

EDMUND NOWACKI, DANUTA NOWACKA

## BIOGENETYCZNA KLASYFIKACJA ALKALOIDÓW

### WSTĘP

Przeważna liczba alkaloidów zawiera układy heterocykliczne z azotem. Charakter tych pierścieni do niedawna stanowił podstawę do klasyfikacji alkaloidów (10, 47); rozróżniono więc następujące zasadnicze grupy alkaloidów: pochodne pirrolidyny, indolu, pirrolizydyny, piperydyny, tropanu, chinolizydyny, chinoliny, izochinoliny itp. Podstawą tej klasyfikacji były zazwyczaj łatwe do zidentyfikowania produkty degradacji. Tego rodzaju klasyfikacja oddawała wprawdzie duże usługi praktyczne, ale pomijała niemal zupełnie problem biosyntezy. W ostatnich latach dzięki zastosowaniu substancji znaczonych promieniotwórczym węglem, względnie wodorem, udało się udowodnić, że większość alkaloidów powstaje w wyniku dekarboksylacji, utlenienia i metylacji aminokwasów (48, 70, 51).

Obecnie jesteśmy w stanie stworzyć naturalną klasyfikację alkaloidów na podstawie substancji wyjściowych i enzymów biorących udział w ich biosyntezie.

Alkaloidy, czasem nawet o dość różnej budowie chemicznej, mogą powstać z tych samych aminokwasów. Trzy zasadnicze procesy, jakie towarzyszą biosyntezie alkaloidów to: dekarboksylacja aminokwasów, kondensacja połączona z utlenieniem powstałych amin, wreszcie metylowanie. Kolejność tych reakcji może być dość dowolna, stąd też w roślinie występuje zazwyczaj kilka zbliżonych do siebie alkaloidów. Gotowe już alkaloidy również biorą udział w metabolizmie i ulegają daleko idącym wtórnym przemianom.

Prace Robinsona (70) wykazały, że omówiona powyżej geneza układów heterocyklicznych jest możliwa również na drodze niebiologicznej, tzn. że przy odpowiednich warunkach pH i potencjału oksydacyjno-redukcyjnego środowiska, niektóre aminy mogą podlegać samorzutnej kondensacji do «alkaloidów». Substancje te, podobnie jak produkty innych niebiologicznych syntez, są racemiczne, natomiast w roślinach spotykamy zazwyczaj alkaloidy optycznie czynne. Fakt ten świadczyłby o enzymatycznym charakterze biosyntezy alkaloidów. W pracach z ostatnich lat udowodniono, że tak jest istotnie. Mann, Smithes i Clarke (45, 46, 13), Hasse i Berg (22), Suzuki (67, 68) oraz Tuppy i Faltaous (71) wykazali

zasadniczą rolę enzymu oksydazy dwuaminowej w biosyntezie niektórych alkaloidów pochodnych lizyny i ornityny.

Stwierdzono również, że spośród około 20 aminokwasów, zawsze występujących w roślinach, tylko kilka bierze udział w biosyntezie alkaloidów. Są to: lizyna, ornityna, fenyloalanina i tyrozyna oraz tryptofan i histydyna. Ponadto częstym prekursorem alkaloidów jest kwas nikotynowy.

Na podstawie mechanizmu reakcji, wiodących od poszczególnych aminokwasów do alkaloidów, możemy zaproponować trzy zasadnicze typy syntez:

I. Alkaloidy powstałe w wyniku czynności oksydazy dwuaminowej,

II. Alkaloidy powstałe w wyniku kondensacji i metylacji aminokwasów aromatycznych lub kwasu nikotynowego,

III. Alkaloidy powstałe z mniejszych jednostek chemicznych, jak np. z octanu lub mocznika, albo też na drodze innej aniżeli w typie I i II.

W oparciu o obydwie przedstawione powyżej kryteria (prekursor i typ reakcji) podjęliśmy próbę usystematyzowania alkaloidów według ich biogenetycznego pokrewieństwa.

