

Tesis de Posgrado

Comportamiento de derivados acetilados y benzoilados de glicosilaminas frente a la amonolisis en medio alcohólico

Delpy, Susana M.

1962

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Delpy, Susana M.. (1962). Comportamiento de derivados acetilados y benzoilados de glicosilaminas frente a la amonolisis en medio alcohólico. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1110_Delpy.pdf

Cita tipo Chicago:

Delpy, Susana M.. "Comportamiento de derivados acetilados y benzoilados de glicosilaminas frente a la amonolisis en medio alcohólico". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1962.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1110_Delpy.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

FCEN-BA

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

COMPORTAMIENTO DE DERIVADOS ACETILADOS
Y BENZOILADOS DE GLICOSILAMINAS FRENTE
A LA AMONOLISIS EN MEDIO ALCOHOLICO

SUSANA M. DELPY

TESIS: 1210

Tesis presentada para optar al
Título de Doctor en Química
(Orientación Química Orgánica)

Año 1962

7 20 :3

Handwritten scribbles

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

COMPORTAMIENTO DE DERIVADOS ACETILADOS
Y BENZOILADOS DE GLICOSILAMINAS FRENTE
A LA AMONOLISIS EN MEDIO ALCOHOLICO

SUSANA M. DELPY

R. de Tesis: 1110

Resumen de Tesis presentada para optar al
Título de Doctor en Química
(Orientación Química Orgánica)

Año 1962

Las glicosilaminas son compuestos que resultan de la condensación de un hidrato de carbono con una amina. En la literatura se describen glicosilaminas sustituidas y no sustituidas en el nitrógeno. Estas últimas se preparan por tratamiento del monosacárido con metanol o etanol saturados de amoníaco o haciendo pasar amoníaco a través de una suspensión alcohólica del azúcar. Desde un principio diversos autores se preocuparon en asignar a las glicosilaminas una estructura que explicara sus propiedades. Irvine, Thomson y Garret demostraron que el nitrógeno se hallaba unido al carbono 1 del monosacárido. La estructura del ciclo fué determinada en 1940 por Nieman y Hays quienes, en base a los resultados obtenidos en la oxidación con periódico de la N-acetil- β -D-glucosilamina, establecieron que se trataba de piranosas, que probablemente pertenecían a la serie β ; una demostración más rigurosa de que así era fué dada por Isboll y Frush en 1958; de los estudios de estos autores resultó que todas las glicosilaminas conocidas pertenecían a la serie β , salvo para el caso de la D-galactosilamina de la cual se aislaron los dos anómeros.

La primer N-acil-glicosilamina que menciona la literatura es la N-acetil- β -D-glucosilamina, obtenida en 1929 por Brigl y Keppler por amonólisis de la pentaacetil- β -D-glucosilamina. Posteriormente se han preparado otras N-acil-glicosilaminas, ya sea por desacilación de sus derivados total-

mente acilados o por acilación directa de la glicosilamina con el anhídrido del ácido correspondiente, usando N-N-dimetilformanida como solvente.

Estas sustancias, a diferencia de lo que ocurre con las glicosilaminas, no manifiestan carácter básico aún en medios extremadamente ácidos; como consecuencia de ello no mutarrotan.

En esta tesis se ha estudiado la estabilidad de veinte N-acil-glicosilaminas frente a la acción del amoníaco en solución alcohólica. Hemos comprobado que todas las N-acil-glicosilaminas son estables con excepción de la N-para-nitrobenzoil- β -D-glucosilamina, de la N-orto-nitrobenzoil- β -D-glucosilamina, de la N-2,4-dinitrobenzoil- β -D-glucosilamina de la N-acetil- β -D-manosilamina y de la N-benzoil- β -D-manosilamina.

Los resultados obtenidos han permitido comprobar que en la estabilidad de las N-acil-glicosilaminas intervienen diversos factores, entre los cuales se pueden señalar:

- A) La naturaleza del resto acilo unido al nitrógeno;
- B) La distribución espacial de los sustituyentes en el ciclo piranósico;
- C) La naturaleza de algunos de dichos sustituyentes.

El primer factor lo hemos comprobado con los derivados de la β -D-glucosilamina. Cuando el sustituyente acilo es un acetilo la N-acetil- β -D-glucosilamina es totalmente estable frente al amoníaco en las condiciones que hemos elegido. La sustitución de un acetilo por un benzoilo no altera la estabilidad de la N-acil- β -D-glucosilamina; pero cuando en el benzoilose introducen grupos nitro que atraen electrones y

FOEYBA

que están colocados en una posición tal que por efecto mesomérico producen el desplazamiento del par de electrones no compartido del nitrógeno, las N-nitro-benzoil- β -D-glucosilaminas resultantes son inestables y se descomponen parcialmente dando glucosilamina.

El segundo factor es decir la influencia de la distribución espacial de los sustituyentes en el ciclo piranósico, se manifiesta cuando pasamos de los derivados de la β -D-glucosilamina a los de la β -D-manosilamina.

Los N-acil derivados de la β -D-glucosilamina representan un caso en el cual todos los sustituyentes del ciclo están, en la conformación C1, en posición ecuatorial. Esta distribución es la que confiere mayor estabilidad a la molécula; desde el punto de vista conformacional, y como lo señaló Reeves, no presentan ningún factor de inestabilidad.

Cuando pasamos a la β -D-manosilamina, el hidróxilo del carbono 2 ocupa, en la conformación C1, la posición axial. La presencia de este hidroxilo axial introduce un factor de inestabilidad (factor $\Delta 2$) de tal peso, que Reeves consideró que en la β -D-manosa ya no podía predominar la conformación C1, como en el caso de la β -D-glucosa, sino que se encontraban en equilibrio las conformaciones C1 y 1C.

La influencia de la naturaleza de algunos de los sustituyentes del ciclo (factor c) se manifiesta cuando se pasa de los derivados de la β -D-manosilamina a los de la β -L-ranNosilamina. Estos, a pesar de tener la misma distribución espacial de los sustituyentes del ciclo que los de la β -D-mano-

FOYBIA

silamina son estables frente al amoníaco en solución alcohólica. Esto se atribuye al volumen del sustituyente del carbono 5, que en el caso de la β -D-manosilamina es un carbinol (CH_2OH) y en la β -L-ramnosilamina es un metilo (CH_3).

Se ha formulado un posible mecanismo para explicar la amonólisis de las N-acil-glicosilaminas, basado en el propuesto por Isbell y Frush (1958) para la mutarrotación e hidrólisis de las glicosilaminas.

En el transcurso de estas experiencias se han sintetizado las siguientes N-acil-glicosilaminas no descritas en la literatura.

- a) N-benzoil- β -D-glucosilamina.
- b) N-propionil- β -D-glucosilamina y sus derivados tetrapropionilado, tetraacetilado y tetrabenzoilado.
- c) N-2-nitro-benzoil- β -D-glucosilamina y su derivado tetraacetilado.
- d) N-4-nitro-benzoil- β -D-glucosilamina y su derivado tetraacetilado.
- e) N-2,4-dinitro-benzoil- β -D-glucosilamina y su derivado tetraacetilado.
- f) N-3,5-dinitro-benzoil- β -D-glucosilamina y su derivado tetraacetilado.
- g) N-benzoil- α -D-galactosilamina y su derivado tetrabenzoilado.
- h) N-benzoil- β -D-galactosilamina.
- i) N-benzoil- β -D-manosilamina.
- j) N-acetil- β -L-ramnosilamina y su derivado triacetilado.
- k) N-benzoil- β -L-ramnosilamina.

FOEYH-BA.

- l) N-acetil- β -D-arabinosilamina.
- m) N-benzoil- β -D-arabinosilamina.
- n) N-benzoil- β -D-xilosilamina y su derivado tribenzoilado.

Susana Delpy.

NOVA

MI sincero agradecimiento al
Doctor Venancio Deulofeu por la guía y
eficaces consejos que me diera durante
la realización de esta tesis.

Agradezco, también, a la Compañía
E.R.Squibb & Sons, Argentina, S.A. el
subsidio que ha posibilitado la realiza-
ción de parte de este trabajo.

Asimismo, extiendo mi agradecimien-
to a todo el personal de la Cátedra de
Química Orgánica por su desinteresada co-
laboración.

1.- LAS GLICOSILAMINAS

El primer compuesto de condensación de un hidrato de carbono con una amina parece haber sido preparado por Schiff en 1866 por condensación con la "D-glucosa-anilida" y lo describió como "una masa vítrea de color amarillo oscuro que se descompone por tratamiento con alcohol o agua".

En 1887, Sorokin ensayo nuevamente la reacción anterior y preparó las "anilidas" de la D-glucosa, de la D-galactosa y de la D-fructosa por condensación del hidrato de carbono respectivo con anilina en medio alcohólico, calentando a ebullición hasta disolución total de los productos de reacción. Trabajando en estas condiciones, que evidentemente fueron más suaves que las que usó Schiff, Sorokin obtuvo sustancias cristalinas que se disolvían en agua caliente sin descomposición.

En 1893, Lobry de Bruyn y Franchimont, disolviendo D-glucosa en metano¹ amoniacal, prepararon el primer compuesto cristalino de condensación de la D-glucosa con amoníaco; lo denominaron "D-glucosamina" y lo describieron como "pequeñas agujas que se aglomeran en agregados cristalinos".

Posteriormente, estos mismos autores obtuvieron los productos de condensación de la D-galactosa, de la D-xilosa, de la D-arabinosa y de la L-ramnosa con amoníaco. En el caso de la D-galactosa se formaron dos productos: uno que contenía dos moléculas de amoníaco por molécula de hexosa y otro que contenía una

molécula de amoníaco por molécula de hexosa.

La obtención de la "D-glucosamina" de Lobry de Bruyn y Franchimont fué confirmada por Stone (1895) quien la preparó sustituyendo el metanol por etanol saturado con amoníaco.

Posteriormente se han preparado otras glicosilaminas de monosacáridos no sustituidas en el nitrógeno, por tratamiento de los mismos con metanol o etanol saturados de amoníaco, o haciendo pasar amoníaco a través de una suspensión alcohólica del azúcar.

También se han obtenido glicosilaminas sustituidas en el nitrógeno por restos alquílicos, arílicos o acílicos.

Finalmente se han preparado otros productos relacionados con las glicosilaminas, y que formalmente resultan de la condensación de dos moléculas de amoníaco con una de monosacárido. Los únicos derivados estables que se conocen de estas diaminas son aquéllos en los cuales un hidrógeno de cada nitrógeno está sustituido por un resto acilo.

En esta tesis se ha estudiado la estabilidad de las N-acil-glicosilaminas frente a la acción del amoníaco en solución metanólica y se la ha correlacionado con la estructura espacial de las mismas y con el sustituyente acilo.

Varias de las N-acil-glicosilaminas estudiadas eran ya conocidas; a fin de contar con más material fué necesario preparar otras no descritas hasta el momento en la literatura.

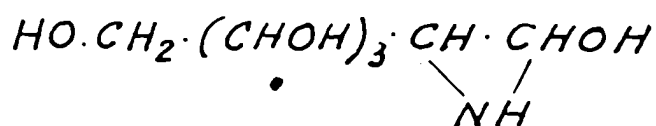
La síntesis de estas sustancias, el estudio de las pro-

iedades de los compuestos nuevos y los métodos empleados para determinar sus estabilidades se describen en la parte experimental.

2.- ESTRUCTURA DE LAS GLICOSILAMINAS

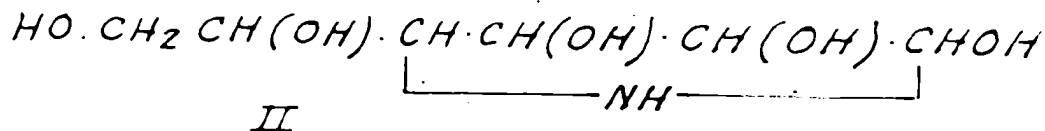
Desde un principio, diversos autores se preocuparon por establecer los mecanismos de formación de las glicosilaminas y de asignar a las mismas una estructura que explicara sus propiedades.

Ya Lobry de Bruyn (1895), en uno de sus trabajos, sugirió para la D-glucosilamina una posible estructura en la cual el nitrógeno sustitúa al oxígeno del puente; la fórmula propuesta por este autor para dicha sustancia es la siguiente:



I

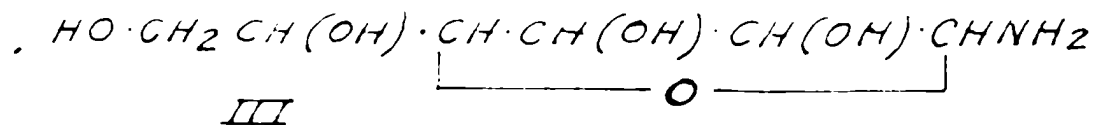
Esta misma parece haber sido la opinión de Wohl, si nos atenemos a la cita que Ling y Nanji (1922) mencionan, tomada del libro de Lippmann, "Chemie der Zuckerarten" (1904), según la cual Wohl sugería la fórmula II como la más probable para la D-glucosilamina:



Pasaron muchos años sin que, aparentemente, se revelara un mayor interés por estos compuestos hasta que, en 1913, apareció un trabajo de Irvine, Thomson y Garret en el cual estos autores formularon una estructura para la D-glucosilamina que, salvo detalles, es la misma que la aceptada actualmente.

La no reactividad frente al amoníaco de derivados de hidratos de carbono tales como la sacarosa, el α -metil-D-glucósido y el tetrametil- α -metil-D-glucósido indujo a estos autores a rechazar las estructuras en las cuales el nitrógeno sustituya al oxígeno del puente. El hecho de haber aislado en la amonólisis de la α y β -pentaacetyl-D-glucosa cantidades considerables de diglucosilamina (descrita ya en 1899 por Sjollem) les sirvió como primera prueba, aunque un poco débil, de que el nitrógeno estaba unido al carbono 1 del monosacárido; confirmaron esta opinión estudiando algunos productos de condensación de la D-glucosa con aminas alifáticas simples.

Consideraron que tanto la formación de la D-glucosilamina como sus propiedades podían explicarse sobre la base de una estructura del tipo:

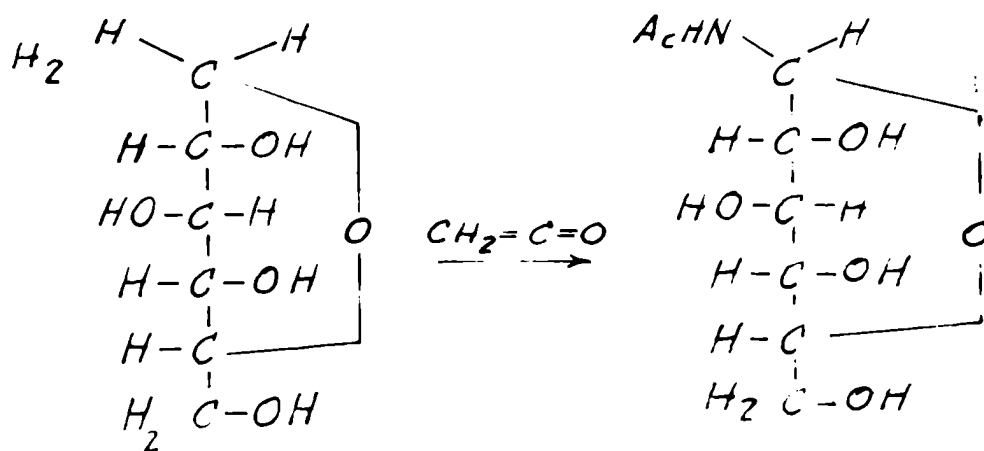


Esta estructura sólo se diferenciaba de la aceptada entonces para la D-glucosa en la sustitución del oxígeno del carbono 1 por un nitrógeno, ya que se consideraba el ciclo oxigenado de la glucosa de estructura furanosa.

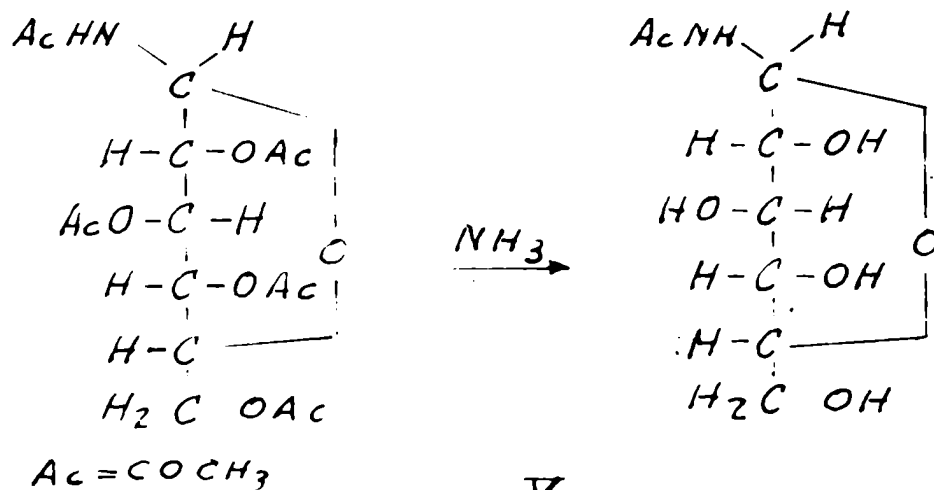
La solución final al problema de la estructura del ciclo de la D-glucosilamina fué dada por Niemann y Hays (1940) quienes estudiaron la oxidación con ácido periódico de la N-acetyl-D-glucosilamina. Esta sustancia, preparada por acetila-

cción de la glucosilamina con cetena resultó ser igual a la N-acetil-D-glucosilamina preparada por Brigl y Keppler (1929) por amonólisis de la pentaacetil-D-glucosilamina.(IV y V).

Consideraron que, por tratarse de una acetilación suave, no se producía desplazamiento del ciclo oxigenado de la D-glucosilamina durante su acetilación.

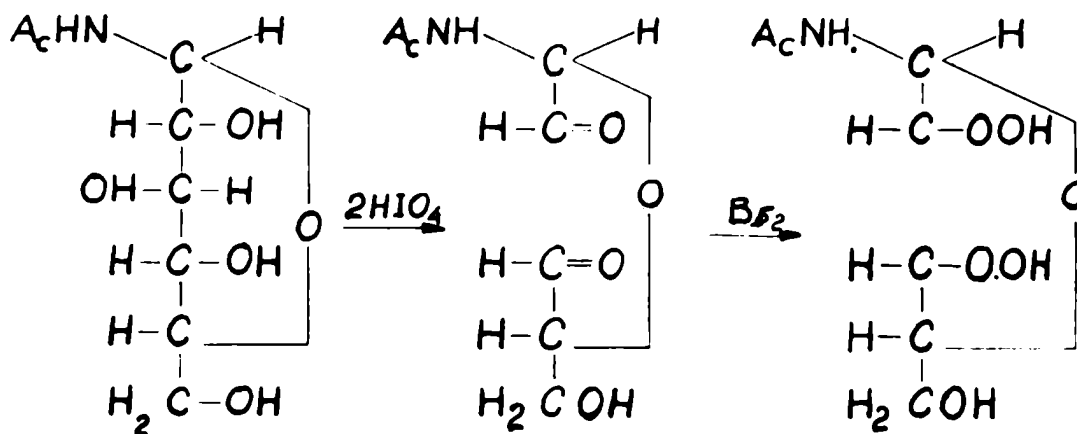


IV



V

El hecho que la N-acetil-D-glucosilamina consumiera dos moléculas de ácido periódico por molécula de hexosa, y que el compuesto de oxidación tratado con bromo formara un ácido bibásico (VI) estableció con toda seguridad la estructura piranósica de la N-acetil-D-glucosilamina y de la D-glucosilamina de la cual se había partido.



VI

Aunque el poder rotatorio negativo ($[\alpha]_D^{20} = -22,4$) de la N-acetil-D-glucosilamina permitía suponer que se trataba del anómero β , una demostración más rigurosa de que así era, y que pudo extenderse a las demás N-acetil-glicosilaminas conocidas, fué dada por Isbell y Frush recién en 1958 utilizando los métodos aplicados por Hudson y colaboradores al estudio de la estructura de los monosacáridos y sus derivados.

De estos estudios resultó que todas las glicosilaminas conocidas eran piranósicas y pertenecían prácticamente siempre a la serie D .

3.- PROPIEDADES DE LAS GLICOSILAMINAS

Las glicosilaminas, salvo aquéllas en las cuales la aglicona introduce un factor de color, son sustancias incolores que se descomponen al ser calentadas, lo que determina que su punto de fusión varíe con la velocidad de calentamiento; son solubles en agua, insolubles en los solventes orgánicos, especialmente en los no polares, y presentan, en soluciones acuosas, mutarrotación tal como lo hacen los azúcares libres. Reducen en caliente el licor cupropotásico (reactivo de Fehling) y el nitrato de plata amoniacal.

Estas propiedades, que derivan de la existencia de un grupo imino similar a un carbonilo, se manifiestan también en las reacciones con las hidracinas ya que, por tratamiento con los acetatos de hidracina aromáticos dan, en frío la hidrazona correspondiente, mientras que un exceso de acetato de fenilhidracina en caliente da las ozazonas respectivas (Votocek y Valentin, 1934).

Cuando una glicosilamina se disuelve en agua, se producen modificaciones espontáneas en su estructura que determinan una disminución del poder rotatorio seguido por un aumento del mismo. Una variación de este tipo indica que por lo menos se producen dos reacciones las cuales han resultado ser: a) un proceso de mutarrotación similar al que presentan los azúcares aldehídicos, y b) un proceso de hidrólisis que, por su propia estructura, no presentan los azúcares carbonílicos.

En base a los trabajos realizados por Isbell y Frush (1951), sabemos que la velocidad de la reacción de mutarrotación aumenta muy rápidamente a medida que el pH disminuye, mientras que la de hidrólisis, que es muy pequeña en soluciones ácidas (pH 1), aumenta hasta alcanzar un máximo en soluciones de acidez muy débil (pH 4-6) para disminuir luego con el aumento del pH hasta llegar a tener un valor tan pequeño como para que no se produzca la reacción a pH 9.

De lo dicho anteriormente se desprende que, en medio suficientemente alcalino, tanto la reacción de mutarrotación como la de hidrólisis son muy lentas; al pasar a un medio ácido la primera se va acelerando hasta llegar a ser tan rápida que no es medible, leyéndose directamente los valores del equilibrio α/β que se alcanza en el breve tiempo de preparación de la solución. La segunda - la de hidrólisis - pasa por el máximo que se ha mencionado para volver a ser muy lenta cuando el medio se hace más ácido.

Diversos autores, Mitts y Hixon (1944), Pigman y colaboradores (1951), señalaron que la velocidad de la reacción de hidrólisis variaba según la naturaleza del sustituyente unido al nitrógeno amínico; en realidad, la velocidad de la reacción de hidrólisis varía con la mayor o menor facilidad del nitrógeno para fijar protones del medio.

Evidenciando lo dicho anteriormente los estudios de Mitts y Hixon (1944), quienes encontraron que, cuando el sustituyente unido al nitrógeno es un resto alifático, la hidrólisis es más rá-

pida que cuando el sustituyente es un resto arílico, es decir que, a medida que disminuye la basicidad del nitrógeno, la hidrólisis se hace más lenta. Compuestos menos básicos aún que las N-aril-glicosilaminas son las N-acil-glicosilaminas cuya estabilidad es tal que no presentan mutarrotación y que sólo se hidrolizan en condiciones más energéticas si se tratan con ácidos.

4.- MECANISMO DE LA REACCION DE MUTARROTACION

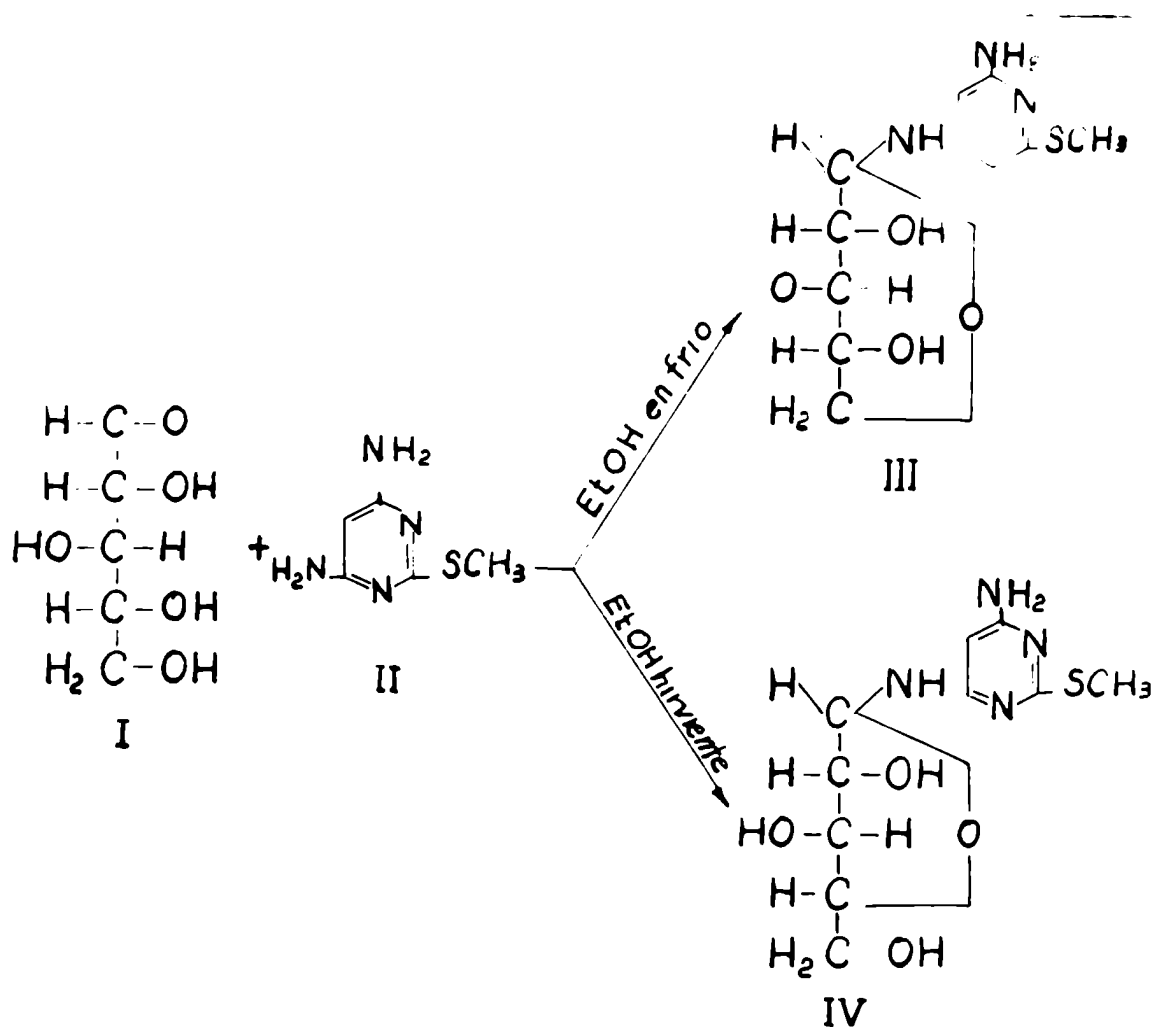
La existencia del fenómeno de mutarrotación en las glicosilaminas fué señalado ya por los primeros autores que trabajaron en el tema. Sin embargo, un mecanismo razonable fué formulado recién en 1946 por Howard, Kenner, Lythgoe y Todd.

