

1.º Ed. d. d. t.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUIMICAS

AISLAMIENTO Y ESTRUCTURA
DE UN NUEVO HETEROSIDO



TESIS DE QUIMICO
CLEMENTE OROZCO V.

1950

2235



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A MI PADRE

A MI MADRE

A LA SEÑORITA ROSA FARIAS CORTÉS.

A LOS DOCTORES

Ignacio Chávez,
Arturo Rosenblueth,
Rafael Méndez.

AL D. Sc.

Ernesto Sodi Pallares.
Por la dirección de esta Tesis.

A LOS MAESTROS

Manuel Dondé G.,
Efrén Fierro,
Germán González T.,
Rafael Illescas F.

Aislamiento, Estructura y Farmacología de un
nuevo Heterósido Cardíaco aislado de la
Thevetia gaumeri Hemsl.

I.—Introducción

- a) Historia
- b) Estudio Botánico.

II.—Parte Experimental

- a) Aislamiento del Heterósido
- b) Obtención del Aglicón
- c) Aislamiento e identificación de un
Azúcar

III.—Discusión

IV.—Estudio Farmacológico

V.—Conclusiones

VI.—Bibliografía.

I. Introducción

El objeto del presente trabajo es el aislamiento, identificación y estudio farmacológico de un nuevo heterósido obtenido de la *Thevetia gaumeri* (1) que crece en el estado de Veracruz.

a) Historia

Se han aislado varios heterósidos (que por comodidad llamaremos glicósidos) de distintas especies de *Thevetia*. Los más importantes son: la Tevetina, aislada por Chen y Chen (1934) de la *Thevetia neriifolia*; la Neriifolina, aislada por Frerejacque (1945) y por Helfenberger y Reichstein (1948) de la misma *Thevetia* y la Cerberina, aislada por Matzubara (1937) de la *Cerbera odollam Gaertn.* Frerejacque ha demostrado recientemente (1948), que esta última es idéntica a la acetilneriifolina obtenida de la *Thevetia neriifolia Juss.*

Boriani (1938) trabajando con una especie de *Thevetia* que crece en México, la *Thevetia yccotli* (este investigador confundió el nombre de Yccotli con el de Yoyotli que corresponde a la *Thevetia thevetiodes*) ha obtenido un glicósido llamado cerbérido, cuya fórmula no determinó y que ejerce según el autor, ciertos efectos farmacológicos distintos a los producidos por los glicósidos aislados de otras especies de *Thevetia*.

II. Parte Experimental

I.—Preparación del material.

Se toman 30 Kg. de semillas de *Thevetia gaumeri* que, una vez descascarilladas producen 15 Kg. de almendra (cotiledones) limpia, la cual se muele en una licuadora eléctrica con éter de petróleo. El desengrasado en éter de petróleo (2) se lleva a cabo durante tres días, cambiando el solvente cada 24 horas. A continuación, se seca el material a medio ambiente, sin exponerlo al sol, hasta que desaparezca el olor a éter de petróleo, (8 a 10 días). El peso del polvo seco y desengrasado obtenido es de 6 a 7 Kg.

a) *Aislamiento del Heterósido*

El polvo seco y desengrasado 6 Kg. se trata con 6 lt. de alcohol metílico (3). El conjunto se mantiene a baño maría durante 3 horas conservando constante el volumen del alcohol y agitando mecánicamente, dentro de una campana con buen tiro. Una vez frío, se filtra primero sobre gasa, se exprime el residuo y se filtra de nuevo por papel filtro.

El líquido resultante, de color amarillo, se lleva a sequedad al vacío (15 mm.). La masa obtenida, pegajosa, se coloca en un soxhlet y se agota con éter etílico (4). El residuo se disuelve en 200 cc. de agua destilada (5) y se filtra sobre papel. Al filtrado se le agregan 6 g. de subacetato de plomo (6).

El conjunto se pone a hervir en el vacío durante 15 minutos y se le hace borbotear ácido sulfhídrico lavado, hasta precipitación total del plomo de la solución. Se filtra y la evaporación del agua al vacío (15 mm.) da el heterósido en forma de cristales blancos solubles en agua, alcohol metílico y alcohol etílico, con un punto de fusión de 210°C.

Rendimiento de 0.5%

Por análisis cualitativo (7) no se encontró nitrógeno, azufre o halógenos.