#### I. ALKALOIDY POCHODNE LIZYNY I ORNITYNY

Alkaloidy te powstają w wyniku czynności enzymu, oksydazy dwuaminowej, powodującego cyklizację tych aminokwasów do kwasu pipekolinowego lub do proliny w przypadku, gdy cyklizacja poprzedza dekarboksylację. Natomiast, o ile te aminokwasy uległy uprzednio dekarboksylacji do odpowiednich amin, to wtedy produktami będą odpowiednio piperydeina i pirrolideina; obie te substancje są silnie toksyczne i chemicznie aktywne, stąd też stosunkowo szybko ulegają przekształceniu w mniej toksyczne alkaloidy.

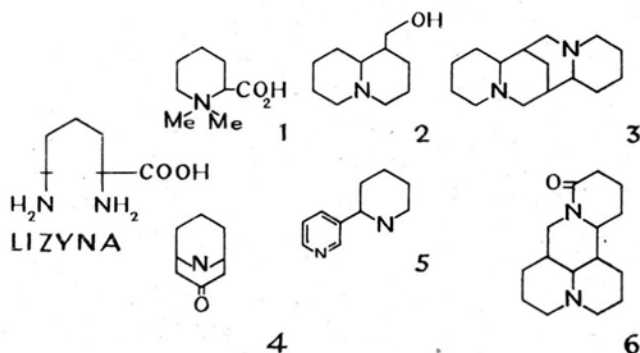
Z lizyny powstają alkaloidy zaliczane dotychczas na podstawie łatwych do zdefiniowania elementów do grup: piperydyny, pelenteryny, chinolizydyny i anabazyny (58, 59, 61, 54, 55).

Anabazyna, główny alkaloid *Nicotiana glauca* powstaje, jak to wykazały badania Leete'ego (38, 35), częściowo z lizyny; mianowicie pierścień piperydyny anabazyny powstaje w wyniku cyklizacji i dekarboksylacji lizyny. Natomiast pierścień pirydynowy anabazyny nie powstaje ani z lizyny, ani z kadaweryny, jak również nie powstaje z innych aminokwasów spokrewnionych z lizyną.

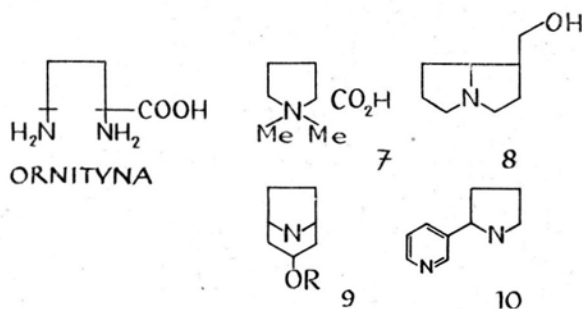
Sparteina, jak i powstałe cztero-, trzy- i dwupierścieniowe alkaloidy występujące w plemionach: *Genisteeae*, *Sophoreae* i *Podalyrieae*, posiadają wspólny układ chemiczny zwany chinolizydyną. Układ ten, jak wykazały prace Nowackiego, Schüttego i Aslanowa, powstaje zarówno z lizyny, jak i z kadaweryny. Doświadczenia z degradacją radioaktywnych alkaloidów, otrzymanych w wyniku karmienia roślin promieniotwórczą lizyną lub kadaweryną, potwierdzają hipotezę Schöpfa (62). Według tej hipotezy czteropierścieniowe alkaloidy tego typu, jak np. sparteina, lupanina lub matryna, powstają z trzech drobin lizyny lub z jej

biologicznego równoważnika. Oprócz alkaloidów «łubinowych» i anabazyny z lizyny powstają również takie alkaloidy jak pelenteryna, koniina i lobelina (58).