Estudiando la síntesis de los nucleósidos de la purina y de la pirimidina, encontraron que en la condensación de la D-xilosa (I) con la 4,6-diamino-2-metiltiopirimidina (II) en alcohol obtenían dos N-6-amino-2-metiltiopirimidín-D-xilosilaminas diferentes^(X) (III y IV). Todd y colaboradores, tomando como base los trabajos realizados por Kuhn y Strobell (1937) sobre la condensación de pentosas con o-nitro-anilinas en medio alcohólico, consideraron que uno de los isómeros formados en la condensación de la D-xilosa con la 4,6-diamino-2-tio-metilpirimidina tenía la estructura piranósica (III) y el otro la furanósica (IV).

La estructura de estos dos glicósidos fué establecida por Berger y Lee (1946) por tritilación en piridina de los dos compuestos isómeros. El obtenido por condensación en alcohol hirviente dió un monotritil derivado cristalino, lo que evidenciaba la presencia de un hidroxilo primario y, por consiguiente, la existencia de una estructura furanósica. El otro compuesto, el obtenido por condensación en frío, no dió ningún producto de tritilación identificable, tal como era de esperar si se tra-

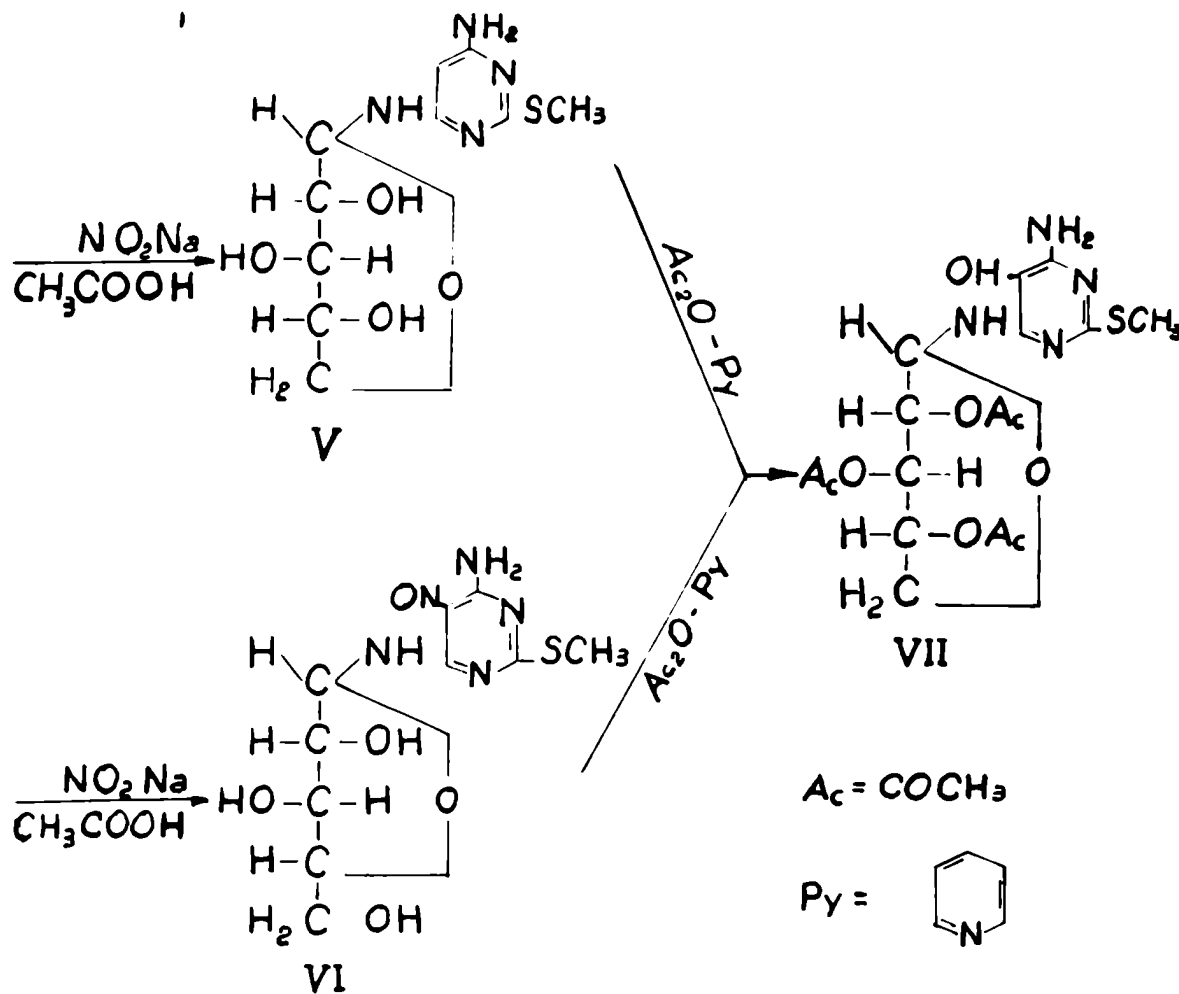
(X) según efectuaran la condensación en alcohol frío o a ebullición.

taba de una estructura piranósica en la cual no había ningún hidroxilo primario libre



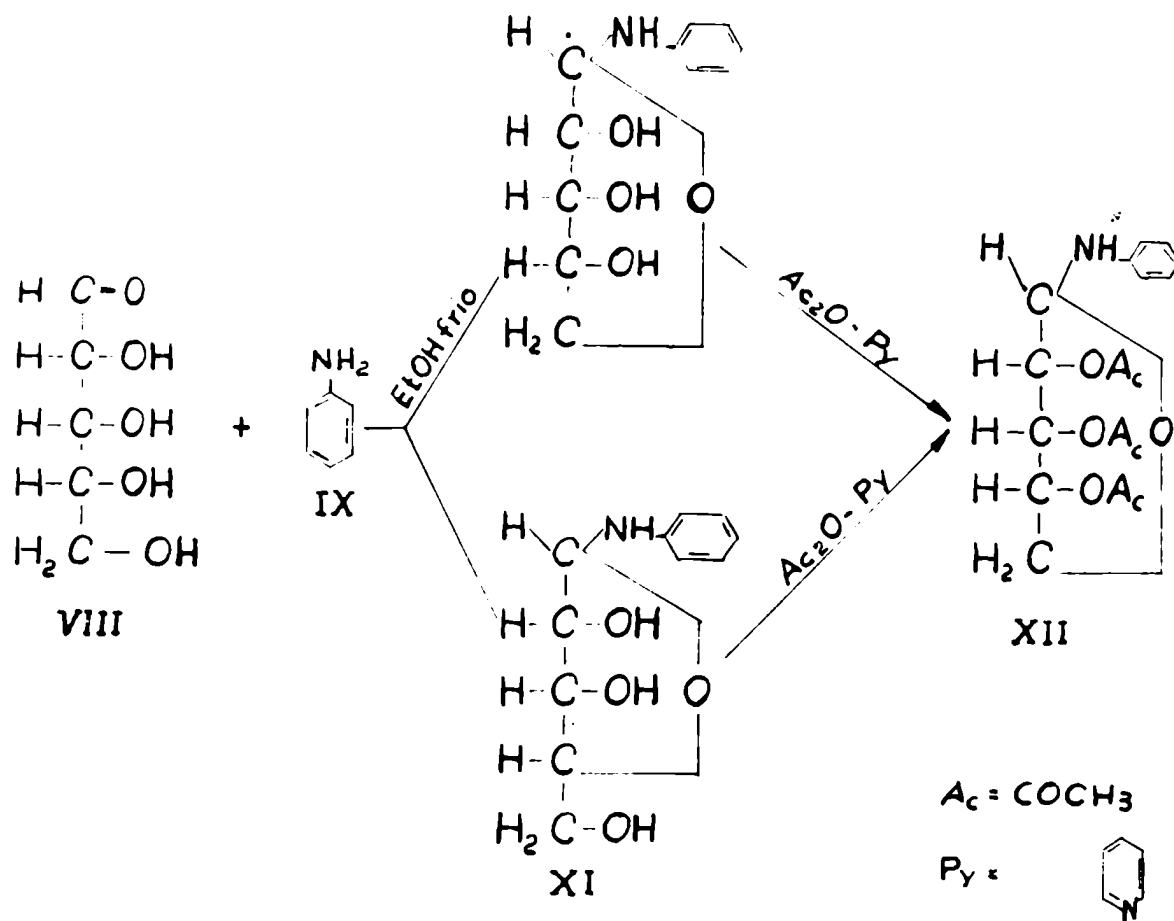
Cuando las dos N-6-amino-2-metiltiopirimidín-D-xilosilaminas fueron nitrosadas se obtuvieron también dos N-5-nitroso-6-amino-2-metiltiopirimidín-D-xilosilaminas distintas (V y VI). La acetilación de estos dos productos produjo un mismo triacetil derivado cuya estructura bien estudiada resultó tener un ciclo

piranósico (VII). Es decir que un glucósido furanósico por acetilación se había transformado en piranósico.



A resultados similares llegaron estos mismos autores cuando estudiaron la condensación de la anilina (IX) con la D-ribosa (VIII). Llevando a cabo la reacción en frío obtuvieron la N-fenil- α -D-ribopiranosilamina (X), mientras que la condensación en alcohol a ebullición condujo a la N-fenil- α -D-ribo-

furanosilamina (XI). Sin embargo, como en el caso anterior, la acetilación de estos dos isómeros produjo la misma N-fenil-2,3,4-tri-O-acetil- α -D-ribopiranosilamina (XII).

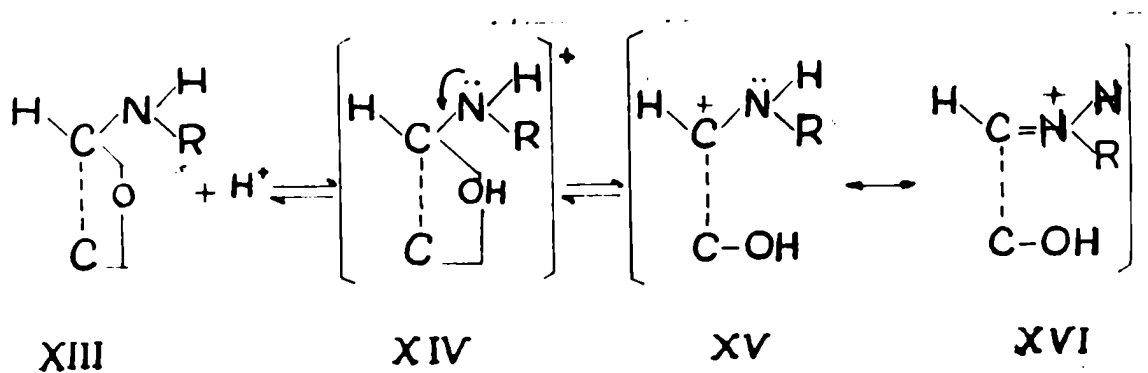


Estos hechos fueron interpretados como debidos a una rápida conversión de la forma furanósica en piranósica en el medio de piridina-anhídrido acético.

Todd y colaboradores consideraron que estas transfor-

maciones se realizaban en los dos casos a través de una serie de reacciones análogas a las que ocurren en la mutarrotación.

Los hechos experimentales hasta aquí expuestos, unidos a las mediciones cuantitativas de Baker (1929) sobre la velocidad de mutarrotación de diversas N-aril-tetra-O-acetil-glicosilaminas derivadas de la anilina o de anilinas sustituidas en posición para, llevaron a los autores citados a proponer un mecanismo general para explicar la mutarrotación de esa clase de sustancias tomando como base el propuesto por Fredenhagen y Bonhoeffer (1938) para la D-glucosa.



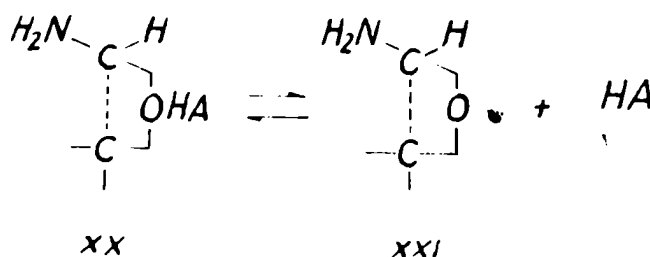
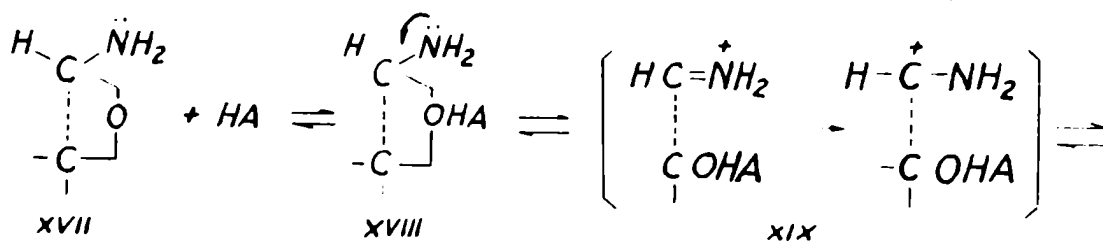
El primer paso de la reacción es el ataque de un protón al oxígeno del puente para dar el ácido conjugado de la glicosilamina (XIV); en un segundo paso se produce la apertura del ciclo formándose un complejo que puede dar varias formas de resonancia (XV). La reversibilidad de las reacciones permite formar, a partir de este complejo, la sustancia inicial con modificación de la configuración del átomo de carbono 1.

Como puede observarse es de gran importancia el papel

que desempeña el desplazamiento de electrones del nitrógeno hacia el carbono 1; este desplazamiento, que facilita la apertura del ciclo oxigenado de la glicosilamina, se verá indudablemente favorecido cuanto más móviles sean los electrones del par solitario, es decir cuanto más básico sea el nitrógeno, lo que aumentará la posibilidad de formación del derivado aldimínico (XVI) y su estabilidad y determinará que la velocidad de mutarrotación del compuesto sea mayor como lo demuestran los datos experimentales obtenidos por Baker (1928).

Este mecanismo fué puesto sobre una base más cuantitativa por Isbell y Frush en 1951 cuando estudiaron en forma detallada las condiciones y la cinética de la mutarrotación de la arabinosilamina, que extendieron y generalizaron para otras glicosilaminas en 1958.

Para estos autores la reacción de mutarrotación sigue en forma prácticamente los pasos indicados por Todd y colaboradores. Presuponen, también, la adición de un catalizador ácido al oxígeno del ciclo y el desplazamiento simultáneo del par electrónico del nitrógeno que facilita la cesión de electrones de parte del carbono 1 al oxígeno del ciclo; el carbono 1 satisface sus requerimientos electrónicos al compartir el par primitivamente no apareado del nitrógeno formándose así un ion imonio de cadena abierta. (XIX).

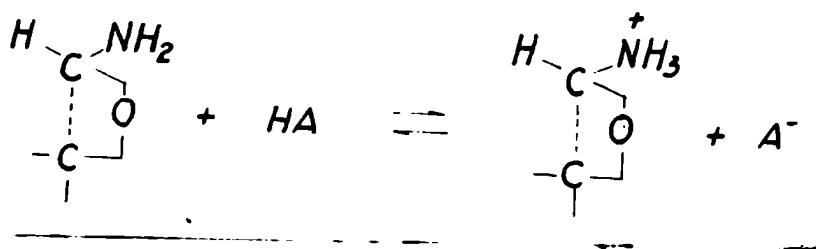


Esta reacción, lo mismo que la que ocurre con los monosacáridos es reversible y, por lo tanto, vuelve a formarse el ciclo. Este cierre del ciclo se puede producir, según el azúcar de que se trata, con el hidroxilo del carbono 4 o con el del carbono 5, dando así lugar a la formación de isómeros furanósicos o piranósicos; por otra parte, al cerrarse el ciclo el carbono 1 puede tomar la configuración α o β .

La apertura del ciclo oxigenado es el juego equilibrado de varias condiciones; en primer lugar debe haber una concentración de catalizador ácido activo que permita la fijación

del mismo sobre el oxígeno del puente; la acidez del medio debe ser tal que, por lo menos en un número grande de moléculas, subsista no apareado el par de electrones del nitrógeno para que pueda efectuarse el desplazamiento del mismo sobre el carbono 1, que conduce a la apertura del anillo.

Según este mecanismo, en un medio suficientemente ácido donde la glicosilaminas llegarían a adicionar un protón al nitrógeno dando un ion amonio,

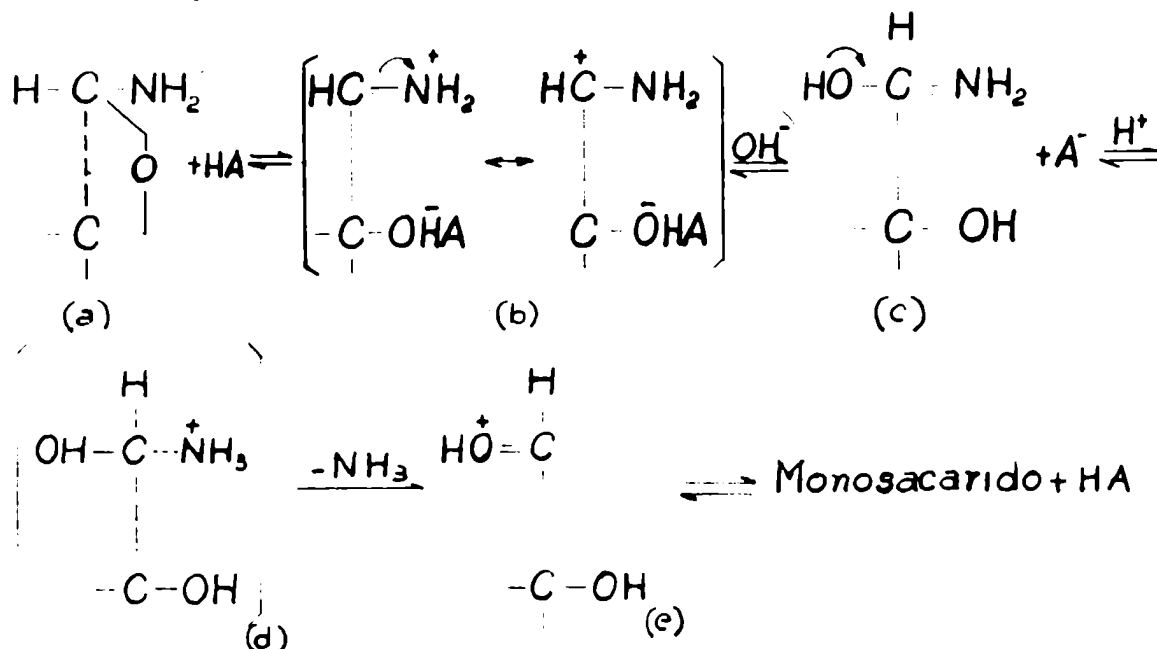


las mismas no presentarían mutarrotación. Hasta este momento no se ha efectuado experiencia alguna que permita controlar esta hipótesis.

5.- MECANISMO DE LA REACCION DE HIDROLISIS

Otra reacción característica de las glicosilaminas es la hidrólisis del componente amino que conduce a la formación de los monosacáridos respectivos.

La velocidad de esta reacción sólo es apreciable entre pH 2 y 9, alcanzando el máximo alrededor de pH 5. Isbell y Frush atribuyeron esta marcada influencia del pH sobre la velocidad de hidrólisis al hecho de que esta reacción requiere simultáneamente la presencia de una cierta concentración de catalizador ácido y de iones hidroxilo que sólo coexisten en esa zona. A pH mayores o menores uno de ellos está en déficit y la reacción se hace extremadamente lenta.



La primera parte del mecanismo de hidrólisis es análogo al de la mutarrotación, es decir, una molécula de ácido o un protón se fija sobre el oxígeno del ciclo produciéndose si-

multáneamente el desplazamiento del par de electrones del nitrógeno y la apertura del anillo. La segunda etapa de la reacción la constituye la formación del compuesto (c); éste parece ser el paso crítico de la misma, ya que su formación requiere la presencia de iones hidroxilos en una concentración determinada; un ion hidroxilo se fija sobre el carbono 1 del compuesto de cadena abierta (b), que es, evidentemente, electrofílico formándose así un aldehidato de amonio inestable (c). En presencia de iones hidrógeno este aldehidato puede fijar un protón sobre el nitrógeno, lo que facilita la expulsión del grupo amino como amoníaco formándose el catión (e) que tiende a estabilizarse reaccionando con el hidroxilo del carbono 4 ó del carbono 5, dando lugar así a la formación de los ciclos oxigenados, predominando habitualmente la forma piranósica energéticamente más favorable.

Según este mecanismo todas las reacciones, excepto la que conduce a la formación del compuesto (e) son reversibles. Esta última es irreversible debido a que se realiza en un medio donde la concentración de iones hidrógeno es suficiente como para que el amoníaco se elimine como sal de amonio y no pueda volver a participar en la reacción.

Comparando los datos experimentales de las reacciones de mutarrotación y de hidrólisis se puede observar que en un cierto rango de pH (entre 2 y 8 aproximadamente), ambas reacciones se superponen; por consiguiente, dentro de esos pH, la variación que se observa en el valor del poder rotatorio de una glicosilamina es la suma de dos efectos simultáneos: la mutarrotación y la hidrólisis.

6.- LAS N-ACIL-GLICOSILAMINAS

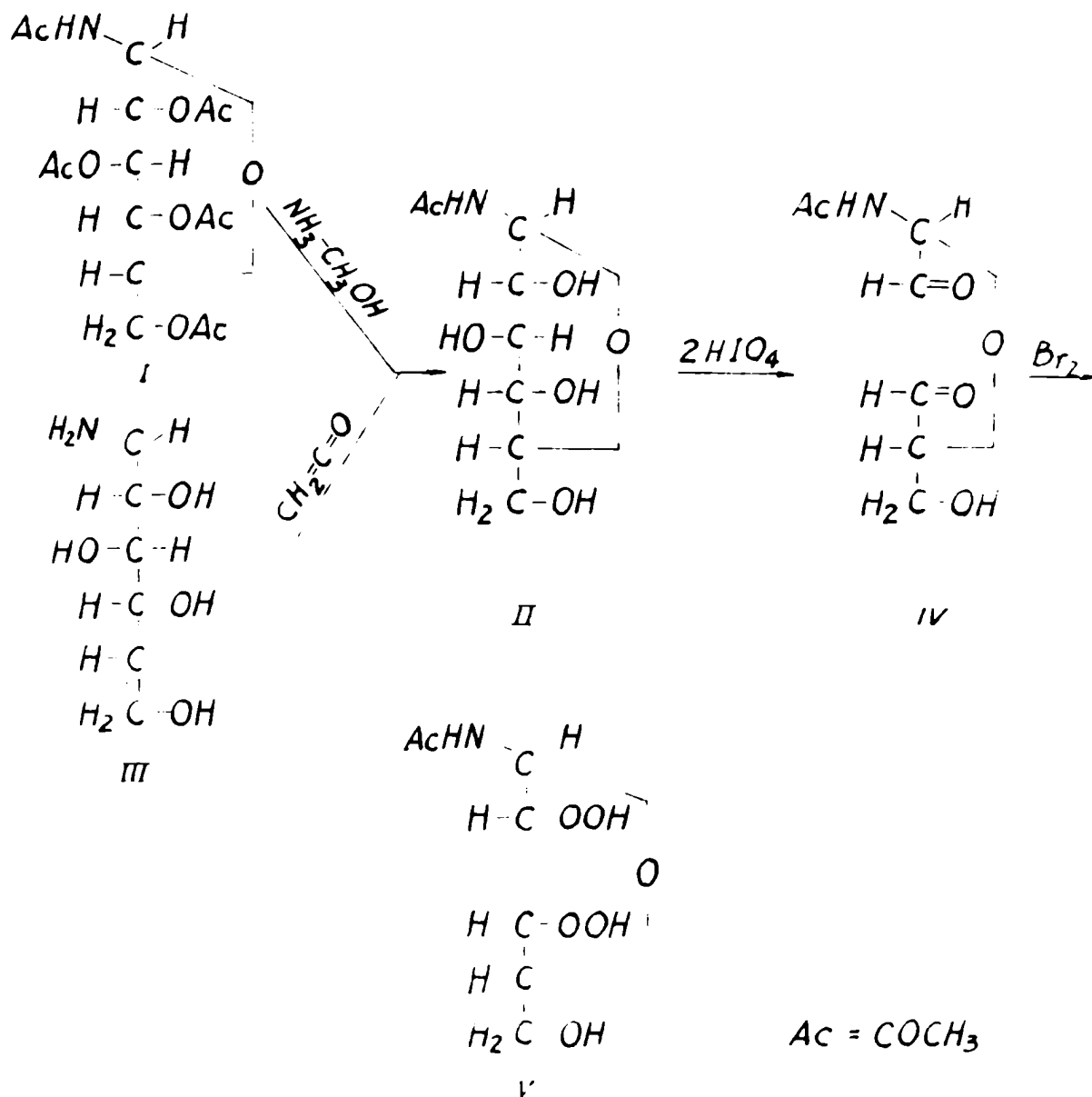
El primer compuesto acilado de las glicosilaminas que menciona la literatura es la pentaacetil- β -D-glucosilamina (I) preparada por Brigl y Keppler en 1929 por acetilación de la glucosilamina con anhídrido acético y piridina. Por amonólisis de esta sustancia con metanol amoniacal, los autores antes mencionados obtuvieron un monoacetato cristalino. En vista que en estas condiciones es más fácil producir la ruptura de una unión éster que de una unión amida, pensaron que este nuevo producto era una glucosa monoacetamida, es decir, una N-acetil-D-glucosilamina (II).

Esta misma sustancia fué obtenida por Niemann y Hays (1940) tratando con cetena una solución metanólica de D-glucosilamina (III). La acetilación de (II) dió la pentaacetil-D-glucosilamina preparada por Brigl y Keppler (1929). Esto evidenciaba la existencia de un ciclo puesto que la acetilación de un compuesto de cadena abierta habría dado un hexaacetato.

Como ya lo señalamos en el Capítulo 2, el hecho que en la oxidación con periódico la N-acetil-D-glucosilamina consumiera dos moléculas de periódico por molécula de hexosa (IV), y que una posterior oxidación con bromo diera un ácido bibásico (aislado como sal de bario) (V), evidenció que el ciclo era de estructura piranósica.

Basándose en el valor del poder rotatorio, $[\alpha]_D = -22,4^\circ$, Niemann y Hays (1940) sugirieron que la N-acetil-D-glu-

cosilamina podía pertenecer a la serie β ; esto fué confirmado recién en 1958 por Isbell y Frush, como veremos más adelante.

