

Tesis de Posgrado

Acción del amoníaco sobre los derivados acilados de los monosacáridos

Lezerovich, Alberto

1963

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:

Lezerovich, Alberto. (1963). Acción del amoníaco sobre los derivados acilados de los monosacáridos. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1158_Lezerovich.pdf

Cita tipo Chicago:

Lezerovich, Alberto. "Acción del amoníaco sobre los derivados acilados de los monosacáridos". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1963. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1158_Lezerovich.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

1.20.2

1158

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

-----o-----

ACCION DEL AMONIACO SOBRE LOS DERIVADOS ACILADOS
DE LOS MONOSACARIDOS

ALBERTO LEZEROVICH

A de Trm: 1158

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

Año 1963

FOYBA

La reacción de Wohl, utilizada como método de degradación de monosacáridos, consiste en tratar con amoníaco los nitrilos acilados de los ácidos aldónicos. Se obtienen así los 1,1-bis(amido)-1-deoxi-poliolios con un átomo de carbono menos, que por hidrólisis ácida dan los correspondientes monosacáridos.

Los mismos 1,1-bis(amido)-1-deoxi-poliolios resultan de la amonólisis de monosacáridos total o parcialmente acilados, de estructuras piranósicas, furanósicas o aldehídicas. Así por ejemplo cuando la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-glucosa, la 1,2,3,5,6-penta-O-benzofl-D-glucosa o la 2,3,4,5,6-penta-O-benzofl-D-glucosa se tratan con amoníaco en metanol, se obtiene el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol.

Para explicar la formación de los derivados bis(amido) de los monosacáridos, Isbell y Frush (J. Am. Chem. Soc., 71, 1579 (1949)) propusieron un mecanismo basado en las transposiciones intramoleculares de los grupos acilos. Si bien no existen dudas acerca de la hipótesis básica de dichos autores, ya que la intramolecularidad ha sido demostrada experimentalmente, su mecanismo no aclara todos los detalles de la reacción.

Con el objeto de disponer de una mayor información sobre el tema, Gros, Ondetti, Sproviero, Deulofeu y Deferrari (J. Org. Chem., 27, 924 (1962)) determinaron en que extensión participa cada grupo benzoflo de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-glucosa en las transposiciones intramoleculares que tienen lugar durante su amonólisis. Encontraron que las contribuciones de los benzoflos de C-1, C-2, C-3, C-4 y C-6 a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol son respectivamente 0; 0,12; 0,76; 0,82 y 0,31 moles.

Llamó la atención el pequeño valor correspondiente al grupo 2-O-benzoflo, cuya proximidad al carbono 1 hacía pensar que sería uno de los

que más fácilmente podría transponerse para formar uno de los grupos benzamidos del producto de amonólisis.

Este resultado indujo a estudiar, en la primera parte de esta tesis, las contribuciones de los grupos 2-O-benzoflos de las penta-O-benzofl-D-glucosas de estructuras furanósica y aldehídica, con el objeto de determinar en que medida influiría en la misma la modificación de la estructura cíclica hemiacetálica y la presencia de un grupo aldehido libre en el monosacárido benzoilado.

Se recurrió para este estudio al mismo método experimental utilizado por Gros *et alia*, que consiste en la marcación con carbono-14 del grupo benzoflo cuya contribución se desea determinar, habiéndose sintetizado las siguientes sustancias:

- a) 3,5,6-tri-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-D-glucosa.
- b) 2-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-3,5,6-tri-O-benzofl-D-glucosa.
- c) 1-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-2,3,5,6-tetra-O-benzofl-D-glucosa.
- d) 2-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-1,3,5,6,tetra-O-benzofl-D-glucosa.
- e) 2-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-benzofl-D-glucosa.
- f) 1,2-di-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-3,5,6-tri-O-benzofl-D-glucosa.
- g) 3,5,6-tri-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-1,2-di-O-benzofl-D-glucosa.
- h) 3,4,5,6-tetra-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-2-O-benzofl-D-glucosa.
- i) 3,5,6-tri-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-1,2-O-isopropiliden-D-glucosa.
- j) 3,4,5,6-tetra-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-D-glucitol.
- k) 2-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-benzofl-1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-D-glucitol.
- l) 2-O-benzofl-3,4,5,6-tetra-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-D-glucitol.

FOYBA

- m) 2-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-benzofl-1-sulfonato de sodio-D-glucitol.
- n) 2-O-benzofl-3,4,5,6-tetra-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-1-sulfonato de sodio-D-glucitol.

Las sustancias b, c, d, e, f, g, h, m y n fueron amonolizadas con metanol amoniacal, habiéndose aislado los 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitoles radiactivos. En base a las medidas de radiactividad se calcularon las contribuciones de los grupos 1 y 2-O-benzoflos de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzofl-D-glucosa y de los grupos 2-O-benzoflos de la 2,3,5,6-tetra-O-benzofl-D-glucosa, de la 2,3,4,5,6-penta-O-benzofl-D-glucosa y de su derivado bisulfítico.

Se encontró que el grupo 1-O-benzoflo de la primera sustancia no contribuye a la formación del derivado 1,1-bis(benzamido), pasando totalmente al medio.

El valor de la contribución del grupo 2-O-benzoflo de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzofl-D-glucosa (0,10-0,13 moles) resultó del mismo orden que el correspondiente al benzoflo de la misma posición en la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-glucosa, encontrado por Gros et alia, indicando que no existe una influencia debida a la naturaleza del ciclo hemiacetálico.

Esta analogía en el comportamiento de los derivados benzoilados piranósico y furanósico de la D-glucosa resultó confirmada al obtenerse iguales valores para las contribuciones de los grupos 2-O-benzoflos de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzofl-D-glucosa y de la 2,3,5,6-tetra-O-benzofl-D-glucosa, hecho similar al encontrado en la serie de los derivados benzoilados de la D-glucopiranososa.

En el caso de los derivados benzoilados de la D-glucosa sin ciclo hemiacetálico (2,3,4,5,6-penta-O-benzofl-D-glucosa y su derivado bisulfítico), la contribución del grupo 2-O-benzoflo a la formación del 1,1-

FOYBA

bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol, es del orden de 0,80 moles por mol de sustancia.

Esta marcada diferencia entre los valores de las contribuciones de los grupos 2-O-benzoflos de las penta-O-benzofl-D-glucosas de estructuras cíclicas hemiacetálicas y de cadena abierta de átomos de carbono con un grupo aldehído, sólo puede explicarse admitiendo que para ambos tipos de sustancias, las primeras etapas de la reacción son diferentes. De otra forma se llegaría a una etapa intermedia que sería independiente de la estructura del compuesto amonolizado (con un benzoflo más en posición 4 o 5 en el caso de los derivados de cadena abierta).

Las escasas contribuciones de los grupos 2-O-benzoflos de las penta-O-benzofl-D-glucosas que poseen ciclos hemiacetálicos son interpretadas como debidas a una comparativamente menor velocidad de amonólisis de dichos grupos. Se llega a esta conclusión comparando los rendimientos obtenidos por amonólisis de derivados parcialmente benzoilados. En efecto, la 3,5,6-tri-O-benzofl-D-glucosa da un rendimiento en 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol (16%) sensiblemente menor al obtenido a partir de la 2,3,5,6-tetra-O-benzofl-D-glucosa (62%).

Si la baja contribución del benzoflo en carbono 2 de la última sustancia se debiera a que la mayor parte del mismo es amonolizado pasando al medio, no se podría obtener el alto rendimiento indicado.

En lo que respecta a los valores de los rendimientos de las reacciones de amonólisis de monosacáridos benzoilados, se estudió la posible influencia de algunos subproductos y productos laterales sobre las cantidades de 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol aisladas. Se comprobó que la presencia de amidas, D-glucosa y D-glucosilamina no influyen en la solubilidad del derivado bis(benzamido) en el medio del que se aísla.

FOYSA

Se efectuó además la determinación del rendimiento en 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol obtenido por amonólisis de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-glucosa, por el método de dilución isotópica, habiéndose en contrado un valor (24,5-25,7%) sólo escasamente superior al obtenido por aislamiento.

Cuando la amonólisis de los derivados benzoilados de los monosacáridos se efectúa en propanol-2 amoniacal se obtienen productos que conservan un grupo benzoflo esterificando al hidroxilo primario. (Gros, Lezerovich, Recondo, Deulofeu y Deferrari: Anal.Asoc.Quím.Arg., 50, 185 (1962). En esas condiciones, a partir de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-glucosa resulta el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzofl-D-glucitol.

En la segunda parte de esta tesis se extiende esa reacción a los casos de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzofl-D-glucosa, de la 2,3,4,5,6-penta-O-benzofl-D-glucosa y de su derivado bisulfítico, que dan también 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzofl-D-glucitol por amonólisis en propanol-2 amoniacal. La 1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-galactosa da 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzofl-D-galactitol.

Se ha realizado un estudio para comprobar si el grupo 6-O-benzoflo del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzofl-D-glucitol es el mismo 6-O-benzoflo originalmente presente en la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-glucosa, o si proviene total o parcialmente de transposiciones de benzoflos de otras posiciones hacia el hidroxilo primario. Para esto fueron preparadas y amonolizadas en propanol-2 amoniacal las siguientes sustancias:

- a) 1,2,3,4-tetra-O-benzofl-6-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-D-glucosa.
- b) 1,2,3,6-tetra-O-benzofl-4-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-D-glucosa.
- c) 1,2,3-tri-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-4,6-di-O-benzofl-D-glucosa.

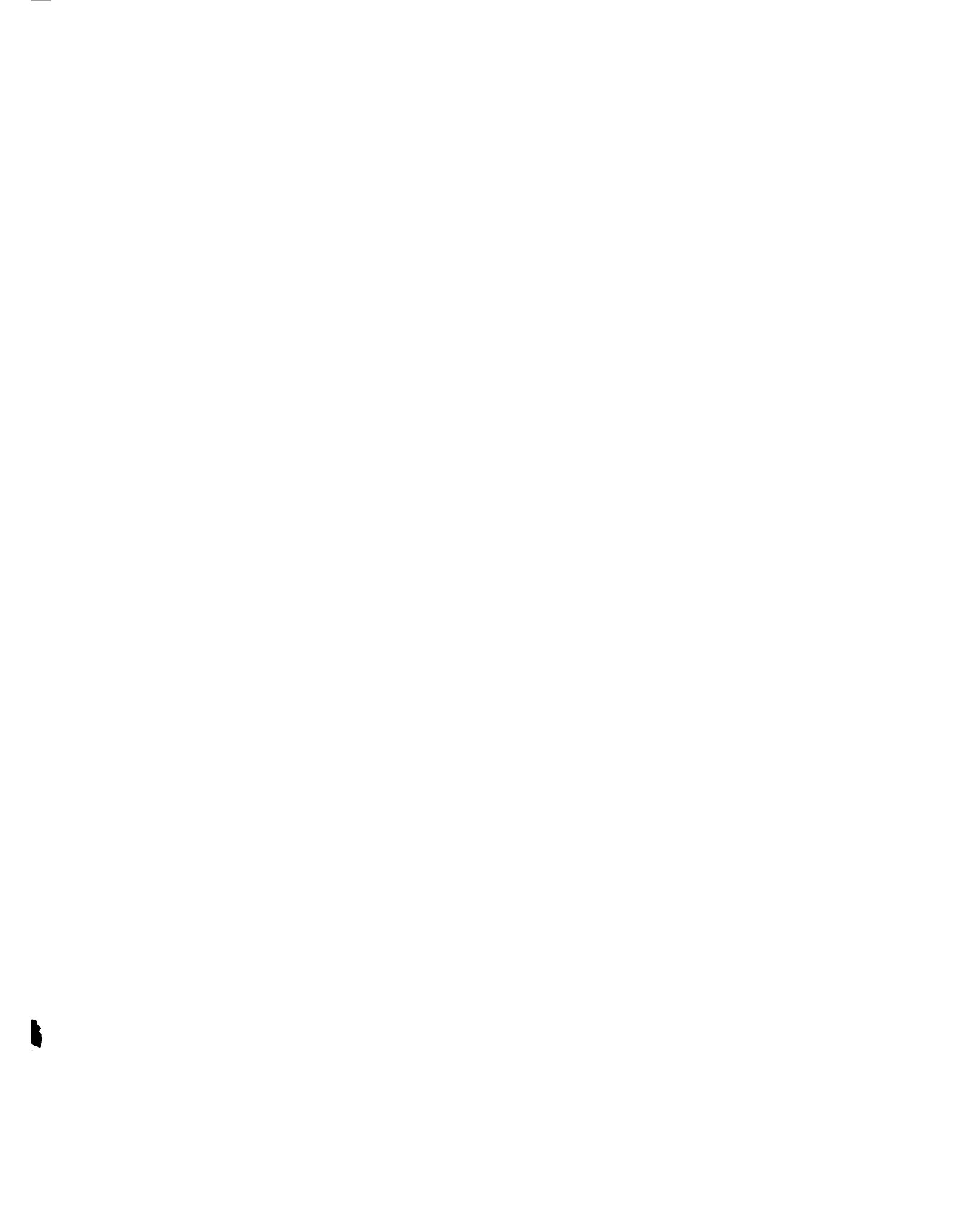
FOYBA

Los 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzofl-D-glucitoles radiactivos obtenidos fueron a su vez amonolizados en metanol amoniacal, resultando los 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitoles correspondientes.

La comparación de las medidas de radiactividad permitió establecer que en su mayor parte (0,91 moles por mol de sustancia) el grupo 6-O-benzoflo del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzofl-D-glucitol proviene del 6-O-benzoflo de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-glucosa. El resto tiene su origen en la transposición parcial del grupo 4-O-benzoflo hacia el hidroxilo del carbono 6, habiéndose comprobado que no existen transposiciones de los grupos 1, 2 y 3-O-benzoflos hacia dicha posición.

En forma análoga se ha comprobado que se produce una transposición parcial (0,11 moles por mol de sustancia) del grupo 2-O-benzoflo del derivado bisulfítico de la 2,3,4,5,6-penta-O-benzofl-D-glucosa por acción del propanol-2 amoniacal hacia el hidroxilo del carbono 6.

7. 11 8



tion.

r

ion

on.

tendría carácter intramolecular, efectuándose por transposiciones de los grupos acilos hacia la posición 1, en la cual aparecen unidos a los átomos de nitrógeno. La prueba experimental de la intramolecularidad de la reacción se obtuvo poco después (Hockett, Deulofeu y Deferrari, 1950), habiendo sido confirmada por Gros, Ondetti, Sproviero, Deulofeu y Deferrari (1962).

En el curso de trabajos realizados en este Laboratorio, Gros et alia (1962) pudieron establecer, para los casos de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosa y de la 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-glucosa, la contribución de cada benzoil a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol, cuando dichas sustancias se amonolizan en medio metanólico.

Uno de los resultados de ese trabajo fue mostrar la pequeña contribución de los grupos 2-O-benzilos, contra lo que podría esperarse teniendo en cuenta la proximidad de los mismos a la posición 1.

En la primera parte de esta tesis se estudia la influencia que sobre esa contribución pueden producir ciertas modificaciones estructurales en la molécula de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosa (penta-O-benzoil-D-glucopiranososa (II)), habiéndose determinado las contribuciones de los grupos 2-O-benzilos de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa (penta-O-benzoil-D-glucofuranosa) (III), de la 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa (penta-O-benzoil-aldehído-D-glucosa) (IV) y

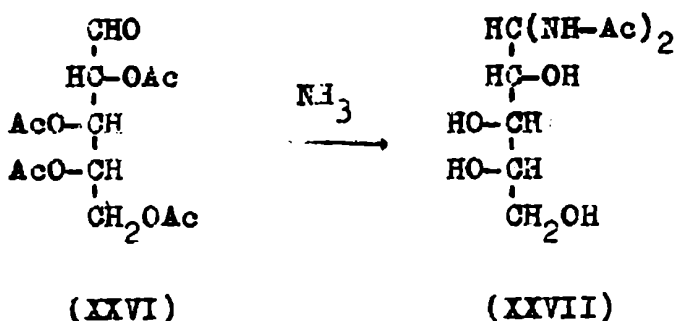
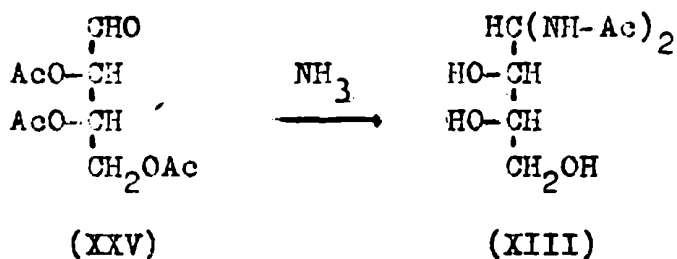
los presentes en los derivados de distintos monosacáridos, se estudió el efecto que sobre dicho rendimiento podría producir la presencia de los productos laterales y secundarios de la reacción, efectuándose además la determinación del rendimiento en 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol por amonólisis de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosa, mediante el método de dilución isotópica.

En el trabajo de Gros et alia (1962) ya se señaló que las contribuciones de los grupos benzoylos a la formación de los restos benzamidados debían calificarse de aparentes, por cuanto no existen pruebas que demuestren que las transposiciones se realicen en forma directa hacia la posición 1 y no en forma indirecta a través de otras posiciones.

La segunda parte de esta tesis está relacionada con este problema, habiéndose estudiado las posibles transposiciones de grupos benzoylos hacia la posición 6 durante la amonólisis de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosa en propanol-2 amoniacal, que da el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzoil-D-glucitol (VII) (Gros, 1960)

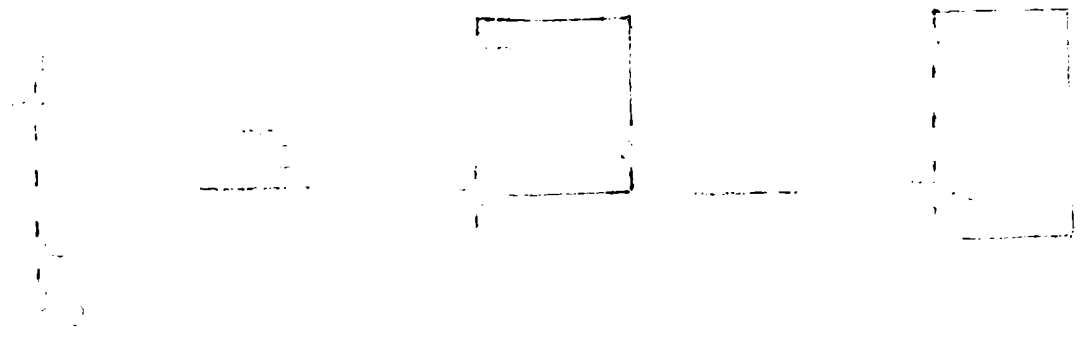
Previamente se realizaron algunas experiencias para conocer con más detalle la reacción de amonólisis de derivados benzoylados de hexosas empleando propanol-2 como solvente, en cuyas condiciones se obtienen los 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzoil-hexitoles.

La obtención de los 1,1-bis(amido)-1-deoxi-poliolos no está restringida a la degradación de los nitrilos acilados de los ácidos aldónicos, toda vez que numerosos monosacáridos acilados dan dichos productos al ser tratados con amoníaco. Este hecho fue puesto por primera vez en evidencia al obtenerse el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol (VI) por amonólisis de la 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa (IV) (Brigl y col., 1931), y se comprobó que el método es general al aplicarse a la 2,3,4-tri-O-acetil-L-eritrosa (XXV) que da 1,1-bis(acetamido)-1-deoxi-L-eritritol (XIII) (Deulofeu, 1932) y a la 2,3,4,5-tetra-O-acetil-L-arabinosa (XXVI), cuya amonólisis conduce al 1,1-bis(acetamido)-1-deoxi-L-arabitol (XXVII) (Isbell y Frush, 1949).



5

7)

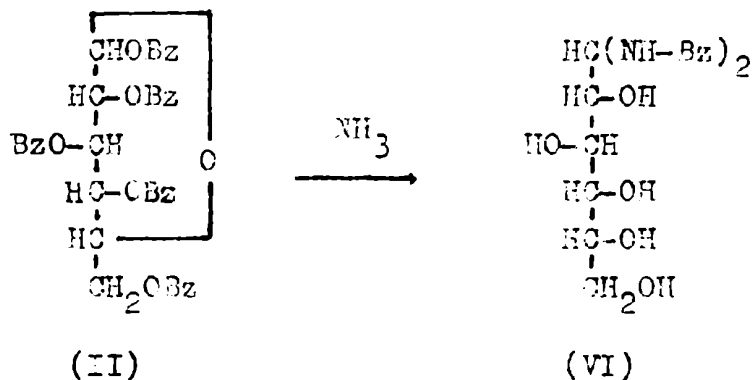


8)

9)

10)

11)

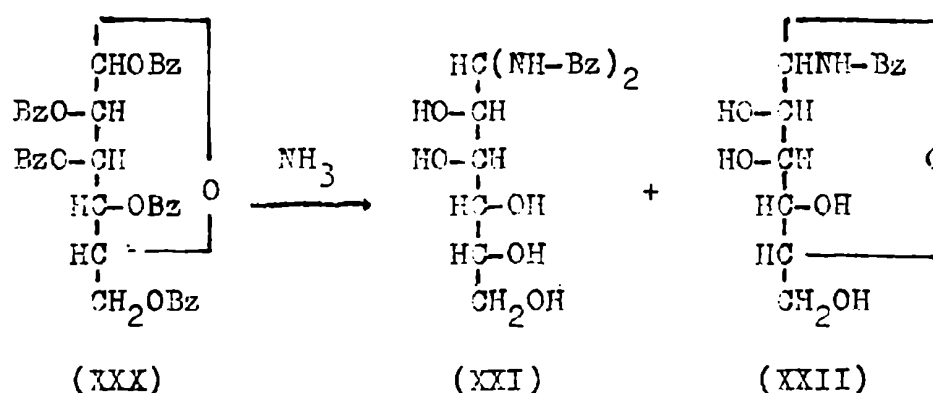


El tratamiento con amoníaco de los derivados acilados de los monosacáridos de estructuras piranósicas se presentó así como una nueva vía para la obtención de los 1,1-bis(amidó)-1-deoxi-polioles, la que pronto fue extendida por los mismos autores a los derivados furanósicos, siendo aplicada en forma sistemática por Deulofeu y col. a la preparación de numerosos derivados 1,1-bis(acetamidós) y 1,1-bis(benzamidós).

Para ello estudiaron las amonólisis de los derivados acetilados y benzoilados de la D-glucosa (Deulofeu y Deferrari, 1952), de la D-galactosa y D-manosa (Deferrari y Deulofeu, 1952), de la D-lixosa (Deulofeu y Deferrari, 1954 y Deferrari y Decondo, 1958), de la L-ranosa (Deferrari y Deulofeu, 1957), de la D-ribosa, D-xilosa y L-arabinosa (Deferrari, Ondetti y Deulofeu, 1959) y de algunas D-glucosas parcialmente benzoiladas (Ondetti, 1957).

También en estos casos de amonólisis de monosacáridos acilados se presentan algunas excepciones que conducen a la formación de N-acil-glicosilaminas, o a mezclas de productos

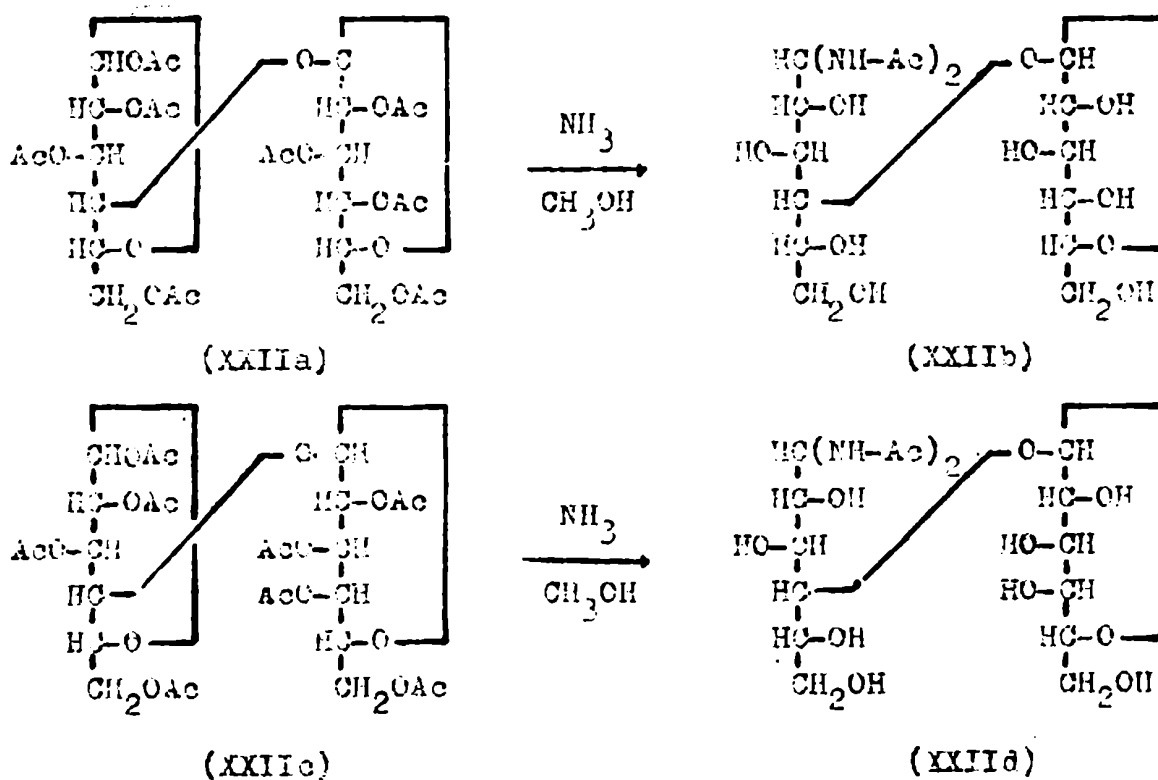
mono y di N-acilados. En efecto, en forma similar a lo encontrado por Brigl y col. (1931) en la amonólisis del 2,3,4,5,6-7-hexa-O-benzoil-D-glicero-D-gala-heptonitrilo (XX), el tratamiento con amoníaco de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-manosa (XXX) da, junto con el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-manitol (XXI), una pequeña cantidad de N-benzoil-D-manopiranosilamina (XXII).



Un resultado análogo se obtiene con la 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-L-ramnosa, mientras que las amonólisis ya citadas de la 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-glucosa y de la 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-glucosa, dan N-acetil-D-glucosuranosilamina como único producto.

También los monosacáridos parcialmente acilados dan lugar a la formación de los 1,1-bis(amido)-1-deoxi-polioles. Los rendimientos obtenidos por amonólisis de estas sustancias son variables, y mientras en algunos casos superan a los obtenidos a partir de derivados totalmente acilados, en otros son inferiores y aun nulos.

recientemente la reacción fue extendida al campo de los disacáridos, habiéndose comprobado que la octa-O-acetil-celobiosa (XXIIa) y la octa-O-acetil-lactosa (XXIIc) dan por amonólisis 1,1-bis(acetamido)-1,4-dideoxi-4-(D-glucopiranosil)-D-glucitol (XXIIb) y 1,1-bis(acetamido)-1,4-dideoxi-4-(galactopiranosil)-D-glucitol (XXII d) respectivamente (Cadenas y De Ferrari, 1963).



