

N-METHYLTYRAMINE AND HORDENINE FROM *MAMMILLARIA MICROCARPA**

ROBERTA C. HOWE†, JERRY L. McLAUGHLIN† and DUWAYNE STATZ‡

† Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Purdue University, West Lafayette, IN 47907; ‡ Plant Extract Department, WARF Institute, Inc., 3301 Kinsman Blvd., Madison, WI 53701, U.S.A.

(Received 30 June 1976)

Key Word Index—*Mammillaria microcarpa*; Cactaceae; cactus alkaloids; *N*-methyltyramine; hordenine.

Plant. Whole plants of *Mammillaria microcarpa* Eng. **Source.** Obtained through Dr. Jack R. Cole, College of Pharmacy, University of Arizona, for the National Cancer Institute; collected at Agua Caliente Canyon, Santa Rita Mountains, elevation ca 1200 m, Santa Cruz County, Arizona, March 6, 1968; assigned NSC No. B-628694; originally identified as *M. sheldonii* Boed. **Previous work.** Unidentified alkaloids reported in *M. magnimamma* (Haw.) Br. and R. [1] and *M. meiacantha* (Engel.) Br. and R. [2]; *N*-methyl-3,4-dimethoxy- β -phenethylamine from *M. heyderi* Muehl. [3]; tyramine, *N*-methyltyramine, hordenine, synephrine, and β -O-methylsynephrine from *M. elongata* DC. [4]; acetovanillone and mammillarol from *M. runyonii* Br. and R. [5]

Present work. TLC screening [6] detected alkaloids. Defatting and CHCl_3 extraction of 380 g (dry wt) of pulverized plant material yielded alkaloids in fractions A and C [7]. Following anion exchange chromatography of the combined A and C fractions, five PLC plates (1 mm, Si gel PF₂₅₄) were used to resolve the phenolic components. The plates were developed $\times 3$ in $\text{EtOAc-MeOH-58\% NH}_4\text{OH}$ (17:2:1). Four major bands, detected under UV light and by marginal spraying, were combined with similar bands and eluted with EtOH. The hydrochlorides of the resolved alkaloids were formed by

the addition of 5% HCl (gas) in EtOH. Dropwise addition of dry Et_2O induced crystallization of two of the alkaloids: 7.5 mg of *N*-methyltyramine HCl (uncorr. mp 146.5–147.5°, mmp 147.5–149.5°, reference mp 149.5–150.5°, IR, 0.0019% yield) and 6.5 mg of hordenine HCl (uncorr. mp 177–179°, mmp 179–181°, reference mp 181–182.5°, IR, 0.0017% yield).

Biological significance. The small concentrations of these alkaloids and the apparent absence of other major alkaloids precludes the possibility of this cactus species being psychoactive due to its alkaloid content.

Acknowledgments—This work was supported by grants from the National Institutes of Health (GM 21,211 and BRSG RRO-5586) and the Cactus and Succulent Society of America.

REFERENCES

1. Heffter, A. (1898) *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* **40**, 385.
2. Brown, S. D., Massingill, J. L. and J. E. Hodgkins (1968) *Phytochemistry* **7**, 2031.
3. Bruhn, J. G. and Bruhn, C. (1973) *Econ. Botany* **27**, 241.
4. West, L. G. and McLaughlin, J. L. (1973) *Lloydia* **36**, 346.
5. Dominguez, X. A. and Pugliese C. O. (1967) *Planta Med.* **15**, 401.
6. Dingerissen, J. J. and McLaughlin, J. L. (1973) *Lloydia* **36**, 419.
7. Ranieri, R. L. and McLaughlin, J. L. (1976) *J. Org. Chem.* **41**, 319.

* Part 32 in the series, "cactus alkaloids". For Part 31 see Mata, R., McLaughlin, J. L., and Earle, W. H. (1977) *Lloydia* **39**, (accepted for publication).

FURACRIDON, 1-HYDROXY-3-METHOXY-N-METHYLACRIDON UND ISOGRAVACRIDONCHLORIN AUS DEN WURZELN VON *RUTA GRAVEOLENS**

J. REISCH, Zs. RÓZSA, K. SZENDREI†, I. NOVÁK und E. MINKER

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/W., Pharmakognostisches Institut und Pharmakodynamisches Institut der Medizinischen Universität, Szeged (Ungarn)

(Revised received 29 July 1976)

Key Word Index—*Ruta graveolens*; Rutaceae; acridone alkaloids; furacridone; 1-hydroxy-3-methoxy-*N*-methylacridone; isogravacridonchlorine.

Während in den oberirdischen Teilen von *Ruta graveolens* L. nur Arborinin (1-Hydroxy-2, 3-dimethoxy-

* 57. Mitt.: "Studien auf dem Gebiet der Naturstoffchemie" 56. Mitt.: J. Reisch u. K. Szendrei (1975), *Arch. Pharmaz.* **308**, 983.

