

FABAD Farm.Bil.Der.  
15, 209-222, 1990

FABAD J.Pharm.Sci.  
15, 209-222, 1990

## Protoberberin Türevi Alkaloitler

Bilge ŞENER(\*)  
Hülya TEMİZER(\*)

**Özet:** *Alangiaceae, Annonaceae, Berberidaceae, Convolvulaceae, Lauraceae, Menispermaceae, Papaveraceae, Ranunculaceae ve Rutaceae* familyalarındaki bitkilerden 90 kadar protoberberin türevi alkaloit elde edilmiştir. Önemli biyolojik aktivitelerinden dolayı protoberberin alkaloitleri üzerinde birçok kimyasal araştırma yapılmıştır. Son on yıldır izokinolein grubu alkaloitler üzerindeki çalışmalarımız (1-31) sırasında protoberberin alkaloitleri ile de ilgilenmiş olmamız nedeniyle bu derlemede protoberberin alkaloitlerinin kimyasal yapıları, biyosentez, sentez, spektroskopik ve farmakolojik özellikleri ile birlikte protoberberin alkaloitleri alanındaki son gelişmeler gözden geçirilmiştir.

### The Protoberberine Derivative Alkaloids

**Summary:** *About ninety protoberberine alkaloids have been isolated from the plants of Alangiaceae, Annonaceae, Berberidaceae, Convolvulaceae, Lauraceae, Menispermaceae, Papaveraceae, Ranunculaceae and Rutaceae. Since they have important biological activities, a number of chemical investigations have been carried out. Continuing our studies on the isoquinoline alkaloids during the last ten years (1-31), an account of the recent advances in the field of protoberberine alkaloids along with their chemical structures, biosynthesis, synthesis, spectroscopic and pharmacological properties have been reviewed in this article.*

**Keywords:** *Alkaloids, protoberberines, spectral data, activity*

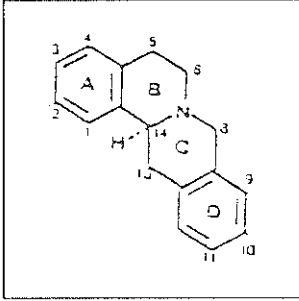
Başvuru Tarihi : 16.4.1990

Kabul Tarihi : 13.7.1990

(\*) G.Ü.Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Ankara

## GİRİŞ

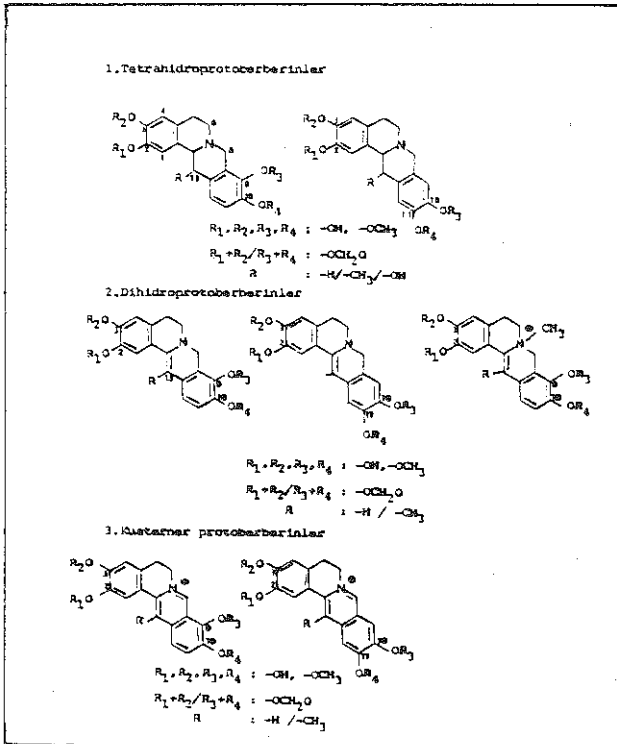
**B**itkiler aleminde yaygın olarak bulunan protoberberin alkaloidleri (32) birçok izokinolin türevi alkaloidin başlangıç maddesini meydana getirmektedir (33, 34).