En resumen podemos decir que los 1,1-bis(amido)-1-deoxi-poliolios pueden obtenerse por amonólisis de a) Nitrilos acilados de ácidos aldónicos, b) Monosacáridos total o parcialmente acilados, de estructuras piranósicas, furanósicas o aldóhídricas y c) Disacáridos acetilados

2.- LA REACCION DE FORMACION DE LOS 1,1-BIS(AMIDO)-1-DEOXI-POLIOLES

La experiencia acumulada acerca de la acción del amoníaco sobre los derivados acilados de los monosacáridos, ya sean éstos de estructura piranósica, furanósica o aldehídica, permite afirmar que durante dicho tratamiento se produce un complejo conjunto de reacciones, cada una de las cuales comprende un cierto número de pasos, siendo algunas de ellas:

- a) Formación de los 1,1-bis(amido)-1-deoxi-polioles.
- b) Formación de las N-acil-glicosilaminas de estructuras piranósicas o furanósicas.
- c) Deacilación total con formación de glicosilaminas, las cuales estarán en equilibrio con los monosacáridos correspondientes, y que eventualmente pueden sufrir posteriores transformaciones.
- d) Formación de los 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-polioles con un tercer grupo benzilo esterificando el hidroxilo del carbono primario, cuando la amonólisis se realiza en propanol-2 amoniaco.
- e) Transesterificación con los alcoholes utilizados como solventes.

En este capítulo analizaremos los mecanismos que se han propuesto para la reacción que conduce a la formación de los 1,1-bis(amido)-1-deoxi-polioles a partir de aldosas aciladas.

En su trabajo sobre la obtención del 1,1-bis(acetamido)-1-deoxi-D-arabitol por degradación del 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-glucononitrilo, Wohl (1893) se refiere a la sustancia obtenida, sin analizar su mecanismo de formación, diciendo que se trata de un producto de condensación de dos moléculas de acetamida con una molécula de D-arabinosa. No indica explícitamente si consideraba esa condensación relacionada solamente con el aspecto formal de la reacción, o si por el contrario suponía que realmente tenía lugar una reacción de condensación entre la acetamida proveniente de la amonólisis y la aldosa formada, con un grupo aldehído real o potencial.

La idea que los derivados 1,1-bis(amidos) se forman mediante una reacción de condensación de dos moléculas de amida sobre el grupo aldehído del monosacárido, aparece años más tarde en los trabajos de Brigl y col. (1931) al encontrar que ciertas aldosas aciladas, con función aldehído libre, originan también por amonólisis sustancias análogas a las obtenidas por Wohl, pero con mayores rendimientos.

Las diferencias entre los rendimientos (pág. 73) obtenidos a partir de derivados de monosacáridos de distintas estructuras (aldehídica, furanósica o piranósica), acilados con el mismo ácido, eran interpretadas por Brigl como debidas a la mayor o menor disponibilidad del grupo aldehído real o potencial presente en cada uno de ellos, para participar en la reacción de condensación con la amida preformada. En apoyo de este razonamiento señalaba los altos rendimien-

no intervienen en la formación de los derivados 1,1-bis(amidos).

El mecanismo de Isbell y Frush

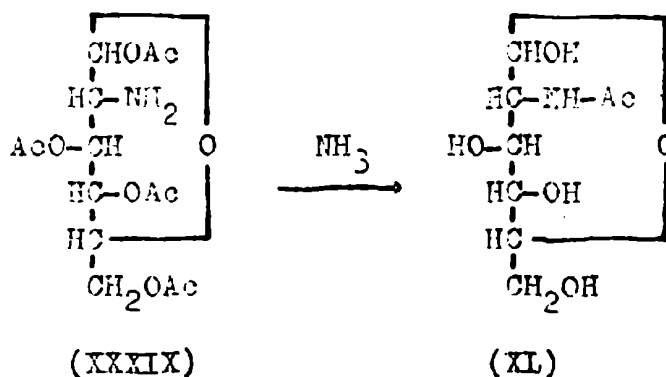
Para explicar la formación de los 1,1-bis(acetamido)-1-deoxi-polioles a partir de los derivados acetilados de los aldehído-monosacáridos, Isbell y Frush propusieron en 1949 un mecanismo de tipo intramolecular.

Según los autores, la facilidad con que los aldehídos se combinan con el amoníaco, sugiere que la reacción comienza con la adición de éste al grupo aldehído del monosacárido. El átomo de nitrógeno así introducido en la molécula (XXXIII) se aproxima al carbono carbonílico del grupo acetilo vecino formando un ortoéster cíclico (XXXIV). Este ortoéster es lábil, y puede reordenarse con migración del grupo acetilo tanto hacia el nitrógeno como al oxígeno. En el primer caso el reordenamiento conduciría al intermediario (XXXV), mientras que la migración hacia el oxígeno regeneraría el O-acetil derivado (XXXIII).

La mono acetamida (XXXV) puede dar origen al producto con dos grupos acetamidos mediante dos caminos: a) la adición de amoníaco al carbono carbonílico de otro grupo acetilo daría la ortoamida acíclica (XXXVI). El acercamiento del grupo amino de ésta al carbono 1, y la sustitución de su hidroxilo, daría lugar a la formación del ortoéster cíclico (XXXVII), cuyo reordenamiento conduciría al 1,1-bis(acetami

b) Un segundo, aunque menos plausible mecanismo para la formación del derivado 1,1-bis(acetamido) consistiría en la acción de una segunda molécula de amoníaco sobre el intermediario (XXXV) dando, por sustitución del hidroxilo del carbono 1, el compuesto (XXXVIII), a partir del cual se formaría el ortoéster cíclico (XXXVII) cuyo reordenamiento conduciría al 1,1-bis(acetamido)-1-deoxi-poliol.

En apoyo a un mecanismo que comience por la introducción de un grupo amino en la molécula del monosacárido, Isbell y Frush citan la formación de la 2-acetamido-2-deoxi-D-glucosa (XL) por acción del amoníaco sobre la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-deoxi-D-glucosa (XXXIX) (White, 1938),



donde la transposición de un grupo acetilo al átomo de nitrógeno del carbono 2 es análoga al proceso sugerido para la formación de los 1,1-bis(acetamido)-1-deoxi-poliol.

En el mismo trabajo Isbell y Frush proponen un mecanismo para la formación de la N-acetil-D-glucosilamina

(XIV) por amonólisis de la 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-glucosa (XXIX). Se basa en que la eliminación del grupo 1-O-acetilo de esta última sustancia será más rápida que la de los demás acetilos. El carbono 1 queda así en condiciones de combinarse con el amoníaco, dando el intermediario (XXXIII), el que formaría un ortoéster cíclico similar al (XXXIV). La simultánea, aunque con distinta velocidad, eliminación de los grupos acetilos de las posiciones 3, 4 y 6, daría lugar al reemplazo de dichos grupos por hidrógenos. El reordenamiento del ortoéster cíclico y la ciclación de la monoamida formada conduciría a la N-acetil-D-glucofuranosilamina.

Intramolecularidad de la reacción

En apoyo a un mecanismo como el de Isbell y Frush basado en las transposiciones intramoleculares de los grupos acilos, existen pruebas experimentales que no dejan lugar a dudas de que la reacción no procede a través de una condensación intermolecular entre amidas y monosacáridos.

En efecto, al efectuar Hockett, Deulofeu y Deferrari (1950) la amonólisis del 2,3,4,5-tetra-O-acetil-L-arabonitrilo (XII) con una solución etanólica de amoníaco que contenía 6,2% de nitrógeno-15, en presencia de cuatro y ocho moles de acetamida con nitrógeno normal, aislaron el 1,1-bis(acetamido)-1-deoxi-L-eritritol (XLI) que contenía 5,69 y 5,71% de nitrógeno-15 respectivamente. Estos valores demuestran que los átomos de nitrógeno de la sustancia provienen del amoníaco

1
2
3
4

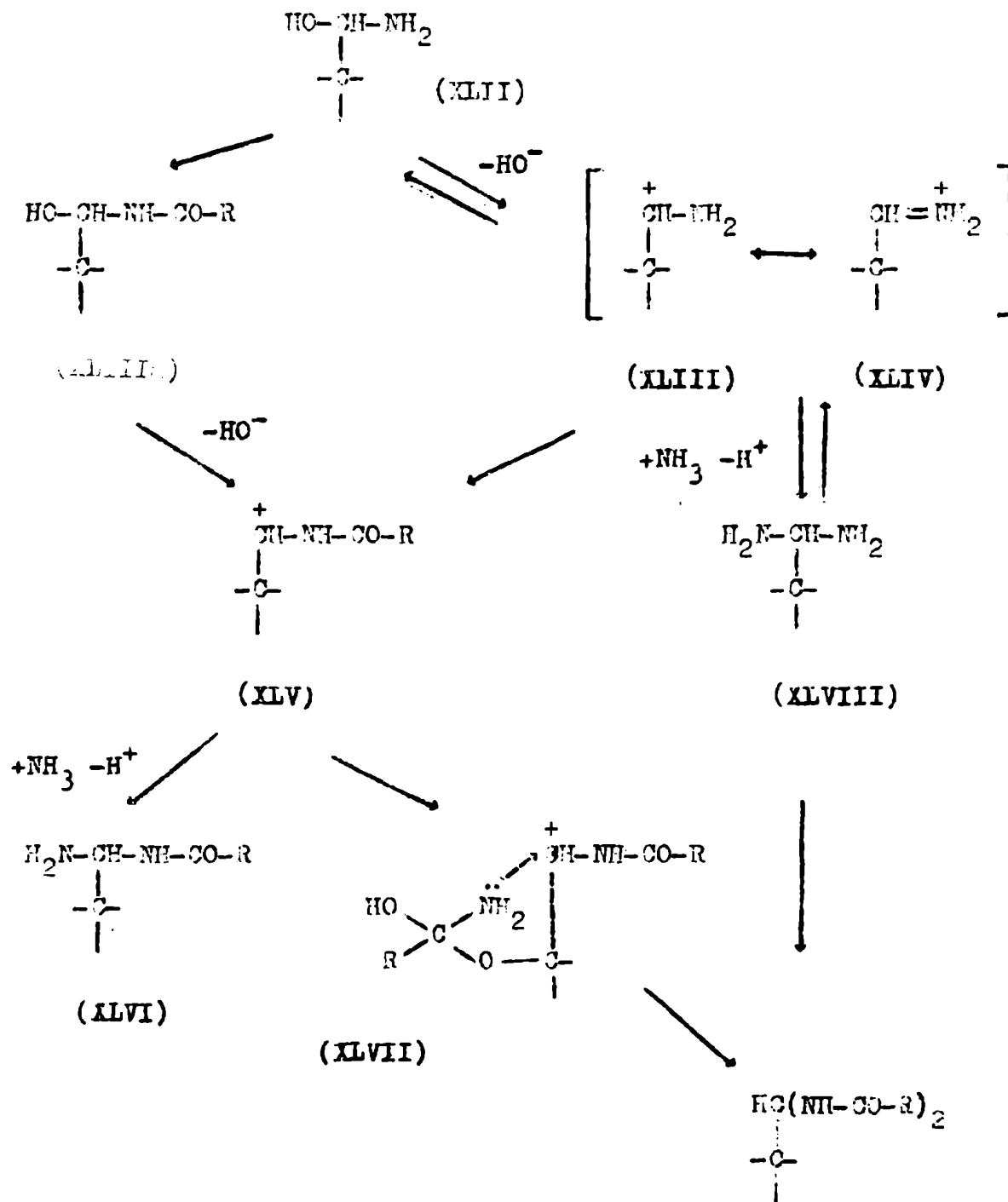
5
6
7
8

9

10

11

(1951) puede transformarse fácilmente en el ion (XLIII), que puede representarse también mediante la forma mesómera (XLIV)



Si el ion (XLIII, XLIV) constituye una etapa intermedia de la reacción, debe admitirse que uno de los grupos acilos puede migrar hacia el átomo de nitrógeno mediante el mecanismo de formación de amido-ortoésteres ya señalado, dando el intermediario (XLV).

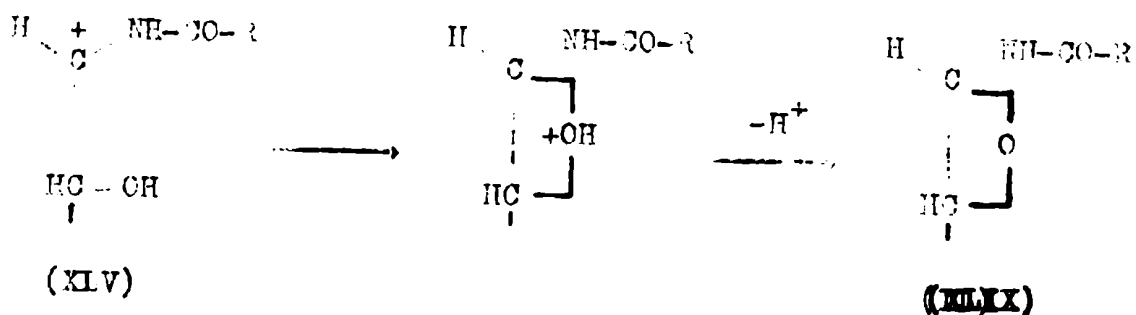
Existe también la posibilidad de que la eliminación del hidroxilo del carbono 1 en (XLII) tenga lugar después que el primer grupo acilo haya migrado hacia el nitrógeno, dando (XLV) a través de (XLIIIa), sin embargo, esto resulta poco probable, desde que la eliminación del hidroxilo es favorecida por la movilidad de los electrones no apareados del nitrógeno, y la misma será mayor cuando el grupo amino no se encuentre aun acilado.

La formación de los 1,1-bis(amido)-1-deoxi-poliolés requiere la presencia de un segundo grupo amino en el carbono 1, y como señalan Isbell y Frush (1949), la fijación del mismo puede realizarse en dos formas. En efecto, el ion (XLV) es susceptible a dos reacciones, como son la fijación de un segundo grupo amino dando (XLVI) o bien la transposición hacia el carbono 1 de un grupo acilo que previamente se ha transformado en ortoamida (XLVII) por acción del amoníaco.

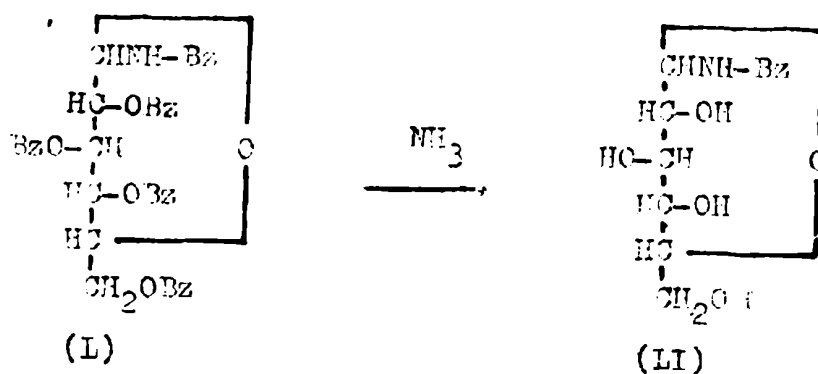
Aunque el nitrógeno de una ortoamida será mucho menos nucleofílico que el de una molécula de amoníaco frente a la carga positiva del carbono 1, no es posible indicar cual de las dos reacciones tiene lugar, o si ambas participan en

(XLIX)

(XLIX)

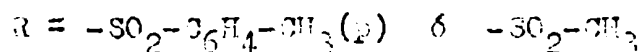
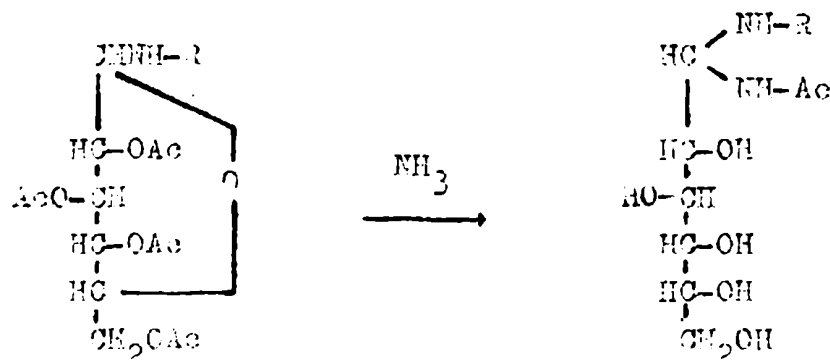


Merece señalarse que estas N-acil-glicosilaminas son estables frente al amoníaco y no pueden considerarse como intermediarios en la formación de los 1,1-bis(amido)-1-deoxi-poliolios, por cuanto la amonólisis de sus derivados acilados no dan dichas sustancias sino las N-acil-glicosilaminas originales deaciladas (Delpy, 1962). Así por ejemplo, la amonólisis de la 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-N-benzoyl-D-glucosilamina (L) da N-benzoyl-D-glucopiranosilamina (LI), sin que se forme la correspondiente dianida (1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol) (Cerezo, com. pers.).



Consta tuyen una excepción las amonólisis de las N-tosil y N-mesil-glicosilaminas O-aciladas estudiadas por Helferich y col. (1952, 1957), en las que el grupo sulfonilo, fuerte-

mente electronegativo favorece la apertura del ciclo.



El hecho de haber elegido Isbell y Frush a los grupos a cilos de las posiciones 2 y 3 como los únicos que participan en las transposiciones hacia el carbono 1, debe considerarse sólo como una hipótesis simplificatoria, efectuada por los autores para explicar una reacción sumamente compleja. Así la 1,2,3-tri-O-benzoyl-D-glucopiranososa no da 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol (Ondetti, 1957), a pesar de reunir las condiciones necesarias para ello de acuerdo con el esquema de Isbell y Frush.

Es evidente que debieron considerar además, que grupos acilos de posiciones distintas de la 2 y 3 pueden también contribuir a la formación de los 1,1-bis(amido)-1-deoxi-poli-oles, y así lo demostraron Gros et alia (1962) y Gros y Deulofeu (com. pers.) en los casos de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-glucosa y de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-lactosa, donde los grupos benzoylos de las posiciones 3 y 4 son los

Como camino más adecuado para realizar este estudio eligieron la marcación, con carbono-14, de grupos acilos de determinadas posiciones en el monosacárido acilado, para poder calcular luego, en base a las medidas de radiactividad de las sustancias amonizadas y de sus productos, la fracción de cada uno de dichos acilos transpuesta al carbono 1.

Comenzaron por el estudio de los derivados benzoylados de la D-glucosa, porque de esta sustancia se conoce un número de derivados benzoylados superior al de otros monosacáridos, y por la facilidad de aislar y purificar el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol resultante de la amonólisis.

Contribución de cada grupo benzoylo de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-glucosa a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol

Los resultados obtenidos a partir de las medidas de radiactividad de diversas 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-glucosas con grupos benzoylos-(carbonilo ^{14}C) en determinadas posiciones y de los respectivos 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitales resultantes de las amonólisis de aquellas, se resumen a continuación:

1) El grupo benzoylo unido al hidroxilo del carbono 1 no contribuye a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol. En efecto, la amonólisis de la 1-O-benzoyl-(carbonilo ^{14}C)-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-glucosa (LII) da un 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol (VI) cuya actividad no

TABLA I

Posiciones con grupos benzoflos marcados en la C-3,4,6-penta-O-benzoflos-D-glucosa	Actividad de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoflos-D-glucosa (en c.p.m./mm.)	Actividad por grupo benzoflos marcado (en c.p.m./mm.)	Actividad del 1,1-bis(benzoflos)-D-glucitol (en c.p.m./mm.)	Moles de benzoflos marcados en el 1,1-bis(benzoflos)-D-glucitol
C ₁ , C ₂ , C ₃ , C ₄ , C ₆	5204 ± 48	1021 ± 10	2021 ± 16	1,38 ± 0,01
C ₁	1175 ± 16	1175 ± 16	0	0
C ₄	1110 ± 16	1110 ± 16	913 ± 8	0,82 ± 0,02
C ₆	1191 ± 16	1191 ± 16	368 ± 4	0,31 ± 0,02
C ₄ , C ₆	1985 ± 17	993 ± 8	1117 ± 12	1,12 ± 0,01
C ₁ , C ₂ , C ₃	2171 ± 24	724 ± 8	630 ± 8	0,87 ± 0,02
C ₁ , C ₃ , C ₄	2074 ± 24	691 ± 8	1091 ± 12	1,58 ± 0,02

Contribución de cada grupo benzilo de la 2,3,4,6-tetra-
-O-benzoil-D-glucosa a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol

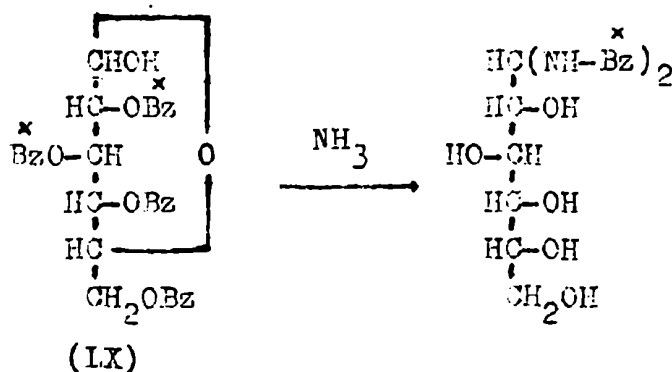
La amonólisis de la 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-glucosa da 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol con rendimiento algo superior al obtenido a partir de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosa.

Dada la facilidad con que puede eliminarse el grupo benzilo del carbono 1 de esa última sustancia, por acción del ácido bromhídrico disuelto en ácido acético y posterior hidrólisis del derivado bromado, en el mismo trabajo Gros et alia prepararon todas las 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-glucosas mucadas correspondientes a las 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosas utilizadas en el estudio de las contribuciones de sus grupos benzilos.

De las medidas de radiactividad de las 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-glucosas con grupos benzilo-(carbonilo ^{14}C) en determinadas posiciones y de los 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitales obtenidos por amonólisis, calcularon la contribución de cada benzilo a la formación de estos últimos. Los resultados obtenidos se indican a continuación:

- 1) El grupo 6-O-benzilo contribuye con $0,27 \pm 0,02$ moles. Este valor fue obtenido por amonólisis de la 6-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-2,3,4-tri-O-benzoil-D-glucosa (IVII)
- 2) El grupo 4-O-benzilo contribuye con $0,30 \pm 0,02$ moles, valor obtenido al amonolizar la 4-O-benzoil-(carbonilo

4) El grupo 2-O-benzofilo contribuye con $0,12 \pm 0,03$ moles. Este valor se obtuvo por diferencia entre la contribución conjunta de los grupos 2 y 3-O-benzofilos, resultante de la amonólisis de la 2,3-di-O-benzofil-(carbonilo ^{14}C)-4,6-di-O-benzofil-D-glucosa (LX), y la contribución del grupo 3-O-benzofilo antes indicada.



Actividad 2A \longrightarrow Actividad 0,92A

Contribución de los grupos 2 y 3-O-benzofilos	0,92 moles
Contribución del grupo 3-O-benzofilo	<u>0,80 moles</u>
Contribución del grupo 2-O-benzofilo	0,12 moles

En la Tabla II se indican las actividades de las 2,3,4,6-tetra-O-benzofil-D-glucosas radiactivas y de los 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitales obtenidos por amonólisis de aquellas.

Como señalan los autores, estos resultados demuestran que no existe una modificación apreciable en los valores de las contribuciones de los grupos benzofilos de la 2,3,4,6-tetra-O-benzofil-D-glucosa en comparación con los correspondien

tes a la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-glucosa. Un pequeño aumento de la contribución del grupo 3-O-benzoflo es compensado por una pequeña disminución de la contribución del 6-O-benzoflo.

En ambas sustancias las mayores contribuciones provienen de los grupos benzoflos de las posiciones 3 y 4, mientras que el grupo 6-O-benzoflo hace sólo una moderada contribución y el 2-O-benzoflo la más pequeña.

Contribución de cada grupo benzoflo de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-galactosa a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-galactitol.

Un estudio similar a los anteriores fue realizado por Gros y Deulofeu (com. pers.) para el caso de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-galactosa. Consideraron de interés investigar si un cambio en la configuración de la hexosa podría producir variaciones en las contribuciones de los grupos benzoflos. Para esto fue elegida la D-galactosa, debido a que posee sólo una diferencia estereoquímica con la D-glucosa, en el carbono 4, y también porque todas las 1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-galactosas marcadas necesarias podían ser preparadas sin gran dificultad.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

Contribución del grupo 2-O-benzoflo: $0,13 \pm 0,01$ moles.

Contribución del grupo 3-O-benzoflo: $0,62 \pm 0,01$ moles.

Contribución del grupo 4-O-benzoflo: $1,02 \pm 0,02$ moles.

Contribución del grupo 6-O-benzofilo: $0,18 \pm 0,01$ moles.

El cambio más interesante producido en las contribuciones de los grupos benzofilos a la formación de los 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-hexitoles, es el incremento de la contribución del grupo 4-O-benzofilo, que pasa de 0,82 moles en el caso de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofil-D-glucosa, a 1,02 moles en la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofil-D-galactosa. Este incremento se realiza a expensas de una disminución de las contribuciones de los grupos 3 y 6-O-benzofilos.

Excluido el error del método de medida de la radiactividad, se observa que la totalidad del benzofilo en carbono 4 se transpone hacia la posición 1 formando un grupo benzamido. Esto significa que permanece unido a la molécula de galactosa durante todo el tiempo necesario para la creación de las condiciones necesarias a su transposición, y una vez que éstas están dadas, la migración hacia el carbono 1 debe ser muy rápida, comparada con otras reacciones laterales.

Gros y Deulofeu explican esta resistencia a la amonólisis del grupo 4-O-benzofilo como debida a que en anillo piranosico este grupo es axial y no ecuatorial como en el caso de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofil-D-glucosa.

En la Tabla III se indican las contribuciones de los grupos benzofilos de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofil-D-glucosa, de la 2,3,4,6-tetra-O-benzofil-D-glucosa y de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofil-D-galactosa a la formación de los correspondientes 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-hexitoles.

TARLA III

Contribuciones aparentes (en molés) de cada grupo benzoílo a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-hexitol						
Sustancia amonolizada	grupo benzoílo de					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-6	
1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosa	0	0,12 ± 0,03	0,76 ± 0,02	0,82 ± 0,02	0,31 ± 0,02	
2,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-glucosa	-	0,12 ± 0,03	0,80 ± 0,03	0,81 ± 0,02	0,27 ± 0,02	
1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-galactosa	0	0,13 ± 0,01	0,62 ± 0,01	1,02 ± 0,02	0,18 ± 0,01	

4.- LA CONTRIBUCION DEL GRUPO 2-O-BENZOILO
DE DIVERSOS DERIVADOS BENZOILADOS DE LA D-GLUCOSA
A LA FORMACION DEL 1,1-BIS(BENZAMIDO)-1-DEOXI-D-GLUCITOL

Influencia del ciclo piranósico o furanósico
y de la ausencia del mismo

Desde que se conocieron los resultados de los trabajos citados en el capítulo anterior, sobre las contribuciones de los grupos benzoilos de algunas hexosas benzoiladas a la formación de los 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-hexitoles, llamó la atención la escasa fracción de grupo 2-O-benzoilo que se transpone durante la amonólisis para formar los restos benzamidados, a pesar de ser, aparentemente, uno de los grupos más favorecidos para dicha transposición dada su proximidad a la posición 1.

Esto indujo a estudiar en esta tesis las variaciones de la contribución del grupo 2-O-benzoilo de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosa, a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol, cuando se modifica la estructura piranósica de aquella sustancia, pasando a la 1,2,3,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa (penta-O-benzoil-D-glucofuranosa) y a la 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa (penta-O-benzoil-aldehído-D-glucosa).

