

ESTA TESIS SE DESARROLLO EN EL
INSTITUTO DE QUIMICA
DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO DE QUIMICA

- I.- Aislamiento y determinación de la estructura de un nuevo pigmento antraquinocide.- Acido ceroalbolínico.
- II.- La estereoquímica del l-lanceol y la síntesis de su racemato.

TESIS que para obtener el grado
académico de
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
presenta
TIRSO RIOS CASTILLO

Ciudad Universitaria,

1963.

I.- AISLAMIENTO Y DETERMINACION DE LA
ESTRUCTURA DE UN NUEVO PIGMENTO
ANTRAQUINOIDE.- ACIDO CEROALBOLINICO

- 1.- Introducción.
- 2.- Generalidades.
- 3.- Parte teórica.
- 4.- Parte experimental.
- 5.- Conclusiones.
- 6.- Bibliografía.

INTRODUCCION (1)

De algunas plantas e insectos americanos, se han obtenido diversos colorantes pertenecientes al grupo de las quinonas. Un interés particular despertó el ácido carmínico, obtenido de un insecto llamado *Dactylopius coccus* (costa) vulgarmente conocido como "cochinilla" que se desarrolla en varias cactáceas mexicanas. Durante muchos años el ácido carmínico substituyó a un colorante importado de oriente, violeta de Venecia (Kermes), que se utilizaba en Europa para teñir el algodón.

El ácido carmínico era conocido por los indígenas americanos, ya que lo utilizaban como colorante y adquirió una importancia económica muy grande durante la época colonial. La industria de la "cochinilla" se extendió más tarde a España, Argelia, Islas Canarias y Java; pero perdió su importancia con el descubrimiento de los colorantes azoicos.

El estudio de esta substancia fue motivo de diversas investigaciones que se iniciaron desde 1858. Fue Dimroth (1c) quien en el período de 1901 a 1920 determinó su núcleo fundamental; la naturaleza de la cadena lateral se llegó a conocer hasta 1926.

Otro colorante conocido desde la época prehispanica y utilizado también como catártico, fue aislado de la raíz de la *Perezia adnata* cuyo nombre náhuatl es pipitzahuac.

El Doctor Río de la Loza (2) aisló el principio activo de esta raíz al que llamó ácido pipitzaico y fue éste el primer producto natural aislado y estudiado por un investigador mexicano.

La determinación parcial de su estructura fue lograda

posteriormente por Anschutz (3) en 1885 y la fórmula definitiva fue establecida por Kögli y Boer en 1935 (4).

En Sudamérica los incas utilizaban las raíces de algunas rubiáceas para teñir fibras textiles; cuando se lograron aislar los principios activos, se estudiaron y se logró identificar diversos colorantes de tipo quinoide entre los que se encuentran la llamada purpurina y pseudopurpurina (1c).

El ácido lapáchico (lapachol), substancia de naturaleza quinoide, fue aislado de una planta llamada "Técomin" (*Bignaria Tecomia*) (5) que era empleada por los indígenas del Brasil como colorante textil.

Pueden mencionarse también algunas otras plantas como la *Chimaphila umbellata*, y la corteza de *Rhamnus purshiana* que contienen respectivamente dos quinonas la chimafilina (6), con propiedades antibióticas, y la llamada emodina (7) (8).

En la investigación que se describe a continuación se logró el aislamiento y la determinación de la estructura de un nuevo colorante antraquinoide extraído de los insectos llamados *Ceroplastes albolineatus**, que parasitan el *Senecio praecox*, vulgarmente llamado "Palo loco" (9).

*Se agradece a la Profesora Leonila Vázquez del Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México la clasificación de los insectos.

GENERALIDADES

Los pigmentos naturales, ya sean de origen vegetal o animal, tienen muy diversa constitución química. Para facilitar su estudio se han dividido en grupos, los más importantes son los flavonoides, los antocianos, los derivados del pirrol, los carotenoides, los quinoides y algunos otros de menor importancia. Todos los colorantes que pertenecen a un grupo tienen características básicas que los relacionan y se distinguen entre sí por ligeras variaciones en su estructura.

El grupo de los pigmentos quinoides constituye el más numeroso y desde tiempos muy remotos fueron utilizados para teñir fibras textiles. Se encuentran principalmente en las flores, raíces y cortezas de muchas plantas, unas veces en su forma reducida y otras en su forma quinoide. Aproximadamente se conocen 180 quinonas de origen natural que han sido aisladas de cerca de 30 familias de plantas; de las rubiáceas, se ha aislado más o menos la tercera parte de este tipo de colorantes.

Son numerosos los colorantes quinoideos aislados de microorganismos, en particular de hongos inferiores, aunque en menor proporción también se han aislado de líquenes y de ciertas bacterias. De algunos animales marinos y también de ciertos insectos se han obtenido colorantes quinoideos.

Algunos colorantes de este grupo, llamados ubiquinonas, que tienen interés biológico, han sido aislados de los tejidos de animales superiores.

La clasificación química de las 180 quinonas, basada

en su núcleo fundamental, permite ordenarlas de la siguiente manera: 40 benzoquinonas, 40 naftoquinonas, 65 antraquinonas y 25 quinonas policíclicas.

El número relativamente grande de quinonas naturales ha originado una serie de hipótesis sobre su posible función biológica. Se considera que en los procesos biológicos en que interviene el proceso de óxido-reducción, pudieran participar en él este tipo de sustancias, aunque esto no esté absolutamente comprobado.

Las reacciones de adición 1,4, típicas de las quinonas, sugieren que bien pueden intervenir, en unión con las enzimas, en algunos de los complejos procesos metabólicos. Algunas de ellas poseen propiedades antibióticas, lo que hace pensar que funcionan como un sistema de protección contra los microorganismos. Sin embargo, los intentos para correlacionar la estructura de las quinonas, con su acción fisiológica han derivado en una serie de hechos aislados, sin que hasta la fecha haya sido posible eslabonarlos en una teoría satisfactoria.

No se ha podido establecer un patrón general en la biogénesis de estas sustancias debido a las grandes variaciones en su estructura. Sin embargo, se han propuesto diversos caminos biosintéticos, de acuerdo con la naturaleza de cada una de las quinonas.

En los últimos años, con la ayuda de carbono marcado, Collie (10) propuso una hipótesis sobre la biosíntesis de los ácidos grasos y esteroides a partir de unidades derivadas del ácido acético. Estas ideas fueron ampliadas por Robinson (11) y Birch (12) a otros muchos productos naturales, incluyendo entre ellos las quinonas; de esta manera

se supone que pueden formarse por la ciclización de ácidos poliacéticos, que a su vez se formaron por la unión cabeza con cola de unidades derivadas del ácido acético. Sin embargo, algunos de ellos, como por ejemplo el ácido pipitzaóico (que puede ser descompuesto en unidades isoprénicas) hace suponer un mecanismo diferente en su formación (13).

PARTE TEORICA

Al sur de la Ciudad de México existe una región cubierta de lava, el Pedregal de San Angel, en el cual se desarolla un arbusto conocido vulgarmente como "Palo Loco" y cuyo nombre botánico es el de Senecio Praecox (Cav.). Anualmente, al principiar la estación de lluvias, unos insectos llamados Ceroplastes albolineatus se desarrollan sobre las ramas de este arbusto, las hembras permanecen fijas y se recubren de una gruesa capa de cera mientras que, en cambio, los machos pueden desplazarse por poseer alas.

Los insectos cubiertos de cera pueden desprenderse fácilmente de las ramas, de esta manera se colectaron manualmente durante los meses de junio y julio, 120 kilogramos de insectos. Después de eliminar la cera por medio de disolventes, se logró extraer con alcohol, del cuerpo de los insectos, ocho gramos de un colorante rojo (que representa un rendimiento total de 0.006%) al que se le llamó ácido ceroalbolínico (I).

El colorante tiene una fórmula que corresponde a $C_{16}H_{10}O_8$ y es un producto difícil de cristalizar; principia a descomponerse a 290° sin llegar a fundir, es soluble en soluciones alcalinas, adquiriendo un color verde oscuro y estas soluciones cuando se acidulan toman un color amarillo. Con solución de cloruro férrico da prueba positiva para grupos fenólicos. Su espectro en el infrarrojo muestra bandas a 3500 cm^{-1} característiccos de grupos oxhidrilos, y otra serie de bandas a 1725, 1643 y 1590 cm^{-1} que son característicos del agrupamiento carbonilo.

El ácido ceroalbolínico presenta ciertas dificultades

para ser acetilado por los métodos ordinarios, pero cuando la reacción se efectúa con anhídrido acético y ácido perclórico se obtiene un compuesto (II) de color amarillo pálido que cristaliza de agua en forma de agujas brillantes, su fórmula bruta corresponde a $C_{24}H_{12}O_{12}$ y su índice de acetilos indica que contiene 4 de estos grupos.

El espectro en el I.R. de este acetato (II) tiene una banda en 1790 cm^{-1} , asignable al agrupamiento carbonílico de los ésteres fenólicos, ya que se encuentran a mayor frecuencia (14) y otra a 1735 cm^{-1} que se asignó al carbonilo de un ácido.

La presencia de una banda ancha e irregular a 2900 cm^{-1} , característica de un grupo carboxílico asociado, confirma lo anterior; además el acetato II es soluble en soluciones de bicarbonato de sodio adquiriendo un color naranja intenso.

Otra prueba de que el acetato (II) contiene un agrupamiento carboxílico se obtuvo cuando éste se trató con una solución etérea de diazometano, obteniéndose un nuevo producto neutro, cuyo análisis $C_{25}H_{20}O_{12}$ corresponde a un monoéster metílico. El espectro en el infrarrojo de esta sustancia muestra el máximo característico de carbonilo de ésteres a 1735 cm^{-1} .

De esta manera queda confirmada la naturaleza de 6 de los 8 oxígenos que posee el ácido ceroalbolínico, cuatro de ellos son fenólicos y los otros dos forman parte de un agrupamiento carboxílico.

Al tratar el ácido ceroalbolínico con diazometano se obtiene el triéter del éster metílico (V); el oxhidrilo no metilable por este procedimiento hizo suponer que se encon

traba asociado con un grupo carbonílico, ya que se conoce la dificultad con que este tipo de oxhidrilos reacciona con el diazometano. El espectro en el infrarrojo del triéteréster (V) presenta una banda a 1630 cm^{-1} característica de carbonilos asociados, lo cual confirma la suposición anterior. Una prueba química adicional de la existencia de un oxhidrilo fenólico es que el producto (V) es parcialmente soluble en hidróxido de sodio e insoluble en carbonatos alcalinos.

El compuesto (V) se acetiló en condiciones enérgicas (anhídrido acético, ácido perclórico) obteniéndose el acetato del triéteréster metílico (VI) que presenta los máximos característicos en el infrarrojo a 1768 cm^{-1} de un acetato fenólico, además se observa la desaparición del máximo en 1630 cm^{-1} del carbonilo asociado.

