

## AISLAMIENTO DE LA PILOCEREINA Y DE LA ANHALONIDINA DE CUATRO ESPECIES DE CACTUS \*

*Carl Djerassi, C. R. Smith, \*\* S. P. Marfey, \*\*\* R. N. MacDonald, A. J. Lemin, S. K. Figdor y H. Estrada.*

Contribución conjunta del Departamento de Química de la Universidad de Wayne, Detroit, Michigan y el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

El *Pachycereus marginatus* (1), popularmente conocido como "órgano", es uno de los cactus más comunes de la Meseta Central de México (2), donde es muy usado para hacer cercas. Este cactus nos interesa especialmente porque se ha reportado (3) que contiene tres alcaloides, llamados cereína, pachycereína y ochoterenina. La literatura original (3) indica que aunque la presencia de los alcaloides había sido demostrada por las reacciones de color y de precipitación, no está justificado introducir tres nuevos nombres en la literatura de los alcaloides teniendo como base el aislamiento de tres fracciones amorfas, obtenidas por precipitación parcial y no caracterizadas por análisis o constantes físicas. La reinvestigación de este cactus usando técnicas de cromatografía y distribución en contra corriente, dió como resultado el aislamiento de la pilocereína, un nuevo alcaloide obtenido recientemente en estos laboratorios del *Lophocereus schottii* (4). La presencia de otros alcaloides está indicada,

\* Traducido del Journal of the American Chemical Society, 76, 3215 (1954) con permiso de los editores.

\*\* Con una beca predoctoral Eli Lilly, 1952-1954.

\*\*\* Con una beca predoctoral del Instituto Warner, 1952-1953.

pero a pesar de considerables esfuerzos, nos ha sido imposible efectuar una separación o purificación satisfactoria. Está claro, sin embargo, que los nombres cereina, pachycereina y ochotereina deben de ser eliminados de la literatura.

El aislamiento, reportado anteriormente (4), de la pilocereina del cactus *Lophocereus schottii*, es de importancia considerable, puesto que este alcaloide ( $C_{30}H_{42}N_2O_4$ ) es claramente diferente del alcaloide común de los cactus (trece átomos de carbón o menos) (5).

Hemos investigado las dos especies de *Lophocereus* restantes: *L. australis* \* y *L. gatesii* (6), y en ambos casos nos fué posible aislar la pilocereina. Esto eleva a cuatro el número de especies de cactus en las que se ha demostrado la presencia de este nuevo alcaloide.

Nuestras experiencias anteriores con cactus del género *Lemaireocereus* [*L. thurberi* (7a), *L. longispinus* (7b), *L. dumortieri* (7c) y *L. stellatus* (7d)], han demostrado que son ricos en nuevas saponinas triterpenoideas, pero desprovistos de alcaloides. Ahora ha sido posible investigar una especie más, el *L. weberi* (nombre popular "candelabro"), un impresionante cactus de aspecto de árbol, que alcanza hasta diez metros de altura y crece en los Estados de Oaxaca y Puebla, México. No nos fué posible aislar ningún glucósido triterpenoide de ese cactus, pero encontramos un alcaloide que resultó ser la conocida anhalonidina (1metil-6,7-dimetoxi-8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina) (5). Hay que hacer notar que este alcaloide solamente se había encontrado antes en el *Anhalonium* (*Lophophora*) *lewinii* (botón de mezcal), un cactus que pertenece a la subfamilia *Echinocactaceae*. El *Lemaireocereus weberi* es por lo tanto uno de los pocos cactus gigantes de la subtribu *cereanae* y que contiene uno de los alcaloides de cactus de poco peso molecular "clásicos" (5). Queda por probar si nuestra observación, que reconocemos limitada, acerca del hecho de que los glucósidos triterpenoides y los

\* Algunos autores (ref. 1,2) ponen en duda que estos cactus sean especies nuevas y los consideran tan sólo una variante local del *L. schottii*.

alcaloides no se encuentran en el mismo cactus, tiene importancia o no.