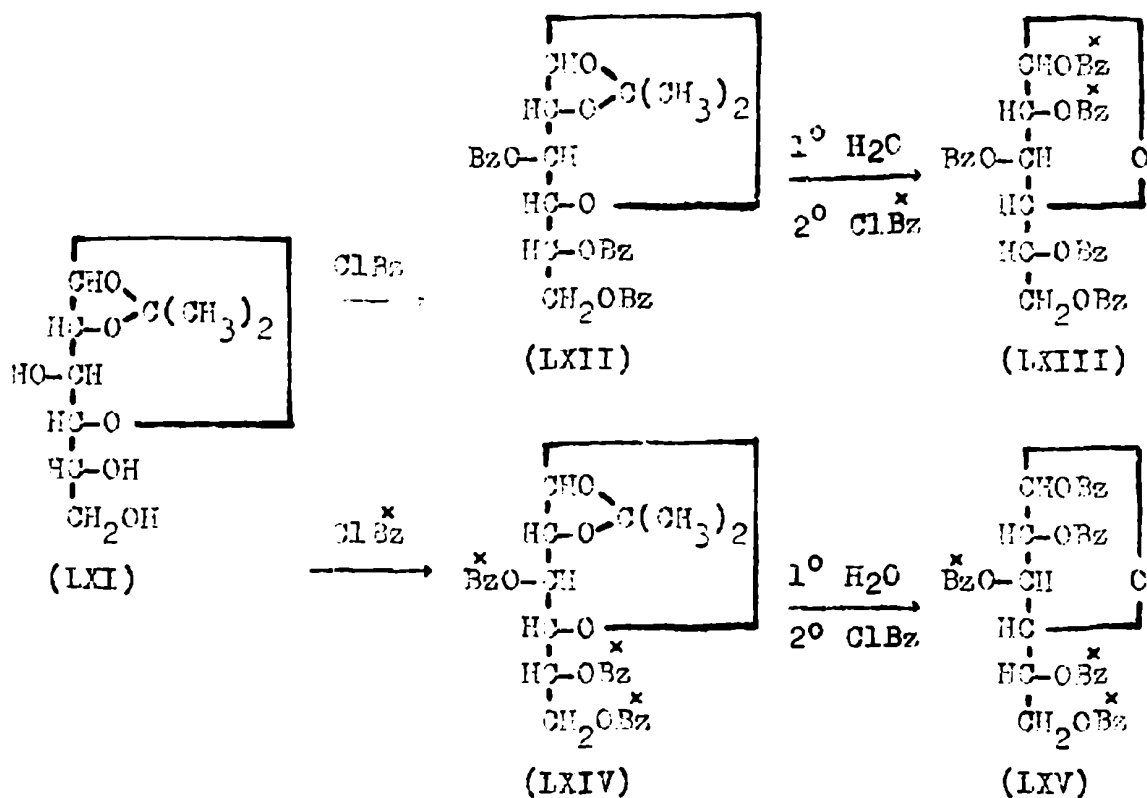
También se ha determinado la contribución del grupo 2-O-benzóilo de la 2,3,5,6-tetra-O-benzóil-D-glucosa (tetra-O-benzóil-D-glucofuranosa), para compararla con la obtenida por Gros et alia para el benzóilo de la misma posición en la 2,3,4,6-tetra-O-benzóil-D-glucosa (tetra-O-benzóil-D-glucopiranososa).

Todas las sustancias estudiadas dan 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol por amonólisis, con rendimientos superiores al obtenido a partir de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzóil-D-glucosa.

Determinación de la contribución del grupo 2-O-benzóilo de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzóil-D-glucosa a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol

Para la preparación de los derivados benzóilados de la D-glucofuranosa se partió de la 1,2-O-isopropilideno-D-glucofuranosa (LXI). Benzóilando esta sustancia se obtuvo la 1,2-O-isopropilideno-3,5,6-tri-O-benzóil-D-glucosa (LXII), que por hidrólisis del grupo isopropilideno y posteior benzocilación con cloruro de benzóilo-(carbonilo ^{14}C), dio la 1,2-di-O-benzóil-(carbonilo ^{14}C)-3,5,6-tri-O-benzóil-D-glucosa (LXIII).

Se efectuó también la marcación en sentido inverso, es decir, se preparó la 3,5,6-tri-O-benzóil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucosa (LXIV) y a partir de ésta se obtuvo la 1,2-di-O-benzóil-3,5,6-tri-O-benzóil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucosa (LXV).

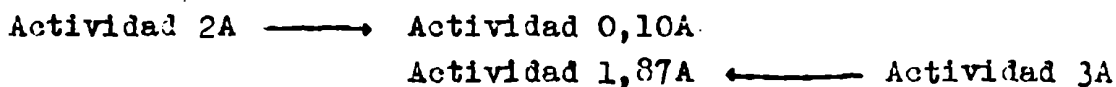
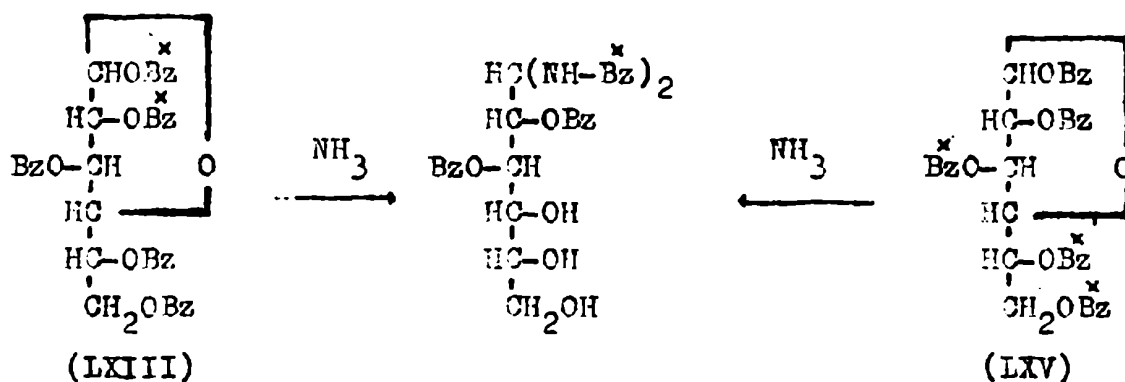


Efectuadas las amonólisis de ambas 1,2,3,5,6-penta-O-benzoyl-D-glucosas, se aislaron los 1,1-bis(benzoyl)-1-deoxy-D-glucitols radiactivos, la cuyas medidas de radiactividad se calcularon, como se indica en la parte experimental, las contribuciones de los grupos benzoylos de las posiciones 1 y 2 en un caso, y 3, 5 y 6 en el otro, a la formación del derivado 1,1-bis(benzoyl). Estos valores son:

1) Contribución conjunta de los grupos 1 y 2-O-benzoylos: $0,10 \pm 0,01$ moles. Valor obtenido por amonólisis de la 1,2-di-O-benzoyl-(carbonilo ^{14}C)-3,5,6-tri-O-benzoyl-D-glucosa (LXIII).

2) Contribución conjunta de los grupos 3, 5 y 6-O-benzoyl

mos: $1,87 \pm 0,02$ moles. Valor obtenido por emonólisis de la 1,2-di-O-benzoil-3,5,6-tri-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucosa (LXV).



Como ya se ha mencionado, el grupo 1-O-benzoil de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosa no participa en las transposiciones intramoleculares que conducen a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol. En forma análoga se ha comprobado, como se describe más adelante, que también es nula la contribución del grupo 1-O-benzoil de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa.

Este hecho permitió calcular, directamente para la 1,2-di-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-3,5,6-tri-O-benzoil-D-glucosa, y por diferencia en el caso de la 1,2-di-O-benzoil-3,5,6-tri-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucosa, el valor de la contribución del grupo 2-O-benzoil a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol, resultando respectivamente 0,10

$\pm 0,01$ moles y $0,13 \pm 0,02$ moles.

Como se observa, la contribución del grupo 2-O-benzofilo es pequeña y del mismo orden que la del grupo benzofilo de la misma posición en la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofil-D-glucosa.

Determinación de la contribución del grupo 2-O-benzofilo de la 2,3,5,6-tetra-O-benzofil-D-glucosa y del grupo 1-O-benzofilo de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzofil-D-glucosa, a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol

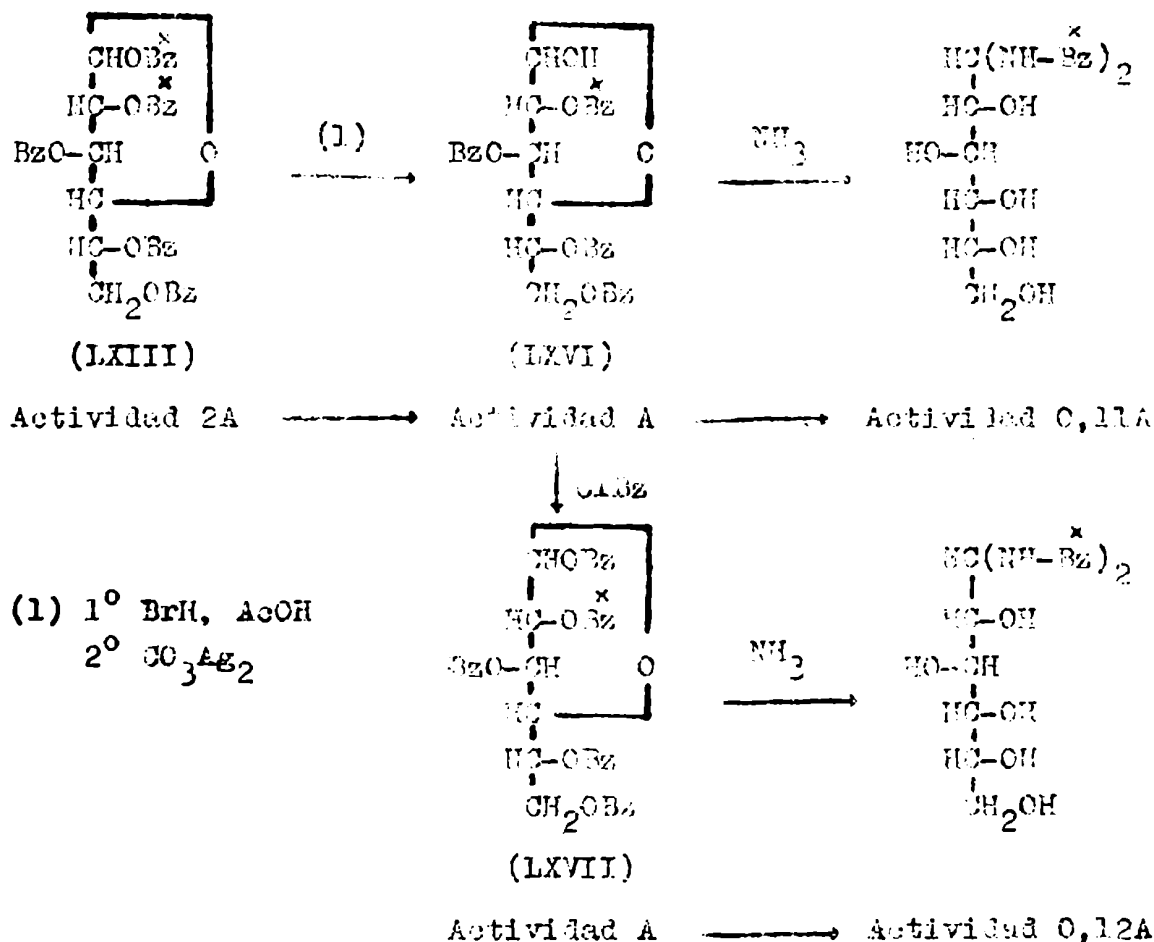
Tratando la 1,2-di-O-benzofil-(carbonilo ^{14}C)-3,5,6-tri-O-benzofil-D-glucosa (LXIII) con ácido bromhídrico-acético y luego con carbonato de plata como en el método de Schlubach y col. (1928), se eliminó el grupo benzofilo de la posición 1, obteniéndose la 2-O-benzofil-(carbonilo ^{14}C)-3,5,6-tri-O-benzofil-D-glucosa (LXVI).

De la comparación de las medidas de radiactividad de esta sustancia y del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol resultante de su amonólisis, se obtiene para la contribución del grupo 2-O-benzofilo un valor de $0,11 \pm 0,01$ moles, que coincide, dentro del error del método de medida, con la contribución del mismo grupo en el caso de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzofil-D-glucosa, calculada como se ha indicado anteriormente.

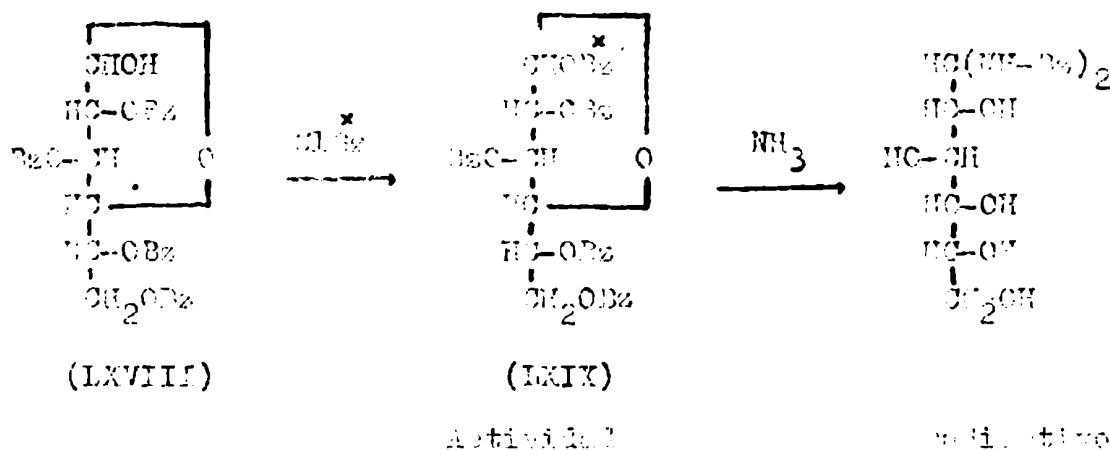
Benzoilada la 2-O-benzofil-(carbonilo ^{14}C)-3,5,6-tri-O-benzofil-D-glucosa (LXVI) con cloruro de benzofilo no radiacti

vo, dio la 2-O-benzofil-(carbonilo ^{14}C)-1,3,5,6-tetra-O-benzofil-D-glucosa (LXVII). Las medidas de radiactividad de esta sustancia y del 1,1-bis(benzofilo)-1-deoxi-D-glucitol resultante de su amonólisis NH_3 , permitieron la contribución del grupo 2-O-benzofilo, un valor de $0,12 \pm 0,01$ moles.

También este valor coincide con el correspondiente a la contribución del conjunto de grupos 1 y 2-O-benzofilos, obtenido por amonólisis de la 1,2-di-O-benzofil-(carbonilo ^{14}C)-3,5,6-tri-O-benzofil-D-glucosa.



evidente por lo tanto, que el grupo 1-O-benzoilo no contribuye a la formación del derivado 1,1-bis(benzamido). La comprobación directa de este hecho se realizó benzoylando con el ^{14}C de benzoilo- (carbonilo ^{14}C) la 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucosa (LXVIII) y analizando la 1-O-benzoil- (carbonilo ^{14}C)-2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucosa (LXIX) resultante. La actividad del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol obtenido no es diferente de la del fondo (no significativo).



En la Tabla IV se indican las actividades de los derivados benzoylados de la D-glucosaminasa α -D-glucosidasa y de los 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitales obtenidos por hidrólisis.

TABLE IV

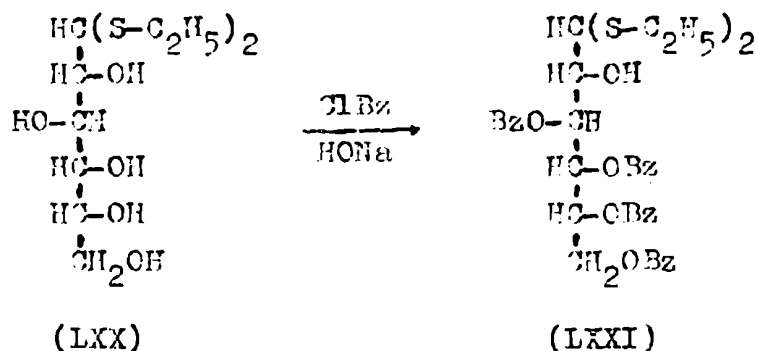
Posiciones con grupos aminoácidos presentes en la sustancia mineralizada	Actividad (m. g. aminoácidos/g. C ₂ H ₅)		Actividad del 1,2-DIS (benzofl-18)-1-amino-2-ácido (m. g. aminoácidos/g. C ₂ H ₅)	Moles de agua por mol de aminoácidos (m. g. aminoácidos/g. C ₂ H ₅)
	Total	Por 100 aminoácidos		
A	3-1	1481 ± 15	1480 ± 15	0
	3-2	1509 ± 15	1508 ± 15	0,72 ± 0,01
	2-1, 3-2	3039 ± 27	1520 ± 14	0,16 ± 0,01
	3-3, 2-5, 2-6	6475 ± 20	1482 ± 13	1,87 ± 0,02
B	0-2	1484 ± 15	1483 ± 15	0,11 ± 0,01

A: 1, 2, 3, 5, 6-penta-O-benzofl-D-glucosa

B: 2, 3, 5, 6-tetra-O-benzofl-D-glucosa

Determinación de la contribución del grupo 2-O-benzilo de la 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa y de su derivado bisulfítico (1-sulfonato de sodio-2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-glucitol) a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol

Brigl y col. (1930) encontraron que, en presencia de solución acuosa de hidróxido de sodio, la benzoilación del 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-D-glucitol (D-glucosa dietilmercaptal) (LXX) conduce a un derivado tetrabenzoilado que posee libre el hidroxilo del carbono 2. Asignaron a esta sustancia la estructura (LXXI) en base al hecho de que su producto de desmercaptalización es capaz de dar una osazona, lo que sólo es posible estando libre el hidroxilo de la posición 2.

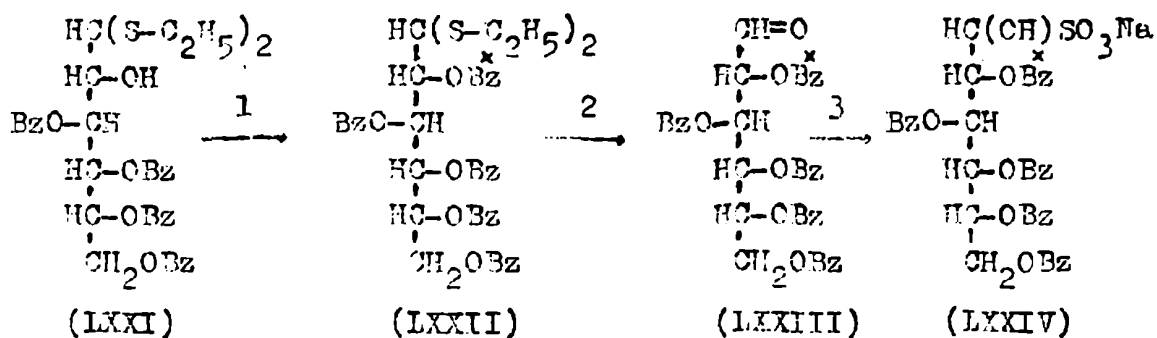


Los mismos autores prepararon el éter metílico de esta última sustancia, y por posterior hidrólisis de los grupos benzilos, obtuvieron un producto al que asignaron la estructura del 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-2-O-metil-D-glucitol, lo cual fue posteriormente confirmado por Papadakis (1930),

no dejando lugar a dudas acerca de la posición 2 del hidroxilo no esterificado en el derivado tetrabenzoilado.

La benzoilación del 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-3,4,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucitol (LXXI) con cloruro de benzoil-(carbonilo ^{14}C) en presencia de piridina, dio el 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-2-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucitol (LXXII), cuya actividad indicaba la presencia de un solo grupo benzoil radiactivo, confirmando la monobenzoilación efectuada.

Desmercaptalizando esta sustancia por el método de Weygand y col. (1958), se obtuvo la 2-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucosa (LXXIII) con la característica del punto de fusión poco definido que señala la literatura (Brigl y col., 1930 y Weygand y col., 1958). Su actividad, sin embargo, era correcta.



1: ClBz, Piridina; 2: Br $_2$, AcOH, AcONa; 3: SO $_3$ HNa

Realizando la marcación en sentido inverso, es decir, preparando primero el 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-3,4,5,6-tetra

-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucitol, benzoilando con cloruro de benzoil no radiactivo y finalmente desmercaptalizando, se obtuvo la 2-O-benzoil-3,4,5,6-tetra-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucosa (LXXV).

Brigi y col. (1930) describieron también la preparación del derivado bisulfítico de la 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa, que tiene un punto de fusión de rango más estrecho que el del compuesto aldehídico.

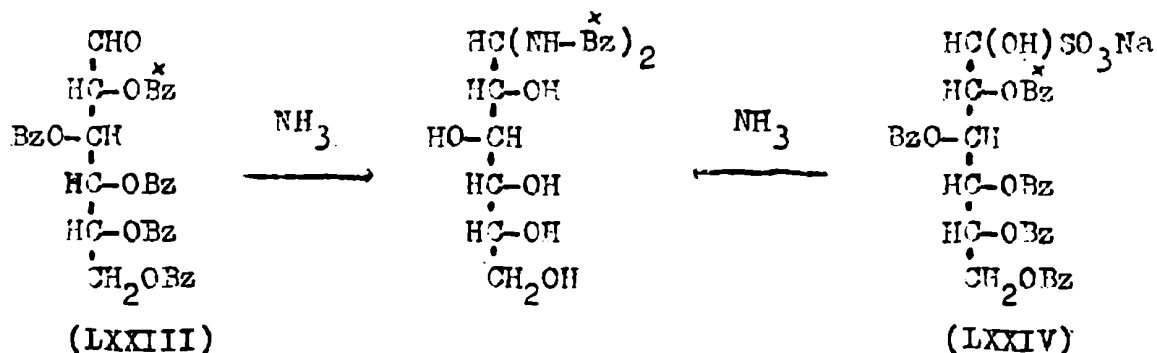
Debido a la inseguridad en las constantes físicas de la 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa, se prepararon también los derivados bisulfíticos de ambas penta-O-benzoil-aldehído-D-glucosas marcadas, es decir, el 1-sulfonato de sodio-2-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucitol (LXXIV) y el 1-sulfonato de sodio-2-O-benzoil-3,4,5,6-tetra-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucitol (LXXVI).

En base a las medidas de radiactividad de las 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosas marcadas, de sus derivados bisulfíticos y de los 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitales obtenidos por amonólisis, se calcularon, como se indica para cada caso en la Parte Experimental, las contribuciones de los grupos 2-O-benzoil a la formación del derivado 1,1-bis(benzamido). Los resultados encontrados son los siguientes:

1) Contribución del grupo 2-O-benzoil de la 2-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucosa (LXXIII) a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol:

0,78 ± 0,02 moles.

2) Contribución del grupo 2-O-benzilo del 1-sulfonato de sodio-2-O-benzil-(carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-benzil-D-glucitol (LXXIV): 0,80 ± 0,02 moles.



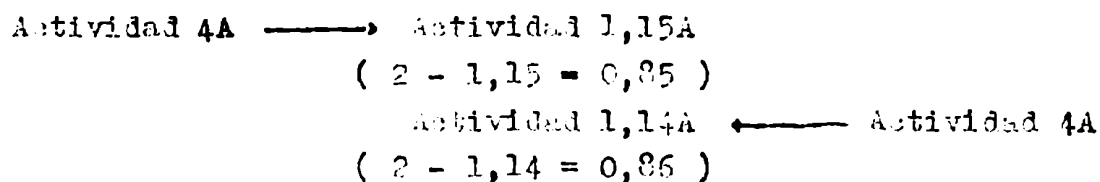
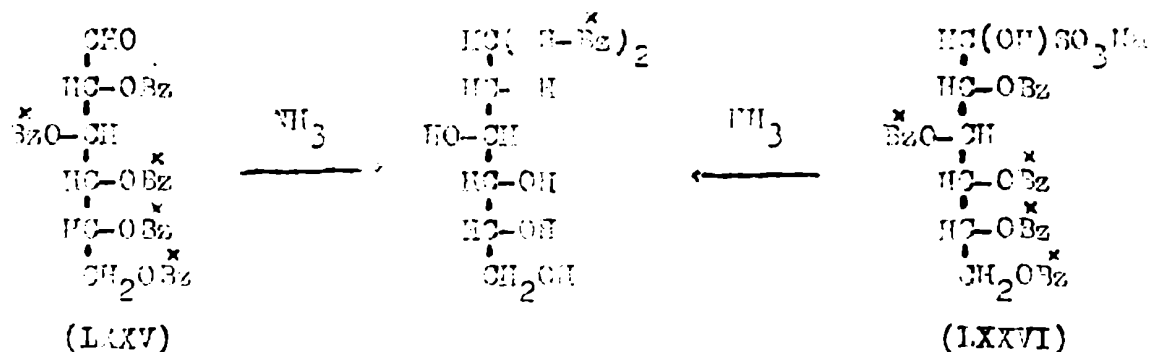
Actividad A \longrightarrow Actividad 0,78A
 Actividad 0,80A \longleftarrow Actividad A

3) Contribución del conjunto de los grupos 3,4,5 y 6-O-benzilos de la 2-O-benzil-3,4,5,6-tetra-O-benzil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucosa (LXXV): 1,15 ± 0,02 moles.

4) Contribución del conjunto de los grupos 3,4,5 y 6-O-benzilos del 1-sulfonato de sodio-2-O-benzil-3,4,5,6-tetra-O-benzil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucitol (LXXVI): 1,14 ± 0,02 moles.

En los dos últimos casos puede calcularse por diferencia la contribución del grupo 2-O-benzilo, resultando 0,85 ± 0,02 y 0,86 ± 0,02 moles respectivamente.

Las diferencias entre estos valores encontrados para la contribución del grupo 2-O-benzilo a la formación del dexi-



vado 1,1-bis(benzoato), sobrepasan los límites de error del método de medida. A pesar de esto, dichos valores deben considerarse aceptables, teniendo en cuenta que por sus propiedades tanto la 2,3,4,5,6-penta-O-benzofl-D-glucosa como su derivado bisulfítico no son susceptibles de una adecuada purificación. Conviene recordar además, que los límites de error indicados en todos los casos, se han calculado teniendo en cuenta solamente los errores provenientes del método de medida de la radiactividad, no estando incluidos en el cálculo los errores de naturaleza aleatoria provenientes de otras operaciones.

Antes de proceder a la última benzoilación, los derivados parcialmente benzoilados de la D-glucofuranosa y de la aldehído-D-glucosa fueron sometidos a ensayos de estabilidad en piridina.

Estos ensayos, que se describen en la Parte Experimental, demuestran que en el medio utilizado para las benzoilaciones no se producen transposiciones de grupos benzóilos hacia los hidroxilos libres, los que finalmente se esterificarán por acción del reactivo benzoilante, sea éste cloruro de benzóilo radiactivo o no radiactivo según el caso.

Por otra parte, en los numerosos casos descriptos de transposiciones de grupos acilos en los monosacáridos acilados, las migraciones se realizan, salvo pocas excepciones, en dirección hacia el hidroxilo primario (hidroxilo del carbono 6 en las hexosas) (Sugihara, 1953) y en nuestros casos todos los hidroxilos a partir del de carbono 3 inclusive se hallan bloqueados por grupos benzóilos (derivados de la aldehído-D-glucosa) o por grupos benzóilos y ciclo hemiacetálico (derivados de la D-glucófuranosa).

Este hecho indica que las migraciones de grupos benzóilos hacia los hidroxilos libres de las posiciones 1 y 2 de la 3,5,6-tri-O-benzóil-D-glucosa, y de la posición 2 del 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-3,4,5,6-tetra-O-benzóil-D-glucitol, son poco probables, y los ensayos de estabilidad demuestran que no tienen lugar.

En la Tabla V se indican las actividades de los derivados benzoilados de la aldehído-D-glucosa, de sus compuestos bisulfíticos y de los 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitoles obtenidos por amonólisis.

En la Tabla VI figuran las contribuciones de los grupos 2-O-benzoflos de los distintos derivados benzoilados de la D-glucosa a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol, con indicación del rendimiento de la reacción. Por la importancia que presenta para la interpretación de los resultados obtenidos, se incluye también el rendimiento en derivado 1,1-bis(benzamido) resultante de la amonólisis de la 3,5,6-tri-O-benzoil-D-glucosa.