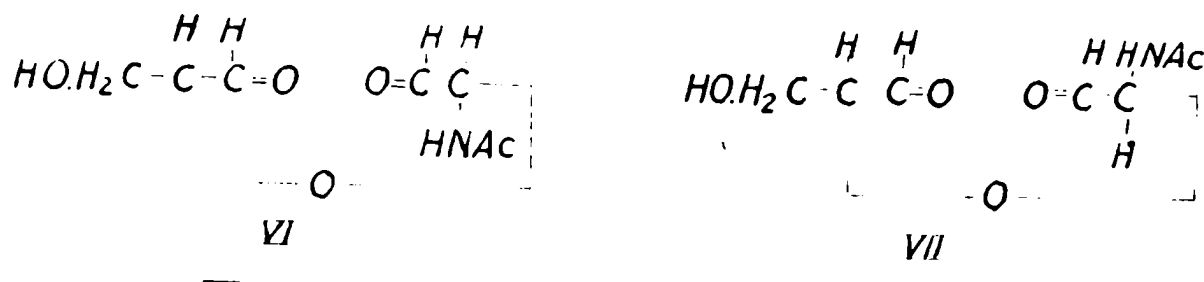


Nuevas N-acetil-glicosilaminas fueron preparadas por el método de acetilación total de las glicosilaminas y posterior separación de los O-acilos, cuando Isbell y Frush iniciaron en 1951 el estudio de la mutarrotación e hidrólisis de las glicosilaminas. Por desacetilación con metilato de bario

en metanol del derivado totalmente acetilado del azúcar correspondiente, sintetizaron la N-acetil- α -L-arabinosilamina (1951), la N-acetil- α -D-galactopiranosilamina, la N-acetil- β -D-galactopiranosilamina (1951), la N-acetil- β -D-xilopiranosilamina y la N-acetil- β -D-manopiranosilamina (1958).

La estructura del ciclo de estas N-acetil-D-glicosilaminas fué establecida por los métodos clásicos de oxidación con periodato; los resultados obtenidos indicaron que todas ellas eran piranosas.

La existencia de dos N-acetil-D-galactopiranosilaminas anómeras permitió comparar los poderes rotatorios de los dos dialdehidos que se obtienen en la oxidación con periódico. El poder rotatorio del dialdehido obtenido por oxidación de la α -D-galactopiranosilamina (VI) era $[\alpha]_D = 60^\circ$ y el del obtenido a partir del anómero β , (VII), $[\alpha]_D = -96^\circ$.

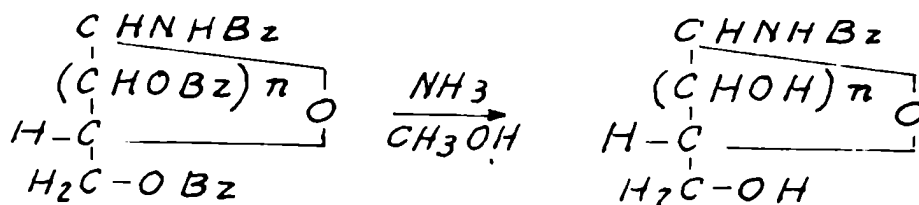


Resultaba evidente que en la oxidación con periodato todas las N-acetil- α -D-hexapiranosilaminas debían dar un dialdehido cuyo poder rotatorio sería $[\alpha]_D = 60^\circ$ y las de la serie β uno de poder rotatorio $[\alpha]_D = -96^\circ$.

Los poderes rotatorios de los dialdehidos obtenidos por oxidación de la N-acetil-D-glucopiranosilamina y de la N-acetil-D-manopiranosilamina tenían un $[\alpha]_D^{20} = -96^\circ$. Por consiguiente, ambas pertenecían a la serie β .

En 1960, Onodera y Kitaoka prepararon diversas N-acetil-glicosilaminas por acetilación directa de las glicosilaminas con anhídrido acético usando N-N-dimetil-formamida como solvente. Por este método, que es una adaptación del de Kuhn y Harber para acetilación de la glucosamina, los autores antes mencionados sintetizaron la N-acetil- α -L-arabinopiranosilamina, la N-acetil- β -D-glucopiranosilamina y la N-acetil- β -D-xilopiranosilamina.

Métodos similares a los aquí descriptos fueron desarrollados para la obtención de las N-benzoil-glicosilaminas. Como en el caso de las N-acetil-glicosilaminas, se utilizaron dos variantes. Una de ellas consiste en la benzoilación total de la glicosilamina y su posterior amonólisis que, como en el caso de los derivados acetilados, elimina los restos O-benzoilos y prácticamente resulta inactiva frente a los N-benzoilos.



El otro método fué introducido por Onodera y Kitaoka (1960) quienes prepararon la N-acetil-^{butil}- β -D-xilopiranosilamina por benzoilación de la β -D-xilopiranosilamina con anhídrido benzoico utilizando como solvente N-N-dimetil-formamida.

Finalmente, merece señalarse que Helferich y colaboradores (1957) han obtenido N-tosil-glicosilaminas tratando las acetobromo glicosas con la sal de plata de la p-tosil-amida y desacetilando la N-tosil-glicosilamina acetilada con ácido oxálico o con metilato de sodio.

PROPIEDADES DE LAS N-ACIL-GLICOSILAMINAS.

Las N-acil-glicosilaminas son sustancias incoloras, salvo aquéllas en las cuales el resto acilo, unido al nitrógeno, contiene cromóforos. Bastante estables a temperatura ambiente, su estabilidad disminuye, como era de esperar, con la temperatura. Sus puntos de fusión, al igual que los de otros muchos derivados de los hidratos de carbono, varían con la velocidad de calentamiento. En general, son solubles en agua y en solventes orgánicos polares, si bien la solubilidad varía con el sustituyente unido al nitrógeno y con la glicosilamina.

Resulta interesante comparar algunas propiedades de las N-acil-glicosilaminas con las de las glicosilaminas. Estas, aún las que tienen un hidrógeno del nitrógeno sustituido por un fenilo, son sustancias básicas; en cambio, las N-acil-glicosilaminas no manifiestan carácter básico aún en medios extremadamente ácidos; como consecuencia de esto, como ya se ha explicado,

no mutarrotan. }

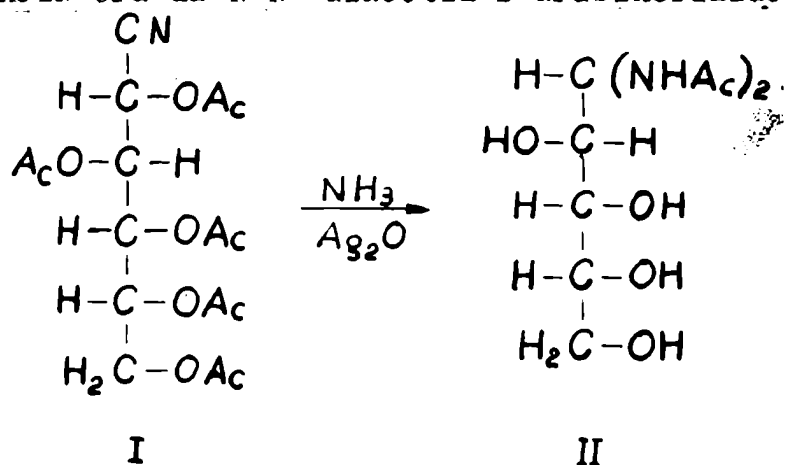
Por otra parte, si se calienta una N-acil-glicosilamina en presencia de ácido acético no sufre la transposición de Amadori como ocurre con las glicosilaminas que en iguales condiciones se transforman en 1-amino-2-deoxicetosas.

Cuando una glicosilamina se calienta en un solvente adecuado - metanol e metil cellosolve - dos moléculas de glicosilamina se condensan entre sí con pérdida de una molécula de amoníaco dando lugar a la formación de una diglicosilamina; esta reacción, conocida como transglicosilación, no se produce cuando una N-acil-glicosilamina es sometida a igual tratamiento.

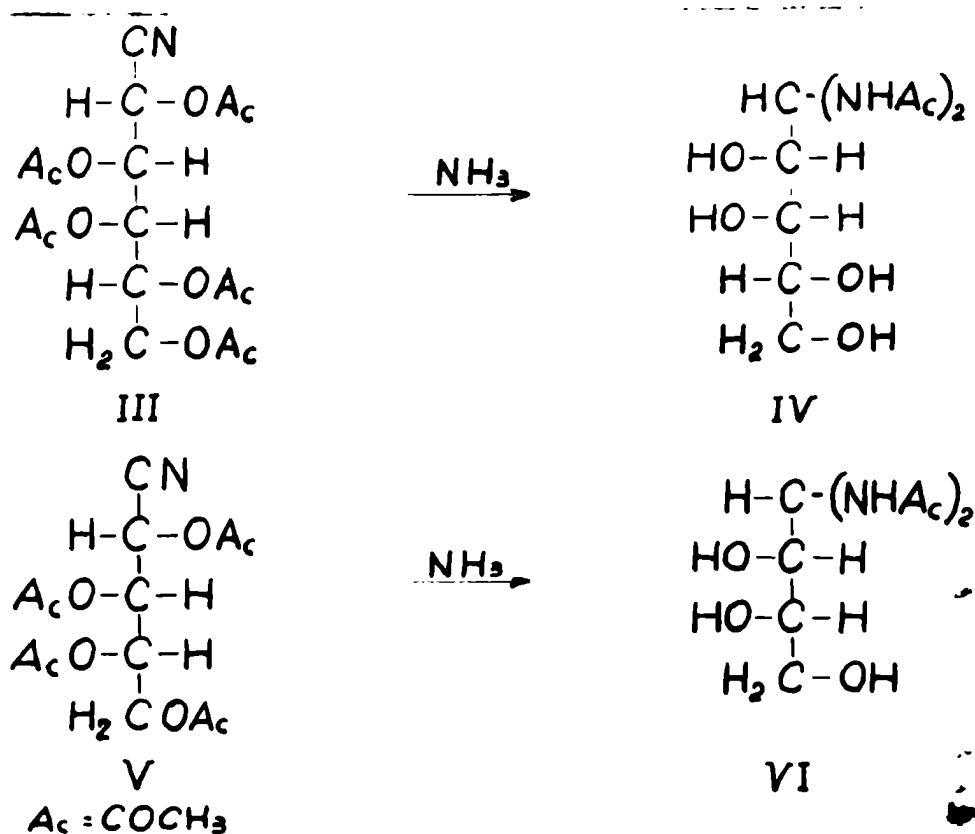
Este comportamiento diferencial entre las N-acil-glicosilaminas y las glicosilaminas se debe a la marcada diferencia en la basicidad del nitrógeno de las dos clases de sustancias. La gran disminución en la basicidad que presentan las primeras se debe, por supuesto, al resto acilo unido al nitrógeno. Esto disminuye la movilidad del par de electrones no apareado lo que dificulta la formación del ion imonio que, como se ha indicado, es necesario para la mutarrotación y la hidrólisis. El mismo, según Isbell y Frush, interviene en el mecanismo de la reacción de Amadori.

7.- IAS N-N'-DIACIL-GLICOSILIDENDIAMINAS

La primera N-N'-diacil-glicosilidéndiamina descrita en la literatura fué obtenida por Wohl (1893) en forma un tanto casual. Suponiendo, correctamente, que el pentaacetyl-D-gluconitrilo (I) se comportaría como una cianhidrina, lo trató con óxido de plata disuelto en amoníaco acuoso con la idea de obtener D-arabinosa; obtuvo, en cambio, un nuevo producto con dos restos de acetamida al cual le asignó la fórmula II; esta nueva sustancia era la N-N'-diacetil-D-arabinosilidéndiamina.



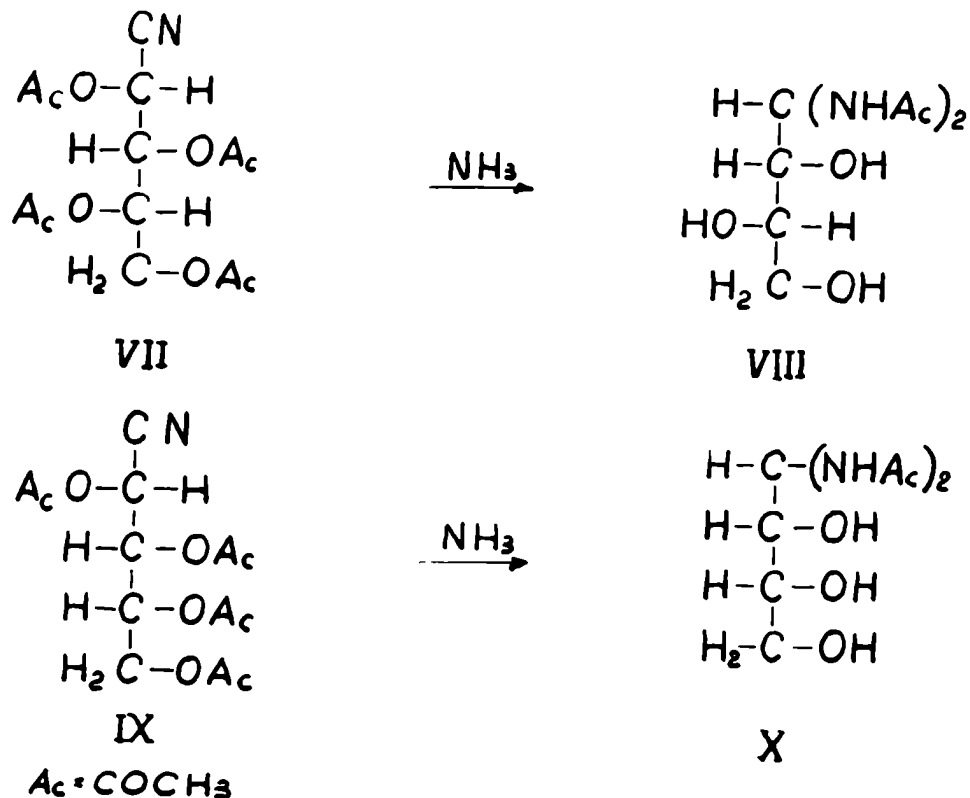
Esta reacción fué extendida por el mismo autor a los nitrilos de los ácidos aldónicos de la L-arabinosa y de la D-galactosa. Por amonólisis del pentaacetyl-D-galactonitrilo (III) y del tetraacetyl-L-arabonitrilo (V), obtuvo la N-N'-diacetil-D-lixosilidéndiamina (IV) y la N-N'-diacetil-L-eritrosilidéndiamina (VI), (1897,1899).



La degradación de los nitrilos de los ácidos aldónicos por el método de Wohl resultó tener aplicación general para la obtención de N-N'-diacil-glicosilidéndiaminas. Maquenne (1900) demostró que no era necesario emplear sales de plata para efectuar la degradación de los nitrilos, sino que ésta podía llevarse a cabo por la acción del amoníaco disuelto en un solvente apropiado. Esta modificación al método de Wohl no parece haber tenido aceptación hasta 1935 en que fué utilizada por Hockett, como veremos más adelante.

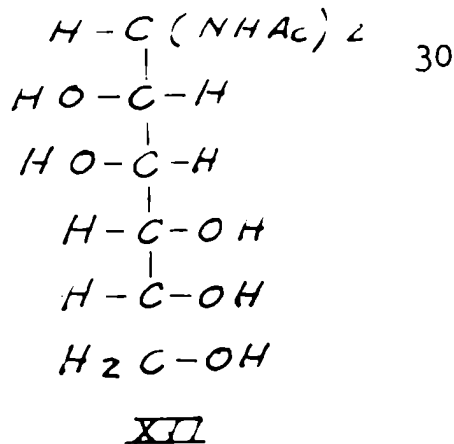
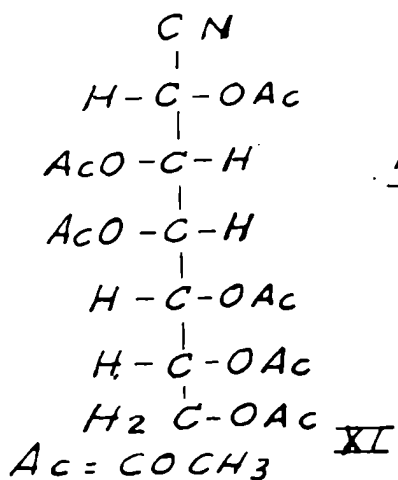
Utilizando la técnica original de Wohl distintos autores prepararon diversas N-N'-diacil-glicosilidéndiaminas a partir de los nitrilos de los ácidos aldónicos correspondientes.

De esta forma Deulofeu (1929 y 1930) obtuvo la N-N'-diacetil-L-treosilidéndiamina (VIII) y la N-N'-diacetil-D-eritrosilidéndiamina (X) a partir del tetraacetil-L-xilonitrilo (VII) y del tetraacetil-D-erobonitrilo (IX) respectivamente.

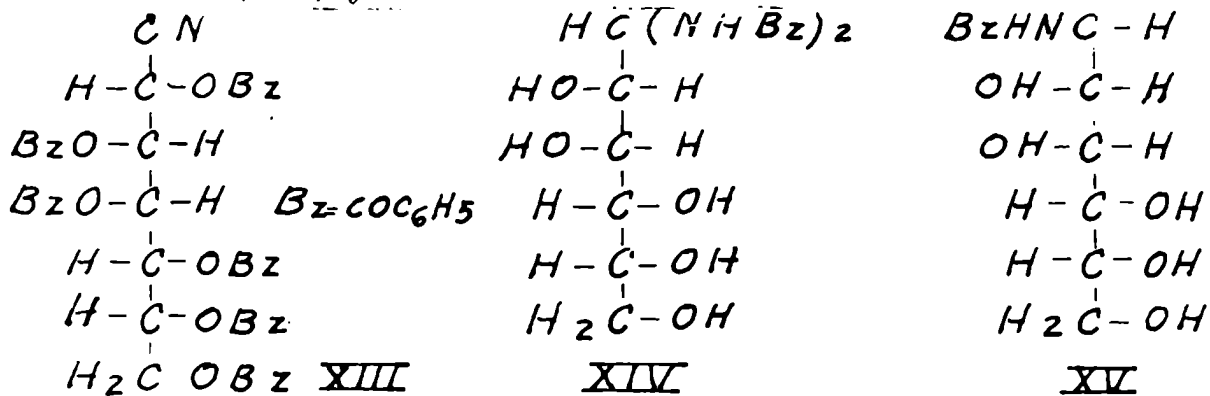


Los datos experimentales parecían evidenciar que la degradación con amoníaco de los nitrilos de los ácidos aldónicos acilados conducían a la obtención de N-N'-diacil-glicosilidéndiaminas con un átomo de carbono menos que el nitrilo.

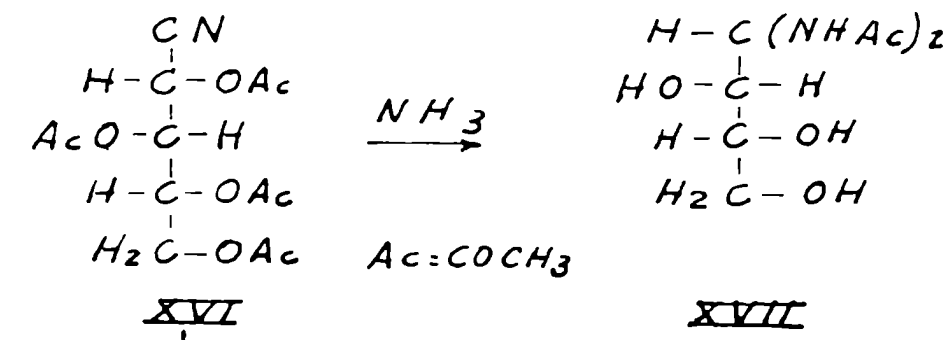
No hizo excepción a lo que parecía ser una regla el hexaacetil-D-glicero-D-gala-heptonitrilo (XI), cuya degradación, llevada a cabo por Brigl y colaboradores en 1931, permitió obtener una nueva diacil-glicosilamina: la N-N'-diacetil-D-manosilidéndiamina (XII).



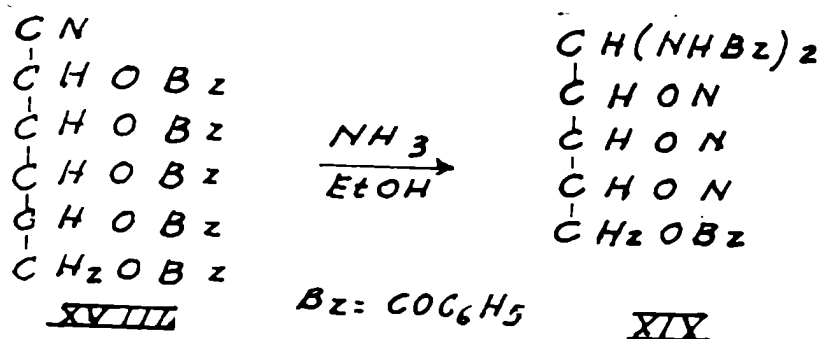
Hasta 1931 todos los autores trabajaron con los nitrilos de los ácidos aldónicos acetilados. Ese año Brigl y colaboradores sintetizaron el primer nitrilo benzoilado: el hexabenzoil- α -glicero-D-galacta-heptonitrilo (XIII), de cuya amonólisis aislaron dos productos distintos: la N-N'-dibenzoil-D-manosilidéndiamina (XIV) y la N-benzoil-D-manosilamina (XV).



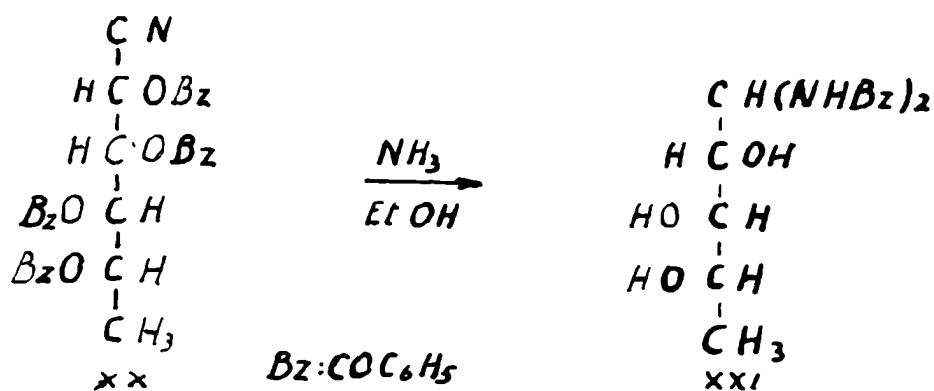
Hockett (1935), utilizando una solución acuosa concentrada de amoníaco, preparó la N-N'-diacetil-D-treosilidéndiamina (XVII) a partir del tetraacetil-D-xilonitrilo (XVI). Según este autor, esta modificación al método de Wohl permite obtener rendimientos superiores a los logrados utilizando óxido de plata en solución amoniacal.



Otras N-N'-dibenzoil-glicosilidéndiaminas fueron preparadas por Restelli de Labriola y Deulofeu (1947) por amonólisis de diversos nitrilos benzoilados de ácidos aldónicos. Estos autores, que llevaron a cabo las reacciones de degradación en etanol amoniacal, observaron que cuando los nitrilos tenían un hidroxilo primario (pentabenzoil-D-galactonitrilo, pentabenzoil-D-gluconitrilo y pentabenzoil-D-ramnonitrilo), las correspondientes N-N'-dibenzoil-D-glicosilidéndiaminas tenían un grupo benzoilo esterificando dicho hidroxilo (XIX).



Cuando el hidroxilo primario faltaba (tetra benzoil-L-ramnonitrilo), todos los hidroxilos de la N-N'-dibenzoil-glicosilidéndiamina obtenida estaban libres.



Como ya se ha señalado con anterioridad a estos trabajos, Brigl y colaboradores habían amonolizado el hexabenzoil-D-glicero-D-gala-heptonitrilo en presencia de sales de plata y la N-N'-dibenzoil-D-manosilidéndiamina obtenida no tenía ninhidroxilo benzoilado. La diferencia en los resultados obtenidos por estos dos grupos de investigadores parecía deberse, o bien a la presencia de las sales de plata, o bien al solvente utilizado, ya que Brigl y colaboradores habían empleado metanol.

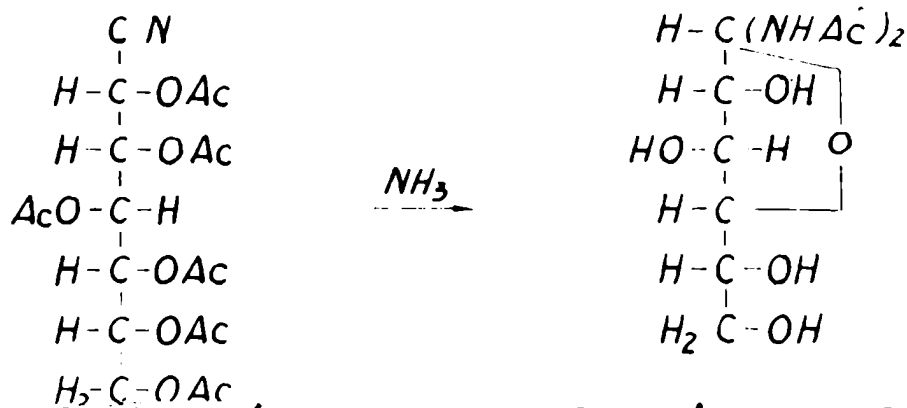
En trabajos posteriores, Deferrari y Deulofeu (1954) y Recondo (1956) demostraron que la diferencia en los resultados obtenidos se debía al efecto del solvente, ya que, cuando las 5-benzoil-N-N'-dibenzoil-glicosilidéndiaminas se trataron con metanol amoniacal, se obtuvieron las respectivas N-N'-dibenzoil-glicosilidéndiaminas en las cuales el benzoilo del carbono 5 había sido hidrolizado.

Derivados propionilados de las glicosilidéndiaminas aparecen por primera vez en la literatura en 1947, cuando Gimenez y Deulofeu prepararon diversas N-N'-dipropionil glicosilidéndiaminas sometiendo a la degradación de Wohl los nitrilos

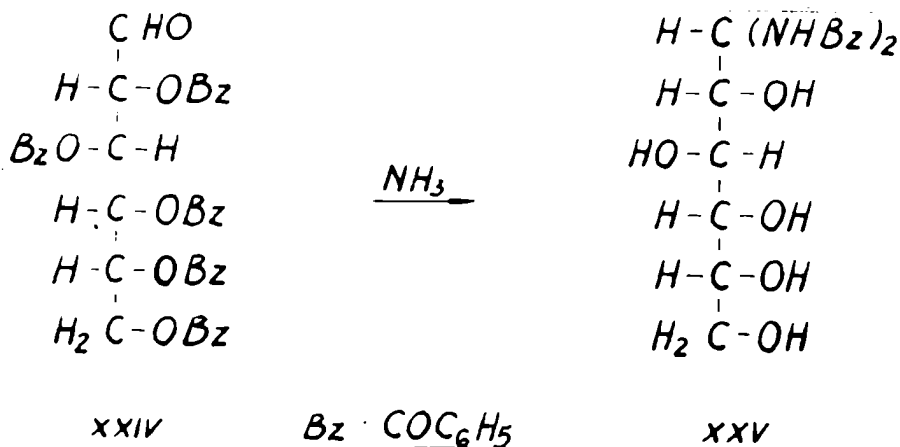
propionilados de los ácidos aldónicos correspondientes.