Análisis Calculado para $C_{38}H_{57}O_{11}$ C 61.85 H 7.78

Análisis Encontrado para $C_{38}H_{57}O_{11}$ C 61.92 H 8.08

Peso Molecular Calculado 737.8

Peso Molecular Encontrado 733

Método de Rast (1922) (8).

b) *Obtención del Aglicón (hidrólisis del Producto)*

Para la obtención del aglicón del heterósido se siguió el método de Reichstein (1948). Se disuelven 200 mg. del compuesto cristalino en una mezcla de 10 cc. de acetona y de 0.1 cc. de ácido clorhídrico concentrado (método de Mannich y Siewart para la ouabaina). La mezcla se deja reposar 12 días a 18°C. Se ve entonces aparecer progresivamente una coloración verde intensa. Mediante vacío, se reduce el volumen a unos 2 cc.; se agregan 10 cc. de agua y se evapora en seguida la acetona, siempre bajo vacío, operación en el curso de la cual una parte del compuesto se encuentra bajo la forma de resina. Se completa entonces hasta 10 cc. de agua y se agregan 10 cc. de alcohol metílico; la solución se calienta luego durante una media hora a baño maría y a reflujo. Por evaporación al vacío (15 mm.)



se reduce el volumen de la solución a unos 3 cc. y se forma un precipitado amorfo que más tarde se hace cristalino. El precipitado gris, así obtenido se filtra por aspiración y se lava varias veces con un poco de agua, hasta que el filtrado de una reacción neutra al papel de tornasol. El producto bruto (75 mg.) funde a 185°C.

Da la reacción del grupo lactónico, en el C 17 ó reacción de Legal (1883) (9).

Su ensaye farmacológico reafirma su comportamiento como agrupamiento aglucónico.

c) Aislamiento e identificación de un Azúcar.

La solución acuosa de la cual se había extraído por cristalización la mayor parte del aglucón crudo contiene también los azúcares. Se le agita varias veces con cloroformo y la capa acuosa después de la eliminación del resto del cloroformo, se neutraliza con carbonato de plata y se filtra por carbón. La solución que pasa se trata con ácido sulfhídrico, se filtra primero por papel filtro y después se filtra sobre carbón y el filtrado se evapora al vacío (15 mm.). El residuo amorfo se lava varias veces con acetona y se seca sobre pentóxido de fósforo con vacío. El producto seco se disuelve en la menor cantidad de agua posible y se evapora lentamente centímetro por centímetro, enfriando después de cada evaporación según el método de Lutembacher (1947) hasta que comiencen a aparecer los primeros cristales (10), éstos se secan y dan un punto de fusión de 146°C con descomposición.

Para la identificación de la hexosa se utiliza la fenilhidracina (11). Los cristales que se obtuvieron, en solución acuosa, precipitan en forma de fenilosazona a los 5 minutos, con un punto de fusión de 204°C.

También de estos cristales se preparó el acetato (12) con el objeto de diferenciar si los puntos de fusión anteriores correspondían a la d-glucosa, a la d-manosa, o a la d-levulosa. Se encontró que el punto de fusión del pentacetil de la hexosa es de 112°C valor que concuerda por el dado en la literatura Hilger (1903) para la α -d-glucosa.

III. Discusión

En los principios activos aislados de las *Thevetias* y de otros géneros de la familia de las apocináceas con que han trabajado diversos investigadores se han encontrado que la Tevetina es un glicósido compuesto por la unión de digitoxigenina, tevetosa y dos moléculas de glucosa; la neriifolina que está formada por la unión de digitoxigenina y tevetosa; la cerberina, idéntica a la veneniferina o sea el acetato de neriifolina (1949), está compuesta por la unión de digitoxigenina, tevetosa y ácido acético. En la presente investigación demostramos la existencia de un glicósido constituido por el aglicón factiblemente digitoxigenina, glucosa y otro azúcar no identificado.

La extracción se llevó a cabo sobre el polvo seco y desengrasado de las almendras de la *Thevetia gaurmeri*, con alcohol metílico absoluto, a baño maría, el extracto se lleva a sequedad al vacío. La masa resultante así obtenida se agota con éter etílico. El residuo se disuelve en agua destilada y se filtra. El filtrado se defeca con subacetato de plomo, se elimina después el plomo por precipitación como sulfuro. Finalmente por evaporación siempre bajo vacío de la solución acuosa resultante se obtiene el glicósido en forma cristalina.

Soluble en agua y en alcohol. Por análisis cualitativo se encuentra carbono e hidrógeno pero no nitrógeno, azufre, ni halógenos. Por micro-análisis se encuentra la relación siguiente:

Carbono 61.92: Hidrógeno 8.08.