Estamos agradecidos a la American Heart Association Inc. por la ayuda económica que permitió a uno de nosotros (S.K.F.), participar en esta investigación y que cubrió el costo de la recolección de las plantas.

#### PARTE EXPERIMENTAL \*

##### *Aislamiento de Pilocereina del Pachycereus marginatus.*

Se cortaron las ramas de la planta (8 kg.) \*\* en pedazos pequeños, se secaron en una estufa a 70-100°, y se pulverizaron y extrajeron con etanol al 95%. Removiendo el alcohol en un baño de vapor bajo presión reducida, se obtuvieron 283 g. de un residuo viscoso. Este residuo fué repartido entre éter y ácido clorhídrico al 10%. La capa ácida fué hecha básica con hidróxido de amonio concentrado y extraída con éter. El éter a su vez fué extraído con ácido clorhídrico al 10% y se repitió la secuencia dos veces. La solución de éter del alcaloide crudo fué extraída con hidróxido de potasio al 7% para eliminar el material fenólico, lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y evaporada hasta sequedad, produciendo 55.6 g. de bases crudas (A).

Una parte de las bases crudas (10 g.), fué cromatografiada en 200 g. de alúmina neutra [actividad I a II (8)]. Fracciones sucesivas de 100 g. del eluato fueron combinadas de acuerdo con su espectro en el infra rojo. Las series 18-87 mostraron un máximo agudo cerca de 2.95  $\mu$ , correspondiente al máximo de 2.97  $\mu$  en el espectro de la pilocereina (4). Las fracciones posteriores (88-174) que mostraron máximos a 2.80 y 2.95  $\mu$  fueron examinadas con el método de distribución a contra corriente, pero no se aislaron fracciones cristalinas homogéneas. Las fracciones cromatográficas fueron obtenidas como sigue:

\* Los puntos de fusión no están corregidos.

\*\* Recolectados por el Dr. Alberto Sandoval, de la Universidad Nacional Autónoma de México, cerca de la Barranca de los Venados, en el Estado de Hidalgo, México.

Fracción		Eluyente	Fracciones	Peso
1-17	9:1	Eter de petróleo-benceno	1-17	huellas
18-60	7:3	.. .. .	18-33	2.00 g.
			34-45	0.40 ..
			46-57	0.23 ..
60-77	1:1	.. .. .	58-74	0.61 ..
78-86	3:7	.. .. .	75-87	0.43 ..
87-109		Benceno	88-106	0.72 ..
110-116	9:1	Benceno-éter	107-123	0.79 ..
117-123	7:3	.. .. .		
124-137	1:1	.. .. .	124-140	0.91 ..
138-142		Eter		
143-146	9:1	Eter-acetona	141-153	0.75 ..
147-150	7:3	.. .. .		
151-155	1:1	.. .. .	154-160	0.66 ..
156-160		Acetona		
161-172	9:1	Acetona-metanol	161-168	0.79 ..
173-174	7:3	.. .. .	169-174	0.07 ..

Las fracciones 18-87 produjeron un total de 1.11 g. de pilocereina con p.f. 173.5-174.5°. La identidad fué establecida por el punto de fusión mixto y comparación de los espectros en el infra rojo y ultravioleta con muestras auténticas (4). El residuo restante después de la separación de la pilocereina, fué acetilado agitándolo durante 18 horas con 69 cc. de anhídrido acético y 1.1 g. de ácido *p*-toluensulfónico. Un intento de cristalizar de hexano, produjo 0.1 g. de un acetato amorfo cuyo espectro en el infra rojo difirió del de el acetato de pilocereina e indicó la presencia de acetatos fenólico (5.68  $\mu$ ) y alcohólico (5.82  $\mu$ ) junto con una banda ancha a 6.1  $\mu$ , que indica una amida. Por lo tanto esta sustancia parece ser un triacetato, en cuyo caso el compuesto original sería  $C_{24}H_{36}N_2O_3$  con un grupo NH libre, así como funciones alcohólica y fenólica.

