

Tesis de Posgrado

Benzoilación de aldonamidas y aldonolactonas : Reacciones de eliminación-Beta y de alcoholólisis de O-Benzoil-aldonolactonas

Litter, Marta Irene

1973

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:

Litter, Marta Irene. (1973). Benzoilación de aldonamidas y aldonolactonas : Reacciones de eliminación-Beta y de alcoholólisis de O-Benzoil-aldonolactonas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1469_Litter.pdf

Cita tipo Chicago:

Litter, Marta Irene. "Benzoilación de aldonamidas y aldonolactonas : Reacciones de eliminación-Beta y de alcoholólisis de O-Benzoil-aldonolactonas". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1973.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1469_Litter.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

BENZOILACION DE ALDONAMIDAS Y ALDONOLACTONAS
REACCIONES DE ELIMINACION-BETA Y DE ALCOHOLISIS
DE O-BENZOIL-ALDONOLACTONAS

MARTA IRENE LITTER

Tesis presentada para optar al título de

Doctor en Química

(Orientación Química Orgánica)

1973

A Jorge

A mi padre

Mi más sincero agradecimiento
a la Dra. Rosa Muchnik de Lederkremer,
quien sugiriera el tema del presente
trabajo y dirigiera su desarrollo,
por su interés y dedicación en mi
formación científica.

Agradezco también:

- Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, por haberme otorgado una beca de iniciación que permitió llevar a cabo parte de esta tesis.
- Al Dr. J.O. Deferrari, por su interés en el desarrollo de este trabajo.
- A la Dra. B.B. de Deferrari, por los microanálisis realizados.
- Al Sr. J.J. Ferrer, por los espectros realizados.
- Al Dr. D.B. Sprinson (New York, U.S.A.), por una muestra y espectro infrarrojo de 3-desoxi-D-glucoheptonamida.
- Al Lic. Jorge Fontanals, quien con su constante apoyo y aliento posibilitara la concreción de este trabajo.
- A mis compañeros, profesores y personal del Departamento de Química Orgánica, por su apoyo y cordialidad.

INTRODUCCION

Estudios preliminares sobre la reacción de benzoilación de aldonamidas (1), habían mostrado que la reacción de las mismas con cloruro de benzoílo y piridina, no conducía a la obtención del derivado O-benzoilado, sino que se obtenía una mezcla compleja.

En el presente trabajo, se aplicó la reacción a la D-gluconamida y a la D-glicero-D-gulo-heptonamida, y se encontró que los productos principales eran los derivados perbenzoilados del nitrilo y la aldolactona correspondientes. Cuando el producto de la reacción se trataba con metanol o etanol, se obtenía el éster benzoilado con un hidroxilo libre en C-4.

Con el objeto de identificar las O-benzoil-aldonolactonas y los ésteres provenientes de su alcoholólisis, se sintetizaron estos compuestos a partir de las aldolactonas correspondientes. Las 1,4-lactonas benzoiladas se obtuvieron por reacción de las aldono-1,4-lactonas con cloruro de benzoílo y piridina durante dos o tres horas. El tratamiento con alcoholes de las respectivas lactonas benzoiladas condujo, por apertura del anillo lactónico, a la obtención de los ésteres con un hidroxilo libre en C-4.

Un resultado interesante se obtuvo cuando la benzoilación de las aldolactonas se realizó durante un tiempo prolongado. En este caso, se obtuvieron derivados no satu-

rados, formados por reacciones de eliminación- β promovidas por el grupo carbonilo de las lactonas y catalizadas por la piridina. Esta reacción fue estudiada para la D-glucono-, D-galactono-, D-manono- y D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactonas.

La reducción catalítica de los derivados no saturados dio lugar a desoxilactonas benzoiladas, que pueden ser intermediarios útiles para la obtención de desoxiazúcares.

CAPITULO I

INESTABILIDAD HIDROLITICA DE LAS ALDONAMIDAS

Las aldonamidas, en contraste con las amidas derivadas de los ácidos carboxílicos simples, son inestables en solución acuosa a temperatura ambiente. El producto final de la reacción es la sal de amonio del ácido aldónico, como lo demostraron Wolfrom, Bennett y Crum (2) para la D-gluconamida.

En 1913 Irvine, Thomson y Garrett (3) intentaron preparar D-gluconamida, para lo cual disolvieron D-gluconolactona en hidróxido de amonio acuoso y eliminaron el solvente en un desecador a presión reducida. El residuo cristalino se disolvió en la menor cantidad de agua a 60° y se precipitó fraccionadamente con etanol. El producto obtenido resultó ser una mezcla de la D-gluconamida y la sal de amonio. En las siguientes precipitaciones de los líquidos madres, obtuvieron principalmente la amida. Por repetición del método de purificación pudo llevarse a cabo una separación casi completa de los dos productos. Los autores aclaran, sin embargo, que el proceso se complicaba por la fácil transformación de la amida en la sal del ácido. En una experiencia realizada a partir de grandes cantidades de lactona, el producto obtenido fue únicamente la sal de amonio, debido sin duda a la prolongada evaporación del solvente. Los autores informaron $[\alpha]_D +14,5^\circ$ para el D-gluconato de amonio y $[\alpha]_D +20,2^\circ$ para la amida, pero afirmaban que este valor no era permanente "debido a la adición de agua".

En 1918 Weerman (4) preparó amidas de ácidos aldopentónicos y aldohexónicos haciendo pasar amoníaco gaseoso seco por una solución de las lactonas en alcohol absoluto, y las

recristalizó de etanol 90%. En algunos casos, las amidas preparadas presentaban mutarrotación. Por ejemplo, para la D-gluconamida en solución acuosa obtuvo $[\alpha]_D^{12} +33,8^\circ$, que pasó a $+16,8^\circ$ al cabo de tres semanas. Para la L-gulonamida halló $[\alpha]_D^{16} +16,1^\circ$ en el momento de la disolución y $+13,9^\circ$ a los dos días. La L-ribonamida mostró una variación de $-15,7^\circ$ a $-2,8^\circ$ en tres días y la L-xilonamida pasó de $+44,5^\circ$ a $+23,8^\circ$ en 24 horas. Por otra parte, según el autor, tanto la D-galactonamida como la L-manonamida y la L-arabonamida no mostraban variación de su rotación específica con el tiempo. Weerman atribuyó las variaciones observadas a la transformación de las amidas en las sales de amonio, pero no las aisló.

Hudson y Komatsu (5) reexaminaron el trabajo de Weerman, pero no notaron ninguna inestabilidad hidrolítica en las aldona-midas. Como resultado de estos estudios, Hudson (6) formuló su regla de rotación de amidas.

En 1929 Mikšić (7) observó para la 7-desoxi-L-glicero-L-talo-heptonamida $[\alpha]_D -47,26^\circ$, valor que no variaba luego de dos días en solución acuosa, pero que pasaba a $-21,48^\circ$ por calentamiento durante dos horas en baño de agua.

Renfrew y Cretcher (8) prepararon D-talonamida a partir de la 1,4-lactona, recristalizándola de etanol absoluto. La solución acuosa de la amida era levorrotatoria, $[\alpha]_D^{25} -13,1^\circ$, en concordancia con la regla de Hudson (6), pero variaba lentamente, y luego de varios días alcanzaba un valor levemente positivo. De acuerdo a la rotación observada para la sal de amonio,

y basándose en los estudios de Weerman (4) sobre la D-gluconamida, Renfrew y Cretcher supusieron que esta rotación se debía a la formación de la sal de amonio, pero no lo comprobaron por aislamiento de la misma. Esta sal se obtuvo por tratamiento de la lactona talónica con amoníaco acuoso concentrado; era levemente dextrorrotatoria, $[\alpha]_D^{25} +2,9^\circ$, y no mutarrotaba al cabo de varios días. Por otra parte, si la D-talonamida se cristalizaba de etanol 95%, se obtenía un producto de menor punto de fusión y de rotación específica algo más positiva, $[\alpha]_D -12,22^\circ$. Los autores supusieron que se trataba de la amida con una molécula de agua de cristalización, ya que podía ser convertida en la amida anhidra por recristalización de alcohol absoluto.

Como habíamos visto, Weerman (4) había encontrado constante la rotación de la L-manonamida. Sin embargo, en 1951 Wolfrom y Wood (9) hallaron que su rotación específica variaba con el tiempo, y los datos polarimétricos indicaban que el producto final en solución acuosa era la sal de amonio.

Wolfrom, Bennett y Crum (2) investigaron en 1958 el comportamiento de varias aldonamidas en solución acuosa, y estudiaron los factores que afectaban la velocidad de hidrólisis y la naturaleza del producto final. Para evitar la hidrólisis, las amidas estudiadas fueron recristalizadas de 2-metoxietanol (metilcelosolve). Por lo general, las amidas exhibían una rotación estable en solución acuosa diluída a 25° durante varias horas; esto explicaba el hecho de que se las hubiera hallado hidrolíticamente estables en algunos trabajos anteriores.

Por ejemplo, en el caso de la D-ribonamida (fig. 1), la rotación específica se mantenía constante durante 17 horas y luego bajaba hasta alcanzar un nuevo valor constante. Los autores repitieron la experiencia para la L-manonamida. Dos ensayos en idénticas condiciones dieron distintos resultados, lo cual indicaba algún tipo de catálisis accidental (fig. 2). En la figura 3 se observan los resultados obtenidos para la D-gluconamida. La curva A corresponde a una solución en agua desmineralizada y doblemente destilada, y la curva B se realizó con agua destilada común. Se observaba variación de poder rotatorio en ambos casos, pero la curva B disminuía más rápidamente, lo que indicaba la influencia catalítica de las impurezas. Los datos obtenidos para la D-galactonamida se encuentran en la figura 4. La curva B corresponde a una solución contenida en un tubo polarimétrico de vidrio, mientras que la C se realizó en tubo polarimétrico de metal. La curva D se obtuvo en dos etapas; se estableció primero la meseta de rotación constante en agua (c 1,9) y se agregó luego hidróxido de amonio 0,2 N hasta hacer la solución 0,008 N. La curva resultante presentaba una pendiente mayor que en solución acuosa (curva B) y una pendiente aún mayor se encontró por adición de una cantidad equivalente de hidróxido de sodio (curva E). Similares resultados se hallaron con D-gluconamida en hidróxido de sodio 0,008 N (fig. 5, curva C), donde se ve una pendiente mayor que la de la curva B, realizada en solución acuosa. La adición de una cantidad equivalente de ácido clorhídrico (curvas A de figs. 4 y 5) provocaba un considerable retardo de la reacción de hidrólisis, aunque no la detenía por completo.

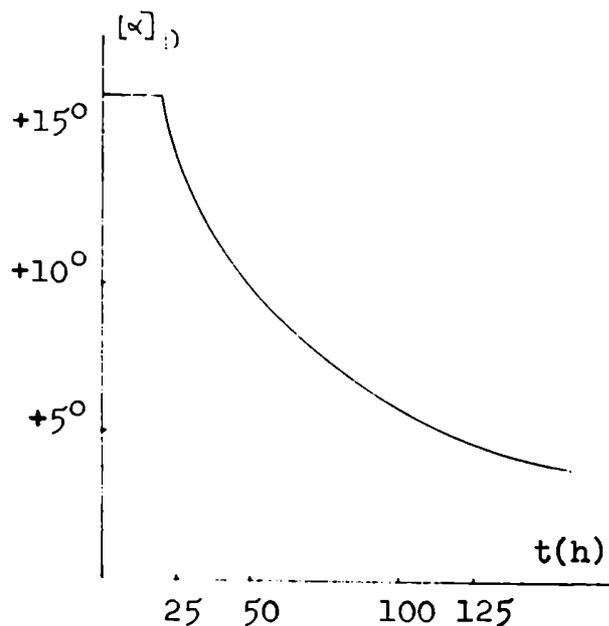


Fig. 1 - Mutarrotación de D-ribonamida a 25° (c 3,0, agua).

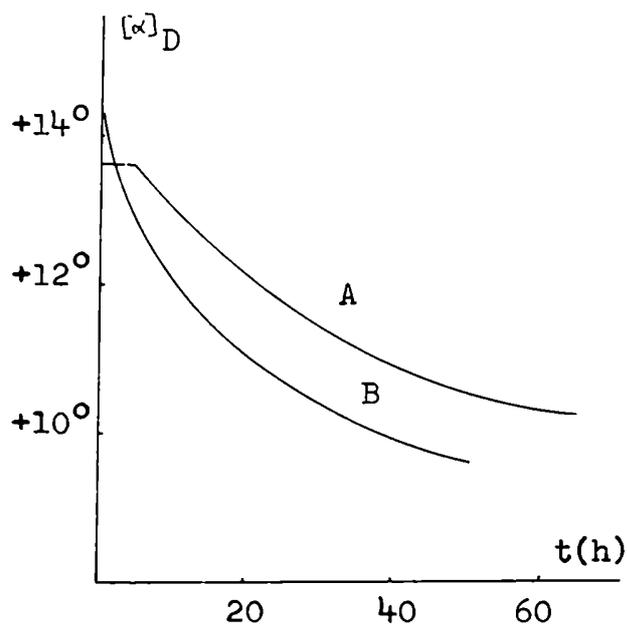


Fig. 2 - Mutarrotación de L-manonamida a 25° (c 1,0, agua); distintas experiencias.

