

# NOVĚJŠÍ POZNATKY O SANGUINARINU A PŘÍBUZNÝCH ALKALOIDECH\*

JIRÍ DOSTÁL a JIRÍ SLAVÍK

Biochemicky ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita,  
Komenského nám 2, 662 43 Brno  
e-mail jrdostal@med.muni.cz

Došlo dne 28 I 1999

Klíčová slova sanguinarin, alkaloidy

## Obsah

- 1 Úvod
- 2 Výskyt
- 3 Objev alkaloidů
- 4 Izolace
- 5 Chemické přeměny
- 6 Struktura volných bází
- 7 Biologická aktivita

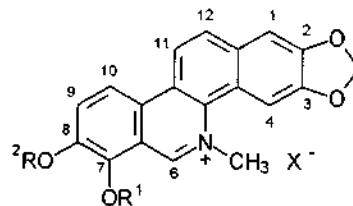
## 1. Úvod

Kvartérní benzo[c]fenanthridinové alkaloidy (KBA) jsou poměrně malou skupinou půrodních latek, které jsou na první pohled napadné svým výrazným zbarvením. Dosud je jich známo 15 kromě artefaktů a syntetických derivátů. Na základním tetracyklickém skeletu se nalézají různé kombinace methoxylové, methylenoxidové nebo hydroxylové skupiny. Podle typu substituce rozlišujeme čtyři podskupiny KBA: 1) 2,3,7,8-tetrasubstituované alkaloidy jsou sanguinarin (I), chelerythrin (II), fagaridin (III) a isofagaridin (IV), 2) 2,3,8,9-tetrasubstituované nitidin (V), avicin (VI) a fagaronin (VII); 3) pentasubstituované sanguilutin (VIII), sanguirubin (IX), chelirubin (X), chelilutin (XI), 10-hydroxysanguinarin (XII) a 10-hydroxychelerythrin (XIII), 4) hexasubstituované makarpin (XIV) a 12-hydroxychelirubin (XV).

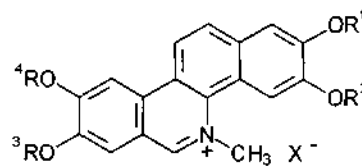
## 2. Výskyt

Kvartérní benzofenanthridinové alkaloidy se vyskytují v řadě rostlinných druhů čeledi makovitých (*Papaveraceae*), zemědýmovitých (*Fumariaceae*) a routovitých (*Rutaceae*)<sup>1,2</sup>. Jejich zastoupení v rostlinách kolísá od dominantních alkaloidů až po minoritní. Pravděpodobně nejbohatším zdrojem sanguinarinu (I) je severoamerická bylina *Sanguinaria canadensis* L. Při poranění roní intenzivně červený latex a proto je lidově nazývána krvavý kořen (bloodroot). Obsah KBA

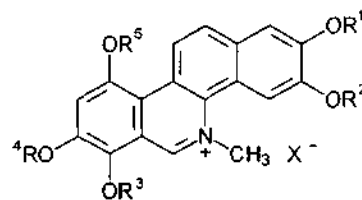
v oddencích dosahuje až 6 % sušiny<sup>3,4</sup>. Jediným našim (a evropským) druhem produkujícím sanguinarin ve větším množství



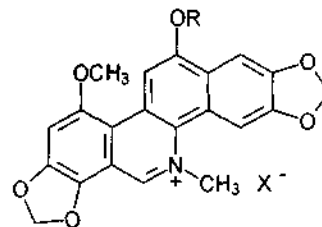
- I.  $R^1 + R^2 = CH_2$   
 II.  $R^1 = R^2 = CH_3$   
 III.  $R^1 = H, R^2 = CH_3$   
 IV.  $R^1 = CH_3, R^2 = H$



- V.  $R^1 + R^2 = CH_2, R^3 = R^4 = CH_3$   
 VI.  $R^1 + R^2 = R^3 + R^4 = CH_2$   
 VII.  $R^1 = H, R^2 = R^3 = R^4 = CH_3$



- VIII.  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$   
 IX.  $R^1 = R^2 = R^5 = CH_3, R^3 + R^4 = CH_2$   
 X.  $R^1 + R^2 = R^3 + R^4 = CH_2, R^5 = CH_3$   
 XI.  $R^1 + R^2 = CH_2, R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$   
 XII.  $R^1 + R^2 = R^3 + R^4 = CH_2, R^5 = H$   
 XIII.  $R^1 + R^2 = CH_2, R^3 = R^4 = CH_3, R^5 = H$