Anál. Calc. para  $C_{30}H_{42}N_2O_6$ : C, 68.41; H, 8.04; N, 5.32

p.eq. 527.

Encontrado: C, 68.73; H, 8.17; N, 5.27;

p.eq. 500.

Se efectuó una distribución en contra corriente de diez pasos con 2 g. de la base cruda A. Se usó cloroformo y un buffer de fosfato de sodio-ácido cítrico a pH 4.2, 50 cc. por capa, con lo cual se obtuvo la siguiente distribución:

Embudo Núm.	Peso g.
1	0.23
2	0.23
3	0.17
4	0.19
5	0.26
6	0.33
7	0.35
8	0.28
9	0.10
10	0.13

Las fracciones 5, 6 y 7 produjeron pilocereina, pero no se pudo obtener ninguna otra fracción cristalina.

*Pilocereina del Lophocereus australis y L. gatessi.*

*L. australis.* \* El método de obtención fué esencialmente el mismo que el descrito anteriormente para *P. marginatus*. Después de remover las espinas y el corazón leñoso, se obtuvieron 399 g. de material seco de 4.9 kg. de cactus. Una extracción en Soxhlet con etanol al 95%, produjo 52.5 g. de residuo, de los cuales 9 g. básicos produjeron 5 g. de alcaloides crudos no fenólicos. Estos fueron cromatografiados en 150 g. de alúmina neutra [actividad II-III (8)] y de los eluatos benceno-éter 7:3 se aislaron 2.0g. de pilocereina. Una cristalización de acetato de etilo produjo 1.1 g. de pilocereina pura, cuya identidad fué confirmada por

\* Obtenida por cortesía del Sr. Howard E. Gates, Corona, California.

el punto de fusión mixto y comparación en el espectro en el infra rojo.

*L. gatessi* (ver nota pág. ). De los cactus frescos (3.3 kg.), se obtuvieron 300 g. de material seco en polvo, que al ser extraídos, produjeron 39.6 g. de residuo. Este fué separado y repartido, según se ha descrito anteriormente, en 3 g. de base fenólica y 5.4 de base no fenólica. La base no fenólica fué cromatografiada en 150 g. de alúmina y produjo 1.5 g. de piloce-reina identificada en la misma forma que la anterior.

*Aislamiento de la anhalonidina del Lemaireocereus weberi* (ver nota pág. ). Con el procedimiento usual, 9.27 kg. de cactus produjeron 48 g. de residuo alcohólico, que fué extraído con éter hasta que no se extrajo más color. El extracto de éter (menos de 2 g.) no contuvo alcaloides (reactivo de Mayer) y cuando esta fracción fué procesada en la manera usual para los triterpenos, se obtuvieron solamente huellas de material aceitoso. La fracción de color café oscuro insoluble en éter (46 g.), fué refluja durante 3 hs. con 1 litro de metanol y 200 cc. de ácido clorhídrico concentrado. Después de enfriar y diluir con agua, se extrajo con éter, pero la evaporación dejó solamente huellas de material aceitoso. La solución acuosa ácida se neutralizó con hidróxido de amonio y extrajo con éter; la evaporación produjo 1.73 g. de alcaloides crudos, que fueron cromatografiados en 100 g. de alúmina activada. La elución con cloroformo-metanol (99:1), produjo un sólido (0.65 g.) que cristalizó en forma de agujas (p.f. 156-158°) de acetona-hexano. La muestra analítica, después de recrystalizar de acetona, mostró p.f. 161-161.5°; reportado (9) para la anhalonidina, p.f. 160-161°.