Si el ácido cercoalbolínico se somete a una metilación enérgica con sulfato de metilo y carb de potasio en acetona, se obtiene el tetraéteréster metílico. Su análisis corresponde a $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_8$ y el índice de metoxilos equivale a cinco de estos grupos, cuatro de los cuales corresponden a los agrupamientos fenólicos y uno al éster metílico. Este compuesto tampoco muestra la banda de carbonilo asociado en el infrarrojo.

El monoacetato (VI) se redujo con zinc y anhídrido acético, obteniéndose un compuesto con una intensa fluorescencia verde amarillenta que aumenta considerablemente cuando el producto se expone a la luz ultravioleta. El análisis elemental de este compuesto (VII) corresponde a la fórmula $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$. De la integración de su espectro de resonancia magnética nuclear se obtiene un valor equivalente a

tres metilos y el índice de metoxilos corresponde a los cuatro que teóricamente debe tener el compuesto.

Al comparar los productos (VI) y (VII) se observa que la acetilación reductora originó dos nuevos grupos acetilo. Esto puede explicarse suponiendo la reducción de dos agrupamientos carbonílicos de un sistema quinoide y la subsecuente acetilación de la forma reducida. Por otra parte el triacetato (VII) tiene un espectro en el infrarrojo en el cual se observa la desaparición de las bandas en 1668 y 1580 cm^{-1} , características de los carbonilos quinoideos.

Por los resultados anteriores y considerando que anteriormente se han aislado de insectos de la familia coccidae antraquinonas polisustituídas tales como el ácido carmínico, el kermesico y el lacaico (18), se supuso, por correlación biogenética, que el ácido ceroalbolínico podría tener una estructura de naturaleza similar.

Cuando el trimetil éter-éster V se sometió a una aromatización con zinc a 300° se obtuvo, con bajo rendimiento, un hidrocarburo cuyo espectro de absorción en el ultravioleta hizo suponer fuera el 1 ó 2 metilantraceno.

Es interesante mencionar que los pesos moleculares del derivado V y de su acetato VI, determinados por espectrometría de masas*, confirman los pesos moleculares obtenidos por otros métodos y a pesar de que sus patrones de fragmentación fueron complejos, el hecho de haber obtenido CO como uno de los fragmentos, concuerda con los antecedentes que se tienen sobre sistemas antraquinoides más sencillos.

*Se agradece al Dr. H. Budzikiewicz de la Universidad de Stanford estas determinaciones.

llos.

Se confirmó, por lo tanto, que el ácido ceroalbolínico es un derivado de una antraquinona, estando el grupo quinoide en las posiciones 1, 4 o en las 9, 10.

Al comprobar la existencia del grupo quinoide queda totalmente aclarada la naturaleza de cada uno de los ocho oxígenos presentes en el ácido ceroalbolínico: cuatro pertenecen a oxhidrilos fenólicos, dos a un grupo carboxilo y dos al sistema quinoide.

Con objeto de obtener derivados que pudieran correlacionarse con productos ya descritos en la literatura, el ácido ceroalbolínico (I) se descarboxiló por calentamiento con quinolina y cromito de cobre, obteniéndose un producto de difícil cristalización; el producto crudo mostró en el I.R. las bandas a 3460, 1750, 1690, 1610 y 1320 cm^{-1} , siendo muy parecido al del compuesto original.

Cuando este producto se acetiló con ácido perclórico y anhídrido acético se obtuvo el compuesto IX, insoluble en álcalis, con un análisis que corresponde a $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_{10}$ y un índice de acetilos, equivalente a cuatro de estos grupos. En su espectro en el infrarrojo desapareció la banda correspondiente al carbonilo del grupo carboxilo.

Del ácido ceroalbolínico descarboxilado, se obtuvo, además, por metilación con diazometano, el producto VIII, que resultó ser un triéter metílico y que presentó, como el producto V, una banda de carbonilo asociado en su espectro en el infrarrojo.

Por saponificación de V se obtiene el ácido X y cuando éste se descarboxiló por el método antes descrito, se obtiene también el producto VIII. De la misma manera el

compuesto IV, después de saponificado, produjo el ácido XI que difiere del X en un metoxilo.

Para determinar las posiciones relativas de los substituyentes se oxidó el compuesto V con permanganato de potasio en acetona, obteniéndose un ácido XIII cuyo análisis elemental concuerda con la fórmula $C_{12}H_{12}O_7$, este compuesto tiene un C-metilo, un grupo metoxilo y su espectro en el infrarrojo tiene máximos que corresponden a agrupamientos carbonílicos de ésteres.

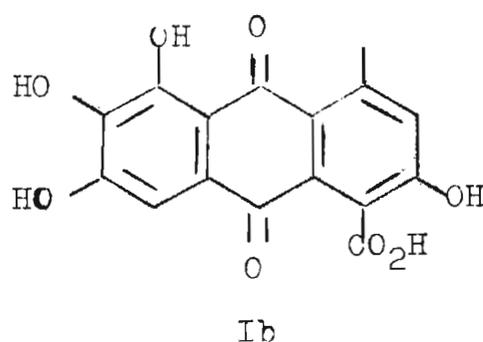
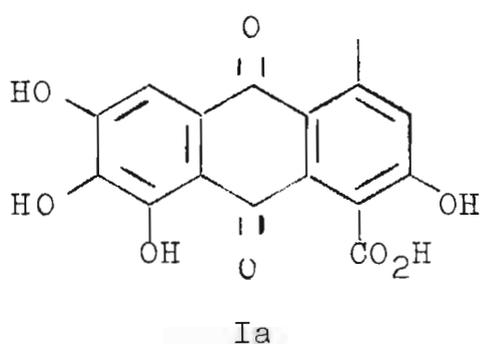
Los resultados analíticos y el espectro en el infrarrojo de este producto lo identifica con el monoéster metílico del ácido 6 metil-4 metoxi-hemimelítico conocido con el nombre de ácido cochenillico y que se ha obtenido en degradaciones de productos similares.

Para confirmar esta identidad se prepararon los derivados, el triéster metílico y el anhídrido, concordando sus características con las reportadas en la literatura (14).

Con los datos anteriores se establecieron las posiciones relativas del metilo, el carboxilo y uno de los oxhidrilos del ácido ceroalbolínico, al mismo tiempo se comprobó que el núcleo fundamental era una antraquinona 9,10. Las posiciones de los 3 oxhidrilos fenólicos restantes pueden ser 5,6,7 ó 6,7,8. Queda excluída la posibilidad de que estos 3 oxhidrilos estuvieran en las posiciones 5,6,8 ó 5,7,8 porque cualquiera de los sistemas antes mencionados, contendría dos carbonilos asociados y por lo tanto el carbonilo libre no aparecería en los espectros en el infrarrojo. Además la metilación con diazometano de un sistema de esta naturaleza daría lugar a derivados que tendrían dos oxhidrilos libres.

Los espectros en el ultravioleta de compuestos semilares han sido estudiados por Briggs, Nicholls y Patterson (16) y permiten distinguir el número de oxhidrilos asociados a los grupos carbonílicos del sistema quinoide. En el caso del ácido ceroalbolínico el estudio de los datos obtenidos de estos espectros mostró un valor algo superior para un sistema con un oxhidrilo en α .

Por lo tanto el ácido ceroalbolínico puede tener la estructura Ia ó Ib.



Para poder elegir entre Ia y Ib se compararon los espectros de resonancia magnética nuclear de los compuestos V, VIII y XIV que mostraron las siguientes señales (expresadas en valores ppm (δ)).

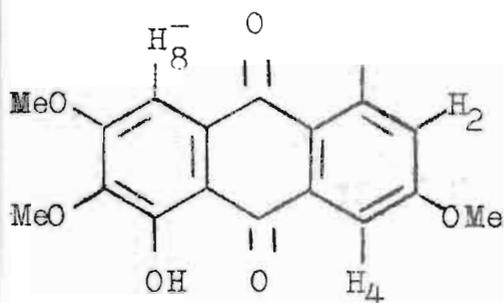
	CH ₃	MeO	CO ₂ Me	H ₂	H(4)	H(8)	OH
V	2.79	3.95	4.02	7.33		7.66	12.9
VIII	2.75	3.82	4.0	7.31	6.95	7.95	13.05
XIV	2.18	3.80	3.85	7.28			

De los datos arriba anotados se deduce que en el compuesto XIV, la señal en 7.25 ppm corresponde al H₍₂₎, puesto que es el único hidrógeno aromático que existe en la fórmula. Consecuentemente, en los compuestos V y VIII, las señales en 7.33 y 7.31 ppm respectivamente, corresponden al mismo H₍₂₎.

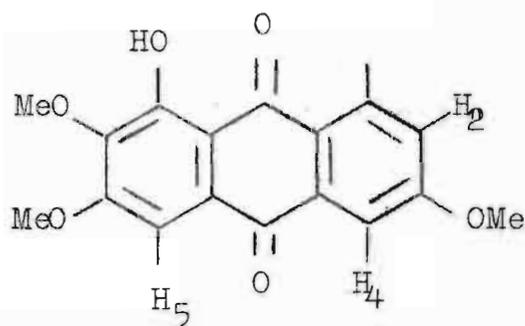
De la misma manera, la señal en 7.66 ppm presente en

el espectro del compuesto V y que también corresponde a un hidrógeno aromático, debe ser asignado a $H_{(8)}$. Esta señal se encuentra desplazada a 7.95 ppm en el compuesto VIII.

Si consideramos las fórmulas propuestas para el ácido ceroalbólico Ia o Ib, el derivado metilado y descarboxilado de éste, tendría las fórmulas VIIIa o VIIIb.



VIIIa



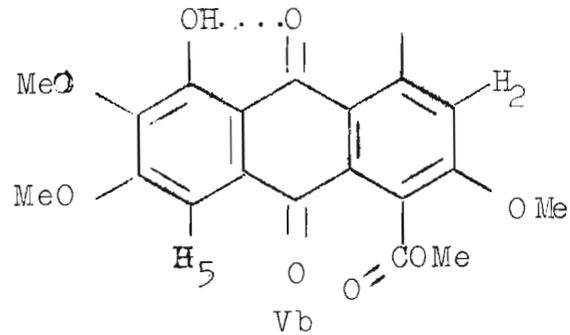
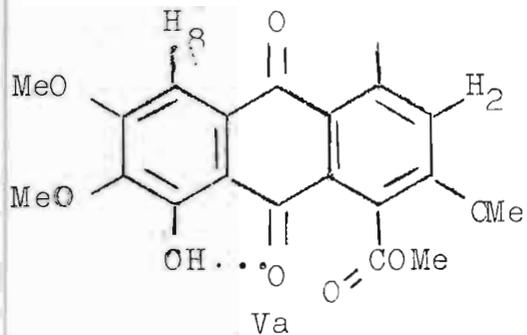
VIIIb

En la fórmula VIIIb $H_{(4)}$ y $H_{(5)}$ se encuentran en condiciones similares en cuanto al ambiente que los rodea, los dos están situados entre un grupo metoxilo y el carbonilo del sistema quinoide, por lo tanto, su espectro de resonancia magnética nuclear presentaría una sola señal para estos protones.