- XIV.  $R = CH_3$   
 XV.  $R = H$

\* Předneseno na konferenci Pokroky v organické, biorganické a farmaceutické chemii, Liblice (16 - 18 11 1998)

ství je známá bylina vlašovičník větší (*Chelidonium majus* L.)<sup>5,6</sup>. Celá rostlina je bohatě prostoupena mléčnicemi a při poranění roní hustý oranžový latex. Barva latexu je výsledkem kompozice červeného sangumarinu, žlutého chelerythnu a dvou protoberbenových alkaloidů, oranžového koptisinu a žlutého berberinu. Obsah KBA v kořeni vlašovičníku je kolem 0,6 % sušiny<sup>7,8</sup>, v latexu je až 10x vyšší<sup>9</sup>. Dalším významným zdrojem KBA je himalájská bylina *Dicranostigma lactucoides* Hook f et Thoms obsahující až 4 % KBA v suchém kořeni<sup>10-12</sup>, oba druhy rodu *Macleaya*, tj. *M. microcarpa* (Maxim.) Fedde a *M. cordata* (Willd.) R. Br rostoucí na Dálném Východě<sup>13,14</sup> a u nás často pěstované jako dekorativní rostliny, a některé druhy rodu *Bocconia* Střední a Jižní Ameriky. Obecně platí, že obsah KBA v kořenech je podstatně vyšší (až o několik řádů) než v nadzemních částech rostliny. Alkaloidy typu nitidinu (V-VII) se nalézají pouze v čeledi *Rutaceae*<sup>1</sup>.

### 3. Objev alkaloidů

Sangumarin (I) a chelerythn (II), jediné dva komerčně dostupné KBA, byly objeveny v minulém století (tabulka I). Sangumann poprvé popsal James Dana roku 1827 jako hlavní barevnou složku *S. canadensis*<sup>16</sup>. Čistý sangumarin připravil poprvé Gadamer<sup>17</sup>. Strukturu obou alkaloidů objasnili v roce 1931 rakouští chemici Ernst Spath a Fritz Kuffner na základě chemické degradace<sup>18,19</sup>. V letech 1954-1960 izolovali Slavík a Slavíková několik minoritních KBA: chelirubin (X) a chelilutin (XI) z *Chelidonium majus*<sup>20</sup> a ze *Sanguinaria canadensis*<sup>3</sup> a kromě nich sanguilutin (VIII) a sanguirubin (IX) ze *S. canadensis*<sup>3</sup>. První polovina názvu odkazuje na rostlinný druh, druhá polovina je odvozena z latinského výrazu pro příslušnou barvu (*luteus* žlutý, *ruber* červený). Tři nové hydroxylované deriváty XII, XIII a XV získali Tana-

Tabulka I  
Chronologický přehled objevů KBA<sup>4</sup>

| Alkaloid  | Objev                                 | Rostlinný druh                   |
|---|---------------------------------------|----------------------------------|
| Sangumarin  | 1827 Dana                             | <i>Sanguinaria canadensis</i>    |
| Chelerythn  | 1839 Probst                           | <i>Chelidonium majus</i>         |
| Chelirubin  | 1954 Slavík                           | <i>Chelidonium majus</i>         |
| Chelilutin  | 1954 Slavík                           | <i>Chelidonium majus</i>         |
| Makarpin  | 1955 Slavík                           | <i>Macleaya microcarpa</i>       |
| Avicin  | 1959 Arthur                           | <i>Zanthoxylum avicennae</i>     |
| Nitidin   | 1959 Arthur                           | <i>Zanthoxylum nitidum</i>       |
| Sanguirubin   | 1960 Slavík                           | <i>Sanguinaria canadensis</i>    |
| Sanguilutin   | 1960 Slavík                           | <i>Sanguinaria canadensis</i>    |
| Fagaromn  | 1972 Messmer et al                    | <i>Fagara zanthoxyloides</i>     |
| Fagaridin   | 1973 Torto et al                      | <i>Fagara zanthoxyloides</i>     |
| 10(12)-Hydroxy-sangumarin<br>chelerythn<br>chelirubin | 1990 Tanahashi,<br>Zenk <sup>21</sup> | <i>Eschscholtzia californica</i> |
| Isofagaridin  | 1993 Fang et al <sup>24</sup>         | <i>Zanthoxylum nitidum</i>       |