TABLA V

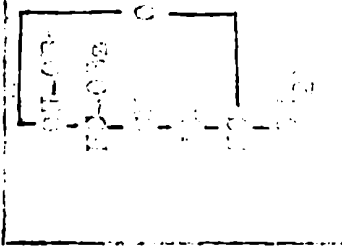
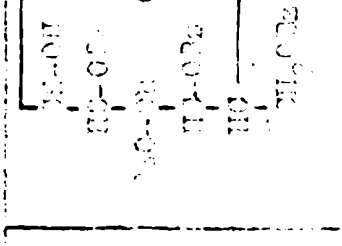
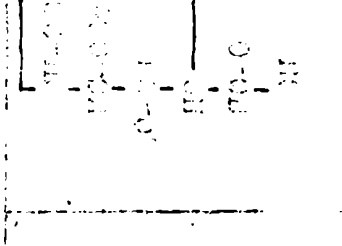
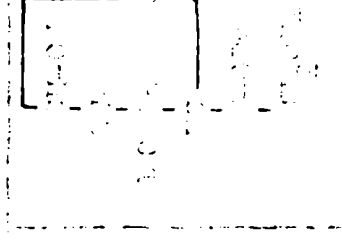
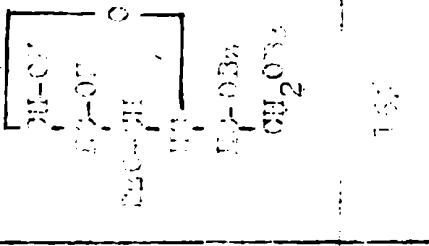
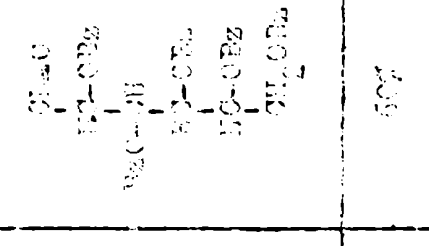
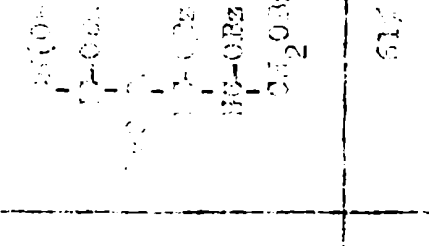
Posiciones con grupos benzofilo marcados en la sustancia anolizada	Actividad (en c.p.m./mM.)		Actividad del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol (en c.p.m./mM.)	Moles de benzofilos marcados en el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol
	Total	Por benzofilo marcado		
A	C-2	1493 ± 15	1493 ± 15	0,78 ± 0,02
	C-3,4,5,6	2328 ± 27	582 ± 7	1,15 ± 0,02
B	C-2	1493 ± 15	1493 ± 15	0,80 ± 0,02
	C-3,4,5,6	2328 ± 27	582 ± 7	1,14 ± 0,02

A; 2,3,4,5,6-penta-O-benzofil-D-glucosa.

B; 1-sulfonato de sodio-2,3,4,5,6-penta-O-benzofil-D-glucitol

Les actividades de estas sustancias están referidas a la del 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-2,3,4,5,6-penta-O-benzofil-D-glucitol marcado del que provienen

LA 41-41

Substancia	33%	20%	52%	62%
<p>3,14 ± 0,03</p> 	<p>0,12 ± 0,03</p> 	<p>0,10 ± 0,01</p> 	<p>0,13 ± 0,01</p> 	
<p>1,8%</p> 	<p>60%</p> 	<p>61%</p> 		
<p>-</p>	<p>0,78 ± 0,02</p>	<p>0,80 ± 0,02</p>		

Interpretación de los resultados obtenidos

De la comparación de los valores hallados en este trabajo para la contribución del grupo 2-O-benzofilo a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol, en los casos de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzofil-D-glucosa, de la 2,3,5,6-tetra-O-benzofil-D-glucosa, de la 2,3,4,5,6-penta-O-benzofil-D-glucosa y de su derivado bisulfítico, y los valores encontrados por Gros et alia (1962) correspondientes a la contribución del mismo grupo benzofilo en los casos de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofil-D-glucosa y de la 2,3,4,6-tetra-O-benzofil-D-glucosa, surgen algunos hechos que resulta de interés analizar.

1) Cuando en las penta-O-benzofil-D-glucosas existe un ciclo hemiacetálico, sea éste piranosico o furanosico, los valores de las contribuciones de los grupos 2-O-benzofilos a la formación del derivado 1,1-bis(benzamido) son prácticamente iguales (entre 0,10 y 0,12 moles). Es decir, la fracción de mol de grupo 2-O-benzofilo que se transpone hacia la posición 1 no varía mayormente cuando se modifica la naturaleza del ciclo hemiacetálico, siendo iguales, a menos del error experimental, para la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofil-D-glucosa (penta-O-benzofil-D-glucopiranososa) y para la 1,2,3,5,6-penta-O-benzofil-D-glucosa (penta-O-benzofil-D-glucofuranososa).

2) Los valores de las contribuciones de los grupos 2-O-benzofilos a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol en los casos de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzofil-D-glucosa y de la 2,3,5,6-tetra-O-benzofil-D-glucosa, son del mis-

mo orden (0,10 y 0,11 moles respectivamente). Vale decir, la eliminación del grupo 1-O-benzofilo de la primera sustancia no modifica el valor de la contribución de su grupo 2-O-benzofilo.

Como ya se ha mencionado, un hecho análogo fue comprobado por Gros et alia para los correspondientes derivados piranósicos (1,2,3,4,6-penta-O-benzofil-D-glucosa y 2,3,4,6-tetra-O-benzofil-D-glucosa) en los que se conservan dentro del mismo orden las contribuciones de los cuatro grupos benzofilos involucrados (2,3,4 y 6-O-benzofilos).

3) Mientras la contribución del grupo 2-O-benzofilo de las penta-O-benzofil-D-glucosas de estructuras piranósica y furanósica a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol es del orden de 0,10 moles, en los casos de la 2,3,4,5,6-penta-O-benzofil-D-glucosa y de su derivado bisulfítico dicho valor pasa a ser del orden de 0,80 moles. Es decir, comparando los valores de las fracciones de moles de grupos 2-O-benzofilos de las tres penta-O-benzofil-D-glucosas transpuestas a la posición 1, se observa una notable diferencia según que en la sustancia exista o no un ciclo hemiacetalico.

A continuación analizaremos estos hechos, tratando de explicar a) la escasa y similar contribución de los grupos benzofilos de la posición 2 en la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofil-D-glucosa y en la 1,2,3,5,6-penta-O-benzofil-D-glucosa, b) la elevada contribución del grupo 2-O-benzofilo de la 2,3,4,5,6-

i

r

1

o

r

a

i

1

1

) 1-1

o

o

1

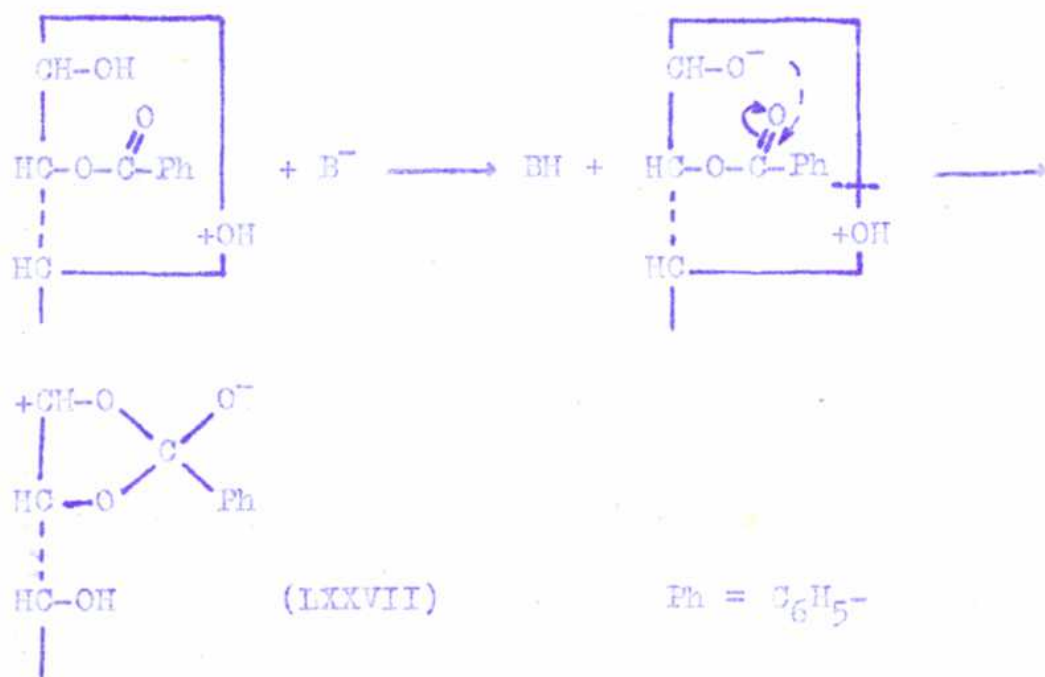
-

comprehensively all

mente a la formación del derivado 1,1-bis(benzamido), su presencia es indispensable para que resulten rendimientos elevados.

Para explicar esta función del benzoiloxi en carbono 2 es necesario admitir que el mismo interacciona durante la amonólisis con otras partes de la molécula, favoreciendo la reacción que conduce a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol.

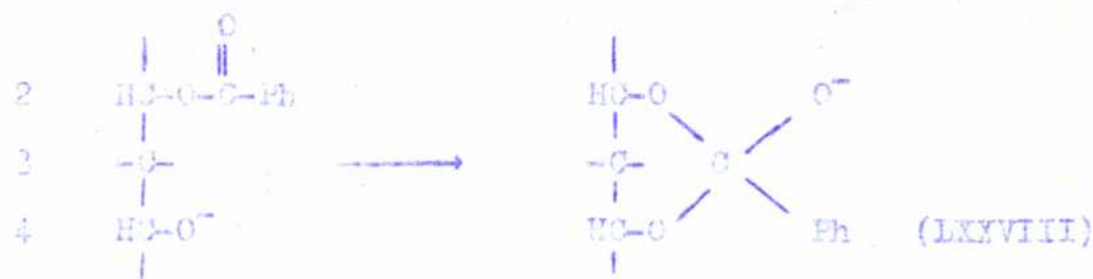
Sobre esta interacción pueden formularse algunas hipótesis, que estarían de acuerdo con la baja contribución señalada. Una de ellas es que el grupo 2-O-benzoilo reaccionaría, formando un ortoéster con el oxígeno del carbono 1, durante el proceso de apertura del ciclo hemiacetalico



La formación del ortoéster (LXXVII) no anularía la carga en el carbono 1, que facilita el ataque nucleofílico del

amoníaco, pero la formación de los grupos benzamidos no se realizaría a expensas del benzofilo en carbono 2. Evidentemente una pequeña fracción de este grupo podría transponerse hacia la posición 1 como en el mecanismo de Isbell y Flush.

Otra hipótesis complementaria de la anterior, sería admitir que una vez abierto el ciclo hemiacetalico, el benzofilo en carbono 2 pudiera formar un ortocéster cíclico con el oxígeno del carbono 4, como en (LXXVIII).



No se han realizado amonólisis de derivados benzilados de la D-glucopiranososa en los que falte el grupo 2-O-benzofilo, lo cual nos impide extender estas hipótesis a los casos de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofil-D-glucosa y de la 2,3,4,6-tetra-O-benzofil-D-glucosa. No obstante, la también escasa contribución de sus grupos 2-O-benzofilos hace pensar que el mecanismo de formación del derivado 1,1-bis(benzamido) es igual o muy similar al correspondiente a los derivados furanósicos.

b) Frente a los valores de las contribuciones de los grupos 2-O-benzofilos de las penta-O-benzofil-D-glucosas piranósicas y furanósicas, se destacan las elevadas contribuciones de los grupos benzofilos de la misma posición en la 2,3,4,5,6-

penta-O-benzoyl-D-glucosa y en su derivado bisulfítico.

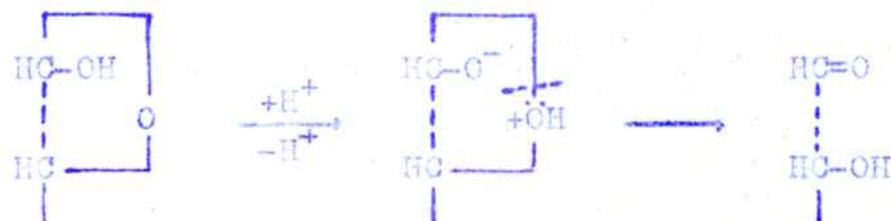
A nuestro juicio, esta marcada diferencia sólo puede explicarse admitiendo que las primeras etapas de la reacción son diferentes para los derivados de estructura cíclica hemiacetálica y para los derivados de cadena abierta.

En este último caso, la fijación de amoníaco se efectuaría por un mecanismo similar al propuesto por Isbell y Frush (1958) para una de las etapas de formación de las glicosilaminas, una reacción catalizada por los ácidos.

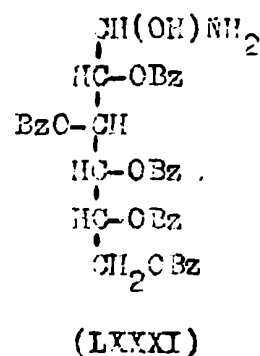
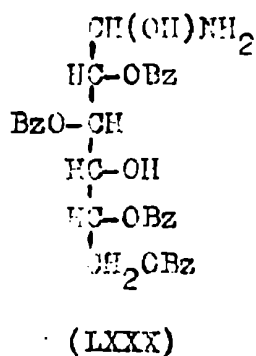
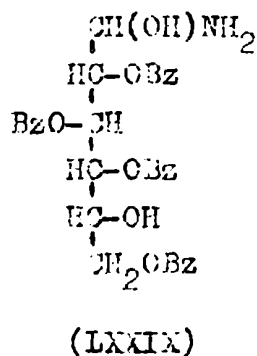


Esta reacción sería más rápida que la de amonólisis de los grupos benzoylos, y las transposiciones de los mismos se efectuarían inmediatamente después mediante las etapas verosímiles, aunque hipotéticas, discutidas en el capítulo 2.

Si para los derivados con ciclo hemiacetálico se admite que la reacción (transposiciones de acilos) se produce previa apertura de éstos por un mecanismo igual al de la mutarrotación:



y que el amoniaco se fija a continuación sobre el carbono 1, se llegaría así a los intermediarios (LXXIX) (para los derivados piranósicos, (LXXX) (derivados furanósicos) que sólo difieren del (LXXXI), correspondiente a los compuestos de cadena abierta, en la ausencia de un grupo benzilo en la posición 4 o 5.



Todos estos intermediarios tienen tal similitud estructural que resulta difícil aceptar que la ausencia de un grupo benzilo en (LXXIX) y (LXXX) sea la causa directa de las diferencias en las contribuciones del benzilo del carbono 2.

No debe descartarse sin embargo la posibilidad de una influencia sin unión ("non bonding") del hidroxilo libre en los compuestos (LXXIX) y (LXXX) sobre el carbono 2. Esto podría producir ciertas alteraciones, por ejemplo en la conformación de la molécula (que a su vez modificaría las condiciones estéricas de los benzilos) o en la distribución de cargas sobre el carbono 1 y sus sustituyentes, que ocasionarían las diferencias apuntadas.

Debe admitirse entonces que el mecanismo de la reacción depende de la estructura del compuesto amonilizado, y que los derivados benzoilados de cadena abierta que poseen un grupo aldehído, no constituyen intermediarios importantes en la formación de los 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-polioles cuando se parte de sustancias con ciclos hemiacetálicos.

c) La igualdad en las contribuciones de los grupos 2-O-benzoflos de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzofl-D-glucosa y de la 2,3,5,6-tetra-O-benzofl-D-glucosa, constituye un ejemplo más de lo ya observado por Gros et alia en los derivados tetra y penta benzoilados de la D-glucopiranososa, en los que las contribuciones de los grupos benzoflos de las mismas posiciones son del mismo orden.

Este hecho puede explicarse si se admite que la proporción relativa de fracciones de moles de grupos benzoflos se conserva casi constante mientras se producen, en el carbono 1, las modificaciones estructurales necesarias para la formación de los grupos benzamidos, como son la apertura del ciclo hemiacetálico y la fijación del amoníaco.

No parece alterar esta proporción la circunstancia de existir en un caso un grupo benzoflo en la posición 4 (derivados piranósicos) y en otro en la posición 5 (derivados furanósicos).

Si la proporción relativa de fracciones de grupos benzoflos todavía unidos a la molécula original no se mantuviera

constante, las contribuciones de esos grupos debería variar al pasar de un tetrabenzoato a un pentabenzoato, pues cambiaría en cada caso la disponibilidad de grupos benzofilo capaces de transponerse.

Al referirnos a la proporción relativa de fracciones de grupos benzofilo todavía unidos a la molécula del composido, tenemos en cuenta una distribución estadística, desde que en un instante dado no todas las moléculas poseerán el mismo número de benzofilo y en idénticas posiciones, pero ya demos considerar una molécula hipotética que represente el estado promedio de todas ellas en cuanto a cantidad y posición de los grupos benzofilo no eliminados por amonólisis.

5.- LOS RENDIMIENTOS DE LAS REACCIONES DE AMONÓLISIS
DE MONOSACÁRIDOS ACILADOS

En el estudio de la reacción de amonólisis de monosacáridos acilados tiene a veces importancia el conocimiento de los rendimientos obtenidos en 1,1-bis(amido)-1-deoxi-polioles, de cuyos valores pueden extraerse algunas conclusiones.

La experiencia indica que la comparación de los rendimientos resulta de utilidad, salvo casos excepcionales, cuando, trabajando en igualdad de condiciones se tienen en cuenta los valores obtenidos a partir de derivados de un mismo monosacárido, y acilado con el mismo ácido.

En la Tabla VII se indican los rendimientos en 1,1-bis(amido)-1-deoxi-polioles obtenidos por amonólisis de derivados acetilados y benzoilados de distintos monosacáridos.

Puede observarse que, para todos los casos que pueden correlacionarse, los rendimientos aumentan siguiendo el orden
 Deriv. piranósicos < Deriv. furanósicos < Deriv. aldehídicos
 y que, dentro de los derivados piranósicos y furanósicos, los rendimientos son mayores cuando el hidroxilo del carbono 1 no se encuentra esterificado.

El hecho de que los mayores rendimientos se obtengan a partir de monosacáridos acilados que poseen un grupo aldehído libre o muy débilmente bloqueado, como es el caso de sus

derivados bisulfíticos, da razón a la hipótesis de Brigl y col. (Capítulo 2), aun cuando el mecanismo sugerido por dichos autores no sea correcto, en cuanto a la importancia que posee la existencia de un grupo aldehído para la formación de los derivados 1,1-bis(amidos).

Los mayores rendimientos que se obtienen a partir de de rivados furanósicos en comparación con los piranósicos, deben interpretarse como debidos a la mayor facilidad de aper tura del ciclo hemiacetálico en los primeros, lo cual permite que los derivados furanósicos puedan llegar a fijar amoníaco sobre el carbono 1 antes que los piranósicos, encontrando así una mayor disponibilidad de grupos acilos capaces de transponerse.

Por otra parte, las etapas que conducen a la estructura aldehídica, potencial o actual, serán más rápidas cuando el hidroxilo en carbono 1 no se encuentre esterificado, lo cual explica los mayores rendimientos obtenidos por amonólisis de monosacáridos acilados que poseen libre dicho hidroxilo.

En efecto, en los monosacáridos acilados de estructura cíclica hemiacetálica, uno de los pasos de la reacción que debe cumplirse para posibilitar la aparición de un grupo aldehído, es la eliminación del grupo acilo esterificante del hidroxilo hemiacetálico, y es evidente que si aquel grupo es tá ausente la velocidad de formación del grupo aldehído será mayor.

Es interesante señalar que esta diferencia en los rendi

mientos de los monosacáridos tetra y penta-O-acilados se observa tanto en los derivados piranósicos como en los furanósicos.

Otro caso de un derivado parcialmente acilado con el que se obtiene mayor rendimiento que con el correspondiente compuesto totalmente acilado, es el de la 3,4,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucosa. En los demás casos el rendimiento disminuye a medida que decrece el número de grupos acilos que esterifican al monosacárido.

Significado de los valores de rendimientos.

Relación entre las cantidades de producto formada durante la reacción y aislada.

Los valores de rendimientos que figuran en la Tabla VII se han obtenido en base a las cantidades de sustancias, con constantes físicas aceptables, aisladas siguiendo las técnicas usuales.

La circunstancia señalada anteriormente de que junto con la reacción de formación de los 1,1-bis(amido)-1-deoxipolioses se produce simultáneamente una serie de reacciones diferentes, y que uno de los productos laterales de la reacción son las anidas, que como es conocido aumentan en muchos casos la solubilidad de las sustancias orgánicas y dificultan su cristalización, indujo a investigar la relación existente entre las cantidades de derivados 1,1-bis(amido) formados durante la amonólisis y las cantidades aisladas.

Se procuraba establecer si los subproductos y productos laterales de la reacción influían desfavorablemente en el aislamiento de los 1,1-bis(amido)-1-deoxi-polióles, o si bien las cantidades aisladas correspondían en forma cuantitativa o casi cuantitativa con las que producen durante la reacción.

Los ensayos efectuados con el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol demostraron que la influencia de ciertos subproductos y productos laterales en su aislamiento es nula o muy pequeña. Consideramos que este resultado puede extenderse a los demás derivados 1,1-bis(amidos).

Como prueba confirmatoria del resultado anterior, y para disponer al mismo tiempo de valores de rendimientos más exactos, se efectuó la determinación del rendimiento en 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol de la reacción de amonólisis de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzóil-D-glucosa mediante el método de dilución isotópica.

Se eligió la sustancia mencionada por cuanto su amonólisis ha sido muy estudiada, y porque dando un rendimiento relativamente bajo (21%) se estaba en las condiciones más desfavorables de acumulación de subproductos y productos laterales.

El método de dilución isotópica, que no requiere el total aislamiento del producto, dio en dos experiencias valores de rendimiento casi coincidentes con los obtenidos por el método clásico de aislamiento, como puede verse en la Tabla VII.

TABLA VII

Monosacárido acilado amonolizado	Rendimiento en derivado 1,1-bis(acido)	Ref.
<u>aldehido-L-Eritrosa</u>		
2,3,4-tri-O-acetil-L-eritrosa	(a)	1
<u>D-Ribopiranososa</u>		
1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-ribosa	25,6%	2
1,2,3,4-tetra-O-benzoil-D-ribosa	35,0%	3
<u>aldehido-L-Arabinosa</u>		
2,3,4,5-tetra-O-acetil-L-arabinosa	50%	4
<u>L-Arabinopiranososa</u>		
1,2,3,4-tetra-O-acetil-L-arabinosa	7,9%	2
1,2,3,4-tetra-O-benzoil-L-arabinosa	35,6%	2
<u>D-Lixopiranososa</u>		
1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-lixosa	46%	5
1,2,3,4-tetra-O-benzoil-D-lixosa	30%	5
<u>D-Xilopiranososa</u>		
1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-xilosa	(b)	6
1,2,3,4-tetra-O-benzoil-D-xilosa	30,1%	2
<u>L-Ramnopiranososa</u>		
1,2,3,4-tetra-O-acetil-L-ramnosa	38,6%	7
1,2,3,4-tetra-O-benzoil-L-ramnosa	19% (c)	7
<u>D-Manopiranososa</u>		
1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-manosa	35%	8
1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-manosa	20-23% (d)	8
<u>Aldehido-D-Galactosa</u>		
2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-galactosa	49%	8

<u>D-Galactofuranosa</u>		
1, 2, 3, 5, 6-penta-O-acetil-D-galactosa	42-44%	8
<u>D-Galactopiranososa</u>		
1, 2, 3, 4, 6-penta-O-acetil-D-galactosa	24-26%	8
1, 2, 3, 4, 6-penta-O-benzoil-D-galactosa	35%	8
<u>aldehído D-Glucosa</u>		
3, 4, 5, 6-tetra-O-benzoil-D-glucosa	78%	9
2, 3, 4, 5, 6-penta-O-benzoil-D-glucosa	60%	10
2, 3, 4, 5, 6-penta-O-acetil-D-glucosa	(e)	6
<u>D-Glucofuranosa</u>		
3, 5, 6-tri-O-benzoil-D-glucosa	16%	9
2, 3, 5, 6-tetra-O-benzoil-D-glucosa	62%	3
1, 2, 3, 5, 6-penta-O-benzoil-D-glucosa	53	3
<u>D-Glucopiranososa</u>		
2, 6-di-O-benzoil-D-glucosa	0%	3
1, 2, 3-tri-O-benzoil-D-glucosa	0%	3
1, 2, 3, 6-tetra-O-benzoil-D-glucosa	(f)	3
2, 3, 4, 6-tetra-O-benzoil-D-glucosa	29%	3
1, 2, 3, 4, 6-penta-O-benzoil-D-glucosa	19-21%	8, 10
1-O-acetil-2, 3, 4, 6-tetra-O-benzoil-D-glucosa	21, 5-25, 7% (g)	3
1, 2, 3, 4, 6-penta-O-acetil-D-glucosa	(h)	11

(a) No se indicó. (b) No se obtuvieron productos cristalizables. (c) Da también 2% de N-benzoil-D-ranopiranosilamina. (d) Da también 6-8% de N-benzoil-D-manopiranosilamina. (e) Da 56% de N-acetil-D-glucofuranosilamina. (f) En cantidad muy pequeña, sólo identificada por cromatografía. (g) Determinado por dilución isotópica. (h) Da 8% de N-acetil-D-glucofuranosilamina.

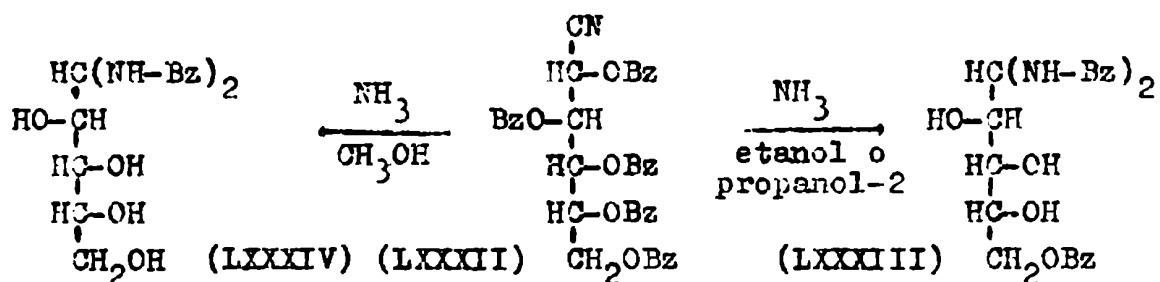
- (1) Deulofeu, 1932. (2) DeFerrari, Ondetti y Deulofeu, 1959.
- (3) Ondetti, 1957. (4) Isbell y Fitch, (1949). (5) Deulofeu y Ferrari, 1954. (6) Hockett y Chandler, 1944. (7) DeFerrari y Deulofeu, 1957. (8) Deulofeu y DeFerrari, 1952. (9) Brigl y col., 1931. (10) Esta tesis. (11) Niemann y Hays, 1945.

SEGUNDA PARTE

6.- INFLUENCIA DE LOS ALCOHOLIS UTILIZADOS COMO SOLVENTES
EN LA AMONOLISIS DE MONOSACARIDOS BENZOILADOS

Restelli de Labriola y Deulofeu (1947) encontraron que la amonólisis de diversos nitrilos benzoilados de ácidos hexónicos (D-glucónico, D-galactónico y D-manónico), en etanol amoniacoal de aproximadamente 10% de concentración, no conduce a los 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-polioles que son los productos de la reacción en metanol amoniacoal, sino a sustancias análogas que conservan un grupo benzofilo unido al hidroxilo del carbono primario (carbono 6 de las hexosas)

Así por ejemplo la amonólisis en etanol amoniacoal del 2,3,4,5,6-penta-O-benzofil-D-glucononitrilo (LXXXII) da el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-5-O-benzofil-D-arabitol (LXXXIII), mientras que en metanol amoniacoal se obtiene el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-arabitol (LXXXIV).