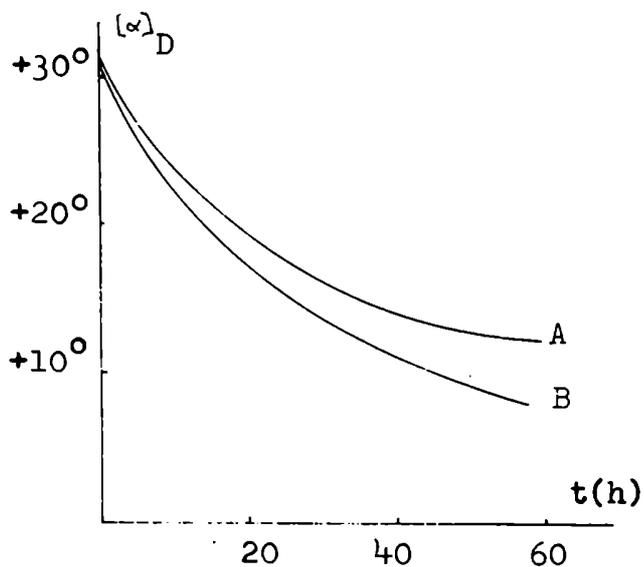


Fig. 3 - Mutarrotación de D-gluconamida a 25° (c 3,0, agua). A: agua desmineralizada y doblemente destilada. B: agua destilada común.

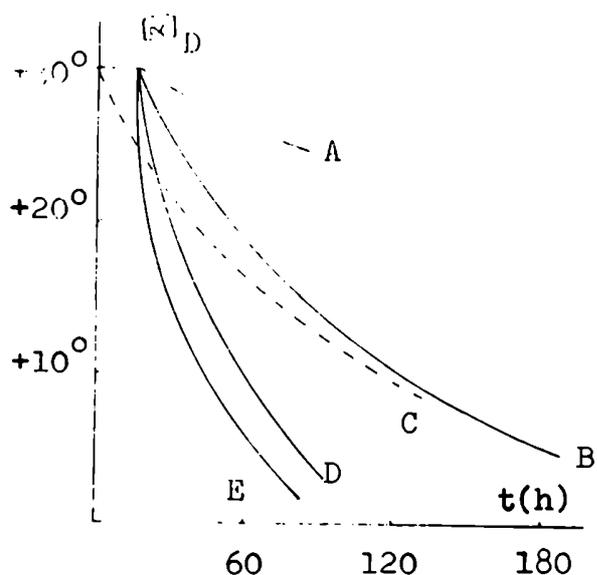


Fig. 4 - Mutarrotación de D-galactonamida a 25° (c 3,0).

A: HCl 0,008 N; B: tubo de vidrio; C: tubo de metal;
D: NH_4OH 0,008 N; E: NaOH 0,008 N.

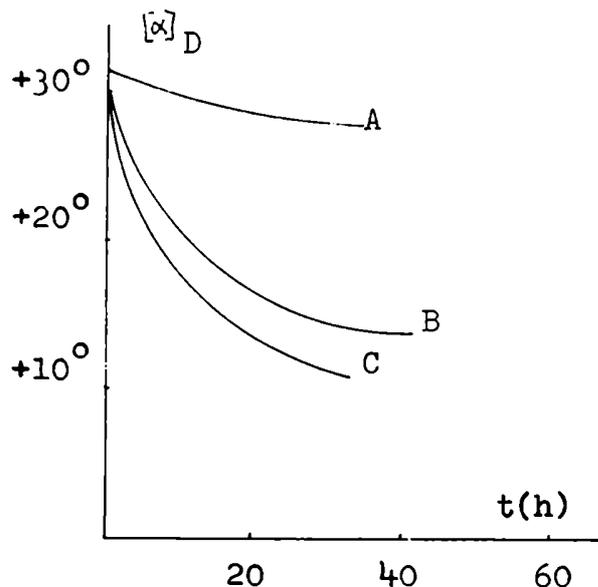
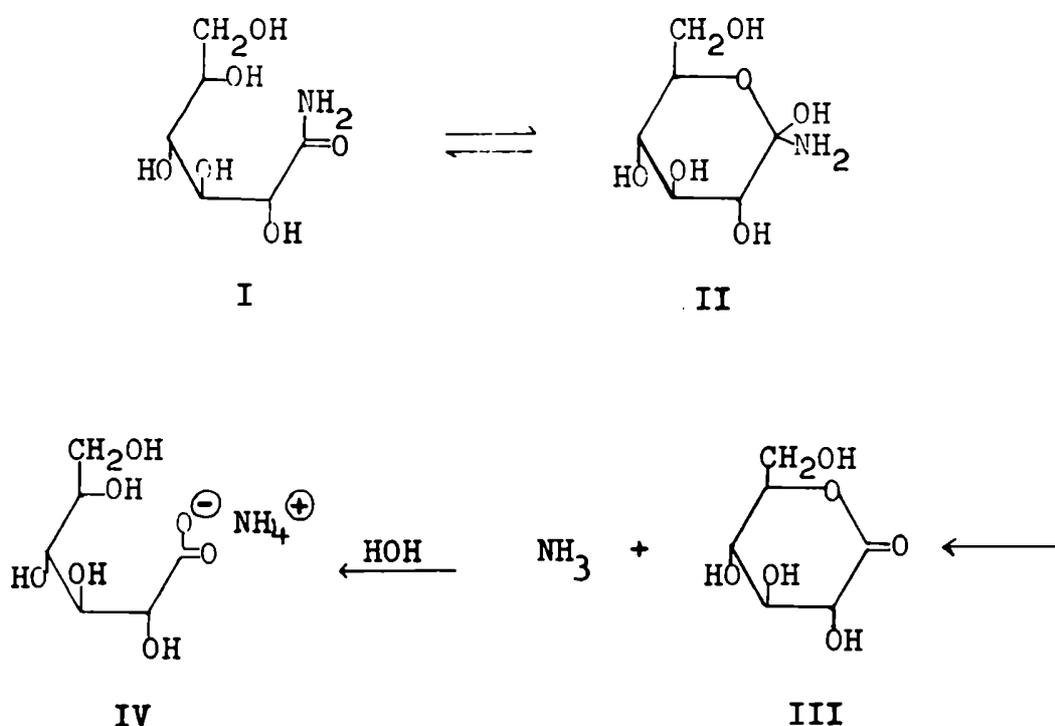


Fig. 5 - Mutarrotación de D-gluconamida a 25° (c 3,0).

A: HCl 0,008 N; B: c 3,0, agua; C: HONa 0,008 N.

Wolfrom y col. (2) explicaron la facilidad de hidrólisis de las aldonamidas con respecto a las amidas simples, por la presencia de los grupos hidroxilo en las primeras, lo cual permitiría una ciclación para dar el intermediario II. Por hidrólisis se formaría la 1,5-lactona III, inestable en presencia de amoníaco, y se obtendría finalmente la sal de amonio IV. En el caso de la D-gluconamida (I), identificaron el producto final de hidrólisis como D-gluconato de amonio, por comparación con una muestra auténtica (esquema 1).

Esquema 1



Es interesante señalar que, en contraste con las aldonamidas de 6 y 7 átomos de carbono, las amidas de 4 carbonos resultaron estables en solución acuosa. En 1965 Wolfrom y Bennett (10) obtuvieron L-treonamida a partir de L-treono-1,4-lactona, y la encontraron hidrolíticamente estable a temperatura ambiente. No se apreciaban cambios en la rotación durante 95 horas, y la amida se recuperaba intacta después de este lapso. Se observó el mismo comportamiento en el caso de la eritronamida. Wolfrom y Bennett señalaron que esta estabilidad se debería a que la 1,5-lactona intermedia no podría formarse en el caso de las aldote= tronamidas.

CAPITULO II

ACILACION DE ALDONAMIDAS

La mayor parte de los derivados acetilados y benzoilados de las amidas fueron obtenidos por el método de Zemplen y Kiss (11) tratando el nitrilo acilado correspondiente con ácido bromhídrico en ácido acético glacial.

El primer intento de acilación directa de las aldonamidas fue llevado a cabo por los mismos autores (11), quienes trataron D-glicero-D-gulo-heptonamida con anhídrido acético y piridina, obteniendo hexa-O-acetil-D-glicero-D-gulo-heptonamida cristalina, con 70% de rendimiento.

Los intentos realizados por Jelinek y Upson (12) en 1938 para acetilar D y L-eritronamida con anhídrido acético y cloruro de zinc, condujeron a la obtención de jarabes.

Robbins y Upson (13) hicieron notar que el producto de la acetilación dependía de las condiciones en que se realizaba la reacción. En efecto, en 1929 Mikšić (7) había preparado derivados cristalinos en los que tanto los grupos hidroxilos como el grupo amida estaban acetilados. Obtuvo hexa-O-acetil-N-acetil-D-glicero-L-mano-heptonamida y penta-O-acetil-N-acetil-7-desoxi-L-glicero-L-talo-heptonamida, por tratamiento de las respectivas aldonamidas con anhídrido acético y ácido sulfúrico. Empleando estos mismos reactivos, Robbins y Upson (13) obtuvieron penta-O-acetil-N-acetil-D-gluconamida y D-galactonamida, mientras que con anhídrido acético y cloruro de zinc se acetilaban solamente los hidroxilos. Por este último método, prepararon los penta-O-acetatos de D-gluconamida, D-galactonamida, D-manonamida y D-gulonamida, y en 1940 (14), empleando también cloruro de zinc como catalizador,

obtuvieron tetra-O-acetil-D-arabonamida, penta-O-acetil-D-talonamida y hexa-O-acetil-D-glicero-L-mano-heptonamida. Todos estos compuestos eran cristalinos, pero los autores no especifican los rendimientos.

En 1951 Wolfrom y Wood (9) acetilaron L-manonamida con anhídrido acético y cloruro de zinc y obtuvieron el penta-O-acetato cristalino, con un rendimiento del 83%.

Sin embargo, la acetilación de L-treonamida por Wolfrom y Bennett (10) en 1965, con cloruro de zinc y anhídrido acético en las condiciones descritas para obtener aldonamidas-O-acetiladas (13), condujo a la N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-L-treonamida cristalina, con 49% de rendimiento. Esta amida también se obtuvo, como era previsible, por acetilación con anhídrido acético y ácido sulfúrico, con un rendimiento mucho mayor (84%). La acetilación en piridina anhidra producía, en cambio, sólo O-acetilación, con formación de 2,3,4-tri-O-acetil-L-treonamida cristalina, con 84% de rendimiento.

Empleando esta técnica, Deulofeu y Restelli de Labriola (15) habían obtenido en 1939 tetra-O-acetil-L-arabinonamida, tetra-O-acetil-D-xilonamida, tetra-O-acetil-L-ramnonamida, penta-O-acetil-D-manonamida y penta-O-acetil-D-galactonamida, en forma cristalina y con rendimientos entre 75 y 90%. Análogamente, Wolfrom, Berkebile y Thompson obtuvieron en 1949 (16), penta-O-acetil-L-galactonamida cristalina, con 81% de rendimiento. Por otra parte, los autores no lograron cristalizar el producto de acetilación a temperatura ambiente de D-lixonamida con anhídrido

acético y cloruro de zinc.

En 1952 Deulofeu y Deferrari (17) obtuvieron hexa-O-acetil-D-glicero-L-mano-heptonamida con 76% de rendimiento, por acetilación de la amida correspondiente con anhídrido acético y piridina. Los mismos autores obtuvieron en 1957 (18), penta-O-acetil-7-desoxi-L-glicero-L-galaheptonamida, con 94% de rendimiento.

Se encuentran pocos datos sobre benzoilación de aldonamidas. En 1938 Jelinek y Upson (12) prepararon las tri-O-benzoil-D- y L-eritronamidas cristalinas, por tratamiento de las respectivas amidas con cloruro de benzoílo y piridina, pero no informaron el rendimiento obtenido. Mac Donald, Crum y Barker (19) repitieron la benzoilación de la D-eritronamida en 1958, en iguales condiciones, y obtuvieron tri-O-benzoil-D-eritronamida cristalina con 95% de rendimiento. Lake y Glattfeld (20) benzoilaron en 1944 la amida D,L-treónica, disolviéndola en piridina y agregando un ligero exceso de cloruro de benzoílo. Obtuvieron tri-O-benzoil-D,L-treonamida cristalina, con un rendimiento del 94%. La tri-O-benzoil-D,L-eritronamida fue obtenida de la misma manera, con un rendimiento del 88%. Sin embargo, en 1965 Wolfrom y Bennett (10) obtuvieron resultados inesperados en la benzoilación de la L-treonamida con cloruro de benzoílo en piridina anhidra, de acuerdo a la técnica de Lake y Glattfeld (20). En una de las experiencias que realizaron, se obtenía la amida O-benzoilada cristalina con 80% de rendimiento, pero en otra, presumiblemente bajo las mismas condiciones, el producto fue el 2,3,4-tri-O-benzoil-L-treononitrilo. Su estructura fue probada por conversión a la 2,3,4-tri-O-benzoil-

L-treonamida.

Matsuhira (1) obtuvo resultados anómalos en la benzoilación de aldohexono- y aldohexono-amidas, pues obtenía una mezcla de productos, entre los cuales identificó el aldónitrilo benzoilado correspondiente, la O-benzoil-N-benzoil-aldonamida y tribenzamida. Este trabajo fue realizado tratando D-gluconamida, D-galactonamida, D-glicero-D-gulo-heptonamida, D-glicero-L-mano-heptonamida y D-glicero-D-gala-heptonamida, con exceso de cloruro de benzoilo y piridina.

CAPITULO III

ACILACION DE ALDONOLACTONAS

Se han preparado derivados acilados de las aldonolactonas con buenos resultados, por reacción de las mismas con anhídrido acético, cloruro de benzoílo u otros reactivos acilantes. Nos referiremos a los compuestos acetilados y benzoilados, que son los más estudiados. Para las acilaciones con anhídrido acético se puede emplear un catalizador ácido como cloruro de zinc, ácido clorhídrico, sulfúrico o perclórico o bases como acetato de sodio o piridina, mientras que las benzoilaciones se llevan a cabo en presencia de bases orgánicas como quinolina o piridina.