Como puede verse, la variación del grupo acilo, unido a los hidroxilos del nitrilo, no modifica sustancialmente los resultados de la reacción; es decir, que la amonólisis de un nitrilo acilado conduce siempre a una N-N'-diacil-glicosilidéndiamina.

Hace excepción a esta regla el hexaacetil-D-glicero-D-gulo-heptonitrilo (XXII) que, por amonólisis, no dió la N-N'-diacetil-D-glucosilidéndiamina esperada, sino una nueva sustancia con un solo resto acetamida: la N-acetil-D-glucofuranosilamina (XXIII) cuya estructura fué establecida en base a los datos obtenidos en la oxidación con tetraacetato de plomo (Hockett y Chandler, 1944).

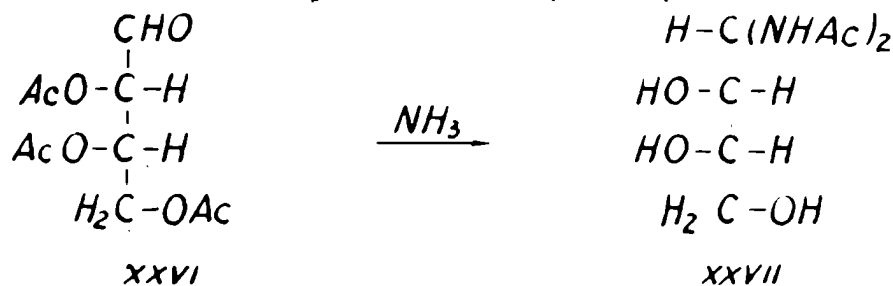


La obtención inesperada de la N-N'-dibenzoil-D-glucosilidéndiamina (XXV) por amonólisis de la 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-aldehído-D-glucosa (XXIV), (Brigl y col. 1931), puso en evidencia que no era necesario pasar por los nitrilos de los ácidos aldónicos para preparar las N-N'-diacil-glicosilaminas.

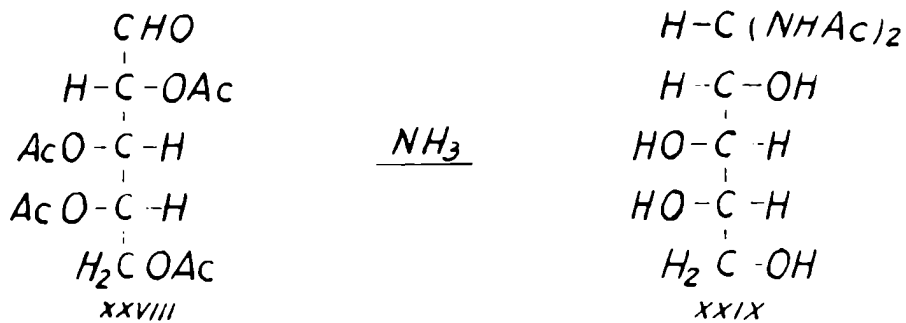


Este resultado condujo a diversos autores a considerar la posibilidad de formación de N-N'-diacetil-glicosilaminas por amonólisis de derivados de los monosacáridos con función aldehído libre.

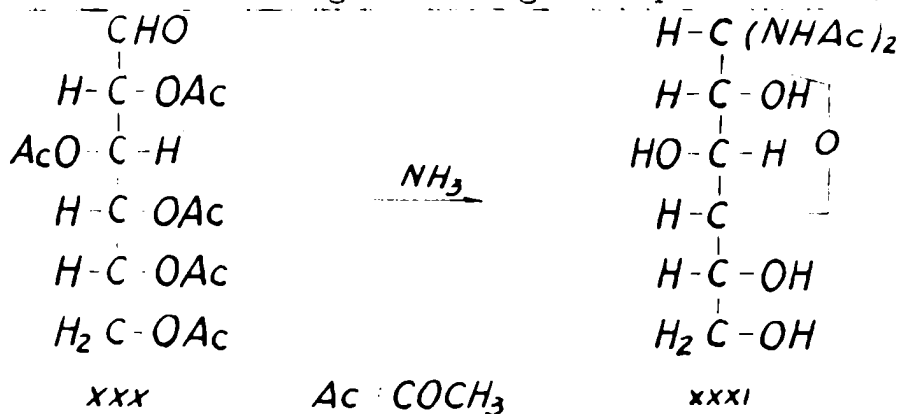
Este método, aplicado por Deulofeu (1932) a la 2,3,4-tri-O-acetil-aldehído-L-eritrosa (XXVI) permitió aislar la N-N'-diacetil-L-eritrosilidéndiamina (XXVII).



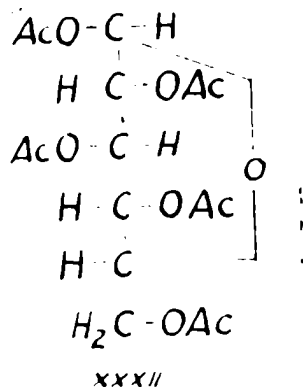
En forma análoga, Isbell y Frush obtuvieron la N-N'-diacetil-L-arabinosilidéndiamina (XXIX) a partir de la 2,3,4,5-tetra-O-acetil-aldehído-L-arabinosa (XXVIII). (1949).



La similitud entre los resultados obtenidos en la amonólisis de los nitrilos de los ácidos aldónicos acilados y los derivados de los monosacáridos con función aldehído libre con un átomo de carbon menos que los nitrilos fué confirmada por Hockett y Chandler (1944) quienes, por amonólisis de la 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehído-D-glucosa (XXX) obtuvieron la misma N-acetil-D-glucosilamina (XXXI) que habían aislado a partir del hexacetil-D-glicero-D-gulo-heptonitrilo (XXII).



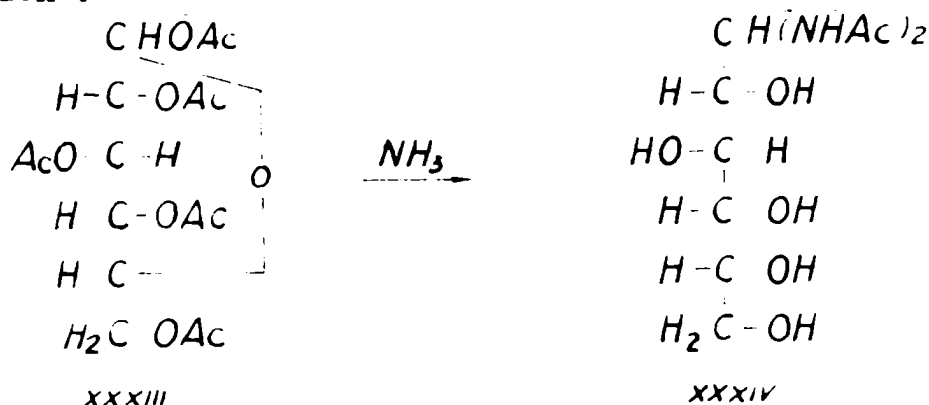
Esta misma sustancia fué obtenida posteriormente por Niemann y Hays (1945) por amonólisis de la pentaacetil- β -D-glucopiranososa (XXXII).



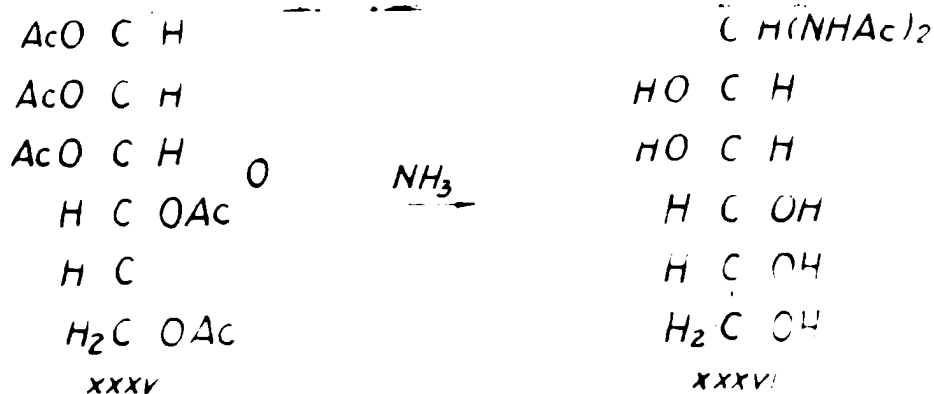
Surgía así, aparentemente, un nuevo camino para preparar derivados N-acilados de las glicosilaminas: la amonólisis de las formas cíclicas totalmente aciladas de los monosacáridos.

Cuando esta reacción fué extendida a otros azúcares se pudo comprobar la analogía entre los resultados obtenidos por este nuevo método y los descriptos anteriormente.

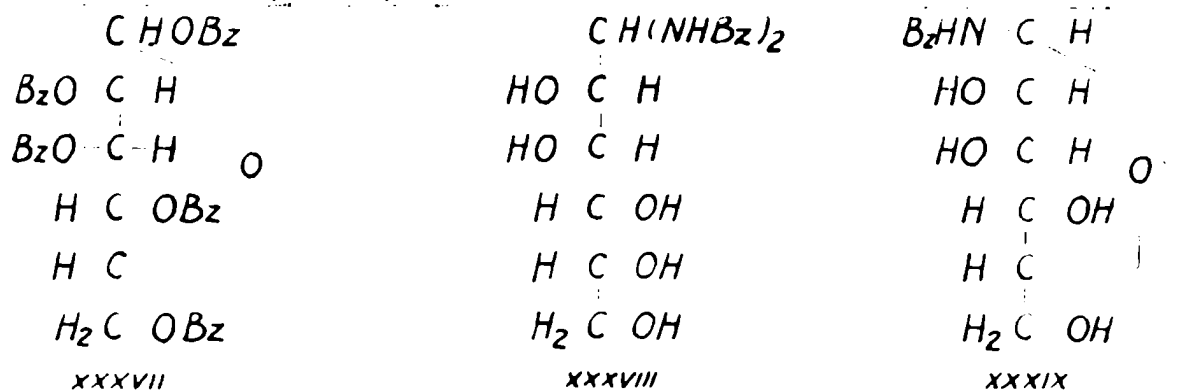
Así, Deulofeu y Deferrari (1951), por amonólisis de las dos pentabenzoil-D-glucosa-anómeras (XXXIII), obtuvieron la misma N-N'-dibenzoil-D-glucosilidéndiamina (XXXIV) preparada por Brigl y colaboradores (1931) por amonólisis de la 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-aldehído-D-glucosa. Esto indicaba que "la modificación en la configuración espacial del átomo de carbono 1 no introducía cambio significativo en el curso de la reacción".



El estudio de la acción del amoníaco sobre las dos pentabenzoil-D-glucosas anómeras fué extendido a los derivados acetilados y benzoilados de la D-manosa (Deulofeu y Deferrari, 1952). Los resultados obtenidos evidenciaron la importancia que tiene la estereoisomería del átomo de carbono 2, ya que, mientras en la amonólisis de la pentaacetil- β -D-glucopiranososa se obtuvo la N-acetil-D-glucofuranosilamina, la amonólisis de la pentaacetil- β -D-manopiranososa (XXXV) dió N-N'-diacetil-D-manosilidéndiamina (XXXVI).



Por otra parte, en el tratamiento con amoníaco de los isómeros α y β de la pentabenzoil-D-manopiranososa (XXXVII), además de la N-N'-dibenzoil-D-manosilidéndiamina (XXXVIII) esperada, se obtuvo, si bien con menor rendimiento, la N-benzoil-D-manosilamina (XXXIX).



Prosiguiendo sus estudios sobre la acción del amoníaco sobre los derivados acetilados y benzoilados de los monosacáridos, Deulofeu y colaboradores prepararon las N-N'-diacetil y dibenzoil glicosilidéndiaminas de la D-galactosa (Deulofeu y Deferrari, 1952), de la L-ramnosa (Deulofeu y Deferrari, 1957), de la D-xilosa (Deferrari, Deulofeu y Recondo, 1958) y de la L-arabinosa y D-ribosa (Deferrari, Ondetti y Deulofeu, 1959).

8.- LA CONFORMACION DE LOS MONOSACARIDOS.

Durante muchos años las fórmulas planas de Haworth explicaron de manera satisfactoria la química de los hidratos de carbono; sin embargo, no siempre permitieron interpretar en forma clara los mecanismos de ciertas reacciones. En busca de una explicación para estos hechos se comenzaron a utilizar estructuras de monosacáridos no planas.

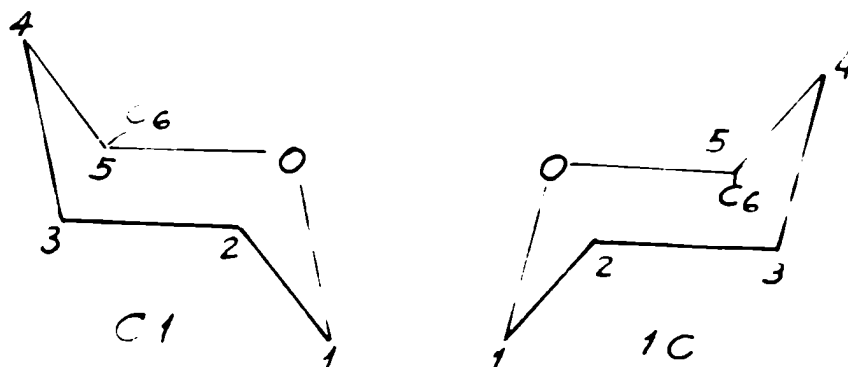
La primera evidencia experimental que el anillo piranósico no era plano la tuvieron Sponsler y Dore (1926) mediante el estudio con rayos X de la celulosa; de la interpretación del diagrama obtenido estos autores dedujeron que los ciclos piranósicos podían presentar las mismas estructuras que las descritas por Sachse y Mohr para el ciclohexano, es decir, estructura silla o bote.

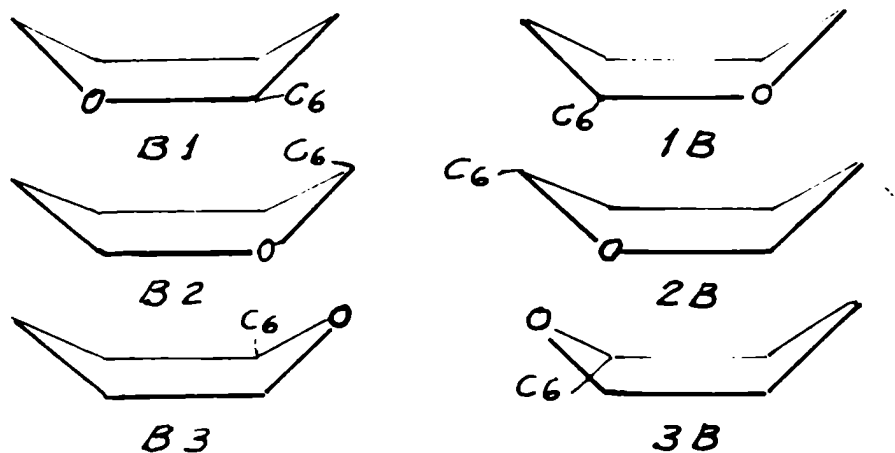
El problema de la conformación del ciclo piranósico fué encarado nuevamente en 1947 por Hassel y Ottar a raíz de sus estudios sobre las formas del ciclohexano en los cuales se basa el análisis conformacional moderno.

Posteriormente, otros autores se abocaron al estudio de la conformación del ciclo piranósico y continuaron asimilándolo, en primera aproximación, al ciclohexano; esto no ha sido más que una aproximación para facilitar el estudio ya que, al reemplazar un carbono del ciclohexano por un oxígeno, el ciclo deja de ser regular debido a que dos uniones C-C, de 1,54 Å de longitud cada una, se sustituyen por dos uniones C-O, de

1.43 Å cada una. Como consecuencia de esto la distancia entre los carbonos 1 y 5 (entre los cuales el oxígeno forma el puente) pasa de un valor de 2.51 Å en el ciclohexano a 2.33 Å en el ciclo piranósico; las uniones axiales ya no son paralelas al eje de simetría trigonal - como ocurre en el ciclohexano - y las uniones ecuatoriales, por lo tanto, no forman con este eje ángulos de $109^{\circ}28'$; las desviaciones no son muy pronunciadas, pero sí lo suficiente como para que los valores de las superposiciones de los átomos entre sí varíen - en forma a veces apreciable - con respecto a las del ciclohexano. Además, para simplificar el estudio, el valor del ángulo de valencia del oxígeno, que es de $105^{\circ}3'$ (Ingold, 1954) se considera igual al del carbono, es decir, de $109^{\circ}28'$.

Como ya hemos señalado, el ciclo piranósico puede adoptar la conformación silla o bote; los sustituyentes presentes en una hexosa hacen posible la existencia, al menos teórica, de dos conformaciones silla y seis conformaciones bote diferentes en las cuales los ángulos de valencia de los átomos de carbono que forman el ciclo mantienen el valor de $109^{\circ}28'$ (I).





Trabajos experimentales, especialmente las medidas realizadas por el método de difracción electrónica, en un principio, y el estudio de los espectros infrarrojos, más recientemente, han demostrado que, salvo algunas excepciones, en moléculas complejas, el ciclo piranósico toma en los monosacáridos alguna de las conformaciones silla indicadas anteriormente.

Reeves^(X) asignó a cada una de las posibles conformaciones que puede adoptar el ciclo piranósico un símbolo especial que permitiera diferenciarlas. Las dos conformaciones silla fueron designadas C1 y 1C. La conformación C1 es aquella en la cual el átomo de oxígeno del anillo piranósico y el sustituyente carbinólico proyectan del mismo lado del plano formado por los carbonos 1, 2, 4 y 5. En esta conformación el sustituyente carbinólico debe tomar siempre una disposición ecuatorial (I).

La conformación 1C es aquella en la cual el átomo de oxígeno del anillo piranósico y el sustituyente carbinólico

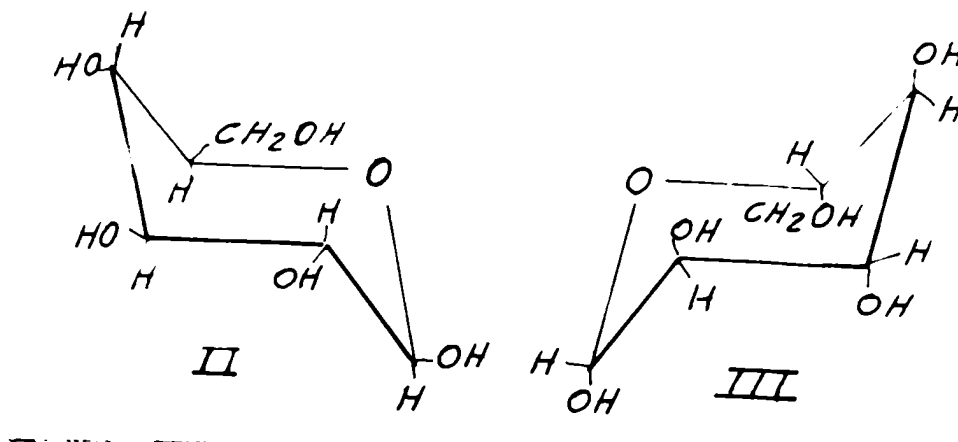
(X) 1950

proyectan cada uno hacia un lado diferente, es decir, hacia lados opuestos del plano formado por los carbonos 1, 2, 4 y 5. En esta conformación el resto carbinólico es siempre axial.

Aún considerando la conformación silla como la más probable de un monosacárido, ya que la bote es estable en un número extremadamente limitado de casos, se plantea el problema de decidir cuál de las dos - la C1 o la 1C - será la más estable teniendo en cuenta que, además del resto carbinólico unido al carbono 5, existen otros sustituyentes cuya disposición (ecuatorial o axial) puede determinar una mayor o menor estabilidad de cada estructura.

Los primeros que abordaron el estudio de la estabilidad del ciclo piranósico fueron Hassel y Ottar (1947). El primer factor de inestabilidad señalado por estos autores fué la existencia de sustituyentes distintos del hidrógeno en posición axial. Consideremos el caso de la β -D-glucosa (II y III); según la disposición de los sustituyentes, ésta puede adoptar dos conformaciones distintas: una en la cual los cuatro hidroxilos y el resto carbinólico - que son los sustituyentes más voluminosos - se hallan en posición ecuatorial (II; C1 de acuerdo con la definición posterior de Reeves), y otra que tiene los mismos sustituyentes en posición axial (III; ~~C2~~^{1C} según la definición de Reeves). Evidentemente, en esta segunda conformación hay una mayor superposición e interacción de los átomos entre sí que en la primera; esto trae como consecuencia que el anillo tenga mayor contenido energético y, por consiguiente, menor es-

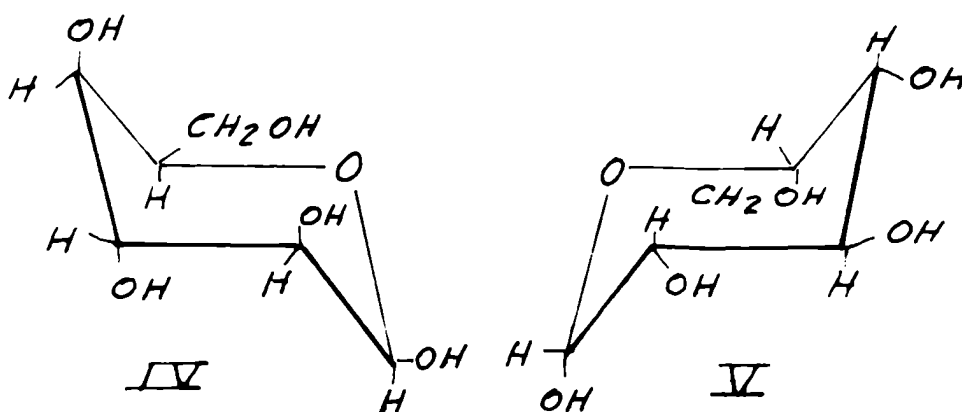
tabilidad; resulta así que la conformación II (Cl) es la preferida.




Según Hassel y Ottar (1947), el resto carbinólico en posición axial introduce un factor de inestabilidad de igual peso que un hidroxilo en esa posición del otro lado del ciclo; pero si el hidroxilo axial se encuentra del mismo lado del ciclo que el resto carbinólico, la cercanía entre ambos es muy grande y origina una interacción de tal naturaleza que determina la inestabilidad de esa conformación y la piranosa adopta la conformación opuesta en la cual el resto carbinólico es ecuatorial aunque tenga tres hidroxilos axiales. Según Hassel y Ottar, esta segunda conformación, a pesar de tener hasta tres sustituyentes en posición axial, es más estable que la primera, puesto que la estructura propia de la molécula determina que sólo dos hidroxilos puedan estar de un mismo lado del ciclo (el otro sustituyente axial será un hidrógeno); siendo los hi-

droxilos menos voluminosos que el resto carbinólico, la interacción entre ellos será menor que la que existe entre un resto carbinólico axial y un hidroxilo también axial, lo que determina que esta conformación de la molécula sea más estable.

Supongamos una hexosa cuyas conformaciones C1 y 1C están representadas por IV y V; en la conformación C1 esta hexosa tiene tres hidroxilos en posición axial (los de los carbonos 2 y 4 del mismo lado del plano) y el resto carbinólico y el hidroxilo del carbono 1 en posición ecuatorial. En la conformación 1C (V), el resto carbinólico y el hidroxilo del carbono 1 están en posición axial del mismo lado del plano; los otros tres sustituyentes son ecuatoriales. De acuerdo a lo dicho anteriormente, la conformación más estable de esta hexosa será la C1 (IV).



Reeves (1951) consideró que en el ciclo piranósico existía un tercer factor de inestabilidad que aparece cuando la unión C-O de un hidroxilo en posición axial sobre el carbono 2 bisecta el ángulo formado por las uniones  del carbono 1. El factor de inestabilidad que esta particular disposición de los átomos constituye resulta de la circunstancia que los tres oxígenos - el perteneciente al hidroxilo del carbono 1, el del hidroxilo del carbono 2 y el del ciclo piranósico - están situados, cuando esta condición se cumple, a distancias menores que la suma de sus radios de van der Waals, lo que provoca un cierto grado de superposición entre ellos que trae como consecuencia la aparición de fuerzas de repulsión. (Barton, 1956).

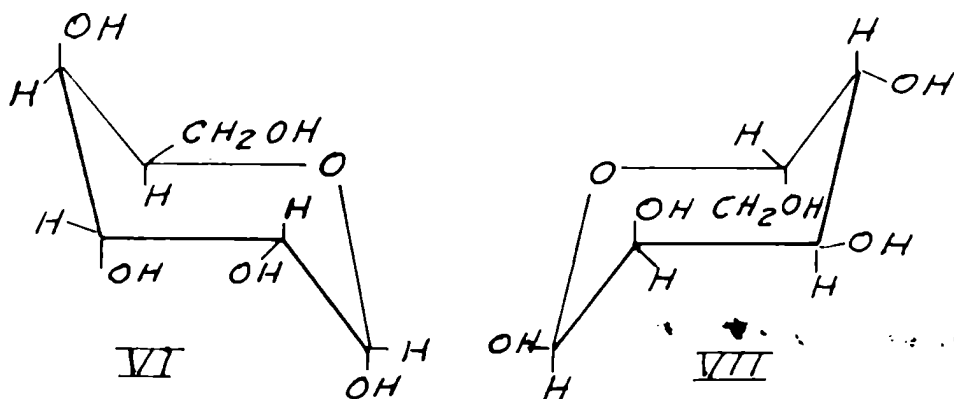
Este factor de inestabilidad fué denominado por Reeves efecto $\Delta 2$, y el señalado por Hassel y Ottar (posición simultánea del resto carbinólico y de un hidroxilo en posición axial del mismo lado del plano), fué llamado efecto H.

Tomando en cuenta la influencia del factor $\Delta 2$, del efecto H y de cada sustituyente en posición axial, Reeves consideró que podía determinar en forma cuantitativa la estabilidad de cada conformación. Para ello asignó a cada uno de estos factores un valor. A cada sustituyente en posición axial que no fuera hidrógeno (hidroxilo o carbinol) le asignó una unidad de inestabilidad: al efecto H: 0,5 unidades de inestabilidad, y al efecto $\Delta 2$: 2,5 unidades.

Además, estableció ciertas reglas para decidir cuál de

las dos conformaciones - la C1 o la 1C - sería la más estable.

