

LA COMPOSICION TRITERPENICA DEL GENERO MYRTILLOCACTUS*, **

C. Djerassi, S. Burstein, H. Estrada, A. J. Lemin,*** A. F. Lippman,**** A. Manjarrez y H. G. Monsimer.

Contribución conjunta del Departamento de Química de la Universidad de Wayne y del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

El objeto principal de las investigaciones químicas que hemos efectuado sobre los cactus gigantes, ha sido el aislamiento de nuevos alcaloides y triterpenos y la comprobación de sus estructuras.***** Nos pareció útil estudiar, hasta donde fuera posible, todas las especies de un género dado, de los que contienen triterpenos o alcaloides, puesto que los resultados podrían ser de interés biogenético o taxonómico. Examinando los géneros *Lemaireocereus* (1), *Machaerocereus* (2) y *Lophocereus* (3) hemos llegado ya a algunas conclusiones útiles y ahora deseamos reportar una investigación detallada del género *Myrtillocactus*.

Britton y Rose (4) le han asignado a este género nativo de México y Guatemala cuatro especies, *M. geometrizans*, *M. cochal*, *M. schenckii* y *M. eichlansii*. El *Myrtillocactus grandiareolatus* es con-

* Traducido del *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 3525 (1957), con permiso de los editores.

** Efectuado con subsidios de la Fundación Rockefeller y del Departamento de Subsidios de Investigación de los National Institutes of Health, U. S. Public Service (subsidio N° RG-3863). Agradecemos a la Dra. H. Bravo del Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México su cooperación en la identificación botánica de los cactus.

*** Investigador postdoctorado en la Universidad Nacional Autónoma de México, 1954-1955.

**** Investigador postdoctorado en la Universidad de Wayne, 1953-1955.

***** Para un resumen, véase "Cactus triterpenes", de C. Djerassi en "Festschrift Arthur Stoll", Birkhäuser, Basel, 1957, pp. 330-352.

siderado usualmente como sinónimo (5) del *M. geometrizers*, pero nuestros resultados indican que hay una clara diferencia entre ellos. Con la cooperación de Mr. Howard E. Gates (Corona, California), Don Mariano Pacheco (Guatemala, C. A.) y del Dr. Alberto Sandoval (Instituto de Química, México, D. F.), hemos logrado obtener ejemplares de las cinco especies, las que hemos investigado en la forma usual, buscando alcaloides y glucósidos triterpénicos. Todas estas plantas son ricas en glucósidos, pero no contienen alcaloides, lo cual está de acuerdo con los resultados obtenidos anteriormente con otras cactáceas (ver nota pág. 73), así como con otras familias (6), según los cuales, es usual que los glucósidos y los alcaloides no se encuentren en la misma planta. En tres casos, se saponificó* la fracción neutra no glucosídica y se encontró que contiene pequeñas cantidades de triterpenos en forma esterificada.

El *Myrtillocactus cochal* (Baja California, México) resultó particularmente rico en triterpenos. La hidrólisis ácida de los glucósidos produjo una fracción neutra y una ácida. La primera consiste esencialmente de un triterpeno que pudo ser purificado por cristalización directa y resultó ser un nuevo tetraol triterpénico ($C_{80}H_{50}O_4$). Con la excepción del *M. schenckii*, este tetraol ha resultado el principal triterpeno de todas las especies *Myrtillocactus* y solamente se ha encontrado después en una especie de otro género, el *Lemaireocereus chichipe*. Hemos llamado chichipegenina a esta sustancia y hemos emprendido la elucidación (7) de su estructura conjuntamente con el Dr. Alberto Sandoval y sus colaboradores. La porción ácida consiste principalmente en un ácido, el ácido cochálico, cuya estructura (Ia) se ha establecido recientemente (8). Por metilación y cromatografía de las aguas madres se obtuvo, además del cochálico de metilo, el éster metílico de un triterpénico trihidroxil ácido nuevo, que hemos llamado ácido mirtilogénico y cuya estructura (9) ha resultado ser IIa. La saponificación de los constituyentes no glucosídicos neutros de este cacto, de una consistencia aceitosa, produjeron una pequeña cantidad de longispinogenina (IIIa) (10). La presencia si-

* La observación de que los triterpenos de cactus pueden estar presentes a veces también en forma esterificada fue hecha por el Dr. Alberto Sandoval trabajando en el *Lemaireocereus chichipe*.

multánea del ácido cochálico (Ia) y de la longispinogenina (IIIa), dos triterpenos cuya única diferencia es el estado de oxidación en C-28, sugiere que el ácido mirtilogénico (IIa) y el nuevo tetraol chichipegenina pueden tener la misma relación entre sí. Sin embargo, esta posibilidad quedó eliminada cuando se encontró que el producto (IVa) de la reducción con hidruro de litio y aluminio del ácido mirtilogénico (II) es diferente de la chichipegenina.