Sin embargo, experimentalmente se encuentran dos señales en 6.95 y 7.95 ppm.

En la estructura VIIIa el protón $H_{(4)}$ se encuentra localizado entre un metoxilo y un carbonilo asociado con el oxhidrilo del carbono 5, mientras que $H_{(8)}$ se encuentra entre un metoxilo y un carbonilo no asociado, por lo tanto, $H_{(4)}$ y $H_{(8)}$ deben ser magnéticamente distintos, tal como se observa en el espectro.

Además, si comparamos las estructuras posibles Va y Vb,



es de esperarse, que por descarboxilación de Vb el hidrógeno del oxhidrilo asociado no sufra ningún cambio, mientras que al descarboxilar Va, el protón del oxhidrilo asociado podría afectarse, ya que el carbonilo en C₁₀ y el carbometoxi en C₄ están lo suficientemente cercanos como para que sus zonas de protección magnética interaccionen entre sí (17); consecuentemente, al perderse el grupo carbometoxi, la señal del protón del oxhidrilo en C₅ se desplazaría a menor campo, ppm, lo cual está de acuerdo con lo observado en los espectros (un desplazamiento de 0.15 ppm).

Del estudio de los espectros y comparación de las estructuras Va con Vb y VIIIa con VIIIb se concluye que las fórmulas más probables son la Va y la VIIIa y que, por lo tanto, el ácido ceroalbolínico está mejor representado por la fórmula Ia.

PARTE EXPERIMENTAL *

Después de ensayar diferentes métodos para extraer el colorante, los 120 Kg de insectos fueron extraídos en varios lotes por el siguiente procedimiento:

Los insectos se exprimieron manualmente con suavidad hasta eliminar la mayor parte del agua que contiene la cera que los recubre. La parte acuosa, que tenía un color rojo oscuro (debido a los insectos destruídos) se va oscureciendo con el tiempo. Esta fracción se aciduló fuertemente con ácido clorhídrico y se extrajo con éter, la fracción acuosa se desechó y la fracción etérea se concentró, obteniéndose un residuo amorfo de un intenso color naranja (A).

Los insectos, ya exprimidos, se extrajeron exhaustivamente a temperatura ambiente y bajo una enérgica agitación con cloroformo para disolver la gran cantidad de cera que los recubre. Después se filtró el líquido clorofórmico quedando como residuo en el filtro el cuerpo de los insectos. El extracto clorofórmico, por evaporación, dejó un residuo pegajoso y pastoso, de color café oscuro, que representa el 3% en peso de los insectos. La cera se encuentra actualmente en estudio.

*Los puntos de fusión no están corregidos y se determinaron en un bloque de Kofler. Los espectros en el ultravioleta se determinaron en etanol de 95% en un espectrofotómetro Beckman DK2. Los espectros de resonancia magnética nuclear, en un espectrómetro Varian A-60, utilizando $CDCl_3$ y como cero de referencia tetrametilsilano. Los microanálisis fueron hechos por F. Pascher en Bonn, Alemania y los espectros en el infrarrojo se determinaron, en cloroformo o en KBr, en un aparato Perkin-Elmer de doble haz, modelo 21.

Los insectos, desprovistos de la cera, son de color oscuro y tienen la forma y el tamaño de una lenteja. Se extrajeron con etanol a reflujo, después de haberlos desintegrado con el mismo disolvente en una licuadora. El extracto etanólico se concentró hasta la mitad de su volumen y después de filtrado, la solución alcohólica se evaporó a baja presión hasta un pequeño volumen y se le agregó una solución acuosa de NaOH al 10%, extrayendo la solución alcalina con éter varias veces para eliminar los productos neutros.

La fracción acuosa, se aciduló fuertemente con HCl y se extrajo exhaustivamente con éter; los líquidos etéreos reunidos, se evaporaron y se obtuvo un residuo amorfo de un intenso color naranja. Este residuo sólido se reunió al obtenido en la operación inicial (residuo A), se lavó abundantemente con hexano y posteriormente con benceno.

El colorante así obtenido se disolvió por calentamiento prolongado en un gran volumen de metanol. Posteriormente esta solución se concentró al baño de vapor hasta obtener un pequeño volumen, del cual cristalizó, en caliente, el colorante en prismas grandes de color rojo oscuro. Los cristales se separaron por filtración y se purificaron por 10 cristalizaciones sucesivas y alternadas de metanol y de acetona. De esta manera se obtuvo un total de 8 g de colorante puro

Anál. calc. para $C_{16}H_{10}O_8$: C, 58.19; H, 3.05; O, 38.78;

1 CH_3-C , 4.52.

Encontrado:

C, 58.16; H, 3.04; O, 38.97;

1 CH_3-C , 5.60.

Este producto no funde, pero a 290-293° empieza a sufrir cambios en su color hasta descomponerse finalmente. Su espectro en el I.R. se hizo en pastilla de bromuro de potasio debido a su insolubilidad en los disolventes usuales, presentando bandas en 3500, 1725, 1643, 1590, 1320 cm^{-1} , esta última muy ancha. Su espectro en el ultravioleta y visible presentó máximos de absorción en λ máx. 294 μ , $\log. \epsilon$ 4.50; 418 μ , $\log. \epsilon$ 3.76. Se disuelve en soluciones acuosas de hidróxido de sodio, variando gradualmente su color desde el verde olivo hasta un rojo violeta. Cuando se utilizan soluciones acuosas de carbonato de potasio toma un color naranja. Con cloruro férrico dá la coloración característica de los fenoles.

TETRAACETATO DEL ACIDO CEROALBOLINICO (II).

A 50 mg del ácido ceroalbolínico I en 5 ml de anhídrido acético y 5 ml de ácido acético se agregaron lentamente y con agitación 5 gotas de ácido perclórico hasta total disolución del material sólido y se dejó reposar durante 3 horas. Se virtió en agua fría, cristalizando un sólido de color amarillo claro que pesó 45 mg y que fue separado por filtración y recristalizado de metanol. Su punto de fusión fue de 124-125° en tubo cerrado. $\nu_{\text{máx.}}$ 2900, 1790, 1735, 1680, 1590, 1372, 1338 y 1170 cm^{-1} . λ máx. 270 μ , $\log. \epsilon$ 4.38; 345 μ , $\log. \epsilon$ 3.23.

Anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_{12}$: C, 57.83; H, 3.64; O, 38.52;

4 $\text{CH}_3\text{-CO}$, 34.5.

Encontrado:

C, 57.61; H, 3.85; O, 38.94;

4 $\text{CH}_3\text{-CO}$, 34.37.

Prueba con FeCl_3 en H_2O , negativa.

Prueba con FeCl_3 en alcohol, negativa.

ESTER METILICO DEL TETRAACETATO DEL ACIDO CEROALBOLINICO (III).

50 mg del tetraacetato II se disolvieron en éter anhidro, se les agregó una solución etérea de diazometano obtenido de 0.5 g de nitroso metil urea y se dejó reposar durante una hora. Se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 , la solución etérea se secó con sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo sólido, de color amarillo (50 mg); se cristalizó de metanol varias veces y mostró un p.f. de 233-243° y en tubo cerrado 212-214°.

$v_{\text{máx.}}$ 2900, 1790, 1740, 1680, 1440, 1380, 1337, 1278, 1175 y 1065 cm^{-1} . $\lambda_{\text{máx.}}$ 262 μ , $\log. \epsilon$ 4.38; 330 μ , $\log. \epsilon$ 3.64.

Anál. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_{12}$: C, 58.60; H, 3.93; O, 37.47.

Encontrado: C, 58.57; H, 4.42; O, 37.06.

ESTER METILICO DEL TETRAMETIL ETER DEL ACIDO CEROALBOLINICO (IV).

50 mg del compuesto I se disolvieron en 100 ml de acetona, se agregaron 3 ml de sulfato de metilo y 3 g de carbonato de potasio anhidro, se calentó a reflujo durante 6 horas y media, al cabo de las cuales se eliminó el 80% del disolvente por evaporación y se vertió en agua; se extrajo con éter lavándose éste con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y secando la solución etérea con sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, se obtuvieron 45 mg de un sólido de color amarillo que después de varias cristalizaciones de metanol tuvo un p.f. de 201-

204°, $v_{\text{máx.}}$ ^{KBr} 2900, 1732, 1665, 1620, 1578, 1450, 1330, 1255, 1118, y 1070 cm^{-1} . $\lambda_{\text{máx.}}$ 280 μ , $\log. \epsilon$ 4.73; 341 μ , $\log. \epsilon$ 3.86.

Anál. calc. para $C_{21}H_{20}O_8$: C, 62.99; H, 5.04; O, 31.97;

5 CH_3 -O, 40.00.

Encontrado:

C, 62.71; H, 5.17; O, 32.37;

5 CH_3 -O, 37.53.

TRIMETILETER DEL ESTER METILICO DEL ACIDO CEROALBOLINICO (V).

500 mg del compuesto I se suspendieron en éter anhidro y se agregó lentamente una solución etérea de diazometano, proveniente de 2 g de nitroso metil urea, dejándose reposar durante dos horas. La solución etérea, de color naranja, se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio y que después de secada, se evaporó, dejando un residuo cristalino de hojuelas brillantes de color naranja (400 mg) que después de varias cristalizaciones de cloroformo-metanol tuvo un p.f. de 245-248°, $v_{máx.}$ 2900, 1740, 1668, 1630, 1580, 1405, 1360, 1335, 1265, 1135, 1075 y 915 cm^{-1} . $\lambda_{máx.}$ 281 μ , log. ϵ 4.55; 312 μ , log. ϵ 3.83; 342 μ , log. ϵ 3.55; 415 μ , log. ϵ 3.68.

Anál. calc. para $C_{20}H_{18}O_9$: C, 62.17; H, 4.70; O, 33.13;

4 CH_3 O, 32.1; 1 CH_3 C, 3.9.

Encontrado:

C, 62.26; H, 5.09; O, 32.54;

4 CH_3 O, 29.31; 1 CH_3 C, 3.62.

El producto es insoluble en solución de K_2CO_3 al 5% y ligeramente soluble en soluciones acuosas de NaOH al 10%

La solución acuosa alcalina con que fue lavada la solución etérea anterior se aciduló con ácido clorhídrico y se extrajo con éter. Después de secar y evaporar esta solución se obtuvo un residuo que, al ser remetilado en las mismas condiciones, produce nuevamente el mismo trimetil éter éster metílico V.

ACETATO DEL TRIMETILETER DEL ESTER METILICO DEL ACI-
DO CEROALBOLINICO (VI).

A 100 mg del compuesto V se le agregaron 3 ml de anhídrido acético, 3 ml de ácido acético y 3 gotas de ácido perclórico, agitando hasta disolución total. Se dejó reposar 3 horas, al cabo de las cuales se virtió en hielo, cristalizando de inmediato un sólido de color amarillo intenso que fue separado por filtración (88 mg) que después de varias cristalizaciones de cloroformo-metanol se obtuvo la muestra analítica con p.f. 219-222°. $v_{\text{máx.}}$ 2900, 1768, 1730, 1668, 1580, 1320, 1110, 1072 y 964 cm^{-1} .