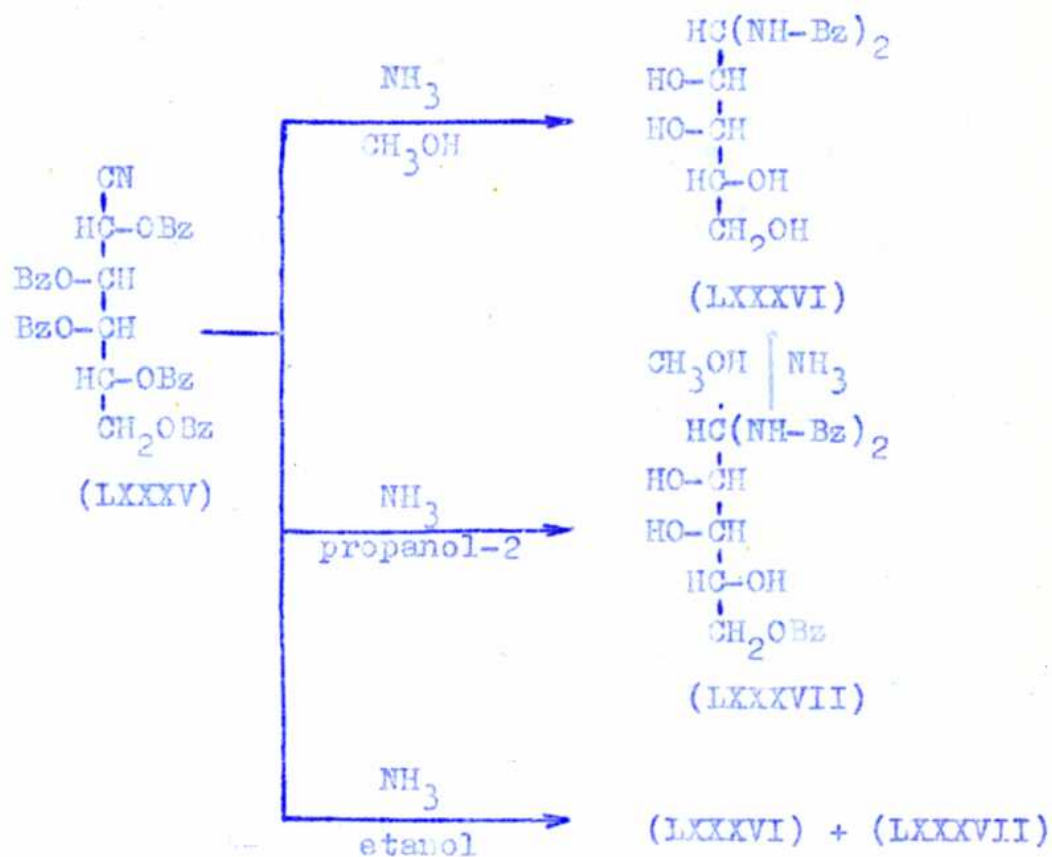
Este primer experimento demostró que la naturaleza del solvente alcoholico es un factor importante que puede determinar un comportamiento diferente del grupo benzoiloxi primario frente al amoniaco. La experiencia posterior confirmó que, dentro de ciertas condiciones de concentración de amoniaco, tiempo y temperatura, cuando se emplea metanol como solvente se produce la amonólisis de todos los grupos benzoilos, mientras que utilizando propanol-2 se obtienen productos benzoilados en el hidroxilo primario. El empleo de etanol amoniacal conduce en algunos casos a mezclas de las dos tipos de sustancias.

Los siguientes ejemplos demuestran la mayor velocidad de amonólisis del grupo benzoiloxi primario cuando se emplea metanol como solvente, que cuando se utiliza propanol-2 (*).

El tratamiento del 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-galactonitrilo (LXXXV) con metanol amoniacal (5,5%) da 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-livitol (LXXXVI). Cuando se emplea propanol-2 en las mismas condiciones se obtiene el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-5-O-benzoil-D-livitol (LXXXVII). Utilizando

(*) Los resultados de estas experiencias, unidos a los obtenidos por nosotros y que se mencionan más adelante, han sido ya dados a conocer: Geos, Lezerovich, Recondo, Sculofen y De ferrari, "Acción del amoniaco sobre algunos monosacáridos acetilados y benzoilados. VIII Influencia de diversos alcoholes como solventes". Anal. Asoc. Quím. 59, 185 (1962)

etanol resulta una mezcla de ambas sustancias. Además, el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-5-O-benzofl-D-lixitol (LXXXVII) da 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-lixitol (LXXXVI) por acción del metanol amoniacal (Deferrari, Deulofeu y Recondo, 1958).



2) Tratando el 2,3,4,5,6-penta-O-benzofl-D-glucononitrilo con metanol amoniacal se obtiene el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-arabitol, mientras que con propanol-2 amoniacal resulta el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-5-O-benzofl-D-arabitol.

Estos ejemplos, si bien son demostrativos, resultan complicados por producirse simultáneamente una degradación de Wohl con eliminación del grupo nitrilo y la formación del de

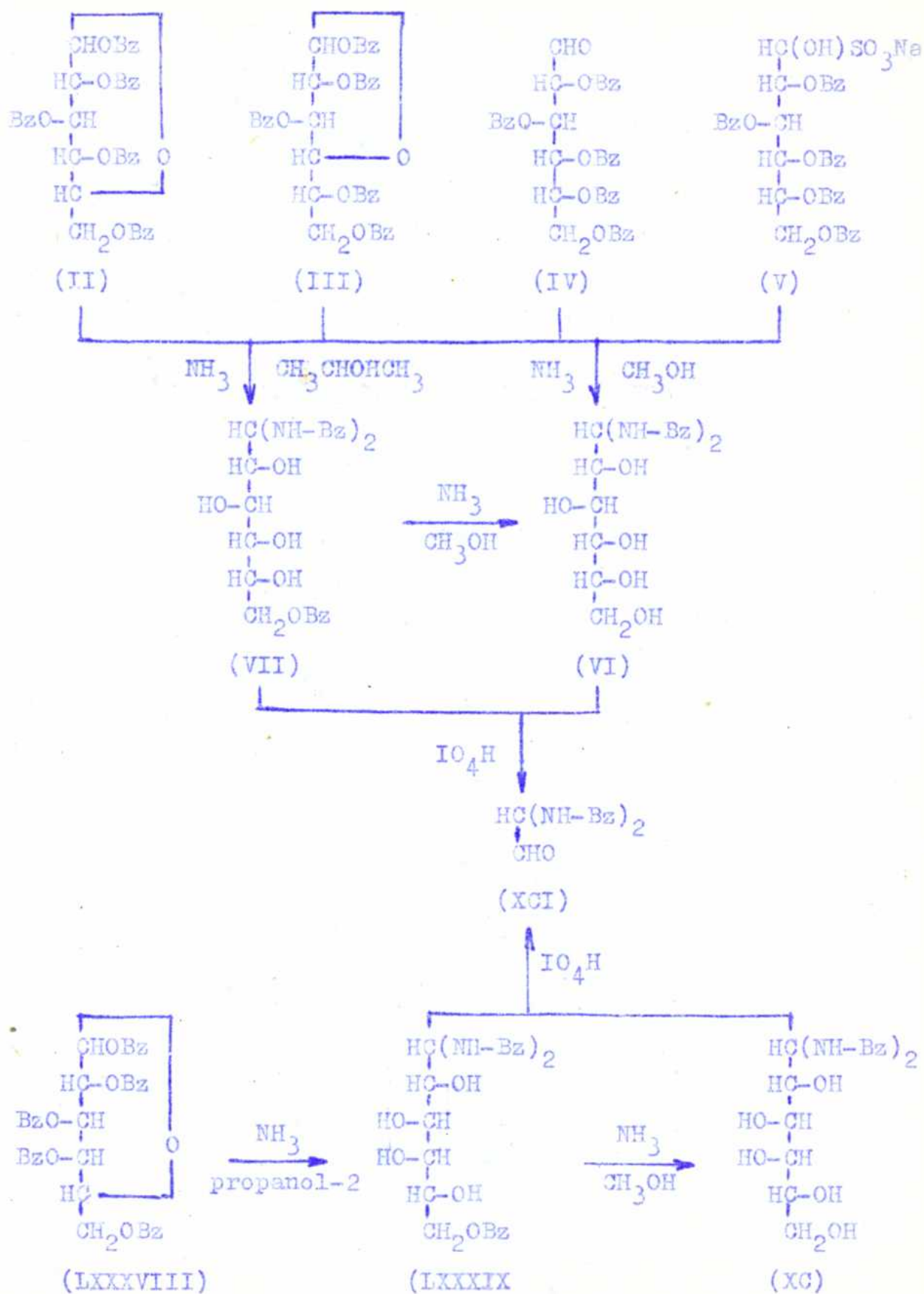
derivado 1,1-bis(benzamido) de un monosacárido con un átomo de carbono menos que el nitrilo. Son más claros los resultados obtenidos en las amonólisis de las penta-O-benzoyl-hexosas que se indican a continuación.

3) El tratamiento con metanol amoniacal (8%) de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-glucosa (II) da el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol (VI), mientras que con propanol-2 amoniacal (8%) se obtiene el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzoyl-D-glucitol (VII). Gros (1960).

4) Resultados análogos hemos obtenido con las penta-O-benzoyl-D-glucosas de estructuras furanósica y aldehídica: 1,2,3,5,6-penta-O-benzoyl-D-glucosa (III), 2,3,4,5,6-penta-O-benzoyl-D-glucosa (IV) y su derivado bisulfítico (V). Todas estas sustancias dan 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzoyl-D-glucitol (VII) al ser tratadas con propanol-2 amoniacal.

5) También en el caso de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-galactosa (LXXVIII) se obtienen productos de amonólisis distintos según que la misma se realice en propanol-2 o en metanol, resultando respectivamente el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzoyl-D-galactitol (LXXIX) y el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-galactitol (X).

6) Tanto en el caso de los derivados de la D-glucosa como en el de la D-galactosa, la amonólisis en metanol amoniacal de los 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzoyl-hexitoles ocasiona la pérdida del grupo 6-O-benzoylo, obteniéndose los



1. _____

21

(112)

_____ (1)

_____ (2)

_____ (3)

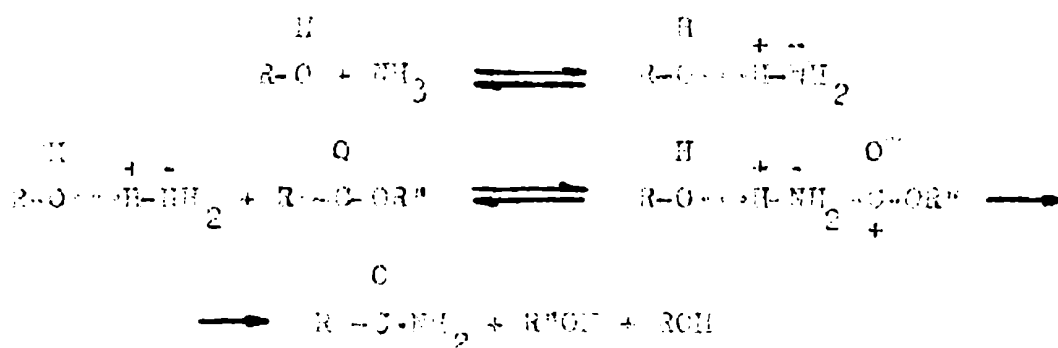
_____ (4)

21

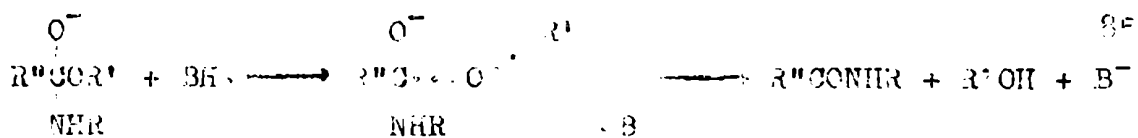
este de concentración apreciable y ceder el ion ácido a un átomo electrofílico como es el carbono del grupo carbonílico.

Corvin explicó las menores velocidades de formación de amidas por enonólisis de ésteres en soluciones alcohólicas cuando se las compara con las resultantes de soluciones de ácido agua, considerando que el complejo $\text{H}_2\text{O} \cdots \text{H}^+ \cdots \text{OHR}$ correspondiente a los alcoholes formaría con mayor dificultad que con el agua, debido al efecto inductivo del resto alquilo. En esta forma, habría menor concentración del complejo capaz de ceder iones ácido y la velocidad de reacción sería menor.

Este concepto de la formación de complejos que ceden iones ácido fue también utilizado, con otra descripción gráfica en varios estudios de enonólisis y aminólisis de ésteres realizados por Day y cols. (ver Metzger, Miller y Day, 1953), quienes formulaban la reacción en la siguiente forma:



Consideremos que el esquema de la reacción explica la influencia del solvente y la catálisis básica. Entendamos que no existe realidad diferencial entre el componente no-



La formación del intermediario (XCII) por adición de una molécula de amina al grupo carbonilo del éster, es análoga a la reacción del acetaldehído con amoníaco y a la formación de oximas y semicarbazonas a partir de aldehídos (Jencks 1959). El intermediario (XCIII) sólo difiere del (XCII) en la disposición del protón, y es termodinámicamente más probable. Es razonable que (XCII) o (XCIII) puedan ceder un protón a una base para formar el intermediario (XCIV), el que en el último paso perdería un ion alcóxido dando la amida mediante una reacción de catálisis ácida general.

Tanto la amonólisis (Betts y Hammett, 1937) como la aminólisis de ésteres (Bunnett y Davis, 1960) son reacciones catalizadas por los iones alcóxidos, y desde que la formación de estos será más dificultosa a partir de los alcoholes secundarios que de los primarios, debido a sus diferentes propiedades acido-básicas, las velocidades de reacción serán mayores cuando se empleen como solventes alcoholes primarios.

En efecto, Baltzly y col. (1950) comprobaron que las velocidades de aminólisis en metanol, etanol y propanol-2 decrecen en el sentido indicado.

También en esta forma pueden explicarse las diferencias encontradas en la amonólisis de monosacáridos benzoflados, donde la menor velocidad de reacción en propanol-2 permite obtener productos con un benzofilo en el hidroxilo primario.

7.- TRANSPOSICIONES INTRAMOLECULARES DE GRUPOS BENZOILS
DURANTE LA AMONOLISIS DE LA
1,2,3,4,6-PENTA-O-BENZOIL-D-GLUCOSA EN PROPANOL-2 AMONIACAL

La amonólisis de hexosas benzoiladas conduce, como se ha mencionado en el capítulo anterior, a productos diferentes según que se utilice metanol o propanol-2 como solvente. En el caso de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosa se obtiene respectivamente el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol (VI) y el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzoil-D-glucitol (VII).

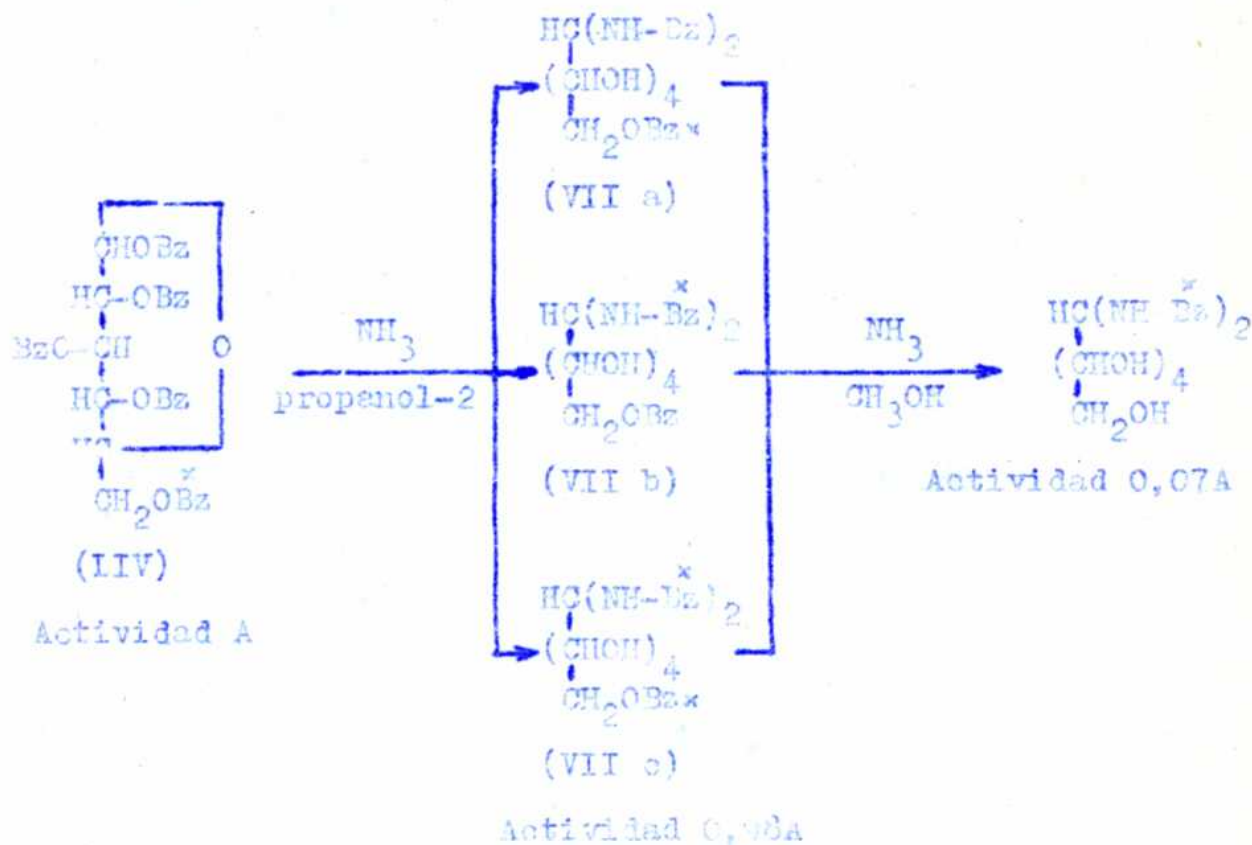
Ante este hecho nos planteamos el problema de determinar si el grupo 6-O-benzofilo que se encuentra presente en el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzoil-D-glucitol es el mismo grupo que ocupaba la posición 6 en la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosa, o si proviene total o parcialmente de transposiciones intramoleculares de otros grupos benzofilos hacia la posición 6.

Mediante el empleo de 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosas con grupos benzofilos de determinadas posiciones marcados con carbono-14, sería posible en el caso de ocurrir transposiciones hacia el hidroxilo primario, establecer el origen de los grupos que se transponen y la proporción en que lo hacen.

Se eligió para este estudio la 1,2,3,4,6-penta-O-benzo

Esta fracción de mol de grupo benzóilo (carbonilo ¹⁴) podría hallarse

- Exclusivamente en la posición 6
- Exclusivamente en la posición 1 (grupos N-benzóilos).
- Distribuida entre las posiciones 1 y 6.



El primer caso se produciría si el grupo 6 O-benzóilo de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzóil-D-glucosa no migrara hacia ninguna otra posición, conservándose en su casi totalidad (una pequeña fracción de 0,02 pasa al medio) en la posición original, formándose el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzóil-D-glucitol (VII a).

Si la fracción de mol de grupo benzilo-(carbonilo ^{14}C) se hallara localizada exclusivamente en la posición 1 formando los restos benzamidos, como en (VII b); esto indicaría que tiene lugar una transposición casi total del grupo 6-O-benzilo de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzil-D-glucosa hacia la posición 1. Si así fuera, el grupo 6-O-benzilo del producto de amonólisis en propanol-2 provendría totalmente de la transposición de uno o varios de los grupos benzilos no radiactivos hacia el hidroxilo primario.

Finalmente, si la actividad se hallara distribuida entre las posiciones 1 y 6, como en (VII c), esto indicaría que el grupo 6-O-benzilo del producto de amonólisis proviene en parte del benzilo de la misma posición de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzil-D-glucosa y en parte de la transposición de otros grupos benzilos hacia el hidroxilo primario.

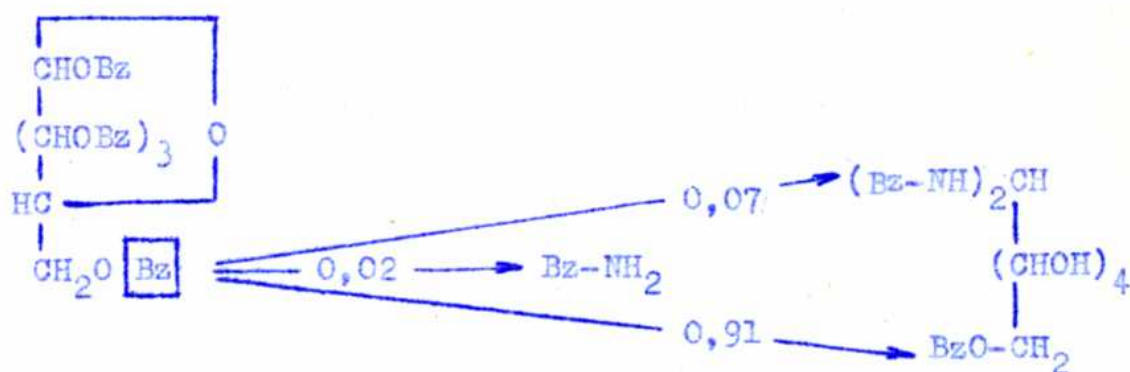
Para decidir entre estas posibilidades el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzil-D-glucitol radiactivo fue amonolizado en metanol amoniacal, obteniéndose un 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol cuya actividad indicaba que contenía 0,07 moles de benzilo-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia.

Este resultado demostró que los 0,98 moles de grupo benzilo radiactivo presentes en el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzil-D-glucitol se hallaban distribuidos entre las posiciones 1 (0,97 moles) y 6 (0,91 moles).

Por lo tanto, el destino del grupo benzilo primario de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzil-D-glucosa durante la amonólisis

sis es el siguiente .

- a) 0,91 moles permanecen en la posición original.
- b) 0,07 moles se transponen hacia la posición 1 para contribuir a la formación de los grupos benzamidos.
- c) La fracción restante de 0,02 moles, valor que cae dentro del error del método de medida, pudo haber sido eliminada pasando al medio.

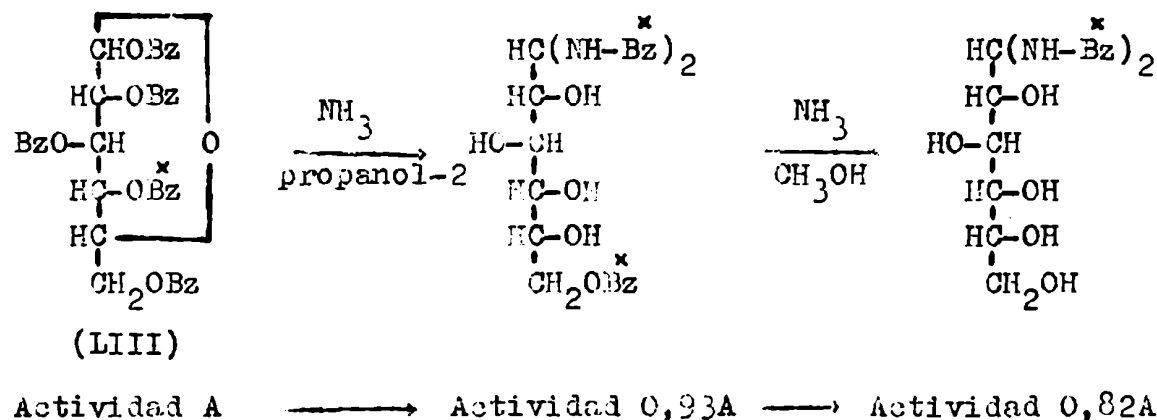


Cada mol de grupo 6-O-benzofilo del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzofil-D-glucitol se halla formado entonces por 0,91 moles del benzofilo de la misma posición en la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofil-D-glucosa y 0,09 moles provenientes de las transposiciones de grupos benzofilos de posiciones distintas de la 6.

Una vez comprobada la existencia de transposiciones de grupos benzofilos hacia el hidroxilo primario durante la amonólisis en propanol-2 amoniacal, se procuró establecer a continuación cuales eran los grupos que participaban en las mismas.

La segunda experiencia se realizó con la 1,2,3,6-tetra-O-benzoyl-4-O-benzoyl-(carbonilo ^{14}C)-D-glucosa (LIII), tratando de establecer si existe transposición del grupo 4-O-benzoylo. La amonólisis en propanol-2 de esa sustancia dio un 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzoyl-D-glucitol cuya actividad indicaba que contenía $0,93 \pm 0,02$ moles de benzoylo-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia.

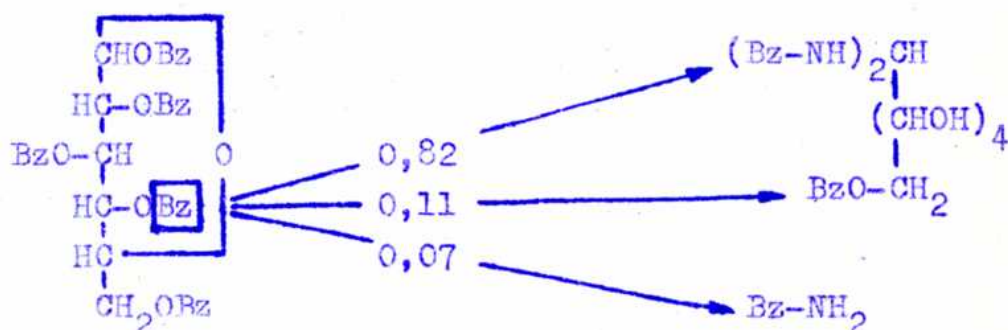
Como en el caso anterior, esta fracción de moles de grupo benzoylo podía estar distribuída entre las posiciones 1 y 6, hallarse exclusivamente en la posición 6, o exclusivamente en la 1.



La amonólisis del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzoyl-D-glucitol en metanol amoniacal dio un 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol cuya actividad correspondía a $0,82 \pm 0,02$ moles de grupo benzoylo-(carbonilo ^{14}C), demostrando que en el producto 6-O-benzoylado existe la distribución de actividad indicada en primer término. Es decir, los 0,93 mo-

les de benzofilo radiactivo se hallan en la posición 6 ($0,11 \pm 0,03$ moles) y formando parte de los grupos benzamidos ($0,82 \pm 0,02$ moles).

De acuerdo con estos resultados, durante la amonólisis en propanol-2 amoniacal de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofil-D-glucosa, se produce una transposición de $0,11$ moles de grupo 4-O-benzofilo hacia el hidroxilo primario. Del resto de dicho grupo $0,82$ moles migran hacia la posición 1 y una pequeña fracción de $0,07$ moles se elimina pasando al medio.