En general, las lactonas acetiladas se obtuvieron como jarabes. En 1906 Paal y Hörnstein (21), por calentamiento de ácido D-glucónico con anhídrido acético obtuvieron un jarabe que analizaba para una lactona tetraacetilada. Paal y Weidenkaff (22) acetilaron de la misma manera la D-galactono-1,4-lactona y obtuvieron el tetraacetato como un producto amorfo, con rendimiento del 94%. En 1907 Nef (23) calentó la lactona D,L-eritrónica con dos partes de anhídrido acético a 85°, obteniendo un jarabe fluido, poco soluble en agua. La acetilación de las lactonas D y L-eritrónicas con anhídrido acético y ácido clorhídrico por Jelinek y Upson (12) en 1938, condujo también a la obtención de productos aceitosos.

En 1911 Paal y Kinscher (24) obtuvieron, por calentamiento con anhídrido acético, la tri-O-acetil-L-arabinono-1,4-lactona cristalina, con un rendimiento del 95%. Este mismo derivado fue sintetizado en 1924 por Simon y Hasenfratz (25), por tratamiento de la L-arabinono-1,4-lactona con anhídrido acético y cloruro de zinc. Empleando estos mismos reactivos, Humplett (26)

sintetizó el acetato racémico en 1967. En 1927 Hasenfratz (27) obtuvo el derivado triacetilado de la L-ribono-1,4-lactona empleando idénticas condiciones que para su isómero L-arabónico, pero no logró cristalizarlo; en 1933 el mismo autor (28) obtuvo la tri-O-acetil-D-xilono-1,4-lactona cristalina.

En 1929 Mikšić (7) trató D-glucono-1,4-lactona con anhídrido acético y piridina, obteniendo un producto cristalino que presentaba $[\alpha]_D +13,46^\circ$. En 1931 Upson y Bartz (29) repitieron la acetilación en idénticas condiciones, pero obtuvieron un producto aceitoso que no pudieron caracterizar. La acetilación con cloruro de zinc dio un líquido de poder rotatorio mayor ($[\alpha]_D +60,29^\circ$) que no mutarrotaba, y cuyo análisis elemental coincidía con el de un tetra-acetil derivado. Upson y Bartz supusieron que se trataba de la 1,4-lactona acetilada y que el producto obtenido por Mikšić era un ácido acetilado, por su poder rotatorio menor. Los mismos autores (29) también acetilaron D-glucono-1,5-lactona y obtuvieron un producto cristalino de $[\alpha]_D -1,21^\circ$, que fue identificado como un ácido tetra-O-acetil-D-glucónico monohidratado. Por calentamiento del producto a 100° y a presión reducida, obtuvieron un sólido amorfo incoloro, que analizaba para la lactona acetilada y cuyo poder rotatorio en acetona acuosa variaba rápidamente con el tiempo, lo cual es característico de las 1,5-lactonas. Por evaporación de la solución acetónica, cristalizaba nuevamente el ácido acetilado. Upson y Bartz dedujeron, en consecuencia, que se trataba del ácido 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucónico y de su 1,5-lactona, respectivamente. Del mismo modo, obtuvieron

penta-O-acetil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona, tetra-O-acetil-D-manono-1,4-lactona y tetra-O-acetil-L-manono-1,4-lactona cristalinas. En 1936 Upson y col. (30) agregaron a esta lista de lactonas acetiladas, los derivados cristalinos de la D-galactono- y D-gulono-1,4-lactonas, L-ranono- y D-manono-1,5-lactonas, mientras que los acetatos de la D-talono- y L-ranono-1,4-lactonas se obtuvieron como productos amorfos. Los autores recomiendan la acetilación con anhídrido acético y ácido clorhídrico como un método más conveniente que el tratamiento con cloruro de zinc, piridina o ácido sulfúrico, ya que el catalizador podía eliminarse por destilación a presión reducida. La eliminación del catalizador se había realizado, hasta ese momento, volcando en agua la mezcla de reacción, pero en estas condiciones se podría producir hidrólisis de los productos, especialmente de las 1,5-lactonas. Por otra parte, señalaron que estos derivados eran los primeros preparados directamente a partir de las 1,5-lactonas, ya que hasta ese momento éstos se habían preparado acilando el azúcar y oxidando luego a la lactona.

En 1940 Robbins y Upson (14) sintetizaron la tri-O-acetil-D-arabinono-1,4-lactona con cloruro de zinc y anhídrido acético, y la penta-O-acetil-D-glicero-L-mano-heptono-1,4-lactona con ácido sulfúrico y anhídrido acético, como productos cristalinos a partir de las respectivas 1,4-lactonas.

Con respecto a los derivados benzoilados de aldolactonas, en 1907 Nef (23) obtuvo di-O-benzoil-D,L-eritrano-1,4-lactona en forma cristalina, por tratamiento de la lactona con cloruro de

benzoílo a 100°. En 1938 Jelinek y Upson (12) prepararon di-O-benzoil-L-eritrano-1,4-lactona y su isómero D-eritrano-, cristalinos, tratando las lactonas respectivas con piridina y cloruro de benzoílo en baño de agua a temperatura ambiente. La lactona D,L-treónica benzoilada fue obtenida análogamente por Lake y Glattfeld (20) en 1944, como un producto cristalino, tanto a partir de la D,L-treono-1,4-lactona como del ácido-D,L-treónico.

Simon y Hasenfratz (25) en 1924 obtuvieron el derivado tribenzoilado y uno dibenzoilado, del cual no dan la estructura, de la L-arabinono-1,4-lactona. Los productos cristalinos se obtenían por tratamiento de la lactona con cloruro de benzoílo y piridina, pero los autores no especifican las condiciones de obtención de cada uno. En 1927 Hasenfratz (27) obtuvo por el mismo método el derivado tribenzoilado de la L-ribono-1,4-lactona, también en forma cristalina.

Kohn, Samaritano y Lerner sintetizaron varias aldono-1,4-lactonas benzoiladas como intermediarios para la síntesis de azúcares furanósicos. En 1964 (31) prepararon la 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-gulono-1,4-lactona cristalina con buen rendimiento, utilizando cloruro de benzoílo y piridina en solución clorofórmica. En 1965 (32) sintetizaron los derivados cristalinos de la L-gulono-, D-alono, D-talono- y D-altrono-1,4-lactonas, con rendimientos entre 60 y 85%. En 1966 (33) obtuvieron 2,3,5,6,7-penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona, con 79% de rendimiento.

En 1967 Kuzuhara y Fletcher (34) obtuvieron el tetra-

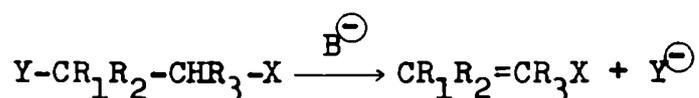
acetato y el tetrabenzoato cristalinos de la 5-0-metil-D-glucono-1,4-lactona amorfa, por tratamiento de la lactona con anhídrido acético y cloruro de benzoílo en piridina, respectivamente.

En 1970, Lederkremer, F. Cirelli y Deferrari (35) benzoylaron las dos lactonas D-glucónicas con cloruro de benzoílo y piridina, durante dos horas a temperatura ambiente. La 2,3,4,6-tetra-0-benzoil-D-glucono-1,5-lactona era cristalina y se obtuvo con 84% de rendimiento, mientras que la 2,3,5,6-tetra-0-benzoil-D-glucono-1,4-lactona se obtuvo como producto amorfo, con el mismo rendimiento. Una patente norteamericana del año 1956 (36) informa la obtención de una tetrabenzoil-gluconolactona cristalina, a partir de la lactona comercial, empleando cloruro de benzoílo y piridina. El punto de fusión informado por el autor no coincide con el encontrado por Lederkremer y col. (35) para el derivado de la 1,5-lactona.

CAPITULO IV

ELIMINACIONES-BETA EN HIDRATOS DE CARBONO INDUCIDAS POR
LA PRESENCIA DE UN GRUPO ACTIVANTE

Las reacciones de eliminación pueden ser favorecidas por grupos atractores de electrones, que aumentan la acidez del átomo de hidrógeno- α a este grupo y conducen a la formación de un carbanión que se puede estabilizar por resonancia. Generalmente, estas reacciones ocurren en presencia de una base que capta el protón, a través de mecanismos del tipo E_2 carbaniónicos ó E_{1cB} , aunque existen algunos ejemplos de eliminaciones- β en medio ligeramente ácido. El esquema general de la reacción es el siguiente:



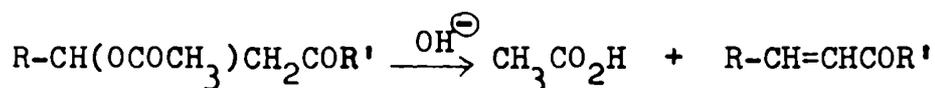
donde X es el grupo activante e Y el grupo saliente. Las bases que promueven esta reacción pueden ser hidróxidos o alcóxidos, aminas como trietilamina, piridina, bencilamina, anilina y mezclas como anhídrido acético - acetato de sodio y anhídrido acético o cloruro de benzofilo en piridina.

Existen numerosos ejemplos de estas reacciones, que se clasifican de acuerdo a la naturaleza del grupo activante, el cual puede ser: a) carbonilo, b) carboxilato, c) nitro, d) sulfonilo geminal, e) hidrazona.

Nos referiremos solamente a las eliminaciones activadas por grupos carbonilo y carboxilato, por ser las más relacionadas con este trabajo.

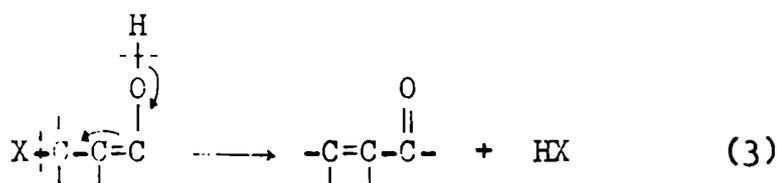
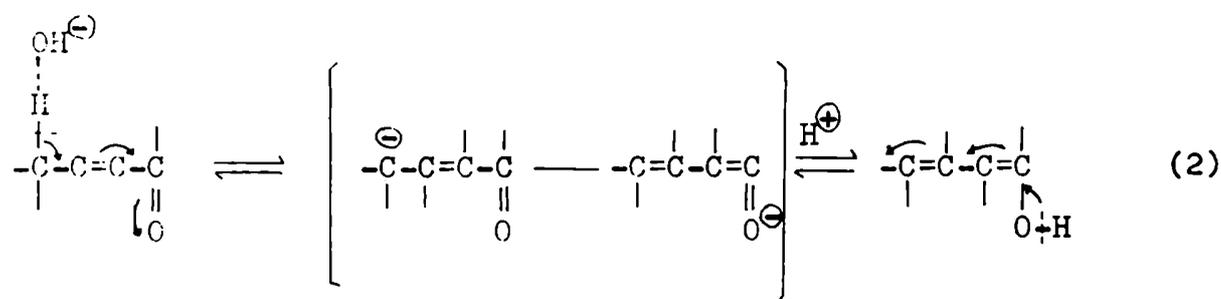
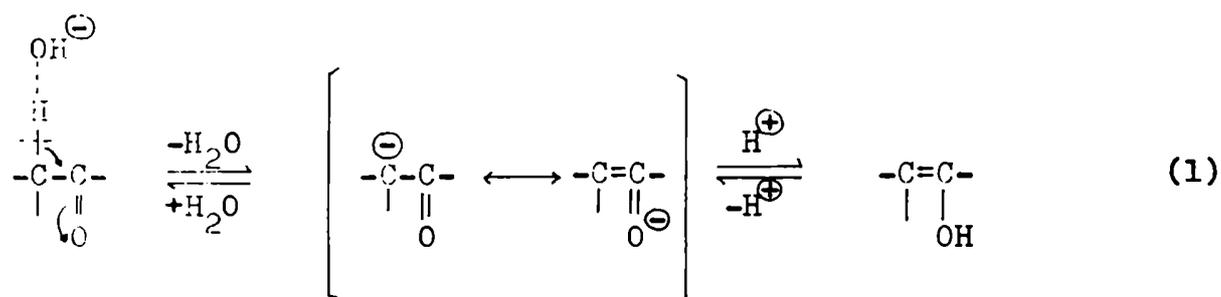
a) Eliminaciones activadas por grupos carbonilo

En 1908 Blaise y Maire (37) encontraron que al calentar una cetona acetilada en posición β respecto al carbonilo con potasa acuosa al 20%, en baño maría, obtenían la cetona α, β no saturada, con un rendimiento del 80%.