$\lambda_{\text{máx.}}$ 280 μ , log. ϵ 4.37; 340 μ , log. ϵ 3.45.

Anál. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_9$: C, 61.68; H, 4.71; O, 33.61;

4 MeO, 29.1; 1 CH_3CO , 10.3.

Encontrado: C, 61.41; H, 4.66; O, 34.20;

4 MeO, 29.58; 1 CH_3CO , 12.59.

El producto es totalmente insoluble en soluciones acuosas de NaOH al 5%.

REDUCCION ACETILANTE DEL COMPUESTO VI (VII).

A 400 mg del acetato VI se le agregaron 7 ml de anhídrido acético, 1 g de acetato de sodio y 1.2 g de zinc en polvo, manteniéndose durante 36 horas en baño de vapor. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida, se suspendió en agua y se filtró, lavándose el residuo sólido con acetona, que disuelve el compuesto acetilado; éste es insoluble en éter y en hexano. La solución acetónica se evaporó a presión reducida y a temperatura ambiente, obteniéndose un sólido amorfo, amarillo pálido (420 mg), que después de recristalizarlo varias veces de cloroformo-metanol tuvo un p.f. de 249-251°.

Es interesante hacer notar que este producto muestra variaciones en la forma de sus cristales ya sea que la cristalización se haga a temperatura ambiente o en caliente y los puntos de fusión de estas diversas formas cristalinas son diferentes, de acuerdo con el disolvente empleado.

Las soluciones de este producto presentan una coloración amarillo claro con una intensa fluorescencia azul-verdosa y son inestables, ya que van perdiendo su fluorescencia y van tornándose rojizas, poco a poco, hasta quedar convertidas en un residuo viscoso de color oscuro.

$\nu_{\text{máx.}}$ 3050, 1768, 1730, 1625, 1590, 1455, 1353, 1102, 1072
 $\lambda_{\text{máx.}}$ 277 μ , log. ϵ 4.95; 349 μ , log. ϵ 3.51; 368 μ , log. ϵ 3.65; 386 μ , log. ϵ 3.62; 407 μ , log. ϵ 3.55.

Anál. calc. para $C_{26}H_{26}O_{11}$: C, 60.70; H, 5.09; O, 34.21;
 4 MeO, 24.1.

Encontrado: C, 60.37; H, 5.08; O, 34.40;
 4 MeO, 23.08.

DESCARBOXILACION DEL COMPUESTO I PARA OBTENER LOS PRODUCTOS VIII Y IX.

A 500 mg del compuesto I en 20 ml de quinolina se le agregaron 50 mg de cromito de cobre y se calentaron a reflujo durante 3 y media horas. El producto de reacción se virtió en agua y se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico diluído, se extrajo con éter y se lavó varias veces con una solución acuosa de ácido clorhídrico. La fracción etérea, después de lavarla con agua, se secó y se evaporó dejando un residuo sólido, amorfo, de color café rojizo bastante oscuro (240 mg) que no se logró cristalizar. Este producto se utilizó directamente para preparar el trimetil

éter y el tetraacetato correspondiente.

TRIMETILETER DEL ACIDO CEROALBOLINICO DESCARBOXILADO
(VIII).

100 mg del producto (I) descarboxilado fueron suspendidos en éter y se les agregó una solución de diazometano; después de 2 horas de reposo se lavó la solución etérea con una solución de hidróxido de sodio al 10% y después con agua, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó, obteniéndose un sólido de color amarillo verdoso que se lavó con hexano, con objeto de eliminar las impurezas. De este sólido se separaron por cristalización fraccionada de cloroformo-metanol, 25 mg del trimetiléter del producto descarboxilado y 45 mg de trimetil éter éster metílico V. El producto descarboxilado (VIII) es de color amarillo ocre y tiene p. f. 221-223°. $\nu_{\text{máx.}}$ 2950, 1670, 1628, 1598, 1128, 1100 y 975 cm^{-1} . $\lambda_{\text{máx.}}$ 280 μ , log. ϵ 4.21; 310 μ , log. ϵ 3.47; 413 μ , log. ϵ 3.43.

Anál. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6$: C, 65.85; H, 4.91; O, 29.24;
3 MeO, 28.30.

Encontrado: C, 65.71; H, 5.01; O, 29.55;
3 MeO, 28.63.

TETRAACETATO DEL ACIDO CEROALBOLINICO DESCARBOXILADO
(IX).

A 100 mg del producto se agregaron 3 ml de anhídrido acético, 3 ml de ácido acético y 4 gotas de ácido perclórico, dejándose reposar una hora. Se virtió en hielo y se extrajo con éter, lavándose con solución diluída de hidróxido de sodio y posteriormente con agua. Después de secar la solución etérea con Na_2SO_4 se evaporó el disolvente quedando un residuo blanco amarillento que cristalizó en agu-

jas finas (45 mg). Se purificó por cristalización en acetona, obteniéndose un producto con p.f. 235-237°. $\nu_{\text{máx.}}$ 1788, 1678, 1595, 1368, 1330, 1150, 1095 y 1078 cm^{-1} . $\lambda_{\text{máx.}}$ 262 μ , $\log. \epsilon$ 4.11; 282 μ , (I); 324 μ , $\log. \epsilon$ 3.64; 425 μ , $\log. \epsilon$ 3.11.

Anál. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_{10}$: C, 60.79; H, 3.99; O, 35.21;
4 acetilos, 38.00.

Encontrado: C, 60.73; H, 4.01; O, 35.17;
4 acetilos, 38.87.

TRIMETIL ETER DEL ACIDO CEROALBOLINICO (X).

100 mg del compuesto V se disolvieron en 5 ml de etilén glicol, se agregó una solución de 1 g de hidróxido de potasio en 5 ml de agua y 40 ml de metanol y se calentó a reflujo durante 30 horas. Se virtió en agua, acidificó con HCl, se extrajo exhaustivamente con éter y la capa etérea se extrajo con una solución acuosa diluída de bicarbonato de sodio. La fracción acuosa se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con éter, se secó con Na_2SO_4 y al evaporar el éter se obtuvo un sólido de color naranja de p.f. 275-290°. Después de varias cristalizaciones de cloroformo-metanol el p.f. en tubo cerrado fue de 260-261°. $\nu_{\text{máx.}}$ 3490, 2980, 1728, 1680, 1640, 1590, 1370, 1322 y 1250 cm^{-1} . $\lambda_{\text{máx.}}$ 287 μ , $\log. \epsilon$ 4.59; 332 μ , $\log. \epsilon$ 3.84; 410 μ , $\log. \epsilon$ 3.63.

Anál. calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_8$: C, 61.29; H, 4.33; O, 34.38;
3 MeO, 25.30.

Encontrado: C, 61.26; H, 4.50; O, 34.04;
3 MeO, 23.37.

TETRAMETILETER DEL ACIDO CEROALBOLINICO (XI).

100 mg del compuesto IV se disolvieron en 5 ml de

etilenglicol, se les agregó una solución de 1 g de hidróxi-
do de sodio en 40 ml de metanol con 5 ml de agua y se ca-
lentó a reflujo durante 14 horas, al cabo de las cuales se
evaporó a presión reducida casi hasta sequedad, se virtió
en agua y se extrajo con éter. Al evaporar la fracción
etérea, se recuperó parte del material original.

La fracción acuosa se acidificó y se extrajo con éter,
el cual evaporado a sequedad dejó un sólido (90 mg) de co-
lor amarillo intenso, que se purificó por dos cristaliza-
ciones de cloroformo-metanol y tuvo un p.f. de 210-213°.
 $\nu_{\text{máx.}}$ 1750, 1712, 1670, 1580, 1330, 1118 y 975 cm^{-1} . $\lambda_{\text{máx.}}$
285 μ , $\log. \epsilon$ 4.59; 312 μ , $\log. \epsilon$ 3.60.

Anál. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_8$: C, 62.17; H, 4.70; O, 33.38;
MeO, 32.10.

Encontrado: C, 61.88; H, 4.93; O, 33.13;
MeO, 32.09.

OXIDACION DEL COMPUESTO V (XIII).

400 mg del compuesto V se suspendieron en 500 ml de
acetona recién destilada sobre permanganato de potasio, se
le agregó 1 g de carbonato de potasio y se calentó hasta
disolución total del producto, añadiéndose entonces 1 g de
permanganato de potasio disuelto en acetona y la mezcla se
calentó a reflujo durante 24 horas, en este lapso se agre-
garon 3 g más de permanganato de potasio sólido, en va-
rias porciones. La suspensión se filtró y el líquido, que
tenía un ligero color rosa, se reflujo durante 30 minutos
más sin cambio aparente; en seguida se le agregó poco a po-
co una solución acuosa de bisulfito de sodio hasta desapa-
rición del color rosa, se acidificó y se extrajo con éter.
La fracción etérea se evaporó después de secarla con

Na₂SO₄, obteniéndose un residuo de color naranja que resultó ser material recuperado (V) (40 mg).

El residuo sólido de la oxidación se suspendió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico diluido, extrayéndose a continuación con éter. La fracción etérea se lavó con agua, secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente, dejando un residuo sólido de color blanco que se cristalizó de metanol-agua, purificándose por cristalizaciones de la misma mezcla hasta p.f. constante de 180-182°. (Reportado, 178-180°, (40 mg) (15). $v_{\text{máx.}}$ 3500, 3000, 1750, 1050, 1430, 1340, 1300 y 1250 cm⁻¹.

Anál. calc. para C₁₂H₁₂O₇: C, 53.80; H, 4.73; O, 41.80;

1 C-CH₃, 4.98; 1 MeO, 23.51.

Encontrado: C, 53.73; H, 4.51; O, 41.76;

1 C-CH₃, 5.59; 1 MeO, 23.11.

TRIESTER METILICO DEL ACIDO COCHENILLICO XIV.

10 mg del ácido se disolvieron en éter seco y se les agregó una solución etérea de diazometano, dejándose a temperatura ambiente durante media hora; se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, después con agua, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente quedando un residuo que se purificó por cristalización de hexano-acetona p.f. 108-110° (reportado 111-112° de metanol-agua) (15).