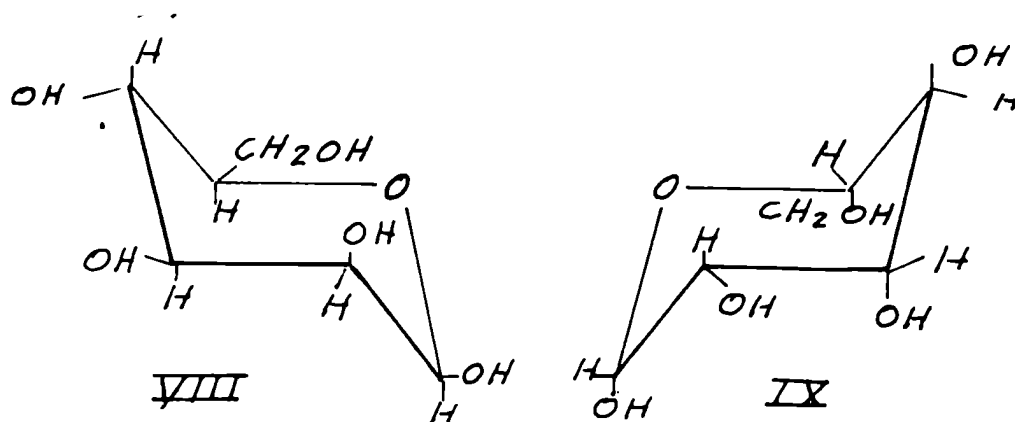
Reeves considera que puede esperarse inestabilidad conformacional - la que, sin embargo, puede no presentarse en todos los casos experimentales - cuando las dos conformaciones no difieren en más de una unidad de inestabilidad. Es decir que, cuando la diferencia entre el número de unidades de inestabilidad de ambas conformaciones es menor que uno, se establece entre ellas un cierto equilibrio que es representativo de inestabilidad conformacional. Este es el caso de la α -D-gulosa (VI y VII) que en la conformación C1 tiene tres unidades de inestabilidad y en la 1C tiene 3,5 unidades de inestabilidad; de acuerdo con la regla de Reeves, en una solución de α -D-gulosa las dos conformaciones están en equilibrio sin que predomine ninguna de ellas.



Se presenta, también, inestabilidad conformacional cuando ambas conformaciones tienen 2,5 o más unidades de inestabilidad; en este caso la inestabilidad de ambas conformaciones es

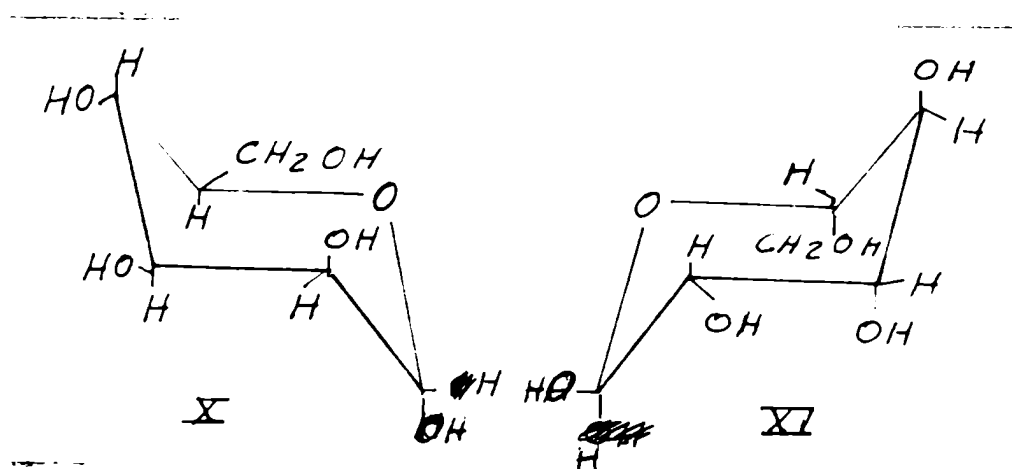
tan elevada que impide que una de ellas predomine, con lo que se establece el equilibrio de las dos formas.

Relacionando esta regla con la anterior, vemos que la existencia de 2,5 o más unidades de inestabilidad en una de las conformaciones es suficiente para provocar el equilibrio conformacional, aunque ambas conformaciones difieran en más de una unidad de inestabilidad. Este es el caso de la β -D-manosa (VIII y IX) que, en la conformación C1, tiene 2,5 unidades de inestabilidad debidas al factor $\Delta 2$, y en la conformación 1C tiene 5 unidades de inestabilidad; es decir, ambas conformaciones difieren en 2,5 unidades de inestabilidad. A pesar de esta diferencia numérica, la inestabilidad que introduce el factor $\Delta 2$ en la conformación C1 impide que ésta predomine en una solución de β -D-manosa.



De estas dos reglas se deduce que, cuando en una hexosa determinada una de las dos conformaciones tiene menos de 2,5 unidades de inestabilidad y la otra más de 3,5 unidades

de inestabilidad, predominará en solución la primera; esto se halla ejemplificado en el caso de la α -D-manosa (X y XI) que, en la conformación C1, tiene 2 unidades de inestabilidad, y en la 1C, 3,5 unidades de inestabilidad; en una solución de este azúcar predominará la conformación C1.



En base a estas reglas, Reeves (1951) estableció las conformaciones de las distintas piranosas (Tabla I). Los trabajos experimentales, en particular sus propios trabajos sobre la formación de complejos entre diferentes glicósidos y soluciones cuproamónicas (1949, 1951), confirmaron estas predicciones teóricas. Solamente en el caso de β -D-manosa y de la α -D-gulosa, los resultados experimentales no confirmaron que se tratara de equilibrio entre las formas C1 \rightleftharpoons 1C, sino que indicaron que estos monosacáridos reaccionaban en forma tal que debía atribuírseles la conformación C1.

Kelly (1957) señaló que si se modificaban los valores asignados por Reeves a los factores de inestabilidad, así como

las reglas por él enunciadas, podían explicarse estos resultados.

Los valores asignados por Kelly a los factores de inestabilidad son los siguientes:

FACTOR DE INESTABILIDAD	UNIDADES DE INESTABILIDAD
Sustituyente en posición axial	1
Grupo carbinólico en posición axial	2
Efecto Δ 2	2,5
Efecto H	0,5

Como puede verse en el cuadro anterior, Kelly mantuvo para los hidroxilos en posición axial y para los efectos Δ 2 y H, los mismos valores de Reeves, pero aumentó, en razón de su mayor volumen, la influencia del resto carbinólico en posición axial.

Otro aspecto importante de las modificaciones introducidas por Kelly está relacionado, como ya lo hemos señalado, con las reglas de inestabilidad. Este autor considera que, cuando las dos conformaciones difieren en más de una unidad de inestabilidad, el monosacárido adoptará aquella conformación en la cual el número de unidades de inestabilidad sea menor, cualquiera sea el valor de este número; en cambio, Reeves sólo da importancia a esta diferencia cuando el número de unidades de inestabilidad de una de las conformaciones es menor de 2,5,

pues si ambas tienen un valor igual o superior a esta cifra, considera que hay equilibrio entre ellas sin gran predominio de una u otra.

Aceptando la modificación introducida por Kelly, la conformación preferida para la β -D-manosa y la α -D-gulosa es la C1, a pesar que en esta conformación ambas tienen un número elevado de unidades de inestabilidad (2,5 para la β -D-manosa y 3 en la α -D-gulosa), pero que son menores que en la conformación 1C (5 en la β -D-manosa y 3,5 en la α -D-gulosa).

En la tabla II se indica el número de unidades de inestabilidad y la conformación preferencial de algunos piranósidos, según se tengan en cuenta los valores asignados por Reeves o por Kelly a los factores de inestabilidad.

La estabilidad conformacional de las sustancias puede relacionarse con diversas propiedades físicas, una de las cuales es el índice de refracción. Esta relación fué estudiada por diversos autores para distintos grupos de sustancias y, en base a los resultados obtenidos, Kelly estableció una regla según la cual "en los isómeros del ciclohexano y del tetrahidropirano, análogamente sustituidos, el índice de refracción aumenta a medida que aumenta el número de sustituyentes axiales".

Esta regla fué aplicada a los monosacáridos de estructura piranósica, y se puede ver, como indican los datos de la tabla III, que el orden de estabilidad calculado sobre la base del análisis conformacional, y el valor correspondiente a los índices de refracción, están de acuerdo con la regla de Kelly.

A pesar que las reglas de Reeves y de Kelly sobre las conformaciones preferenciales de monosacáridos y sus derivados son las más empleadas por su concordancia con muchos resultados experimentales, hay autores que consideraron que habían sido establecidas en forma un tanto arbitraria, y que podían emplearse otros métodos para valorar los factores de inestabilidad. Por ejemplo, Barker y Shaw (1959) consideraron que la conformación que adopta preferentemente el ciclo piranósico es la silla y que, de las dos conformaciones silla posibles, será más estable aquella en la cual la superposición total de los átomos entre sí sea menor.

Basándose en cálculos puramente geométricos determinaron el valor de la superposición de los diversos pares de átomos en las dos posibles conformaciones de un monosacárido. La suma de estas superposiciones da el valor de la superposición total; cuanto mayor sea este valor, tanto más inestable la conformación considerada.

El valor de la diferencia entre la superposición de los átomos en la conformación 1C_4 y en la 4C_1 permite conocer la conformación preferencial adoptada por el monosacárido. Cuando esta diferencia es elevada el piranósido adopta preferentemente la conformación 4C_1 en la cual la superposición es menor. Aquéllos en los cuales esta diferencia tiene un valor intermedio (entre 0,68 y 0,06 Å) presentan inestabilidad conformacional, es decir, que hay equilibrio entre las dos conformaciones ${}^4C_1 \rightleftharpoons {}^1C_4$. Finalmente, los piranósidos en los cuales esta diferencia tiene

un valor negativo elevado adoptan preferentemente la conformación $1C$, lo cual no es más que la inversa del primer caso.

En la tabla IV se han compilado los valores de la diferencia ($1C-C1$) para algunos monosacáridos y se han señalado las conformaciones preferenciales según se tengan en cuenta los trabajos de Barker y Shaw o los de Reeves y Kelly.

Como puede observarse hay bastante concordancia entre las conformaciones preferenciales predichas por Barker y Shaw y las predichas por Reeves. Existen, sin embargo, algunas diferencias entre las cuales podemos citar: la β -D-manosa, la β -D-talosa, y la β -D-altrosa que son, según Barker y Shaw, más estables en la conformación $C1$, mientras que para Reeves presentan inestabilidad conformacional. La α -D-lixosa, según los cálculos de Barker y Shaw, se encuentra preferentemente en la conformación $1C$, mientras que Reeves predijo para la misma la existencia del equilibrio $C1 \rightleftharpoons 1C$.

T A B L A I

CONFORMACION de los MONOSACARIDOS
SEGUN REEVES

PIRANOSIDO	CONFORMACION	PIRANOSIDO	CONFORMACION
α -D-alosa	C1	α -D-manosa	C1
β -D-alosa	C1	β -D-manosa	C1 \rightleftharpoons 1C
α -D-altrosa	C1 \rightleftharpoons 1C	α -D-talosa	C1 \rightleftharpoons 1C
β -D-altrosa	C1 \rightleftharpoons 1C	β -D-talosa	C1 \rightleftharpoons 1C
α -D-galactosa	C1	α -D-arabinosa	1C
β -D-galactosa	C1	β -D-arabinosa	1C
α -D-glucosa	C1	α -D-lixosa	C1 \rightleftharpoons 1C
β -D-glucosa	C1	β -D-lixosa	C1 \rightleftharpoons 1C
α -D-gulosa	C1 \rightleftharpoons 1C	α -D-ribosa	C1
β -D-gulosa	C1	β -D-ribosa	C1
α -D-idosa	1C	α -D-xilosa	C1
β -D-idosa	C1 \rightleftharpoons 1C	β -D-xilosa	C1

T A B L A I I

PIRANOSIDO	UNIDADES DE INESTABILIDAD				CONFORMACION PREFERENCIAL	
	Según Reeves		Según Kelly		Según Reeves	Según Kelly
	C1	1C	C1	1C		
α -D-glucosa	1	6	1	7	C1	C1
β -D-glucosa	0	6	0	7	C1	C1
α -D-galactosa	2	5	2	6	C1	C1
β -D-galactosa	1	5	1	6	C1	C1
α -D-manosa	2	3,5	2	4,5	C1	C1
β -D-manosa	2,5	5	2,5	6	C1 \rightleftharpoons 1C	C1
α -D-gulosa	3	3,5	3	4,5	C1 \rightleftharpoons 1C	C1
β -D-gulosa	2	3,5	2	4,5	C1	C1
α -D-altrosa	3	2	3	3	C1 \rightleftharpoons 1C	C1 \rightleftharpoons 1C
β -D-altrosa	3,5	3,5	3,5	4,5	C1 \rightleftharpoons 1C	C1 \rightleftharpoons 1C
α -D-talosa	3	2,5	3	3,5	C1 \rightleftharpoons 1C	C1 \rightleftharpoons 1C
β -D-talosa	3,5	4	3,5	5	C1 \rightleftharpoons 1C	C1
α -D-xilosa	1	4,5	1	4,5	C1	C1
β -D-xilosa	0	4	0	4	C1	C1

T A B L A I I I

RELACION ENTRE LAS UNIDADES DE INESTABILIDAD
Y EL INDICE DE REFRACCION

PIRANOSIDO	Confor- mación estable	20 D	Unidades de inesta- bilidad
Metil-tetra-O-metil- β -D-glucosa	Cl	1,4399	0
Metil-tetra-O-metil- α -D-glucosa	Cl	1,4444	1
Metil-tetra-O-metil- β -D-galactosa	Cl	1,4467	1
Metil-tetra-O-metil- α -D-manosa	Cl	1,4478	2
Metil-tetra-O-metil- β -D-galactosa	Cl	1,4490	2
Metil-tetra-O-metil- β -D-manosa	Cl	1,4517	2,5
Metil-tri-O-metil- β -D-xilosa	Cl	1,4368	0
Metil-tri-O-metil- α -D-xilosa	Cl	1,4408	1

T A B L A IV

PIRANOSIDO	(1C-C1)	Conformacion preferencial		
		Barker y Shaw	Reeves	Kelly
β -D-glucosa	1,82	C1	C1	C1
β -D-galactosa	1,70	C1	C1	C1
β -D-manosa	1,65	C1	C1 \rightleftharpoons 1C	C1
β -D-talosa	1,53	C1	C1 \rightleftharpoons 1C	C1
β -D-alosa	1,30	C1	C1	C1
β -D-gulosa	1,18	C1	C1	C1
β -D-altrosa	1,13	C1	C1 \rightleftharpoons 1C	C1
α -D-glucosa	0,98	C1	C1	C1
α -D-galactosa	0,85	C1	C1	C1
α -D-manosa	0,80	C1	C1	C1
β -D-lixosa	0,54	C1 \rightleftharpoons 1C	C1 \rightleftharpoons 1C	C1 \rightleftharpoons 1C
α -D-lixosa	-0,23	1C	C1 \rightleftharpoons 1C	C1 \rightleftharpoons 1C

9.- LA ESTABILIDAD DE LAS N-ACIL-GLICOSILAMINAS

Este trabajo tuvo su origen en el deseo de conocer la estabilidad de las N-acil-glicosilaminas en solución amoniacal, debido a que en estas condiciones se lleva a cabo la reacción de degradación de Wohl de los nitrilos de los ácidos aldónicos, y la obtención de las N-N'-diacilglicosilidéndiaminas a partir de los respectivos monosacáridos, total o parcialmente acilados, dentro de ciertas condiciones.

Para determinar la estabilidad de las N-acil-glicosilaminas se desarrolló un método rápido y sencillo que permitió detectar por cromatografía en papel los productos presentes después del tratamiento de las N-acil-glicosilaminas con metanol amoniacal. Los resultados obtenidos por cromatografía se confirmaron en forma preparativa pues, cuando no hubo ataque por parte del amoníaco, se pudo recuperar, con rendimiento elevado, la N-acil-glicosilamina estudiada. Unos y otros están indicados en la Tabla I; la primera columna nos indica la N-acil-glicosilamina estudiada, la segunda los productos de descomposición revelados por la cromatografía, y la tercera el porcentaje de N-acil-glicosilamina recuperada cuando se utilizó el método preparativo.

Los datos de la segunda columna muestran que, cuando hay descomposición por acción del amoníaco, se elimina el grupo N-acilo pues, además de la N-acil-glicosilamina, aparece una nueva sustancia que da las dos manchas correspondientes a la

glicosilamina de la cual proviene la sustancia estudiada.

Hemos adoptado el criterio de designar con un solo nombre - glicosilamina - una sustancia que por cromatografía da dos manchas, debido a la circunstancia, como se indica en la parte experimental, que aún las glicosilaminas puras que, como lo comprueban sus puntos de fusión y sus poderes rotatorios, son sustancias homogéneas, dan por cromatografía en papel dos manchas, una de las cuales tiene el mismo Rf que el monosacárido correspondiente. Es evidente que las glicosilaminas en solución se descomponen con rapidez, por lo menos parcialmente, con formación del monosacárido y amoníaco.

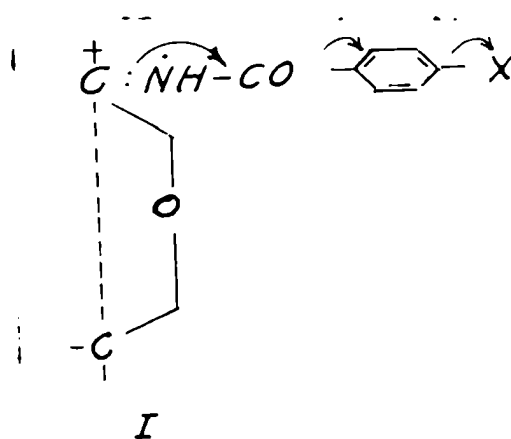
No hemos estudiado este hecho en detalle, puesto que en nuestro caso no alteraba el problema que deseábamos estudiar, ya que, cualquiera fuera el producto de descomposición - monosacárido o glicosilamina - su formación dependía, en principio, de la misma reacción principal, como veremos más adelante.

Los resultados obtenidos han permitido comprobar que, en la estabilidad de las N-acil-glicosilaminas frente al metanol amoniacal, intervienen diversos factores entre los cuales, en base a los resultados obtenidos por nosotros, podemos señalar la naturaleza del resto acilo unido al nitrógeno y la conformación propia del ciclo, incluyendo la influencia de los sustituyentes en el carbono 5. Estudiaremos cada uno de estos factores detalladamente y por separado.

a) Influencia del resto acilo unido al nitrógeno.

Cuando la estructura del resto acilo se modifica de tal modo que aumenta su electronegatividad, el carbono 1 del

monosacárido, al cual está unido el nitrógeno, se hace cada vez más electrofílico. Esto se debe a que los efectos mesoméricos de los sustituyentes introducidos en esos casos producen un desplazamiento del par de electrones no compartido del nitrógeno (I) que crea una deficiencia electrónica sobre el mismo, la cual se hace sentir sobre el carbono 1 del monosacárido. Como consecuencia, éste se hace cada vez más electrofílico y susceptible por lo tanto de ser atacado por reactivos nucleofílicos. Esto puede verse en el caso de benzoilos sustituidos en los cuales los sustituyentes atraen electrones y están situados en tal po-



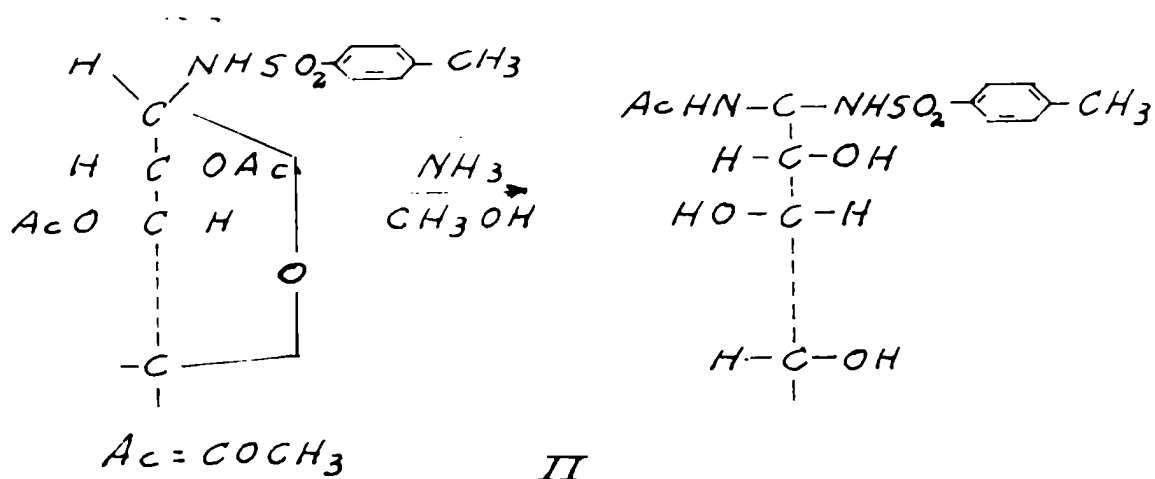
sición que sus efectos mesoméricos pueden transmitir esa atracción al sistema CONH, hasta el punto de disminuir en forma visible la estabilidad de las N-acyl-glicosilaminas frente a reactivos nucleofílicos.

Experimentalmente esto lo hemos comprobado con los derivados de la D-glucosa. Cuando, en las N-acyl-D-glucosilaminas, el sustituyente acilo es un acetilo, las mismas son totalmente estables frente al amoníaco en las condiciones que hemos elegido. La sustitución de un acetilo por un benzoilo no

altera la estabilidad de las N-acil-glucosilaminas en esas condiciones; pero, cuando en el benzoilo se introducen grupos nítro que atraen electrones y que están colocados en una posición tal que, por efecto mesomérico, producen el desplazamiento electrónico que hemos mencionado sobre el sistema CO-NH, las N-nitrobenzoil-D-glucosilaminas resultan inestables. Este es el caso de la N-para-nitro-benzoil- β -D-glucosilamina, la N-orto-nitrobenzoil- β -D-glucosilamina, y de la N-2,4-dinitro-benzoil- β -D-glucosilamina.

En cambio, la N-3,5-dinitro-benzoil- β -D-glucosilamina es estable a la acción del amoníaco, lo cual está de acuerdo con el hecho conocido que el efecto mesomérico de los grupos -NO_2 , situados en las posiciones 3 y 5 del anillo aromático, no se transmite al carbono 1 del fenilo y, por lo tanto, no se producen los desplazamientos que modifican la carga eléctrica del carbono 1 del monosacárido.

Estos casos de inestabilidad no son cualitativamente muy diferentes de los encontrados por Helferich y colaboradores (1957) cuando sometieron a la acción del metanol amoniacal los N-tosil-tetra-O-acetil derivados de la D-xilosa y de la D-glucosa; estas sustancias dieron lugar a la formación de las respectivas N-acetil-N'-tosil-D-glicosilidéndiaminas (II) con rendimientos que oscilan entre el 45 y el 54%.



El mecanismo de la reacción encontrada por Helferich sería el mismo que el de las reacciones que ocurren en nuestras experiencias, y explicaría la mayor inestabilidad de las N-acil-D-glucosilaminas con restos acilos de electronegatividad relativamente elevada.

En nuestro caso la reacción de amonólisis podría explicarse como un ataque del ion -NH_2 al carbono 1 del monosacárido (a), seguido por un ataque posterior o simultáneo de un protón al oxígeno del ciclo (b), produciéndose así la apertura del mismo.

Una parte del producto así formado evidentemente se estabiliza por eliminación del resto -NHCOR , y la formación de N-glicosilamina. Puede considerarse que el ion imonio (c), utilizado por Isbell y Frush (1951 y 1958), como intermediario en las reacciones de formación, mutarrotación e hidrólisis de las glicosilaminas, es también un intermediario en la reacción de amonólisis. Un esquema de las posibles etapas de esta reacción sería

la amonólisis de los acilos es notablemente más rápida que la fijación del amoniaco sobre el carbono 1, la formación de la amida se produce antes que el ataque del amoniaco al carbono 1 del monosacárido, no produciéndose en esa forma la migración de los acilos que conduce a la diacil glicosilidéndiamina.

b) Influencia de la conformación propia del ciclo.

Podemos considerar aquí, por un lado, las variaciones que resultan de la disposición axial o ecuatorial de los sustituyentes en el ciclo y, por otro, las que resultan de modificar el sustituyente del carbono 5 conservando su disposición espacial y manteniendo, por supuesto, constantes todos los demás factores.

Nos ocuparemos primero de la influencia de la disposición de los sustituyentes en el ciclo. Consideremos en primer lugar el caso de los derivados de la β -D-glucosa; hemos elegido esta hexosa como punto de referencia y de partida por ser la más estable y aquélla de la cual se han preparado mayor cantidad de derivados cuyo comportamiento ha sido estudiado.

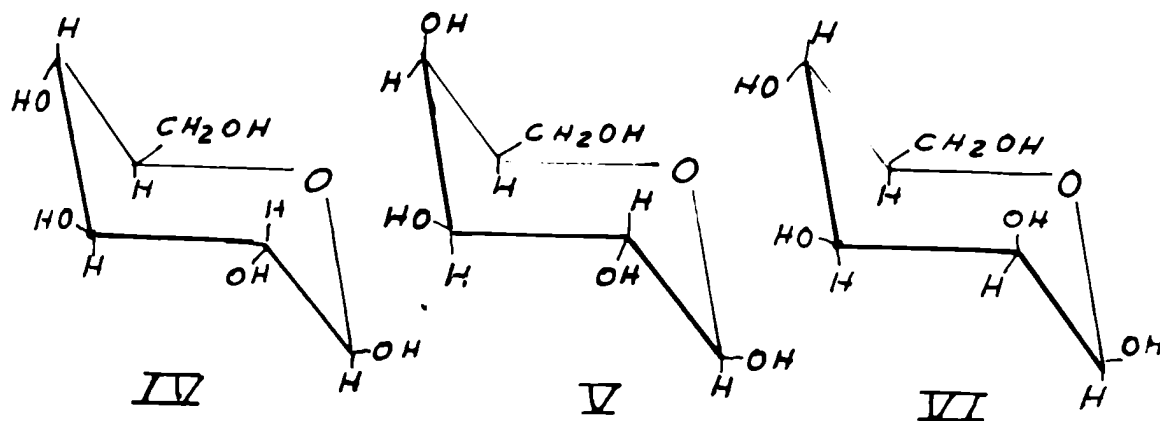
Los N-acil derivados de la β -D-glucosilamina representan un caso en el cual todos los sustituyentes del ciclo - inclusive el resto carbinólico del carbono 5 - están en posición ecuatorial. Si se construye un modelo se ve que el grupo N-acilo unido al carbono 1 ocupa en la conformación C₁ una posición muy cercana a la ecuatorial que, como se sabe, es la que confiere mayor estabilidad a la molécula.

Desde el punto de vista conformacional, como lo señaló Reeves, los derivados de la β -D-glucosa son los que poseen

un mínimo de factores de inestabilidad. En realidad, según este autor, la β -D-glucosa no presenta ningún factor de inestabilidad.

Cuando pasamos de la β -D-glucosa a la β -D-galactosa el hidroxilo del carbono 4 en la conformación C1 pasa de ecuatorial a axial (IV y V), lo que produce la aparición de un factor de inestabilidad más que en la β -D-glucosa.

En las condiciones experimentales empleadas por nosotros, y con los métodos cualitativos que hemos utilizado, no hemos podido detectar ninguna diferencia entre el comportamiento de los derivados de la β -D-glucosa y los de la β -D-galactosa.



Cuando pasamos a la β -D-manosa, es el hidroxilo del carbono 2 el que ocupa la posición axial (V) en la conformación C1, siendo todos los demás ecuatoriales. La presencia de este hidroxilo axial sobre el carbono 2 introduce el factor Δ_2 , al cual nos hemos referido en el capítulo anterior, que aumenta la

inestabilidad del ciclo a tal punto que Reeves consideró que en la β -D-manosa ya no podía predominar la conformación C1, como en el caso de los otros dos monosacáridos arriba estudiados, sino que se encontraban en equilibrio las conformaciones C1 y 1C. Esta hipótesis de Reeves ha sido discutida por otros autores, entre ellos Barker y Shaw (1959) quienes, en base al cálculo de los factores de inestabilidad en forma más cuantitativa de lo que hiciera Reeves, consideraron que la forma más estable de la β -D-manosa es la C1.