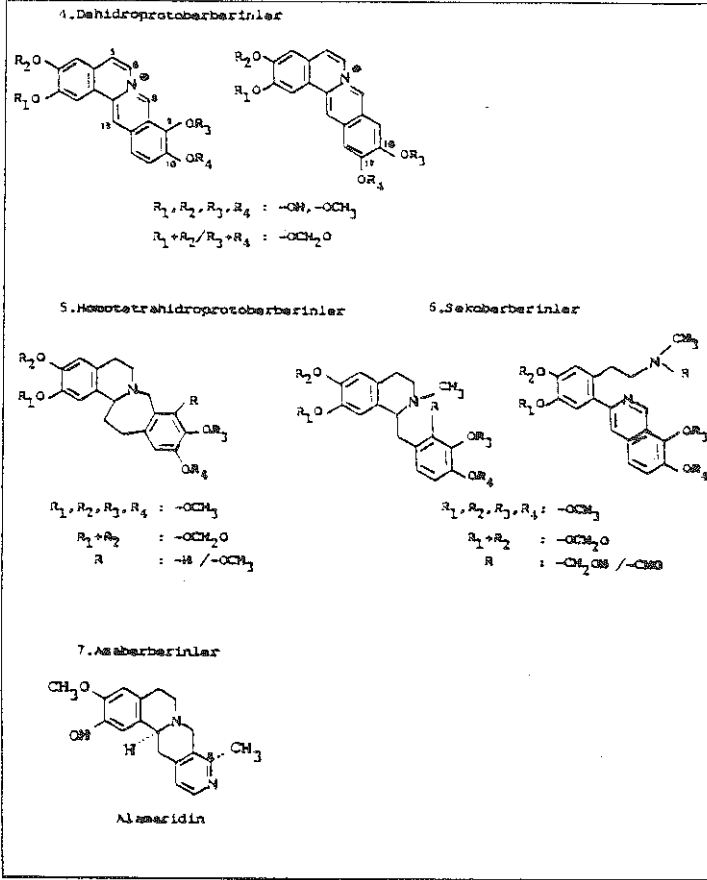
Protoberberinler kimyasal yapılarındaki değişikliklere göre 7 gruba ayrılmaktadır (Tablo 1, 2):

1. Tetrahidroprotoberberinler
  - 1.1. C-2, 3, 9, 10 ve C-2, 3, 10, 11 sübtitüe türevler
  - 1.2. C-13 metil sübtitüe türevler
  - 1.3. C-13 hidroksi sübtitüe türevler
2. Dihidroprotoberberinler
3. Kuaterner protoberberinler
4. Dehidroprotoberberinler
5. Homotetrahidroprotoberberinler
6. Sekoberberinler
7. Azaberberinler

Tablo 1: Protoberberin Türevi Alkaloidler



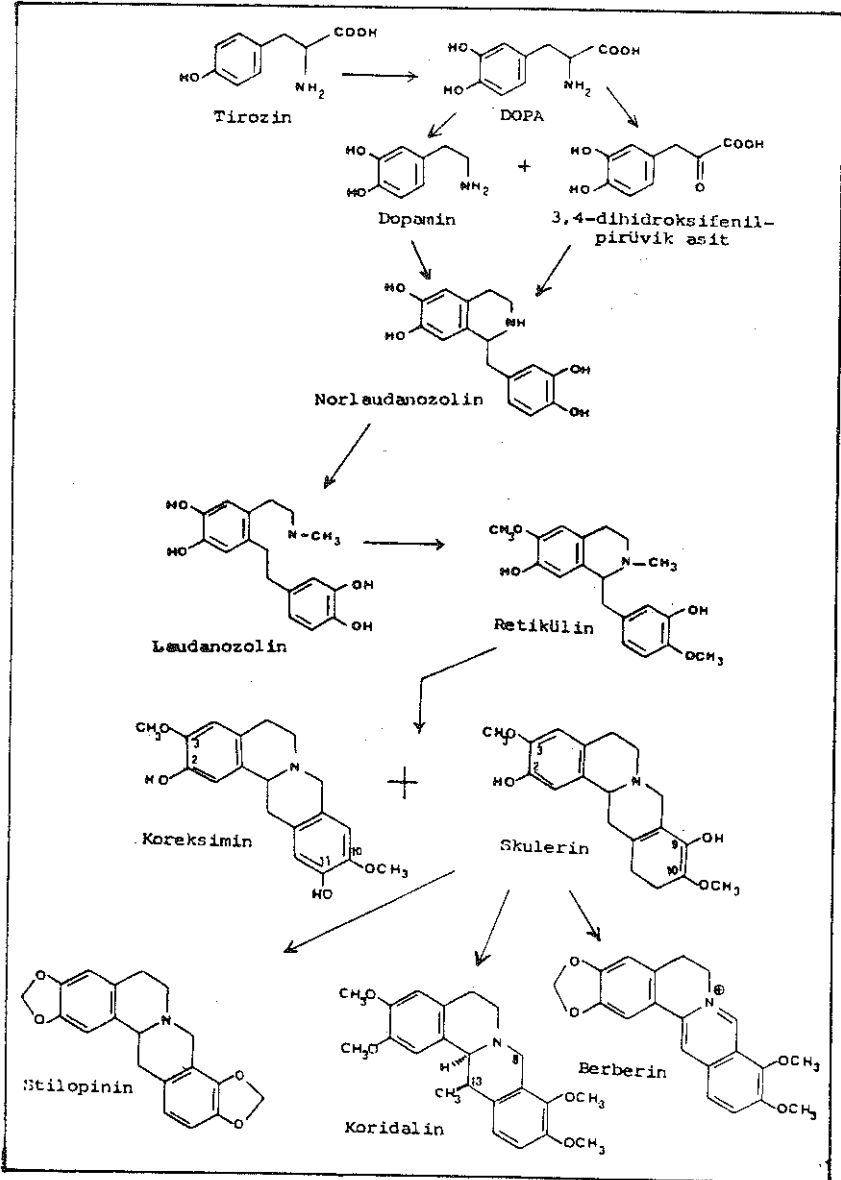
Tablo 2: Protoberberin Türevi Alkaloidler



### Biyosentezleri

Protoberberin alkaloidleri iki molekül tirozinden meydana gelmektedir. Tirozinin bir molekülü DOPA üzerinden dekarboksilasyon sonucu dopamine, diğeri ise deaminasyonla 3, 4-dihidroksifenilpirüvik asite dönüşmektedir. Pirüvik asidin dekarboksilasyonu ile meydana gelen homoaldehitin

dopamin ile kondensasyonu norlaudanozolini vermektedir. Norlaudanozolin laudanozolin ve retiküline dönüşmektedir (Şekil 1). Retikülin ise protoberberin türevi alkaloidlerin prekürsördür (35, 36). Protoberberin alkaloidlerinden de bitkilerde protopin, spirobenzilizokinolin, benzofenantridin, ftalilizokinolin ve roadin grubu alkaloidler teşekkül etmektedir.