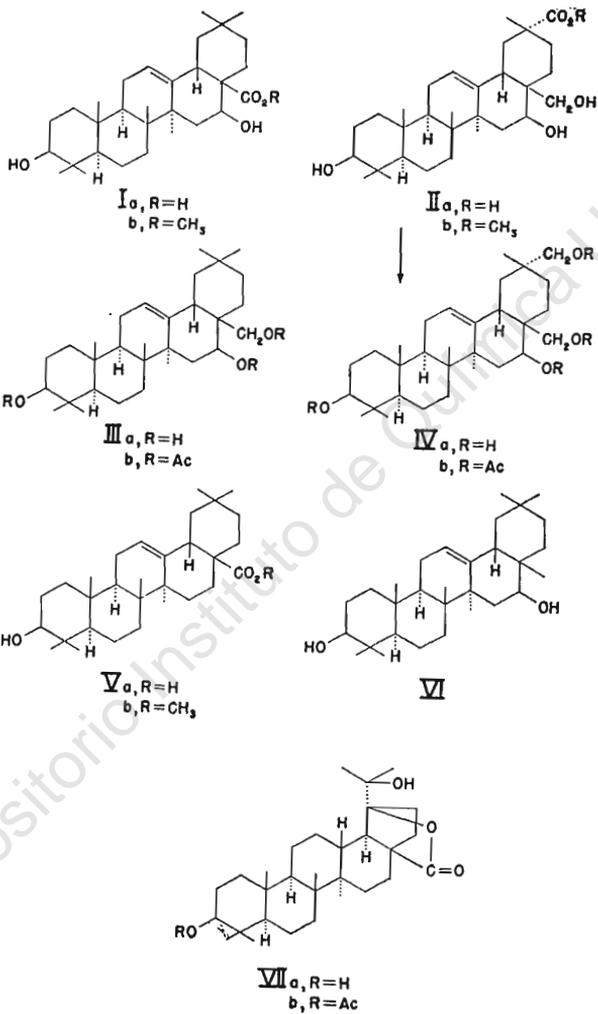
El *Myrtillocactus geometrizans* (colectado en el centro de México) mostró cualitativamente la misma composición triterpénica que el *M. cochal*, confirmando en esta forma la estrecha relación botánica que hay entre las dos plantas. La principal característica, común entre estos tres triterpenos de estructura conocida ácido cochálico (Ia), ácido mirtilogénico (IIa) y longispinogenina (IIIa)— es el hecho de estar oxigenados en las posiciones 3, 16 y 28. Actualmente estamos haciendo (7) experimentos de degradación para determinar si también esto se aplica a la chichipegenina, que es el constituyente principal.

El *Myrtillocactus eichlamii* es la única especie de este género que se encuentra en Guatemala y también contiene chichipegenina, ácido cochálico (Ia), ácido mirtilogénico (IIa) y la longispinogenina (IIIa), estando presente esta última en la porción no glucosídica. Se encontró además, ácido oleanólico (Va) (de la fracción glucosídica) y maniladiol (VI) (en forma esterificada). El aislamiento de esta última sustancia es interesante puesto que hasta ahora se ha encontrado solamente en la resina *Manila clemi* (11) y en el cacto *Escontria chiotilla* (1), y está en buen acuerdo con el esquema de los triterpenos de cactos, según el cual, la oxidación se observa solamente en los anillos D y E además de C-3.

En las dos especies mexicanas restantes, el *M. grandiaereolatus* y el *M. schenckii*, se encontraron solamente dos triterpenos.* El principal constituyente del primero es la chichipegenina mencionada anteriormente, acompañada de una pequeña cantidad de ácido oleanólico (Va), mientras que el segundo contiene ácido oleanólico (Va) y estelatogenina (VIIa) (12).

