

Styrelsen har hermed den glæde at kunne bringe den svenske originalartikel om kaktusalkaloider, som tidligere er blevet trykt på spansk i det mexicanske tidsskrift i 1971. Det er dejligt at konstatere, at vi også inden for nordiske kredse igen kan være med rent videnskabeligt, når det gælder vor hobby.

Kaktusalkaloider

Under de seneste åren har intresset vuxit för kemiska studier av familjen *Cactaceae*. Större delen av dessa studier har koncentrerats till alkaloidkemin, med en rad intressanta resultat som följt. Några av kemisternas landvinningar och deras tänkbara botaniska tillämpningar kommer att belysas i denna artikel, och vi skall också försöka besvara några vanliga frågor, nämligen: Vad är en alkaloid? Varför bildar växterna alkaloider? Hur, och varför, letar vi efter kaktusalkaloider?

Den första alkaloiden, morfin, isolerades från opium i början av 1800-talet och sedan dess har våra kunskaper om alkaloiderna ständigt ökat. 1969 fanns det 4.350 kända alkaloider, av vilka hälften hade påträffats sedan 1959, en veritabel »alkaloid-explosion»!

Der finns ingen bra definition av vad en alkaloid är. Av tradition är alkaloiderna organiska baser, uppbyggda av kol, väte, kväve och syre, som finns i växter. De skall också ha en komplicerad kemisk struktur och ge en fysiologisk effekt. Med det ökande antalet alkaloider har emellertid gränserna kommit att suddas ut och definitionen blivit alltmera diffus.

I dag kan vi stöta på alkaloider som inte är basiska, andra som finns i djur, några som är mycket enkla föreningar, och några som inte ger fysiologiska effekter. Olika auktoriteter kommer således att ha skilda uppfattningar om vad alkaloid verkligen är, men trots detta är de överens om att alkaloiderna ofta är förknippade med växters giftiga eller medicinska egenskaper.

Detta för oss till kaktusalkaloiderna. Man har sedan 1500-talet känt till att några mexikanska indianstammar använder en kaktus för dess medicinska och hallucinationsframkallande egenskaper. Denna kaktus, som kallas peyote, är numera känd som *Lophophora williamsii*. På en resa i Förenta Staterna 1886 blev den tyske kemisten och farmakologen Louis Lewin intresserad av peyote-kaktusar som han också samlade in. Dessa tog han med sig till Tyskland, där han publicerade den första rapporten om kaktusalkaloider 1888. Han isolerade också den första av dessa alkaloider och kallade den anhalonin¹.

1. På den tiden var *Lophophora williamsii* känd som *Anhalonium lewinii*, och många av peyote-alkaloiderna har fått sina namn efter detta släkte, t ex anhalamin, anhalonidin, anhalotin etc. Anhalin, som först nyligen hittades i peyote, är bättre känt som hordenin (13).

Som en följd av Lewins fynd spred sig ett avsevärt intresse för studier av kaktusalkaloider, speciellt från peyote, och från 1890 till 1939 arbetade flera tyska forskare inom detta område. Heffter isolerade meskalin 1896 och visade att det var denna substans i peyote som framkallade hallucinationer, men meskalinet och de övriga kaktusalkaloiderna blev inte strukturellt utredda förrän Späth publicerade sine arbeten (från 1919 och framåt) och visade att kaktusalkaloiderna kunde indelas i två strukturellt skilda grupper: fenyletylaminer (t ex meskalin) och tetrahydroisokinoliner (t ex peyophorin) (Fig. 1).