Şekil 1: Protoberberin Alkaloitlerinin Biyosentezi

### Sentezleri

Tetrahidroprotoberberin alkaloidlerinin sentezinde en çok kullanılan metot Mannich kondensasyonudur (32).

Sentezde protoberberinlerin kütle yarılma mekanizmasına dayanan termolitik reaksiyonlardan (37), Pictet-Spengler ve Bischler-Napieralski siklizasyonlarından (32) da yararlanılmaktadır. Ayrıca protoberberinler laktonlardan hareketle de hazırlanmaktadır. Son yıllarda fotosiklizasyon, palladyum katalizörülüğünde benziltetrahidroizokinolinlerin karbon monooksit ile ısıtılması, organosilikon bileşiğinin C-N bağına intrainternükleofilik olarak eklenmesi, dihidroizokinolin ara maddelerinden, homoftalik anhidritlerden, N-oksit retikülünün demir sülfat ile muamelesinden, immonium ve iminium tuzlarının elektroreduksiyonu sonucu ve izokinolin fosfatların intramoleküler Wittig-Horner reaksiyonu ile de sentezleri gerçekleştirilmektedir.

### Spektroskopik özellikleri

a) *Ultraviyole spektrumları*: Aromatik halkalardaki hidroksil, metoksil ve metilendioksi gruplarının sübtütüsyonuna bağlı olarak ultraviyole spektrumlarındaki maksimum absorpsiyonları değişiklik göstermektedir (38), C-2, 3, 9, 10 ve C-2, 3, 10, 11 sübtütüe tetrahidroprotoberberinlerde (Tablo 1,2) 282-289 nm arasında maksimum absorpsiyon, 251-254 nm arasında ise bir minimum mevcuttur. Bazan spektrumlarında 230 nm civarında bir de omuz görülmektedir.

C-13'de metil grubu bulunan tetrahidroprotoberberinler, C-14'deki hidrojene göre cis- veya trans- olmak üzere iki yapı göstermektedir. C-13'deki metil ve C-14'deki hidrojen birbirine göre cis- durumunda ise, B/C kinolizidin halka sistemi cis; C-13'deki metil ve C-14'deki hidrojen trans ise, kinolizidin halkası da transtur. Bu iki grup tetrahidroprotoberberinler C-13'de metil grubu ihtiva etmeyen tetrahidroprotoberberinlerle aynı UV spektrumunu göstermektedir. C-13'de hidroksil grubu taşıyan tetrahidroprotoberberinlerin UV spektrumlarında da 281-290 nm arasında maksimum absorpsiyon bantı bulunmaktadır. C-13 ve C-14'deki stereokimyasal farklar B/C halkalarının cis ya da trans olmasını sağlamaktadır (15, 22, 24).

*Dihidroprotoberberinler'in UV spektrumlarında stilbenoit sisteme bağlı olarak 360-375 nm arasında bir maksimum absorpsiyon bantı vardır. C-13'de metil grubu taşıyan türevlerde uzun dalga boyundaki bantta 5-8 nm kadar bir hipsokromik kayma görülmektedir. Dihidroprotoberberinlerin N-meto tuzlarının spektrumlarında serbest bazlardan farklı olup 250 ve 355 nm civarlarında bir maksimum, 270 ve 315 nm yakınlarında ise bir minimum bant bulunmaktadır (32).*

*Kuaterner protoberberinler'in UV spektrumları 9, 10- ve 10, 11'deki sübtütüsyoona bağlı olarak değişmektedir. 9, 10- sübtütüe tuzlar 301-310 nm'de bir minumum gösterirken; 10-*

11 süstitüe olanlar bu bölgede kuvvetli absorpsiyon vermektedir. Tetrahidroprotoberberinler iyot veya merkürü asetat ile oksitlenerek kendilerine karşı gelen kuaterner tuzlarına dönüşmektedir, meydana gelen bu bileşiklerin UV spektrumlarından tetrahidroprotoberberinlerin D halkasındaki süstitüsyon tayin edilebilmektedir (26, 32).

Fenolik protoberberinlerin dilüe etanoldeki çözeltileri nötr ortamda sarı olmasına karşılık, baz ilave edildiğinde değişik renkler göstermektedir (22).