La conclusión a que se llegó en estas investigaciones, es que la

* En este caso no se investigó la fracción no glucosídica neutra.



chichipegenina es el triterpeno más característico de este género, puesto que ha sido aislado en grandes cantidades de cuatro especies. Siguen en importancia a la chichipegenina, los ácidos cochálico y mirtilógeno. La única especie que no contiene chichipegenina, el *M. schenckii*, produjo triterpenos que son característicos del género *Lemaireocereus*, mientras que la única especie fuera del género *Myrtillocactus* en que se ha encontrado chichipegenina es el *Lemaireocereus chichipe* (7). Nos parece que una nueva investigación botánica de estas dos especies sería muy útil y en vista de las considerables dificultades taxonómicas para clasificar las cactáceas, el criterio químico como por ejemplo el contenido de triterpenos, puede utilizarse ventajosamente.

Britton y Rose, han señalado que botánicamente el género *Myrtillocactus*, no está relacionado estrechamente con otros géneros y ha sido colocado cerca del *Lophocereus* solamente porque las plantas de ambos géneros tienen varias flores en cada aureola. Químicamente estos dos géneros son completamente diferentes, puesto que todas las especies de *Lophocereus* son ricas en alcaloides pero no contienen glucósidos triterpénicos, lo cual contrasta notablemente con las especies de *Myrtillocactus* descritas anteriormente.

PARTE EXPERIMENTAL*

Aislamiento de triterpenos del M. cochal.

De 21 Kg. de cacto fresco (proporcionado por Howard E. Gates, Corona, California) se obtuvieron 1.6 Kg. de planta seca y molida que fueron extraídas continuamente durante cuatro días con etanol en un extractor Soxhlet. Al eliminar el disolvente, se obtuvieron 475 g. de extracto, el cual se lavó perfectamente con éter para eliminar el material no glucosídico y después se hidrolizó calentando durante 4 h. bajo reflujo con 450 cc. de ácido clorhídrico con-

* Los puntos de fusión no están corregidos. A menos que se diga lo contrario, las rotaciones fueron medidas en solución de cloroformo. Estamos agradecidos a la Sra. Dolores Phillips por los espectros en el infrarrojo y al Dr. A. Bernhardt (Mülheim, Alemania) por los microanálisis.

centrado y 800 cc. de etanol. Después de reducir el volumen a la mitad, se agregó agua en abundancia, se recolectó y secó el precipitado. Extrayendo continuamente este sólido con éter en un aparato Soxhlet (4 días) y enfriando la solución etérea, se obtuvieron 25.5 g. de chichipegénina cruda, p. f. 278-285°, que después de dos recristalizaciones de metanol, se elevó a 320-325°. Se lavó perfectamente el filtrado etéreo con solución de hidróxido de potasio al 5% (véase posteriormente el aislamiento de los ácidos), quedando 34 g. de un semi-sólido neutro. Extrayendo esta fracción con benceno se obtuvieron 14 g. de residuo insoluble que después de recristalizar de metanol-acetona produjo 12 g. adicionales de chichipegénina, elevando el rendimiento total a 39.5 g. (2.47% tomando como base la planta seca). La muestra analítica fue obtenida de metanol-acetona y mostró p. f. 322-325°; $[\alpha]_D^{25} +60^\circ$ (metanol).

Anal. Calc. para $C_{30}H_{50}O_4$: C, 75.90; H, 10.62
Encontrado: C, 75.56; H, 10.93.

La acetilación de una muestra con anhídrido acético-piridina a temperatura ambiente durante la noche, seguida de recristalización de metanol-cloroformo, produjo *tetraacetato de chichipegénina*, p. f. 278-280°, $[\alpha]_D^{25} +30^\circ$.

Anal. Calc. para $C_{38}H_{58}O_8$: C, 70.90; H, 9.09
Encontrado: C, 70.78; H, 9.17.

Los lavados alcalinos anteriores se combinaron y acidularon. Extrayendo con éter se obtuvieron cerca de 40 g. de residuo ácido, que al recristalizar de acetona produjo 15 g. de *ácido cochálico* (Ia), p. f. 300-302° (8). Se evaporó el filtrado, se metiló durante la noche en exceso con diazometano en metanol y se cromatografió después en 800 g. de alúmina desactivada con 10 cc. de ácido acético al 10%. Eluyendo con benceno-éter (8:2) se obtuvieron 5.0 g. de cochalato de metilo crudo (Ib) (p. f. 175-180°) (8) elevando el rendimiento total de este triterpeno a 1.25%.