Homologiczną rodzinę alkaloidów stanowią pochodne ornityny; różnią się one od pochodnych lizyny tylko liczbą atomów węgla w pierścieniu, zamiast pięciu — jak w przypadku lizyny — pochodne ornityny posiadają tylko cztery atomy. Ta rodzina alkaloidów dzieli się na podobne jednostki, jak pochodne lizyny. Odpowiednikiem anabazyny są w tej grupie alkaloidy tytoniu z pierścieniem pirro-



Pochodne lizyny: 1. homostachydryna, 2. lupinina (59), 3. sparteina (59), 4. pelenteryna, 5. anabazyna (35, 38), 6. matryna (61). Cyfry w nawiasie oznaczają pozycje literatury



Pochodne ornityny: 7. stachydryna (33), 8. pirolizydyna (retronescyna 53), 9. grupa tropanu (30), 10. nornikotyna (16).

lidynowym, jak: nikotyna i nornikotyna. Podobnie jak anabazyna składają się one z dwóch pierścieni: pierwszy, tj. pirydynowy, powstaje z mniejszych jednostek chemicznych, drugi — pirrolidynowy — powstaje z ornityny, putrescyny, proliny lub kwasu glutaminowego (13, 18, 14, 15), w podobny sposób jak pierścień piperidynowy anabazyny.

Wychodząc z założenia, że pokrewne filogenetycznie gatunki dysponują podobnym zestawem enzymów, oraz że alkaloidy pochodne lizyny i ornityny mogą być syntezowane przez te same enzymy, Nowacki i Byerrum (53) wykazali, że rośliny z rodzaju *Crotalaria* syntezują z ornityny alkaloidy z układem pirrolizydynowym zupełnie tak samo, jak łubiny syntezują alkaloidy z układem chinolizydynowym.

Układem homologicznym pelenteryny jest układ tropinowy, bardzo pospolity w kilku rodzajach roślin psiankowatych (*Solanaceae*), jak również w rodzaju *Erythroxylon*. Alkaloidy z tym układem, to hyoscyamina, skopolamina i kokaina. Układ ten, jak wykazały badania Leetego, Mariona i Spensera (15, 10, 30, 31, 33), powstaje z ornityny. Również prostsze układy, jak hygryna i stachydryna, powstają z ornityny (17).

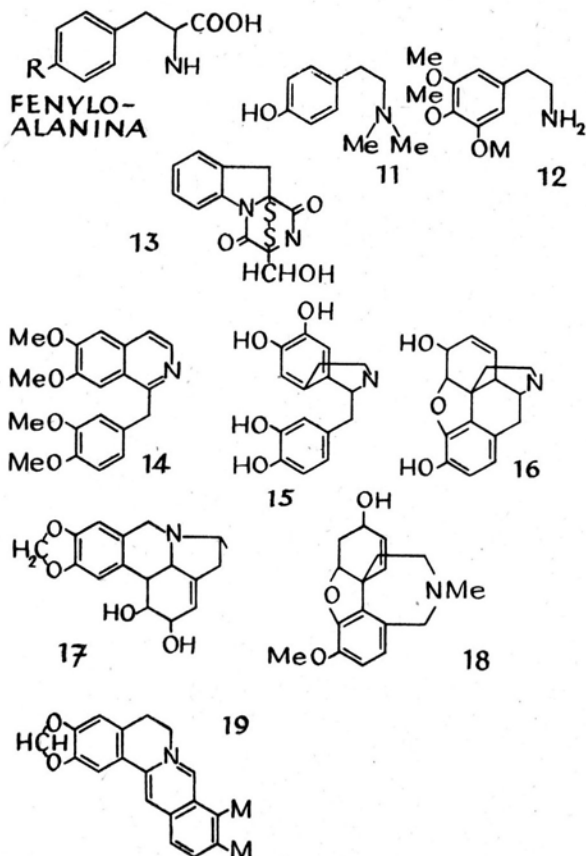
Na uwagę zasługuje hipoteza wywodząca alkaloidy pochodne lizyny i ornityny z octanu. Biemann i współpracownicy wykazali, po podaniu promieniotwórczego octanu, że koniina była radioaktywna. Badania Kaczkowskiego (25) wykazują, że podanie promieniotwórczego octanu powoduje powstanie radioaktywnego tropanu o trzech atomach radioaktywnych; sam pierścień pirrolidynowy pozostaje jednak niepromieniotwórczy. Aminokwasy lizyna i ornityna powstają z octanu i dlatego podanie promieniotwórczego kwasu octowego powoduje zawsze syntezę radioaktywnych alkaloidów, oczywiście o wiele niższej zawartości izotopowej aniżeli w wypadku podania właściwych aminokwasów. We wszystkich prawie publikowanych przypadkach wbudowania się kwasu octowego w drobiny alkaloidów zaliczanych przez nas do grupy lizyny i ornityny aminokwasy te są lepszymi prekursorami od innych związków (19, 20, 21) (E. Nowacki, D. Nowacka, R. U. Byerrum, nieopublikowana).

