

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 1016–1018 (1978)

Günter Balsam und Hans W. Voigtländer

**Ein psychotropes Alkaloid aus *Pilocarpus organensis***

Aus den Fabriklaboratorien der E. Merck, Darmstadt und der Merck Quimica, S.A., Mollet del Vallés (Barcelona)

(Eingegangen am 13. Januar 1978)

---

Das Hauptalkaloid der kürzlich beschriebenen neuen Art *Pilocarpus organensis* wurde isoliert und als *N,N*-Dimethyl-5-methoxytryptamin (= *O*-Methylbufotenin) identifiziert.

**A Psychotropic Alkaloid from *Pilocarpus Organensis***

The leaves of the new species *Pilocarpus organensis*, which was described recently, contain *N,N*-dimethyl-5-methoxytryptamine (*O*-methylbufotenine) as the main alkaloid.

---

Vor kurzem beschrieben *Rizzini* und *Occhioni*<sup>1)</sup> eine neue *Pilocarpus*-Art, der sie den Namen *Pilocarpus organensis* (*Occh.* u. *Rizz.*) gaben. Durch freundliche Vermittlung von Herrn Prof. *Rizzini* erhielten wir ein größeres Muster getrocknete Blätter dieser Pflanze<sup>o)</sup>. Diese unterscheiden sich schon durch ihre Größe (20–30 cm lang, 5–9 cm breit) sehr deutlich von den „Jaborandiblättern“, die üblicherweise zur *Pilocarpingewinnung* verwendet werden (von *P. jaborandi*, *P. microphyllus* und *P. pennatifolius*).

Bei der Analyse der Blätter erhielten wir zunächst relativ viel (1,06 %) Gesamtalkaloid, aus dem wir jedoch weder eine Base noch ein Nitrat kristallin abtrennen konnten. Das DC des Gesamtalkaloides zeigte überraschenderweise, daß es keine Spur der bekannten *Pilocarpus*-Alkaloide enthielt, sondern ein unbekanntes Hauptalkaloid und Spuren zweier Nebenalkaloide.

Das Hauptalkaloid wurde als Pikrat kristallin gewonnen. Nach Zerlegung des Pikrates mit Natronlauge ließ sich die Base aus Hexan-Äther-Gemisch kristallisieren. Die Auswertung der Spektren (<sup>1</sup>H-NMR, MS und IR) zeigte eindeutig, daß es sich bei dem Hauptalkaloid um *N,N*-Dimethyl-5-methoxytryptamin (**1**) handeln muß, das bereits in verschiedenen Pflanzen aufgefunden worden ist<sup>2)</sup>. Die Schmelzpunkte der Base und des Pikrats stimmen mit den Angaben der Literatur<sup>3)</sup> überein. In der Literatur wird auch be-

---

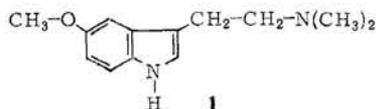
<sup>o)</sup> Wir danken Herrn Prof. C. T. *Rizzini*, Rio de Janeiro, für die Beschaffung und Identifizierung der Blätter.

1 C. T. *Rizzini* und P. *Occhioni*, *Leandra* III–IV, Nr. 4–5, 101, 104, (1974).

2 Übersicht bei T. A. Smith, *Phytochemistry* 16, 171 (1977).

3 I. J. Pachter, D. E. Zacharias und O. Ribeiro, *J. Org. Chem.* 24, 1285 (1959).

schrieben, daß die Base nicht direkt kristallisiert, sondern erst über das Oxalat<sup>4)</sup> bzw. das Pikrat<sup>3)</sup> gereinigt werden muß.



Zum Abschluß der Identifizierung methylierten wir Bufotenin mit Trimethylphenylammoniumchlorid selektiv an der Hydroxylgruppe<sup>5)</sup>. Dabei erhielten wir O-Methylbufotenin, das nach DC sowie Schmp. und Misch-Schmp. des Pikrats mit unserem Alkaloid identisch ist.

Die beiden im DC sichtbaren Nebenalkaloide wurden nicht isoliert. Das Massenspektrum des nicht umkristallisierten Pikrats zeigt zwei schwache Peaks, die darauf hindeuten, daß es sich hier um Alkaloide mit 1–2 zusätzlichen Methoxygruppen handeln könnte.

Bisher wurden die Imidazolalkaloide vom Typ des Pilocarpins für die Gattung *Pilocarpus* als charakteristisch angesehen<sup>6)</sup>. Mit *P. organensis* ist nun zum ersten Male eine *Pilocarpus*-Art gefunden worden, die stattdessen ein Indolalkaloid enthält. Obwohl die Indolalkaloide bei den Gramineen und den Leguminosen besonders häufig vorkommen, sind sie doch auch in zahlreichen anderen Familien aufgefunden worden<sup>2)</sup>. So wurde das N,N-Dimethyl-5-methoxytryptamin (**1**) in der Natur erstmalig aus der Rinde des brasilianischen Baumes *Dictyoloma incanescens* isoliert<sup>3)</sup>, der ebenso wie die Gattung *Pilocarpus* zu den Rutaceen gehört. Es wäre interessant zu klären, ob hier noch andere verwandtschaftliche Beziehungen vorhanden sind.