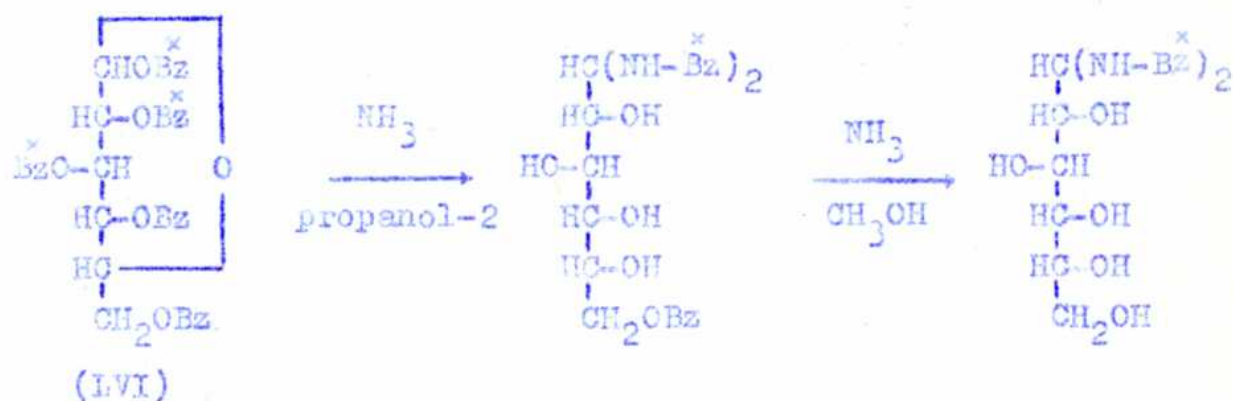


Los $0,11 \pm 0,03$ moles de grupo 4-O-benzofilo y los $0,91 \pm 0,02$ moles de grupo 6-O-benzofilo, ambos de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofil-D-glucosa, completan el mol de grupo 6-O-benzofilo del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzofil-D-glucitol, lo cual indica que durante la amonólisis de aquella en propanol-2 no se producen transposiciones de los grupos 1, 2 y 3-O-benzofilos hacia el hidroxilo del carbono 6.

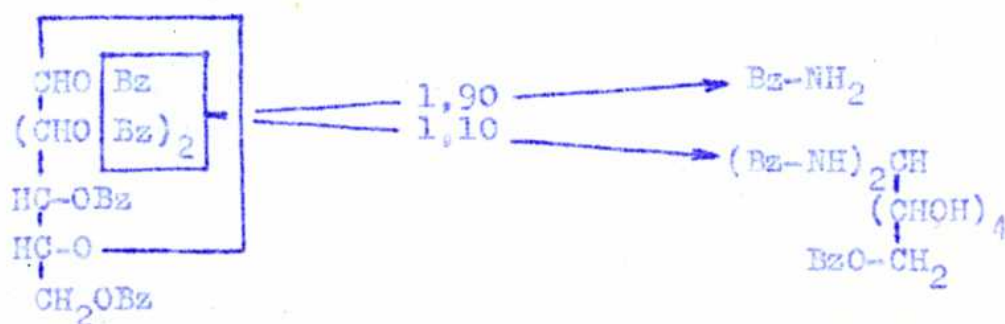
Para confirmar en forma directa esta última afirmación se realizó una tercer experiencia con la 1,2,3-tri-O-benzofil-(carbonilo ^{14}C)-4,6-di-O-benzofil-D-glucosa (LVI). Sometida a

las mismas reacciones indicadas en los casos anteriores dio un 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzoyl-D-glucitol, y éste un 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol cuyas actividades eran iguales y correspondían a $1,10 \pm 0,02$ moles de grupo benzoylo-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia.

La igualdad de las actividades de ambos productos de amonólisis, faltando el grupo 6-O-benzoylo en el segundo, demuestra que no existen transposiciones hacia la posición 6 de ninguno de los grupos 1, 2 y 3-O-benzoylos de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-glucosa durante su amonólisis en propanol-2 amoniaco.



Actividad 3A \longrightarrow Actividad 1,10A \longrightarrow Actividad 1,10A



Migración del grupo 2-O-benzofilo del 1-sulfonato de sodio-2,3,4,5,6-penta-O-benzofil-D-glucitol hacia la posición 6 por tratamiento con propanol-2 amoniacal

El hecho de ser el grupo 4-O-benzofilo de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofil-D-glucosa el que en mayor extensión contribuye a la formación del derivado 1,1-bis(benzamido) (Capítulo 3) y también el único que se transpone parcialmente hacia el hidroxilo del carbono 6 durante el tratamiento con propanol-2 amoniacal, indujo a investigar si se produce una transposición similar del grupo 2-O-benzofilo de la 2,3,4,5,6-penta-O-benzofil-D-glucosa, cuya contribución a la formación del 1,1-bis(benzamido) 1-deoxi-D-glucitol es también elevada (Capítulo 4).

Por disponerse del material necesario se utilizó para este estudio el derivado bisulfítico de la 2-O-benzofil-(carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-benzofil-D-glucosa o 1-sulfonato de sodio-2-O-benzofil-(carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-benzofil-D-glucitol (LXXIV). La amonólisis de esta sustancia en propanol-2 dió un 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzofil-D-glucitol cuya actividad indicaba la presencia de $0,87 \pm 0,02$ moles de grupo benzofilo-(carbonilo ^{14}C)

Eliminando el grupo 6-O-benzofilo por tratamiento con metanol amoniacal, se obtuvo un 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol que contenía $0,76 \pm 0,02$ moles de grupo benzofilo radioactivo.

Estos resultados demuestran que durante la primera reac



(1,3,5,7)

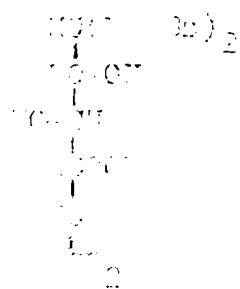
100%

100%

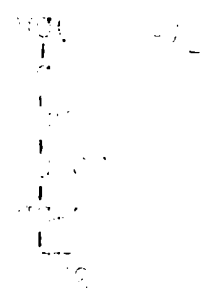
0.1

100%

100%



100%



0.03

100%

0.1

100%

100%

100%

100%

TABLA VIII

Grupos benzofilos		A						B
		Número	1	1	3	1	1	
Marcados		Posición	0-6	0-4	0-1-2-3	0-2		
Actividad en	Total		1000 ± 10	1004 ± 10	1489 ± 15	1493 ± 15		
c.p.r./mM.	Por benzofilo marcado		1000 ± 10	1004 ± 10	496 ± 5	1493 ± 15		
Actividad del 1,1-bis- (benzamido)-1-teoxi-6-C-benzo fl-D-glucitol en c.p.r./mM.			980 ± 9	934 ± 10	545 ± 6	1299 ± 13		
Benzofilos marcados en las posiciones 1 y 6			0,98 ± 0,02	0,93 ± 0,02	1,10 ± 0,02	0,87 ± 0,02		
Actividad del 1,1-bis- (benzamido)-1-teoxi-D-glucitol en c.p.r./mM.			70 ± 7	823 ± 8	548 ± 5	1135 ± 11		
Benzofilos marcados en la posición 1			0,07 ± 0,01	0,82 ± 0,02	1,10 ± 0,02	0,76 ± 0,02		
Grupos 6-0-benzofilos marcados en el 1,1-bis(benzamido)-1- teoxi-6-C-benzofl-D-glucitol			0,91 ± 0,02	0,11 ± 0,03	0	0,11 ± 0,03		

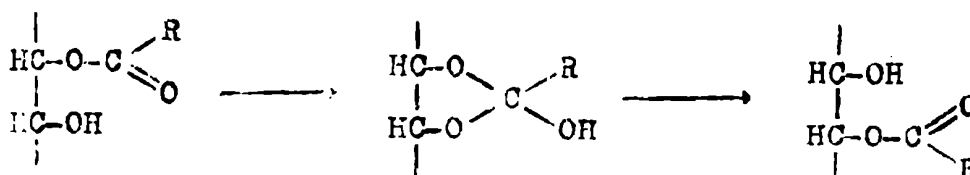
A: 1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-glucosa

B: 1-sulfonato de sodio-2,3,4,5,6-penta-O-benzofl-D-glucitol

Transposiciones de grupos acilos de monosacáridos acilados

Las transposiciones parciales del grupo 4-O-benzofilo de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofil-D-glucosa y del 2-O-benzofilo del 1-sulfonato de sodio-2,3,4,5,6-penta-O-benzofil-D-glucitol, hacia la posición 6 por acción del amoniaco en un medio de propanol-2, constituyen un caso particular de una reacción de isomerización de la que se conocen numerosos ejemplos, sobre todo en el campo de los hidratos de carbono.

Fischer (1920) fue el primero en observar estas migraciones de grupos acilos y propuso para las mismas el mecanismo esquematizado a continuación, basado en la formación de un ortoéster como intermediario

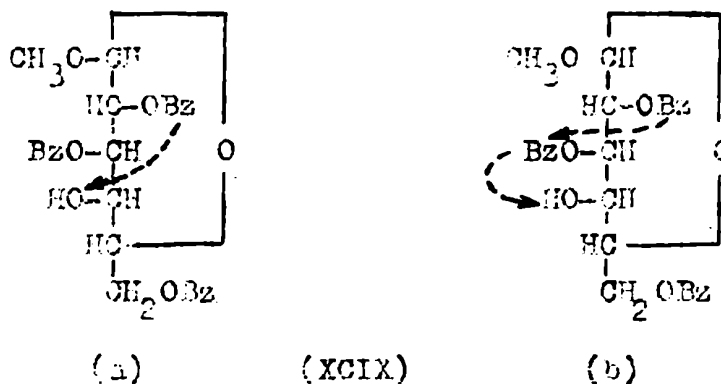


Desde entonces son muchas las transposiciones de este tipo que se han descrito (Sugihara, 1953), la mayor parte de ellas tienen lugar en medio alcalino y muy pocas en medio ácido.

Helferich y Klein (1926) encontraron que el álcali presente en el vidrio es capaz de producir la isomerización de la 1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-glucosa (XCV) a 1,2,3,6-tetra-O-acetil-D-glucosa (XCVI). Esta transposición de un grupo

acetilo y 1-O-benzofilo (Ness y Fletcher, 1956) y 1-O-mesitilo (Wood y Fletcher, 1956), de grupos 2-O-acetilos hacia las posiciones 3 (Finan y Warren, 1962), 4 (Bourne, Huggard y Tatlow, 1953) y 5 (Bacon y col., 1939). Los grupos 3-O-acilos pueden transponerse hacia las posiciones 5 (Vaughn, 1934) y 6 (Ohle, 1924 y Josephson, 1929).

Merece observarse que, excepto en la transposición pugial encontrada por nosotros, no se dispone de pruebas experimentales que demuestren que únicamente los grupos acilos que cambian de posición en la molécula estén involucrados en la reacción. Es decir, tomando como ejemplo la transposición hacia la posición 4 del grupo 2-O-benzofilo del metil-2,3,5-tri-O-benzofilo- β -D-galactopiranosido (XCIX) (Bacon y col., 1939), no existen pruebas que indiquen si la reacción sigue el curso (a), (b) u otros, aunque ester cuínicamente haya alguno más probable.



En los casos en que existe más de un hidroxilo libre,

of the negotiations. The
through the... of...
... the ...

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión no están corregidos.

Mediciones de radiactividad. Se efectuaron sobre las propias sustancias, a espesor infinito, utilizando un tubo Geiger Müller TGC2 con ventana de mica.

Las muestras se prepararon colocando entre 140 y 160 mg. de sustancia en una cápsula cilíndrica de aluminio de 2,5 cm. de diámetro y 0,5 cm. de altura. Se agregaron unas gotas de un solvente adecuado, generalmente etanol, y con la ayuda de una espátula se distribuyó la pasta lo más uniformemente posible sobre el fondo de la cápsula. Se secó hasta peso constante utilizando una lámpara de infrarrojo, procurando en todos los casos obtener una pastilla de superficie uniforme y sin grietas.

Preparadas en esta forma las muestras tenían un espesor de 28-32 mg./cm.² (espesor infinito para sustancias orgánicas) lo cual evitó tener que efectuar correcciones por autoabsorción. Las actividades observadas son proporcionales a las actividades específicas de las sustancias (Calvin et alia, 1949 y Aronoff, 1957).

Las cápsulas se colocaron sobre un soporte que se adapta

perfectamente al montaje del tubo detector, asegurando una geometría constante, y por lo tanto una eficiencia del contador también constante

En todos los casos se midió 10.000 o más cuentas, efectuándose las correcciones por tiempo muerto y de fondo, y se calcularon las desviaciones standard

Las correcciones por tiempo muerto se efectuaron aplicando la fórmula

$$N = \frac{n^2}{1 - n \cdot t}$$

donde n es la velocidad de conteo observada, en cuentas por minuto (c.p.m.), t el tiempo muerto del equipo de conteo, en minutos y N la actividad corregida en c.p.m.

El equipo utilizado tenía un tiempo muerto de 200 microsegundos.

Las correcciones por radiación de fondo se efectuaron restando de las n cuentas reunidas en el tiempo T las f cuentas registradas por el aparato de medición, en el mismo tiempo, funcionando sin muestra.

La radiación de fondo variaba entre 25 y 60 c.p.m.

Las desviaciones standard de las mediciones efectuadas y de las operaciones aritméticas en las que intervienen medidas de radiactividad, se calcularon como indica Fairley y Parks (1958).

Las muestras se contaron una sola vez y se adoptó la convención de tomar como desviación standard la raíz cuadrada

del número de cuentas reunidas en un determinado lapso.

Si n es el número de cuentas registradas, su desviación standard es \sqrt{n} , y por lo tanto el valor de la medición se expresa

$$n \pm \sqrt{n}$$

Si las n cuentas fueron reunidas en T minutos, la actividad en c.p.m. es

$$\frac{n \pm \sqrt{n}}{T} \text{ c.p.m.}$$

En esta forma, registrando un total de 10.000 cuentas, independientemente del tiempo requerido para hacerlo, se tiene una desviación standard de 100 cuentas, o sea un error del 1%.

Como la medición del fondo f , está afectada de un error de \sqrt{f} , la diferencia correspondiente a la corrección es

$$(n \pm \sqrt{n}) - (f \pm \sqrt{f})$$

y teniendo en cuenta la fórmula para restar cantidades afectadas de error, resulta

$$n - f \pm \sqrt{n + f}$$

Para expresar la medición en c.p.m. basta dividir por T

$$\frac{n - f \pm \sqrt{n + f}}{T} \text{ c.p.m.}$$

Multiplicando la velocidad de conteo corregida por el valor correspondiente al milimol de la sustancia, se tiene la

actividad específica, a menos de un factor de proporcionalidad, en cuentas por minuto por milimol (c.p.m./mM.).

Las desviaciones standard de las operaciones aritméticas en las que intervienen cantidades afectadas de errores, se calcularon aplicando las siguientes expresiones, en las que a y b son respectivamente las desviaciones standard de x e y

Valor	Desviación standard	Valor	Desviación standard
x + y	$(a^2 + b^2)^{1/2}$	x - y	$(a^2 + b^2)^{1/2}$
x . y	$x \cdot y \cdot \left \frac{a^2}{x^2} + \frac{b^2}{y^2} \right ^{1/2}$	x / y	$x/y \cdot \left \frac{a^2}{x^2} + \frac{b^2}{y^2} \right ^{1/2}$

Cloruro de Benzofilo-(Carbonilo ¹⁴C). Se preparó de acuerdo con el método de Schmid y Banholzer (1954).

Una mezcla de 38,0 g. de ácido benzoico-(carboxilo ¹⁴C) y 317 ml. de cloruro de tionilo se calentó a reflujo durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó destilando a presión reducida (baño a 30-40°) y se completó la eliminación añadiendo 38 ml. de benceno y evaporando nuevamente. Esta última operación se repitió tres veces. Se obtuvieron rendimientos entre 92 y 95%.

La actividad del producto se determinó hidrolizando una

pequeña cantidad y midiendo la actividad del ácido benzoico resultante.

Estabilidad de las D-Glucosas parcialmente benzoiladas.

Antes de efectuarse la última benzoilación, la estabilidad de las D-glucosas parcialmente benzoiladas (3,5,6-tri-O-benzoil-D-glucosa y 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucosa) y del 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-3,4,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucitol, se comprobó disolviendo entre 100 y 150 mg. de sustancia en 1 ml. de piridina. La solución se mantuvo a 100° durante media hora y a temperatura ambiente hasta completar 24 horas. A continuación se evaporó la piridina en desecador y se re cristalizó el residuo una sola vez. Las constantes de los pro ductos iniciales y de recuperación se indican a continuación:

Sustancia	Productos iniciales		Productos de recuperación	
	p.f.	(α) _D	p.f.	(α) _D
3,5,6-tri-O-benzoil-D-glucosa	60-73°	-92,3°	60-73°	-92,9°
2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucosa	63-68°	+5,0°	63-67°	+4,9°
1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-3,4,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucitol	164-167°	+23,4°	163-167°	+23°

DETERMINACION DE LA CONTRIBUCION DEL GRUPO 2-O-BENZOILO
DE LA 1,2,3,5,6-PENTA-O-BENZOIL-D-GLUCOSA
A LA FORMACION DEL 1,1-BIS(BENZAMIDO)-1-DEOXI-D-GLUCITOL

A) MEDIANTE EL ESTUDIO DE LA
 1,2-DI-O-BENZOIL-(CARBONILO ^{14}C)-3,5,6-TRI-O-BENZOIL-
 D-GLUCOSA

1,2;5,6-di-O-Isopropiliden-D-Glucosa. Se siguió la técnica de Bell (1935), utilizando éter de petróleo (40-60°) en lugar de benceno para disolver el aceite insoluble que queda después de evaporar la solución acética y tratamiento con agua. Se obtuvo 57% de rendimiento en un producto de p.f. 106-108° y $(\alpha)_D^{19} -18^\circ$ en agua (c:0,80).

Bates (1942) da para la sustancia pura, p.f. 110-111° y $(\alpha)_D^{20} -18,5^\circ$ en agua (c:5).

1,2-O-Isopropiliden-D-Glucofuranosa. A una solución de 30,0 g de 1,2;5,6-di-O-isopropiliden-D-glucosa en 480 ml. de agua se agregaron 0,65 ml. de ácido clorhídrico concentrado y se calentó en baño maría a 50° durante 2,5 horas. Se neutralizó la acidez agitando la solución con resina IFA-CC en forma de bicarbonato, hasta pH 6. Se filtró, se evaporó el agua a presión reducida y el residuo sólido se recristalizó dos veces de acetato de etilo, obteniéndose 14,3 (rendimiento

56,3%) de sustancia de p.f. 155-157° y $(\alpha)_D^{20} -11,3^\circ$ en agua (c:0,84).

Liofilizando la solución acuosa después del tratamiento con resina y recristalizando una vez de acetato de etilo, se obtuvo un rendimiento de 69% en un producto de p.f. 156-158° y $(\alpha)_D^{20} -11,5^\circ$ en agua (c:0,91).

Fischer y Noth (1918) dan p.f. 161-162,5° y $(\alpha)_D -11,82^\circ$ para el producto puro obtenido después de cuatro o cinco recristalizaciones de acetato de etilo.

1,2-O-Isopropiliden-3,5,6-tri-O-Benzoil-D-Glucosa Se preparó de acuerdo con el método de Brigl y Grüner (1932) a tal como ha sido descripto por Ondetti (1957).

A una solución de 25,4 ml. de quinolina y 23,4 ml. de cloruro de benzoilo, se agregaron 12,7 g. de 1,2-O-isopropiliden-D-glucofuranosa. Se calentó a 65° durante 7 horas, agitando de tanto en tanto la masa que, paulatinamente, tomó consistencia pastosa. Una vez fría se trató con una mezcla de éter etílico y agua hasta disolverla totalmente. La fase acuosa se extrajo dos veces con éter y el conjunto de extractos etéreos se lavó con solución de ácido clorhídrico 1N, luego con solución saturada de bicarbonato de sodio y finalmente con agua. La solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta que por enfriamiento aparecieron cristales. Se filtró y lavó el producto con éter etílico, obteniéndose 17,0 g. (rendimiento 58,2%) de p.f. 116-118°, utilizable para la

preparación siguiente.

3,5,6-tri-O-Benzoil-D-Glucosa. Se preparó de acuerdo con la técnica de Fischer y Noth (1918).

A una solución de 16,0 g. de 1,2-O-isopropiliden-3,5,6-tri-O-benzoil-D-glucosa en 192 ml. de ácido acético glacial, enfriada a 0°, se agregaron gota a gota y agitando 96 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Se dejó durante media hora a temperatura ambiente, se filtró la solución para separar una pequeña cantidad de sólido y se volcó sobre abundante agua con hielo. Se renovó varias veces el agua, removiendo la masa para lavarla y finalmente se agregaron 400 ml. de éter etílico que disolvieron totalmente al producto. La solución etérea se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el éter, completándose en desecador.

El aceite residual se disolvió calentándolo con 60 ml. de tetracloruro de carbono y al enfriar y sembrar cristalizó, dejándose a 5° durante 24 horas. Se filtraron y lavaron los cristales con tetracloruro de carbono frío, obteniéndose 15,8 g. (rendimiento 81,4% -calculado para $C_{27}H_{24}O_9Cl_4$) de sustancia que sinteriza a 60°, escurre a 73° y forma espuma a 76°. Una nueva recristalización de tetracloruro de carbono rindió 12,8 g. con p.f. igual al anterior y $(\alpha)_D^{15} -76^\circ$ (5 min.), -82° (38 min.), $-86,4^\circ$ (50 min.) y $-92,3^\circ$ (17 hs.) en etanol (c:0,34).

Fischer y Noth (1918) dan para esta sustancia p.f. no definido: sinteriza a 60° , espuma a 80° , y $(\alpha)_D$ en etanol -75° (3 min.), -76° (5 min.), -77° (8 min.), -85° (38 min.) -87° (50 min.) y $-91,7^{\circ}$ (20 hs.).

1,2-di-O-Benzoil-(Carbonilo ^{14}C)-3,5,6-tri-O-benzoil-D-Glucosa. Como agente benzoilante se empleó una solución de 36,6 ml. de cloroformo, 2,8 ml. de piridina y 4,2 ml. de cloruro de benzilo-(carbonilo ^{14}C) de una actividad de 1497 ± 14 c.p.m./mM. Sobre esta solución, enfriada a 0° , se agregaron en pequeñas porciones y agitando 10,0 g. de 3,5,6-tri-O-benzoil-D-glucosa, dejándose durante 2 horas a esa temperatura y luego a temperatura ambiente hasta completar 24 horas. Se diluyó la solución con 10 veces su volumen de cloroformo, se lavó con ácido sulfúrico 3N, luego con solución saturada de bicarbonato de sodio y finalmente con agua. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el cloroformo a presión reducida. La eliminación del solvente se completó agregando unos mililitros de etanol y volviendo a evaporar, quedando un aceite que se disolvió en 40 ml. de etanol y cristalizó por enfriamiento. Se dejó a 5° durante 24 horas y se filtró, resultando 5,77 g. (rendimiento 53,4%) de sustancia de p.f. $109-112^{\circ}$. Recristalizando nuevamente de etanol se obtuvieron 4,66 g. con p.f. $112-115^{\circ}$, $(\alpha)_D^{20} +78^{\circ}$ en cloroformo (c:0,87) y con una actividad de 3039 ± 27 c.p.m./mM. Este último valor no se modificó por posterior recristalización de etanol

Moles de benzoflo-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia =
 = $3039 \pm 27 / 1497 \pm 14 = 2,03 \pm 0,03$ moles.

1,1-bis(Benzamido-(Carbonilo ^{14}C))-1-Deoxi-D-Glucitol.

La amonólisis de la 1,2-di-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-3,5,6-tri-O-benzofl-D-glucosa dio un producto con una actividad de 152 ± 2 c.p.m./mM.

Moles de benzoflo-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia =
 = $152 \pm 2 / (3039 \pm 27 / 2) = 0,10 \pm 0,01$ moles.

B) MEDIANTE EL EMPLEO DE LA

1,2-DI-O-BENZOIL-3,5,6-TRI-O-BENZOIL-(CARBONIL ^{14}C)-D-
 -GLUCOSA

1,2-O-Isopropiliden-3,5,6-tri-O-Benzofl-(Carbonilo ^{14}C)-

D-Glucosa. Se preparó de acuerdo con la técnica dada anteriormente para la sustancia no radiactiva, utilizando cloruro de benzoflo-(carbonilo ^{14}C) con una actividad de 1497 ± 14 c.p.m./mM.

A partir de 10,0 g. de 1,2-O-isopropiliden-D-glucofurano sa se obtuvieron 11,45 g. de producto benzoilado de p.f. 116-118° y con una actividad de 4461 ± 34 c.p.m./mM. Estos valores no se modificaron por posterior recristalización de etanol absoluto.

Moles de benzoflo-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia =

$$= 4461 \pm 54 / 1497 \pm 14 = 2,98 \pm 0,04 \text{ moles.}$$

3,5,6-tri-O-Benzoil-(Carbonilo ^{14}C)-D-Glucosa. Se preparó de acuerdo con la técnica dada anteriormente para la sustancia no radiactiva.

A partir de 9,6 g de 1,2-O-isopropiliden-3,5,6-tri-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucosa se obtuvieron 3,9 g. (rendimiento 78,9% -calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_9$ ^{14}C) de sustancia de p.f.: sinteriza a 60° , escurre a 75° y forma espuma a 78° . $(\alpha)_D^{20} -79,2^\circ$ (8 min.), $-88,8^\circ$ (50 min.) y $-92,8^\circ$ (20 hs.) en etanol (c:0,72).

La medición de la actividad de esta sustancia no se efectuó debido a que durante la preparación de la muestra podía variar la cantidad de solvente de cristalización.

1,2-di-O-Benzoil-3,5,6-tri-O-Benzoil-(Carbonilo ^{14}C)-D-Glucosa. Se preparó por benzoilación la 3,5,6-tri-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucosa con cloruro de benzoilo no radiactivo, siguiendo la técnica dada anteriormente para la 1,2-di-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-3,5,6-tri-O-benzoil-D-glucosa.

A partir de 8,8 g. de 3,5,6-tri-O-benzoil-D-glucosa marcada se obtuvieron 3,75 g. (rendimiento 39,3%) de sustancia de p.f. 112-115° $(\alpha)_D^{21} +77,9^\circ$ en cloroformo (c:0,9) y con una actividad de 4476 ± 39 c.p.m./mM.

Schlöblich y Müntenberg (1928) dan para la 1,2,3,5,6-pen

ta-O-benzoil-D-glucosa, p.f. 118° y $(\alpha)_D +79^{\circ}$.

$$\begin{aligned} \text{Moles de benzoil-(carbonilo } ^{14}\text{C)} \text{ por mol de sustancia} &= \\ &= 4476 \pm 39 / 1497 \pm 14 = 2,99 \pm 0,04 \text{ moles.} \end{aligned}$$

1,1-bis(Benzamido-(Carbonilo ^{14}C))-1-Deoxi-D-Glucitol.

La amonólisis de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa marcada dio un producto con una actividad de 2790 ± 24 c.p.m./mM.

$$\begin{aligned} \text{Moles de benzoil-(carbonilo } ^{14}\text{C)} \text{ por mol de sustancia} &= \\ &= 2790 \pm 24 / (4476 \pm 39 / 3) = 1,87 \pm 0,02 \text{ moles.} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Contribución del grupo 2-O-benzoil} &= 2 - (1,87 \pm 0,02) \\ &= 0,13 \pm 0,02 \text{ moles.} \end{aligned}$$

C) MEDIANTE EL EMPLEO DE LA

2-O-BENZOIL-(CARBONILO ^{14}C)-1,3,5,6-TETRA-O-BENZOIL-D-
GLUCOSA

2-O-Benzoil-(Carbonilo ^{14}C)-3,5,6-tri-O-Benzoil-D-Glucosa. Se disolvieron 15,0 g. de 1,2-di-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-3,5,6-tri-O-benzoil-D-glucosa de 3039 ± 27 c.p.m./mM. en 120 ml. de ácido acético a ebullición. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregaron 100 g. de ácido bromhídrico en ácido acético al 32% y luego de transcurrida una hora se volcó la solución sobre 2 l. de agua con hielo. Se dejó sedimentar

el precipitado formado, se filtró y lavó con agua hasta que el líquido de lavado dio pH 5.