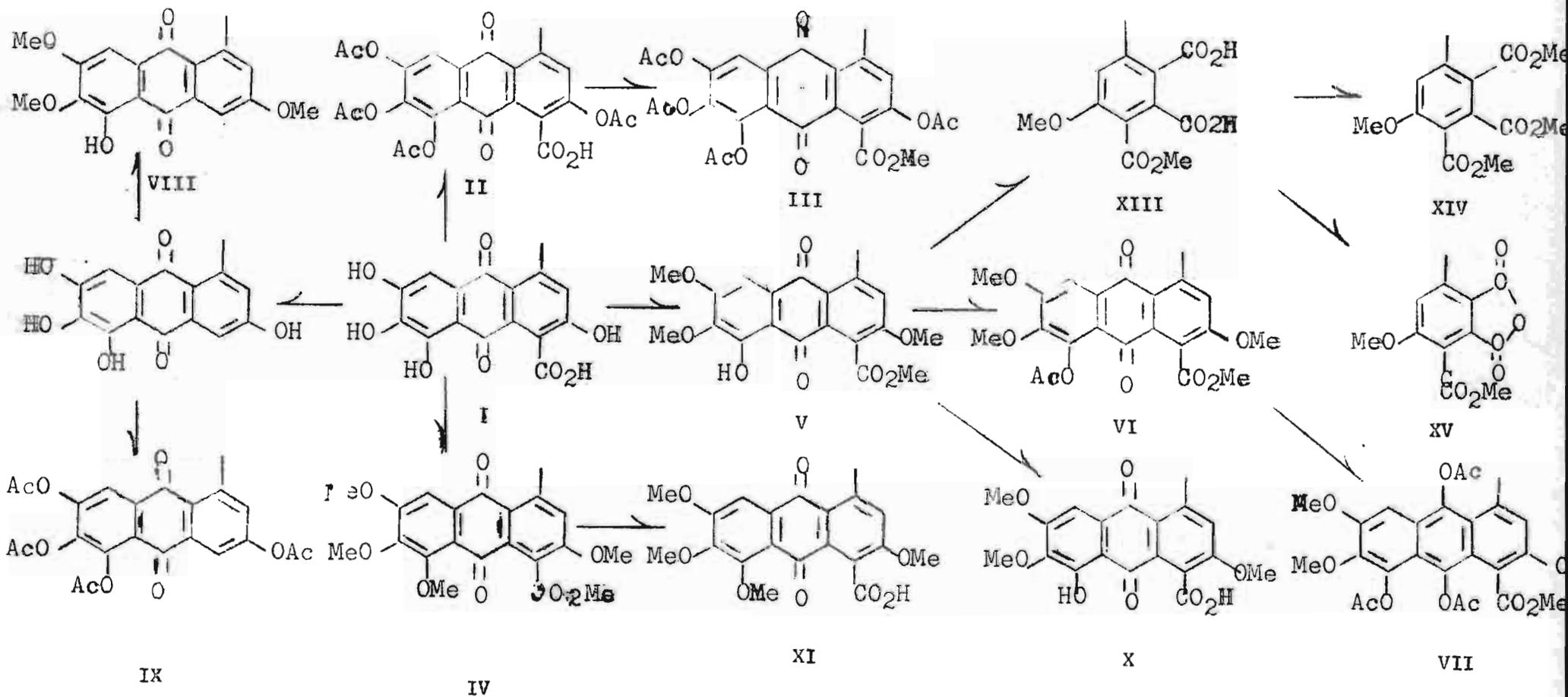
$v_{\text{máx.}}$ 3000, 1750, 1610, 1430, 1340, 1300 y 1250 cm⁻¹.

ANHIDRIDO DEL ACIDO COCHENILLICO.

10 mg del ácido cochenillico se fundieron en un porta objeto sobre una platina calentada eléctricamente. La operación se repitió tres veces, el producto obtenido por enfriamiento, es un sólido blanco con un p.f. de 149-151° (reportado 150-152°) (15).

AROMATIZACION DE V.

En un tubo de vidrio Pyrex de 5 mm de diámetro, cerrado por un extremo, se introdujeron 4 mg del producto V mezclados con 400 mg de Zn, después se agregaron 400 mg de Zn y finalmente el tubo se hizo capilar en el extremo abierto. El tubo se calentó inicialmente a 150° durante 20 minutos, y después hasta 300° durante 5 horas, destilando una fracción aceitosa de color amarillo, que al enfriarse cristalizó parcialmente. Con la pequeña cantidad obtenida se determinó cualitativamente su espectro en el ultravioleta, mostrando máximos en 252, 322, 342, 358, 377 mμ.



BIBLIOGRAFIA

- (1).- a.- F. Mayer, The Chemistry of Natural Colouring Matters. Reinhold Publishing Corporation (1943).
b.- L. S. Pratt, The Chemistry and Physics of Organic Pigments. John Wiley and Sons, Inc., New York (1947).
c.- R. H. Thomson, Naturally Occurring Quinones. London (1957).
- (2).- L. Río de la Loza. Datos para la Materia Médica Mexicana (1852).
- (3).- R. Anchütz. Ber.dtsch.chem.Ges. 18, 715 (1885).
- (4).- F. Kögl and A. G. Boer, Rec.Trav.chim. Pay-Bas. 54, 779 (1935).
- (5).- T. H. Lee, J.Chem.Soc., 79, 294 (1901).
- (6).- G. DiModica, S. Tira and E. Borello, Gazz.chim.ital. 86, 239 (1956).
- (7).- W. de la Rue and H. Müller, J.Chem.Soc., 10, 304 (1858).
- (8).- R. Eder and C. Weidmer, Helv.chim.acta, 966 (1923).
- (9).- Maximino Martínez, Las Plantas Medicinales de México, p. 470, 4/a. Edición, 1959, México.
- (10).- J. N. Collie, J.Chem.Soc., 91, 1806 (1907).
- (11).- R. Robinson, Structural Relations of Natural Products. Oxford University Press, 1955.
- (12).- A. J. Birch, Biosynthesis of Some monobenzenoid quinones in CIBA Foundation Symposium on Quinones in electron transport. p. 233, 1961.
- (13)*.- Ibid, p. 244.
- (14).- L. J. Bellamy. The Infra-Red Spectra of Complex Molecules. p. 156 (1954).
- (15).- Otto Dimroth, Berichte 43, 1396 (1910).
- (16).- Lindsay H. Briggs, G. A. Nicholls and R. M. L. Pa-

terson. J. Chem. Soc., 1719 (1952).

- (17).- L. M. Jackman, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, p. 124. Pergamon Press (1959).
- (18).- R. H. Thomson, Naturally Occurring Quinones, p. 222, (1959). O. Dimroth, Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 1387 (1910). O. Dimroth y W. Scheurer. Liebig's Ann. 399, 62 (1913). O. Dimroth y Fich, Ibid, 411, 315 (1916).

II.- LA ESTEREOQUIMICA DEL 1 LANCEOL
Y LA SINTESIS DE SU RACEMATO.

- 1.- Generalidades.
- 2.- Parte teórica.
- 3.- Parte experimental.
- 4.- Conclusiones.
- 5.- Bibliografía.

Este trabajo se realizó bajo la
dirección del

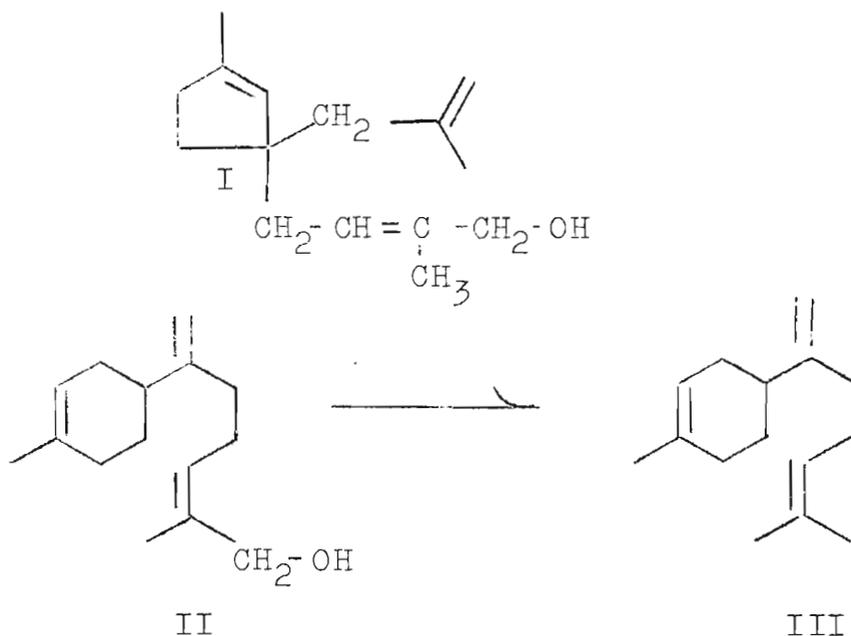
Dr. ARMANDO MANJARREZ M.

GENERALIDADES

En 1928 Penfold aisló del aceite esencial de la madera del *Santalum lanceolatum* (1) un alcohol sesquiterpénico ($C_{15}H_{24}O$) al que le dio el nombre de lanceol; más tarde Navé obtuvo el mismo producto del aceite esencial de *Osyris teunofolia* (2).

Las primeras investigaciones sobre la estructura del lanceol fueron hechas por Bradfield, Francis, Penfold y Simonsen (3) quienes, finalmente, propusieron la estructura I.

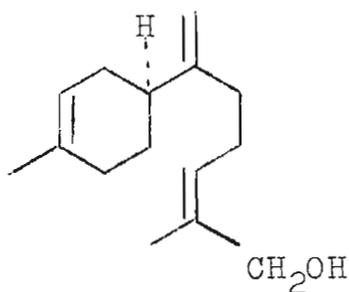
Posteriormente, en 1949, Owen (4), Birch y Murray(5) demostraron que la fórmula correcta era la II.



Esta fórmula contiene el esqueleto básico de los sesquiterpenos monocíclicos y fue determinada por Birch y sus

colaboradores al reducir el lanceol a Bisaboleno (III).

Tomando como base las rotaciones moleculares del lanceol (-152), el bisaboleno (-157) y el limoneno (-169), Mills y otros investigadores, establecieron para el lanceol la siguiente configuración parcial IV (6).



Esta estructura fue determinada tomando en consideración los diferentes productos obtenidos por ozonólisis, por consiguiente, no fue posible establecer la orientación del grupo isopropenil-carbinol.

En el presente trabajo se estableció la configuración absoluta de este compuesto, tanto por el estudio de sus espectros, como por una síntesis inequívoca.

PARTE TEORICA

Analizando los diferentes datos espectroscópicos recopilados en la literatura y los obtenidos experimentalmente del lanceol y sus derivados, se compararon y relacionaron de la siguiente manera:

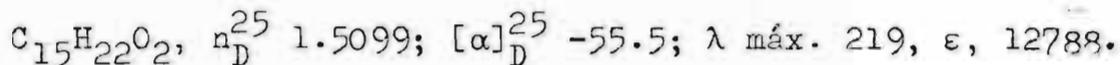
La configuración de los ácidos tíglico y angélico se conoce, sin lugar a dudas, desde hace algunos años (7, 8) además, Cason (9) determinó los máximos de absorción en el U. V. de los siguientes ácidos 2-metil-2-alquénicos:

	λ máx.	ε
Acido tíglico	214	12600
" angélico	217	9000
" trans 2-metil-2-pentenoico	215	13200
" trans 2-metil-2-hexenoico	217	13580
" trans 2-metil-2-heptenoico	217	13800
" Cis 2-metil-2-hexenoico	218	8780

Como puede verse, los coeficientes de extinción molecular (ε) de los compuestos trans son mayores que las de los cis. Basándose en esta observación diferentes autores asignaron la configuración trans a los siguientes ácidos:

	λ máx.	ε
Acido trans 2,4,dimetil heneicosenoico	216	12600 (10)
" trans 2,5,dimetil heneicosenoico	217-218	12600 (10)
" 2-metil-2,icosenoico	217	13500 (9)
" 2-metil-2,hexacosenoico	217	14000 (9)
" phtienoico	217	11140 (9)
" dimetil-2,5-heptadecenoico	285	12700 (10)

Por oxidación del lanceal* con óxido de plata se obtuvo un compuesto con las siguientes características:



*Agradecemos al Prof. Navé, de Suiza, una generosa muestra de lanceol.