Se han descrito reacciones similares en hidratos de carbono, y el mecanismo actualmente aceptado para la eliminación es el propuesto por Isbell (38), basado en consideraciones de Hauser (39). Isbell supone la existencia de una enolización previa a la eliminación- β (esquema 2). Se formaría un complejo activado entre el catalizador básico y el hidrógeno del carbono adyacente al grupo carbonilo o situado al final de un sistema conjugado de dobles uniones. La eliminación del protón da lugar a un ion enólico resonante, que se estabilizaría tomando un protón del medio para formar el enol (ecuación 1). Si el sistema contiene dobles uniones conjugadas, el hidrógeno ligeramente polarizado, unido al carbono que se encuentra al final de la cadena conjugada, se combina con la base, y la enolización transcurre según la ecuación 2. La ionización del hidrógeno enólico produce un flujo de electrones que va hacia el carbono adyacente o el que está al final del sistema de dobles uniones. La neutralidad eléctrica se mantiene por adición de un protón, volviendo al producto original (desenoliza=

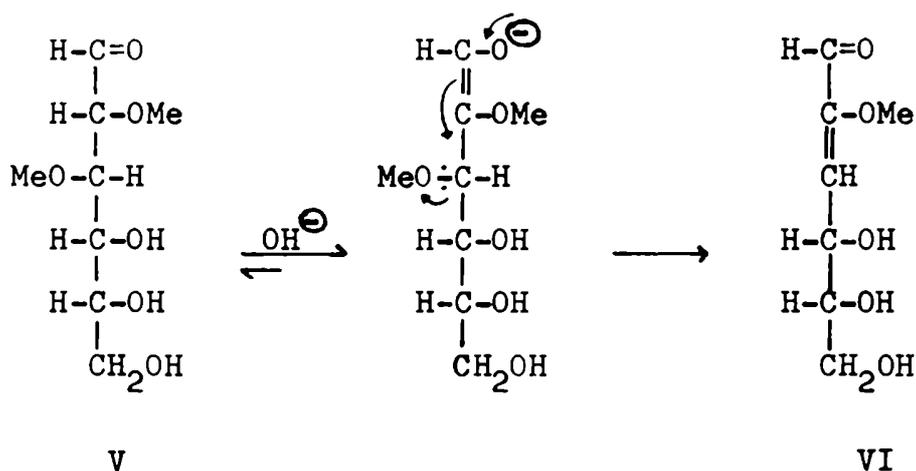
ción), o por eliminación de un grupo como anión. Este último proceso es la llamada eliminación- β (ecuación 3) donde X es un grupo como OH, OCH₃, Cl, OAc, OBz, etc.



Esquema 2

En las aldosas, el producto formado contiene una doble unión entre los C-2 y C-3. Si el hidroxilo del C-2 no está sustituido, el producto es una 3-desoxi-aldosulosa que se degrada fácilmente, dando como productos finales los ácidos sacarínicos, isomaltol, reductonas y otros productos (40). En el caso de que el hidroxilo del C-2 esté sustituido, como en las O-metil-aldosas, el compuesto 2,3 no saturado es bastante estable. Por ejemplo, en

1956 Kenner y Richards (41) encontraron que el tratamiento de 2,3-di-O-metil-D-glucosa (V) con hidróxido de calcio 0,04 N a 25° daba un producto que absorbía en el u.v. a 214 nm, y que correspondería a un derivado carbonílico α, β no saturado (VI).

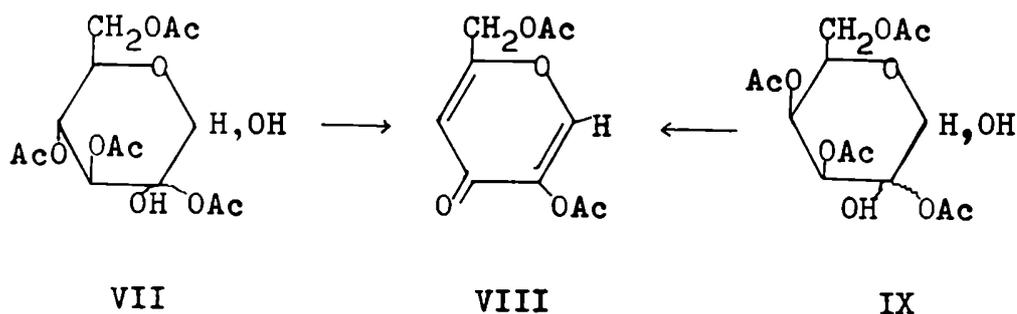


La reacción no era completa ni pudieron aislar el compuesto VI en forma pura, pero determinaron su estructura por ozonólisis.

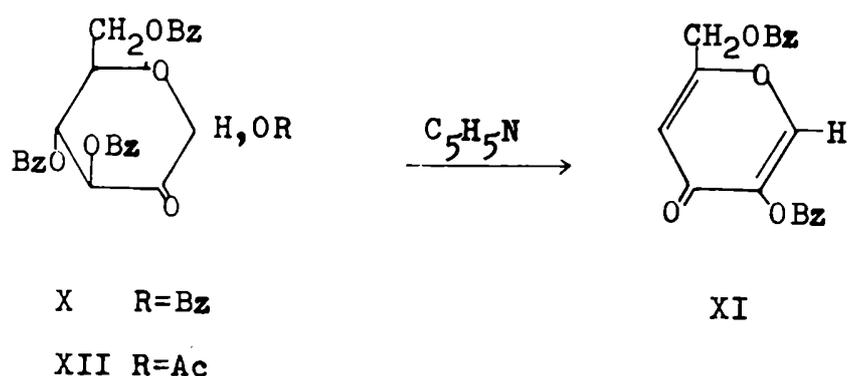
Anet (42)-(47) trató 2-O-metil-D-glucosa, 2,3-di-O-metil-D-glucosa, 2,3,6-tri-O-metil-D-glucosa, 2,3,4,6-tetra-O-metil-D-glucosa, penta-O-metil-D-glucosa y 2,3,4-tri-O-metil-D-xilosa, respectivamente, con distintas concentraciones de hidróxido de calcio. Encontró que si el hidroxilo del C-4 ó C-5 se hallaba libre, se obtenían las formas furanósicas o piranósicas de los derivados 2,3 no saturados. Los mismos productos se obtuvieron por acción de solución de hidróxido de sodio 5% a 90° (48).

Las transformaciones de osas en ácido kójico o sus derivados son también reacciones de enolización y eliminación. En 1930 Maurer (49) había obtenido el diacetato del ácido kójico (VIII)

a partir de la 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-arabino-hexopiranosulosa (VII), por tratamiento con anhídrido acético en piridina o en acetato de sodio. El mismo producto se obtenía también a partir del derivado D-lixo (IX) (50).



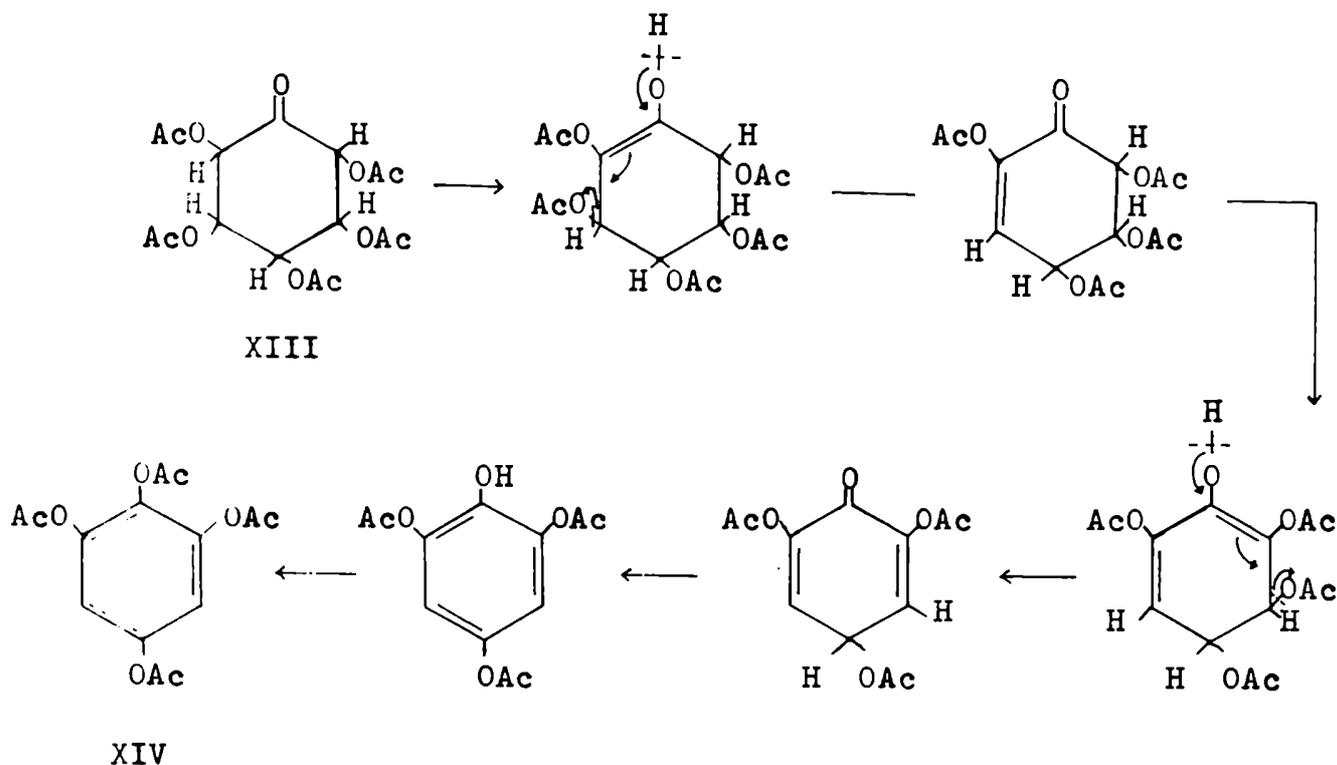
En 1933 Maurer y Petsch (51) encontraron que la 1,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-arabino-hexopiranosulosa (X) se transformaba en el dibenzoato del ácido kójico (XI) en solución piridínica a temperatura ambiente, pero no aclararon satisfactoriamente el mecanismo de la reacción. Inexplicablemente, dicen que la 1-O-acetil-



tri-O-benzoil-D-arabino-hexopiranosulosa (XII) era estable en las mismas condiciones. Sin embargo, Chittenden (52) logró obtener

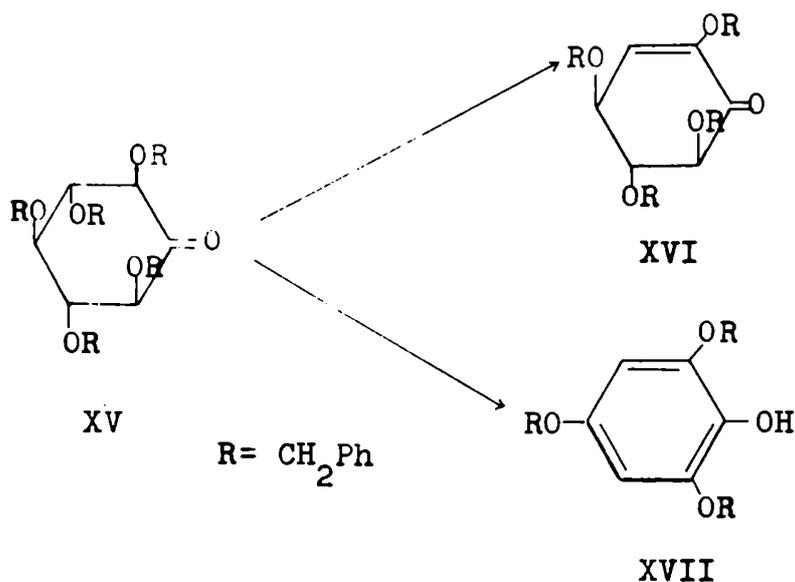
acetato de C-4; 5º) enolización del compuesto resultante a través de la doble unión conjugada; 6º) y 7º) migración del acetilo del C-3 al C-2 mediante un complejo de tipo ortoéster, con eliminación de un protón y un acetato.

Isbell (53) había propuesto un mecanismo similar para la aromatización de cetoinositoles acetilados (XIII), que por tratamiento con piridina y anhídrido acético se transformaban en 1,2,3,5-tetraacetoxibenceno (XIV).

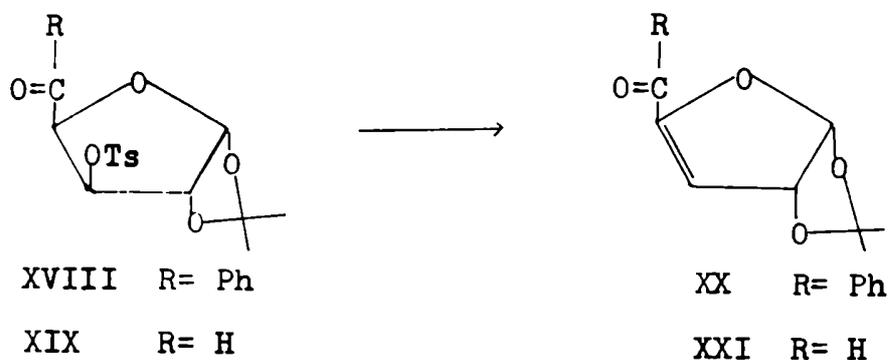


Una reacción semejante fue descrita en 1968 por Meyer zu Reckendorf (54). Con el objeto de aplicar una reacción de Wittig, reflujo la mio-scilo-inososa XV con etoxicarbonilmetilén-trifenilfosforano en dioxano durante 24 horas; en lugar del producto esperado, obtuvo la cetona no saturada XVI, con un rendimiento del 72%.