Una vez bien escurrida la sustancia se disolvió en 200 ml. de acetona, se agregaron 20 g. de carbonato de plata recientemente preparados y se agitó la mezcla durante 12 horas al abrigo de la luz. Se filtró y el filtrado se llevó a sequedad, tomándose el residuo con éter etílico. Una pequeña cantidad de producto insoluble se separó por filtración, y evaporando el éter se obtuvieron 11,52 g. (rendimiento 90,2%) de un polvo amorfo de p.f. 62-69°, $(\alpha)_D^{25} +5,2^\circ$ (5 min.) y $+5,0^\circ$ (18 hs.) en cloroformo (c:1,0). Actividad 1484 \pm 15 cp.m./mm.

Schlubach y col.(1928) dan para la 2,3,5,6-tetra-O-benzoyl-D-glucosa $(\alpha)_D^{20} +5,15^\circ \rightarrow +4,96^\circ$ en cloroformo (c:1,08).

Moles de benzoylo-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia =
= 1484 \pm 15 / (3039 \pm 27 / 2) = 0,98 \pm 0,02 moles.

2-O-Benzoyl-(Carbonilo ^{14}C)-1,3,5,6-tetra-O-Benzoyl-D-Glucosa. Se disolvieron 5,0 g. de 2-O-benzoyl-(carbonilo ^{14}C)-3,5,6-tri-O-benzoyl-D-glucosa en 20 ml. de piridina anhidra y se benzoilaron agregando 3 ml. de cloruro de benzoylo. A las 24 horas se volcó la mezcla sobre agua, se calentó casi hasta ebullición, se decantó y renovó el agua, repitiéndose este lavado del producto una vez más. Al enfriar la sustancia se tornó friable, se filtró y recristalizó dos veces de etanol, obteniéndose 3,62 g. (rendimiento 61,6%) de p.f.

112-114°, $(\alpha)_D^{23} +77,5^\circ$ en cloroformo (c:1,0) y con una actividad de 1509 ± 15 c.p.m./mM., valor que no se modificó por posterior recristalización de etanol.

$$\begin{aligned} \text{Moles de benzoilo-(carbonilo } ^{14}\text{C)} \text{ por mol de sustancia} &= \\ &= 1509 \pm 15 / (3039 \pm 27 / 2) = 1,00 \pm 0,02 \text{ moles.} \end{aligned}$$

1,1-bis(Benzamido-(Carbonilo ^{14}C))-1-Deoxi-D-Glucitol.

La amonólisis de la 2-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-1,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucosa, en metanol amoniacal, dio un producto con una actividad de 180 ± 2 c.p.m./mM.

$$\begin{aligned} \text{Moles de benzoilo-(carbonilo } ^{14}\text{C)} \text{ por mol de sustancia} &= \\ &= 180 \pm 2 / 1509 \pm 15 = 0,12 \pm 0,01 \text{ moles.} \end{aligned}$$

DETERMINACION DE LA CONTRIBUCION DEL GRUPO 1-O-BENZOILO

DE LA 1,2,3,5,6-PENTA-O-BENZOIL-D-GLUCOSA

A LA FORMACION DEL 1,1-BIS(BENZAMIDO)-1-DEOXI-D-GLUCITOL

2,3,5,6-tetra-O-Benzoil-D-Glucosa. Se preparó de acuerdo con el método de Schlubach y Col. (1928) tal como ha sido descrito para la 2-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-3,5,6-tri-O-benzoil-D-glucosa, utilizando 1,2,3,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa no radiactiva.

1-O-Benzoil-(Carbonilo ^{14}C)-2,3,5,6-tetra-O-Benzoil-D-

Glucosa. Se preparó por benzoilación de la 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucosa con cloruro de benzoilo-(carbonilo ^{14}C) de 1497 ± 14 c.p.m./mM., siguiendo la técnica dada para la 2-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-1,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucosa.

A partir de 5,0 g. de 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucosa se obtuvieron 3,23 g. (rendimiento 55%) de sustancia de p.f. $112-115^{\circ}$, $(\alpha)_D^{22} +78^{\circ}$ en cloroformo (c:0,82) y con una actividad de 1481 ± 15 c.p.m./mM., que no varió luego de una nueva recristalización de etanol.

Moles de benzoilo-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia =
 $= 1481 \pm 15 / 1497 \pm 14 = 0,99 \pm 0,02$ moles.

1,1-bis(Benzamido-(Carbonilo ^{14}C))-1-Deoxi-D-Glucitol.

La amonólisis en metanol amoniacal de la 1-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucosa, dio un producto cuya actividad no se distinguía de la del fondo.

DETERMINACION DE LA CONTRIBUCION DEL GRUPO 2-O-BENZOILO

DE LA 2,3,5,6-TETRA-O-BENZOIL-D-GLUCOSA

A LA FORMACION DEL 1,1-BIS(BENZAMIDO)-1-DEOXI-D-GLUCITOL

1,1-bis(Benzamido-(Carbonilo ^{14}C))-1-Deoxi-D-Glucitol:

La amonólisis en metanol amoniacal de la 2-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-3,5,6-tri-O-benzoil-D-glucosa de 1484 ± 15 c.p.m./mM.

preparada como se indica anteriormente, dio un producto con una actividad de 164 ± 2 c.p.m./mm.

$$\begin{aligned} \text{Moles de benzofilo-(carbonilo } ^{14}\text{C)} \text{ por mol de sustancia} &= \\ &= 164 \pm 2 / 1484 \pm 15 = 0,11 \pm 0,01 \text{ moles.} \end{aligned}$$

DETERMINACION DE LA CONTRIBUCION DEL GRUPO 2-O-BENZOILO
DE LA 2,3,4,5,6-PENTA-O-BENZOIL-D-GLUCOSA
A LA FORMACION DEL 1,1-BIS(BENZAMIDO)-1-DEOXI-D-GLUCITOL

A) MEDIANTE EL EMPLEO DE LA
 2-O-BENZOIL-(CARBONILO ¹⁴C)-3,4,5,6-TETRA-O-BENZOIL-D-
 GLUCOSA

1,1-bis(Etiltio)-1-Deoxi-3,4,5,6-tetra-O-Benzofl-D-Glucitol. Se preparó de acuerdo con el método de Brigl y Mühl-
 schlegel (1930).

Se suspendieron 20,0 g. de 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-D-glucitol en 320 ml. de solución de hidróxido de sodio al 10%. Para esto se agregó a la sustancia la cantidad de solución necesaria para formar una papilla, añadiéndose luego el resto lentamente y agitando. Se benzoiló con 65,5 ml. de cloruro de benzoilo agregados en pequeñas porciones, resultando una goma que se lavó removiéndola en agua. Se añadieron al producto aun húmedo 200 ml. de etanol, en el que cristalizó. Se filtró y recristalizó de etanol, obteniéndose 15,5 g. (rendimiento 31,6%) de sustancia de p.f. 164-167° y $(\alpha)_D^{20} +23^\circ$ en cloroformo (c:1,7).

Brigl y Mühlischlegel dan p.f. 166° y $(\alpha)_D^{19} +22,9$ en cloroformo.

1,1-bis(etiltio) 1-Deoxi 2-O-Benzoil (Carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-Benzoil-D-Glucitol. A una solución de 11,74 g. de 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-3,4,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucitol en 50 ml. de piridina, enfriada a 0° , se agregaron gota a gota y agitando 6,5 ml. de cloruro de benzoil-(carbonilo ^{14}C) con una actividad de 1475 ± 13 c.p.m./mm. Se dejó durante 24 horas a temperatura ambiente y se volcó sobre agua con hielo, formándose una goma amarilla. Se calentó casi a ebullición, se decantó y renovó el agua, repitiéndose esta operación varias veces, resultando un producto friable que se filtró y secó, recristalizándose de etanol. Se obtuvieron 11,54 g. (rendimiento 85,6%) de sustancia de p.f. $93-97^{\circ}$. Dos nuevas recristalizaciones de etanol rindieron 9,45 g. con p.f. $95-97,5^{\circ}$ (α) $_{\text{D}}^{20} +49^{\circ}$ en cloroformo (c:1,7) y con una actividad de 1493 ± 15 c.p.m./mm. Estos valores no se modificaron por posterior recristalización de etanol.

Brigl y Mühlischlegel (1930) dan para el 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-glucitol, p.f. $97-98^{\circ}$ y (α) $_{\text{D}}^{19} +49,6^{\circ}$ en cloroformo.

Moles de benzoil-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia =
 $= 1493 \pm 15 / 1475 \pm 13 = 1,01 \pm 0,02$ moles.

2-O-Benzoil-(Carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-Benzoil-D-Glucosa. Se siguió la técnica descripta por Weygand y col. (1958) para la desmercaptalización del 1,1-bis(etiltio)-

1-deoxi-2,3,4,5,6-penta-O-benzofl-D-glucitol.

Se suspendieron 5,0 g. de 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-2-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-benzofl-D-glucitol en una solución de 160 ml. de ácido acético glacial, 22 ml. de agua y 7,8 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Se calentó a 50° , agitando constantemente hasta que toda la sustancia se hubo disuelto, se suspendió entonces el calentamiento y sin dejar de agitar se agregaron gota a gota 2 ml. de bromo disueltos en 65 ml. de ácido acético. La solución se decoloró añadiendo 32 g. de acetato de sodio, se continuó agitando y cuando se alcanzó la temperatura ambiente se volcó sobre abundante agua con hielo, agitándose durante 2 horas. Se filtró el precipitado blanco y se lavó hasta casi neutralidad del líquido de lavado. El producto seco, amorfo, (tal como lo describen Brigl y Mühlischlogel (1930) y Weygand y col., 1958) pesó 4,30 g. (rendimiento 99%) y tenía una actividad de 1446 ± 14 c.p.m./mm.

$$\begin{aligned} \text{Moles de benzofl-(carbonilo } ^{14}\text{C) por mol de sustancia} &= \\ &= 1446 \pm 14 / 1475 \pm 13 = 0,98 \pm 0,02 \text{ moles.} \end{aligned}$$

1,1-bis(Benzanido-(Carbonilo ^{14}C))-1-Deoxi-D-Glucitol.

La amonólisis en metanol amoniacal de la 2-O-benzofl-(carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-benzofl-D-glucosa dio un producto con una actividad de 1165 ± 11 c.p.m./mm.

Moles de benzofilo-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia
(referidos al 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-2-O-benzofil-(car-
bonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-benzofil-D-glucitol) =
= $1165 \pm 11 / 1493 \pm 15 = 0,78 \pm 0,02$ moles.

B) MEDIANTE EL EMPLEO DE LA

2-O-BENZOFIL-3,4,5,6-TETRA-O-BENZOFIL-(CARBONIL ^{14}C)-D-
GLUCOSA

1,1-bis(Etiltio)-1-Deoxi-3,4,5,6-tetra-O-Benzofil-(Carbo-
nilo ^{14}C)-D-Glucitol. Se preparó por benzofilación del
1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-D-glucitol con cloruro de benzofilo-
(carbonilo ^{14}C) de 581 ± 2 c.p.m./mM., siguiendo la técnica
descrita anteriormente para la sustancia no radiactiva.

Se obtuvo 27,5% de rendimiento en una sustancia de p.f.
164-167°, $(\alpha)_D^{18} +23^\circ$ en cloroforno (c:1,4) y con una activi-
dad de 2319 ± 24 c.p.m./mM., valores que no variaron por pos-
terior recristalización de etanol.

Moles de benzofilo-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia =
= $2319 \pm 24 / 581 \pm 2 = 3,99 \pm 0,04$ moles.

1,1-bis(Etiltio)-1-Deoxi-2-O-Benzofil-3,4,5,6-tetra-O-Ben-
zofil-(Carbonilo ^{14}C)-D-Glucitol. Se preparó de acuerdo
con el método dado anteriormente para el 1,1-bis(etiltio)-1-
deoxi-2-O-benzofil-(carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-benzofil-D-

glucitol, empleando cloruro de benzofilo no radiactivo. Se obtuvo una sustancia de p.f. 95-97°, $(\alpha)_D^{20} +49^\circ$ en cloroformo ($n_D = 0,9$) y con una actividad de 2328 ± 27 c.p.m./mM. Estos valores no se modificaron por posterior recristalización de etanol.

$$\begin{aligned} \text{Moles de benzofilo-(carbonilo } ^{14}\text{C)} \text{ por mol de sustancia} &= \\ &= 2328 \pm 27 / 581 \pm 2 = 4,00 \pm 0,04 \text{ moles.} \end{aligned}$$

2-O-Benzofil-3,4,5,6-tetra-O-Benzofil-(Carbonilo ^{14}C)-D-Glucosa. Se preparó como se describe para la 2-O-benzofil-(carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-benzofil-D-glucosa, obteniéndose con 98% de rendimiento un producto con una actividad de 2308 ± 24 c.p.m./mM.

$$\begin{aligned} \text{Moles de benzofilo-(carbonilo } ^{14}\text{C)} \text{ por mol de sustancia} &= \\ &= 2308 \pm 24 / 581 \pm 2 = 3,97 \pm 0,04 \text{ moles.} \end{aligned}$$

1,1-bis(Benzamido-(Carbonilo ^{14}C))-1-Deoxi-D-Glucitol. La amonólisis en metanol amoniacal de la 2-O-benzofil-3,4,5,6-tetra-O-benzofil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucosa dio un producto con una actividad de 669 ± 7 c.p.m./mM.

$$\begin{aligned} \text{Moles de benzofilo-(carbonilo } ^{14}\text{C)} \text{ por mol de sustancia} &= \\ \text{(referidos al 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-2-O-benzofil-3,4,} & \\ \text{5,6-tetra-O-benzofil-(carbonilo } ^{14}\text{C)-D-glucitol} &= \end{aligned}$$

$$= 669 \pm 7 / (2328 \pm 27 / 4) = 1,15 \pm 0,02 \text{ moles.}$$

Contribución del grupo 2-O-benzofilo =

$$= 2 - (1,15 \pm 0,02) = 0,85 \pm 0,02 \text{ moles.}$$

DETERMINACION DE LA CONTRIBUCION DEL GRUPO 2-O-BENZOILO
DEL 1-SULFONATO DE SODIO-2,3,4,5,6-PENTA-O-BENZOIL-D-
GLUCITOL

A LA FORMACION DEL 1,1-BIS(BENZAMIDO)-1-DEOXI-D-GLUCITOL

A) MEDIANTE EL EMPLEO DEL

1-SULFONATO DE SODIO-2-O-BENZOIL-(CARBONILO ^{14}C)-3,4,5,6-
 TETRA-O-BENZOIL-D-GLUCITOL

1-Sulfonato de Sodio-2-O-Benzofil-(Carbonilo ^{14}C)-3,4,5,
6-tetra-O-Benzofil-D-Glucitol. Se desmercaptalizaron 18,0
 g. de 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-2-O-benzofil-(carbonilo ^{14}C)-3,
 4,5,6-tetra-O-benzofil-D-glucitol de acuerdo con la técnica
 descripta anteriormente. La 2-O-benzofil-(carbonilo ^{14}C)-3,4,
 5,6-tetra-O-benzofil-D-glucosa obtenida, aun húmeda, se disol-
 vió en 500 ml. de éter etílico libre de alcohol y la solución
 se filtró a través de un lecho de celite para separar una pe-
 queña cantidad de producto insoluble. Se agregó al filtrado
 un volumen igual de solución saturada de bisulfito de sodio,
 se agitó durante 20 horas y se filtró el producto cristalino
 formado. Se obtuvieron 16,15 g. (rendim. 90%) de sustancia de

p.f. 108-112° (ablandamiento a 95°) y con una actividad de 1442 ± 14 c.p.m./mM.

Brigl y Mühlischlegel (1930) dan para el 1-sulfonato de sodio-2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-glucitol, p.f. 108-114° (ablandamiento a 103°).

$$\begin{aligned} & \text{Moles de benzoil-(carbonilo } ^{14}\text{C)} \text{ por mol de sustancia} = \\ & = 1442 \pm 14 / 1475 \pm 13 = 0,98 \pm 0,02 \text{ moles.} \end{aligned}$$

1,1-bis(Benzaido-(Carbonilo ^{14}C))-1-Deoxi-D-Glucitol.

La amonólisis en metanol amoniacal del 1-sulfonato de sodio-2-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucitol dio un producto con una actividad de 1196 ± 11 c.p.m./mM.

$$\begin{aligned} & \text{Moles de benzoil-(carbonilo } ^{14}\text{C)} \text{ por mol de sustancia} \\ & \text{(referidos al 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-2-O-benzoil-(car} \\ & \text{bonilo } ^{14}\text{C)-3,4,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucitol)} = \\ & = 1196 \pm 11 / 1493 \pm 15 = 0,80 \pm 0,02 \text{ moles.} \end{aligned}$$

B) MEDIANTE EL EMPLEO DEL

1-SULFONATO DE SODIO-2-O-BENZOIL-3,4,5,6-TETRA-O-BENZOIL-
(CARBONILLO ^{14}C)-D-GLUCITOL

1-Sulfonato de Sodio-2-O-Benzoil-3,4,5,6-tetra-O-Benzoil-(carbonilo ^{14}C)-D-Glucitol. Se preparó como se describe para el 1-sulfonato de sodio-2-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-

3,4,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucitol. A partir del 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-2-O-benzoil-3,4,5,6-tetra-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucitol de 2328 ± 27 c.p.m./mM. se obtuvo una sustancia de p.f. $108-113^{\circ}$ (ablandamiento a 98°) y con una actividad de 2306 ± 22 c.p.m./mM.

$$\begin{aligned} & \text{Moles de benzoil-(carbonilo } ^{14}\text{C) por mol de sustancia} = \\ & = 2306 \pm 22 / (2328 \pm 27 / 4) = 3,96 \pm 0,06 \text{ moles.} \end{aligned}$$

1,1-bis(Benzanido-(Carbonilo ^{14}C)-1-Deoxi-D-Glucitol.

La amonólisis en metanol amoniacal del 1-sulfonato de sodio-2-O-benzoil-3,4,5,6-tetra-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucitol dio un producto con una actividad de 664 ± 6 c.p.m./mM.

$$\begin{aligned} & \text{Moles de benzoil-(carbonilo } ^{14}\text{C) por mol de sustancia} \\ & \text{(referidos al 1,1-bis(etiltio)-1-deoxi-2-O-benzoil-3,4,} \\ & \text{5,6-tetra-O-benzoil-(carbonilo } ^{14}\text{C)-D-glucitol)} = \\ & = 664 \pm 6 / (2328 \pm 27 / 4) = 1,14 \pm 0,02 \text{ moles.} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{Contribución del grupo 2-O-benzoil} = \\ & = 2 - (1,14 \pm 0,02) = 0,86 \pm 0,02 \text{ moles} \end{aligned}$$

TRANSPOSICIONES DE GRUPOS BENZOILS

DURANTE LA AMONCLISIS DE LA

1,2,3,4,6-PENTA-O-BENZOIL-D-GLUCOSA EN PROPANOL-2 AMONCLIZAL

A) DETERMINACION DE LA FRACCION DE MOL DE GRUPO 6-O-BENZOILO DE LA 1,2,3,4,6-PENTA-O-BENZOIL-D-GLUCOSA NO AMONCLIZADO

1,2,3-tri-O-Benzoil-6-O-Benzoil-(Carbonilo ¹⁴C)-D-Gluco
piranosa. Se preparó de acuerdo con el método descrito por Gros (1960).

En 30 ml. de piridina anhidra se disolvieron 13,0 g. de 1,2,3-tri-O-benzoil-D-glucopiranosas de p.f. 110-112° y $(\alpha)_D^{25} +35,9^\circ$, preparada según Brigl y Grüner (1932.). Se enfrió la solución a 0° y se benzoiló agregando gota a gota y agitando 3,3 ml. de cloruro de benzoil-(carbonilo ¹⁴C) de 1008 ± 8 c.p.m./mM. La mezcla se agitó 8 horas diarias durante dos días y se volcó en agua, donde por agitación el producto se tornó friable. Se filtró y una vez seco se disolvió en 170 ml. de benceno, se separó por filtración un pequeño residuo insoluble y la solución bencénica se lavó con ácido clorhídrico 2N, luego con solución saturada de bicarbonato de sodio y finalmente con agua, secándose sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente a presión reducida, quedando un aceite que cristalizó por enfriamiento. Se recristalizó dos veces de etanol, agregando una pequeña cantidad de éter de petróleo

(40-50°) para aumentar el rendimiento, obteniéndose 10,03 g. (rendimiento 67% -calculado para la 1,2,3-tri-O-benzoil-D-glucopiranososa como $C_{27}H_{24}O_9 \cdot 1/3C_6H_6$) de sustancia de p.f. 151-153°, $(\alpha)_D^{24} +25,8^\circ$ en cloroforno (c:1,18) y con una actividad de 1011 ± 10 c.p.m./mM. Estos valores no se modificaron por posterior recristalización de etanol.

Brigl y Grüner (1932) dan para la 1,2,3,6-tetra-O-benzoil-D-glucopiranososa, p.f. 153-154° y $(\alpha)_D^{25} +27^\circ$.

Moles de benzoil-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia =
 $= 1011 \pm 10 / 1008 \pm 3 = 1,00 \pm 0,02$ moles.

1,2,3,4-tetra-O-Benzoil-6-O-Benzoil-(Carbonilo ^{14}C)-D-Glucosa. Se preparó de acuerdo con el método descrito por Gros (1960).

A una solución de 8,78 g. de 1,2,3-tri-O-benzoil-6-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucopiranososa de 1011 ± 10 c.p.m./mM. disueltos en 88 ml. de piridina anhidra, se agregaron de una vez 7,5 ml. de cloruro de benzoil. A las 24 horas se añadieron 2ml. de agua, a los 10 minutos 20 ml. más y se volcó sobre agua con hielo. Se removió la masa formada hasta hacerla soluble, se filtró y una vez seca se maceró con metanol durante 10 horas. Se filtró el producto, recristalizándose de ácido acético glacial y dos veces de acetona-agua. Se obtuvieron 8,72 g. (rendimiento 84,5%) de sustancia de p.f. 170-172° (ablandamiento 157°), $(\alpha)_D^{24} +24,2^\circ$ en cloroforno

(3:1,79) y con una actividad de 1000 ± 10 c.p.m./mM. Estos valores no se modificaron por posterior recristalización de acetona-agua.

Ness, Fletcher y Hudson (1950) dan para la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil- β -D-glucosa, p.f. 185-192° con ablandamiento a 160° y $(\alpha)_D +24,2^\circ$. Secada a 150° durante una noche de p.f. 189-192° sin ablandamiento previo y sin modificación del poder rotatorio.

Moles de benzoil-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia =
 $= 1000 \pm 10 / 1008 \pm 8 = 0,99 \pm 0,02$ moles.

1,1-bis(Benzamido-(Carbonilo ^{14}C))-1-Deoxi-6-O-Benzoil-(Carbonilo ^{14}C)-D-Glucitol. La amonólisis de la 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-6-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucosa en propanol-2 amoniacal dio un producto con una actividad de 980 ± 9 c.p.m./mM.

Moles de benzoil-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia =
 $= 980 \pm 9 / 1000 \pm 10 = 0,98 \pm 0,02$ moles.

1,1-bis(Benzamido-(Carbonilo ^{14}C))-1-Deoxi-D-Glucitol
 La amonólisis del 1,1-bis(benzamido-(carbonilo ^{14}C))-1-deoxi-6-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucitol, en metanol amoniacal, dio un producto con una actividad de 70 ± 1 c.p.m./mM.

Moles de benzofilo-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia =
 $= 70 \pm 1 / 1000 \pm 10 = 0,07 \pm 0,01$ moles.

Moles de benzofilo-(carbonilo ^{14}C) presentes en la posición 6 del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzofilo-D-glucitol marcado = $(0,98 \pm 0,02) - (0,07 \pm 0,01) = 0,91 \pm 0,02$ moles.

b) TRANSPOSICION DEL GRUPO 1-O-BENZOILO HACIA LA POSICION 6

1,2,3,6-tetra-O-Benzofilo-D-Glucopiranososa. Se preparó de acuerdo con el método de Brihl y Gruner (1932).

A partir de 15,6 g. de 1,2,3-tri-O-benzofilo-D-glucopiranososa de p.f. 110-112° y $(\alpha)_D^{25} +35,9^\circ$, se obtuvieron 12,9 g. de sustancia de p.f. 150-152° y $(\alpha)_D^{18} +22,6$ en cloroformo (c:1,3). Rendimiento 71,9%, calculado en base a la 1,2,3-tri-O-benzofilo-D-glucopiranososa como $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_9 \cdot 1/3\text{C}_6\text{H}_6$.

1,2,3,6-tetra-O-Benzofilo-4-O-Benzofilo-(Carbonilo ^{14}C)-D-Glucosa. Se preparó de acuerdo con el método descrito por Gros (1950).

Se disolvieron 10,0 g. de 1,2,3,6-tetra-O-benzofilo-D-glucopiranososa en 100 ml. de piridina anhidra y se benzoylaron agregando de una vez 8,9 ml. de cloruro de benzofilo-(carbonilo ^{14}C) de 1008 ± 8 c.p.m./ml. A las 24 horas se agregaron 3 ml. de agua, a los 10 minutos 30 ml. más y se volcó sobre agua con hielo. Se removió la masa formada hasta hacerla friable,

se filtró y una vez seca se maceró durante 10 horas con metanol. Se filtró el producto, recristalizándose de ácido acético glacial y dos veces de acetona-agua. Se obtuvieron 3,17 g. (rendimiento 69,6%) de sustancia de p.f. 178-1 0° (ablandamiento a 154°), $(\alpha)_D^{25} +22,1^\circ$ en cloroformo (c:2,1) y con una actividad de 1004 c.p.m./mm. Estos valores no se modificaron luego de una nueva recristalización de acetona-agua.

$$\begin{aligned} \text{Moles de benzofilo-(carbonilo } ^{14}\text{C)} \text{ por mol de sustancia} &= \\ &= 1004 \pm 10 / 1008 \pm 8 = 1,00 \pm 0,02 \text{ moles.} \end{aligned}$$

1,1-bis(Benzanido-(Carbonilo ^{14}C))-1-Deoxi-6-O-Benzofil-(Carbonilo ^{14}C)-D-Glucitol. La amonólisis de la 1,2,3,6-tetra-O-benzofil-4-O-benzofil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucosa en propanol-2 amoniacaal dio un producto con una actividad de 934 ± 10 c.p.m./mm.

$$\begin{aligned} \text{Moles de benzofilo-(carbonilo } ^{14}\text{C)} \text{ por mol de sustancia} &= \\ &= 934 \pm 10 / 1004 \pm 10 = 0,93 \pm 0,02 \text{ moles.} \end{aligned}$$

1,1-bis(Benzanido-(Carbonilo ^{14}C))-1-Deoxi-D-Glucitol. La amonólisis del 1,1-bis(benzanido-(carbonilo ^{14}C))-1-deoxi-6-O-benzofil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucitol en metanol amoniacaal dio un producto con una actividad de 323 ± 8 c.p.m./mm.

$$\text{Moles de benzofilo-(carbonilo } ^{14}\text{C)} \text{ por mol de sustancia} =$$

$$= 823 \pm 8 / 1004 \pm 10 = 0,82 \pm 0,02 \text{ moles.}$$

Moles de benzofilo-(carbonilo ^{14}C) presentes en la posición 6 del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzofl-D-glucitol marcado = $(0,93 \pm 0,02) - (0,82 \pm 0,02) = 0,11 \pm 0,03$ moles.

C) AUSENCIA DE TRANSPOSICIONES HACIA LA POSICION 5
DE LOS GRUPOS 1, 2 Y 3-O-BENZOILOS

1,2,3-tri-O-Benzofl-(Carbonilo ^{14}C)-4,6-O-Benziliden-D-Glucosa. Se preparó de acuerdo con el método descrito por Gros (1960).

