⁸ Ogino, T., Sato, S., Sasaki, H., Chin, M. (1987) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62, 207, 216; C. A. 109, 11713e.
- ¹²⁹ Zeng, F. D., Shaw, D. H. Jr., Ogilvie, R. I. (1985) J. Cardiovasc. Pharmacol. 7, 1034; C. A. 104, 61770p.
- ¹³⁰ Wang, Z., Ma, C., Lin, W., Luo, Z. (1987) Fudan Xuebao Ziran Kexueban 26, 169; C. A. 108, 71584c.
- ¹³¹ Xiao, W., Xia, G., Fang, D., Jiang, M. (1987) J. Tongji Med. Univ. 7, 80; C. A. 108, 87834v.
- ¹³² Lai, S., Zhao, T. F., Wang, K. X. (1988) Yaoxue Xuebao 23, 356; C. A. 109, 125816w.
- ¹³³ Seow, W. K., Ferrante, A., Goh, D. B. H., Chalmers, A. H., Li, S., Thong, Y. H. (1988) Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 85, 410; C. A. 108, 143058j.
- ¹³⁴ Seow, W. K., Ferrante, A., Li, S., Thong, Y. H. (1988) Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 85, 404; C. A. 108, 161238x.
- ¹³⁵ Teh, B. S., Seow, W. K., Chalmers, A. H., Playford, S., Ioannoni, B., Thong, Y. H. (1988) Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 86, 220; C. A. 109, 433n.
- ¹³⁶ Chen, N., Liu, L., Cai, G., Yang, J., Li, Y. (1988) Ecotoxicol. Environ. Saf. 15, 149; C. A. 109, 548d.
- ¹³⁷ Liu, L., Chen, N., Cai, G., Li, Z., Yang, J., Li, Y. (1988) Ecotoxicol. Environ. Saf. 15, 142; C. A. 109, 785d.
- ¹³⁸ Yao, W., Xia, G., Han, H., Fang, D., Jiang, M. (1986) Zhongguo Yaoli Xuebao 7, 128; C. A. 104, 161754e.
- ¹³⁹ Yu, S., Wang, M., Ke, C., Liu, Y., Cao, L., Gao, Y., Wu, X., Fu, R., Wang, Y. (1986) Zhonghua Yixue Zazhi 66, 29; C. A. 104, 218866z.
- ¹⁴⁰ Seow, W. K., Li, S. Y., Thong, Y. H. (1986) Immunol. Lett. 13, 83; C. A. 105, 108261m.
- ¹⁴¹ Xu, Y. (1986) Shengwu Huaxue Zazhi 2, 15; C. A. 106, 12940b.
- ¹⁴² Fuska, J. (1985) Chem. Listy 79, 1169; C. A. 104, 84939q.
- ¹⁴³ Wang, G., Cheng, B., Zong, X., Fang, D., Jiang, M. (1987) Zhongguo Yaoli Xuebao 8, 522; C. A. 107, 228853u.
- ¹⁴⁴ Zheng, X., Pan, H., Bian, R. (1987) Zhongguo Yaoli Xuebao 8, 525; C. A. 107, 228854v.
- ¹⁴⁵ Li, Y., Xu, Y. (1987) Zhongguo Yaoli Xuebao 8, 529; C. A. 107, 229373z.
- ¹⁴⁶ Li, W., Zhou, H., Yang, Q., Bian, R. (1987) Zhongguo Yaoli Xuebao 8, 450; C. A. 107, 190560f.
- ¹⁴⁷ Zhou, H., Xie, Q., Bian, R. (1987) Yaoxue Xuebao 22, 405; C. A. 107, 168420p.
- ¹⁴⁸ Hu, G., Hu, Y., Fang, D., Jiang, M. (1987) Zhongguo Yaoli Xuebao 8, 325; C. A. 107, 109100m.
- ¹⁴⁹ Xu, Y., Ni, J. (1986) Kexue Tongbao 31, 1710; C. A. 107, 54647n.
- ¹⁵⁰ Li, C., Ying, S., Liu, G., Niu, S. (1988) Shandong Yike Daxue Xuebao 26, 42; C. A. 109, 31820r.
- ¹⁵¹ Xu, K., Tan, J., Qiu, C., Zhu, X., Tang, X. (1986) Zhongguo Yaoli Xuebao 7, 422; C. A. 105, 164658h.
- ¹⁵² Cao, Y., Che, X., Yuan, B. (1986) Yaoxue Xuebao 21, 781; C. A. 106, 43864j.
- ¹⁵³ Xu, K., Tan, J., Ye, X., Qiu, G., Dai, F., Li, X., Zeng, Y. (1987) Yaoxue Xuebao 22, 704; C. A. 107, 228355h.
- ¹⁵⁴ Cao, Y., Che, X., Yuan, B. (1987) Zhongguo Yaoli Xuebao 8, 405; C. A. 107, 168719t.
- ¹⁵⁵ Cao, Y., Che, X. (1987) Yaoxue Xuebao 22, 462; C. A. 107, 168632j.
- ¹⁵⁶ Cao, Y., Che, X. (1987) Xian Yike Daxue Xuebao 8, 38; C. A. 107, 109302d.
- ¹⁵⁷ Bentley, K. W. (1986) Nat. Prod. Rep. 3, 153; C. A. 105, 134196p.
- ¹⁵⁸ Fajardo, V., Podesta, F., Urzua, A. (1986) Rev. Latinoam. Quim. 16, 141; C. A. 106, 15685h.
- ¹⁵⁹ Guinaudeau, H., Freyer, A. J., Shamma, M. (1986) Nat. Prod. Rep. 477; C. A. 107, 96930e.
- ¹⁶⁰ Stadler, R., Kutchan, T. M., Loeffler, S., Nagakura, N., Cassels, B., Zenk, M. H. (1987) Tetrahedron Lett. 28, 1251.
- ¹⁶¹ Herath, W. H. M. W., Hussain, S. F., Freyer, A. J., Guinaudeau, H., Shamma, M. (1987) J. Nat. Prod. 50, 721.
- ¹⁶² Cortes, D., Dadoun, H., Paiva, R. L. R., DeOliveira, A. D. (1987) J. Nat. Prod. 50, 910.
- ¹⁶³ Huang, W., Huang, Z., Yang, Z., Peng, S., Xia, G., Yao, W. (1988) Zhongguo Yaoli Xuebao 19, 81; C. A. 109, 122015y.
- ¹⁶⁴ Lopez, J. A., Lin, M.-C., Schiff, P. L. Jr. (1988) Phytochemistry 27, 3335.
- ¹⁶⁵ Cassels, B. K., Shamma, M. (1980) Heterocycles 14, 211.
- ¹⁶⁶ Berthou, S., Jossang, A., Guinaudeau, H., Leboeuf, M., Cave, A. (1988) Tetrahedron 44, 2193.
- ¹⁶⁷ Guinaudeau, H., Freyer, A. J., Shamma, M., Baser, K. H. C. (1984) Tetrahedron 40, 1975.