Como puede observarse el ácido lanceólico, desconocido hasta ahora, tiene un coeficiente de extinción que corresponde a la serie de los ácidos trans.

El espectro en el infrarrojo se ha utilizado también en algunos compuestos para establecer su configuración. Freeman (12), Stenhagen (10) y Cason (9) encontraron importantes diferencias en su espectro en el infrarrojo de los ácidos 2-metil-2 alquénicos con respecto a sus correspondientes isómeros cis.

La diferencia más importante estriba en que la banda correspondiente a la vibración longitudinal de la unión carbono-carbono de los isómeros cis se encuentra en 6.11μ y la de los trans en 6.09μ . Otra región característica para todos los isómeros trans en la banda de la doble ligadura en 6.85μ y 7.03μ ; en este caso, la primera es la de intensidad más baja; en cambio, en los isómeros cis la banda a 6.05μ es la más fuerte de las dos. En la región de 7.8 y 8μ se observa otra doble banda que permite diferenciar los isómeros cis y trans. Freeman (12) ha puntualizado que en todos los ácidos trans metil no saturados, la segunda banda es la más débil y el caso opuesto ocurre en los isómeros cis. Así pues, la intensidad relativa de los 2 pares de bandas, es inversa en los isómeros cis y trans.

El espectro en el infrarrojo del ácido lanceólico, mostró las siguientes bandas, una en 6.05μ , dos en 6.84 y 7.03μ , siendo la segunda más intensa que la primera y otras dos en 7.8 y 8μ , siendo la primera más intensa que la segunda. Todos estos datos están acordes con una estructura trans, según los estudios antes mencionados.

El lanceolato de metilo preparado por esterificación

Como puede observarse el ácido lanceólico, desconocido hasta ahora, tiene un coeficiente de extinción que corresponde a la serie de los ácidos trans.

El espectro en el infrarrojo se ha utilizado también en algunos compuestos para establecer su configuración. Freeman (12), Stenhagen (10) y Cason (9) encontraron importantes diferencias en su espectro en el infrarrojo de los ácidos 2-metil-2 alquénicos con respecto a sus correspondientes isómeros cis.

La diferencia más importante estriba en que la banda correspondiente a la vibración longitudinal de la unión carbono-carbono de los isómeros cis se encuentra en 6.11μ y la de los trans en 6.09μ . Otra región característica para todos los isómeros trans en la banda de la doble ligadura en 6.85μ y 7.03μ ; en este caso, la primera es la de intensidad más baja; en cambio, en los isómeros cis la banda a 6.05μ es la más fuerte de las dos. En la región de 7.8 y 8μ se observa otra doble banda que permite diferenciar los isómeros cis y trans. Freeman (12) ha puntualizado que en todos los ácidos trans metil no saturados, la segunda banda es la más débil y el caso opuesto ocurre en los isómeros cis. Así pues, la intensidad relativa de los 2 pares de bandas, es inversa en los isómeros cis y trans.

El espectro en el infrarrojo del ácido lanceólico, mostró las siguientes bandas, una en 6.05μ , dos en 6.84 y 7.03μ , siendo la segunda más intensa que la primera y otras dos en 7.8 y 8μ , siendo la primera más intensa que la segunda. Todos estos datos están acordes con una estructura trans, según los estudios antes mencionados.

El lanceolato de metilo preparado por esterificación

del ácido con diazometano tuvo las siguientes constantes, n_D^{25} 1.5058; $[\alpha]_D^{20}$ -62° ; en su espectro de resonancia magnética nuclear, se observa una señal en 6.64 ppm para el protón vinílico en el $\underline{C} N^\circ 3$ con respecto al grupo éster.

Tomando como antecedentes los trabajos de Jackman (13) quien, estudiando los espectros en resonancia magnética nuclear, del angelato y el tiglatato de metilo encontró para el protón vinílico del primero un valor de 6.05 ppm y para el del segundo, 6.85 ppm, se ve que en el caso del lanceolato de metilo (6.64 ppm) se tiene un compuesto trans.

De esta manera, correlacionando los espectros en el ultravioleta, en el infrarrojo y los valores obtenidos en la resonancia magnética nuclear, puede afirmarse que la estructura del grupo del alcohol isopropenílico, en el lanceol, tiene una configuración trans.

La confirmación definitiva se obtuvo por medio de una síntesis inequívoca del lanceol de acuerdo con el esquema A.

El primer paso consistió en una condensación de Diels-Alder entre el isopreno V y la metilvinilcetona VII; de acuerdo con la reacción efectuada por Alder y Vogt (14), las cetonas VII y VIII, producidas en la reacción, se separaron por medio de sus semicarbazonas, regenerándolas posteriormente mediante una hidrólisis ácida.

El β ceto, β (4-metil Δ^3 ciclohexenil) propionato de etilo IX obtenido por Eschemmoser y colaboradores (15) con un 49% de rendimiento, se preparó a partir de la cetona VIII, con hidruro de sodio y carbonato de etilo, en una mezcla de benceno-dimetilformamida 3:1, con un rendi-

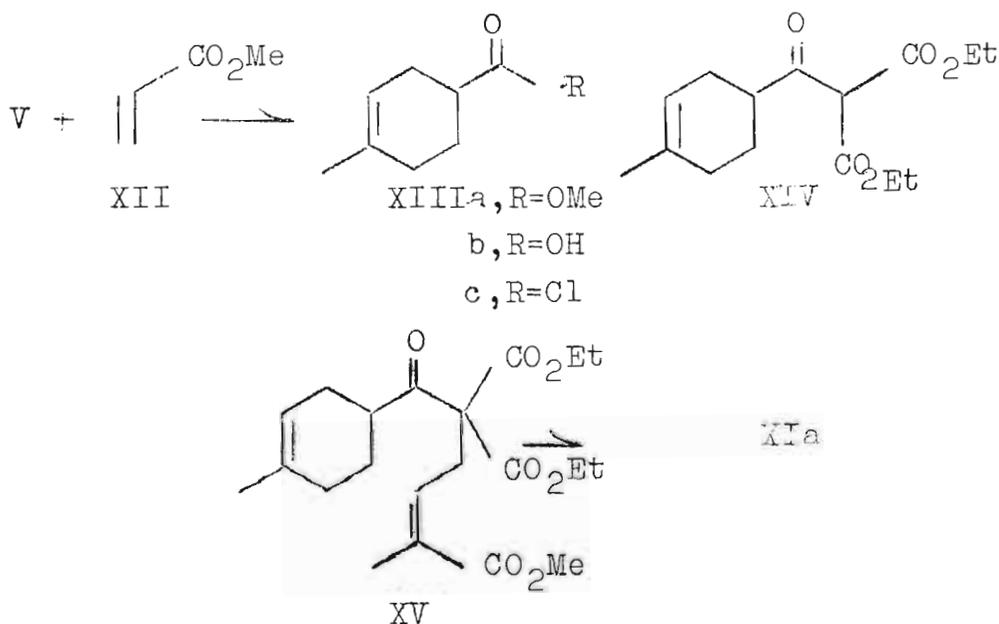
miento de 68%.

El γ bromotigolato de metilo se obtuvo siguiendo la técnica de Inhoffen (16); el espectro de resonancia magnética nuclear de este compuesto, mostró una señal para un protón vinílico a 6.95 ppm y de esta manera se comprobó que en la bromación, la estereoquímica del tigolato de metilo no se había alterado.

El ceto éster IX se condensó con el γ bromotigolato de metilo usando como agente condensante hidruro de sodio, así se obtuvo el diéster X. Cuando este producto se sometió a una hidrólisis alcalina se descarboxiló obteniéndose el ácido α metil ϵ ceto ϵ (4-metil Δ^3 ciclohexenil) Δ^2 hexenoico XIa.

Este producto tiene un $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{hexano}}$ a 221 m μ con un coeficiente de extinción de 12,608, lo que permite asegurar que la configuración trans no cambió durante la última condensación.

Este mismo ácido se preparó por la siguiente secuencia de reacciones:



De la condensación de isopreno con acrilato de metilo (14) se obtuvo el éster XIIIa, el cual, por hidrólisis produjo el ácido XIIIb. La reacción del cloruro de este ácido XIIIc con malonato de etilo produjo el α carboetoxi β ceto β (4-metil ciclohexenil Δ^3) propionato de etilo (XIV), la condensación de éste con γ bromotigolato de metilo formó el triéster XV el cual, por hidrólisis alcalina y descarboxilación, condujo al ácido XIa.

El producto XIa se trató con diazometano obteniéndose el correspondiente éster metílico XIb, cuyo espectro de resonancia magnética nuclear muestra la señal característica en 6.7 ppm para el protón vinílico en C_3 con la configuración trans; como derivado sólido se hizo una semicarbazona que fundió a 157-159°.