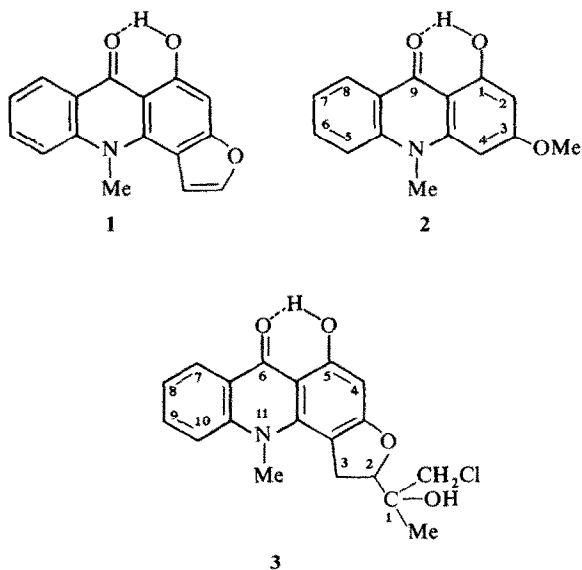
† Derzeitige Adresse: Scientific and Technical Section, United Nations Narcotic Division, Genève.

‡ Über die Synthese dieser Verbindung wird an anderer Stelle berichtet.

N-methylacridon) gefunden wurde, enthalten die Wurzeln neben einfachen Alkoxy-acridonen die für diesen Pflanzenteil charakteristischen 2-substituierten 5-Hydroxy-6-oxo-11-methyl-2,3,6,11-tetrahydro-furo-[2,3-*c*]-acridine ("Wurzel-Acridone") [1, 2]. Entsprechend verhalten sich Calluskulturen vom Stengel- bzw. Wurzelgewebe, wenn sie im Licht bzw. im Dunkeln kultiviert werden [2, 3].

In Fortführung früherer Arbeiten [1, 4] konnten aus

den Wurzeln drei weitere Acridon-Derivate isoliert werden, denen aufgrund ihrer spektralen Charakteristika die Strukturen 1–3 zugeordnet werden können.



Die isoprenoide Partialstruktur der "Wurzel-Acridone" ist den Dihydrofuro-Chinolinen bzw.-Cumarinen analog aufgebaut. Da diese zu Furo-Derivaten metabolisiert werden, wurde die Existenz von 1 schon früher als wahrscheinlich angesehen [2, 6]. 1 dürfte das Endglied der Oxo-tetrahydrofuro-acridin-Biosynthesekette in *Ruta graveolens* sein.

Das Substitutionsmuster von 2 entspricht dem 1,3-Dihydroxy-*N*-methylacridon, dessen Nachweis in den Wurzelextrakten z.Zt. zwar noch aussteht, das aber nach den derzeitigen Kenntnissen über die Biosynthese [5] eine Schlüsselstellung beim Aufbau isoprenylierter Acridone einnehmen sollte.

Die Verbindung 3—von der bisher nur geringe Mengen isoliert werden konnten—ist eine weitere Variante der "Wurzelacridone". Wie aus ihrem M^+ und dessen Isotopenverteilung hervorgeht, enthält sie ein kovalent gebundenes Chloratom und ist mit dem früher beschriebenen Gravacridonchlorin (1) isomer. Dem Auftreten des Schlüsselbruchstücks m/e 266 [1, 7, 8] nach zu urteilen, bezieht sich die Isomerie nur auf die Isopropylgruppe am Dihydrofuranring. Die Stellung der OH-Gruppe am tertiären C-Atom ergibt sich aus dem Fehlen eines Fragment-Ions m/e 31 ($CH_2 = O^+H$), das beim Isomeren auftrat. 3 stabilisiert sich im Hauptabbauweg unter Dehydrierung und Wasserabspaltung. Die unerwartet hohe Beteiligung der Wasserabspaltung an diesem Prozeß kann durch die von Chlor induzierte Ladungsverschiebung verursacht werden (vgl. 9).

Isogravacridonchlorin (3) und Gravacridonchlorin dürften aus einer noch nicht aufgefundenen Epoxidvorstufe entstehen. Ihr Mengenverhältnis von 1:9 spricht dafür, daß sie durch Säurekatalyse aus dieser Verbindung gebildet werden (10, s. hierzu auch 11).

Wie bereits früher vermerkt [1], finden sich die chlorhaltigen Acridone auch in frisch bereiteten Wurzel- bzw. Gewebeeextrakten, bei deren Herstellung sorg-

fältig darauf geachtet wurde, weder chlorhaltige Lösungsmittel noch Reagenzien zu verwenden.