Al eluir la columna con éter, se obtuvieron 3.1 g. (0.19%) de *mirtilogénato de metilo* (Iib), p. f. 232-236°. La recristalización de

acetona-hexano produjo la muestra analítica, p. f. 248-250°; $[\alpha]_D^{25}$ +87°.

Anal. Calc. para $C_{31}H_{50}O_5$: C, 74.06; H, 10.03
Encontrado: C, 74.24; H, 9.98.

Por acetilación con anhídrido acético-piridina y recrystalizando de metanol, se obtuvo el triacetato correspondiente, con p. f. 147-149°; $[\alpha]_D^{25}$ +76°.

Anal. Calc. para $C_{37}H_{56}O_8$: C, 70.67; H, 8.98
Encontrado: C, 70.56; H, 9.11.

Los lavados etéreos del extracto etanólico original del cactus se evaporaron y el aceite (25 g.), de un color verde oscuro, se calentó a reflujo durante la noche con 25 g. de hidróxido de potasio y 250 cc. de metanol. Concentrando, diluyendo con agua y extrayendo con éter, se obtuvieron 6.5 g. de un semi-sólido que se cromatografio en 80 g. de alúmina desactivada con ácido acético. Se combinaron todos los eluatos cristalinos y se recrystalizaron de acetona obteniéndose 2.5 g. (0.157%) de *longispinogenina* (IIIa), p. f. 241-245°. El mejor método de purificarla fue por medio de su *triacetato* (p. f. 219-222°; $[\alpha]_D^{25}$ +69°) que resultó idéntico a una muestra auténtica (10) como se demostró por el p. f. de la mezcla y comparación de espectros en el infrarrojo.

*Aislamiento de triterpenos del M. geometrizzans.**

Se llevó a cabo el aislamiento exactamente en la forma descrita anteriormente y la única diferencia con los resultados observados en el *M. cochal*, fue cuantitativa: *chichipegenina* (0.62%), *cochalato de metilo* (Ib) (0.25%), *mirtilogenato de metilo* (IIb) (0.14%) y *longispinogenina* (IIIa) (0.0025%).

* Recolectado en el kilómetro 205 de la carretera México-Laredo, cerca de Zimapán.

Aislamiento de triterpenos del M. cichlamii.

La planta fue recolectada por Don Mariano Pacheco cerca de la ciudad de Guatemala y secada al sol antes de ser remitida a Detroit. De 1720 g. de cactus seco y molido se obtuvieron 430 g. de extracto etanólico, los cuales después de ser lavados perfectamente con éter, produjeron 319 g. de glucósido sólido de color café y 77 g. de material neutro no glucosídico.

La fisión ácida de los glucósidos produjo 0.90% de chichipegenina, mientras que la cromatografía de la fracción ácida metilada, produjo 0.16% de *oleanolato de metilo (Vb)* (p. f. 199°; $[\alpha]_D +72^\circ$), 0.037% de *cochalato de metilo (Ib)* y 0.028% de *mirtilogenato de metilo (IIb)*.

La saponificación de la fracción no glucosídica y la cromatografía de la fracción neutra produjo algo de β -sitosterol (p. f. 138-140°; $[\alpha]_D -37^\circ$; *acetato*, p. f. 125-128°, $[\alpha]_D -44^\circ$), 0.14% de *maniladiol (VI)* (p. f. 215-217°; $[\alpha]_D +67^\circ$, identificado por comparación directa con una muestra preparada de gomosogenina) (10) y 0.83% de longispinogenina (IIIa).

Aislamiento de triterpenos del M. grandiareolatus.

Este cacto se recolectó cerca de Zapotitlán en el camino de Tehuacán a Huajuápan de León y de su fracción glucosídica se obtuvieron casi 1% de *chichipegenina* y 0.2% de *oleanolato de metilo (Vb)*.

Aislamiento de triterpenos del M. schenckii.

Una muestra seca de cacto (1.54 Kg.) recolectada cerca de Díaz Ordaz, Oaxaca, produjo solamente 55 g. de material glucosídico después de ser extraída con alcohol y lavada con éter. La hidrólisis ácida y la cromatografía de la fracción neutra produjeron 0.052% de *estelalogenina (VIIa)* (12) (p. f. 311-314°; $[\alpha]_D +40^\circ$; *acetato VIIb*, p. f. 323-326°; $[\alpha]_D +49^\circ$), identificada por comparación de los espectros en el infrarrojo con una muestra auténtica (2). La metilación de los ácidos seguida de cromatografía produjo 0.136% de *oleanolato de metilo (Vb)* (p. f. 197-199°).