Bugüne kadar doğal kaynaklardan *dehidroprotoberberin* türevleri elde edilmemiş olmasına rağmen 5-hidroksi protoberberinlerin dehidrasyonu ile hazırlanabilmektedir, C-2, 3, 9, 10 süstitüe tuzlar 248-258 nm arasında bir maksimum ve 404-418 nm arasında bir minimum göstermektedir. C-2, 3, 10, 11 süstitüe dehidroprotoberberinler 322-332 nm ve 413-422 nm aralarında birer maksimum absorpsiyon bantı vermektedir. Böylece 5-hidroksi protoberberinlerin dehidro türevleri hazırlanarak yapıların aydınlatılması mümkün olabilmektedir (32).

*Homotetrahidroprotoberberinler*, feniletiletrahidroizokinolin türevleridir. Bugüne kadar doğal kaynaklardan elde edilmemiş olmasına rağmen laboratuvarında hazırlanabilmektedirler. Homotetrahidroprotoberberinlerin UV spektrumları, tetrahidroprotoberberinlere

benzemekte ve 282-289 nm arasında maksimum absorpsiyon bantı göstermektedir (32).

### IR spektrumları

Protoberberinlerin alkaloitlerinin IR spektrumlarında görülen en karakteristik bant  $2800 \text{ cm}^{-1}$  deki C-H gerilmelerinden dolayı meydana gelen Bohlmann bantlarıdır. Trans kinolizidin yapısı gösteren tetrahidroprotoberberinlerde Bohlmann bantları bulunduğu halde cis izomerlerin spektrumlarında bu bantlar görülmemektedir (11).

### $^1\text{H-NMR}$ spektrumları

Protoberberinlerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarından yararlanılarak A ve D halkalarındaki süstitüentler yanında D halkasındaki süstitüsyon da tespit edilmektedir (39, 40).

a) Protoberberinlerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarındaki aromatik protonlara ait kimyasal kayma değerleri C-2, 3, 9, 10 veya C-2, 3, 10, 11 süstitüe tetrahidroprotoberberin yapısının açıklanmasını sağlamaktadır. C-2, 3, 9, 10 süstitüe türevlerde H-11 ve H-12 AB duplet veya iki protonluk bir singlet verdiklerinden H-1 ve H-4 protonlarına ait sinyaller kolayca ayır-dedilebilmektedir. C-2, 3, 10, 11 süstitüe türevlerde ise H-1, H-4, H-9, H,12 birer singlet halinde spektrumda yer almaktadır. Protonlara ait doğru kimyasal kayma değerleri NOE ölçümleri ile tespit edilmektedir (15).

b) 2-hidroksi-3-metoksi sübstütüs-yonun, 3 hidroksi-2-metoksi sübstütüs-yonundan H-1 ve H-4 protonlarının kimyasal kayma değerleri arasındaki farktan ayrılmaktadır. 2-hidroksi türev-lerde bu fark 0,2 ppm olduğu halde 3-hidroksi türevlerde 0,05 ppm'dir (22).

c) 9-hidroksi-10 metoksi ve 9-metoksi-10 hidroksi sübstütüs-yonu H-11 ve H-12'nin verdikleri iki protona karşı gelen singletin kimyasal kayma değerinden yararlanılarak ayırdedile-bilmektedir. 9-hidroksi-10 metoksi türevlerde bu sinyal 6.72 ppm olduğu halde, diğerinde spektrumun daha aşağı bölgesinde 6.82 ppm civarında görülmektedir (22).

d) 10 - hidroksi - 11 - metoksi sübstütüs-yonunda H-9 ve H-12 6.63 ppm civarında iki protona karşı gelen bir singlet verdiği halde; 10-metoksi,11-hidroksi sübstütüs-yonunda H-9 ve H12 6.71 ve 6.56 ppm ci-varında iki singlet halinde ortaya çıkmaktadır (26).

e) H-12'nin verdiği singlet 10, 11 sübstütüe türevlerde yukarı bölgede (6.53 ppm) bulunmasına karşılık, 9,10 sübstütüs-yonunda daha aşağı bölgede (6.72 ppm) yer almaktadır.

f) Metilendioksi protonları 5.68-6.06 ppm civarında bulunduğu halde, metoksil gruplarına ait protonlar 3.73-3.90 ppm arasında görülmektedir (26).

g) C-13'te metil grubu taşıyan tet-rahidroprotoberberinlerin cis izomer-lerinde C,13'deki metil protonları 1.43 ppm civarında bir duplet verdiği halde, trans izomerlerde bu duplet 0.88-0.99 ppm arasındadır. Dehidroprotoberberin-lerde ise C-13 metil protonlarına ait pik 2.90 ppm civarında bir singlet ha-linde ortaya çıkmaktadır (30).