*Anal.* Calc. para  $C_{12}H_{17}NO_3$ ; C, 64.55; H, 7.68; N, 6.27;  
( $OCH_3$ )<sub>2</sub>, 27.6; eq.de neutralización  
223.

Encontrado: C, 64.43; H, 7.80; N, 6.50;  $OCH_3$ ,  
26.9; eq.de neutralización 215.

El picrato, preparado agregando una solución saturada de ácido pícrico a una solución de la base, dió agujas con p.f. 200.5-

201.5° después de recristalizar de etanol; reportado (9), p.f. 201-208°.

Anál. Calc. para  $C_{18}H_{20}N_4O_{10}$ : C, 47.79; H, 4.46.

Encontrado: C, 48.03; H, 4.54.

## RESUMEN

En conexión con nuestros trabajos sobre alcaloides y triterpenos de cactus, hemos investigado cuatro cactus gigantes de la subfamilia *Cercaneae* (1) se comunican brevemente nuestros resultados.

## SUMMARY

In connection with our work on cactus alkaloids and triterpenes, we have investigated four giant cacti of the subtribe *Cercaneae* and we should like to report briefly our results.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) N. L. BRITTON y J. N. ROSE, "The Cactaceae", Vol. II, Carnegie Institution of Washington, Washington, D. C. 1920.
- (2) H. BRAVO. "Las cactáceas de México", México, D. F., 1937, p. 235.
- (3) J. ROCA, *Anal. Inst. Biol. Méx.*, 1, 204 (1930); *ibid.*, 2, 133 (1931); 3, 19 (1932).
- (4) C. DJERASSI, N. FRICK y L. E. GELLER, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 3632 (1953).
- (5) L. RETI en L. ZECHMEISTER, "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products", Vol. VI, Springer, Viena, 1950, pp. 242-289.
- (6) M. E. JONES, *Cactus and Succulent J.*, 5, 546 (1934).
- (7a) C. DJERASSI, L. E. GELLER y A. J. LEMIN, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 2254 (1953).

- (7b) C. DJERASSI, R. N. McDONALD y A. J. LEMIN, *ibid.*, 75, 5940 (1953).
- (7c) C. DJERASSI, E. FARKAS, A. J. LEMIN, J. C. COLLINS y F. WALLS, *ibid.*, 76, 2969 (1954).
- (7d) L. H. LIU, observaciones inéditas.
- (8) H. BROCKMANN y H. SCHODDER, *Ber.*, 74, 73 (1941).
- (9) E. SPAETH, *Monatsh.*, 43, 477 (1922).

Repositorio Instituto de Química UNAM

Bol. inst. quím. univ. n. autón. Méx. VI, pág. 31-38 (1954).

AISLAMIENTO DE LA PILOCEREINA Y DE LA ANHALO-  
NIDINA DE CUATRO ESPECIES DE CACTUS

*Carl Djerassi, C. R. Smith, S. P. Marfey, R. N. MacDonald,  
A. J. Lemin, S. K. Figdor y H. Estrada.*

RESUMEN

En conexión con nuestros trabajos sobre alcaloides y triterpenos de cactus, hemos investigado cuatro cactus gigantes de la subfamilia *Cereaneae* (1) se comunican brevemente nuestros resultados.

Traducido del Journal of American Chemical Society 76, 3215 (1954), con permiso de los editores.

Bol. inst. quím. univ. n. autón. Méx. VI, pág. 31-38 (1954).

## ISOLATION OF PILOCEREINE AND ANHALONIDINE FROM FOUR CACTUS SPECIES

*Carl Djerassi, C. R. Smith, S. P. Marfey, R. N. McDonald, A. J.  
Lemin, S. K. Figdor and H. Estrada.*

### SUMMARY

In connection with our work on cactus alkaloids and triterpenes, we have investigated four giant cacti of the subtribe Cereanae and we should like to report briefly our results.

Translated into Spanish from The Journal of the American Chemical Society 76, 3215 (1954), with permission from the Editors.