## II. ALKALOIDY POCHODNE FENYLOALANINY I TYROZINY

Na drugą wielką rodzinę alkaloidów składają się pochodne aminokwasów aromatycznych. Na samym początku należy zaznaczyć, że wiele roślin nie posiada zdolności przekształcania fenyloalaniny w tyrozynę lub na odwrót; z tego powodu negatywny wynik otrzymany dla inkorporacji jednego z tych aminokwasów nie jest dowodem, że drugi z nich nie może być prekursorem.

Wszystkie rośliny należące do rodziny *Papaveraceae* posiadają alkaloidy z aromatycznymi pierścieniami i dla kilkunastu z nich udało się udowodnić ich syntezę z tyrozyny lub fenyloalaniny. Z prac Batersby i współpr. (2—6), jak i Kleinschmidta (26) wynika, że wszystkie alkaloidy maku powstają z tyrozyny. Każdy z tych alkaloidów powstaje z dwu drobin fenyloalaniny lub tyrozyny. Podobną drogę biosyntezy wykazują również dla alkaloidów *Amaryllidaceae* Batersby i Barton (7, 8).

Tyrozyna lub jej biologiczny równoważnik stanowią również substancje wyjściowe dla syntezy prostszych alkaloidów posiadających układ izochinolinowy, jak np. pelletyna czy kalikotomina. Duża grupa prostych alkaloidów, a właściwie



Pochodne fenylalaniny: 11. hordeina (32, 30), 12. mezkalina (39), 13. glitoksyna (66), 14. papaweryna (4, 26), 15. norlaudanosolina (6), 16. morfina (3, 6, 26), 17. lykoryna (8), 18. galantamina (7), 19. berberyna (65).

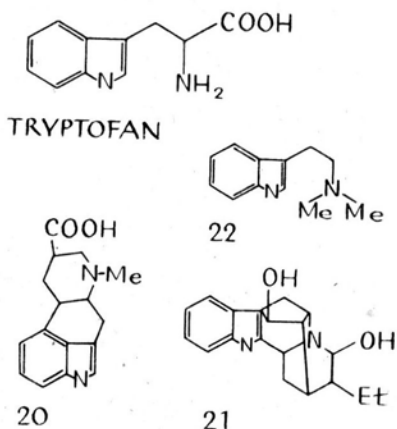
N-metylo pochodnych tyrozyny i tyraminy powstaje — jak wykazali to Leete, Kirkwood, Marion, Massicot i Brady (37, 40, 41, 50), rzeczywiście z tyrozyny; są to hordeina, efedryna i mezkalina. Alkaloid zimowitu jesiennego, kolchicyna, powstaje również z tyrozyny.

Z tyrozyny powstają również niektóre alkaloidy z układem indolu. Stwierdzenie to jest raczej zaskakujące, ponieważ zwykle się uważa, że układ ten powstaje z tryptofanu. Glitoksyna, jak to wykazał Suhadolnik (66), powstaje właśnie na tej drodze. Przypuszcza się, że niektóre alkaloidy roślin motylkowych, jak erytryna i pokrewne mogą powstać z fenylalaniny.

### III. ALKALOIDY POCHODNE TRYPTOFANU

Tryptofan jest prekursorem dużej grupy alkaloidów, Najintensywniej badanymi pochodnymi tryptofanu są alkaloidy sporyszu. Badania te, prowadzone przez Mothesa i współpracowników wykazały, że agroklawina i kwas lizerginowy

powstają z tryptofanu (18). Tryptofan jest również prekursorem alkaloidu traw — graminy (28). Jest wysoce prawdopodobne, że wiele alkaloidów zaliczanych do grupy indolu powstaje z tryptofanu lub z kwasu indolylo-octowego. Ajmalina, jak to wykazał Leete, powstaje z tryptofanu (42, 43); również wiele innych alkaloidów, należących do tej grupy, jest obecnie przedmiotem badań. Niemniej tryptofan został wykluczony jako prekursor w kilku biosyntezach, które, jak przypusz-