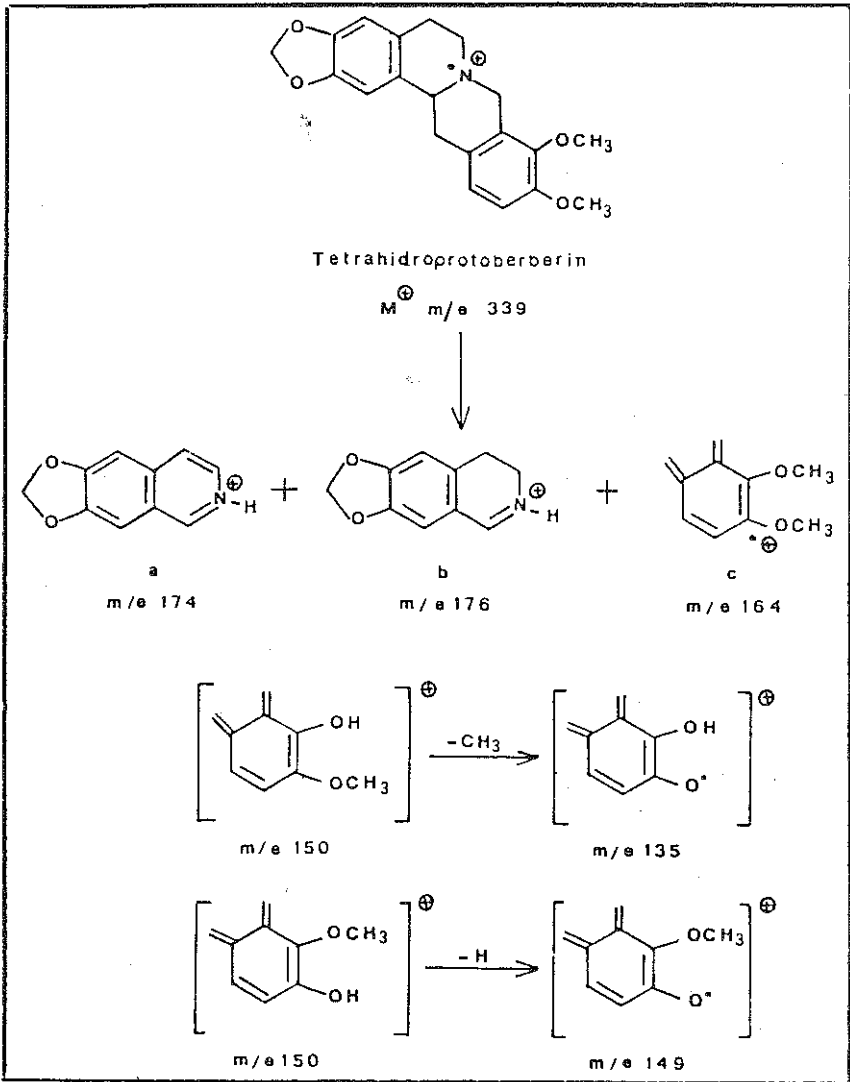
h) C-8'deki metil protonları 9, 10-sübstütüe türevlerde 4.35-4.65 ppm ci-varında  $J_{AB}$  16 Hz olan bir AB duplet ve-rirken; 10, 11-Sübstütüe türevlerde 4.05 ppm civarında geniş bir singlet halinde belirginleşmektedir (30, 31).

### <sup>13</sup>C-NMR spektrumları

Protoberberinlerdeki kinolizidin halkasının konformasyonunun tespiti; 13-sübstütüe ve N-meto-tuz-larının tayininde <sup>13</sup>C-NMR spektrum-larından yararlanılmaktadır (32).

### Kütle spektrumları

Protoberberin alkaloidleri Şekil 2'de gösterildiği gibi C halkasından molekülün ikiye ayrılması sonucu yüksek intensiteli a ve b iyonlarını meydana getirmektedir. a, b ve c iyon-larına karşı gelen m/e değerleri yardımıyla hem molekül hem de A ve D halkalarındaki sübstütüentler tespit edilmektedir. Ayrıca spektrumda C-9'daki metoksil gruplarına ait olan (M-OCH<sub>3</sub>) piki de belirgin bir şekilde görülmektedir (41-43).



Şekil 2: Protoberberin Türevlerinin Kütle Parçalanma Mekanizması



Protoberberinlerin kütle spektral analizlerinde daha çok kimyasal iyonizasyon tekniğinden yararlanılmaktadır. Pozitif iyon spektrumlarında  $(M+H)^+$  iyonu belirgin bir şekilde dikkati çekmektedir. Fenolik türevlerde ise  $(M+H)^+ - H_2O$  iyonuna ait küçük intensiteli bir pik görülmektedir (22). Spektrumdaki diğer pikler retro-Diels-Alder yarılması sonucu oluşan iyonlara karşı gelmektedir. Negatif kimyasal iyonizasyon spektrumunda moleküler iyon piki görülmektedir.  $(M-H)^-$  iyonları ise düşük intensitededir. Buna karşılık fenolik türevlerde  $(M-H)^-$  iyonlar %83 gibi yüksek intensiteye sahiptir. Ayrıca spektrumlarda moleküler iyon yerine M-14'te görülen pik, bileşiğin ısı ile parçalanması sonucu dihidro-veya oksitürevlerine dönüşmesi sonucu oluşmaktadır (26).