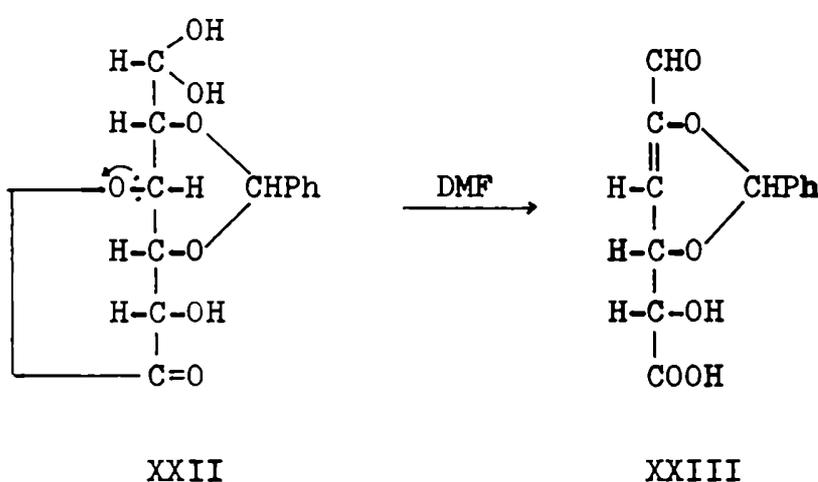
El tratamiento de XV con terbutóxido de potasio en dimetilformamida dio 96% de la sal de potasio del fenol XVII, por eliminación de dos moles de alcohol bencílico.



En azúcares furanósicos con grupos ceto exocíclicos, la eliminación- β es muy rápida. Por ejemplo, el tratamiento de los compuestos carbonílicos XVIII (55) y XIX (56) con carbonato de sodio en dimetilformamida y metóxido de sodio en metanol, respectivamente, dio los productos α, β no saturados XX y XXI.



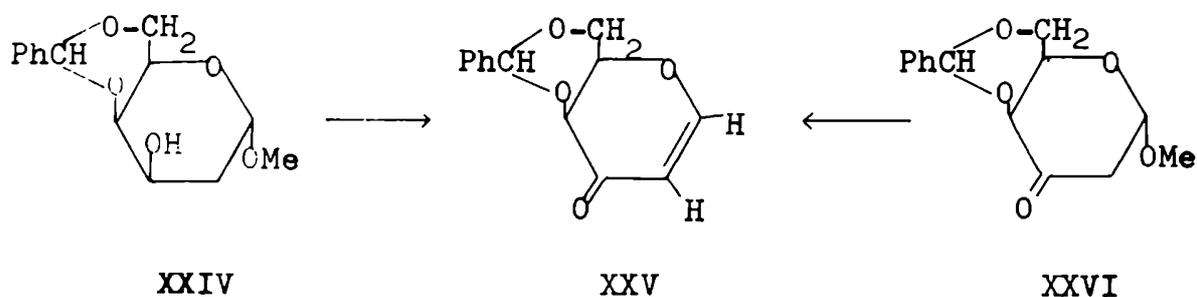
En 1963 Johnson y Riggs (57) atribuyeron a una eliminación del mismo tipo la mutarrotación del monohidrato de 2,4-0-bencilidén-D-glucurono-3,6-lactona (XXII) en dimetilformamida. El producto resultaría de una eliminación del grupo 3-aciloxi y el H-2 de la forma aldehído libre del monohidrato, y su estructura (XXIII) fue determinada por espectroscopía como la del ácido 2,4-0-bencilidén-4(S),5(S)-hex-2-en-1-al,2,4,5-triol-6-oico.



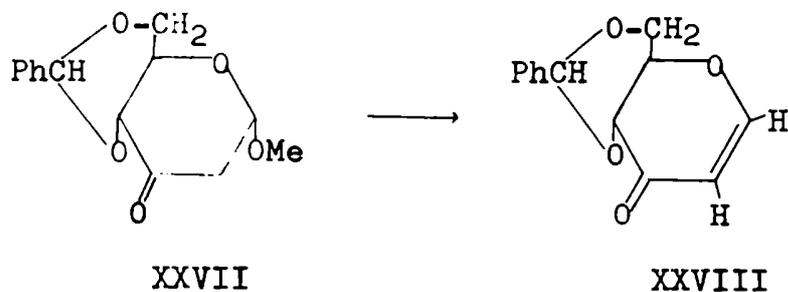
Este tipo de reacción ocurre también cuando el grupo carbonilo se forma por oxidación de un grupo hidroxilo, y en las condiciones del medio puede producirse la enolización y eliminación.

Por ejemplo, en 1966 Beynon y col. (58) oxidaron el metil 4,6-0-bencilidén-2-desoxi- α -D-lixohexopiranosido (XXIV) con trióxido de cromo en piridina y obtuvieron el piranodioxín XXV, por eliminación de metanol. El mismo compuesto se obtenía a partir del producto normal de la oxidación (XXVI), por calentamiento con piridina 0,1 M en ácido perclórico o clorhídrico. Si se partía del

isómero, metil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi- α -D-eritro-hexopiranosil-3-ulososa, la eliminación no ocurría. Los autores explicaron este hecho diciendo que la rigidez del anillo fusionado en forma trans en la 3-ulososa impediría la reacción, y lo comprobaron pues por tratamiento de la metil 2-desoxi- α -D-eritro-hexopiranosil-3-ulososa con piridina conteniendo ácido clorhídrico obtenían un producto cuyo espectro i.r. era característico del piranodioxín.

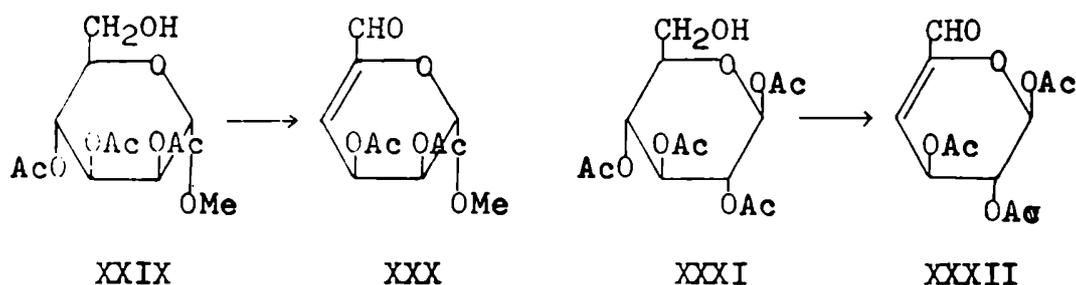


Esto concuerda con los resultados obtenidos por Collins (59), quien obtuvo un alto rendimiento de 4,6-O-bencilidén-1,2-didesoxi-D-treo-hex-1-enopirán-3-ulososa (XXV) por una eliminación suave en medio ácido, a partir de la piranosil-3-ulososa XXVI, pero la eritro-enona correspondiente XXVIII se obtuvo con muy bajo rendimiento a partir de XXVII y no pudo ser aislada.



Fatiadi (60) obtuvo derivados aromáticos por oxidación de varios inositoles con dimetilsulfóxido-anhidrido acético-piridina; estos derivados aromáticos se producirían por reacciones de eliminación de los dicetoinositoles intermediarios de la reacción. Partiendo del mio-inositol, obtuvo penta-acetoxibenceno, con un rendimiento del 60%. El mismo compuesto fue obtenido a partir de los epi-, dextro-, levo-, muco- y scilo-inositoles, lo cual demostraba que la reacción no es estereoespecífica.

En 1969 Cree y col. (61) obtuvieron azúcares no saturados por oxidación de derivados acilados de glicósidos con una mezcla de dimetilsulfóxido - trióxido de azufre - piridina - trietilamina. Por ejemplo, metil 2,3,4-tri-O-acetil- α -D-manopiranosido (XXIX) y su isómero α -D-gluco, se convirtieron en metil 2,3-di-O-acetil-4-desoxi-6-aldehído- β -L-eritro (XXX) y β -L-treo-hex-4-enodialdo-1,5-piranosidos, respectivamente, con altos rendimientos. La reacción transcurría por oxidación del carbinol primario, seguida de eliminación del protón de C-5 y del acetato de C-4, catalizada posiblemente por la trietilamina.

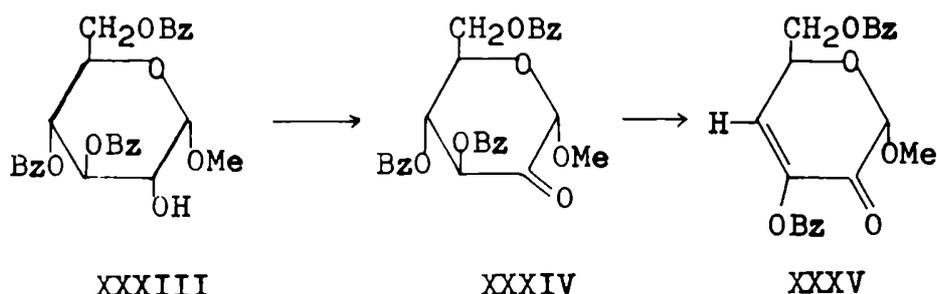


En 1971, Perlin y col. (62) sintetizaron el isómero α -L-treo de XXX, a partir del metil 2,3,4-tri-O-acetil- β -D-glucopiranosido, empleando la misma mezcla oxidante.

En 1972, Mackie y Perlin (63) obtuvieron los mismos α y β -L-treo derivados no saturados, a partir de los metil 2,3,4-tri-O-acetil- β y α -D-galactopiranosidos, respectivamente, lo cual indicaba que esta eliminación tampoco era estereoespecífica.

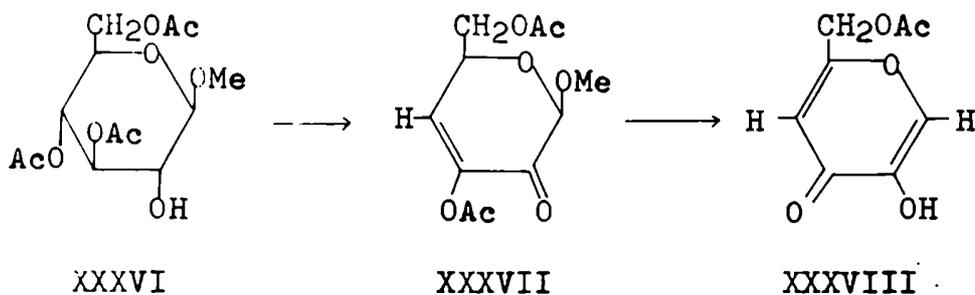
Cree y col. (61) oxidaron también 1,2,3,4-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranososa (XXXI) con la misma mezcla oxidante, obteniendo 83% de 1,2,3-tri-O-acetil-4-desoxi-6-aldehído- α -L-treo-hex-4-enodialdo-1,5-piranososa (XXXII) como un jarabe cromatográficamente puro.

En 1966 Beynon y col. (58) realizaron la oxidación del metil-3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosido (XXXIII) con tetróxido de rutenio. Cuando intentaron aislar la hexosulosa XXXIV por pasaje a través de una columna de sílicagel, se obtuvo el producto no saturado XXXV, formado por una reacción de eliminación.

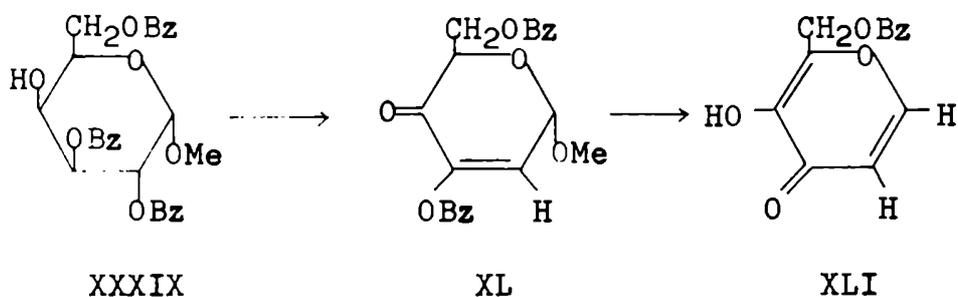


En 1969 Lichtenthaler y Heidel (64) oxidaron el metil 3,4,6-tri-O-acetil- β -D-glucopiranosido (XXXVI) con dimetilsul-

fóxido - anhídrido acético a temperatura ambiente, y obtuvieron el compuesto no saturado XXXVII. Por acción de un ácido fuerte como el trifluoroacético sobre XXXVII, obtenían la γ -pirona XXXVIII.



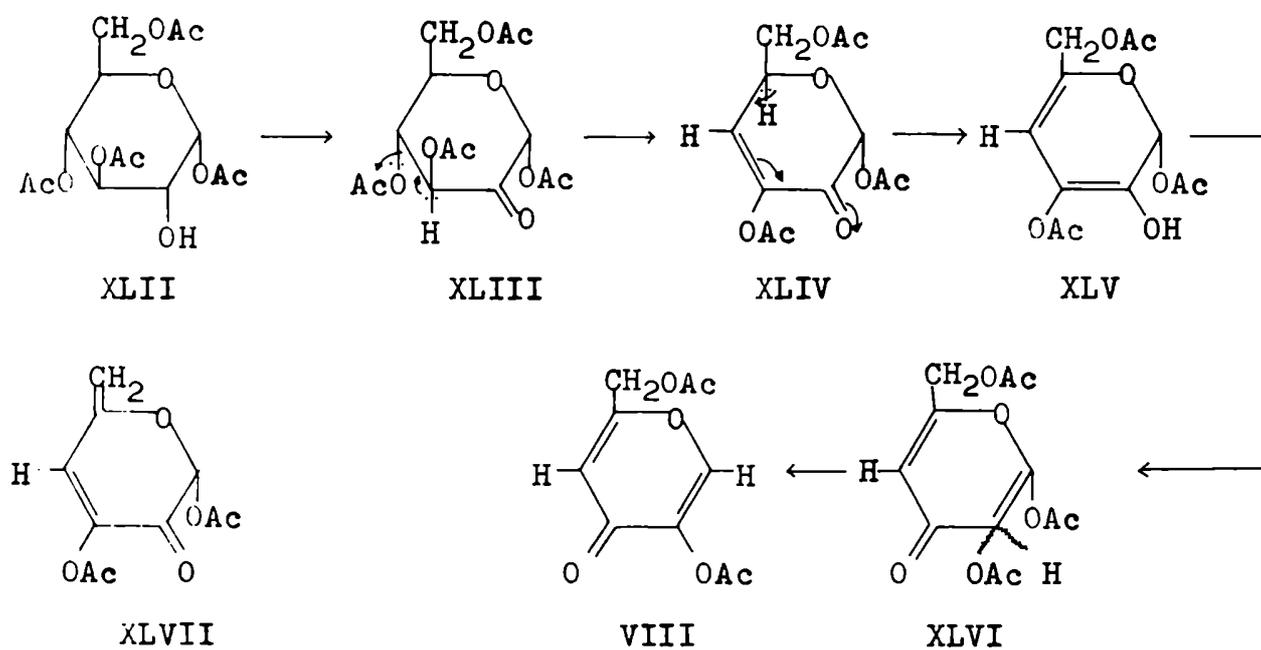
Los mismos autores, por oxidación prolongada del metilglicósido parcialmente benzoylado XXXIX, obtuvieron la cetona no saturada XL y ácido benzoico. En este caso también, el tratamiento con ácido trifluoroacético daba la γ -pirona XLI.