<sup>a</sup> Původní literatura do roku 1989 je uvedena v práci<sup>5</sup>

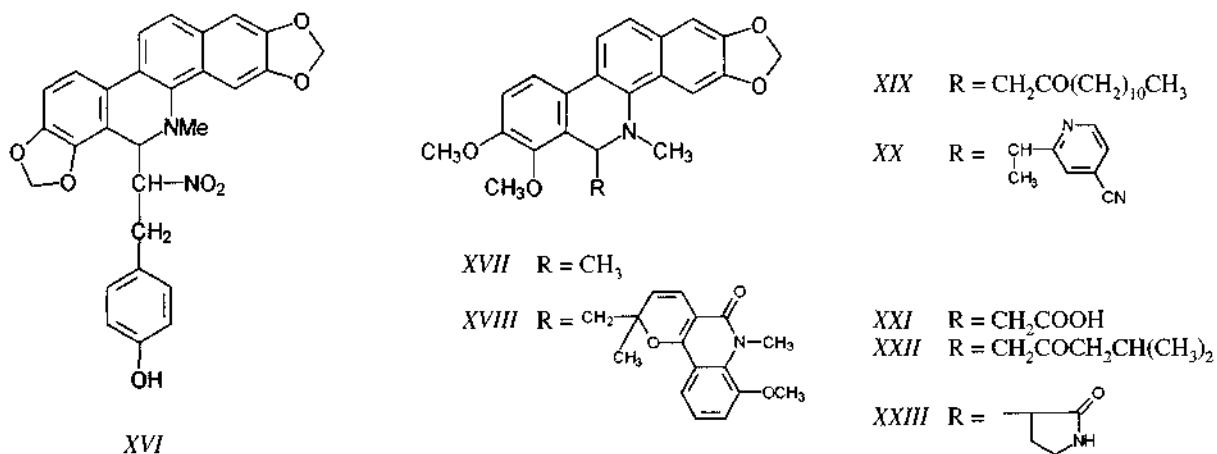
hashi a Zenk z buněčných kultur *Eschscholtzia californica* po aplikaci kvasinkového elicitoru<sup>21</sup>, patogenního faktoru, který vyvolává obrannou reakci rostlinných buněk spojenou se zvýšenou biosyntézou KBA. Zcela nedávno zjistili Nakanishi a Suzuki<sup>22</sup> na základě důkladných studií UV a NMR, že fagaridin<sup>23</sup> (III) má ve skutečnosti strukturu isofagaridinu<sup>24</sup> (IV). Latka III není považována za přírodní produkt.

### 4. Izolace

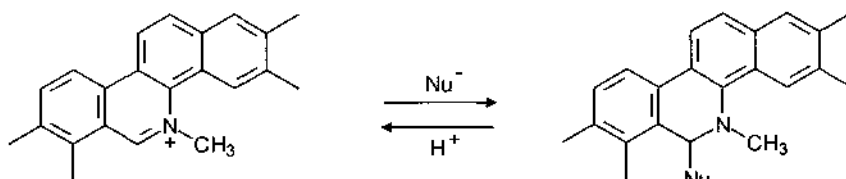
Obecný izolační postup k získání frakce KBA může být popsán následujícím způsobem. Je typicky platný pro druhy s dominantním zastoupením KBA (např. *D. lactucoides*, *S. canadensis*). Rostlinný materiál je extrahován methanolem za horka, surový extrakt je po zahuštění rozpuštěn ve zředěné sírové kyselině. Kyselý filtrát je alkalizován roztokem  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Nelze použít NaOH, protože by došlo ke kontaminaci podílu bázemi kvartérních protoberberinů. Vzniklá sraženina volných bází alkaloidů je extrahována etherem. Organická fáze je oddělena, odpařena a krystalována ze zředěné HCl. Chloridy KBA jsou v kyselé prostředí méně rozpustné než hydrochloridy ostatních, hlavně protopimových alkaloidů. Oddělená směs kvartérních chloridů je dále dělena kolonovou chromatografií na kyselém  $\text{Al}_2\text{O}_3$  buď jako směs acetatů<sup>3</sup> nebo chloridů<sup>11</sup>. Alternativním způsobem dělení KBA je preparativní chromatografie s nepolárním sorbentem a vodnou mobilní fází<sup>21</sup>. Tento postup nelze použít tam, kde jsou ve značné převaze alkaloidy tvořící téměř nerozpustný hydrochlorid, např. chelidonin v *Ch. majus* Tam, i všude jinde kde jsou KBA v malém množství, je nezbytné k jejich oddělení použít např. selektivní vysrážení kyanidovým anionem<sup>3,17</sup>.