Resulta interesante, ante esta discrepancia de opiniones, que las N-acil- β -D-manosilaminas hayan resultado, entre las N-acil glicosilaminas preparadas por nosotros, las únicas inestables frente al metanol amoniacal. Han resultado menos estables que los derivados de la α -D-galactosa, de la β -D-xilosa y de la β -D-arabinosa que, según los cálculos de Barker y Shaw, tienen una estabilidad menor que la β -D-manosa.

La β -D-manosa ha presentado anomalías en otras reacciones en las cuales su comportamiento no concuerda con las predicciones que sobre su conformación se hicieron. Así, cuando Reeves (1951) estudió el comportamiento de esta hexosa en soluciones cuproamónicas, observó que los resultados obtenidos no concordaban con un equilibrio $C1 \rightleftharpoons 1C$, sino que exigían para esta hexosa la conformación C1.

Otra reacción en la cual la β -D-manosa tiene un comportamiento anómalo es en la oxidación con periodato de sodio. La mayoría de las piranosas - pentosas o hexosas - oxidadas con periodato a pH 7, consumen rápidamente 3 ó más moles de oxidante.

Hacen excepción aquéllas, como la D-ribosa o la D-gulosa, que tienen tres hidroxilos consecutivos en posición cis-cis; éstas consumen solamente un mol de periódico. Esto es debido (según Barker y Shaw, 1959) a la formación de un complejo entre el monosacárido y el ión periodato. De todos los compuestos estudiados con un sistema cis-cis triol, solamente la β -D-manosa consume, cuando se la oxida con periodato en buffer de pH 7, cuatro moles de oxidante, lo que indica que no hay formación de complejo. Barker y Shaw (1959) atribuyen esto al hecho que la β -D-manosa tiene una cierta dificultad para adoptar la conformación necesaria para formar el complejo.

Otra reacción en la cual es interesante relacionar el comportamiento de los derivados de la β -D-manosa con respecto a los demás monosacáridos es la hidrólisis alcalina.

Es un hecho conocido que aquéllos fenil glicósidos, en los cuales los sustituyentes oxigenados de los carbonos 1 y 2 están en posición trans, son más sensibles a la hidrólisis alcalina que aquéllos en los cuales estos mismos sustituyentes están en posición cis. Es decir que el fenil- β -D-glucopiranosido y el fenil- β -D-galactopiranosido, por ejemplo, se hidrolizan más rápido que los α anómeros respectivos que, en algunos casos, como en el de la α -D-glucosa, permanecen prácticamente inalterados. En cambio, los manósidos, tanto el α (trans) como el β (cis), son ambos muy sensibles a la hidrólisis alcalina; el fenil- β -D-manopiranosido, en el cual los sustituyentes oxigenados de los carbonos 1 y 2 están en posición cis, se hidroliza mucho más rápidamente que el anómero

cis (α) de la D-galactosa mientras que, como hemos dicho, el glucósido cis (anómero α) de la D-glucosa permanece inalterado. (Pigman, 1957).

En nuestro caso, la diferencia entre la estabilidad de las N-acil- β -D-manosilaminas y de las N-acil- β -D-glucosilaminas y de las N-acil- α y β -D-galactosilaminas frente al amoniaco es mucho más notable que en el caso de la hidrólisis ya que, como lo señaláramos anteriormente, los derivados de la D-manosa son los únicos que han resultado ~~inestables~~ en las condiciones experimentales por nosotros elegidas.

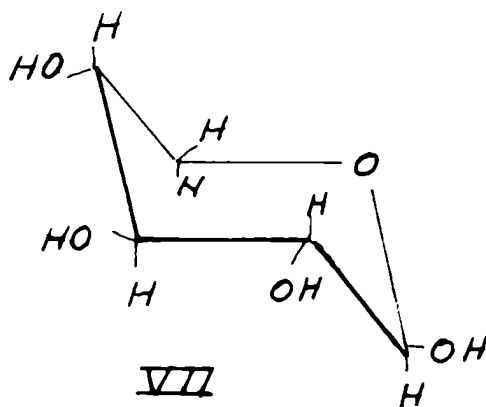
c) Influencia de los sustituyentes en el carbono 5.

Es un hecho conocido que la reactividad de determinados derivados de los monosacáridos varía según la naturaleza del sustituyente del carbono 5, manteniendo inalterada la posición y tipo de los demás sustituyentes. Un ejemplo ilustrativo de este hecho es la velocidad de hidrólisis de los glicósidos que aumenta a medida que disminuye el volumen del sustituyente del carbono 5.

Relacionado con la influencia de este sustituyente, hemos observado que, cuando en las N-acil- β -D-manosilaminas se sustituye el hidroxilo del resto carbinólico por un hidrógeno, es decir, se lo transforma en metilo, las N-acil-glicosilaminas resultantes (derivadas de la β -D-ramnosa) no se descomponen, a diferencia de lo que ocurre con las derivadas de la β -D-manosa, por acción del metanol amoniacal. (Hemos trabajado con la β -L-ramnosa, pero, desde el punto de vista conformacional, el cambio en la serie no altera la disposición relativa de los sustituyentes entre sí.)

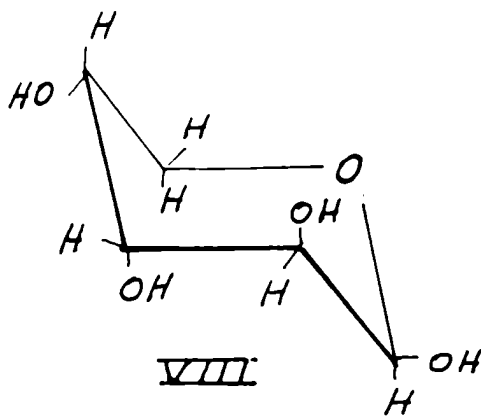
El reemplazo de un hidroxilo por un hidrógeno disminuye el volumen del sustituyente sobre el carbono 5, pero la estabilización que se produce no parece ser sólo debida a efecto estérico, sino que parecen entrar en juego otros factores puesto que el hidroxilo del grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$, en ciertas posiciones, no tiene una superposición tan considerable con el resto de los sustituyentes como para provocar una inestabilidad tan grande, si bien en otras hay mayor superposición entre el hidroxilo del resto carbinólico y los sustituyentes del carbono 4 que entre un hidrógeno del metilo y esos mismos sustituyentes.

Si en una hexosa reemplazamos el sustituyente carbinólico del carbono 5 por un hidrógeno obtenemos una pentosa. Esta sustitución en la β -D-glucosa conduce a la β -D-xilosa (VII) que, al igual que aquélla, no presenta en la conformación C1 ningún factor de inestabilidad.



Si los hidroxilos de los carbonos 2 y 3, que en la conformación C1 de la β -D-xilosa son ecuatoriales, pasan a axiales, obtenemos la β -D-arabinosa (VIII). La existencia en ésta del hidroxilo del carbono 2 en posición axial trae como consecuencia

la aparición del factor $\Delta 2$; sin embargo, a pesar de la existencia de este factor en la conformación C1 de las N-acil- β -D-arabinosilaminas, son muy estables. Esto es debido a que esta pentosa no presenta equilibrio conformacional $C1 \rightleftharpoons 1C$ como la β -D-manosa, sino que el número de unidades de inestabilidad en la conformación 1C es suficientemente bajo como para que ésta pueda predominar sobre la C1 y no se haga sentir la influencia del factor $\Delta 2$ en el comportamiento de los derivados de la β -D-arabinosa.



No tenemos datos experimentales suficientes que nos permitan conocer la influencia del resto carbinólico en la estabilidad de las N-acil-glicosilaminas frente al metanol amoniacal. El único caso de los que hemos estudiado que hubiese permitido conocer esta influencia es el de la β -D-glucosa y el de la β -D-xilosa que deriva de la primera por eliminación del carbinol; pero, en este caso, las N-acil-glicosilaminas derivadas de ambos monosacáridos resultaron estables frente al

metanol amoniacal. Sería interesante estudiar otros pares que permitieran conocer la influencia del resto carbinólico en la reacción que nos ocupa; en este momento hemos iniciado el estudio de los derivados de la β -D-lixosa que pertenece a la misma serie de la β -D-manosa.

ESTABILIDAD DEL CICLO FURANOSICO.

Es un hecho conocido que los ciclos pentaatómicos son, debido a la existencia de mayores tensiones internas, mucho menos estables y mucho más reactivos que los hexaatómicos. Esta generalización de la química alicíclica se extiende, también, a la de los hidratos de carbono, donde la experiencia ha demostrado que, en general, los ciclos piranósicos son mucho más estables que los furanósicos. Así, en una mezcla en equilibrio de ambas formas, predomina la piranósica siendo muy pequeño el porcentaje de furanósica presente.

La mayor reactividad del ciclo furanósico frente al piranósico se manifiesta claramente cuando se estudia la hidrólisis de compuestos de una y otra estructura. Comparando las velocidades de hidrólisis, se observa que los furanósicos se hidrolizan de 50 a 200 veces más rápido que los piranósidos. (Pigman, 2a. Edic.).

En nuestro trabajo hemos estudiado el comportamiento de una sola furanosa, la N-acetil-D-glucofuranosilamina, frente al metanol amoniacal, y hemos comprobado que, en las condiciones por nosotros elegidas, ha resultado tan estable como la N-acetil- β -D-glucopiranosilamina.

T A B L A I

<u>N-ACIL-GLICOSILAMINA</u>	<u>PRODUCTOS REVELADOS POR LA CROMATOGRAFIA</u>	<u>PORCENTAJE DE N-ACIL-GLICO SILAMINA RECUPERADA</u>
N-acetil-D-glucofuranosilamina	N-acetil-D-glucofuranosilamina	90
N-acetil- β -D-glucopiranosilamina	N-acetil- β -D-glucopiranosilamina	95
N-benzoil- β -D-glucosilamina	N-benzoil- β -D-glucosilamina	90
N-propionil- β -D-glucosilamina	N-propionil- β -D-glucosilamina	95
N-4-nitro-benzoil- β -glucosilamina	N-4-nitro-benzoil- β -glucosilamina	85
	β -D-glucosilamina	
N-2,4-dinitro-benzoil- β -D-glucosilamina	N-2,4-dinitro-benzoil- β -D-glucosilamina	80
	β -D-glucosilamina	
N-2-nitro-benzoil- β -D-glucosilamina	N-2-nitro-benzoil- β -D-glucosilamina	90
	β -D-glucosilamina	
N-3,5-dinitro-benzoil- β -D-glucosilamina	N-3,5-dinitro-benzoil- β -D-glucosilamina	95
N-acetil- α -D-galactosilamina	N-acetil- α -D-galactosilamina	95
N-benzoil- α -D-galactosilamina	N-benzoil- α -D-galactosilamina	87
N-acetil- β -D-galactosilamina	N-acetil- β -D-galactosilamina	97
N-benzoil- β -D-galactosilamina	N-benzoil- β -D-galactosilamina	95
N-acetil- β -D-manosilamina	N-acetil- β -D-manosilamina	Se obtuvo una mezcla que no fué separada.
	β -D-manosilamina	

TABLA I - cont.

N-ACIL-GLICOSILAMINA	PRODUCTOS REVELADOS POR LA CROMATOGRFIA	PORCENTAJE DE N-ACIL-GLICO- SILAMINA RECUPERADA
N-benzoil- β -D-manosilamina	N-benzoil- β -D-manosilamina β -D-manosilamina	Se obtuvo una mezcla que no fué separada.
N-acetil- β -L-ramnosilamina	N-acetil- β -L-ramnosilamina	90
N-benzoil- β -L-ramnosilamina	N-benzoil- β -L-ramnosilamina	95
N-acetil- β -D-arabinosilamina	N-acetil- β -D-arabinosilamina	98
N-benzoil- β -D-arabinosilamina	N-benzoil- β -D-arabinosilamina	98
N-acetil- β -D-xilosilamina	N-acetil- β -D-xilosilamina	100
N-benzoil- β -D-xilosilamina	N-benzoil- β -D-xilosilamina	95

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión no están corregidos. Las soluciones de amoníaco en metanol tienen una concentración del 16% en volumen. El etanol utilizado, salvo especificación, es de 96°.

EXPERIENCIAS CON LA D-GLUCOSA

β-D-GLUCOSILAMINA.

La β-D-glucosilamina fué preparada según la técnica descrita por Isbell y Frush (1958) haciendo burbujear amoníaco gaseoso a través de una suspensión enfriada a 0° de D-glucosa en metanol en presencia de una pequeña cantidad de cloruro de amonio. Los rendimientos que hemos obtenido coincidieron con los indicados por los autores citados; la β-D-glucosilamina preparada por nosotros fundió 125-127°; $[\alpha]_D^{20} = 19,7^\circ$ (agua, c = 0,8). Isbell y Frush dan p.f. 125-127° $[\alpha]_D^{20} = 20,8^\circ$.

N-ACETIL-β-D-GLUCOPIRANOSILAMINA.

Esta sustancia, descrita ya por Brigl y Keppler en 1929, fué preparada por el método de Onodera y Kitaoka (1960) de N-acilación de glicosilaminas.

Un gramo de β-D-glucosilamina se suspendió en 10 ml. de N-N-dimetilformamida seca y se enfrió la mezcla a 0°. Manteniendo esta temperatura se añadió 1 ml. de anhídrido acético. Se agitó la mezcla mecánicamente a temperatura ambiente hasta lograr la disolución de la amina (aproximadamente media hora),

y la solución así obtenida se dejó una noche a 0°. Se le añadió 1 ml. de etanol absoluto y éter anhidro en cantidad suficiente para producir un ligero enturbiamiento. Se dejó cristalizar 24 horas en la heladera, se filtró y lavó con un poco de éter. Se obtuvieron 800 mg. de un sólido que, recristalizado de etanol absoluto, dió 600 mg. de N-acetil- β -D-glucosilamina de p.f. 258-259°. $[\alpha]_D^{22} = -22,4^\circ$ (agua, c = 0,73).

Brigl y Keppler (1929) dan para esta sustancia p.f. 257°

$$[\alpha]_D = -23,0^\circ$$

N-BENZOIL- β -D-GLUCOSILAMINA.

Esta sustancia fué obtenida por primera vez en este Laboratorio por el Dr. Corezo, como producto de la amonólisis de la pentabenzoil- β -D-glucosilamina. Nosotros la hemos preparado aplicando el método de Onodera y Kitaoka (1960) a la β -D-glucosilamina.

500 mg. de β -D-glucosilamina, bien pulverizada, se suspendieron en 1,5 ml. de N-N-dimetilformamida seca y se enfrió a 0°; manteniendo esta temperatura se añadió 1 g. de anhídrido benzoico y se agitó mecánicamente a temperatura ambiente hasta lograr la disolución de los productos de reacción (aprox. media hora). Se dejó una noche en reposo a 4° y se añadió 1 ml. de etanol y éter en cantidad suficiente para producir turbidez. Se dejó 24 horas en reposo en la heladera, filtró y secó. Se obtuvieron 700 mg. de un producto crudo que, recristalizado dos veces de etanol dió finas agujas de N-benzoil- β -D-glucosilamina, de p.f. 232-235°. $[\alpha]_D^{25} = -12,2^\circ$ (agua, c = 0,91). Corezo indica: p.f. 230-2°, $[\alpha]_D^{26} = -12,$

PENTAPROPIONIL- β -D-GLUCOSILAMINA.

Cinco gramos de β -D-glucosilamina, finamente pulverizada, se añadieron a una mezcla, previamente enfriada en baño de hielo, de 25 ml. de piridina y 25 ml. de anhídrido propiónico, contenida en un recipiente provisto de un agitador mecánico. La mezcla se agitó hasta lograr la disolución de la amina (de 3 a 4 horas). Se dejó en reposo dos horas a 5° y se volcó sobre 100 ml. de agua helada, obteniéndose un producto aceitoso que solidificó después de lavarlo varias veces con agua helada. Se obtuvieron 8,3 gramos de producto crudo que, recristalizado una vez de éter-éter de petróleo y una vez de metanol 50%, dió 5 g. de placas grandes rectangulares de p.f. 93-94°. Una posterior recristalización de metanol 50%, filtrando la solución caliente a través de una capa de alúmina de aproximadamente un centímetro de espesor, hizo subir el p.f. a 103-104°, $[\alpha]_D^{21} = 19,7^\circ$ (cloroformo). Posteriores recristalizaciones no alteraron estas constantes.

La pentapropionil- β -D-glucosilamina es insoluble en agua, soluble en metanol, etanol, éter etílico y cloroformo.

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{33}NO_{10}$: C, 54.89; H, 7.23; N, 3.04

Encontrado: C, 54.89; H, 7.23; N, 3.38

AMONOLISIS DE PENTAPROPIONIL- β -D-GLUCOSILAMINA. N-PROPIONIL- β -D-GLUCOSILAMINA.

Un gramo de pentapropionil- β -D-glucosilamina se disolvió en 60 ml. de metanol amoniacal. La solución se dejó en

reposo cinco horas a temperatura ambiente, y se eliminó el amoníaco y el solvente a presión reducida, obteniéndose un jarabe espeso que solidificó luego de permanecer una noche en desecador con vacío. Este residuo se extrajo varias veces con 50 ml. de acetato de etilo frío para eliminar la propionamida. Se obtuvieron 470 mg. de un producto de p.f. 182-185° que, recristalizado de etanol absoluto, dió agujas de N-propionil- β -D-glucosilamina de p.f. 190-191°, $[\alpha]_D^{30} = -22,9^\circ$ (agua, c = 1,2).

La N-propionil- β -D-glucosilamina es soluble en agua y en metanol; puede ser recristalizada en etanol; es insoluble en éter y cloroformo.

Análisis: Calculado para $C_9H_{17}NO_6$: C, 45.95; H, 7.28

Encontrado: C, 45.80; H, 7.19

N-PROPIONIL-2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOSILAMINA.

Un gramo de N-propionil- β -D-glucosilamina se añadió a una mezcla, previamente enfriada en baño de hielo, de 15 ml. de piridina y 15 ml. de anhídrido acético. La mezcla se agitó mecánicamente hasta disolución total de la N-propionil- β -D-glucosilamina. Se dejó una noche a temperatura ambiente, y la piridina y el exceso de anhídrido acético se eliminaron a vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo un residuo jaraboso que cristalizó tratándolo con 30 ml. de metanol y eliminando el solvente a vacío a temperatura ambiente. Se obtuvieron 1,55 gramos de un producto crudo que, recristalizado dos veces de etanol, dió agujas blancas de p.f. 151-152°, $[\alpha]_D^{22} = 16,1^\circ$ (cloroformo).

La N-propionil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina es insoluble en agua, puede ser recristalizada de metanol o etanol; es soluble en cloroformo y en éter.

Análisis: Calculado para: $C_{17}H_{25}NO_{10}$: C, 50.61; H, 6.24; N, 3.47

Encontrado: C, 50.64; H, 6.13; N, 3.75

ANÁLISIS DE LA N-PROPIONIL-2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOSILAMINA. N-PROPIONIL- β -D-GLUCOSILAMINA.

500 mg. de N-propionil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina se disolvieron en 30 ml. de metanol amoniacal. Se dejó la solución en reposo 5 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el amoníaco y el solvente a presión reducida. Se obtuvo un residuo semicristalino que se terminó de secar en desecador. Se extrajo con 40 ml. de acetato de etilo frío para eliminar la acetamida. Se obtuvieron 250 mg. de un producto crudo que, recristalizado de etanol absoluto, dió N-propionil- β -D-glucosilamina de p.f. 189-190°.

El p.f. mezcla de esta N-propionil- β -D-glucosilamina con una muestra de N-propionil- β -D-glucosilamina preparada por amonólisis de la pentapropionil- β -D-glucosilamina no dió depresión.

N-PROPIONIL-2,3,4,6-TETRA-O-BENZOIL- β -D-GLUCOSILAMINA.

Dos gramos de N-propionil- β -D-glucosilamina se suspendieron en 35 ml. de piridina; a la suspensión, mantenida en un baño de agua y hielo, se le añadió lentamente, y con agitación

manual, 7,5 ml. de cloruro de benzoilo. Terminada la adición del cloruro de benzoilo, la mezcla reaccionante se calentó a baño María durante 40 minutos, manteniendo la temperatura del baño entre 70 y 80°. Se dejó en reposo durante una hora y media y se volcó sobre 100 ml. de agua helada. Precipitó un aceite que, luego de permanecer una noche bajo agua a 5°, se transformó en un sólido de aspecto gomoso que se hizo friable lavándolo varias veces por decantación con agua helada. Se obtuvieron 5 gramos de un producto crudo que, recristalizado una vez de cloroformo-éter de petróleo, dió 4 gramos de N-propionil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glucosilamina de p.f. 147-150°.

Posteriores recristalizaciones de etanol dieron agujas blancas de p.f. 152-153°, $[\alpha]_D^{25} = 68,3^\circ$ (cloroformo, $c=1,5$).

La N-propionil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glucosilamina es insoluble en agua; puede recristalizarse de etanol o metanol; es soluble en cloroformo y éter.

Análisis: Calculado para: $C_{37}H_{33}NO_{10}$: C, 68.19; H, 5.10; N, 2.14

Encontrado: C, 68.12; H, 5.12; N, 2.34

ANÁLISIS DE LA N-PROPIONIL-2,3,4,6-TETRA-O-BENZOIL- β -D-GLUCOSILAMINA. N-PROPIONIL- β -D-GLUCOSILAMINA.

500 mg. de N-propionil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glucosilamina se disolvieron en 30 ml. de metanol amoniacal. La solución se dejó en reposo 5 horas a temperatura ambiente. El amoníaco y el solvente se eliminaron a presión reducida, ob-

teniéndose un jarabe espeso que solidificó luego de permanecer una noche en desecador. Este sólido se extrajo varias veces con acetato de etilo frío para eliminar la benzamida. Se obtuvieron 150 mg. de un producto crudo que, recristalizado de etanol absoluto, dió N-propionil- β -D-glucosilamina de p.f. 189-190°.

El p.f. mezcla de esta N-propionil- β -D-glucosilamina con una muestra de N-propionil- β -D-glucosilamina preparada por amonólisis de la pentapropionil- β -D-glucosilamina no dió depresión.

TETRAACETIL- β -D-GLUCOSILACIDA.

Fué preparada según la técnica de Helferich y Mitrowsky (1952) a partir de acetobromo-glucosa (Gatterman y Wieland, 1950). En nuestras manos esta preparación no dió resultado cuando la ácida sódica disuelta en agua daba una solución de pH mayor de 7. Se encontró conveniente purificar la ácida sódica según la técnica indicada en "Inorganic Syntheses" (1939). La ácida sódica así purificada da soluciones de pH algo menor de 7.

TETRAACETIL- β -D-GLUCOSILAMINA.

Esta sustancia fué preparada según la técnica descrita por Helferich y Mitrowsky (1952). Hemos obtenido la tetraacetil- β -D-glucosilamina con los mismos rendimientos y propiedades que los indicados por los autores antes citados.

N-2-NITRO-BENZOIL-2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOSILAMINA:

2,5 gramos de tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina se disolvieron en 10 ml. de piridina y a la solución se le añadieron lentamente 3,3 ml. de cloruro de orto-nitro-benzoilo. Se desprendió calor y la mezcla se coloreó. Se observó la aparición gradual de un precipitado. Se agitó con varilla durante 10 minutos. Se dejó media hora en reposo a temperatura ambiente y se volcó sobre 100 ml. de agua helada. Precipitó un producto blanco que se lavó varias veces por decantación con agua helada y se dejó una hora bajo agua a 5°. Se obtuvieron 3,5 gramos de un producto crudo que, recristalizado de metanol, dió 2 gramos de prismas de N-2-nitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina, de p.f. 192-194°. Recristalizaciones posteriores dan p.f. 193-194° $\left[\alpha \right]_D^{30} = 33,8^\circ$ (cloroformo, c = 1,07).

La N-2-nitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina es insoluble en agua, puede ser recristalizada de metanol o etanol, es soluble en cloroformo, algo menos soluble en éter, insoluble en éter de petróleo.

Análisis, Calculado para: $C_{21}H_{24}N_2O_{12}$; C, 50.80; H, 4.83; N, 5.61

Encontrado: C, 50.64; H, 4.70; N, 5.70

AMONOLISIS DE LA N-2-NITRO-BENZOIL-2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOSILAMINA:

1,5 gramos de N-2-orto-nitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina se disolvieron, luego de media hora de agitación, en 90 ml. de metanol amoniacal. Se dejó la solución cinco horas en reposo a temperatura ambiente. Se eliminó

el amoníaco y el metanol a presión reducida. Se obtuvo un aceite que se terminó de secar en desecador. Se lo disolvió en la menor cantidad posible de etanol absoluto, y se dejó cristalizar durante 24 horas. Se obtuvieron 600 mg. de agujas blancas de N-2-nitro-benzoil- β -D-glucosilamina de p.f. 214-216°. Posteriores recristalizaciones dan p.f. 215-216°, $\left[\alpha \right]_D^{22} = 31,4^\circ$ (agua, c = 1,05).

La N-2-nitro-benzoil- β -D-glucosilamina es soluble en agua y en metanol. Se puede recristalizar de etanol y acetona. Es insoluble en éter y en cloroformo.

Análisis, Calculado para: $C_{13}H_{16}N_2O_8$; C, 47.56; H, 4.87; N, 8.53.

Encontrado: C, 47.60; H, 4.92; N, 8.61.

ACETILACION DE LA N-2-NITRO-BENZOIL- β -D-GLUCOSILAMINA. N-2-NITRO-BENZOIL-2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOSILAMINA.

100 mg. de N-2-nitro-benzoil- β -D-glucosilamina se disolvieron en 2 ml. de piridina. La solución se enfrió a 0°. y se añadieron lentamente, y con agitación, 2 ml. de anhídrido acético. La mezcla reaccionante se dejó una noche en reposo a temperatura ambiente, y el exceso de anhídrido acético y la piridina se eliminaron a vacío a temperatura ambiente. Se obtuvieron 150 mg. de un producto crudo que, recristalizado dos veces de metanol, dió N-2-nitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina de p.f. 193-194°, $\left[\alpha \right]_D^{27} = 33,4^\circ$. (cloroformo, c = 1,2). El p.f. mezcla de esta sustancia con una muestra de N-2-nitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina, preparada por benzoilación de la tetraacetil- β -D-glucosilamina no dió depresión.

N-4-NITRO-BENZOIL-2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOSILAMINA.

Dos gramos de tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina se disolvieron en 6 ml. de piridina y a la solución se añadieron lentamente 2,5 g. de cloruro de para-nitro-benzoilo. La reacción fué fuertemente exotérmica, en un principio; a medida que disminuía la temperatura, se observó la aparición de un precipitado blanco pastoso. Se homogeneizó bien agitando con varilla durante 10 minutos, y se dejó en reposo media hora a temperatura ambiente. Se volcó sobre 100 ml. de agua helada. Precipitó un producto blanco que se lavó varias veces por decantación con agua helada. Se obtuvieron 2 g. de un producto crudo que, recristalizado de metanol, dió 1,4 g. de agujas de N-4-nitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina de p.f. 197-200°. Posteriores recristalizaciones de metanol dan p.f. 199-200°, $\left[\alpha \right]_D^{30} = -27,1^\circ$ (cloroformo, c = 0,5).