La posible fórmula empírica sería $C_{38}H_{57}O_{14}$. Esta es corroborada tomando el peso molecular del compuesto, siguiendo el método de Rast. El peso molecular calculado es de 737.8. El peso molecular encontrado es de 733.

El glicósido fué sometido a hidrólisis ácida, siguiendo la técnica de Reichstein, obteniéndose un aglicón que factiblemente es la β -anhidrodigitoxigenina con un punto de fusión de $185^{\circ}C$ valor que concuerda con el dado por la literatura de $186-92^{\circ}C$, para demostrar la presencia de azúcares, se separó la glucosa siguiendo la técnica de Reichstein. Obteniéndose la fenil-osazona de la d-glucosa con un punto de fusión de $204^{\circ}C$, además se preparó el derivado como acetato.

IV. Estudio Farmacológico

Pruebas de orientación farmacológicas

Todas las fracciones obtenidas fueron ensayadas farmacológicamente, primero por una prueba de orientación en corazón aislado de rana siguiendo la técnica de Straub-Fühner, y después en el preparado cardiopulmonar de Starling con insuficiencia cardíaca experimental, siguiendo la técnica descrita por Kraye (1931) y por Kraye y Méndez (1942). El nuevo heterósido produce paro sistólico reversible sobre el corazón aislado de rana y posee una acción digitálica según la definición dada por Méndez (1947), es decir que revierte la insuficiencia cardíaca experimental provocada en el preparado cardiopulmonar.

V. Conclusiones

1.—Se obtiene un nuevo heterósido cardíaco de la *Thevetia gaumeri* Hemsl.

2.—Se supone que está constituido por la unión de digitoxigenina, glucosa y otros azúcares.

3.—Farmacológicamente se demuestra que revierte la insuficiencia cardíaca experimental en el preparado cardiopulmonar de Starling.

4.—Se propone el nombre de Tevetoidina para este heterósido.

(1). *Thevetia Gaumeri* Hemsl.

==*Th. spathulata* Milsp. == *Th. steeri* Woodson.

Nombres vulgares:

Yoyotl, yoyote, codo de fraile, cabrito, narciso amarillo, rejalgar, san diego, etc.

Datos históricos:

Los antiguos aztecas lo llamaban Yoyotli, que significa cascabel y usaban las semillas para adorno.

El historiador Hernández, refiriéndose a las propiedades medicinales de esta planta dice: "Es caliente y seca en tercer grado; la almendra cura las úlceras cancerosas; el jugo instilado cura la sordera, alivia las úlceras, la sarna y el sarpullido; el jugo untado alivia las punzadas que suelen acompañar a las fiebres ardientes; las hojas majadas alivian los dolores de los dientes y disipan los tumores". (1790). Fig. A.

La familia de las apocináceas comprende plantas de jugo lechoso y por su porte pueden ser árboles, arbustos o hierbas. Sus flores están dispuestas en cimas terminales o axilares; flores hermafroditas, con los segmentos del cáliz unidos en la base; corola gamopétala, campanulada o en forma de embudo, con cinco divisiones; androceo de cinco estambres insertados en el tubo, con filamentos cortos y anteras angostas, libres o unidas, con frecuencia apendiculadas en la base; estilo simple o dividido en su base. Fruto de dos carpelos, dehiscente indehiscente. Comprende 46 géneros uno de los cuales es la *Thevetia*.

Las *Thevetias* pueden ser frutescentes o arbóreas, nunca trepadoras, con hojas alternas; cáliz escamoso en su interior; corola infundibuliforme; anteras no apendiculadas en la base; carpelos generalmente uni o bivulvados, que constituyen una drupa.

El género *Thevetia* comprende en México Martínez (1939) cinco especies; *Th. gaumeri*, *Th. peruviana*, *Th. plumieriaefolia*, *Th. ovata* y *Th. thevetiodes*.