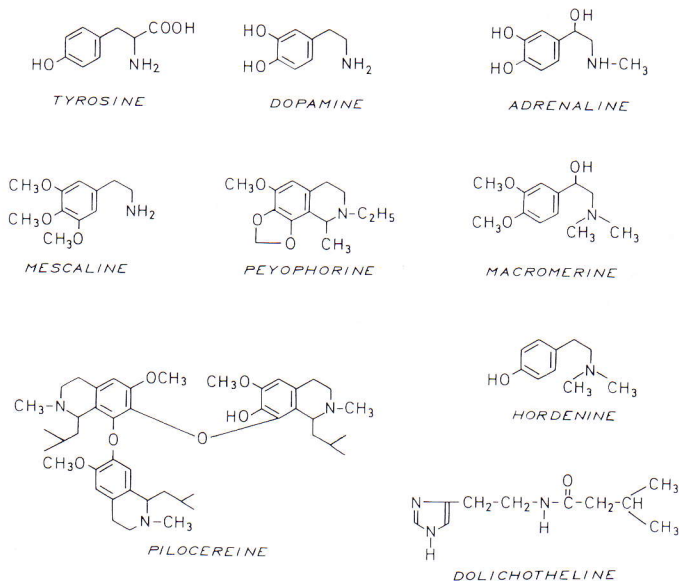


Fig. 1. Några kaktusalkaloider och besläktade föreningar. Adrenalin är medtaget för jämförelse med makromerin. Tyrosin, en aminosyra som är vanlig i växter, och dopamin, är viktiga byggstenar för kaktusalkaloiderna.

Översikter av alkaloidstudier inom familjen *Cactaceae* har skrivits av Sodi Pallares (22) 1960, och Aguell (1) 1969. Nyligen publicerade Kapadia och Fayez en uttömmande artikel om innehållsämnen i peyote (13), med mer än 400 referenser till litteraturen.

Under och omedelbart efter det andra världskriget gjordes endast få studier av kaktusalkaloider. Låt oss använda detta uppehåll till att diskutera vår andra fråga: Varför bildar växterna alkaloider?

Svaret på denna fråga har sökts sedan alkaloidstudiernas början, men ändå kan vi inte ge ett enkelt svar, trots att det har framlagts olika förslag. Det har föreslagits att *Lophophora williamsii*, som innehåller flera giftiga alkaloider och inte har några taggar, använder alkaloiderna som ett skydd mot fiender som djur och insekter. I motsats till letta ha man funnit att taggiga kaktusar, som *Carnegiea gigantea* och andra, också kan producera stora mängder alkaloider. Det verkar också som om de unga plantorna, vilka ju skulle behöva mera skydd, inte har samma mängd alkaloider som de vuxna exemplaren (14). Denna senare iakttagelse stöder istället en annan teori, nämligen att alkaloiderna bara är en slutprodukt från växternas ämnesom-sättning. Studier av alkaloidbiosyntes, dvs hur växterna bildar dessa föreningar, kan kanske hjälpa till att klargöra denna fråga (7, 16, 18).

Man vet inte mycket om var alkaloiderna finns i kaktusarna. Enligt Todd (25) finns alkaloiden hordenin bara i rötterna hos *Lophophora williamsii*. Det är möjligt att alkaloiderna fyller olika funktioner i växterna.

Hur, och varför, letar vi efter kaktusalkaloider? Den frågan tror jag kan bäst besvaras om den ses ur tre olika synvinklar: kemiskt, taxonomiskt och etnobotaniskt.

Låt oss börja med kemisten. Han är intresserad av att hitta nya ämnen, t ex komplicerade alkaloider, och att reda ut deras strukturer. Resultaten kan också vara av intresse för medicin, taxonomi och växtbiokemi. Av praktiska skäl studerar alkaloidkemisten bara växter med ganska stora alkaloidmängder. Som hjälp för att finna dessa växter, har den av Raffauf beskrivna »fält-testen« (17) visat sig vara mycket användbar.

Denna test baserar sig på en för alkaloiderna gemensam reaktion och används på följande sätt. En liten bit av kaktusen (eller vilken intressant växt som helst) skärs av och en droppe av saven pressas ut. Droppen torkas in på ett filterpapper och en droppe av testlösningen placeras på fläcken. Bildas då en röd eller orange färg anger detta närvaron av alkaloider och resultatet antecknas som en »positiv« test. Denna test avslöjar inte små mängder av alkaloider och inte heller en del mycket enkla alkaloider. Emellertid ökar dessa begränsningar testens användbarhet, då det inte är praktiskt att samla in stora mängder av »icke intressanta« kaktusar. Fält-testen är således ett bra sätt att välja ut de intressantare arterna och ge dem förtur i studierna.