La N-4-nitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina es insoluble en agua, puede recristalizarse de metanol o etanol; es soluble en cloroformo, menos soluble en éter.

Análisis, Calculado para: $C_{21}H_{24}N_2O_{12}$; C, 50.80; H, 4.83; N, 5.64.

Encontrado: C, 50.73; H, 4.83; N, 5.77.

ANÁLISIS DE LA N-4-NITRO-BENZOIL-2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOSILAMINA. N-4-NITRO-BENZOIL- β -D-GLUCOSILAMINA:

1 g. de N-4-nitro benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina se disolvieron en 60 ml. de metanol amoniacal. La solución se dejó 5 horas en reposo a temperatura ambiente. Se

eliminó el amoníaco y el solvente a presión reducida, obteniéndose un residuo semicristalino que se terminó de secar en desecador. Este residuo sólido se extrajo varias veces con 80 ml. de acetato de etilo frío. Se obtuvieron 650 mg. de un producto crudo que, recristalizado de etanol absoluto, dió 450 mg. de agujas de N-4-nitro-benzoil- β -D-glucosilamina de p.f. 212-215°.

Posteriores recristalizaciones de etanol absoluto dan p.f. 214-215°. $\left[\alpha \right]_D^{20} = -8,7^\circ$. (agua, c = 0,9). La N-4-nitro-benzoil- β -D-glucosilamina es soluble en agua y en metanol; puede ser recristalizada de etanol; es insoluble en cloroformo y en éter.

Análisis. Calculado para: $C_{13}H_{16}N_2O_8$; C, 47.56; H, 4.87; N, 8.53.

Encontrado: C, 47.39; H, 4.95; N, 8.66.

ACETILACION DE LA N-4-NITRO-BENZOIL- β -D-GLUCOSILAMINA. N-4-NITRO-BENZOIL-2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOSILAMINA.

100 mg. de N-4-nitro-benzoil- β -D-glucosilamina se disolvieron en 2 ml. de piridina; la solución se enfrió en baño de hielo y sal, y se añadieron lentamente, y con agitación, 2 ml. de anhídrido acético. La mezcla reaccionante se dejó una noche en reposo a temperatura ambiente, y la piridina y el exceso de anhídrido acético se eliminaron a vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo un jarabe que cristalizó macerándolo varias veces con metanol y eliminando el solvente cada vez. Se obtuvieron 100 mg. de un producto crudo que, recristalizado dos veces de metanol, dió N-4-nitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina, de p.f. 199-200°, $\left[\alpha \right]_D^{30} = -26,5^\circ$, (cloroformo, c = 0,3).

El p.f. mezcla con una muestra de N-4-nitro benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina, preparada por benzoilación de la tetraacetil- β -D-glucosilamina, no dió depresión.

N-2,4-DINITRO-BENZOIL-2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOSILAMINA:

2 g. de tetraacetil- β -D-glucosilamina se disolvieron en 12 ml. de piridina. La solución se enfrió en baño de hielo y sal. Esta solución helada se añadió a 3 g. de cloruro de 2,4-dinitro benzoilo contenidos en un recipiente enfriado exteriormente con hielo. El sistema se coloreó intensamente. Se agitó durante 10 minutos, se dejó media hora en reposo a temperatura ambiente, y se volcó sobre 150 ml. de agua helada. Se obtuvo un precipitado finamente dividido, que se lavó varias veces por decantación con agua helada. Se obtuvieron 3 g. de un producto crudo que, recristalizado de metanol, dió 2 g. de agujas muy pequeñas de N-2,4-dinitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina de p.f. 174-177°. Recristalizaciones posteriores de metanol dieron p.f. 179-180°, $\alpha_D^{15} = 12,7^\circ$ (cloroformo, $c = 1,38$).

La 2,4-dinitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina es insoluble en agua; puede recristalizarse de metanol o de etanol; es soluble en cloroformo, menos soluble en éter.

Análisis. Calculado para: $C_{21}H_{33}N_3O_{14}$; C,46.58; H,4.25; N,7.76.

Encontrado:

C,46.77; H,4.22; N,7.23.

AMONOLISIS DE LA N-2,4-DINITRO-BENZOIL-2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL-
 β -D-GLUCOSILAMINA. N-2,4-DINITRO-BENZOIL- β -D-GLUCOSILAMINA.

1 g. de N-2,4-dinitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina se disolvió en 60 ml. de metanol amoniacoal. La solución se dejó 5 horas en reposo a temperatura ambiente. El amoníaco y el solvente se eliminaron a presión reducida, obteniéndose un residuo semicristalino que se terminó de secar en desecador. Este residuo se extrajo con 100 ml. de acetato de etilo frío y el insoluble se filtró y secó. Se obtuvieron 600 mg. de un producto crudo que, recristalizado de etanol absoluto, dió 360 mg. de agujas largas de N-2,4-dinitro-benzoil- β -D-glucosilamina de p.f. 222-225°. Posteriores recristalizaciones de etanol absoluto dan p.f. 226-227°, $\left[\alpha \right]_D^{15} = 21.2^\circ$ (agua, c = 0.66).

La N-2,4-dinitro-benzoil- β -D-glucosilamina es soluble en agua y metanol; puede recristalizarse de etanol; es insoluble en cloroformo y éter.

Análisis. Calculado para: $C_{13}H_{15}N_3O_{10}$; C, 41.82; H, 4.02; N, 11.20.

Encontrado: C, 41.71; H, 4.02; N, 11.18.

ACETILACION DE LA N-2,4-DINITRO-BENZOIL- β -D-GLUCOSILAMINA. N-2,
4-DINITRO-BENZOIL-2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOSILAMINA.

100 mg. de N-2,4-dinitro-benzoil- β -D-glucosilamina se disolvieron en 2 ml. de piridina. La solución se enfrió en baño de hielo y sal, y se añadieron lentamente, y con agitación, 2 ml. de anhídrido acético. La mezcla reaccionante se dejó una noche a temperatura ambiente. El exceso de anhídrido acético y la pi-

ridina se eliminaron a vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo un jarabe que cristalizó macerándolo varias veces con metanol, evaporando el solvente cada vez. Se obtuvieron 150 mg. de un producto crudo que, recristalizado dos veces de metanol, dió 100 mg. de N-2,4-dinitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina de p.f. 179-180°, $\left[\alpha \right]_D^{15} = 12.9^\circ$ (cloroformo, $c=0.4$).

El p.f. mezcla con una muestra de N-2,4-dinitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina, preparada por benzoilación de la tetraacetil- β -D-glucosilamina, no dió depresión.

N-3,5-DINITRO-BENZOIL-2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOSILAMINA.

3,5 g. de tetra-acetil- β -D-glucosilamina se disolvieron en 19 ml. de piridina y a la solución se añadieron lentamente 3,5 g. de cloruro de 3,5-dinitro-benzoilo bien molido. Se desprendió bastante calor y la suspensión se coloreó. Se homogeneizó bien agitando durante unos 10 minutos con varilla, y se dejó en reposo media hora a temperatura ambiente. Se volcó sobre 100 ml. de agua helada, precipitando una pasta de aspecto gomoso que, lavándola varias veces por decantación, se hizo friable. Se dejó una noche bajo agua a 4°, y el sólido pulverizado se filtró y secó a vacío. Se obtuvieron 4,1 g. de un producto sólido que, recristalizado varias veces de metanol, dió agujas blancas de N-3,5-dinitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina de p.f. 158-159°, $[\alpha]_D^{27} = -23,9^\circ$ (cloroformo, c = 0,37).

La N-3,5-dinitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina es insoluble en agua, puede recristalizarse de metanol o etanol; es soluble en cloroformo, algo menos soluble en éter, insoluble en éter de petróleo,

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{23}N_3O_{14}$; C, 46.58, H, 4.25; N, 7.76.

Encontrado:

AMONOLISIS DE LA N-3,5-DINITRO-BENZOIL-2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOSILAMINA. N-3,5-DINITRO-BENZOIL- β -D-GLUCOSILAMINA.

2 g. de N-3,5-dinitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina se disolvieron en 120 ml. de metanol amonia-

cal. La solución se dejó 5 horas en reposo a temperatura ambiente. Se eliminó el amoníaco y el solvente a presión reducida, obteniéndose un sólido semicristalino que fué secado en desecador a vacío. Este residuo sólido se extrajo repetidas veces con acetato de etilo frío. Se obtuvo 1,25 g. de un producto sólido de p.f. 188-191° que, recristalizado varias veces de etanol, dió agujas muy finas, ligeramente amarillas, de N-3,5-dinitro-benzoil- β -D-glucosilamina de p.f. 193-194°, $[\alpha]_D^{22} = -9,8^\circ$ (agua, c = 0,76).

La N-3,5-dinitro-benzoil- β -D-glucosilamina es soluble en agua, puede ser recristalizada de metanol o etanol, es insoluble en cloroformo y benceno.

Análisis. Calculado para: $C_{13}H_{15}N_3O_{10}$; C, 41.82; H, 4.02; N, 11.20.

Encontrado: C, 41.68; H, 4.27; N, 11.06.

ACETILACION DE LA N-3,5-DINITRO-BENZOIL- β -D-GLUCOSILAMINA.

N-3,5-DINITRO-BENZOIL-2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOSILAMINA.

100 mg. de N-3,5-dinitro-benzoil- β -D-glucosilamina se disolvieron en 2 ml. de piridina. Se enfrió a 0° y, manteniendo esta temperatura, se añadieron lentamente, y con agitación, 2 ml. de anhídrido acético. Se dejó una noche en reposo a temperatura ambiente, y el exceso de anhídrido acético y la piridina se eliminaron a vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo un residuo jaraboso que cristalizó macerándolo repetidas veces con metanol. Recristalizado dos veces de metanol, dió 100 mg. de N-3,5-dinitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-

glucosilamina, de p.f. 158-159°, $[\alpha]_D = -24,6^\circ$ (cloroformo, $c = 0,61$).

El punto de fusión mezcla con una muestra de N-3,5-dinitro-benzoil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucosilamina, preparada por benzoilación de la tetraacetil- β -D-glucosilamina, no acusa depresión.

EXPERIENCIAS CON LA D-GALACTOSA

α -D-GALACTOSILAMINA.

Esta sustancia fué preparada por primera vez por Lobry de Bruyn (1895) por tratamiento de la D-galactosa con metanol amoniacal.

Posteriormente, Isbell y Frush (1951), haciendo burbujear amoníaco gaseoso a través de una suspensión de D-galactosa en metanol, obtuvieron una mezcla de los anómeros α y β de la D-galactosilamina que separaron por cristalización fraccionada.

Nosotros hemos obtenido α -D-galactosilamina pura trabajando en las siguientes condiciones:

Se hizo burbujear amoníaco gaseoso a través de una suspensión, enfriada a 0°, de 10 ml. de D-galactosa en 25 ml. de metanol que contenía 250 mg. de cloruro de amonio, hasta disolución total de la D-galactosa (aproximadamente 2 horas). Raspando periódicamente las paredes del recipiente para acelerar la cristalización, la mezcla reaccionante se dejó 3 días a temperatura ambiente y uno en la heladera. Se filtró, lavó con metanol y secó sobre hidróxido de potasio al vacío. Se obtuvieron 7 gramos de un producto crudo de $[\alpha]_D^{20} = 128,5^\circ$ (agua, c = 0,9) que, recristalizado disolviéndolo en 10 partes de agua con 3% de amoníaco y precipitándolo con 10 partes de metanol amoniacal, dió α -D-galactosilamina de p.f. 107-109°, $[\alpha]_D^{20} = 128,5^\circ$ (agua c = 0,8 luego de 15 minutos de preparada la solución).

Isbell y Frush dan p.f. 107-109°, $[\alpha]_D = 135,9^\circ$ a

los 2,8 minutos de preparada la solución, y $\left[\alpha \right]_D = 129,4^\circ$ a los 15,8 minutos.

PENTAACETIL- α -D-GALACTOSILAMINA.

Esta sustancia fué preparada anteriormente por Isbell y Frush (1951). Hemos introducido algunas modificaciones en la técnica de estos autores logrando así mejores rendimientos.

Tres gramos de α -D-galactosilamina finamente pulverizada se suspendieron en una mezcla, previamente enfriada a 0° , de 15 ml. de piridina y 30 ml. de anhídrido acético. Manteniéndose la mezcla en baño de hielo y sal se agitó mecánicamente hasta lograr la disolución total de la amina (aproximadamente 40 minutos). La mezcla reaccionante se dejó 3 días en reposo a 4° y 1 día a temperatura ambiente, y el exceso de anhídrido acético y la piridina se eliminaron a vacío. Se obtuvo un jarabe que cristalizó tratándolo con exceso de etanol y eliminando el solvente en desecador. El producto crudo (5,8 gramos) se ~~recr~~ cristalizó una vez de cloroformo-éter de petróleo y dos veces de etanol, obteniéndose 2,5 gramos de pentaacetil- α -D-galactosilamina de p.f. $172-173^\circ$, $\left[\alpha \right]_D^{22} = 117,1^\circ$ (cloroformo, $c = 1,2$).

Isbell y Frush indican para la α -D-galactosilamina: p.f. $172-173^\circ$, $\left[\alpha \right]_D^{20} = 117,4^\circ$.

AMONOLISIS DE LA PENTAACETIL- α -D-GALACTOSILAMINA. N-ACETIL- α -D-GALACTOSILAMINA.

Esta sustancia fué descrita por Isbell y Frush(1951) quienes la obtuvieron por desacetilación de su derivado pentaacetilado con metilato de bario.

Nosotros la hemos preparado de la siguiente manera:

Un gramo de pentaacetil- α -D-galactosilamina se disolvió en 60 ml. de metanol amoniacal y la solución se dejó 5 horas en reposo a temperatura ambiente. Se eliminó el metanol a presión reducida, obteniéndose un aceite que solidificó luego de permanecer una noche en desecador. Este residuo sólido se extrajo varias veces con acetato de etilo para eliminar la acetamida, obteniéndose 540 mg. de un producto crudo que, recristalizado dos veces de etanol absoluto, dió 300 mg. de N-acetil- α -D-galactosilamina de p.f. 179-180°, $[\alpha]_D^{19} = 195,9^\circ$, (agua, c = 0,5).

Isbell y Frush (1951) indican para esta sustancia:
p.f. 179-180°, $[\alpha]_D^{20} = 194,9^\circ$.

PENTABENZOIL- α -D-GALACTOSILAMINA.

A una mezcla, previamente enfriada a 0°, de 30 ml. de cloroformo, 16,5 ml. de piridina y 13 ml. de cloruro de benzoi-lo se añadieron lentamente y con agitación 3 gramos de α -D-galactosilamina finamente pulverizada, manteniendo la temperatura entre 0 y 10°. La mezcla reaccionante se dejó en reposo 4 horas a temperatura ambiente y una noche en la heladera. Se diluyó con 60 ml. de cloroformo y se lavó tres veces con 45 ml. de ácido sulfúrico 2N cada vez, tres veces con igual cantidad de solución saturada de bicarbonato de sodio, y cinco veces con 75 ml. de agua cada vez. Se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el cloroformo a presión reducida, obteniéndose un jarabe semi-

cristalino que se cristalizó tratándolo con 70 ml. de etanol a ebullición. El producto crudo (4 gramos) se recrystalizó una vez de cloroformo-éter de petróleo y dos veces de etanol, obteniéndose 2,5 gramos de finas agujas de pentabenzoil- α -D-galactosilamina de p.f. 222° , $[\alpha]_D^{25} = 144^{\circ}$, (cloroformo, c = 0,5).

La pentabenzoil- α -D-galactosilamina es insoluble en agua, poco soluble en metanol, puede ser recrystalizada de etanol; soluble en cloroformo, menos en éter; insoluble en éter de petróleo.

Análisis: Calculado para $C_{41}H_{33}NO_{10}$; C, 70.38; H, 4.72

Encontrado: C, 70.42; H, 4.88

AMONOLISIS DE LA PENTABENZOIL- α -D-GALACTOSILAMINA. N-BENZOIL- α -D-GALACTOSILAMINA. 2,5 g. de pentabenzoil- α -D-galactosilamina se disolvieron, luego de $\frac{1}{2}$ hora de agitación mecánica, en 150 ml. de metanol amoniacoal. La solución se dejó en reposo 5 horas a temperatura ambiente, eliminándose entonces el solvente y el amoníaco a presión reducida. Se obtuvo un jarabe espeso semicristalino que se terminó de secar en desecador. Se lo extrajo con 50 ml. de acetato de etilo y se filtró. Como en este caso el tratamiento con acetato de etilo no parecía ser suficiente para eliminar toda la benzamida, el residuo seco se disolvió en 10 ml. de agua, y la solución se filtró a través de una capa de Filter-Cel y carbón; el agua se eliminó a presión reducida y el sólido se terminó de secar en desecador. Se obtuvieron 700 mg. de un producto crudo que, recrystalizado dos veces de isopropanol, dió N.benzoil- α -D-galactosilamina de p.f. $179-180^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} = 152,2^{\circ}$ (agua, c = 0,5).

La N-benzoil- α -D-galactosilamina cristaliza en forma de placas irregulares; es muy soluble en agua, metanol, etanol; puede ser recrystalizada de isopropanol; insoluble en cloroformo y éter; soluble en aproximadamente un 15% en acetato de etilo.

Análisis: Calculado para: $C_{13}H_{17}NO_6$; C, 55.17; H, 6.06.

Encontrado: C, 55.19; H, 6.10.

β -D-GALACTOSILAMINA.

Esta sustancia fué preparada por primera vez por Lobbry de Bruyn (1893) disolviendo D-galactosa en 1,3 partes de agua y 16 partes de metanol amoniacal.

Posteriormente, Isbell y Frush (1951) la obtuvieron simultáneamente, como ya se indicó, con la α -D-galactosilamina, y la separaron de ésta disolviendo el producto crudo en dos partes de agua caliente, y añadiendo cuatro de metanol y dos de isopropanol.

Nosotros hemos preparado la β -D-galactosilamina de la siguiente manera:

Se hizo burbujear, a temperatura ambiente, amoníaco gaseoso a través de una suspensión de 10 gramos de D-galactosa en 25 ml. de metanol que contenía 250 mg. de cloruro de amonio, hasta lograr la disolución total de la D-galactosa (aproximadamente 4 horas). La solución obtenida se dejó tres días a temperatura ambiente y uno en la heladera raspando periódicamente las paredes del recipiente para ayudar a la cristalización. Se filtró, lavó con metanol y secó a vacío sobre hidróxido de potasio. Se obtuvieron 7 gramos de un producto crudo de $\left[\alpha \right]_D^{30} = 67,5^\circ$ (agua, c = 1,5), que, recristalizado disolviéndolo en dos partes de agua tibia y precipitándolo con cuatro partes de metanol y dos de isopropanol, dió 5 gramos de β -D-galactosilamina de p.f. 134-136, $\left[\alpha \right]_D^{30} = 62,8^\circ$ (agua, c = 1,3).

Isbell y Frush indican para esta sustancia: p.f. 134-136, $\left[\alpha \right]_D^{20} = 62,4^\circ$

N-ACETIL- β -D-GALACTOSILAMINA.

Esta sustancia fué preparada por primera vez por Isbell y Frush (1951) por desacetilación de la pentaacetil- β -D-galactosilamina con metilato de bario.

Nosotros la hemos preparado adaptando el método de Onodera y Kitaoka (1960) de N-acilación de glicosilaminas de la siguiente manera:

Un gramo de β -D-galactosilamina, finamente pulverizada, se suspendió en 10 ml. de N-N-dimetilformamida seca y se enfrió a 0°. Se añadió 1 ml. de anhídrido acético, y se agitó mecánicamente durante 10 horas a temperatura ambiente hasta disolución total de la amina. Inmediatamente después de haberse disuelto ésta comenzó a precipitar espontáneamente la N-acetil- β -D-galactosilamina. Se dejó una noche en reposo a 5° y se filtró, obteniéndose 1,2 gramos de un producto crudo de p.f. 229-231° que, recristalizado de etanol absoluto, dió 900 mg. de N-acetil- β -D-galactosilamina de p.f. 234-235°, $[\alpha]_D^{29} = 9,8^\circ$, (agua, c = 1,2).

Isbell y Frush indican para esta sustancia: p.f. 233°, $[\alpha]_D^{20} = 9,8^\circ$.

N-BENZOIL- β -D-GALACTOSILAMINA.

La aplicación del método de Onodera y Kitaoka (1960) a la β -D-galactosilamina permitió obtener esta nueva sustancia.

Un gramo de β -D-galactosilamina, finamente pulverizada, se suspendió en 6 ml. de N-N dimetilformamida seca y la

mezcla se enfrió a 0°. Se añadieron 2 g. de anhídrido benzoico y se agitó mecánicamente a temperatura ambiente hasta lograr la disolución total de los productos de reacción (aproximadamente 2 horas). Se dejó una noche en reposo a 4° eliminándose la N-N-dimetilformamida a vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo un jarabe que cristalizó tratándolo con 2 ml. de alcohol absoluto y 5 ml. de acetato de etilo, y dejando evaporar lentamente el solvente. El residuo sólido se extrajo con 10 ml. de acetato de etilo y se filtró, obteniéndose 1,3 gramos de un producto crudo que, recristalizado dos veces de etanol absoluto, dió pequeñas agujas de N-benzoil- β -D-galactosilamina de p.f. 180-181°

$$[\alpha]_D^{25} = 21,8^\circ (\text{agua}, c = 0,82).$$

La N-benzoil- β -D-galactosilamina es muy soluble en agua, algo menos en metanol, puede ser recristalizada de etanol; es insoluble en éter, cloroformo y acetato de etilo.

Análisis: Calculado para $C_{13}H_{17}NO_6$: C, 55.17; H, 6.06; N, 4.95

Encontrado: C, 55.00; H, 6.22; N, 5.07

EXPERIENCIAS CON LA D-MANOSA.

β -D-MANOSILAMINA.

La β -D-manosilamina fué preparada según la técnica descrita por Isbell y Frush (1958), haciendo burbujear amoníaco gaseoso por una suspensión enfriada a 0° de D-manosa en metanol en presencia de una pequeña cantidad de cloruro de amonio. Los rendimientos que hemos obtenido coincidieron con los indicados por los autores citados; la β -D-manosilamina preparada por nosotros fundió 94-95°; $[\alpha]_D^{25} = -11,5^\circ$ (agua, c = 0,69). Isbell y Frush dan p.f. 93-94°; $[\alpha]_D^{20} = -11,6^\circ$.

PENTAACETIL- β -D-MANOSILAMINA.

Este producto fué preparado anteriormente por Isbell y Frush; hemos modificado su método de la siguiente forma:

A una mezcla de 20 ml. de piridina y 10 ml. de anhídrido acético, previamente enfriada en baño de hielo y sal, se añadieron 2 g. de β -D-manosilamina. Manteniendo la mezcla reaccionante en baño de hielo y sal, se agitó mecánicamente hasta lograr la solubilización de la amina (aproximadamente 2 horas). Luego de permanecer 4 horas en reposo a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 25 ml. de cloroformo, y se lavó tres veces con 20 ml. de ácido clorhídrico 2N., tres veces con igual cantidad de bicarbonato de sodio, y cinco veces con 30 ml. de agua. Se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el cloroformo a presión reducida. El residuo se terminó de

secar en desecador. Se obtuvieron 3 g. de un producto sólido que, recristalizado dos veces de cloroformo-éter de petróleo, dió 2 g. de agujas de tetraacetil- β -D-manosilamina de p.f. 188-189°. $[\alpha]_D^{22} = -17,2^\circ$ (cloroformo, c = 2,0). (Isbell y Frush dan p.f. 188-189°; $[\alpha]_D^{20} = -16,5^\circ$).

N-ACETIL- β -D-MANOSILAMINA.

En la preparación de esta sustancia hemos utilizado el método descrito por Onodera y Kitaoka (1960), de N-acilación de glicosilaminas que no había sido aplicado por estos autores para obtener N-acetil- β -D-manosilamina. Esta sustancia fué preparada por Isbell y Frush (1958) por desacetilación de su derivado tetraacetilado con metilato de bario. No es conveniente el empleo de la desacetilación del pentaacetato por amonólisis porque, simultáneamente con la N-acetil- β -D-manosilamina, se forma β -D-manosilamina que es difícil de separar. La separación puede llevarse a cabo solamente por cromatografía en columna de celulosa.

3,6 gramos de β -D-manosilamina se suspendieron en 30 ml. de N-N-dimetilformamida seca y se enfrió la mezcla a 0°. Manteniendo esta temperatura, se añadieron, agitando, 3 ml. de anhídrido acético. Se agitó mecánicamente a temperatura ambiente hasta lograr la disolución de la amina (aproximadamente media hora). La mezcla reaccionante se dejó una noche a 0° y se le añadieron 2,5 ml. de etanol absoluto y éter anhidro en cantidad suficiente hasta lograr que, agitando ligeramente el reci-

piente, se separasen cristales. Se dejó a 4° hasta el día siguiente, se filtró y lavó con un poco de éter. Se obtuvieron 3 gramos de un producto sólido que, recristalizado de metanol, dió 2,5 g. de N-acetil- β -D-manosilamina de p.f. 203-204°;

$$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{22} = -47,8^{\circ} \text{ (agua, } c = 1,2 \text{). (Isbell y Frush dan p.f. 203-204}^{\circ}; \left[\alpha \right]_{\text{D}}^{20} = -47,4^{\circ} \text{.)}$$

N-BENZOIL- β -D-MANOSILAMINA.

La N-benzoilación de la β -D-manosilamina, según el método de Onodera y Kitaoka (1960), permitió obtener con facilidad este nuevo compuesto.

Un gramo de β -D-manosilamina se suspendió en 3 ml. de N-N-dimetil-formamida seca; esta suspensión se enfrió a 0° y se añadieron 2 g. de anhídrido benzoico. Se agitó mecánicamente a temperatura ambiente hasta lograr la disolución de la amina, (aproximadamente 30 minutos). Inmediatamente después de la solubilización comenzó a precipitar la N-benzoil- β -D-manosilamina. Se siguió agitando una hora más, y se dejó una noche en la heladera. Se añadieron 2 ml. de etanol absoluto y 10 ml. de éter anhidro, se filtró y secó. Se obtuvo un gramo de N-benzoil- β -D-manosilamina de p.f. 240-242°. Recristalizado de metanol-agua (80:20), la N-benzoil- β -D-manosilamina cristalizó en forma de agujas de p.f. 245-246°; $\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{23} = 2,2^{\circ}$ (agua, $c = 0,16$). $\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{23} = 5,8^{\circ}$ (piridina, $c = 0,14$).

La N-benzoil- β -D-manosilamina es soluble en agua a temperatura ambiente en una concentración de aproximadamente

el 0,15% ; muy poco soluble en metanol o etanol; insoluble en cloroformo y éter.