### 5. Chemické přeměny

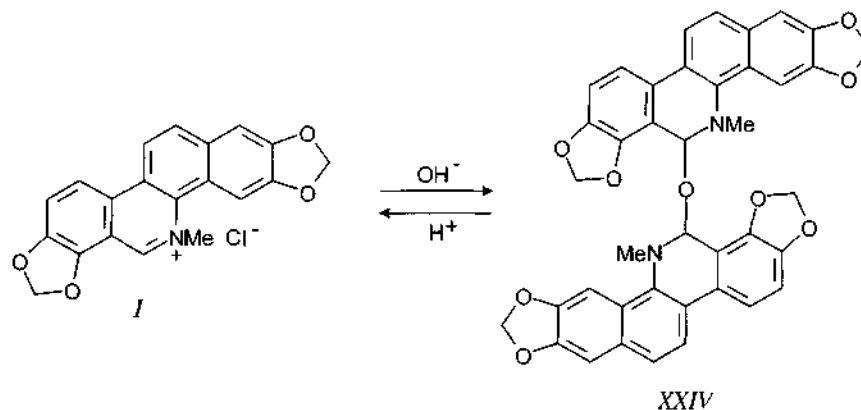
Základním chemickým rysem KBA je citlivost k nukleofilnímu útoku na iminiovou vazbu  $\text{C}=\text{N}^+$  (schéma 1, Nu = nukleofil). Tento proces je spojen s řadou nápadných změn. Kvartérní kation alkaloidu je barevný a ve vodě rozpustný, vzniklý adukt s trojvazným atomem dusíku je bezbarvý a ve vodě nerozpustný. V případě derivátů s charakterem aminoacetátů a aminaů (schéma 1, Nu = OR, NHR) je reakce v zásadě reverzibilní, tzn. působením kyseliny na adukt vzniká opět barevná kvartérní sůl. Jiné deriváty, např. 6-kyanidihydrobenzofenanthridiny (schéma 1, Nu = CN), jsou naopak značně odolné vůči kyselinám. V literatuře je řada informací o těchto derivátech a okolnostech jejich vzniku, zejména o přeměnách s C-nukleofily ( $\text{CN}^-$ , Gngnardova činidla, nitromethan, aceton, butanon, acetaldehyd)<sup>15</sup>. Naproti tomu jsou minimální údaje o reakcích s kyslíkatými, siričnými a dusíkatými nukleofily. Některé C-adeny byly izolovány z rostlin a představují zajímavé přírodní produkty. Alkaloid nitrotyrasangumarin (XVI) izolovaný z *Hypecoum imberbe* je jednou z mála přírodních mtrosloučem<sup>25</sup>. Předpokládá se, že vzniká oxygenací tyraminu a následnou adicí  $\alpha$ -nitrokarbamiontu na iminiovou vazbu sangumarinu (I). Z druhů *Zanthoxylum* bylo izolováno několik neobvyklých derivátů chelerythnu s různou uhlíkatou funkcí v poloze 6. Alkaloidy 6-methylidihydrochelerythrin (XVII) a simulanochinolin



Schema 1



Schema 2



(XVIII) obsahující 2-chmohnon byly nalezeny v *Z simu lans*<sup>26 27</sup> Tridekanonchelerythrin (XIX) byl izolován ze *Z inte grifolium*<sup>28</sup> Ailanthoidin (XX) ze *Z ailanthoides* obsahuje 4-kyanpyridin<sup>29</sup> Zpracováním kůry *Z spinosum* byly objeveny 6-karboxymethyl-dihydrochelerythrin (XXI), 6-(4-methyl-2-oxopentyl)-dihydrochelerythrin (XXII) a chelelaktam (XXIII) s navazaným 2-pyrroldonem<sup>30</sup> Kromě toho byl získán dimer alkaloid kajmandimerin, v němž jsou dvě jednotky dihydrochelerythrinu spojeny formylmetylenovou skupinou<sup>30</sup>

## 6. Struktura volných bází

Specifickou kapitolou v chemii KBA je tvorba volných bází. Pojem volná báze (free base) je v chemii alkaloidů univerzálně používán na označení produktu bazického charakteru, který vznikl alkalizací soli alkaloidu a v kyselém prostředí poskytuje opět sůl. Citlivost na míru alkalizace je dána hodnotou pK<sub>A</sub> amoniové soli a závisí na chemické pova-

ze alkaloidní struktury. Volné báze alkaloidů se nemohou vyskytovat v rostlinných tkáních pro jejich více či méně kyselou reakci a proto je můžeme považovat za svého druhu artefakty.

Existují dva způsoby, jak připravit volné báze KBA: 1) Sůl KBA je rozpuštěna ve vodě a roztok je zalkalizován Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Bílá sraženina báze je oddělena, promyta vodou a sušena. Tato metoda zaručuje velmi dobrý výtěžek s minimálními ztrátami, poskytuje však amorfni produkt. Předpokladem je vysoce čistá kvarterní sůl alkaloidu. 2) Elegantnější alternativou je extrakce sraženiny báze do nepolárního rozpouštědla. Používali jsme přednostně diethylether, možno použít i benzen či jiná uhlovodíková rozpouštědla. Nevhodný je chloroform (zbytky kyselin rozkládají bázi) či vyšší alkoholy (riziko chemických přeměn). Organická fáze je oddělena a zahuštěna ke krystalizaci. V tomto případě jsou báze KBA získány jako bezbarvé krystaly s vyšší a ostřejší teplotou tání, ale výtěžek je zpravidla nižší než v první metodě. V některých případech jsme pozorovali vznik vedlejších produktů dosud nezjištěné konstituce.