Mackie y Perlin (63) hallaron sin embargo, que el metilglicósido XXXIX era completamente resistente a la oxidación con la mezcla dimetilsulfóxido - trióxido de azufre - piridina - trietilamina.

Por otra parte, Lichtenthaler y Heidel (64) oxidaron

1,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranososa (XLII) con dimetilsulfóxido - anhídrido acético, obteniendo la γ -pirona VIII (diacetato del ácido kójico). Explicaban la diferencia de reactividad de XXXVI y XLII por la mayor labilidad del acetilo con respecto al metoxilo de C-1. Chittenden (52) obtuvo la misma γ -pirona VIII por tratamiento de XLII o de su galacto-isómero con la misma mezcla oxidante, y propone el siguiente mecanismo para su formación. La cetona XLIII, producida inicialmente por oxidación del hidroxilo libre, sufriría una eliminación- β del acetato de C-4, para dar la enona XLIV, la cual se enolizaría al dieno conjugado XLV. La migración del acetato del C-3 al C-2 daría XLVI, y por una segunda eliminación- β se obtendría VIII, estabilizado por resonancia (esquema 4).

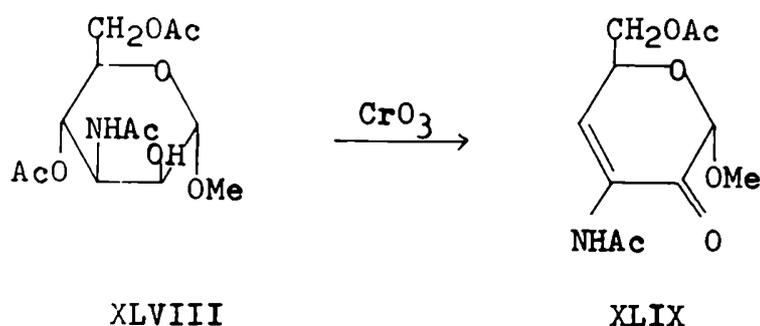


Esquema 4

Este camino está de acuerdo con el mecanismo propuesto por Isbell (38) para la formación del ácido diacetil kójico (p. 26).

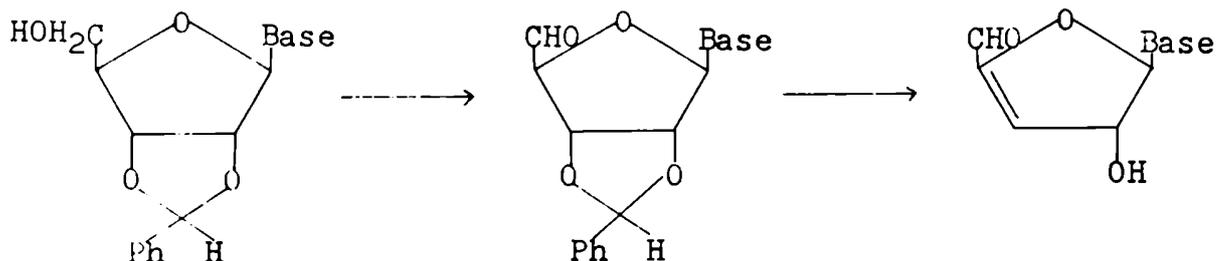
Cree, Mackie y Perlin (61), por oxidación del tetraaceta= to XLII con dimetilsulfóxido - trióxido de azufre - piridina - trietilamina, obtuvieron el mismo producto, pero le asignaron la estructura XLVII. En 1972, Mackie y Perlin (63), basándose en los trabajos de Chittenden (52) y de Lichtenthaler y Heidel (64), die= ron para el producto la estructura VIII. Lograron además, sinteti= zar VIII a partir de los α -D-galacto y mano-acetatos.

En una reacción similar, Shibata y col. (65) obtuvieron la piran-5-ona XLIX con un rendimiento del 50%, por oxidación del metil-3-acetamido-4,6-di-O-acetil-3-desoxi- α -D-manopiranosido (XLVIII) con ácido crómico o con dicitclohexilcarbodiimida y ácido fosfórico en dimetilsulfóxido, según el método de Pfitzner y Moffatt (66).



En 1969 Jones y Moffatt (67) trataron 2',3'-O-bencilidén-uridina (L) con dimetilsulfóxido - piridina - dicitclohexilcarbo= diimida - ácido trifluoroacético y aislaron, además del aldehido

esperado (LI), un producto de eliminación- β (LII). Además, el tratamiento de 2',3'-O-bencilidén-adenosina-5'-aldehído (LIII) con isopropanol-isopropóxido de sodio, dio 3'-desoxiadenosín-3'-en-5'-aldehído (LIV).



L Base: uracilo

LI Base: uracilo

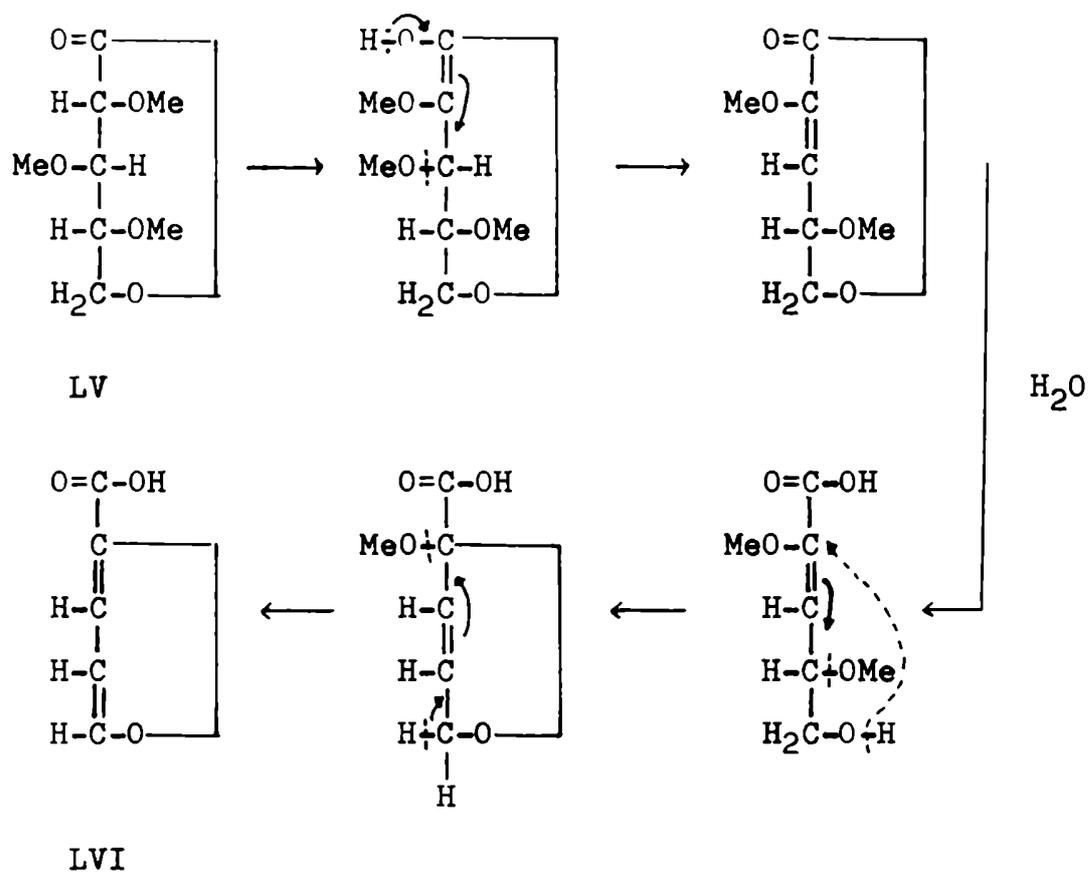
LII Base: uracilo

LIII Base: adenina

LIV Base: adenina

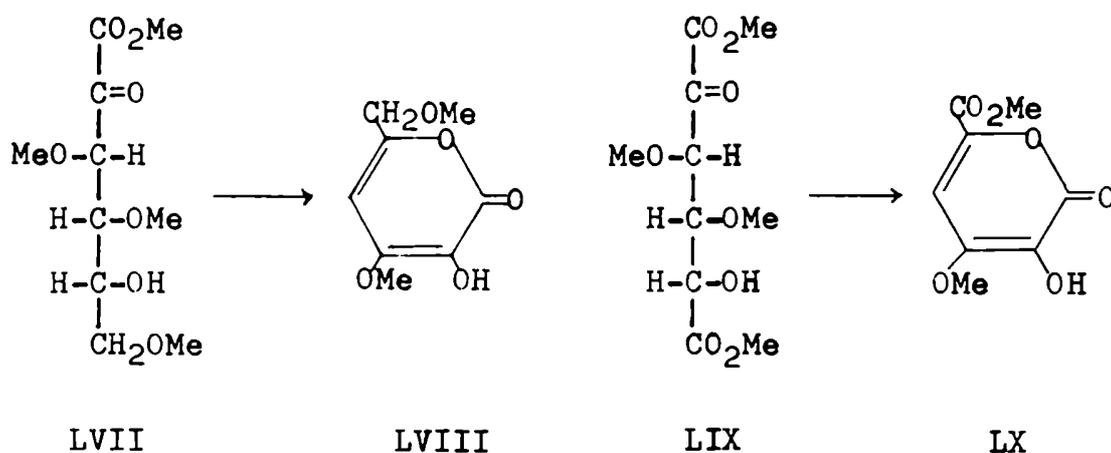
b) Eliminaciones- β promovidas por grupos carboxilato y sus derivados

Los ésteres, lactonas, amidas y otros grupos semejantes pueden promover eliminaciones- β . Una de las primeras reacciones de este tipo en el campo de los hidratos de carbono fue el inesperado resultado obtenido en 1929 por Haworth y Long (68), que al calentar 2,3,4-tri-O-metil-D-xilono-1,5-lactona (LV) con piridina en solución acuosa, obtuvieron el ácido furan-carboxílico (LVI) por eliminación de metanol. En 1944 Isbell (38) explicó esta transformación, en base al mecanismo de enolización y eliminación que ya hemos visto (esquema 5).

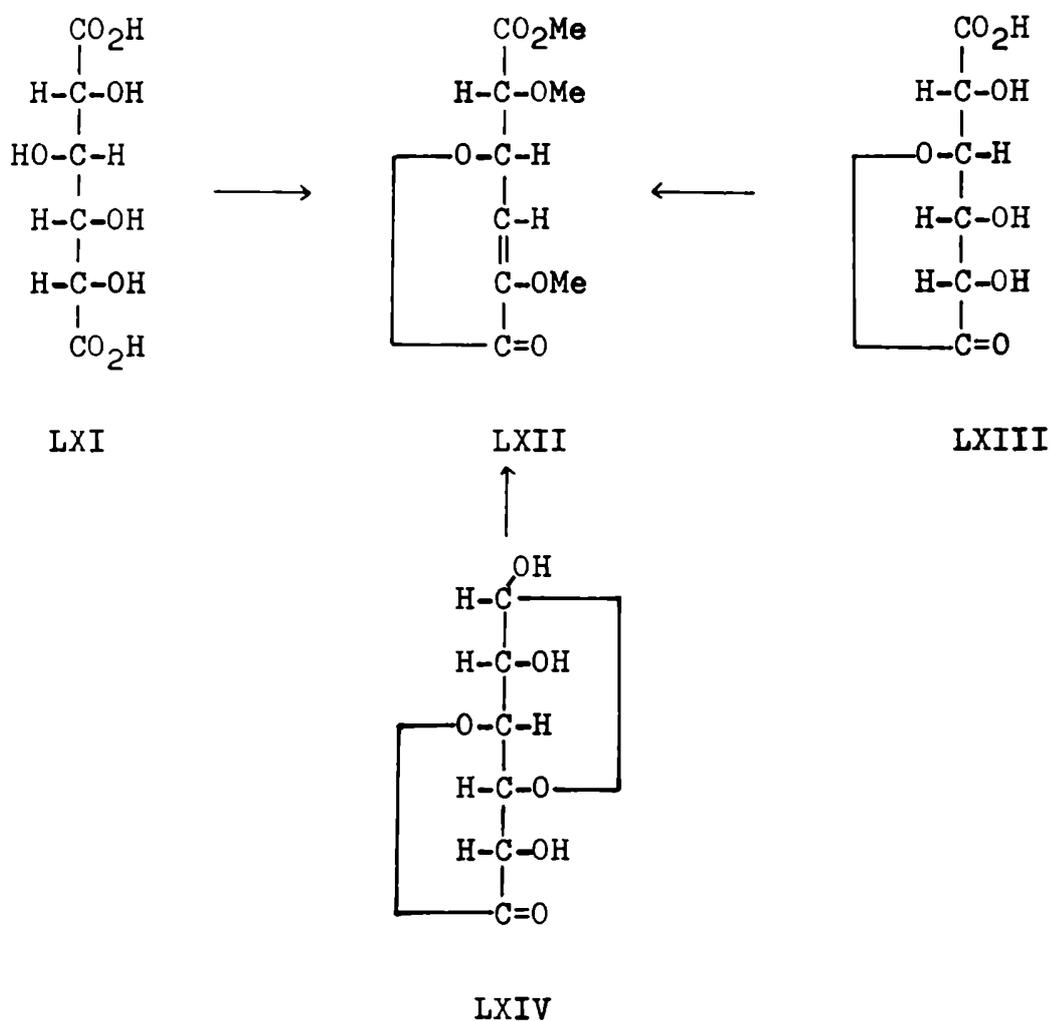


Esquema 5

En 1938 Haworth y col. (69) trataron el éster metílico del ácido 3,4,6-tri-0-metil-D-arabino-2-hexulosónico (LVII) con metóxido de sodio, y obtuvieron la piran-2-ona LVIII. De la misma manera, el éster dimetílico del ácido 3,4,6-tri-0-metil-D-arabino-2-hexulosárico (LIX) dio la piran-2-ona LX.