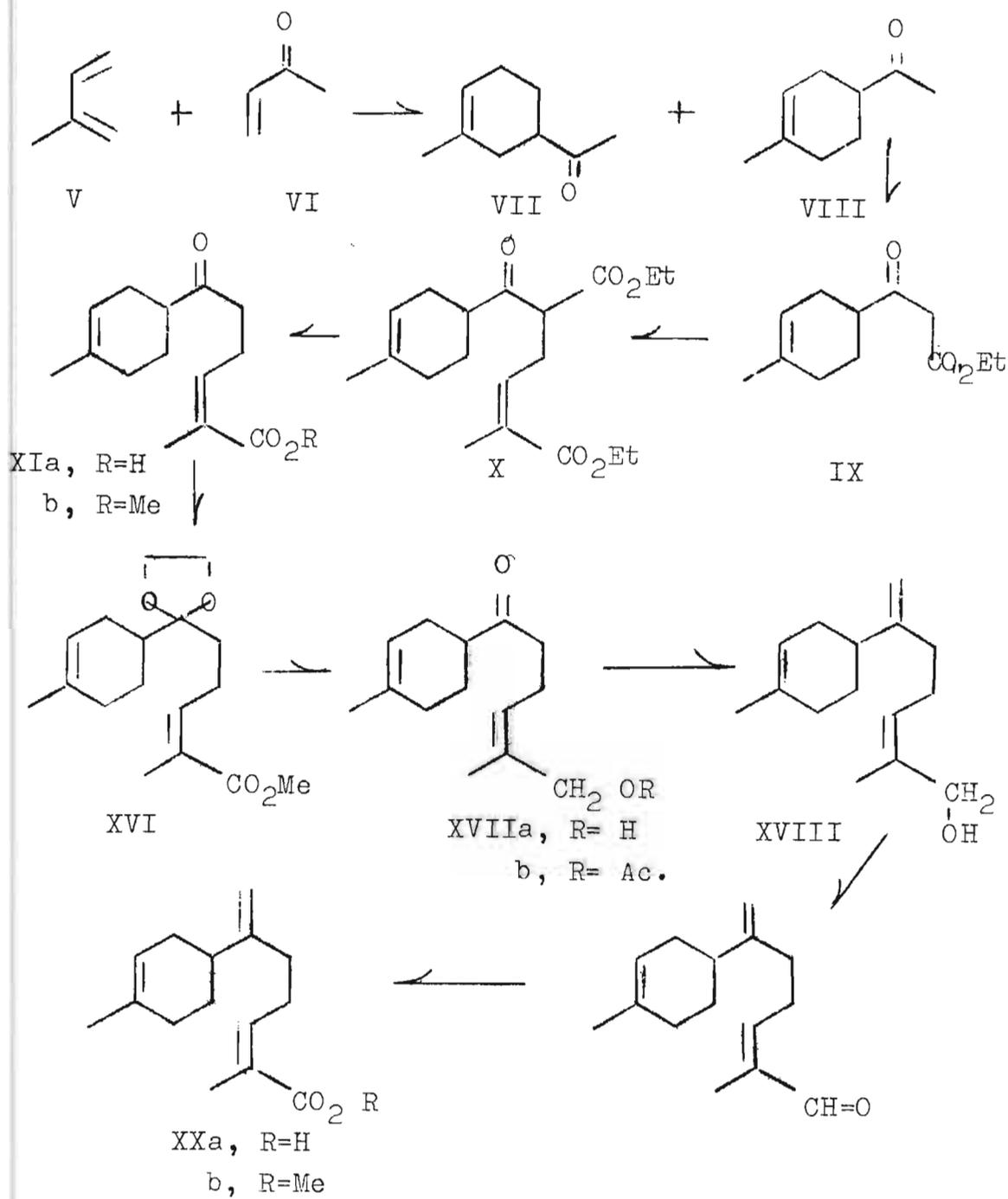
Tratando de substituir el grupo ceto por el grupo metileno se hizo una reacción de Wittig con trifenilmetilen fosfonio; aunque la mezcla de productos obtenida dio en el infrarrojo la banda característica para metilenos a 890 cm^{-1} , el rendimiento del compuesto deseado fue muy bajo. Por esta razón se prefirió seguir un camino diferente que consistió en formar el cetal para tener el producto XVI, el cual fue reducido con hidruro doble de litio y aluminio al correspondiente alcohol y que, por hidrólisis ácida produjo el ceto alcohol XVIIa. La acetilación del compuesto anterior produjo el cetoacetato XVIIb el cual, mediante una reacción de Wittig y posterior tratamiento con hidruro de litio y aluminio del producto crudo de la reacción dio el lanceol con un rendimiento de 54%.

El producto obtenido con p.eb. 113-116°/0.1 mm; n_D^{25} 1.5102 resultó ser idéntico al lanceol natural por sus

constantes físicas y su espectro en el infrarrojo.

El compuesto sintético, oxidado con anhídrido crómi
co-piridina, produce un aldehído cuya semi carbazona es
idéntica (p.f. e infrarrojo) a la que se obtiene por el
mismo procedimiento cuando se utiliza el lanceol natural.

ESQUEMA A



PARTE EXPERIMENTAL

Lanceal XIX.-A una solución de 500 mg de anhídrido crómico en 25 ml de piridina se le agregó con agitación, 1 g de lanceol natural (p.e. 114-116/0.1 mm; n_D^{25} 1.5097; $[\alpha]_D^{-67^\circ}$). Después de dejar reposar la mezcla 24 horas a 5° se filtró y el filtrado se virtió en agua, se extrajo con eter; la solución etérea se lavó con ácido clorhídrico diluído (10%) y posteriormente con agua. El extracto etéreo al ser evaporado dejó un aceite (920 mg) el cual fué cromatografiado en 50 g de alumina F-20. De la fracción eluída con benceno se obtuvieron 840 mg de un aceite con las siguientes características ν_{\max} . 2950, 2750, 1710, 1660, 1450, 1385, 1120 y 890 cm^{-1} ; $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 230 μ , ϵ 5420 y $[\alpha]$ - 69.5°. Su semicarbazona, cristalizada de metanol agua, tuvo un p.f. de 151-153° (Reportada 151-153°) (3).

Acido Lanceólico XXa.-A una mezcla de lanceal en 4 ml de alcohol se agregaron 2.34 g de nitrato de plata en 20 ml de agua, a continuación se adicionó, lentamente y con agitación, una solución de 1.55 g de hidróxido de potasio en 20 ml de agua. La adición duró 4 horas y la agitación se continuó durante 4 horas más. La mezcla de reacción se filtró para eliminar la plata y la solución se aciduló y extrajo con éter obteniéndose 620 mg de un aceite que se -

cromatografió en 30 g de sílice y que por elución con benceno se obtuvieron 520 mg. de un aceite con las siguientes constantes ν_{\max} . 2960, 1695, 1650, 1460, 1430, 1290, 1250 y 892 cm^{-1} ; $\lambda_{\max}^{\text{Hexano}}$ 219, ϵ 12788; n_D^{25} 1.5099; $[\alpha] - 56^\circ$.

Lanceolato de Metilo XXb. - Una solución de 500 mg de ácido lanceólico en 50 ml. de éter, se mezcló con una solución etérea de diazometano proveniente de 1 g. de nitroso metil urea. Después de 30 minutos a temperatura ambiente la fracción neutra se separó obteniéndose 420 mg de un producto que se purificó por cromatografía en 25 g, de alumina F-20.

De las fracciones haexano-benceno 1:1 se obtuvieron 350 mg de un aceite que presentó las siguientes características ν_{\max} . 2950, 1740, 1650, 1445, 1390, 1145 y 892 cm^{-1} ; λ_{\max} . 217, ϵ 11496; n_D^{25} 1.5058; $[\alpha] - 62$ r.m.n. - 6.64 p p m

Anal. Cal $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$; C 77.37; H 9.74; O 12.98

Anal. Enc. C: 77.63; H: 9.93; O: 12.64

4 Metil 1 Acetil Δ^3 ciclohexeno VIII. - Una mezcla de 100 g de vinilcetona, 103.5 g de isopreno y 2 g de hidroquinona se calentó a 150° durante 5 horas en una bomba de acero. El líquido obtenido se destiló y la fracción de p.e. de $45-47^\circ$ a 0.5 m m (68 g), se reflujo 1 hora con 250

ml de alcohol, 70 g de clorhidrato de semicarbazida y 20 ml de agua. Los cristales formados se separaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron; posteriormente se lavaron con benceno caliente. La fracción insoluble en benceno se recrystalizó (3.8 g) de alcohol y fundió a 165-169° (14).

La solución se concentró, obteniéndose 63 g de material cristalino que al recrystalizarse de alcohol dió 62.3g de la semicarbazona con un p.f. de 147-149°. Esta se suspendió en 800 ml de hexano y 715 ml de ácido sulfúrico 1 N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta disolución total (4° horas). El disolvente orgánico se separó por decantación, se lavó con agua hasta neutralidad y se evaporó, dejando un residuo aceitoso (44.5g) que al ser destilado produjo 37 g de un producto con un p.e. de 45-47/0.5 mm; n_D^{25} 1.4710; v_{max} 2900, 1720, 1435, 1355 y 1165 cm^{-1} .

β -ceto- β -(4 metil- Δ ciclo hexenil) propionato de etilo

IX.-En un matraz de tres bocas provisto de un agitador mecánico, un condensador y con corriente de nitrógeno, se colocó una solución de 50 g de carbonato de etilo en 300 ml de benceno anhidro libre de tiofeno y 100 ml de dimetilformamida y se le agregaron 22g de una suspensión en parafina de hidruro de sodio al 50%. La mezcla se calentó - -

hasta su punto de ebullición y se le adicionaron 30 g de la cetona VIII gota a gota, observándose de inmediato el desprendimiento de hidrógeno. Después de terminada la adición, el calentamiento se prolongó 30 minutos más, al cabo de los cuales la mezcla se enfrió y vertió en agua. Posteriormente se separó por decantación la fracción orgánica, que se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente se obtuvo un residuo aceitoso (36.6 g) que fue destilado, la fracción con punto de ebullición de 93-100/1 mm (31 g), dio prueba positiva con cloruro férrico; n_D^{24} 1.4760; (15) v máx. 2°95, 1740, 1710, 1650, 1600, 1440, 1370, 1260, 1115, 1030, 915 y 845 cm^{-1} .

γ -Bromo tiglató de metilo.- A una solución de 70 g de tiglató de metilo (p.c. 123-125/560 mm) en 100 ml de tetracloruro de carbono, se le agregaron 122 g de N-bromo succinimida y 100 mg de peróxido de benzoilo. La mezcla se iluminó con una lámpara GE (250 watts, 115 volts) hasta la desaparición total de la N-bromo-succinimida (4 horas), se enfrió y se filtró para separar la succinimida insoluble, el filtrado se evaporó dejando un residuo aceitoso de 85 g, con un p.e. de 45-47°/0.25 mm y que muestra en su espectro de resonancia magnética nuclear un protón vinílico en 695 ppm.

Acido α -metil- ϵ -ceto- ϵ (metil 4 ciclohexenil Δ^3) Δ^2 hexenoico XIa.- A 300 ml de una mezcla 3:1 de benceno y dimetilformida se le añadió una suspensión de 7 g de hidruro de sodio en parafina al 50%, luego se añadieron lentamente y con agitación 30 g del ceto éster IX. Cuando se terminó la adición, se calentó a reflujo y se adiciona

ron 27.5 g del γ -bromotigolato de metilo; el reflujo se prolongó 3 horas más, al cabo de las cuales se virtió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con éter; el extracto etéreo se lavó con agua, se secó y se evaporó, dejando como residuo 52 g de un material café rojizo que se destiló; de la fracción con p.e. 152-160°/0.05 mm, se obtuvieron 35 g de un aceite con v máx. 2^o95, 1740, 1710, 1630, 1440, 1370, 1260, 1155, 1030, 1015, 915 y 845 cm^{-1} .

Este cetodiéster se hidrolizó con una solución de 9 g de hidróxido de potasio en 50 ml de agua y 100 ml de metanol que después de 6 horas de reflujo la mezcla se concentró y virtió en agua. La fracción ácida se separó en la forma acostumbrada y se cromatografió en alúmina ácida Woelm. De los eluatos de benceno-éter 4:1 se obtuvieron por evaporación, 20.5 g de un aceite con λ máx. 221 μ , ϵ 12608; v máx. 2^o95, 1740, 1710, 1650, 1600, 1440, 1370, 1030, 915 y 845 cm^{-1} . La semicarbazona de este producto tuvo un p.f. de 203-204°.