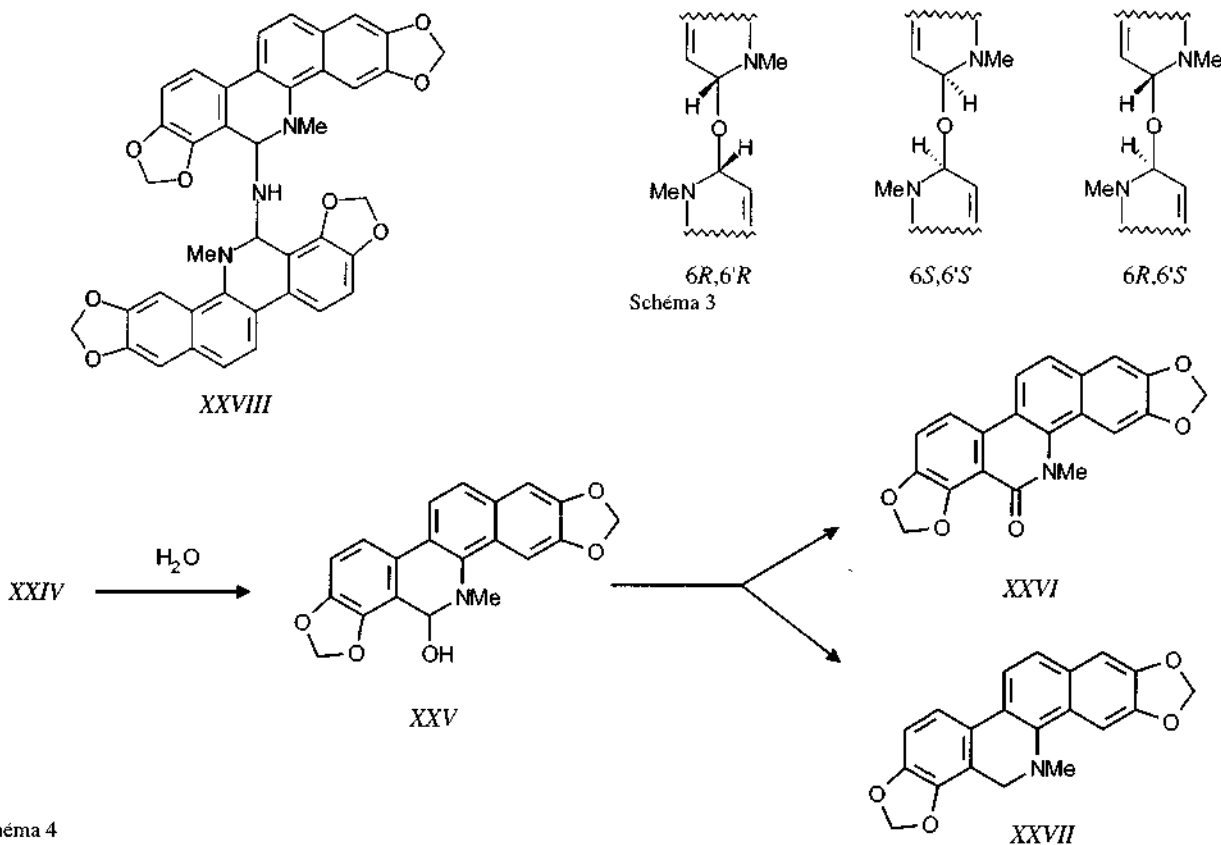


Schéma 4

Předpokládalo se, že volné báze KBA mají hydroxylovou skupinu kovalentně vázanou na atom 6 (schéma 1, Nu = OH), přestože experimentálně její přítomnost nebyla prokázána. Jde o cyklický semiaminoacetal, často nazývaný historickým termínem pseudobáze. Zjistili jsme, že báze sanguinarinu má konstituci bis(dihydrosanguinarinyl)etheru (XXIV) (schéma 2)<sup>31</sup>. V alkalickém prostředí dochází ke kondenzaci dvou molekul pseudobáze za uvolnění molekuly vody. Konstituce báze byla určena na základě hmotnostních spekter, elementární analýzy a NMR spektroskopie. NMR spektrum báze sanguinarinu ale poskytlo mnohem komplexnější obraz, neboť ve spektru bylo identifikováno 5 sloučenin: 1) majoritní stereoizomer dimerní báze XXIV, pravděpodobně racemát 6*R*,6'*R* + 6*S*,6'*S*, který je podle výpočtů AM1 termodynamicky preferován<sup>32</sup> a 2) minoritní izomer báze XXIV, *meso*-forma 6*R*,6'*S* vzhledem k symetrické struktuře identická s 6*S*,6'*R*-izomerem (schéma 3). Další tři deriváty byly vedlejší produkty vzniklé v roztoku CDCl<sub>3</sub>: 3) 6-hydroxydihydrosanguinarin (XXV) jako důsledek hydrolyzy dimerního aminoacetalu XXIV vlivem zbytkové vody v CDCl<sub>3</sub>, 4) Oxosanguinarin (XXVI) a 5) dihydrosanguinarin (XXVII) byly produkty částečné disproportionace pseudobáze XXV (schéma 4). Tvorba oxosanguinarinu a dihydrosanguinarinu byla prokázána v nezávislém experimentu<sup>31</sup>, při kterém bylo složení alkalické reakční směsi monitorováno pomocí HPLC. Protože deriváty XXVI (laktam) a XXVII (substituovaný naftylamin) jsou nebazické alkaloidy, jsou snadno detegovatelné v silně kyselé mobilní fázi<sup>31</sup>. Disproportionace heterocyklických pseudobází je jev obecně známý, popsán i u jiných systémů<sup>33,34</sup>.

6-Hydroxydihydrosanguinarin (XXV) byl nedávno popsán jako nový alkaloid z *Dactylicapnos torulosa*<sup>35</sup>. Autoři látku popisují jako amorfni prášek žluté barvy a uvádějí spektrální charakteristiky. Srovnání <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spekter s našimi údaji<sup>31,36</sup> ukazuje zřetelnou diskrepanci. Navíc se zdá nepravděpodobné, že by semiaminoacetal XXV mohl být izolován v intaktním stavu, když byla při izolaci použita 5 % HCl (cit.<sup>35,37</sup>).