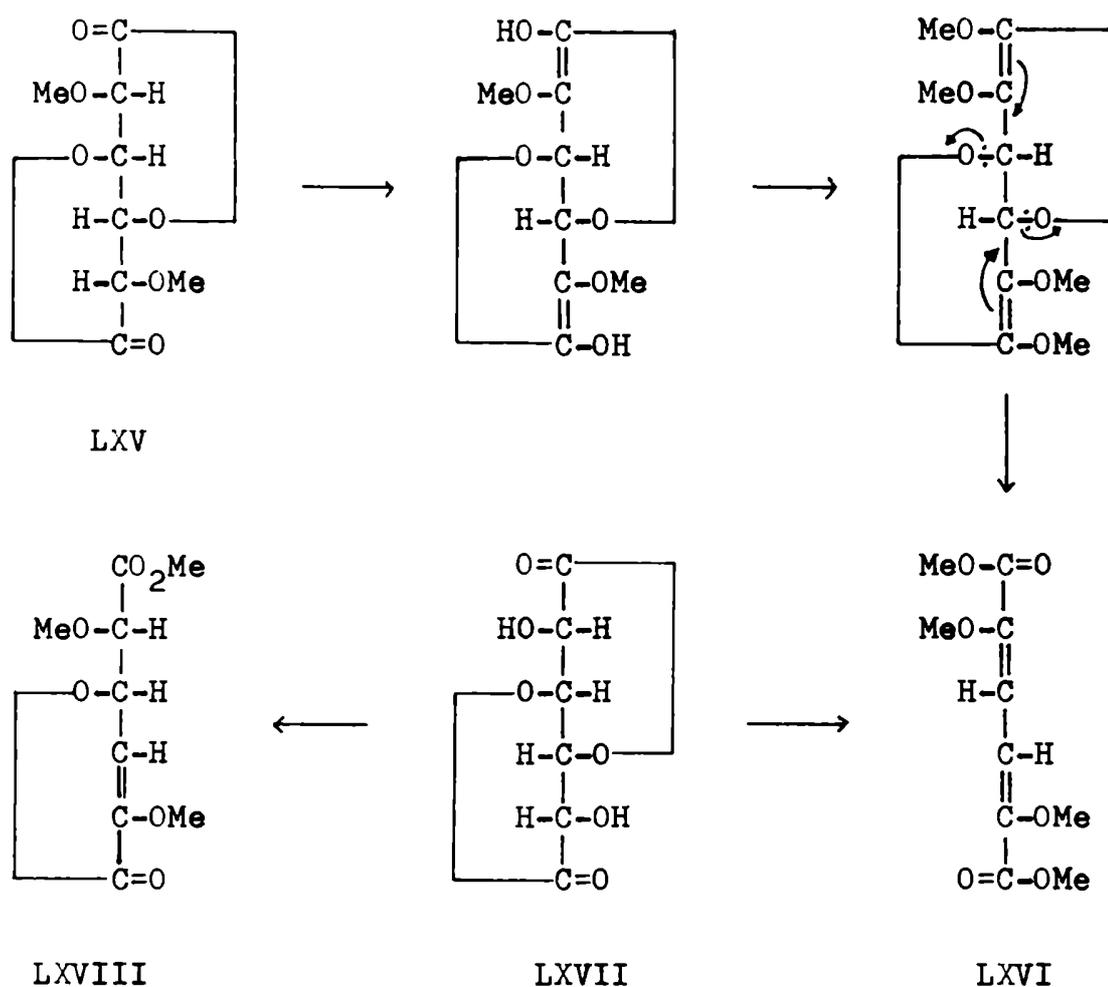


Schmidt y col. señalaron que el tratamiento con diazometano a 0° del ácido D-glucosacárico (LXI) (70) o de su 3,6-lactona (LXIII) (71) daba la lactona no saturada LXII. Smith (72)(73) obtuvo este compuesto en iguales condiciones o con ioduro de metilo y óxido de plata, a partir de la 1,4-lactona, su éster metílico, el éster de la 3,6-lactona o la 1,4-3,6-dilactona glucosacárica, respectivamente. El producto había sido obtenido anteriormente por Pryde y Williams (74), durante la metilación de D-glucurona (LXIV) con óxido de plata y ioduro de metilo, pero no habían logrado identificarlo. Smith (75) repitió la experiencia en iguales condiciones y logró aislar la lactona LXIII. En este caso, se produciría una oxidación previa del C-1. Owen y col. (76) habían observado el mismo comportamiento en la 1,2-0-isopropilidén-D-glucofuranurono-1,4-lactona, que dio LXII por tratamiento con óxido de plata y ioduro de metilo.



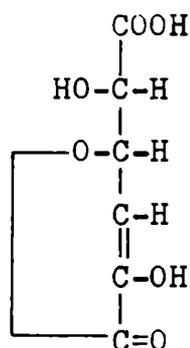
En 1941 Schmidt y Kraft (77) encontraron que la D-mano= sacaro-1,4-3,6-dilactona (LXVII) reaccionaba análogamente con ex= ceso de diazometano, dando el dimetiléster de uno de los ácidos mucónicos (LXVI), ópticamente inactivo. El compuesto se obtenía también a partir de la 2,5-di-O-metil-D-manosacaro-1,4-3,6-dilac= tona (LXV) con exceso de diazometano. Isbell (53) sostenía que el diazometano reemplazaba los hidrógenos enólicos de LXV por grupos metilo, y por el flujo de electrones señalado por las flechas, se formaba el éster LXVI. En 1944 Haworth y col. (78), por tratamien=

to de LXVII con diazometano, obtuvieron la lactona no saturada LXVIII, que presentaba actividad óptica, y cuya estructura probaron por ozonólisis y otras reacciones. Iguales resultados se obtenían con ioduro de metilo y óxido de plata.

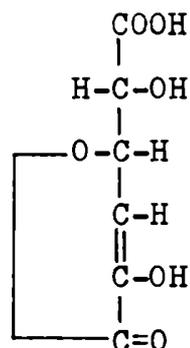


Heslop y Smith (73)(79) obtuvieron el enol LXIX, por tratamiento de la mannosacarodilactona (LXVII) con metóxido de sodio en metanol o con hidróxido de sodio acuoso. La misma eliminación tenía lugar cuando se trataba la 1,5-3,6-dilactona y 1,4-3,6-

dilactona glucosacáricas, o los ésteres metílicos de las 3,6- y 1,4-lactonas, con hidróxido de sodio o con metóxido de sodio en metanol, obteniéndose el enol LXX.

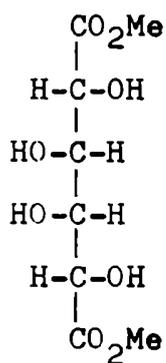


LXIX

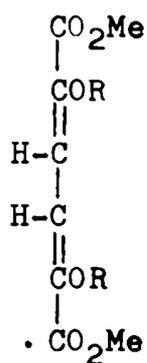


LXX

En 1953 Linstead y col. (80) trataron el mucato de metilo (LXXI) con cloruro de metansulfonilo o con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina, obteniendo los ésteres no saturados LXXII y LXXIII, respectivamente. La 2,5-di-O-mesil-1,4-3,6-dilactona mano=

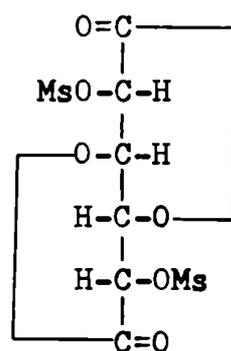


LXXI

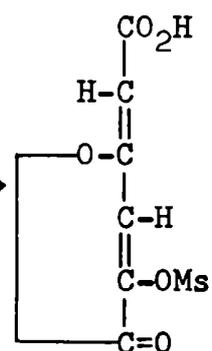


LXXII R= Ms

LXXIII R= Ts



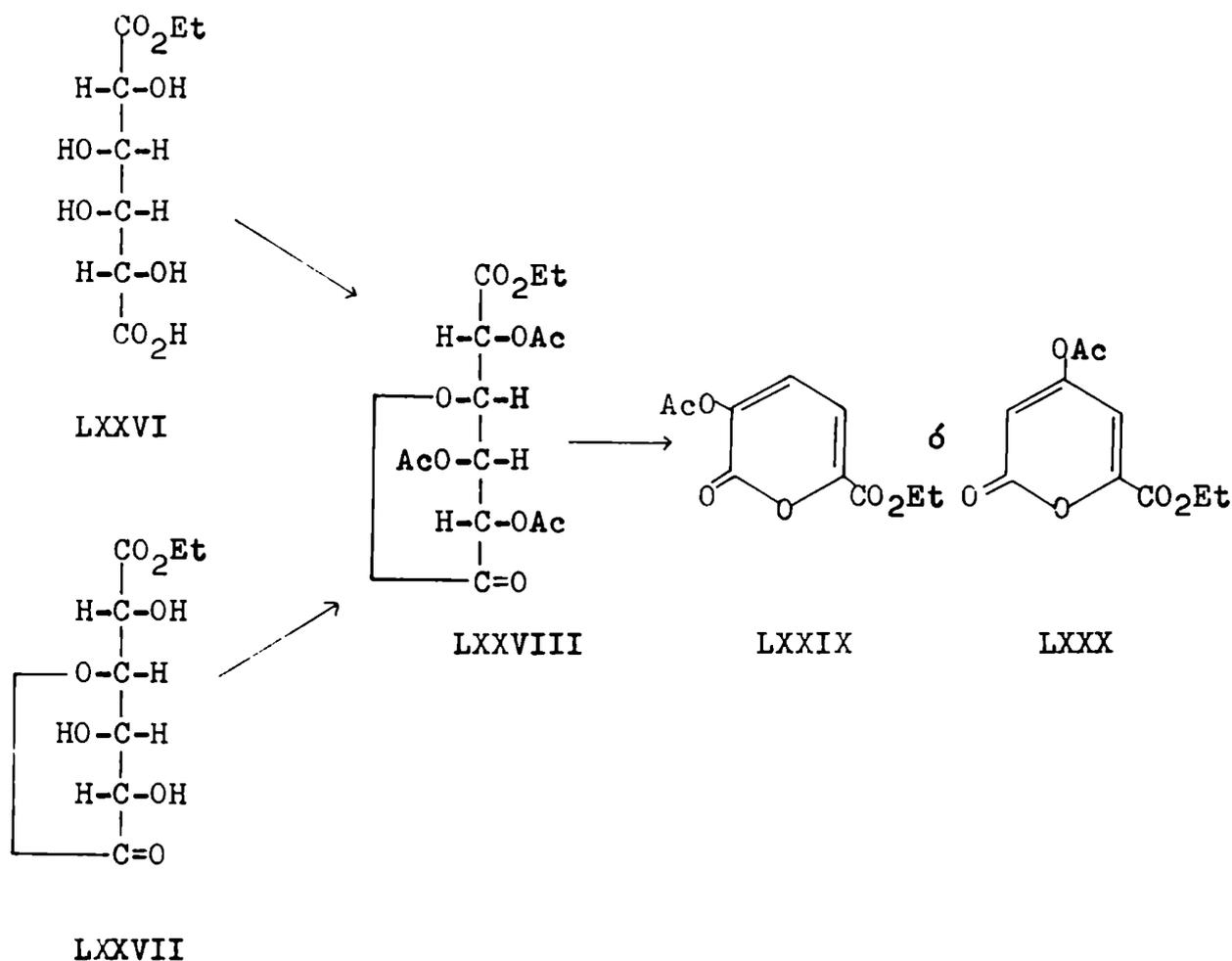
LXXIV



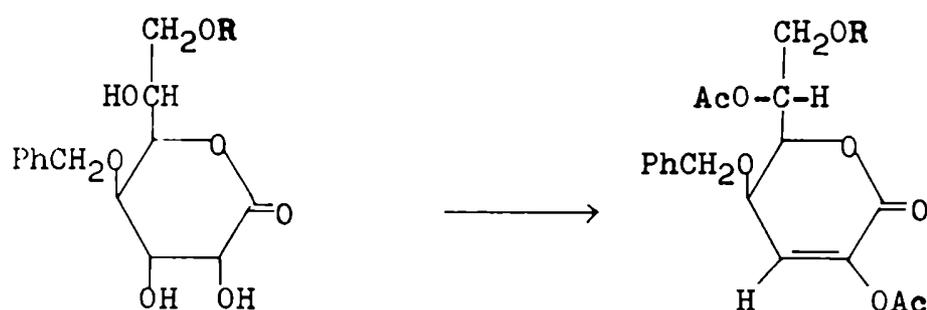
LXXV

sacárica (LXXIV) dio la lactona no saturada LXXV con carbonato de calcio en acetona acuosa a ebullición.