Análisis. Calculado para: $C_{13}H_{17}NO_6$; C,55.17; H,6.06; N,4.95.

Encontrado: C,54.99; H,5.97; N,4.88.

EXPERIENCIAS CON LA L-RAMNOSA

β -L-RAMNOSILAMINA.

Esta sustancia fué preparada anteriormente por Lobry de Bruyn (1895) disolviendo L-ramnosa en metanol amoniacal. Nosotros la hemos preparada adaptando el método de Isbell y Frush de la siguiente forma:

2 gramos de L-ramnosa se suspendieron en 5 ml. de metanol que contenía 50 mg. de cloruro de amonio. Manteniendo esta mezcla en baño de hielo y sal se hizo burbujear amoníaco hasta disolución de la L-ramnosa (aproximadamente media hora). La solución se dejó en reposo a 0°, raspando periódicamente las paredes del recipiente. Al cabo de 6 días comenzó a precipitar la β -L-ramnosilamina. Se obtuvieron 1,6 g. de β -L-ramnosilamina cruda que, recristalizada de metanol, fundió 115-116°;

$[\alpha]_D^{22} = 37,5^\circ$ (agua, c = 0.84). Lobry de Bruyn indica p.f. 116°; $[\alpha]_D = 38^\circ$.

TETRAACETIL- β -L-RAMNOSILAMINA.

2 g. de β -L-ramnosilamina se suspendieron en una mezcla, previamente enfriada a 0°, de 25 ml. de piridina y 15 ml. de anhídrido acético. Manteniendo la mezcla en baño de hielo y sal, se agitó mecánicamente hasta obtener la disolución de la β -L-ramnosilamina (aproximadamente 1,5 horas). La mezcla reaccionante se dejó 8 horas en reposo a temperatura ambiente, y el exceso de anhídrido acético y la piridina se eliminaron

al vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo un jarabe que cristalizó tratándolo con exceso de etanol y dejando evaporar lentamente el solvente en desecador. El sólido obtenido se recristalizó de éter-éter de petróleo, obteniéndose 1,5 g. de tetraacetil- β -L-ramnosilamina de p.f. 134-136°.

Recristalizaciones posteriores dan p.f. 138-139°;

$$\left[\alpha \right]_D^{27} = 6,4^\circ \text{ (cloroformo, } c = 0,4 \text{)}.$$

La tetraacetil- β -L-ramnosilamina cristaliza en forma de agujas; es poco soluble en agua; bastante soluble en etanol y metanol; soluble en éter y cloroformo; insoluble en éter de petróleo.

Análisis. Calculado para: $C_{14}H_{21}O_8N$; C, 50.77; H, 6.39; N, 4.23.

Encontrado: C, 50.73; H, 6.54; N, 4.29.

ANÁLISIS DE LA TETRAACETIL- β -L-RAMNOSILAMINA - N-ACETIL- β -L-RAMNOSILAMINA.

1 g. de tetraacetil- β -L-ramnosilamina se disolvió en 60 ml. de metanol amoniacal. La solución se dejó 5 horas a temperatura ambiente, y el amoníaco y el metanol se eliminaron a presión reducida, terminándose de secar el producto en desecador a vacío. El residuo semisólido obtenido se extrajo repetidas veces con acetato de etilo frío para eliminar la acetamida. Se obtuvieron 600 mg. de un producto crudo que, recristalizado de etanol absoluto, dió 350 mg. de agujas de N-acetil- β -L-ramnosilamina de p.f. 208-210°. Posteriores recristalizaciones dieron p.f. 209-210°; $\left[\alpha \right]_D^{22} = 66,5^\circ$ (agua, $c = 1,1$).

La N-acetil- β -L-ramnosilamina es muy soluble en agua; moderadamente soluble en metanol; puede recristalizarse de etanol; es insoluble en cloroformo y éter.

Análisis. Calculado para: $C_8H_{15}NO_5$; C, 46.87; H, 7.38; N, 6.83.

Encontrado: C, 47.02; H, 7.38; N, 6.99.

N-BENZOIL- β -L-RAMNOSILAMINA.

La aplicación del método de Onodera y Kitaoka (1960), permitió obtener este nuevo producto.

Un gramo de β -L-ramnosilamina se suspendió en 4 ml. de N-N-dimetilformamida, y la mezcla resultante se enfrió a 0°. Se añadieron 2 g. de anhídrido benzoico y se agitó mecánicamente a temperatura ambiente hasta disolución total de los productos de reacción. Poco después de obtenida la solubilización de la mezcla, comenzó a precipitar espontáneamente la N-benzoil- β -L-ramnosilamina. Se la dejó una noche en la heladera y se la filtró. Se obtuvo 1 g. de un producto de p.f. 228-230°.

Posteriores recristalizaciones de etanol dieron N-benzoil- β -L-ramnosilamina de p.f. 235-236°, $[\alpha]_D^{26} = 19,6^\circ$ (agua, c=0,75).

La N-benzoil- β -L-ramnosilamina es soluble en agua; puede recristalizarse de metanol o etanol; es insoluble en cloroformo y éter.

Análisis. Calculado para: $C_{13}H_{17}NO_5$; C, 58.48; H, 6.42; N, 5.25.

Encontrado: C, 58.81; H, 6.36; N, 5.48.

EXPERIENCIAS CON LA D-XILOSA

β -D-XILOSAMINA.

La β -D-xilosamina fué preparada según el método descrito por Isbell y Frush (1958) haciendo pasar amoníaco gaseoso a través de una suspensión de D-xilosa en metanol que contenía una pequeña cantidad de cloruro de amonio. Los rendimientos que hemos obtenido coincidieron con los que indican Isbell y Frush; el producto preparado por nosotros fundió 128-129°;

$[\alpha]_D^{20} = -19,6^\circ$ (agua, c = 2,8). Isbell y Frush dan p.f. 128-129°; $[\alpha]_D^{20} = -19,6^\circ$.

TETRAACETIL- β -D-XILOSILAMINA.

Esta sustancia fué preparada por Isbell y Frush (1958) por acetilación de la β -D-xilosilamina. Hemos adaptado su método en la siguiente forma:

A una mezcla de 30 ml. de piridina y 15 ml. de anhídrido acético, previamente enfriada en baño de hielo y sal, y contenida en un recipiente provisto de un agitador mecánico, se añadieron 3 g. de β -D-xilosilamina. La suspensión así obtenida se agitó hasta disolución total de la β -D-xilosilamina (1,5 horas). Lograda ésta se dejó la mezcla reaccionante 3 horas a temperatura ambiente en reposo; se diluyó con 20 ml. de cloroformo y se lavó con ácido sulfúrico 2N., solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. Se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el cloroformo a presión reducida. El jarabe semicris-

talino resultante se secó en desecador a vacío obteniéndose 5 g. de un producto crudo que, recristalizado de cloroformo-éter de petróleo, da agujas blancas de p.f. 172-173°. Isbell y Frush dan p.f. 172-173°.

No observamos la formación de hexa-O-acetil-di-D-xilosilamina, obtenida por Isbell y Frush simultáneamente con el derivado tetraacetilado de la β -D-xilosilamina.

ANÁLISIS DE LA TETRAACETIL- β -D-XILOSILAMINA-N-ACETIL- β -D-XILOSILAMINA.

La N-acetil- β -D-xilosilamina fué preparada por Isbell y Frush (1958) por desacetilación de su triacetato con metilato de bario. Nosotros la hemos obtenido en la siguiente forma:

Un gramo de tetraacetil- β -D-xilosilamina se disolvió en 60 ml. de metanol amoniacal. Se dejó 5 horas en reposo a temperatura ambiente. Se eliminó el amoníaco y el solvente a presión reducida, obteniéndose una masa semicristalina que fué secada en desecador a vacío. Este residuo sólido se extrajo varias veces con 100 ml. de acetato de etilo frío para eliminar la acetamina. Se obtuvieron 580 mg. de un producto crudo que, recristalizado una vez de metanol, dió 350 mg. de N-acetil- β -D-xilosilamina de p.f. 212-213°; $\left[\begin{array}{l} \infty \\ D \end{array} \right]_{33} = -0,9^\circ$ (agua, c = 1,66). Isbell y Frush dan p.f. 213-214°; $\left[\begin{array}{l} \infty \\ D \end{array} \right]_{20} = -0,7^\circ$.

TETRABENZOIL- β -D-XILOSILAMINA.

Un gramo de β -D-xilosilamina se añadió a 15 ml. de piridina previamente enfriada en baño de hielo y sal. Se agregaron entonces, lentamente, manteniendo la temperatura por debajo de 10° , y con agitación manual, 5 g. de cloruro de benzoilo. La mezcla reaccionante se dejó en reposo 2 horas a 4° , y se volcó sobre 100 ml. de agua helada; precipitó un producto de aspecto gomoso que, luego de sucesivos lavados con agua helada, se tornó friable. Se dejó una noche bajo agua en la heladera, se filtró y secó. Se recrystalizó varias veces de metanol obteniéndose 2,8 g. de prismas de tetrabenzoil- β -D-xilosilamina de p.f. $174-175^{\circ}$; $\left[\alpha \right]_D^{26} = 1,96^{\circ}$ (cloroformo, $c = 1.66$).

La tetrabenzoil- β -D-xilosilamina es insoluble en agua; puede ser recrystalizada de metanol o etanol; es muy soluble en cloroformo, menos en éter; insoluble en éter de petróleo.

Análisis. Calculado para: $C_{33}H_{27}NO_8$; C, 70.21; H, 4.61; N, 2.48.

Encontrado: C, 70.09; H, 4.89; N, 2.70.

ANONOLISIS DE LA TETRABENZOIL- β -D-XILOSILAMINA. N-BENZOIL- β -D-XILOSILAMINA.

1,5 gramos de tetrabenzoil- β -D-xilosilamina se disolvieron, luego de media hora de agitación, en 130 ml. de metanol amoniacal. Se dejó la solución 5 horas en reposo a temperatura ambiente, y el amoníaco y el solvente se eliminaron a presión reducida, obteniéndose un residuo semicristalino que se terminó de secar en desecador y se extrajo repetidas veces con acetato

de etilo frío. Se obtuvieron 550mg. de un producto crudo que, recristalizado de etanol absoluto, dió 480mg. de prismas de N-benzoil- β -D-xilosilamina de p.f. 213-214°. Recristalizada varias veces de etanol absoluto, la N-benzoil- β -D-xilosilamina funde 218-219°; $[\alpha]_D^{22} = -5,1^\circ$ (agua, c = 0.84).

La N-benzoil- β -D-xilosilamina es soluble en agua y en metanol; se la puede recristalizar de etanol o de acetona; es insoluble en cloroformo y éter.

Análisis. Calculado para: $C_{12}H_{15}NO_5$; C, 56.91; H, 5.97; N, 5.53.

Encontrado: C, 56.87; H, 6.00; N, 5.67.

EXPERIENCIAS CON LA D-ARABINOSA

β -D-ARABINOSILAMINA.

Esta sustancia fué preparada por primera vez en este laboratorio por el Dr.A.Cerezo haciendo pasar amoníaco gaseoso a través de una suspensión enfriada a 0° de D-arabinosa en metanol que contenía una pequeña cantidad de cloruro de amonio. Nosotros hemos repetido esta preparación obteniendo β -D-arabinosilamina de p.f. 124-125° y $\left[\alpha \right]_D^{25} = -85,2^\circ$ (agua, c = 0,7), constantes que coinciden con las obtenidas por el Dr.Cerezo.

En la literatura se encuentra descripta la α -L-arabinosilamina preparada por primera vez por Lobry de Bruyn en 1895; posteriormente esta sustancia fué preparada por Isbell y Frush (1951) haciendo pasar amoníaco gaseoso a través de una suspensión de L-arabinosa en metanol. Estos autores indican para la α -L-arabinosilamina: p.f. 124° y $\left[\alpha \right]_D^{20} = 83^\circ$.

N-ACETIL- β -D-ARABINOSILAMINA.

Esta sustancia fué preparada anteriormente por el Dr.A.Cerezo por desacetilación de su derivado tetraacetilado con metanol amoniacal.

Nosotros la hemos obtenido aplicando el método de Onodera y Kitaoka (1960) a la β -D-arabinosilamina.

Un gramo de β -D-arabinosilamina finamente pulverizada se suspendió en 10 ml. de N-N-dimetilformamida seca y se enfrió a 0°. Manteniendo esta temperatura se añadió 1 ml. de

anhídrido acético y la mezcla reaccionante se agitó mecánicamente hasta lograr la disolución de la amina (1,5 horas aproximadamente). Se dejó una noche en reposo en la heladera y se añadió 1 ml. de etanol absoluto y éter en cantidad suficiente para producir enturbiamiento. Se dejó en reposo 24 horas a 4° y se filtró obteniéndose un gramo de producto crudo que, recristalizado de etanol, dió finas agujas de N-acetil- β -D-arabinosilamina de p.f. 222-223°, $[\alpha]_D^{25} = -68,5^\circ$ (agua, c = 0,8).

Cerezo obtuvo para esta sustancia: p.f. 221-222°

$$[\alpha]_D^{20} = -68,7^\circ.$$

N-BENZOIL- β -D-ARABINOSILAMINA.

Obtenida por primera vez por el Dr.A.Cerezo por amonólisis de la tetrabenzoil- β -D-arabinosilamina, esta sustancia fué preparada por nosotros aplicando el método de Onodera y Kitaoka (1960) de N-acilación de glicosilaminas a la β -D-arabinosilamina.

Un gramo de β -D-arabinosilamina finamente pulverizada se suspendió en 3 ml. de N-N-dimetilformamida seca; la suspensión se enfrió a 0° y se añadieron 2 gramos de anhídrido benzoico. Se agitó mecánicamente durante dos horas a temperatura ambiente hasta lograr la disolución total de la mezcla reaccionante (aproximadamente 2 horas). Se dejó en reposo una noche a 4° y se añadieron 10 ml. de éter precipitando un aceite. Se decantó el líquido sobrenadante, lográndose la cristalización del aceite por añadido de otros 10 ml. de éter. El producto

crudo se recristalizó de etanol obteniéndose un gramo de N-benzoyl- β -D-arabinosilamina de p.f. 209-210°, $\left[\alpha \right]_D^{25} = -53,7^\circ$,
(agua, $\rho = 0,82$).

Cerezo indica para esta sustancia: p.f. 207-209°,
 $\left[\alpha \right]_D^{21} = -52,9^\circ$.

DETERMINACION DE LA ESTABILIDAD
DE LAS N-ACIL-GLICOSILAMINAS

La estabilidad de las N-acil-glicosilaminas frente al metanol amoniacoal fué estudiada por el método cromatográfico y por el de recuperación que permitió determinar el porcentaje de N-acil-glicosilamina recuperada luego de su amonólisis en las condiciones que indicamos más abajo. Los resultados obtenidos aparecen en la Tabla I del Capítulo 9.

a) Método cromatográfico:

Veinte mg. de N-acil-glicosilamina se disolvieron en 2 ml. de metanol amoniacoal, y la solución se dejó 5 horas en reposo a 35°, cromatografiándose entonces 1000 μ del producto de reacción.

Las cromatografías se hicieron en papel Whatman N°.1, usándose la técnica descendente; como solvente de desarrollo se utilizó una mezcla de butanol-piridina-agua (3:2:1,5). Además del producto de amonólisis, se cromatografiaron la glicosilamina y la N-acil-glicosilamina puras. Se corrieron simultáneamente dos cromatografías iguales: una se reveló con nitrato de plata amoniacoal y la otra con ftalato ácido de anilina, que es un reactivo específico de monosacáridos y glicosilaminas y que no reacciona con las N-acil-glicosilaminas.

Hemos observado que, cuando se cromatografiaba una glicosilamina pura, se obtenían dos manchas, una de las cuales tenía el mismo Rf que el monosacárido del cual derivaba la glicosilamina. Esto hace pensar que durante el proceso cromatográfico

la glicosilamina se hidroliza, al menos parcialmente, dando amoníaco y el monosacárido.

b) Método de recuperación:

Cien mg. de N-acil-glicosilamina se disolvieron en 10 ml. de metanol amoniacal. La solución así obtenida se dejó 5 horas en reposo a 35°, y se eliminó el solvente a vacío a temperatura ambiente. El residuo sólido obtenido se trató con 10 ml. de acetato de etilo frío, filtró, secó, y pesó, determinándose su punto de fusión, punto de fusión mezcla con una muestra de N-acil-glicosilamina pura y poder rotatorio.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

- 1.- Se ha estudiado la estabilidad de veinte N-acil-glicosilaminas en solución de metanol amoniacal.
- 2.- Se ha encontrado que todas son estables con excepción de la N-2-nitro-benzoil- β -D-glucosilamina, la N-4-nitro-benzoil- β -D-glucosilamina, la 2,4-dinitro-benzoil- β -D-glucosilamina, la N-acetil- β -D-manosilamina, y la N-benzoil- β -D-manosilamina, que se descomponen parcialmente dando la glicosilamina de la cual derivan.
- 3.- Estos resultados han evidenciado que, entre otros, los factores que influyen en la estabilidad de las N-acil-glicosilaminas son:
 - a) la naturaleza del resto acilo unido al nitrógeno;
 - b) la distribución espacial de los sustituyentes en el ciclo piranósico;
 - c) la naturaleza de algunos de dichos sustituyentes.
- 4.- El primer factor se observa en los derivados de la β -D-glucosilamina; cuando el resto acilo es un acetilo o un benzoilo, las N-acil- β -D-glucosilaminas resultantes son estables; la introducción de grupos nitro, electronegativos, sobre el fenilo disminuye la estabilidad de las N-nitro-benzoil- β -D-glucosilaminas resultantes, que se descomponen parcialmente dando β -D-glucosilamina.
- 5.- El factor b) del punto 3 se observa cuando se pasa de la N-acetil y N-benzoil- β -D-glucosilamina a los respectivos derivados de la β -D-manosilamina; mientras las primeras

son estables, las segundas se descomponen parcialmente dando β -D-manosilamina, lo cual se atribuye a que presentan equilibrio conformacional $C1 \rightleftharpoons 1C$, como consecuencia de la existencia del factor $\Delta 2$ en la conformación C1.

- 6.- La naturaleza de algunos de los sustituyentes del ciclo piranósico (factor c) punto 3) se manifiesta cuando se pasa de los derivados de la β -D-manosilamina a los de la β -L-ramnosilamina. Estos, a pesar de tener la misma distribución espacial de los sustituyentes en el ciclo que los de la β -D-manosilamina, son estables. Esto se atribuye al volumen del sustituyente del carbono 5 que, en el caso de la β -D-manosilamina, es un carbinol (CH_2OH) y en la β -L-ramnosilamina es un metilo (CH_3).
- 7.- Se ha formulado un posible mecanismo para explicar las amonólisis de las N-acil-glicosilaminas, basado en el propuesto por Isbell y Frush (1958) para la mutarrotación e hidrólisis de las glicosilaminas.
- 8.- En el transcurso de estas experiencias se han sintetizado las siguientes N-acil-glicosilaminas no descritas en la literatura.
- N-benzoil- β -D-glucosilamina.
 - N-propionil- β -D-glucosilamina y sus derivados tetrapropionilado, tetraacetilado y tetrabenzoilado.
 - N-2-nitro-benzoil- β -D-glucosilamina y su derivado tetraacetilado.
 - N-4-nitro-benzoil- β -D-glucosilamina y su derivado tetraacetilado.

- e) N-2,4-dinitro-benzoil- β -D-glucosilamina y su derivado tetraacetilado.
- f) N-3,5-dinitro-benzoil- β -D-glucosilamina y su derivado tetraacetilado.
- g) N-benzoil- α -D-galactosilamina y su derivado tetrabenzoilado.
- h) N-benzoil- β -D-galactosilamina.
- i) N-benzoil- β -D-manosilamina.
- j) N-acetil- β -L-ramnosilamina y su derivado triacetilado.
- k) N-benzoil- β -L-ramnosilamina.
- l) N-acetil- β -D-arabinosilamina.
- m) N-benzoil- β -D-arabinosilamina.
- n) N-benzoil- β -D-xilosilamina y su derivado tribenzoilado.

Susana Phelps

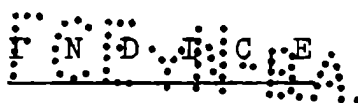
M. C. de la Cruz

BIBLIOGRAFIA

- J.W.Baker. J.Chem.Soc., 1583 (1928).
- J.W.Baker. J.Chem.Soc., 1205 (1929).
- G.R.Barker y D.F.Shaw. J.Chem.Soc., 584 (1959).
- D.H.Barton, en "Perspectives in Organic Chemistry" (Sir.A. Todd, editor), Interscience Publishers, New York, pág.80 (1956).
- L.Berger y J.Lee. J.Org.Chem. 11, 75 (1946).
- P.Brigl y H.Keppler. Z.Physiol.Chem. 180, 38 (1929).
- P.Brigl, H.Muhlschlegel y R.Schinle. Ber., 64, 2921 (1931).
- J.O.Deferrari y V.Deulofeu. J.Org.Chem., 17, 1093 (1952).
- J.O.Deferrari y V.Deulofeu. J.Org.Chem., 17, 1097 (1952).
- J.O.Deferrari y V.Deulofeu. Anais acad.brasil.cienc., 26, 69 (1954).
- J.O.Deferrari y V.Deulofeu. J.Org.Chem., 22, 802 (1957).
- J.O.Deferrari, V.Deulofeu y E.Recondo. An.As.Quim.Arg. 46, 137, (1958).
- J.O.Deferrari, M.A.Ondetti y V.Deulofeu. J.Org.Chem., 24, 183, (1959).
- V.Deulofeu. J.Chem.Soc., 2458 (1929).
- V.Deulofeu. J.Chem.Soc., 2602 (1930).
- V.Deulofeu. J.Chem.Soc., 2973 (1932).
- V.Deulofeu y J.O.Deferrari. Nature, 167, 42 (1951).
- V.Deulofeu y J.O.Deferrari. J.Org.Chem., 17, 1087 (1952).
- H.Fredenhagen y K.F.Bonhoeffer. Z.Physikal.Chem.A., 181, 392 (1938).
- L.Gatterman y E.Wieland. "Prácticas de Química Orgánica", Manuel Marín, 2a.edición, pág. 401 (1950).

- F.Gimenez. Tesis, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, 1947.
- O.Hassel y B.Ottar. Acta Chem.Scand., 1, 929 (1947).
- B.Helferich y A.Mitrowsky. Ber., 85, 1 (1952).
- B.Helferich, K.H.Schmidt y D.Nachtsheim. Ann., 605, 182 (1957).
- R.C.Hockett. J.Am.Chem.Soc., 57, 2265 (1935).
- R.C.Hockett y L.B.Chandler. J.Am.Chem.Soc., 66, 957 (1944).
- G.Howard, G.W.Kenner, B.Lythgoe y A.R.Todd. J.Chem.Soc., 855 (1946).
- C.K.Ingold. "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", G.Bell & Sons Ltd., London, pág. 23 (1953).
- Inorganic Syntheses. 1, 79 (1939), 1a.edic., McGraw Hill Book Comp.Inc.
- J.C.Irvine, R.F.Thomson y C.S.Garrett. J.Chem.Soc.(T), 103, 238 (1913).
- H.S.Isbell y H.L.Frush. J.Am.Chem.Soc., 71, 1579 (1949).
- H.S.Isbell y H.L.Frush. J.Research Nat.Bur.Standards, 46, 132 (1951).
- H.S.Isbell y H.L.Frush. J.Research Nat.Bur.Standards, 47, 239 (1951).
- H.S.Isbell y H.L.Frush. J.Org.Chem., 23, 1309 (1958).
- R.B.Kelly. Can.J.Chem., 35, 149 (1957).
- R.Kuhn, R.Strobele, L.Birkofer y F.Weygard. Ber., 70, 773 (1937).
- A.R.Ling y D.R.Nanji. J.Chem.Soc., 121, 1682 (1922).
- C.A.Lobry de Bruyn y A.P.N.Franchimont. Rec. trav. chim., 12, 286 (1893).
- C.A.Lobry de Bruyn. Ber., 28, 3082 (1895).

- C.A.Lobry de Bruyn. *Rec. trav. chim.*, 14, 93 (1895).
- C.A.Lobry de Bruyn y F.H.van Leent. *Rec.trav.chim.*, 14, 129 (1895)
- L.Maquenne. *Compt. rend.*, 130, 1402 (1900).
- E.Mitts y R.M.Hixon. *J.Am.Chem.Soc.*, 66, 483 (1944).
- C.Nieman y J.T.Hays. *J.Am.Chem.Soc.*, 62, 2960 (1940).
- C.Nieman y J.T.Hays. *J.Am.Chem.Soc.*, 67, 1302 (1945).
- K.Cnodera y S.Kitaoka. *J.Org.Chem.*, 25, 1322 (1960).
- W.Pigman, E.A.Cleveland, D.H.Couch y J.H.Cleveland. *J.Am.Chem. Soc.*, 73, 1976 (1951).
- W.Pigman, "The Carbohydrates", Academic Press Inc., New York, pág.208 et seq. (1957).
- E.Recondo. Tesis, Facultad de Ciencias Exactas y Natur. (1956).
- R.E.Reeves. *Adv. in Carbohydrates Chem.*, 6, 107 (1951).
- R.E.Reeves. *J.Am.Chem.Soc.*, 72, 1499 (1950).
- E.Restelli de Labriola y V.Deulofeu. *J.Org.Chem.*, 12, 726 (1947).
- H.Schiff. *Ann.*, 154, 30 (1870).
- B. Sjollem. *Rec.trav.chim.*, 18, 292 (1899).
- V.Sorokine. *J.Chem.Soc.(A).*, 54, 809 (1888).
- V.Sorokine. *J.Chem.Soc.(A).*, 50, 683 (1886).
- O.L.Sponsler y W.H.Dore., *Chem.Abstacts*, 21, 3268 (1927).
- W.E.Stone. *J.Am.Chem.Soc.*, 17, 191 (1895).
- E.Votocek y F.Valentin. *Chem.Abstacts*, 28, 2927 (1935).
- E.Votocek y F.Valentin. *Chem.Abstacts*, 30, 7545 (1936).
- A.Wohl. *Ber.*, 26, 730 (1893).
- A.Wohl y E.List. *Ber.*, 30, 3101 (1897).
- A.Wohl. *Ber.*, 32, 3666, 1899).



	<u>pág.</u>
1 - Las glicosilaminas	1
2 - Estructura de las glicosilaminas	4
3 - Propiedades de las glicosilaminas	8
4 - Mecanismo de la reacción de mutarrotación	11
5 - Mecanismo de la reacción de hidrólisis	19
6 - Las N-acil-glicosilaminas	21
7 - Las N-N'-diacil-glicosilidéndiaminas	27
8 - La conformación de los monosacáridos	38
9 - La estabilidad de las N-acil-glicosilaminas	56

PARTE EXPERIMENTAL

Experiencias con la D-glucosa	72
Experiencias con la D-galactosa	90
Experiencias con la D-manosa	97
Experiencias con la L-ramnosa	101
Experiencias con la D-xilosa	104
Experiencias con la D-arabinosa	108
Determinación de la estabilidad de las N-acil-glicosilaminas	111
RESUMEN Y CONCLUSIONES	113
BIBLIOGRAFIA	116

oooooooo