Podobná konstituce volné báze jako u sanguinarinu byla zjištěna také u chelerythrinu<sup>38</sup>, chelirubinu a chelilutinu<sup>39</sup>. V případě sanguilitinu (VIII), pentamethoxysubstituovaného alkaloidu, byla jako báze prokázána skutečná heterocyklická pseudobáze. Hydroxylová skupina byla potvrzena v IČ a <sup>1</sup>H NMR spektru<sup>40</sup>. Krystalizací této pseudobáze z benzenu byl získán monokrystal vhodný pro rentgenostrukturní analýzu. Po provedené analýze bylo zjištěno, že krystal byl racemický bis(dihydrosanguilutiny)ether<sup>40</sup>. Nepolární prostředí tedy podporuje vznik méně polárního derivátu.

Studovali jsme také reakci sanguinarinu s koncentrovaným vodným amoniakem<sup>31</sup>. Vzniklá sraženina obsahuje směs dimerní báze XXIV a jejího dusíkatého analogu, bis(dihydrosanguinarinyl)aminu (XXVIII) v poměru cca 1:3 jako výsledek kompetice obou nukleofilů přítomných ve vodném NH<sub>3</sub>. Krystalizace reakční směsi z etheru poskytla dimerní amin XXVIII. Elementární analýza potvrdila přítomnost tří atomů dusíku a skupina NH vykazovala diagnostický pás při 3372 cm<sup>-1</sup> v IČ spektru<sup>31</sup>. Podobně reagovaly s vodným NH<sub>3</sub> i další studované KBA. Dimerní aminy (aminy), stejně jako dimerní báze (aminoacetyly), poskytují se zředěnými

kyselinami okamžitě barevnou kvarternu sůl ve smyslu schématu 2

## 7. Biologická aktivita

Biologická aktivita KBA je velmi různorodá. Je třeba rozlišit skupinu sangumarinu a skupinu nitidinu. Sangumarin (7) a chelerythin (77) vykazují zřetelně antimikrobiální, antimykotické, antiplakové a protizánětlivé účinky<sup>41, 43</sup>. Kombinace těchto aktivit je výhodná zejména pro stomatologické aplikace v léčbě a prevenci zánětlivých onemocnění parodontu<sup>44, 45</sup>. Originální český výrobek SANTOIN (zubní pasta, ústní voda) obsahuje směs sangumarinu a chelerythrinu z *Macleaya cordata* a je patentově chráněn<sup>46</sup>. V Rusku je podobná směs pod názvem SANGUIRITRIN užívána zevně jako antimikrobiální přípravek a vnitřně při myopatiích a následcích obrny (inhibice acetylcholinesterasy)<sup>47</sup>. Vhodnost perorální aplikace těchto alkaloidů je problematická vzhledem k prokázané hepatotoxické sangumarinu<sup>48</sup>. Podrobný přehled o interakcích sangumaru s enzymy a různými typy buněk publikovaly Vavrecková a Ulínchová<sup>49</sup>. Chelerythin je v současné době studován jako selektivní inhibitor protein kvasy C (cit<sup>50, 52</sup>). Alkaloidy nitidinu (V) a fagaromnu (VII) vykazují naproti tomu určité antileukemické aktivity a nemají účinky sangumarinu<sup>41, 53, 54</sup>.