Clasificación botánica:

División	Angiospermae
Clase	Dicotyledoneae
Subclase	Metachlamydeae
Serie	Contortae
Subserie	Gentianinae
Familia	Apocynaceae
Subfamilia	Plumieroideae
Especie	Gaumeri

A la *Thevetia gaumeri* Hemsl., le corresponden los siguientes caracteres:

Arbol de 4 a 20 metros de altura, completamente glabro, con las últimas ramillas engrosadas y brillantes. Hojas pecioladas, algo coriáceas, oblanceoladas, de unos 10 a 12 cm. de largo por 1 a 1.7 cm. de ancho algo agudas, atenuadas en la base, brillantes en la cara superior y algo opacas en la inferior, con las nervaduras poco visibles. Flores amarillentas, dispuestas en cimas, erectas y subterminales, que llevan cinco a diez flores sobre pedicelos de 12 a 25 mm. Segmentos del cáliz gruesos, ovado oblongos, brevemente acuminados o apiculados, de 8 a 10 mm., igualando al tubo corolino y provistos interiormente de diminutas escamas. Corola infundibuliforme, de unos 25 mm. con el tubo breve y los lóbulos espatulados, oblicuos y truncados, que llevan en la garganta escamillas pelosas y blancas. Estambres insertados hacia la mitad del tubo, con los filamentos aplanados, provistos de denso vello; conectivo prolongado en su ápice en forma de cuerno. Disco cupular, grueso y carnoso, rodeando al ovario, el cual es

glabro y biovulado; estilo filiforme, abajo cónico y glabro y con el estigma blanco piloso. Fruto comprimido, trígono y biapiculado, de 30 mm. de ancho, atenuado hacia abajo, de 18 mm. de alto. El epicarpio es carnososo y la testa leñosa. Hooker's (1886).

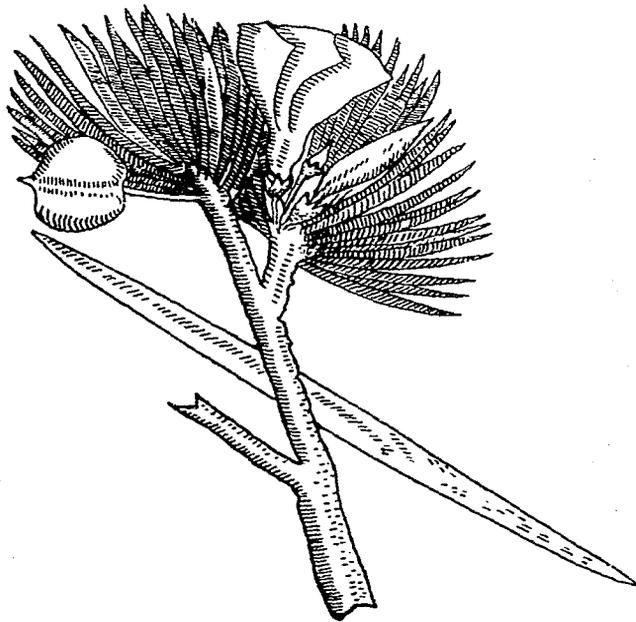


Fig. A.—*El yoyotli*, según Hernández (1649). Grabado hecho en madera en 1570.



Esta especie estaba descrita únicamente de Cozumel, Yuc. Nuestros ejemplares fueron colectados en Tuxpan, Ver., y presentan algunas leves diferencias con los ejemplares de la localidad típica, pero corresponden con ellos, según opinión del Prof. Maximino Martínez, confirmada por el Dr. Robert Everard Woodson (del Missouri Botanical Garden) especialista en la materia.

(2). El objeto de tratar las almendras (cotiledones) secas con éter de petróleo es la eliminación de grasas, en un 60% un aceite no secante que contiene los ácidos grasos mirístico, palmítico, esteárico, aráquico, oléico y linoléico según Kafuku (1936), así como ácido oxi-ricinólico, algunos aldehídos y cetonas de alto peso molecular y terpenos, según describe Dragendorff (1921).

(3). El objeto de extraer con alcohol metílico es disolver en éste los heterósidos (glicósidos), alcaloides, resinas, taninos y tano-resinas.

(4). El objeto de tratar con éter etílico es eliminar las resinas, tano-resinas, pigmentos solubles en éter así como resorcina, floroglucina, pirogalol, ácido trimésico y para-hidroxi-benzo-fenona Sodi (1947).

(5). El agua destilada disuelve los heterósidos (acu-solubles), las saponinas, así como colorantes hidrosolubles.

(6). El subacetato de plomo tiene por objeto eliminar las saponinas.

(7). Análisis Cualitativo del Compuesto por fusión alcalina con sodio.