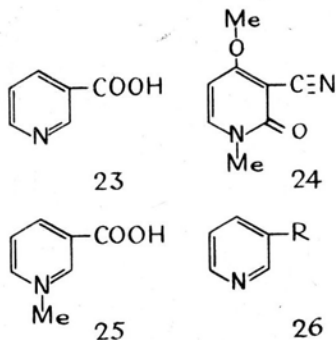
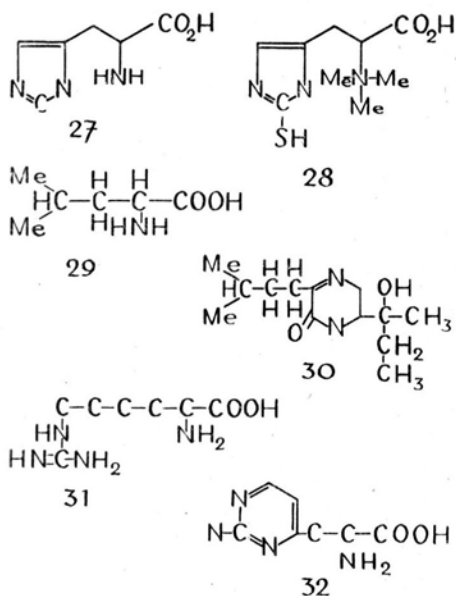


Pochodne tryptofanu: 20. agrokławina (18 51), 21. ajmalina (41), 22. gramina (11).

czała większość, miały wywodzić się od tryptofanu; dotyczy to przede wszystkim alkaloidów o pierścieniu pirydynowym. Pierścień ten przez analogię do metabolizmu królików, szczurów i pleśni chlebowej wyobrażano sobie jako pochodną tryptofanu (23, 24).

#### IV. ALKALOIDY POCHODNE KWASU NIKOTYNOWEGO

Pewną trudność w naturalnej klasyfikacji alkaloidów powoduje polygenne pochodzenie wielu z nich. Tak więc alkaloidy pochodne tropanu są zaliczane do pochodnych ornityny, mimo że Leete udowodnił, że kwas tropinowy pochodzi z fenyloalaniny. Innym przykładem są alkaloidy tytoniu, których pierścień pirydynowy pochodzi — jak to wykazał Dawson (14) — z kwasu nikotynowego, natomiast na podstawie genezy drugiego pierścienia zalicza się je do pochodnych lizyny lub ornityny. Pierścień pirydynowy cytyzyny i anagiryny również prawdopodobnie nie powstaje z lizyny, niemniej będziemy zaliczali te alkaloidy nadal do pochodnych lizyny, gdyż przynajmniej część drobiny powstaje z tego aminokwasu (61 oraz Nowacki, nieopublikowane). Oprócz trudnych do zaklasyfikowania alkaloidów o heterogennym pochodzeniu poszczególnych elementów drobiny, są również alkaloidy pochodne kwasu nikotynowego, których podstawowa część wywodzi się wyłącznie od kwasu nikotynowego. Do tych alkaloidów należy rycy-



Pochodne kwasu nikotynowego: 23. kwas nikotynowy, 24. rycynina (73, 74), 25. trygonenna, 26. alkaloidy tytoniu (R jest pierścieniem piperydynowym lub pirrolidynowym) (14, 15, 19, 20, 21), 27. histydyna, 28. ergotjonina (1), 29. izoleucyna, 30. kwas aspergilowy (44), 31. homoarginina, 32. tingitanina (75).

nina, która według Wallera (73, 74) powstaje z kwasu nikotynowego lub trygoneliny.

Wiele innych alkaloidów z pierścieniem pirydonowym lub pirydynowym powstaje z kwasu nikotynowego. Ten ostatni, jak to stwierdzili Byerrum i współpr. (19) oraz Dawson (15), powstaje z mniejszych elementów takich jak: glicerol, kwas octowy, czy też asparagina. Ta ostatnia okazała się szczególnie dobrym prekursorem kwasu nikotynowego w prątkach gruzlicy (52).