Några resultat av våra studier i Mexiko har sammanförts i Tabell 1. Omkring 40 % av de kaktusar som testades gav en positiv

TABELL 1
Resultat av alkaloidtester på mexikanska kaktusar

Art	Fälttest ^a	Laboratorietest ^b
<i>Cephalocereus chrysacanthus</i>	+	+
<i>Cephalocereus guerreronis</i>	+	+
<i>Coryphantha bumamma</i>	+	+
<i>Corphanta greenwoodii</i>	+	+
<i>Dolichothele longimamma</i>	++	++
<i>Echinocereus cinerascens</i>	+	+
<i>Pachycereus grandis</i>	+	+
<i>Solisia pectinata</i>	÷	÷
<i>Stenocereus beneckeii</i>	(+)	÷
<i>Stenocereus weberi</i>	(+)	+

a + = positiv reaktion; (+) = svagt positiv;

++ = starkt positiv; ÷ = negativ

^bUtförd som tunnskiktskromatografi

test², men det är nödvändigt att bekräfta det preliminära resultatet i laboratorieförsök. Vi ska inte här diskutera det ytterligare kemiska arbete som är nödvändigt för att ge den totala bilden av alkaloiderna i en kaktus. I stället ska vi återvända till kaktusalkaloidernas historia och redovisa några av de intressantare resultaten efter det andra världskriget.

På 50-talet arbetade den amerikanske kemisten Carl Djerassi i Mexiko. Från *Lophocereus schottii* och *Stenocereus marginatus* isolerade han och hans medarbetare alkaloiden pilocerin (9), som är en trimer alkaloid, uppbyggd av tre tetrahydroisokinolinheter (Fig. 1). Detta är den mest komplicerade kaktusalkaloid man hittills funnit.

En annan intressant struktur hittades av andra forskare i två arter av släktet *Coryphantha*, *C. macromeris* och *C. runyonii*, som båda innehåller alkaloiden makromerin (Fig. 1), som har en modifierad fenyletylaminstruktur (5, 11). Andra föreningar av speciellt intresse är peyophorin, som har en ovanlig N-etyl-grupp och hittades i pevote (12), och dolichothelin, isolerad från *Dolichothele sphaerica* (19). Den senare föreningen har en struktur som är helt ny bland kaktusalkaloiderna, av den s k imidazoltypen (Fig. 1).

Några nya och flera redan kända alkaloider tillhörande de två

2. Agurell (1) anger samma siffra, 40 %, grundat på en studie av alkaloidinnehållet i 120 kaktusarter. Procenten alkaloidförande arter kommer att variera, beroende på vilken gräns vi sätter för alkaloidinnehåll. Agurell anser att bara växter med mer än 0.5 mg alkaloider per 100 g färskt material är alkaloidpositiva. Växter med lägre halter anses sakna alkaloider, delvis för att vi inte har metoder att studera så låga koncentrationer f n.

viktigaste strukturella grupperna, fenyletylaminer och tetrahydroisokinoliner, ha också påträffats i ett växande antal kaktusar (1, 3, 11, 15). Agurell (1) har påpekat att trots vår kännedom om ett flertal alkaloidhaltiga kaktusar (6, 10, 28), har inte alla dessa arter fått sina alkaloider strukturutredda. Som exempel kan nämnas att alkaloider för första gången rapporterades från släktet *Dolichothele* 1894, men strukturella arbeten påbörjades inte förrän 1969 (19). Den ur kemisk synpunkt bäst kända kaktusen är utan tvekan *Lophophora williamsii* med mer än 40 identifierade innehållsämnen (13).

Eftersom meskalin är hallucinationsframkallande, har kaktusalkaloiderna också blivit utsatta för farmakologernas intresse vid sökandet efter tänkbara nya läkemedel. Det ovannämnda makromerinet har också rapporterats vara hallucinogent (11). Makromerin är nära besläktat med en i människokroppen vanlig förening, adrenalin (Fig. 1), men adrenalin har inte hittats i någon kaktus. Dolichothelin är snarlikt en annan substans som finns i människor, histamin, men ännu vet man ingenting om dess farmakologiska egenskaper. Vidare har dopamin, som också är en beståndsdel i våra vävnader, identifierats i *Carnegiea gigantea* (24) och fast det inte är en alkaloid har denna förening visat sig vara ett viktigt steg i bildningen av kaktusalkaloiderna (7, 16).



Stenocereus weberi.

Las Estacas, Morelos, Mexiko.

Den nära släktskapen mellan dessa ämnen, utom dolichothelein, framgår av Fig. 1. Det har föreslagits att meskalin skulle kunna bildas i människokroppen och att detta skulle orsaka de hallucinationer som schizofrena personer har, men denna teori har inte bekräftats. Men studier av hur meskalin bildas i växterna (*Lophophora williamsii* och *Trichocereus pachanoi*), säger oss en hel del om de biokemiska mekanismer som är inblandade och är också av botaniskt intresse, eftersom vi då bättre kan förstå denna aspekt av växternas ämnesomsättning (16,18).