#### Absolut konfigürasyonları

Protoberberin türevi alkaloidlerin absöüt konfigürasyonlarının tayininde sirküler dikroizm (CD) spektrumlarından yararlanılmaktadır. Tetrasübstitüe türevler ile farklı sübsütüsyon gösteren türevler birbirinden sirküler dikroizm spektrumlarındaki Cotton etkilerinin işareti ile ayrılmaktadır. S-konfigürasyonuna sahip C-2, 3, 9, 10- tetrasübstitüe türevler 285 nm de pozitif Cotton etkisine ait bir absorpsiyon bandı vermektedir. Azot kuaterner ise bu band negatiftir. S konfigürasyonu gösteren C-2, 3, 10,

11- tetrasübstitüe türevlerde ise negatif Cotton etkisi görülmektedir. Bu etki azotun protonize olması ile de değişmemektedir. Bu türevlerde ayrıca 235 nm civarında ikinci bir Cotton etkisi de oluşmaktadır. S konfigürasyonu gösteren protoberberin türevlerinin hepsinde eğer N protonize ise negatif Cotton etkisi görülmektedir. 1-sübstitüe türevlerinin CD spektrumları diğerlerinden farklı olmamakla beraber 230 nm civarında bir omuz vermeleri ile karakterize olmaktadır (26, 29, 30). bütün bazlarda ve bunların tuzlarında 206-210 nm'deki Cotton etkisinin işareti C-2, 3, 9, 10 veya C-2, 3, 10, 11- sübsütüsyonuna, B/C halkalarının birleşme tabiatına ve azotun kuaterner oluşuna bağlı değildir. Protoberberin türevi alkaloidlerde B/C halkalarının birleşme durumu X-ışını kristallografisi yardımıyla da tayin edilebilmektedir (44).

#### Farmakolojik özellikleri

Protoberberin türevleri çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle benzilizo-kinolin alkaloidlerinin önemli bir grubunu teşkil etmektedir. Fakat bugüne kadar sadece berberinden klinikte gastroentestinel hastalıkların tedavisinde yararlanılmaktadır. Son yıllarda protoberberin türevlerinin farmakolojik aktiviteleri incelenerek başlıca antimikrobiyal, tansiyon düşürücü, tranquilizan ve antineoplastik özellikler gösterdikleri belirlenmiştir (27).

Berberin tuzlarının berberine oranla en fazla antibakteriyal etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. 8-sübstitüe berberinler ise antifungal ve antiaritmik aktiviteler göstermektedir (45).

Berberin aynı zamanda KB ve Ehrlich tümör hücrelerine karşı sitotoksik özellikle de göstermektedir. 8-metilhekzadehidroberberin tuzu ise farelerde P-388 ve L-1210 suşlarına karşı antilösemik aktiviteye sahiptir (32). Yapı-aktivite ilişkileri üzerinde yapılan çalışmalar sonucu 8-etil homologlarının 8-metil bileşiklerine göre daha aktif olmasına karşılık 8-propil türevlerinin etkisiz olduğu tespit edilmiştir. Metilendioksi gruplarının yerine bir veya iki metoksil grubunun bulunması aktiviteyi azaltmaktadır (32).

Birçok tetra- ve trisübstitüe sekoberberinler kalp damar ve santral sinir sistemi üzerine etki etmektedir. Berberinin geçici tansiyon düşürücü etkisi C-9'daki metoksil grubunun n-butil ve n-pentil grupları ile yer değiştirmesi sonucu uzamaktadır (32).

Tersiyer ve kuaterner protoberberin alkaloitlerinin izole sıçan uterusu üzerinde kastırıcı etkisi de bulunmaktadır. Kuaterner protoberberin türevleri uterus kaslarını kastırmakla beraber izole sıçan barsağı üzerinde zayıf spaz-

molitik etkiye de sahiptir. Tetrahidroprotoberberin türevleri ise, papaverin benzeri etki göstermektedir (32).

C-2, 3, 10, 11 sübstitüe protoberberin türevleri analjezik, vazodilatatör ve tansiyon düşürücü özelliklere sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla protoberberin türevi alkaloitlerin karaciğerde alkol dehidrogenaz enzimini inhibe ettikleri de tespit edilmiştir (27).

#### KAYNAKLAR

1. Blasko, G., Murugesan, N., Hussain, S.F., Minard, R.D., Shamma, M., Şener, B., Tanker, M., "Revised Structure for Fumaro-fine, An Indenobenzazepine Type Alkaloid", *Tetrahedron Lett.*, 22 (33), 3135-3138, 1981.
2. Blasko, G., Murugesan, N., Freyer, A.J., Gula, D.J., Şener, B., Shamma, M., "The Indenobenzazepine-Spirobenzylisoquinoline Rearrangement, Stereocontrolled Synthesis of (±) - Raddeanine and (±)-Yenhusomine", *Tetrahedron Lett.*, 22 (33), 3139-3142, 1981.
3. Tanker, M., Şener, B., "Alkaloids of *Corydalis solida* (L.) Swartz. subsp. *solida* I. Corysolidaline, A New Alkaloid Isolated from *C. solida* subsp. *solida*", *Ankara J. Fac. Pharm.*, 11 (2), 154-159, 1981.