Anál. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_3$: C, 61.41; H, 7.90; O, 16.36;
N, 14.33.

Encontrado: C, 61.88; H, 7.83; O, 16.30;
N, 14.05.

4-Metil-1-carboxy- Δ^3 -ciclohexeno XIIIb.— Una mezcla de 30 g de isopreno, 26 g de acrilato de metilo y 2 g de hidroquinona se calentó a 150° durante cinco horas, en una bomba de acero, se obtuvo un líquido que al ser destilado dio 42.2 g de un producto con punto de ebullición 60-63°/6 mm; (reportado 83.86/13 mm) v máx. 2^o50, 1735, 1430, 1375, 1165, 1050 y 920 cm^{-1} . Este producto se saponificó por ebullición durante 4 horas con una solución de hidróxido

de potasio en 100 ml de metanol y 10 ml de agua.

La fracción ácida (31.6 g) se recrystalizó de hexano p.f. 97-99° (reportada 9°-99°). $v_{\text{máx.}}^{\text{CCL}_4}$ 2900, 1710, 1440, 1380, 1140, 1075 y 1025 cm^{-1} .

α Carboetoxi- β -ceto- β (4-metil- Δ^3 -ciclohexenil) propionato de etilo XIV.- A una solución de 30 g de ácido XIIIb en 60 ml de benceno se le agregaron, gota a gota y a temperatura ambiente, 70 g de cloruro de tionilo, produciéndose un abundante desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Después de una hora a temperatura ambiente se destiló colectándose la fracción que destiló de 95-104°/30 mm (26 g). $v_{\text{máx.}}$ 2900, 1795, 1440, 1380, 1140, 1075, 1025 y 91° cm^{-1} .

La condensación de este cloruro de ácido con el malonato de etilo se efectuó en un matraz de 3 bocas; se pusieron 6 g de una emulsión de hidruro de sodio al 50%, en parafina, y 150 ml de una mezcla 3:1 de benceno y dimetilformamida, a esta suspensión se le agregaron lentamente (30 minutos) 20 g de malonato de etilo y finalmente 20 g del cloruro del ácido anteriormente descrito. La mezcla se reflujo durante 3 horas, se virtió en agua, se extrajo con éter, se lavó y se secó con Na_2SO_4 ; se obtuvieron 25 g de un líquido que destiló a 134-140°/0.75 mm (16 g) y dio prueba positiva con cloruro férrico $v_{\text{máx.}}$ 2995, 1740, 1710, 1440, 1370, 1260, 1155, 1030 y 845 cm^{-1} .

α Metil- $\epsilon\epsilon$ -dicarbetoxi- ϵ -ceto- ϵ (4-metil- Δ^3 -ciclohexenil) Δ^2 -hexenoato de metilo XV.- Se condensaron 15 g de la cetona XIV con 11 g de tiglato de metilo siguiendo la técnica descrita en la condensación anterior, el rendimiento del producto obtenido fue 21 g de un aceite que

se cromatografió en 1 Kg de alúmina F-20. De las fracciones eluidas con hexano-éter 1:1 se obtuvo 10 g de un aceite que da prueba negativa para fenoles y tiene las siguientes características: $v_{\text{máx.}}$ 2950, 1750, 1730, 1720, 1650, 1430, 1365, 1320, 1210, 1075 y 1030 cm^{-1} . Semicarbazona p.f. 83-86°.

Anál. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{N}_3$: C, 58.52; H, 7.37; O, 24.81;
N, 9.31.

Encontrado: C, 58.79; H, 7.57; O, 23.90;
N, 10.21.

Este cetotriéster fue hidrolizado y descarboxilado como se describe en el experimento anterior, produciendo 3 g del ácido XIa.

α -Metil- ϵ -ceto- ϵ (4-metil- Δ^3 -ciclohexenil) Δ^2 -hexenoato de metilo XIb.- A una solución de 20 g del ácido XIa en 60 ml de éter se le agregó una solución acuosa de 4 g de diazometano. Después de 10 minutos el material neutro se aisló y destiló dando una fracción con p.e. de 125-124°/0.3 mm (17.2 g), $v_{\text{máx.}}$ 2900, 1710, 1430, 1370, 1235 y 1120 cm^{-1} ; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{Hex}}$ 217, ϵ 11408; y muestra en su espectro de resonancia magnética nuclear una señal para el protón vinílico del C_3 en 6.7 ppm.

Su semicarbazona fundió a 157-159° C.

Anál. calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_3$: C, 62.52; H, 8.20; O, 15.62;
N, 13.67.

Encontrado: C, 62.08; H, 7.87; O, 15.91;
N, 13.58.

α -Metil- ϵ -ceto- ϵ (4-metil- Δ^3 -ciclohexenil) Δ^2 -hexenol XVIIa.- 17 g del cetoéster XIb se disolvieron en una mezcla de 100 ml de benceno y 8 g de etilenglicol y se

adicionaron 170 mg de ácido paratoluensulfónico. La mezcla se reflujo y el agua formada en la reacción se eliminó por medio de una trampa de Stark. Después de 3 horas de reflujo se separó la cantidad teórica de agua (1.22 ml) y la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en una solución al 10% de bicarbonato de sodio. La fracción orgánica, una vez separada, se lavó, secó y cuando se eliminó el benceno quedó como residuo un aceite (16 g) con $v_{\text{máx.}}$ 2830, 1710, 1435, 1275, 1120, 1095 y 945 cm^{-1} , al cual se agregó 250 ml de una solución etérea de hidruro doble de litio y aluminio (2 g). Después de cinco horas de agitación a temperatura ambiente se adicionaron 100 ml de ácido sulfúrico 0.5 N y la mezcla se trabajó, en la forma usual, separándose finalmente 11.3 g del ceto alcohol; $v_{\text{máx.}}$ 3500, 2950, 1720, 1450, 1385, 1305, 1150, 1075 y 1048 cm^{-1} , este producto se trató con anhídrido ftálico para formar el ftalato ácido y posteriormente se preparó la semicarbazona del ftalato ácido que fundió a 192-194°.

Anál. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}_3$: C, 64.62; H, 6.84; O, 18.71;
N, 9.83.

Encontrado: C, 64.51; H, 6.64; O, 18.68;
N, 9.86.

Lanceol XVIII.— A una suspensión de 18 g de bromuro de trifenilmetilfosfonio en éter anhidro se agregaron con agitación y en atmósfera de N_2 , 21.5 ml de una solución de butillitio en hexano. Después de 30 minutos se adicionaron 12 g del acetato del cetoalcohol XVIIb y la mezcla se reflujo durante toda la noche. La solución etérea se lavó con agua, se secó y evaporado al vacío dejó un residuo aceitoso.

Este residuo se trató con una solución etérea de hidruro doble de litio y aluminio en exceso, durante 5 horas y a temperatura ambiente y después, con una solución de hidróxido de sodio hasta precipitación total; a continuación se filtró y se extrajo con éter. La fracción etérea se lavó con agua, se secó y por evaporación del disolvente se obtuvo un aceite (5.6 g) que fue destilado p.e. 113-115°, n_D^{25} 1.5081; $v_{\text{máx.}}$ 3500, 2890, 1632, 1450, 1345, 1150, 1090, 1035, 945, 890 y 760 cm^{-1} .

Este alcohol (1 g) se oxidó de la misma manera que el lanceol natural obteniéndose 890 mg de un aldehído, $v_{\text{máx.}}$ 2950, 2750, 1715, 1660, 1450, 1385, 1125 y 890 cm^{-1} que forma una semicarbazona con un p.f. de 151-153°, cristalizada de metanol-agua.

Anál. calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ON}_3$: C, 69.78; H, 9.15; O, 5.81;
N, 15.26.

Encontrado: C, 69.86; H, 9.08; O, 6.62;
N, 15.27.

Esta semicarbazona es idéntica (punto de fusión mixto y espectro en el infrarrojo a la del lanceol obtenido por oxidación del lanceol natural.

Los puntos de fusión no están corregidos y se determinaron en un bloque de Kofler.

Las destilaciones se llevaron a cabo en una columna de 20 cm tipo Wiedmer.

Los espectros en el ultravioleta se hicieron en etanol de 95% y en un espectrofotómetro Beckman D-K2.

En los espectros de resonancia magnética nuclear se usó como disolvente CDCl_3 y tetrametilsilano como cero de referencia. Los desplazamientos están dados en ppm (δ)

y los espectros se determinaron en un espectrofotómetro Varian A-60.

Los espectros en el infrarrojo se hicieron sin disolvente o en CHCl_3 o CCl_4 según se indique, y en un aparato Perkin Elmer de doble haz, modelo 21.

Los microanálisis fueron hechos por el Dr. Franz Pascher en Bonn, Alemania.

CONCLUSIONES

- 1.- Se determinó la orientación del grupo isopropenil carbinol en el 1.lanceol.
s
- 2.- Se sintetizó el racemato del 1.lanceol y varios derivados no reportados en la literatura.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- A. R. Penfold C.A., 23, 474 (1929).
- 2.- Y. R. Navé et P. Ardizio, Bull. Soc. Chim. France, D. 1 - 107, 334 (1954).
- 3.- A. E. Bradfield, E. M. Francis, A. R. Penfold and J. L. Simonsen, J. Chem. Soc., 1619 (1936).
- 4.- L. N. Owen, J. Chem. Soc., 1502 (1949).
- 5.- A. J. Birch and A. R. Murray, J. Chem. Soc., 1888 (1951).
- 6.- J. A. Mills, J. Chem. Soc., 4976 (1962).
- 7.- L. Crombie, Quart. Rws., VI - 2, 101 (1952).
- 8.- C. S. Marvel, in Gilman's Organic Chemistry, 2nd. Edition, p. 44 (1943).
- 9.- J. Cason and M. J. Kalm, J. Org. Chem., 1950 (1959).
- 10.- S. S. Stenhagen, Arkiv Kemi 6 537 (1954).
- 11.- J. Cason, N. L. Allinger and C. F. Allen, J. Org. Chem., 18, 857 (1953).
- 12.- N. K. Freeman, J. Am. Chem. Soc., 1859 (1953).
- 13.- L. M. Jackman "Applications of nuclear magnetic resonance Spectroscopy in organic Chemistry", Pergamon Press p. 122 (1959).
- 14.- K. Alder and Vogt, Ann., 564, 109 (1949).
- 15.- A. Eschemmoser, J. Schreiber and W. Keller, Herv.Chim. Acta, 34, 1667 - 71 (1951).
- 16.- H. H. Inhoffen, S. Bork and M. Schwieter, Ann., 580 1 (1953).
- 17.- A. N. Meldrum and W. H. Perkin, J. Chem. Soc., 93, 1425 (1908).