Kanske det största framsteget på senare år i studiet av kaktusalkaloiderna, har varit införandet av en ny metodik för denna forskning (1, 2). Den nya metoden grundar sig på användningen av gaskromatografi och mass spektrometri i kombination för snabb separering och identifiering av alkaloiderna. Alkaloiderna i ett växtextrakt jämförs med kända kaktusalkaloider, och utan att isolera någon förening kan man snabbt få veta om det finns en ny typ av ämnen i kaktusen. Denna teknik gör också letandet efter bialkaloider, dvs alkaloider som endast utgör en bråkdel av alkaloidfraktionen, enklare (2). Mycket sällan innehåller en växt endast en alkaloid, oftast är det en jämvikt mellan flera föreningar.

Den taxonomiske botanisten skulle vilja att kemisten studerade alkaloiderna i varje art, eller i speciellt intressanta släkten, för att kunna använda resultaten för systematiska arbeten.

En del alkaloidforskning har faktiskt genomförts i vissa släkten, som t ex studier av *Ariocarpus-arterna* (23), och sökandet efter *Trichocereus*-alkaloiderna (1, 3). De flesta *Trichocereus*-arterna har nu



Echinocereus cinerascens. Pachuca, Hidalgo, Mexiko.

studerats i detalj, och meskalin har hittats i några av dem. Man observerade att de arter som innehöll meskalin skilde sig makromorfologiskt från de som hade enklare alkaloider. Botanister och kemister gemensamt skulle med all säkerhet kunna göra en mycket intressant studie av detta släkte. Andra släkten, där många av de studerade arterna har visat sig innehålla alkaloider, är *Coryphanta*, *Dolichothele*, *Echinocereus* och *Gymnocalycium*.

Försök har gjorts att använda rapporter om kaktusalkaloider för taxonomiskt bruk, men det är viktigt att vi inte drar våra slutsatser för snabbt och på ett för litet material.

Anderson fick, i sina studier av *Ariocarpus* och det föreslagna släktet *Roseocactus*, positiva reaktioner för hordenin i alla arterna (4). Han sammanfattade: »Detta är ett bevis för en utsträckt släktskap mellan de båda grupperna.« Men 1961 hade hordenin inte påträffats i så många kaktusarter som det har i dag. Det är en av de enklare kaktusalkaloiderna, och står nära tyramin och tyrosin (Fig. 1), vilka är vanliga byggstenar i levande material. Hordenin tycks finnas ganska utspritt i familjen *Cactaceae* och har nu rapporterats från flera släkten: *Ariocarpus*, *Cereus*, *Coryphantha*, *Lophophora* och *Opuntia*, för att bara nämna några. Det är svårt att avgöra en så vanlig förenings taxonomiska betydelse. Kanske studier av de andra *Ariocarpus* alkaloiderna (23) kan säga oss mer.



Lophophora diffusa. Vizarrón, Querétaro, Mexiko.

Todd (25) påvisade att *Lophophora diffusa* har en annan alkaloiduppsättning än *L. williamsii* som den tidigare sammanförts med, och ansåg att detta styrker uppfattningen att *L. diffusa* är en egen art.

Men samma alkaloider hittades i båda arterna, fast i olika proportioner, och man vet att alkaloidinnehållet i en växt kan variera med årstid, ålder och växtplats. Kircher, som studerade *Lophocereus schottii* (14), fann större skillnader i sammansättning mellan unga och gamla delar av en enda planta, än mellan kaktusar som växte 580 km ifrån varandra.

Som framgått av de ovan anförda exemplen, är inte alkaloiderna något enkelt svar på taxonomiska frågor, utan bara en av många aspekter på växternas liv, en aspekt som vi fortfarande förstår mycket litet av. Kircher har diskuterat detta och pekar på den biologiska variationen (14). Alkaloiderna i en speciell växt är inte nödvändigtvis representativa för alla växter av den arten. Vidare vet vi ännu inte varför växterna producerer dessa ämnen och kan således inte förbinda alkaloidinnehållet med någon biologisk funktion.