4. Blasko, G., Elango, V., Şener, B., Freyer, A.J., Shamma, M., "Secophthalideisoquinolines", *J.Org.Chem.*, 47, 880-885, 1982.
5. Şener, B., "Turkish Species of *Fumaria* L. and Their Alkaloids I. Morphological Characters of Turkish Species of *Fumaria*," *Ankara J.Fac.Pharm.*, 12 (1-2), 83-104, 1982.
6. Şener, B., Gözler, B., Minard, R.D., Shama, M., "Alkaloids of *Fumaria vaillantii* Phytochem.", 22 (9), 2073-2075, 1983.
7. Şener, B., "Turkish Species of *Fumaria* L. and Their Alkaloids II. Alkaloids of *Fumaria gaillardotii* Boiss.", *Int.J.Grude Drug Res.* 21 (3), 135-139, 1983.
8. Şener, B., "Microcarpine, A New Alkaloid from *Fumaria microcarpa* Boiss.", *Int.J.Crude Drug Res.*, 22 (1), 45-46, 1984.
9. Şener, B., "Densiflorine, A New Alkaloid from *Fumaria densiflora* DC.", *Int.J.Crude Drug Res.*, 22 (2), 79-80, 1984.
10. Şener, B., "Turkish Species of *Fumaria* L. and Their Alkaloids III. Alkaloids of *Fumaria judaica* Boiss.", *GUEDE-J. Fac.Pharm. Gazi*, 1 (1), 15-20, 1984.
11. Şener, B., "Turkish Species of *Fumaria* L. and Their Alkaloids IV. Alkaloids of *Fumaria macrocarpa* Parlatores", *Int.J.Crude Drug Res.*, 22 (4), 185-187, 1984.
12. Şener, B., "Turkish Species of *Fumaria* L. and Their Alkaloids V. Alkaloids of *Fumaria capreolata* L. and *F.asepala* Boiss.", *J.Nat.Prod.*, 48 (4), 670, 1985.
13. Şener, B., "Turkish Species of *Fumaria* L. and Their Alkaloids VI. Alkaloids of *Fumaria capreolata* L.", *Int.J.Crude Drug Res.*, 23 (4), 161-163, 1985.
14. Şener, B., "Turkish Species of *Fumaria* L. and Their Alkaloids VII. Alkaloids of *Fumaria officinalis* L. and *F.cilicica* Hausskn.", *GUEDE-J.Fac.Pharm. Gazi* 2 (1), 45-49, 1985.
15. Şener, B., "Alkaloids from *Corydalis rutifolia* (Sibth.and Sm.) DC.subsp.*kurdica* Cullen and Davis of Turkish Origin", *GUEDE-J.Fac.Pharm.Gazi*, 3 (1), 13-19, 1986.
16. Şener, B., "Turkish Species of *Fumaria* L. and Their Alkaloids VIII. Alkaloids of *F.asepala* Boiss.", *Int.J.Crude Drug Res.*, 24 (2), 105-106, 1986.

17. Şener, B., "Mass Spectra of Some Isoquinoline Alkaloids", *Spektroskopi Derg. Özel Sayı*, 108-120, 1986.
18. Temizer, A., Kır, S., Şener, B., Orbey, M.T., "Determination of Alkaloids by Differential Puls Polarography II. *Fumaria* L. Alkaloids," *J.Pharm.Belg.*, 42 (6), 382-388, 1987.
19. Şener, B., Koyuncu, M., Temizer, H., "*Corydalis solida* (L.) Swartz.subsp.solidanın Alkaloitleri II. topraküstü Kısımlarından Elde Edilen Alkaloitler", Şener, B., (ed.), *VI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı*, Ankara, Gazi Üniv. basımevi, 311-313, 1987.
20. Şener, B., "Turkish Species of *Fumaria* L. and Their Alkaloids IX. Alkaloids of *F.parviflora* Lam., *F.petteri* Reichb.subsp. *thuretii* (Boiss.) Pugsley and *F.kralikii* Jordan", *Int.J. Crude Drug. Res.*, 26 (1), 61-62, 1988.
21. Şener, B., Temizer, H., "*Corydalis solida* (L.) Swartz ssp. *brachyloba* (Boiss.) Cullen and Davis Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar I. *C.solidana* ssp. *brachyloba*'nin Morfolojik Özellikleri", *Hacettepe Ecz.Fak.Derg.*, 8 (2), 69-75, 1988.
22. Şener, B., Temizer, H., "Pharmacognosic Investigations on *Corydalis solida* (L.) Swartz ssp. *brachyloba* (Boiss.) Cullen and Davis II. Alkaloids of *Corydalis solida* ssp. *brachyloba*", *GUEDE-J.Fac.Pharm.Gazi*, 5 (1), 8-11, 1988.
23. Şener, B., "Minor Alkaloids of *Corydalis rutifolia* (Sibth. and Sm.) DC. subsp. *kurdica* Cullen and Davis of Tuirksih Origin", *Int.J. Crude Drug Res.*, 26 (3), 155-159, 1988.
24. Şener, B., "Alkaloids from Turkish *Corydalis* Species", Rahman, A.U., Le Quesne, P.W., (eds.) *Perspectives in Natural Products Chemistry*, West Germany, Springer-Verlag, 569-575, 1988.
25. Şener, B., Temizer, H., "Spirobenzilzokinolein Alkaloitlerinin Sirküler Dikroizm Spektrumları", Yürüm, Y., Özyörük, H., Genç, Ö., (eds.), *V.Kimya ve Kimya Mühendisliği. Simpozyumu Bildiri Kitabı*, Ankara, Anka Üniv.Basımevi, 56-57, 1988.
26. Şener, B., Temizer, H., "Chemical Study on Protoberberine Alkaloids form *Corydalis solida* subsp. *brachyloba*", *Planta Med.*, 6, 584, 1988.