Ergänzungen bei der Korrektur am 2. 3. 90

(Literatur vom November 1988 bis Januar 1990)

Neue BBI-Alkaloide

12-*O*-Demethylauberin aus *Berberis chilensis* (1a); Northalibrolin aus *Thalictrum minus* var. *minus* (2a); 2-Norisotetrandrine, (+)Stepierine, (+)-2'-Norobaberine, (+)-Stephibaberine, (+)-2'-Norcepharanthine, (-)-2-Norcepharanolin und (-)-Norisocepharanthine aus *Stephania pierrii* (3a); Dehatridine und Dehatrine (Berbamin-typ) aus *Dehaasia triandra* (4a); 12-*O*-Demethylcoclobine (Oxyacanthintyp) aus *Guatteria guianensis* (5a); Berberilaurine (Thalmin-typ) aus *Berberis laurina* (6a); (-)-Cordobine, (-)-Monterine und (-)-Gran-jine (Rodiasintyp) aus *Crematosperma spec.* (7a); (+)-*N*-Methyltiliamosine (erst-mals als Naturstoff (vergl. 25) aus *Tiliacora racemosa* (8a).

Synthese

Totalsynthese von *R,R*-Daurisoline (9a), Darstellung von Synthesestufen für Tiliacora-Alkaloide (10a, 11a).