Wir danken Herrn Dr. L. Pohl für wertvolle Hinweise bei der Diskussion der Spektren. Für die sorgfältige Ausführung der Versuche danken wir unseren Mitarbeitern, den Herren B. Hanatschek und H. Meyer.

### Experimenteller Teil

*IR-Spektren:* Perkin-Elmer 157 G (KBr), *NMR-Spektren:* Varian HA-100 und Minimar 60 der Firma Jeol. Lösungsmittel: Hexadeuterodimethylsulfoxid und Deuteriochloroform „Merck“ für die Spektroskopie (Uvasol®). *Massenspektrum:* LKB-Massenspektrometer 9000 (Ionisierungsenergie: 70 eV, Temp. am Direkteinlaß: 80°). *Schmp.:* Kupferblock (nicht kor.).

4 G. Legler und R. Tschesche, *Naturwissenschaften* 50, 94 (1963).

5 C. H. Boehringer u. Sohn, DRP 247180 (1909), s. *Frdl.* 10, 1215; W. Rodionow, *Bull. Soc. chim. Fr.* 39, 305 (1926).

6 R. Hegnauer, *Chemotaxonomie der Pflanzen*, Bd. 6 S. 185, Birkhäuser-Verlag, Basel 1973.

*Isolierung von N,N-Dimethyl-5-methoxytryptamin*

1,25 kg gemahlene Blätter von *Pilocarpus organensis* wurden mit Sodalösung alkalisiert und im Soxhlet erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit 5 Proz. Schwefelsäure ausgeschüttelt, die saure Alkaloidlösung mit Äther gereinigt, mit Ammoniak alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms blieben 13,32 g (= 1,06 %) Gesamtalkaloide als dunkelbraunes Öl zurück.

11,74 g Gesamtalkaloide wurden in 200 ml 90 Proz. Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 10 g Pikrinsäure in 100 ml 90 Proz. Äthanol versetzt. Gesamtausbeute an Pikrat: 17,90 g (= 74 % d. Th.); Schmp. 166–168° (derbe Nadeln). Durch zweimalige Umkristallisation aus Methanol-Aceton (1:1) stieg der Schmp. auf 173–175° an (Lit.: 176–177,5°<sup>3</sup>).

N,N-Dimethyl-5-methoxytryptamin-pikrat  $C_{13}H_{18}N_2O \cdot C_6H_3N_3O_7$  (447,41) Ber. C 51,0 H 4,73 N 15,7 Gef. C 51,6 H 4,72 N 15,4.

11,9 g umkristallisiertes Pikrat wurden in 110,1 N NaOH heiß gelöst. Da die Base aus der filtrierten Lösung (pH 9) nicht kristallisierte, wurde sie mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms erhielten wir 5,53 g ölige Base (= 95 % d. Th.), die in 20 ml Äther gelöst wurden und nach Zusatz von 20 ml Hexan kristallisierten. Ausb. 4,5 g Base (prismatische Kristalle) vom Schmp. 65–66°, nach Umkristallisation aus Äther-Hexan (1:1) 3,0 g vom Schmp. 66–67° (Lit.<sup>3</sup>): 67,5–68,5°.

N,N-Dimethyl-5-methoxytryptamin  $C_{13}H_{18}N_2$  (218,30) Ber.: C 71,5 H 8,31 N 12,8; Gef.: C 71,9 H 8,28 N 12,2 Mol.-Masse 218 (ms).

IR-Spektrum identisch mit Aldrich Nr. 916 F.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2,32 (s, 6 H), 2,6–3,0 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 6,65–7,30 (4 H), ca. 8,3 (1H). MS: Basispeak  $m/e = 58$  [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> = N = CH<sub>2</sub>].

*Methylierung von Bufotenin*

625 mg Bufoteninhydrogenoxalat-hydrat<sup>⊕</sup> wurden in 5 ml Methanol gelöst und mit 410 mg N,N,N-Trimethylphenylammoniumchlorid und 400 mg Kaliumhydroxid versetzt. Das Gemisch wurde in 100 ml siedendes Toluol eingetropft und dieses noch 15 Min rückfließend gekocht. Danach wurde abgekühlt und das Toluol zunächst mit N NaOH und anschließend mit N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ausgeschüttelt.

Aus der alkalischen Phase erhielten wir nach Abpuffern mit Ammoniumchlorid und Extraktion mit Chloroform 15 mg phenolische Basen, die lt. DC hauptsächlich Bufotenin enthielten.

Die saure Phase wurde mit Natronlauge alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels blieben 190 mg nichtphenolische Base zurück, die nach dem DC mit dem aus *Pilocarpus organensis* isolierten N,N-Dimethyl-5-methoxytryptamin identisch ist. Mit Pikrinsäure erhielten wir 310 mg Pikrat, das nach zweimaligem Umkristallisieren einen Schmp. von 171–173° hatte. Der Misch-Schmp. mit dem aus der Droge isolierten Pikrat (Schmp. 173–175°) zeigte keine Depression.

⊕ Fa. C. Roth, Karlsruhe (Nr. 8903).