## LITERATURA

- Krane B D, Fagbule M O, Shamma M, Gozler B J Nat Prod 47, 1 (1984)
- Šímanek V, v knize *The Alkaloids* (Brossi A, ed), sv 26, str 185 Academic Press, New York 1985
- Slavík J, Slavíková L Collect Czech Chem Commun 25, 1667 (1960)
- Thorne E M, Boulware R T, Harkrader R J, Southard G L J Soc Cosmet Chem 37, 279 (1986)
- Taborská E, Bochořáková H, Paulová H, Dostal J Planta Med 60, 380 (1994)
- Taborská E, Bochořáková H, Dostal J, Paulová H Cesk Farm 44, 71 (1995)
- Slavík J Cesk Farm 4, 15 (1955)
- Bugatti C, Colombo M L, Tome F J Chromatogr 393, 312 (1987)
- Tome F, Colombo M L Phytochemistry 40, 37 (1995)
- Slavík J, Slavíková L Collect Czech Chem Commun 26, 1839 (1961)
- Dostal J, Taborská E, Slavík J Fitoterapia 63, 61 (1992)
- Bochořáková H, Paulová H, Dostal J, Musil P, Taborská E Poster na 46<sup>th</sup> Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research Viden 31 srpen - 4 září 1998
- Slavík J, Slavíková L Chem Listy 49, 106 (1955)
- Slavík J, Slavíková L, Appelt J Collect Czech Chem Commun 30, 887 (1965)
- Dostal J, Potaček M Collect Czech Chem Commun 55, 2840 (1990)
- Dana J F NY Med Phys J 6, 218 (1827)
- Gadamer J, Stichel A Arch Pharm 262, 488 (1924)
- Spath E, Kuffner F Ber Dtsch Chem Ges 64, 370 (1931)
- Spath E, Kuffner F Ber Dtsch Chem Ges 64, 1123 (1931)
- Slavík J, Slavíková L Chem Listy 48, 1382 (1954)
- Tanahashi T, Zenk M H J Nat Prod 53, 579 (1990)
- Nakamishi T, Suzuki M J Nat Prod 61, 1263 (1998)
- Torto F G, Mensah I A, Baxter I Phytochemistry 12, 2315 (1973)
- Fang S D, Wang L K, Hecht S M J Org Chem 58, 5025 (1993)
- Pabuççuoğlu V, Arar G, Gozler T, Freyer A J, Shamma M J Nat Prod 52, 716 (1989)
- Chen I S, Wu S J, Tsai I L, Wu T S, Pezzuto J M, Lu M C, Chai H, Suh N, Teng C M J Nat Prod 57, 1206 (1994)
- Wu S J, Chen I S Phytochemistry 34, 1659 (1993)
- Jen C M, Tsai I L, Horng D J, Chen I S J Nat Prod 56, 2019 (1993)
- Ishii H, Ishikawa T, Takeda S, Mihara M, Koyama K, Ogata K, Harayama T Chem Pharm Bull 39, 1340 (1991)
- Ng K M, Gray A I, Waterman P G Phytochemistry 26, 3251 (1987)
- Dostal J, Bochořáková H, Taborská E, Slavík J, Potaček M, Budešmský M, de Hoffmann E J Nat Prod 59, 599 (1996)
- Marek R, Tousek J, Kralík L, Dostal J, Sklenar V Chem Lett 7997, 369
- Bunting J W Adv Heterocycl Chem 25, 1 (1979)
- Dostal J, Potaček M, Nechvatal M Collect Czech Chem Commun 58, 395 (1993)
- Zhang G L, Rucker G, Breitmaier E, Nieger M, Mayer R, Steinbeck Ch Phytochemistry 40, 299 (1995)
- Dostal J, Marek R, Slavík J, Taborská E, Potaček M, Sklenar V Magn Reson Chem 36, 869 (1998)
- Rucker G, Breitmaier E, Zhang G L, Mayer R Phytochemistry 36, 519 (1994)
- Dostal J, Taborská E, Slavík J, Potaček M, de Hoffmann E J Nat Prod 58, 723 (1995)
- Dostal J, Slavík J, Potaček M, Marek R, Humpa O, Sklenar V, Tousek J, de Hoffmann E, Rozenberg R Collect Czech Chem Commun 63, 1045 (1998)
- Dostal J, Slavík J, Potaček M, Marek R, Sklenar V, de Hoffmann E, Rozenberg R, Tinant B, Declercq J P Phytochemistry 47, 879 (1998)
- Simeon S, Rios J L, Villar A Pharmazie 44, 593 (1989)
- Lenfeld J, Kroutil M, Maršálek E, Slavík J, Premlinger V, Šímanek V Planta Med 43, 161 (1981)
- Sanguinaria Research New Perspectives (Symposium Report) J Can Dent Assoc 56(7), 1990, Supplement
- Černa H, Vičar J, Eber M, Šímanek V LKS Cas Ces Stom Kom č 3, 24 (1994)
- Walterová D, Ulínchová J, Valka I, Vičar J, Vavrecková C, Taborská E, Harkrader R J, Meyer D L, Černa H, Šímanek V Acta Univ Palacki Olomuc, Fac Med 759, 7 (1995)
- Šímanek V, Černa H, Vičar J, Jezdinsky J, Valka I CZ 279327