Ergebnisse pharmakologischer Untersuchungen

Calciumantagonistische Wirkung von BBI-Alkaloiden (12a, 13a); Antiarrhythmischer Effekt von Neeferine (14a, 15a), Tetrandine (30a); Stimulierende Wirkung von Tetrandrin, Isotetrandrin, Cycleanine und Berbamine auf das Haarwachstum (16a); Effekt von Berbamin auf α -Adrenozeptoren (17a, 19a); Schutzwirkung vom Berbamin gegen akute focale cerebrale Ischämie (18a); Inhibitor-Effekt von Cepharanthine gegen die Acetylcholinwirkung (20a); Wirkung von Cepharanthin gegen Leukoplakia und Lichen planus (21a); Antimalariawirkung: von BBI-Alkaloiden aus *Tiliacora triandra* (22a), Tetrandrin (29a); Calciumantagonistische Wirkung von Antioquine (23a); Blutdrucksenkende Wirkung von Fangchinolin-Derivaten (24a); Inhibitor-Wirkung von Cepharanthin auf carcinogene Promoter (25a); Entzündungshemmende und immun-suppressive Wirkung von Tetrandrin (26a, 28a) und Berbamin (26a); Bindung von Berbamin und Tetrandrin an Muskarinrezeptoren (27a); Wirkung von Tetrandrin auf die Atmung (31a); Wirkung von 7-*O*-Demethylisothalicberin auf die Funktion von Herzschrittmachern (32a).

Ergebnisse mit Zellkulturen

BBI-Alkaloide in Wurzelkulturen von *Stephania cepharantha* (33a).

Neue botanische Herkunft bekannter BBI-Alkaloide

Thalrugosin aus *Berberis polymorpha* (34a); Alkaloide aus *Thalictrum minus* in Südbulgarien (35a); Alkaloide eines neuen Chemotyps von *Thalictrum minus* (36a); Alkaloide aus den Wurzeln von *Thalictrum glandulosissimum* (37a); Berbamin-Alkaloide aus *Isopy-*

rum thalictroides (38a); Alkaloide aus *Thalictrum lancesteri* (39a); Trilobin-Alkaloide aus den Wurzeln von *Anisocycla cymosa* (40a).

Übersichtsartikel

Alkaloids derived from 1-Benzyltetrahydroisoquinoline in some Chilean species of the genera *Discaria* and *Berberis* (41a); Structure Studies of BBI-alkaloids (42a).