EXPERIMENTELLES

Die Wurzeln wurden mit 70%-igem MeOH perkoliert. Nach Einengen in vacuo wurde mit Lösungsmitteln steigender Polarität (Petrol, Benzol, EtOAc) extrahiert. Die im Benzolauszug enthaltenen Substanzen wurden auf Kieselgel (Elution: Benzol und Benzol-EtOAc 9:1) und Polyamid-Säulen (Elution: 80%-iges MeOH) wiederholt chromatographiert. Die letzten Cumarin-Verunreinigungen konnten durch präp. DC (Kieselgel-Benzol-EtOAc 4:1) entfernt werden. R_{f27} : gelbe Nadeln aus MeOH. Die von der ersten Kieselgelsäule mit Benzol-EtOAc eluierten Fraktionen enthielten zwei Acridon-Derivate (Gravacridonchlorin und R_{f29}), die mit Cumarinen verunreinigt waren. Letztere konnten auf Polyamid entfernt werden (Elution: MeOH); die zwei Acridone ließen sich dann durch präp. DC (Kieselgel-Benzol-EtOAc, 4:1) trennen. R_{f29} : dunkelgelbe Nadeln aus Aceton.

Gemisch von 1 und 2 (Molverhältnis 4:1 ber. aus den N- M^+ -Intensitäten des NMR-Spektrums) (Arbeitsbez. R_{f27}) Schmp. 223–225° (Methanol). UV λ_{max}^{EtOH} 223; 247; 270; 293; 322; 392.5 nm, E (0,001 %): 0,582; 0,963; 1,72; 0,376; 0,304; 0,207 λ_{min}^{EtOH} 230, 250, 290, 315, 342 nm, E (0,001 %): 0,441; 0,935; 0,368; 0,277; 0,045, IR ν_{max}^{KBr} : 3600–3200, 2830, 1610, 1565, 1530 770–750 cm^{-1} . NMR (100 MHz, TFE) 1: 8.85 (1H *dd*; H-8); 8.6–7.6 (3H *m*; H-5–H-7), 7.85 (1H *d*; H- α -Furan); 7.5 (1H *d*; H- β -Furan); 7.5 (1H *s*, H2) u. 4.7 (3H *s*; N-Me); 2: 8.85 (1H *dd*; H-8); 8.6–7.6 (3H *m*; H-5–H-7); 6.95 (1H *d*; H2 bzw. H-4); 6.85 (1H *d*; H2 bzw. H4); 4.37 (3H *s*; N-Me) u. 4.1 (3H *s*; OMe); entspricht dem NMR-Spektrum von authentischem II in TFE MS: 265 (M^+ von I), 235 (M^+ von II), 250, 236, 226, 222, 132.5, 117.5...

Isogravacridonchlorin (Arbeitsbez. R_{f29}) Schmp. 224–226° (Zers) (Azeton) UV λ_{max}^{EtOH} 225, 247; 275; 298; 322; 400 nm; $\log \epsilon$: 4.40; 4.52; 4.81; 4.17; 4.15; 3.80 λ_{min}^{EtOH} 217; 233; 253–255; 315; 350 nm; $\log \epsilon$: 4.36; 4.29; 4.45; 4.13; 3.38. MS ($m/e > 17\%$): 359 (enth. 18% Cl); 339 (enth. 100% Cl); 324 (enth. 30% Cl); 308 (30%); 266 (18%); 169,5 (25%); 43 (68%) 36 (75%) 18 (50%).

Anmerkung—J.R. dankt dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen (BRD) für Sachhilfen.

LITERATUR

1. Reisch, J., Rózsa, Zs., Szendrei, K., Novák, I. und Minker, E. (1972) *Phytochemistry* 11, 2359 (und frühere dort zitierte Arbeiten).
2. Szendrei, K., Reisch, J., Novák, I. und Minker, E. (1972) *Symposiumbericht des 4. Intern. Symposiums, Biochemie und Physiologie der Alkaloide* (Halle/Saale) S. 515 (1972).
3. Szendrei, K., Rózsa, Zs., Reisch, J., Novák, I., Kusowkina, I. N. und Minker, E. 20. Vortragsstagung der Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung Helsinki, 22–29. Juli (1972), Kurzfassungen S. 47.
4. Reisch, J., Rózsa, Zs., Szendrei, K., Novák, I. und Minker, E. (1976) *Phytochemistry* 15, 240.
5. John, S., Bernasch, K. und Gröger, D. (1970) *Pharmazie* 25, 777.
6. Szendrei, K., Minker, E., Novák, I. und Reisch, J. (1970) *Herba Hungarica* 9, 33.
7. Reisch, J., Szendrei, K., Pápay, V., Novák, I. und Minker, E. (1970) *Tetrahedron Letters* 3365.
8. Reisch, J., Szendrei, K., Novák, I. und Minker, E. (1972) *Pharmazie* 27, 208.
9. Biemann, K. (1962) *Mass Spectrometry* McGraw-Hill, New York.
10. Dittus, F. (1965) in *Methoden der organischen Chemie*, Bd. VI/3, S. 447. G. Thieme, Stuttgart.
11. Siuda, J. F. und DeBenardis, J. F. (1973) *Lloydia* 36, 107.