#### V. ALKALOIDY POWSTAJĄCE NA INNYCH DROGACH

Jak na samym początku zaznaczyliśmy, większość typowych alkaloidów powstaje z nie więcej niż pięciu aminokwasów, jeżeli pominąć wzajemne przemiany aminokwasów jak np. lizyny w kwas pipekolinowy, lub kwasu glutaminowego w ornitynę, a tej ostatniej w prolinę. Również zasadnicze reakcje wiodące do powstania alkaloidu są nieliczne; zostały one wymienione na początku. Niemniej istnieje grupa związków chemicznych, które choć zaliczone do alkaloidów na podstawie struktury i reakcji chemicznych, powstają jednak na innych drogach. Są to pewne pochodne histydyny, argininy, homoargininy, puryn i pirymidyn. W obecnej jednak chwili brak bliższych doświadczalnych danych, poza nielicznymi wyjątkami, np. wiadomo, że ergotjonina powstaje z histydyny (1), a tingitanina z lizyny (Nowacki i Nowacka, 75).

Strukturalne podobieństwo steroli i alkaloidów sterolowych daje podstawy do przypuszczenia, że większość z nich powstaje w podobny sposób, jak sterole, mianowicie z kwasu octowego, poprzez kwas mewalonowy i skwalen. Jak to wykazali Gusiewa i Pasjeszniczenko oraz Sander i Grisebach (57), hipoteza ta jest słuszna.

## ZAKOŃCZENIE

Większość alkaloidów pochodzi od aminokwasów, które uległy następującym przemianom: 1. przekształcenie aminokwasu w aminę pod wpływem dekarboksylazy; 2. kondensacja lub cyklizacja; 3. zastąpienie wszystkich lub niektórych atomów wodoru przy azocie i tlenie grupami metylowymi. W wypadku katalizowania reakcji, przez jeden tylko lub dwa enzymy, powstają związki o prostszej strukturze, często w ogóle niezaliczane do alkaloidów, np. hordeina, stachydryna, efedryna.

Alkaloidy trzech ostatnich grup różnią się zasadniczo od trzech pierwszych; przede wszystkim niekonieczny jest udział aminokwasów, zamiast aminokwasów udział mogą brać takie związki jak kwas nikotynowy czy sterole. W wypadkach, kiedy prekursorami są aminokwasy, reakcje prowadzące do syntezy alkaloidu są inne; na przykład może to być przyłączenie grupy guanidynowej do lizyny i następnie odwodorowanie, jak w wypadku tingitaniny, lub też alkaloid może powstać z aminokwasu, który normalnie nie jest alkaloidogennym, np. kwas aspergilowy powstaje z leucyny (44).

Spośród zasadniczych układów charakterystycznych dla alkaloidów nadal najmniej poznana jest geneza układu chinolinowego; sformułowano wprawdzie wiele hipotez dotyczących genezy tego układu, lecz nimi nie chcemy się na tym miejscu zajmować, gdyż nie są one poparte rezultatami otrzymanymi za pomocą metody izotopów.

W biosyntezie alkaloidów miarodajne rezultaty zostały osiągnięte dopiero z momentem zastosowania izotopów promieniotwórczych. Wyniki doświadczeń bez zastosowania substancji znaczonych najczęściej są bardzo trudne do zinterpretowania, gdyż zazwyczaj synteza alkaloidów jest bardzo niska i trudno ją zakłócić nawet dużymi dawkami substancji. Zdecydowanie czy znajdujący się na granicy błędu doświadczalnego rezultat jest wynikiem inkorporacji podanej substancji, stymulującego jej działania, czy też wynikiem niebiologicznych przemian, jest niemożliwe.