27. Şener, B., Temizer, H., "Corydalis Türleri ve Alkaloitlerinin Farmakolojik Etkileri", *Pharmacia-JTPA*, 28 (3), 94-98, 1988.
28. Şener, B., Temizer, H., "Spirobenzilozokinolin Alkaloitleri", *FABAD, Farm.Bil.Der.*, 14, 255-263, 1989.
29. Şener, B., Koyuncu, M., Temizer, H., "Corydalis rutifolia (Sibth. and Sm.) DC. susp. erdelii (Zucc.) Cullen and Davis" in Alkaloitleri Üzerinde Araştırmalar. I. *Uluslararası Katılımlı Eczacılık Bilimleri Simpozyumu, Ankara* 21-23, Haziran 1989.
30. Şener, B., Temizer, H., "Chemical Studies on the Minor Isoquinoline Alkaloids from *Corydalis solida* subsp. *brachyloba*", 17th IUPAC International Symposium on the Chemistry of Natural Products, New Delhi, Feb, 4-9, 1990.
31. Şener, B., Temizer, H., "Chemical Studies on the Alkaloids from *Corydalis solida* subsp. *tauricola*", International Joint Symposium of Biology and Chemistry of Active Natural Substances, Bonn, July 17-22, 1990.
32. Bhakuni, D.S., Jain, S., "Protoberberine Alkaloids", Brossi, A., (ed.), *The Alkaloids*, Orlando, Academic Press, Vol. XXVIII, 95-181, 1986.
33. Tani, C., Tagahara, K., "Berberine Derivatives and Related Alkaloids. VII. Biosynthesis of Protopine", *Chem.Pharm.Bull.*, 22 (10), 2457-2459, 1974.
34. Yağı, A., Nonaka, G., Nakayama, S., Nishioka, I., "Biosynthetic Relations between Protoberberine-Benzophenanthridine and  $\beta$ -Secoprotoberberine Type Alkaloids in *Corydalis incisa*", *Phytochem.*, 16(8), 1197-1201, 1977.
35. Manske, R.H.F., "The Biosynthesis of Isoquinolines", Manske, R.H.F., (ed.), *The Alkaloids*, New York, Academic Press, Vol.IV, 1, 1954.
36. Boente, J.M., Castedo, L., Cuadros, R., Rodriguez, L., Saa, J.M., Suau, R., Vidal, M.C., "New Phenolic Isocularine and Benzylisoquinoline Alkaloids and Their Biogenetic Relationship", *Tetrahedron Lett.*, 24(22), 2303-2306, 1983.
37. Kametani, T., Ihara, M., Honda, T., "Recent Chemical Progress in Berberine Alkaloids", *Heterocycles*, 4(3), 483-526, 1976.
38. Shamma, M., Hillman, M.J., Jones, C.D., "The Ultraviolet

- Spectra of Protoberberines", *Chem.Rev.*, 69, 779-784, 1969.
39. Bentley, K.W., "β-Phenylethy-  
lamines and the Isoquinoline Al-  
kaloids", *Nat.Prod.Rep.* 5(3),  
265-292, 1988.
40. Ohiri, F.C., Verpoorte, R.,  
Svendsen, A.B., "1H-NMR  
Chemical Shift values for Aro-  
matic Protons in 2, 3, 9, 10- and  
2, 3, 10, 11- tetrasubstituted Tet-  
rahydroprotoberberine Alkaloids",  
*Planta Med.* 49, 162-164, 1983.
41. Chen, C.Y., Maclean, D.B.,  
"Mass Spectra and Proton Mag-  
netic resonance Spectra of some  
tetrahydroprotoberberine Alka-  
loids", *Can.j.Chem.* 46, 2501-  
2506, 1968.
42. Kametani, T., Ihara, M., Honda,  
T., "Alkaloids of *Corydalis palli-*  
*da var. tenuis and the Structures*  
*of Pallidine and kikemanine"*,  
*J. Chem. Soc.*, C8, 1060-1064,  
1970.
43. Rothera, M.A., Wehrli, S.,  
Cook, J.M., "The Isolation and  
Characterization of a New Tetra-  
hydroprotoberberine Alkaloid  
from *Corydalis clarkei*",  
*J.Nat.prod.*, 48(5), 802-808,  
1985.
44. Hanssen, E.B., Chiang, H.C.,  
"Protoberberine Alkaloids. Struc-  
tures of Aequaline, Coramine,  
Discretinine, and Schefferine",  
*J.Org.Chem.*, 42(22), 3588-  
3591, 1977.
45. Simeon, S., Rios, J.L., Villar,  
A., "Pharmacological Activities  
of Protoberberine Alkaloids",  
*Plant.Med.Phytother.*, XXIII (3),  
202-250, 1989.

*Bir anlık bir sabır büyük bir felaketi önler; bir anlık bir  
sabırsızlık bütün bir yaşamı yıkar.*

*Çin Atasözü*