- 1^a Torres, R., Bol. (1989) Soc. Chil. Quim., 34, 11; C. A. 111, 233323h.
- 2^a Baser, K. H. C., Kirimer, N. (1988) *Planta Med.* 54, 513.
- 3^a Tantisewie, B., Amurrio, S., Guinaudeau, H., Shamma, M. (1989) *J. Nat. Prod.* 52, 846.
- 4^a Lu, S. T., Tsai, I. L., Leou, S. P. (1989) *Phytochemistry* 28, 615.
- 5^a Berthou, S., Leboeuf, M., Cave, A., Guinaudeau, H. (1989) *J. Nat. Prod.* 52, 95.
- 6^a Weber, J. F., Le Ray, A. M., Bruneton, J., Fournet, A. (1989) *J. Nat. Prod.* 52, 81.
- 7^a Saez, J., Fernandez, E., Jossang, A., Cave, An., Cave, Ad. (1989) *Can. J. Chem.* 67, 275.
- 8^a Ray, A. K., Mukhopadhyay, G., Mitra, S. K., Guha, K. P., Mukherjee, B., Atta-Ur-Rahman, Nelofar, A. (1989) *Phytochemistry*, 28, 675.
- 9^a Hua, W., Kong, R. (1988) *Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao* 19, 161; C. A. 110, 193168g.
- 10^a Pachaly, P., Schäfer, M. (1989) *Arch. Pharm. (Weinheim)* 322, 477.
- 11^a Pachaly, P., Schäfer, M. (1989) *Arch. Pharm. (Weinheim)* 322, 483.
- 12^a Hu, Z., Chen, S., Hao, Z., Huang, W., Peng, S., (1988) *Cell. Signalling* 1, 181; C. A. 110, 147205u.
- 13^a Cai, H., Huang, Z., Yang, Z., Wang, E., Peng, S. (1989) *Zhongguo Yaoke Caxue Xuebao* 20, 1; C. A. 111, 126455f.
- 14^a Li, G., Li, X., Lu, F. (1989) *Zhongguo Yaoli Xuebao* 10, 328; C. A. 111, 108709n.
- 15^a Li, G., Li, X., Lu, F. (1989) *Zhongguo Yaoli Xuebao* 10, 406; C. A. 111, 208, 873e.
- 16^a Kobayashi, Y., Kodama, H., Nogawa, Y. (1989) *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01 61, 413 [89 61, 413]*, C. A. 111, 120627s.
- 17^a Han, B. Y., Liu, G. Q. (1988) *Yaoxue Xuebao*, 23, 806; C. A. 111, 126804u.
- 18^a Bao, L. H., Li, F. L., Li, W. H. (1989) *Asia Pac. J. Pharmacol.* 4, 163; C. A. 111, 208912s.
- 19^a Liu, G., Han, B., Wang, E. (1989) *Zhongguo Yaoli Xuebao* 10, 302; C. A. 111, 108874.
- 20^a Ishikawa, M., Takayanagi, Y., Sasaki, K. (1988) *Annu. Rep. Tohoku Coll. Pharm.* 35, 249; C. A. 112, 469r.
- 21^a Tsuchiya, M., Inoue, Y., Kurokawa, Y., Imai, K., Yokomizo, M., Tejima, Y., Inoue, N., Mitsuihishi, R. (1989) *Byoin Yakugaku* 15, 43; C. A. 111, 28470n.
- 22^a Pavanand, K., Webster, H. K., Yongvanitchit, K., Dechatiwongse, T. (1989) *Phytother. Res.* 3, 215; C. A. 112, 15970w.
- 23^a D'Ocon, M. P., Candenias, M. L., Anselmi, E., Zafrá-Polo, M. C. (1989) *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 297, 205; C. A. 110, 165989g.
- 24^a Ogino, S. S., Chin, M., Kawashima, K. (1988) *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63, 179, 878 [88, 179, 878]*; C. A. 110, 29089m.
- 25^a Takido, M., Yasukawa, K., Akasu, M. (1988) *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63, 179, 826 [88, 179, 826]*; C. A. 110, 121434t.
- 26^a Li, S., Ling, L., Teh, B. S., Seow, W. K., Thong, Y. H. (1989) *Int. J. Immunopharmacol.* 11, 395; C. A. 111, 126472j.
- 27^a Hou, Y. F., Liu, G. Q. (1988) *Yaoxue Xuebao* 23, 801; C. A. 110, 185334t.
- 28^a Li, S. Y., Teh, B. S., Seow, W. K., Ling, L. H., Thong, Y. H. (1989) *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 90, 169; C. A. 112, 16027f.
- 29^a Ye, Z., Van Dyke, K. (1989) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 159, 242; C. A. 110, 170124a.
- 30^a Lou, J., Zhang, C. (1988) *Zhongguo Yaoli Xuebao* 9, 412; C. A. 109, 183252v.
- 31^a Castranova, V., Jones, T., Giza, A., Li, C., Li, Y., Frazer, D. (1989) *Cotton Dust* 13, 125; C. A. 112, 31816f.
- 32^a Morales, M. A., Gallardo, L. R., Martinez, J. L., Puebla, R. S., Hernandez, D. A. (1989) *Gen. Pharmacol.* 20, 621; C. A. 111, 224999f.
- 33^a Sugimoto, Y., Yamada, Y., Sugimura, Y. (1989) *J. Nat. Prod.* 52, 199.

- ^{34a} Urzua, M. A., Espinoza, S. S. (1988) *Rev. Latinoam. Quim.* 19, 109; C. A. 110, 132169m.
- ^{35a} Dimov, B., Dutschevska, Kh. Kuzmanov, B. (1989) *Dokl. Bolg. Akad. Nauk* 42, 61; C. A. 111, 211952k.
- ^{36a} Gasic, O., Durkovic, R., Popovic, M., Pal, B., Dutschevska, H., Georgieva, A. (1989) *Fitoterapija* 60, 382; C. A. 112, 4612e.
- ^{37a} Rao, C., Zhang, P., Chen, W., Fang, Q. (1989) *Zhongcaoyao* 20, 344; C. A. 112, 42312q.
- ^{38a} Kostalova, D., Hrochova, V., Uhrin, D., Tomko, J. (1988) *Chem. Pap.* 42, 841; C. A. 110, 170219k.
- ^{39a} Lopez, J. A., Lin, M. C., Schiff, P. L. Jr. (1988) *Phytochemistry* 27, 3335.
- ^{40a} Kanyinda, B., Diallo, B., Vanhaelen-Fastre (1989) *Planta Med.* 55, 394.
- ^{41a} Gaona, R. T. (1988) *Contrib. Cient. Tecnol* 18, 125; C. A. 110, 132115r.
- ^{42a} Lu, Y. (1989) *Shenyang Yaoxueyuan Xuebao* 6, 130; C. A. 111, 39638z.