Do omówienia pozostaje jeszcze samo pojęcie «alkaloid». W powyższym artykule jest ono nieco szerzej ujęte aniżeli zazwyczaj. Klasyczna definicja, wywodząca się jeszcze z pierwszej połowy XIX wieku głosi, że alkaloidem jest zasada organiczna pochodzenia roślinnego, wywierająca działanie na system nerwowy ssaków. Definicję tę następnie uzupełniono określeniem: «z azotem umieszczonym w pierścieniu». Zgodnie z tą definicją wiele substancji, których biosynteza została powyżej



omówiona, nie powinno być zaliczonych do alkaloidów. Proponujemy za alkaloid uznać taką substancję roślinną, która niekoniecznie musi podpadać pod klasyczną definicję, powinna spełniać jednak następujące warunki: posiadać w drobinie azot, sąsiadujący przynajmniej z dwoma atomami węgla, posiadać przynajmniej jeden pierścień i nie wchodzić w skład wielkomolekularnych elementów komórki.

## LITERATURA

1. Askari Amir., Melville D. B., *J. Biol. Chem.* **237**: 1615 (1962).
2. Batersby A. R., Binks R., Harper B. J. T., *J. Chem. Soc.* 3534 (1962).
3. Batersby A. R., Harper B. J. T., *Chem. an. Ind.* **364** (1958).
4. Batersby A. R., Harper B. J. T., *Proc. Chem. Soc.* 152 (1959).
5. Batersby A. R., Binks R., Le Count D. J., *Proc. Chem. Soc.* **287** (1960).
6. Batersby A. R., Harper B. J. T., *J. Chem. Soc.* 3534 (1962).
7. Barton D. H. R., Kirby G. W., Taylor J. B., Thomas G. M., *Proc. Chem. Soc.* 179 (1962).
8. Barton D. H. R., Kirby G. W., Taylor J. B., Thomas G. M., *Proc. Chem. Soc.* 254 (1961).
9. Bell E. A., Foster R. G., *Nature* **194**; 91 (1962).
10. Boit H., *Fortschritte der Alkaloidchemie*. Berlin 1949.
11. Bowden K., Marion L., *Can. J. Chem.* **29**: 1037 (1951).
12. Brady L. R., Tyler E. V., *Plant Phys.* **33**: 334 (1958).
13. Clarke A. J., Mann P. J. G., *Bioch. J.* **71**: 596 (1959).
14. Dawson R. F., *Amer. Sc.* **48**: 321 (1960).
15. Dawson R. F., Christman D. R., Anderson R. C., Solt M., *J. Am. Chem. Soc.* **78**: 2645 (1956).
16. Dewey L. J., Byerrum R. U., Ball C. D., *Bioch. Bioph. Acta* **18**: 141 (1955).
17. Diaper D. G. M., Kirkwood S., Marion L., *Can. J. Chem.* **29**: 265 (1951).
18. Groger D., Mothes K., Simon H., Floss H. G., Weygand F., *Zsch. Naturforschung* **15b**: 141 (1960).
19. Griffith T., Byerrum R. U., *Science* **129**: 1485 (1959).
20. Griffith T., Hellman K. P., Byerrum R. U., *J. Biol. Chem.* **235**: 800 (1960).
21. Griffith T., Hellman K. P., Byerrum R. U., *Biochemistry* **1**: 336 (1962).
22. Hasse K., Berg P., *Bioch. Zsch.* **331**: 345 (1959).
23. Henderson L. M., Someroski J. F., Rao D. R., Pei-Hsing-Lin-Wu, Griffith T., Byerrum R. U., *J. Biol. Chem.* **234**: 93 (1959).
24. Ilijn G. S., *Doklady A. N. SSSR* **119**: 544 (1958).
25. Kączkowski J., Schütte H. R., Mothes K., *Naturwissenschaften* **47**: 304 (1960).
26. Kleinschmidt G., Mothes K., *Zschr. Naturforsch.* **14b**: 52 (1959).
27. Leete E., Kirkwood S., Marion L., *Can. J. Chem.* **30**: 563 (1952).
28. Leete E., Marion L., *Can. J. Chem.* **31**: 1195 (1953).
29. Leete E., Marion L., *Can. J. Chem.* **31**: 126 (1953).
30. Leete E., Marion L., Spenser I. D., *Nature* **174**: 650 (1954).
31. Leete E., Marion L., Spencer I. D., *Can. J. Chem.* **32**: 1116 (1954).
32. Leete E., Marion L., *Can. J. Chem.* **32**: 646 (1954).
33. Leete E., Marion L., Spencer I. D., *J. Biol. Chem.* **214**: 71 (1955).
34. Leete E., *J. Am. Chem. Soc.* **78**: 3520 (1956).
35. Leete E., Siegfried K. J., *J. Am. Chem. Soc.* **79**: 4529 (1957).
36. Leete E., *Chem. a. Ind.* 1572 (1957).
37. Leete E., *Chem. a. Ind.* 977 (1958).
38. Leete E., *J. Am. Chem. Soc.* **80**: 4393 (1958).
39. Leete E., *Chem. a. Ind.* 604 (1959).