Un pequeño tubo de ensaye (50 por 8 mm.) se fija en posición vertical en una pinza de Bunsen a la que se le ha quitado previamente el hule. En el tubo de en-

saye se pone un pedazo (lenteja) de sodio metal limpio, y se agrega un poco del compuesto. Se calienta la parte inferior del tubo hasta que el sodio funda y se eleve el vapor de sodio en el tubo. Entonces se agrega un poco más del compuesto y se calienta de nuevo, esta vez con más energía hasta que el fondo del tubo esté al rojo oscuro. Se deja enfriar el tubo y se le agrega 1 cc. de alcohol para disolver cualquier cantidad del sodio sin transformar. Se calienta el tubo de nuevo y todavía caliente se deja caer en un pequeño recipiente que contenga 20 cc. de agua destilada. El tubo se rompe con un agitador y la solución se calienta hasta ebullición y se filtra. El filtrado, que debe ser incoloro, se usa para las siguientes determinaciones.

El azufre se determina acidificando unos centímetros de la solución problema con ácido acético y agregando unas gotas de acetato de plomo. Un precipitado negro de sulfuro de plomo indica azufre. Reacción negativa.

El nitrógeno se determina agregando a 3 cc. de la solución problema unos cristales de nitrito de sodio, dos gotas de solución de cloruro férrico y acidificando con ácido sulfúrico diluido. La mezcla se calienta a ebullición, se alcaliniza con amoníaco y se filtra. La adición al filtrado de una gota de ácido sulfhídrico en agua o de un sulfuro alcalino produce un color violeta en el caso de haber nitrógeno. Esta reacción fué igualmente negativa.

Determinación de halógenos. Dos centímetros cúbicos de la solución se acidifican con ácido nítrico diluido y se hierven suavemente por unos minutos para expulsar cualquier traza que halla de ácido cianhídrico o de ácido sulfhídrico. Se agregan unas gotas de solu-

ción de nitrato de plata. Un precipitado pesado indica la presencia de cloro, bromo o yodo. No se encontraron halógenos. Shriner (1949-a).

(8). Determinación del Peso Molecular Método de Rast (1922).

Esta determinación por un método muy elegante y sencillo se efectúa en un aparato de punto de fusión.

Se emplea alcanfor bastante puro y si no se homogeniza. Se determina su punto de fusión y su constante crioscópica utilizando un mismo termómetro dividido en 0.25°C . Para la determinación de la constante crioscópica se emplean reactivos analíticos (ácido benzoico, bencidina, difenilamina).

Método. En un pequeño tubo de ensaye limpio y seco puesto sobre un corcho como soporte, se pesan exactamente 6 a 10 mg. del compuesto y se le agregan encima unas 10 veces más de alcanfor. El tubo de ensaye se lleva a un vaso con ácido sulfúrico y se calienta el vaso, hasta que el contenido en el tubo funda totalmente. Se retira el tubo, se deja enfriar y se saca el contenido (con una varilla de vidrio aplanada en un extremo) que se vierte a un mortero. Se cargan capilares para puntos de fusión. Como punto de fusión se toma la temperatura exacta a 0.25°C del momento en que la masa, al principio en fusión y turbia, quede totalmente transparente por desaparecer el último cristal (resto de sustancia cristalina). Se efectúan lecturas hasta obtener concordancia en los datos. Lo más importante es determinar exactamente el p. f. del alcanfor sólo y de la solución del compuesto en el alcanfor en las mismas condiciones pues lo que interesa determinar es, en realidad diferencias de temperatura.

Cálculos: para la determinación de la constante crioscópica K se emplea la siguiente fórmula:

$$K = \frac{M \times \Delta \times A}{b \times 1000}$$

en donde M es el peso molecular de la substancia conocida; Δ descenso crioscópico observado (diferencia entre el p. f. del alcanfor empleado y el p. f. de la mezcla en cada caso) A peso del alcanfor; b peso de la substancia conocida.

Una vez conocida ésta constante para determinar el peso molecular M se emplea la fórmula:

$$M = \frac{K \times b \times 1000}{A. \times \Delta}$$

Se tiene un límite de error de 5%.

(9). El aglicón obtenido tiene un p. f. de 185°C que factiblemente corresponde con la β -anhidrodigitoxigenina cuyo p. f. dado en la literatura es de 186-92°C. Para cerciorarnos del grupo de butirolactona en el C 17 que se encuentra en todos estos aglicones del ciclopentano-perhidro-fenantreno (C.P.P.F.) se hizo la reacción de Legal (1883) que consiste en disolver el aglicón en piridina, agregarle una solución saturada de nitroprusiato de sodio y alcalinizar con solución saturada de hidróxido de sodio. La aparición de un color rojo cezeza indica la presencia de grupo lactónico en el compuesto. La reacción fué positiva.