Se disolvieron 10,0 g. de 4,6-O-benziliden-D-glucosa, preparada según Zerbas (1931), en 30,5 ml. de piridina anhidra, la solución fue enfriada a 0° y se benzoiló con 20 ml. de cloruro de benzofilo-(carbonilo ^{14}C) de 498 ± 5 c.p.m./mM., agregados gota a gota y agitando. Se dejó durante 40 horas a temperatura ambiente y se volcó en agua, donde el producto se tornó rápidamente friable. Se filtró y una vez seco se recristalizó dos veces de etanol y una vez de acetona-agua, obteniéndose 12,1 g. (rendimiento 56%) de sustancia de p.f. $190-191^{\circ}$ y con una actividad de 1496 ± 15 c.p.m./mM. Estos valores no se modificaron por posterior recristalización de acetona-agua.

Moles de benzofilo-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia =

$$1496 \pm 15 / 498 \pm 5 = 3,00 \pm 0,05 \text{ moles.}$$

1,2,3-tri-O-Benzoil-(Carbonilo ^{14}C)-D-Glucopiranososa. Se disolvieron 11,5 g. de 1,2,3-tri-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-4,6-O-benciliden-D-glucosa de 1496 ± 15 c.p.m./mM. en 150 ml. de acetona y se hidrolizaron con 8 ml. de ácido clorhídrico 2N calentando durante 3 horas a $50-55^{\circ}$. La acidez fue neutralizada con resina IRA 400 en forma de bicarbonato hasta pH 6. Se filtró, se evaporó el solvente a presión reducida y el residuo se disolvió en cloroformo. La solución clorofórmica se lavó con solución al 10% de bisulfito de sodio, luego con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el cloroformo a presión reducida y el residuo cristalino se re-cristalizó dos veces de benceno, obteniéndose 9,14 g. (rendimiento 89%) de sustancia de p.f. $110-112^{\circ}$ y $(\alpha)_{\text{D}}^{20} +35,8^{\circ}$ en cloroformo (c:1,0).

Brigl y Gröner (1932) dan para la 1,2,3-tri-O-benzoil-D-glucopiranososa, p.f. $107-108^{\circ}$ y $(\alpha)_{\text{D}} +30,8^{\circ}$ en cloroformo.

No siendo indispensable para el cálculo posterior, se prefirió no efectuar la determinación de la actividad de esta sustancia, por cuanto la muestra a medir podía retener cantidades variables de solvente de cristalización.

1,2,3-tri-O-Benzoil-(Carbonilo ^{14}C)-4,6-di-O-Benzoil-D-Glucosa. Se preparó de acuerdo con el método descrito por Gros (1960).

Se disolvieron 9,1 g. de 1,2,3-tri-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-D-glucopiranososa en 70 ml. de piridina anhidra y se benzoilaron agregando de una vez 14,6 ml. de cloruro de benzóilo. A las 24 horas se añadieron 3 ml. de agua, a los 10 minutos 30 ml. más y se volcó sobre agua con hielo. Se removió la masa formada hasta hacerla friable, se filtró y una vez seca se maceró durante 10 horas con metanol. Se filtró el producto, recristalizándose de ácido acético glacial y dos veces de acetona-agua. Se obtuvieron 7,96 g. (rendimiento 64,8%) de sustancia de p.f. 170-173° (ablandamiento a 155°) : $(\alpha)_D^{20} +24^\circ$ en cloroforno (c: 1,2) y con una actividad de 1489 ± 15 c.p.m./mm. Estos valores no se modificaron luego de una nueva recristalización de acetona-agua.

Moles de benzóilo-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia =
 $= 1489 \pm 15 / 498 \pm 5 = 2,99 \pm 0,05$ moles.

1,1-bis(Benzanido-(Carbonilo ^{14}C))-1-Deoxi-6-O-Benzóil-D-Glucitol. La amonólisis de la 1,2,3-tri-O-benzóil-(carbonilo ^{14}C)-4,6-di-O-benzóil-D-glucosa, en propanol-2 amoniacal, dio un producto con una actividad de 546 ± 6 c.p.m./mm.

Moles de benzóilo-(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia =
 $= 546 \pm 6 / (1489 \pm 15 / 3) = 1,10 \pm 0,02$ moles.

1,1-bis(Benzamido-(Carbonilo ^{14}C))-1-Deoxi-D-Glucitol.

La amonólisis del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzoil-D-glucitol marcado, en metanol amoniacal, dio un producto con una actividad de 548 ± 5 c.p.m./mM.

$$\begin{aligned} \text{Moles de benzoil-(carbonilo } ^{14}\text{C) por mol de sustancia} &= \\ &= 548 \pm 5 / (1489 \pm 15 / 3) = 1,10 \pm 0,02 \text{ moles.} \end{aligned}$$

Moles de benzoil-(carbonilo ^{14}C) presentes en la posición 6 del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzoil-D-glucitol marcado = $(1,10 \pm 0,02) - (1,10 \pm 0,02) = 0$ moles.

TRANSPOSICION DEL GRUPO 2-O-BENZOILO DEL
1-SULFONATO DE SODIO-2,3,4,5,6-PENTA-O-BENZOIL-D-GLUCITOL
HACIA LA POSICION 6 POR AMONOLISIS EN PROPANOL-2 AMONIACAL

1,1-bis(Benzamido-(Carbonilo ^{14}C))-1-Deoxi-6-O-Benzoil-(Carbonilo ^{14}C)-D-Glucitol. La amonólisis en propanol-2 amoniacal del 1-sulfonato de sodio-2-O-benzoil-(carbonilo ^{14}C)-3,4,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucitol (actividad 1493 ± 15 c.p.m./mM.), preparado como se indica anteriormente, dio un producto con una actividad de 1299 ± 13 c.p.m./mM.

$$\begin{aligned} \text{Moles de benzoil-(carbonilo } ^{14}\text{C) por mol de sustancia} &= \\ &= 1299 \pm 13 / 1493 \pm 15 = 0,87 \pm 0,02 \text{ moles.} \end{aligned}$$

1,1-bis(Benzoílo-(Carbonilo ^{14}C)-1-Deoxi-D-Glucitol.

La amonólisis en metanol amoniaca del 1,1-bis(benzoílo)-1-deoxi-6-O-benzoílo-D-glucitol radiactivo, dio un producto de 1135 ± 11 c.p.m./mM.

$$\begin{aligned} &\text{Moles de benzoílo-(carbonilo } ^{14}\text{C) por mol de sustancia} \\ &= 1135 \pm 11 / 1493 \pm 15 = 0,76 \pm 0,02 \text{ moles.} \end{aligned}$$

Moles de benzoílo-(carbonilo ^{14}C) presentes en la posición 6 del 1,1-bis(benzoílo)-1-deoxi-6-O-benzoílo-D-glucitol marcado $\hat{=}$ $(0,87 \pm 0,02) - (0,76 \pm 0,02) = 0,11 \pm 0,03$ moles.

Brigl y col. (1931) dan para esta sustancia p.f. 202° y Gros (1950) da n_D^{20} 0,75.

Cuando se amonolizaron sustancias radiactivas, la medición de la actividad del producto se efectuó en esta etapa de su purificación. Recristalizándolo una vez más de etanol no se produjo, en general, modificación de la actividad.

Los rendimientos obtenidos a partir de las distintas sustancias amonolizadas fueron los siguientes:

A partir de a) 62%, de b) 53-57%, de c) 60%, de d) 61% y de e) 91%.

1,1-bis(Benzamido)-1-Deoxi-6-O-Benzoil-D-Glucitol. Se preparó por amolólisis de las siguientes sustancias:

- a) 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosa.
- b) 1,2,3,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa.
- c) 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa.
- d) 1-sulfonato de sodio-2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-glucitol.

Se suspendió el derivado benzoilado en 50 ml. de solución de amoníaco en propanol-2 al 8% (peso/volumen) por cada gramo de sustancia, se agitó hasta disolución total, lo cual demandó 9 horas aproximadamente, y se dejó la solución a temperatura ambiente hasta completar 18 horas.

La agitación no fue necesaria para las sustancias c) y d) que se disolvieron de inmediato.

Se evaporó el solvente a presión reducida, completándose en desecador. El residuo se disolvió en la menor cantidad posible de etanol a ebullición y se dejó cristalizar a 5° durante 12 horas. Se filtraron los cristales, se lavaron con etanol frío y se recrystalizaron dos veces de etanol, decolorando con carbón activado en la primera de ellas. P.f. 208-210°. Rf 0,91.

Cuando la sustancia amonolizada era radiactiva, la medición de la actividad del producto se efectuó en esta etapa de su purificación. Recrystalizándolo una vez más de etanol, no se produjo, en general, modificación de la actividad.

Los rendimientos obtenidos fueron los siguientes:

A partir de a) 32%, de b) 58%, de c) y d) 60%.

Gros (1960) da para esta sustancia p.f. 208-209° y Rf 0,91.

1,1-bis(Benzamido)-1-Deoxi-6-C-Benzoil-D-Galactitol. Se agitaron 5,0 g. de 1,2,3,4,6-penta-C-benzoil-D-galactosa con 250 ml. de solución de amoníaco en propanol-2 al 8%, hasta di solución total, lo cual demandó 9 horas. Se dejó la solución a temperatura ambiente hasta completar 18 horas y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se cristalizó de etanol, resultando 1,35 g. (rendimiento 37%) de agujas de p.f. 217-219° que recrystalizadas dos veces de etanol dieron p.f. 220-221°. Muy poco solubles en los solventes orgánicos, inclu

so piridina. Esta circunstancia impidió la determinación del poder rotatorio, no leyéndose desviaciones en el polarímetro en las concentraciones en que debieron prepararse las soluciones. Rf 0,88.

Análisis: Calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_8$: C, 63,77; H, 5,55; N, 5,51
 Encontrado : C, 63,89; H, 5,70; N, 5,75

1,1-bis(Benzamido)-1-Deoxi-D-Galactitol. La amonólisis en metanol amoniacal del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzofl-D-galactitol, realizada como se describe para la preparación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol, dio con 97% de rendimiento un producto de p.f. 206-207°, p.f. mezcla con una muestra auténtica de 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-galactitol: no deprime. Rf 0,67.

La amonólisis de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-galactosa, realizada como se describe para la preparación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzofl-D-galactitol, pero utilizando solución de amoníaco en metanol al 8%, dio con 18,6% de rendimiento un producto de p.f. 206-207°, p.f. mezcla con 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-galactitol: no deprime. Rf 0,67.

La cromatografía sobre papel de las aguas madres de su primera cristalización no reveló la presencia de 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzofl-D-galactitol.

Deferrari y Deulofeu (1952) dan para el 1,1-bis-(benzamido)-1-deoxi-D-galactitol, p.f. 207° y Gros et alia (1962) dan Rf 0,67.

OXIDACION CON PERIODATO DE SODIO
DEL 1,1-BIS(BENZAMIDO)-1-DEOXI-6-O-BENZOIL-D-GALACTITOL

Se siguió el método de Hough y col. (1958).

Aproximadamente 30 mg. de sustancia exactamente pesados se suspendieron en 25 ml. de agua, se añadieron 5 ml. de solución de metaperiodato de sodio 0,3 M. y se llevó a 100 ml. con agua. Agitando, la sustancia se disolvió lentamente, mientras comenzó a formarse otro precipitado cristalino.

Simultáneamente se aplicó igual tratamiento al 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-galactitol.

Determinación del consumo de periodato. Cada hora se tomó una muestra de 10 ml. que se volcó sobre 25 ml. de solución buffer de fosfatos de pH 6,98. Se agregaron 5 ml. de solución de yoduro de potasio al 20% y el yodo liberado se tituló con solución de tiosulfato de sodio 0,1 N. Al mismo tiempo se realizó igual titulación con un ensayo en blanco.

Los resultados obtenidos se indican a continuación:

Tiempo (en horas)		1	2	3	24	48	72
Moles de periodato	A	3,82	3,89	3,89	3,96	4,10	4,06
Moles de sustancia	B	1,16	1,35	1,54	2,12	2,99	3,06

A: 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-galactitol.

B: 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzofl-D-galactitol.

Determinación del formaldehído. Se siguió el método de Tompsett y Smith (1953).

El resto de la solución en la que se determinó el consumo de periodato, se filtró y en el filtrado se destruyó el ex^{ce}so de ácido periódico con solución de cloruro estannoso al 6%. Se destiló recogiendo fracciones de 10 ml. sobre 1 ml. de solución de bisulfito de sodio al 1%. De cada una de estas fracciones se tomó 1 ml., se le añadieron 2 ml. de agua, luego 5 ml. de solución de ácido cromotrópico y se calentó en ba^{ño} maría a 100° durante media hora, conjuntamente con otro tu^{bo} que contenía 3 ml. de agua y 5 ml. de solución de ácido cromotrópico que sirvió como ensayo en blanco. Se enfriaron y agregaron a cada tubo 2 ml. de ácido sulfúrico 9 M.

En todas las fracciones la coloración fue similar a la del ensayo en blanco, indicando la ausencia de formaldehído.

En el caso del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-galactitol resultó una intensa coloración violeta debida a la presencia de formaldehído.

Esta determinación se realizó sólo en forma cualitativa.

1,1-bis(Benzamido)-Etanal-2. El precipitado cristalino resultante de la oxidación de 200 mg. de 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-galactitol con 642 mg. de metaperiodato de sodio en 200 ml. de agua, se filtró después de 3 horas. Se recogieron 133 mg. (rendimiento 94,3%) de agujas largas de p.f. 187° (d).

Recristalizando dos veces de piridina-agua (1:6) se ob-

tuvieron agujas cortas de p.f. 192-194° y $(\alpha)_D^{20} 0^\circ$ en piridina (c:0,8).

Por cromatografía sobre papel Whattman 1, desarrollando con n-butanol-ácido acético-agua (4:1:1) se obtuvo una mancha de Rf 0,91.

Reduce fácilmente el reactivo de Fehling, es soluble en frío en metanol, etanol, acetona y piridina, en caliente se disuelve en benceno. Es poco soluble en agua.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{14}N_2O_3$: C, 68.07; H, 5.00; N, 9.92

Encontrado : C, 68.05; H, 5.10; N, 10.01

La misma sustancia se obtuvo por oxidación con periodato de sodio del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol, del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzoil-D-glucitol y del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-6-O-benzoil-D-galactitol.

CROMATOGRAFIA SOBRE PAPEL DE LOS PRODUCTOS DE AMONOLISIS

Se utilizó papel Whattman 1, sembrándose con soluciones de los productos de amonólisis al 1% en piridina.

Se empleó como solvente una mezcla de isobutanol-éter de petróleo (40-60°)-agua (3:1:1), equilibrándose previamente el papel durante 2,5 horas con la fase acuosa inferior y corriéndose luego con la superior en forma descendente.

A 25° el frente del solvente corrió aproximadamente 40 cm. en 14 horas.

Los papeles se dejaron secar al aire y luego se aspergieron con una solución de nitrato de plata 5%-amoníaco 25%-hidróxido de sodio 2N (1:1:2). El revelado de las manchas se aceleró calentando en estufa a 90-100° durante 3-4 minutos.

El fondo sobre el que se observaron las manchas se aclaró, para aumentar el contraste, sumergiendo los papeles en una solución de tiosulfato de sodio, sulfito de sodio y ácido acético (150, 50 y 10 g. respectivamente en un litro de agua).

Para el 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol el límite mínimo de identificación es de aproximadamente 10 microgramos.

Los valores de Rf de los distintos productos de amonólisis variaron en forma apreciable con la temperatura.

RENDIMIENTO EN 1,1-BIS(BENZAMIDO)-1-DEOXI-D-GLUCITOLOBTENIDO POR AMONOLISIS DE LA1,2,3,4,6-PENTA-O-BENZOIL-D-GLUCOSA

- A) Influencia de las amidas y de otros productos de la reacción sobre la cantidad aislada. En todos los casos se utilizaron 200 mg. (0,495 mM.) de 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol de p.f. 200-202°, habiéndose disuelto en:
- Etanol: Se disolvió la sustancia en 30 ml. de etanol a ebullición, se dejó cristalizar a 5° durante 24 horas, se filtró y lavó con etanol frío. Se recuperaron 190 mg. (95%) de p.f. 200-202°.
 - En presencia de benzamida: Se disolvió la sustancia en 30 ml. de etanol a ebullición, se agregaron 300 mg. (2,5 mM.) de benzamida y se continuó como en a). Se recuperaron 190 mg. de p.f. 200-202°.
 - En presencia de acetamida: Se procedió como en el ensayo anterior, habiéndose agregado 147 mg. (2,5 mM.) de acetamida en lugar de benzamida. Se recuperaron 190 mg. de p.f. 200-202°.
 - En presencia de D-glucosa y D-glucosilamina: Se disolvió la sustancia, junto con 360 mg. (2 mM.) de D-glucosa, en 35 ml. de metanol amoniacal al 16%. A las 18 horas se evaporó el solvente a presión reducida y el residuo sólido se disolvió en 30 ml. de etanol a ebullición. Se continuó como en a), habiéndose recuperado 180 mg. (90%) de p.f. 186-190°.

e) En presencia de D-glucosa, D-glucosilamina y benzamida: Se procedió como en d), habiéndose agregado además 240 mg. (2 mM.) de benzamida. Se recuperaron 180 mg. de sustancia de p.f. 185-195°.

B) DETERMINACION DEL RENDIMIENTO
POR EL METODO DE DILUCION ISOTOPICA

Primera determinación. Una suspensión de 5,000 g. de 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosa en 175 ml. de metanol amoniacal al 16%, se agitó hasta disolución total (3 horas), dejándose luego a temperatura ambiente hasta completar 18 horas. Se agregaron 50,3 mg. de 1,1-bis(benzamido-(carbonilo ^{14}C))-1-deoxi-D-glucitol de 7199 ± 61 c.p.m. y se evaporó el solvente a presión reducida, completándose en desecador. El residuo sólido se disolvió en la menor cantidad posible de etanol a ebullición y se dejó cristalizar a 5° durante 12 horas. Se filtraron y lavaron los cristales con etanol frío y se recrystalizaron dos veces de etanol, decolorando con carbón activado en la primera de ellas. Se obtuvo un producto de p.f. 200-202°, Rf 0,76 y con una actividad de 457 ± 7 c.p.m. Estos valores no se modificaron luego de una nueva recrystalización de etanol.

Cálculo del rendimiento. Llamando M a la masa de 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol radiactivo, de actividad S, agregada a la cantidad desconocida M_x de 1,1-bis(benzamido)-1-

RESUMEN Y CONCLUSIONES

- 1) Se realizó un estudio bibliográfico de las reacciones de amonólisis que conducen a los 1,1-bis(amido)-1-deoxi-poli₁oles a partir de nitrilos acilados de ácidos aldónicos y de monosacáridos acilados.
- 2) Se discutieron los mecanismos propuestos para la reacción de formación de los 1,1-bis(amido)-1-deoxi-poli₁oles a partir de monosacáridos acilados, llegándose a la conclusión, en base a los resultados obtenidos citados en 4), que algunas etapas de los mismos dependen de la estructura del compuesto amonolizado, debiendo ser diferentes para los derivados que poseen un ciclo hemiacetálico y para los de estructura aldehídica con cadena abierta de átomos de carbono.
- 3) En forma análoga a lo que ocurre con la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosa, se comprobó que el grupo 1-O-benzoil de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa no participa en la formación de los grupos benzamidos del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol.
- 4) Fueron determinadas las contribuciones, a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol, del grupo 2-O-benzoil de la 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucosa ($0,11 \pm 0,01$ moles), de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa ($0,10 \pm 0,01$ a $0,13 \pm 0,02$ moles), de la 2,3,4,5,6-penta-

-O-benzoil-D-glucosa ($0,78 \pm 0,02$ a $0,85 \pm 0,02$ moles) y de su derivado bisulfítico ($0,80 \pm 0,02$ a $0,86 \pm 0,02$ moles).

- 5) Se dio una interpretación a las escasas contribuciones de los grupos 2-O-benzoilos de las penta-O-benzoil-D-glucosas que poseen ciclo hemiacetalico y a las elevadas contribuciones de los benzoilos de la misma posición en la 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa y en su derivado bisulfítico.

También se explicó la igualdad en las contribuciones de los grupos 2-O-benzoilos de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa y de la 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucosa, a la formación del derivado 1,1-bis(benzamido).

- 6) Se estudió la posible influencia de ciertos subproductos y productos laterales de la reacción de amonólisis de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosa, sobre el rendimiento en 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol, encontrándose que no afectan la solubilidad del mismo en el medio del que se aísla.

Esto fue confirmado al efectuarse la determinación del rendimiento por el método de dilución isotópica, que dio 24,5 a 25,7 %, valores sólo escasamente superiores al obtenido por aislamiento (21%).

- 7) La reacción de amonólisis de monosacáridos benzoilados en propanol-2 amoniacal, fue extendida a los casos de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosa, la 2,3,4,5,6-penta-O-

turales.

- Deferrari J.O. y Deulofeu V. (1952): J.Org.Chem., 17, 1093 - 1097.
- Deferrari J.O. y Deulofeu V. (1954): Anais Acad.Brasil.Cienc 26, 69.
- Deferrari J.O. y Deulofeu V. (1957): J.Org.Chem., 22, 802.
- Deferrari J.O., Deulofeu V. y Recondo E. F. (1958): Anal.Asoc. Quim.Arg., 46, 137.
- Deferrari J.O., Ondetti M.A. y Deulofeu V. (1959): J.Org.Chem 24, 183.
- Deulofeu V. (1929): J.Chem.Soc., 2458.
- Deulofeu V. (1930): J.Chem.Soc., 2602.
- Deulofeu V. (1932): J.Chem.Soc., 2973.
- Deulofeu V. y Giménez F. (1950): J.Org.Chem., 15, 460.
- Deulofeu V. y Deferrari J.O. (1950): Anal.Asoc.Quim.Arg., 38, 241.
- Deulofeu V. y Deferrari J.O. (1951): Nature, 167, 42.
- Deulofeu V. y Deferrari J.O. (1952): J.Org.Chem., 17, 1087.
- Saizel R.A. y Sachs B.N. (1954) "Radioisotopes Laboratory Techniques". George Newnes Ltda., London. Págs. 154 - 156.
- Finan P.A. y Warren C.D. (1962): J.Chem.Soc., 4214.
- Fischer E. y Noth H. (1918): Ber., 51, 332.
- Fischer E. y Noth H. (1918)a: Ber., 57, 321.
- Fischer E. (1920): Ber., 53, 1621.
- Gorvin J.H. (1945): J.Chem.Soc., 732.
- Gros B.G. (1960) Tesis, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.

1.3.

- Gros E.G., Onietti M.A., Sproviero J.P., Deulofeu V. y Deferrari J.O. (1962): *J. Org. Chem.*, 27, 924.
- Gros E.G., Lezecovich A., Recondo E.F., Deulofeu V. y Deferrari J.O. (1962)a: *Anal. Asoc. Quím. Arg.*, 50, 185.
- Haworth W.N., Hirst H.L. y Tocco E.G. (1930): *J. Chem. Soc.*, 1408.
- Helferich B. y Klein W. (1927): *Ann.* 450, 219.
- Helferich B. y Mitrowsky A. (1952): *Ber.*, 85, 1.
- Helferich B., Schmidt K.H. y Nachtsheim D. (1957): *Ann.*, 605, 182.
- Hellmann H. y Opitz G. (1956): *Angew. Chem.*, 68, 265.
- Hockett R.C. y Chandler L.B. (1944): *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 957.
- Hockett R.C., Deulofeu V. y Deferrari J.O. (1950): *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 1840.
- Hough L., Taylor T.J., Thomas G.H.S. y Woods B.N. (1958): *J. Chem. Soc.* 1212.
- Isbell H.S. y Frush H.L. (1941): *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 1579.
- Isbell H.S. y Frush H.L. (1951): *J. Research Nat. Bur. Standards*, 46, 132. - 47, 239.
- Isbell H.S. y Frush H.L. (1958): *J. Org. Chem.*, 23, 1309.
- Jencks W.P. (1959): *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 475.
- Josephson K. (1929): *Ber.*, 62, 317.
- Maquenne L. (1901): *Ann. Chim.*, 7, 24, 399.
- Ness R.K. y Fletcher H.G. (1956): *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 4710.
- Ness R.K., Fletcher H.G. y Hudson C.B. (1957): *J. Am. Chem. Soc.*,

72, 2202.

Nieman C. y Hays J.T. (1945): J. Am. Chem. Soc., 67, 1302.

Noyes W.A. y Forman D.B. (1933): J. Am. Chem. Soc., 55, 3493.

Ohle H. (1924): Ber., 57, 403.

Ondetti M.A. (1957): Tesis, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.

Papadakis E. (1930): J. Am. Chem. Soc., 52, 3465.

Restelli de Labriola E. y Deulofeu V. (1947): J. Org. Chem., 12
726.

Schlubach H.H. y Hüntenberg J. (1928): Ber., 60, 1487.

Schlubach H.H., Trefz F. y Rauchenberg W. (1928): Ber., 61B, 2368.

Schmid H. y Banholzer K. (1954): Helv. Chim. Acta, 37, 1705.

Sugihara N. (1953): Adv. in Carbohydrates Chem., 8, 1.

Tompsett S.L. y Smith D.S. (1953): The Analyst, 78, 209.

Vargha L. von (1934): Ber., 67, 1223.

Wetzel F.H., Miller J.G. y Day A.R. (1953): J. Am. Chem. Soc.,
75, 1150.

Weygand F., Bestmann H.J. y Ziemann H. (1958): Chem. Ber., 91
1040.

White T. (1938): J. Chem. Soc., 1498.

Wohl A. (1893): Ber., 26, 730.

Wohl A. y List E. (1897): Ber., 30, 3101.

Wohl A. (1899): Ber., 32, 3666.

Wood H.E. y Fletcher H.G. (1956): J. Am. Chem. Soc., 78, 2849.

Zervas L. (1931): Ber., 64-B, 2289.

INDICE

	Pág.
Introducción	1
PRIMERA PARTE	
1.- Acción del amoníaco sobre los derivados acilados de los monosacáridos	5
2.- La reacción de formación de los 1,1-bis(amido)-1- deoxi-polióles	15
3.- La contribución de cada grupo benzóilo de algunas hexosas benzoiadas a la formación de los 1,1-bis (benzamido)-1-deoxi-hexitóles	30
4.- La contribución del grupo 2-O-benzóilo de diver- sos derivados benzoiados de la D-glucosa a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-gluci- tol	43
5.- Los rendimientos de las reacciones de amonólisis de monosacáridos acilados	69
SEGUNDA PARTE	
6.- Influencia de los alcoholes utilizados como sol- ventes en la amonólisis de monosacáridos benzoila- dos	76
7.- Transposiciones intramoleculares de grupos benzo- ilos durante la amonólisis en propanol-2 amoniacaal	86
PARTE EXPERIMENTAL	
Mediciones de radiactividad	101

Estabilidad de las D-glucosas parcialmente benzoidadas	105
Determinación de la contribución del grupo 2-O-benzoi <u>l</u> o de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzoi <u>l</u> -D-glucosa a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol.	106
Determinación de la contribución del grupo 1-O-benzoi <u>l</u> o de la 1,2,3,5,6-penta-O-benzoi <u>l</u> -D-glucosa a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol.	114
Determinación de la contribución del grupo 2-O-benzoi <u>l</u> o de la 2,3,5,6-tetra-O-benzoi <u>l</u> -D-glucosa a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol.	115
Determinación de la contribución del grupo 2-O-benzoi <u>l</u> o de la 2,3,4,5,6-penta-O-benzoi <u>l</u> -D-glucosa a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol.	117
Determinación de la contribución del grupo 2-O-benzoi <u>l</u> o del .-sulfonato de sodio-2,3,4,5,6-penta O-benzoi <u>l</u> -D-glucitol a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-D-glucitol	122
Transposiciones de grupos benzoi <u>l</u> os durante la anoni <u>l</u> isis de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoi <u>l</u> -D-glucosa en propenol-2 anoni <u>l</u> ical	125
Anoni <u>l</u> isis de las hexosas benzoidadas	135
Oxidación con periodato del 1,1-bis(benzoi <u>l</u>	