40. Leete E., Chem. a. Ind. 684 (1959).
41. Leete E., Chem. a. Ind. 692 (1960).
42. Leete E., J. Am. Chem. Soc. **82**: 6338 (1960).
43. Leete E., Tetrahedron **14**: 35 (1961).
44. MacDonald J. C., J. Biol. Chem. **237**: 1977 (1962).
45. Mann P. J. G., Smithes W. R., Bioch. J. **61**: 89 (1955).
46. Mann P. J. G., Smithes W. R., Bioch. J. **61**: 101 (1955).
47. Manske R. H., Holmes H. I., The Alkaloids. New York 1953.
48. Marion L., Bull. Soc. Chim. Franc. **1**: 109 (1958).
49. Marion L., Thomas A. F., Can. J. Chem. **33**: 1853 (1955).
50. Massicot J., Marion L., Can. J. Chem. **35**: 1 (1957).
51. Mothes K., Symposia Soc. Exp. Biol. **13**: 258 (1959).
52. Mothes E., Gross D., Schütte H. R., Mothes K., Naturwissenschaften **48**: 623 (1961).
53. Nowacki E., Byerrum R. U., Life Science **1**: 157 (1962).
54. Nowacki E., Byerrum R. U., Bioch. Bioph. Res. Com. **7**: 58 (1962).
55. Nowacki E., Genetica Polonica **1**: 119 (1960).
56. Nowacki E., Przybylska J., Bull. Ac. Pol. Sc. Ser. biol. **9**: 279 (1961).
57. Sander H., Grisebach H., Zsch. Naturforsch. **13b**: 755 (1958).
58. Schiedt U., Höss H. G., Zsch. Naturforsch. **13b**: 691 (1958).
59. Schütte H. R., Nowacki E., Naturwissenschaften **46**: 493 (1959).
60. Schütte H. R., Nowacki E., Schafer Ch., Arch. f. Pharm. **295**: 20 (1962).
61. Schütte H. R., Aslanow H., Schafer Ch., Arch. f. Pharm. **295**: 34 (1962).
62. Schöpf Cl., Angew. Chemie **61**: 31 (1949).
63. Shibata S., Imaseki I., Pharm. Bull. (Japan) **5**: 594 (1957).
64. Solt M. L., Plant Physiol. **32**: 484 (1957).
65. Spencer I. D., Geer J. R., Procc. Chem. Soc. 228 (1962).
66. Suhadolnik R. J., Chenoweth R. G., J. Am. Chem. Soc. **80**: 4391 (1958).
67. Suzuki Y., Nammo M., Sc. Rep. Tohoku Univ. **25**: 131 (1959).
68. Suzuki Y., Sc. Rep. Tohoku Univ. **25**: 139 (1959).
69. Rapaport H., Stermitz F. R., Baker D. R., J. Am. Chem. Soc. **82**: 2765 (1960).
70. Robinson R., The structural relations of natural products. Oxford (1955).
71. Tuppy H., Faltaous M. S., Monatsh. Chem. **91**: 167 (1960).
72. Wildman W. C., Fales H. M., Hight R. J., Breuer S. W., Battersby A. R., Procc. Chem. Soc. 180 (1962).
73. Waller G. R., Henderson L. M., Bioch. Bioph. Res. Com. **5**: 5.
74. Waller G. R., Henderson L. M., J. Biol. Chem. **236**: 1186 (1961).
75. Nowacki E., Nowacka D., Bul. Ac. Pol. Sc. ser. biol. **11**: 361.