Se encuentra la presencia de un oxhidrilo secundario siguiendo el procedimiento de Duke (1940) por medio de la prueba de iodoformo y se confirmó este oxhidrilo por el procedimiento de Lucas (1930).

No se encontró ningún grupo aldehídico o cetónico siguiendo el procedimiento de Raschig (1928) y por el procedimiento de Tollens con óxido de plata por lo que creemos que concuerde con la digitoxigenina, mas aun que las pruebas biológicas en corazón aislado de rana; siguiendo las técnicas de Straub-Fühner hay reversibilidad inmediata después del paro sistólico.

(10). Hay que hacer notar que conforme se va evaporando más la solución madre se forman productos de precipitación que no tienen punto de fusión constante y que son mezcla de glucosa anteriormente identificada con otras sustancias.

(11). Formación de la osazona. Al líquido remanente (10 cc.) se le agregan 0.4 g. de clorhidrato de fenil-hidracina. 0.6 g. de acetato de sodio cristalino y 4 cc. de agua destilada. Se tapa el tubo de ensaye con tapón monohoradado y se coloca en un recipiente con agua hirviente. Precipita la fenil-osazona de la hexosa en cinco minutos. Esta osazona tiene un punto de fusión de 204°C.

(12). Se preparó también el acetato de la hexosa para diferenciar entre la d-glucosa, d-manosa y d-levulosa. A 0.2 g. de la hexosa se le agregan 2 cc. de piridina anhidra. Se agregan además 0.8 g. de anhídrido acético, con agitación y después de que la reacción inicial se ha calmado la solución se hierve por 3 a 5 minutos bajo reflujo. La mezcla se enfría y se vacía en 5 u 8 cc. de agua helada. El derivado acetilado se separa por filtración, lava con solución de ácido clorhídrico frío al 2% y después con agua. Se purifica por recristalización en alcohol. Para el acetato de la α -d-glucosa se tuvo un p. f. de 112°C que concuerda con el dado en la literatura. (1949-b)

VI. Bibliografía

- Boriani* (1938). Arch. farmacol. sper. **66**, 1.
Chen K. y A. Chen (1934). J. Pharmacol. **51**, 23.
Duke y Smith (1940). Ind. Eng. Chem., Anal. Ed., **12**, 201.
Dragendorff G. (1921). "Plant Analysis" G. E. Stechert N. Y. 8.
Frerejacque M. (1945). Compt. rend., **221**, 645-6.
Frerejacque M. (1948. *ibid.*, **226**, 835.
Frerejacque M. y M. Durgeat (1949). *ibid.* **228**, 835.
Helfenberger H. y T. Reichstein (1948). Helv. Chim. Acta **31**, 1470-82.
Hernández F. (1649). "Rerum Medicarum Novae Hispaniae The-saurus Plantarum Animalium Mineralium Mexicanarum" Ex Typographia Viralis Mascardi Roma. I, 443.
Hernández F. (1790). "Opera Cum, edita Inedita" Ex typographia Ibarrae Heredum. Matrivi II, 400.
Hilger F. (1903). Ber., **36**, 3198.
Hooker's H. (1886). "Icones Plantarum" VI, 1517.
Kakuku K. y C. Hata (1936). J. Chem. Soc. Japan., **57**, 723-6.
Krayer O. (1931). Arch. Exper. Path. u. Pharmacol., **162**, 1.
Krayer O. y R. Méndez (1942). J. Pharmac. Exp. Ther., **74**, 350.
Lucas H. (1930). J. Am. Chem. Soc., **52**, 803.
Lutembacher R. y J. de Luna (1947). Bull. Med. **32**, 453.
Martínez M. (1939). "Las plantas Medicinales de México" Edic. Botas Mex. D. F., 74-6.
Matzubara R. (1937). Bull. Chem. Soc. Japan., **12**, 436.
Méndez R. (1947). Arch. Inst. Cardiol., Mex. **17**, 83.
Raschig (1928). Ber., **61**, 179.
Rast W. L. (1922). Ber. Detsch. Chem. Ges., **55**, 436.
Reichstein T. (1948). Helv. Chim. Acta., **31**, 1655.
Shriner R. L. y R. C. Fuson (1949-a). "The systematic Identifi-cation of Organic Compounds" J. Wiley., N. Y. 52-7.
Shriner R. L. y R. C. Fuson (1949-b). *ibid.* 116-247.
Sodi Pallares E. y H. Martínez G. (1947). Arch. Inst. Cardiol. Mex., **17**, 833-49.