Reducción con hidruro de litio y aluminio del triacetil mirtilogenato de metilo. Se calentaron a reflujo durante 12 h., 196 g. de triacetato mirtilogenato de metilo (IIb) con 1 g. de hidruro de litio y aluminio en 100 cc. de éter y después se procesó en la forma descrita anteriormente (13) para la lactona del ácido oleanólico. El Δ^{12} -oleanen-3 β ,16 β ,28,29-tetraol crudo (IVa) (155 mg., p. f. 275-280°) se recristalizó de metanol, produciendo la muestra analítica, p. f. 280-283°; $[\alpha]_D^{25} +101^\circ$ (metanol), sin absorción en el infrarrojo en la región carbonílica.

Anal. Calc. para $C_{30}H_{50}O_4$: C, 75.90; H, 10.62
Encontrado: C, 76.00; H, 10.52.

Acetilando con anhídrido acético-piridina y purificando por cromatografía en alúmina (elución con benceno) seguida de recristalización de metanol, se obtuvo tetraacetato de Δ^{12} -oleanen-3 β ,16 β ,28,29-tetraol (IVb), p. f. 182-183°; $[\alpha]_D^{25} +71^\circ$.

Anal. Calc. para $C_{38}H_{58}O_8$: C, 70.99; H, 9.09
Encontrado: C, 71.23; H, 9.47.

La diferencia de constantes físicas excluye la identidad con la chichipegénina y con su acetato y los espectros en el infrarrojo también fueron diferentes.

R E S U M E N

Se han examinado todas las especies conocidas del género *Myrtillocactus*. Aunque no se encontraron alcaloides, se aislaron siete triterpenos, de los cuales solamente dos se han encontrado fuera de la familia de los cactus. El ácido cochálico, la chichipegénina y el ácido mirtilogénico parecen ser especialmente característicos de este género y se llama la atención sobre las posibles consecuencias taxonómicas de estos resultados.

BIBLIOGRAFIA

1. C. Djerassi, A. Bowers, S. Burstein, H. Estrada, J. Grossman, J. Herrán, A. J. Lemín, A. Manjarres y S. C. Pakrashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2312 (1956), cf. este Boletín VIII, 30 (1956).

2. C. Djerassi, L. H. Liu, E. Farkas, A. E. Lippman, A. J. Lemín, L. E. Geller, R. N. McDonald y B. J. Taylor, *ibid*, 77, 1200 (1955).
3. C. Djerassi, S. K. Figdor, J. M. Bobbitt y F. X. Markely, *ibid*, 79, 2203 (1957).
4. N. L. Britton y J. N. Rose "The cactaceae", Carnegie Institution of Washington, Washington, D. C., 1920, Vol. V, pp. 178-181.
5. H. Bravo, "Las cactáceas de México", Imprenta Universitaria, México, D. F., 1937, pp. 308-314.
6. cf. M. E. Wall, C. R. Eddy, J. J. Willaman, D. S. Correll, B. G. Schubert y H. S. Gentry, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 43, 503 (1954).
7. A. Sandoval L., A. Manjarres, A. J. Lemín, G. H. Thomas y C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 4468 (1957); cf. este Boletín, IX, (1957).
8. C. Djerassi, G. H. Thomas y H. G. Monsimer, *ibid*, 77, 3579 (1955).
9. C. Djerassi y H. G. Monsimer, *ibid*, 79, 2901 (1957).
10. C. Djerassi, R. N. McDonald y A. J. Lemín, *ibid*, 75, 5940 (1953); C. Djerassi, L. E. Geller y A. J. Lemín, *ibid*, 76, 4089 (1954).
11. R. Morice y J. C. E. Simpson, *J. Chem. Soc.*, 795 (1940).
12. C. Djerassi, E. Farkas, L. H. Liu y G. H. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 5330 (1955).
13. C. Djerassi, E. Farkas, A. J. Lemín, J. C. Collins y F. Walls, *ibid*, 76, 2969 (1954); cf. este Boletín VI, 13 (1954).