47. Maškovskij M. D., v knize: *Lekarstvennyje sredstva*, sv. 2, str. 420. Medicína, Moskva 1988.
48. Ulrichová J., Walterová D., Vavrečková C., Kamarád V., Šimánek V.: *Phytother. Res.* 10, 220 (1996).
49. Vavrečková C., Ulrichová J.: *Chem. Listy* 88, 238 (1994).
50. Reshef A., Sperling O., Zorefshani E.: *Neurosci. Lett.* 238, 37 (1997).
51. Lasley R. D., Noble M. A., Mentzer R. M.: *J. Mol. Cell. Cardiol.* 29, 3345 (1997).
52. Qiu Y. M., Ping P. P., Tang X. L., Manchikalapudi S., Rizvi A., Zhang J., Takano H., Wu W. J., Teschner S., Bolli R.: *J. Clin. Invest.* 101, 2182 (1998).
53. Barret Y., Sauvaire Y.: *Phytother. Res.* 6, 59 (1992).
54. Olugbade T. A., Waigh R. D.: *Pharm. Sci.* 2, 259 (1996).

**J. Dostál and J. Slavík** (*Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno*): **Recent Knowledge on Sanguinarine and Related Alkaloids**

Sanguinarine is a red quaternary benzo[c]phenanthridine alkaloid. The review covers basic information and recent facts on occurrence, isolation, chemical transformations, free base formation, and biological activities of sanguinarine and related alkaloids.

## Rektor Vysoké školy chemicko-technologické v Praze

### *vyhlašuje přijímací řízení*

pro školní rok 2000-2001 do následujících oborů doktorských studijních programů ve smyslu § 49 odst. 5 a § 98 odst. 1c) Zákona 111/1998 Sb., uskutečňovaných na fakultách VŠCHT Praha:

#### **Fakulta chemické technologie**

*Studijní program: Chemie*

Studijní obor: Anorganická chemie  
Organická chemie  
Makromolekulární chemie

*Studijní program: Chemie a chemická technologie*

Studijní obor: Anorganická technologie  
Organická technologie

*Studijní program: Chemie a technologie materiálů*

Studijní obor: Technologie makromolekulárních látek  
Fyzikální metalurgie a mezní stavy materiálů  
Chemická metalurgie  
Chemie a technologie anorganických materiálů  
Materiálové inženýrství

#### **Fakulta technologie ochrany prostředí**

*Studijní program: Chemie a technologie ochrany životního prostředí*

Studijní obor: Aplikovaná a krajinná ekologie

*Studijní program: Chemie a technologie paliv a prostředí*

Studijní obor: Energetika v chemicko-technologických procesech  
Chemické a energetické zpracování paliv

#### **Fakulta potravinářské a biochemické technologie**

*Studijní program: Chemie*

Studijní obor: Organická chemie  
Biochemie

*Studijní program: Mikrobiologie*

Studijní obor: Mikrobiologie

*Studijní program: Biochemie a biotechnologie*

Studijní obor: Biotechnologie

*Studijní program: Chemie a technologie potravin*

Studijní obor: Chemie a analýza potravin  
Technologie potravin

#### **Fakulta chemicko-inženýrská**

*Studijní program: Chemie*

Studijní obor: Analytická chemie  
Fyzikální chemie

*Studijní program: Chemické a procesní inženýrství*

Studijní obor: Chemické inženýrství  
Měřicí technika  
Technická kybernetika  
Řízení a ekonomika podniku

Všechny doktorské studijní programy jsou uskutečňovány formou presenční, distanční nebo kombinací presenční a distanční formy.

Standardní doba studia u všech doktorských studijních programů je tři roky.

Žádosti doložené životopisem, doklady o dosaženém vzdělání a dosavadní praxi, soupisem publikovaných prací a ostatních výsledků odborné činnosti, podávejte nejpozději do 31.3.2000 na děkanáty příslušných fakult, Technická 5, 166 28 Praha 6.