Etnobotanisten studerar hur skilda folk och kulturer använder växter och gör ibland fynd som förtjänar kemiska studier. Lewin leddes av vad han hade hört om användningen av peyote. På senare år har man funnit att den peruanska kaktusen »San Pedro«, *Trichocereus pachnoi*, som används på samma sätt som peyote, också innehåller meskalin³ (26). Det är fascinerande att denna förening finns i två så olika och geografiskt vitt skilda kaktusar, och att båda har använts för samma ändamål!

Schultes (21) och Der Marderosian (8) har avhandlat de hallucinogena kaktusarna, och Schultes föreslår många kaktusar för kemiska studier med ledning av deras användning eller folknamn (20). När alkaloiderna har blivit strukturutredda, måste farmakologiska undersökningar göras för att se om alkaloiderna har några av de egenskaper som tillskrivits kaktusen. Det finns också andra beståndsdelar som kan vara fysiologiskt aktiva, men kemister, i likhet med botanister, måtte specialisera sig. Så småningom kan en alkaloid komma att användas som ett läkemedel eller som en modell för vidare syntesarbeten.

Även om en »alkaloidjägare« kan använda bara en av dessa anfallsvinklar, så utgör förmodligen den samlade informationen från alla dessa områden den bästa grunden för att leta efter alkaloider.

För att göra verkliga framsteg måste vi studera välkända arter och släkten, och uppenbarligen måste kemisten i hög grad sätta sin lit till botanisten. Den korrekt bestämda arten måste utgöras grunden för alla kemiska studier.

Författaren tackar Statens Naturvetenskapliga Forskningsråd för ett reseanslag för studier i Mexiko.

3. Meskalin rapporterades först från *Opuntia cylindrica* (26), men detta berodde på en felbestämning av kaktusmaterialet. *O. cylindrica* innehåller inga alkaloider (1).

Artikeln har tidigare tryckts i *Cactáceas y Suculentas Mexicanas* Vol. 16, No. 3, 1971. Sedan dess har en rad nya alkaloidstudier publicerats. Några av de intressantare har medtagits bland referenserna (29-33). Fotografierna ha tagits av författaren. Också *Pachycereus grandis*, Las Estacas, Morelos, Mexiko, på forsiden.

Jan G. Bruhn
Farmaceutiska Fakulteten
Lindhagensgatan 128
S-112 51 Stockholm, Sverige.

REFERENSER

1. Agurell, S. 1969. Cactaceae Alkaloids. I. *Lloydia* 32: 206-216.
2. Agurell, S. 1969. Identification of alkaloid intermediates by gas chromatography — mass spectrometry. I. Potential mescaline precursors in *Trichocereus* species. *Lloydia* 32: 40-45.
3. Agurell, S., J. G. Bruhn, J. Lundström and U. Svensson. 1971. Cactaceae Alkaloids. X. Alkaloids of *Trichocereus* species and some other cacti. *Lloydie* 34: 183-197.
4. Anderson, E. F. 1961. Un estudio sobre el género propuesto *Roseocactus*. *Cact. Suc. Mex.* 6 (1): 3-11.
5. Below, L. E., A. Y. Leung, J. L. McLaughlin and A. G. Paul. 1968. Cactus Alkaloids. IV. Macromerine from *Coryphanha runyonii*. *J. Pharm. Sci.* 57: 515-516.
6. Brown, S. D., J. L. Massingill, Jr. and J. E. Hodgkins. 1968. Cactus Alkaloids. *Phytochemistry* 7: 2031-2036.
7. Bruhn, J. G., U. Svensson and S. Agurell. 1970. Biosynthesis of Tetrahydroisoquinoline Alkaloids in *Carnegiea gigantea* Br. & R. *Acta Chem. Scand.* 24 (10): 3775-3777.
8. Der Marderosian, A. 1966. Current status of hallucinogens in the *Cactaceae*. *Am. Journ. Pharm.* 138: 204-212.
9. Djerassi, C., H. W. Brewer, C. Clarke and L. J. Durham. 1962. Alkaloid Studies. XXXVIII. Pilocerine — a trimeric cactus alkaloid. *J. Am. Chem. Soc.* 84: 3210-3212.
10. Domínguez, X. A., P. Rojas, M. Gutiérrez, N. Armenta y G. de Lara. 1969. Estudio químico preliminar de 31 cactáceas. *Rev. Soc. Quím. Mex.* 13. (1). 8A-12A.
11. Hodgkins, J. E., S. D. Brown and J. L. Massingill. 1967. Two new alkaloids in cacti. *Tetrahedron Letters* 1967: 1321-1324.
12. Kapadia, G. J. and H. M. Fales. 1968. Peyote alkaloids. VI. Peyophorine, a tetrahydroisoquinoline cactus alkaloid containing an N-ethyl group. *J. Pharm. Sci.* 57: 2017-2018.
13. Kapadia, G. J. and M. B. E. Favez. 1970. Peyote Constituents: Chemistry, Biogenesis, and Biological Effects. *J. Pharm. Sci.* 59: 1699-1727.
14. Kircher, H. W. 1969. The distribution of sterols(alkaloids and fatty acids in senita cactus, *Lophocereus schottii*, over its range in Sonora, Mexico. *Phytochemistry* 8: 1481-1498.
15. Lundström, J. and S. Agurell. 1968. Gas chromatography of peyote alkaloids. A new peyote alkaloid. *J. Chromatog.* 36: 108-112.
16. Lundström, J. and S. Agurell. 1969. A complete biosynthetic sequence from tyrosine to mescaline in two cactus species. *Tetrahedron Letters* 1969: 3371-3374.

17. Raffauf, R. F. 1962. A Simple field test for alkaloid-containing plants. *Econ. Bot.* 16: 171-172.
18. Rosenberg, H., K. L. Khanna, M. Takido and A. G. Paul. 1969. The biosynthesis of mescaline in *Lophophora williamsii*. *Lloydia* 32: 334-338.
19. Rosenberg, H. and A. G. Paul. 1969. Dolichotheleine, a novel imidazole alkaloid from *Dolichotele sphaerica*. *Tetrahedron Letters* 1969: 1039-1042.
20. Schultes, R. E. 1937. Peyote (*Lophophora williamsii*) and plants confused with it. *Bot. Mus. Leaflet*. Harvard Univ. 5: 61-68.
21. Schultes, R. E. 1970. The Botanical and Chemical Distribution of Hallucinogens. *Annual Rev. of Plant Physiol.* 21: 571-598.
22. Sodi Pallares, E. 1960. Alcaloides de las Cactáceas. *Cact. Suc. Mex.* 5 (2): 35-43.
23. Speir, W. W., V. Mihranian and J. L. McLaughlin. 1970. Cactus Alkaloids. VII. Isolation of Hordenine and N-methyl-3,4-dimethoxy- β -phenethylamine from *Ariocarpus trigonus*. *Lloydia* 33: 15-18.
24. Steelink, C., M. Yeung and R. L. Caldwell. 1967. Phenolic constituents of healthy and wound tissues in the giant cactus (*Carnegiea gigantea*). *Phytochemistry* 6: 1435-1440.
25. Todd, J. S. 1969. Thin-layer chromatography analysis of Mexican populations of *Lophophora (Cactaceae)*. *Lloydia* 32: 395-398.
26. Turner, W. J. and J. J. Heyman. 1960. The presence of mescaline in *Opuntia cylindrica*. *J. Org. Chem.* 25: 2250-2251.
27. Vries, J. X. de, P. Moyna, V. Díaz, S. Agurell y J. G. Bruhn. 1971. Alcaloides de Cactus del Uruguay. *Rev. Latinoamer. Quím.* 2 (1): 21-23.
28. Willaman, J. J. and B. G. Schubert. 1961. Alkaloidbearing plants and their contained alkaloids. U. S. Dept. Agric, Tech. Bull. No. 1234, U.S. Govt. Printing Office, Washington, D.C.
29. Lundström, J. 1971. Biosynthetic studies on mescaline and related cactus alkaloids. *Acta Pharm. Suecica* 8: 275-302.
30. McFarlane, I. J. and M. Slaytor. 1972. Alkaloid biosynthesis in *Echinocereus merkeri*. *Phytochemistry* 11: 235-238.
31. Horan, H. and D. G. O'Donovan. 1971. Biosynthesis of Dolicotheline. *J. Chem. Soc. (C)*. 1971: 2083-2085.
32. Neal, J. M., P. T. Sato, C. L. Johnson and J. L. McLaughlin. 1971. Cactus Alkaloids X: Isolation of Hordenine and N-Methyltyramine from *Ariocarpus kotschoubeyanus*. *J. Pharm. Sci.* 60: 477-478.
33. Cortés, M., J. A. Garbarino and B. K. Cassels. 1972. Isolation of Candicine from *Trichocereus chilensis*. *Phytochemistry* 11: 849-850.