En 1956 Morgan y Wolfrom (81) calentaron unos minutos a 100° el monoéster etílico del ácido D,L-galactárico (LXXVI) o el de la monolactona LXXVII, con la mezcla anhídrido acético - acetato de sodio y obtuvieron el derivado de acetilación normal LXXVIII con muy poco rendimiento. Al aumentar el tiempo de reacción a 90 minutos, se producía un derivado no saturado, que los autores formulan como LXXIX ó LXXX, aunque las pruebas químicas realizadas no confirman fehacientemente ninguna de dichas estructuras.



En 1969 Dijong y Wittkötter (82), por acetilación de 4-O-bencil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,5-lactona (LXXXI) y de su 7-O-trifenilmetil derivado (LXXXII) con anhídrido acético y piridina, obtuvieron las lactonas no saturadas LXXXIII y LXXXIV, por una reacción de eliminación.



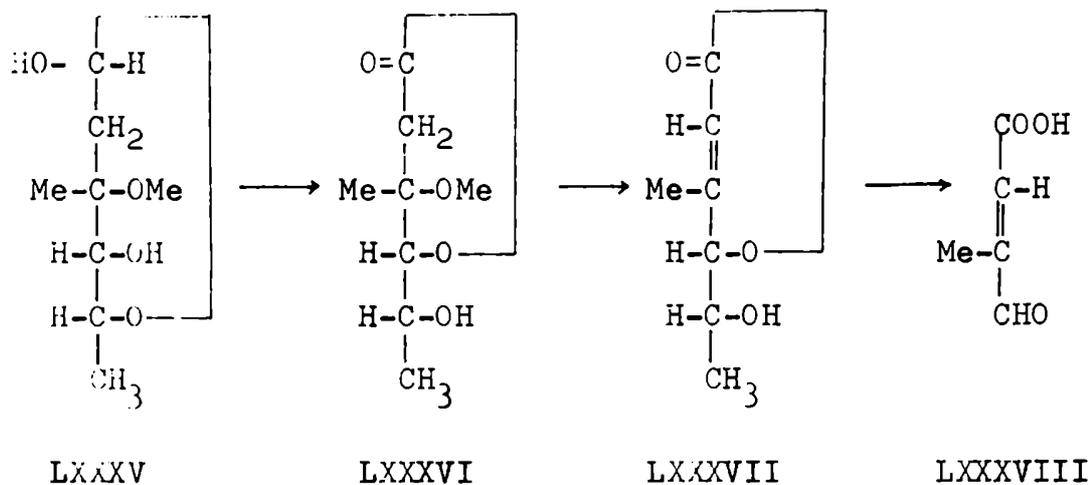
LXXXI R= H

LXXXII R= C(Ph)₃

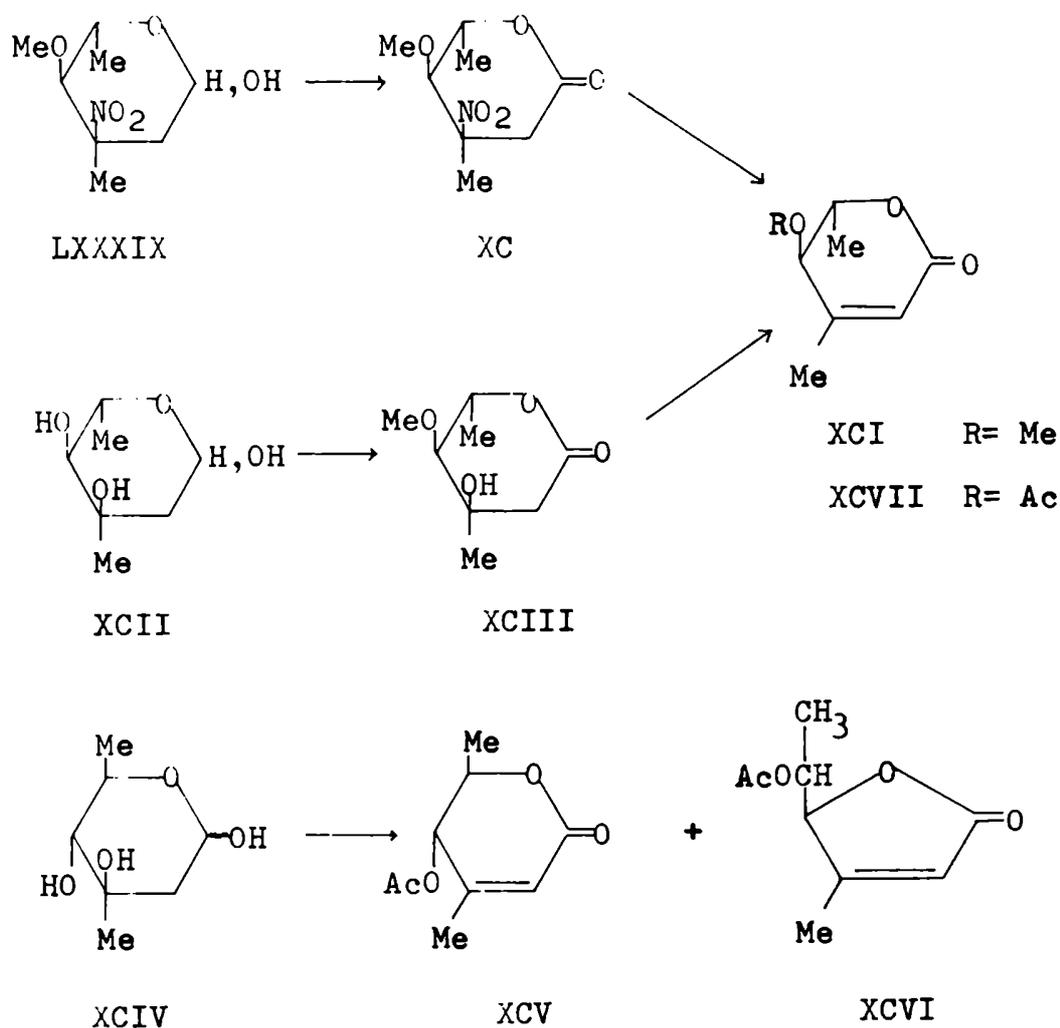
LXXXIII R= OAc

LXXXIV R= C(Ph)₃

El grupo lactona puede ser generado previamente y promover luego la eliminación. Una reacción de este tipo permitió establecer la estructura de la cladinoso, un azúcar derivado de la eritromicina. En 1955 Wiley y Weaver (83) oxidaron la cladinoso (LXXXV) con bromo, y la lactona obtenida (LXXXVI) perdió fácilmente el metoxilo por tratamiento con base. El compuesto no saturado (LXXXVII) no pudo ser aislado, pero su estructura probable se determinó por espectroscopía u.v. y por tratamiento con periodato de la mezcla de reacción, que dio acetaldehído y ácido β -formilcrotonico (LXXXVIII).

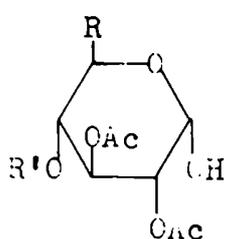


La estructura de la evernitrosa, un nitro-azúcar natural, se determinó de modo similar. En 1968 Ganguly y col. (84) oxidaron la evernitrosa (LXXXIX) con agua de bromo a la lactona XC, que refluaron con acetato de potasio metanólico, con lo cual se transformó en la lactona no saturada XCI. El mismo compuesto XCI se sintetizó a partir de la L-micarosa (XCII), de estructura conocida, que se transformó en varios pasos en la 1,5-lactona XCIII. Esta lactona, refluada en solución bencénica, en presencia de una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico, dio XCI. Del mismo modo, en 1969 Ganguly y Sarre (85) oxidaron la evermicosa (XCIV) con bromo, y acetilaron la mezcla de oxidación por calentamiento a reflujo con anhídrido acético en benceno, en presencia de cloruro de p-toluensulfonilo. Obtuvieron las lactonas no saturadas XCV y XCVI, que se separaron por cromatografía en capa delgada. La L-micarosa (XCII), tratada en iguales condiciones, dio solamente la 1,5-lactona (XCVII); los autores suponen que esto ocurre por repulsiones entre el metilo de C-3 y el hidroxietilo terminal en la forma furanósica.



Otro ejemplo de eliminación- β en lactonas es el encontrado por Cree y col. (61), que al oxidar 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranososa (XCVIII) o su isómero D-mano (C) con dimetilsulfóxido - anhídrido sulfúrico - piridina - trietilamina, obtuvieron la lactona no saturada XCIX, como un jarabe con 81% de rendimiento. En 1972, Mackie y Perlin (63) aislaron la misma lactona XCIX, a partir de los anómeros β de los mismos azúcares. El tratamiento de 2,3,4-tri-O-acetil- α -D-xilopiranososa (CI) y de 2,3,4,6,2',3',6'-

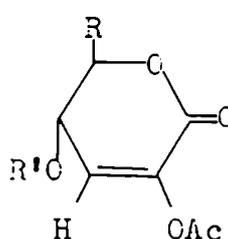
hepta-0-acetil-celobiosa (CII) con los mismos reactivos oxidantes, dio las correspondientes lactonas no saturadas CIII y CIV. Los mismos autores encontraron además, que la 2,3,4,6-tetra-0-bencil-D-glucopiranososa daba la 1,5-lactona saturada, lo cual indicaba que el grupo benciloxi no se eliminaba en estas condiciones. Asimismo, las 2,3,4,6-tetra-0-benzoil-D-gluco- y D-manopiranosas no se oxidaban en las condiciones usadas.



XCVIII R=CH₂OAc, R'=Ac

CI R=H, R'=Ac

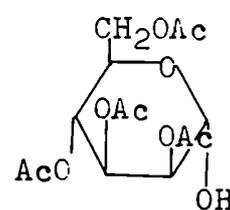
CII R=CH₂OAc, R'=2,3,4,6-tetra-0-acetil-β-D-glucopiranosil



XCIX R=CH₂OAc, R'=Ac

CIII R=H, R'=Ac

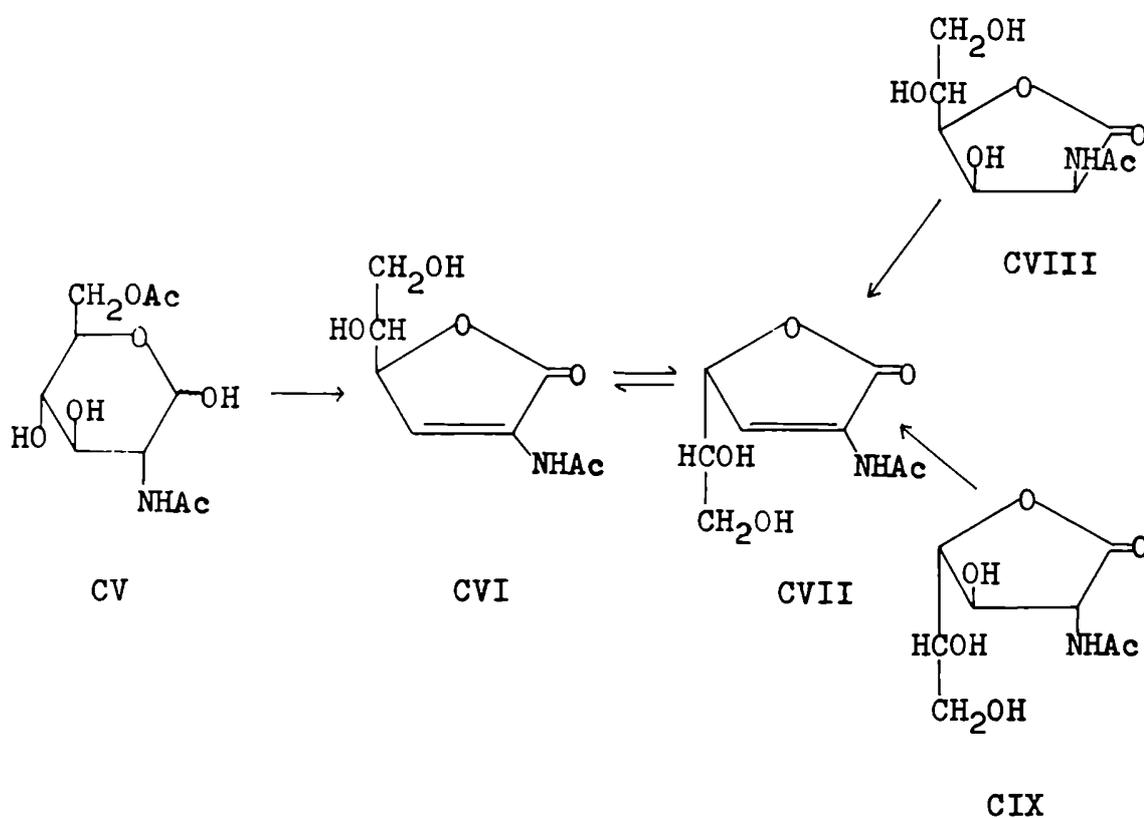
CIV R=CH₂OAc, R'=2,3,4,6-tetra-0-acetil-β-D-glucopiranosil



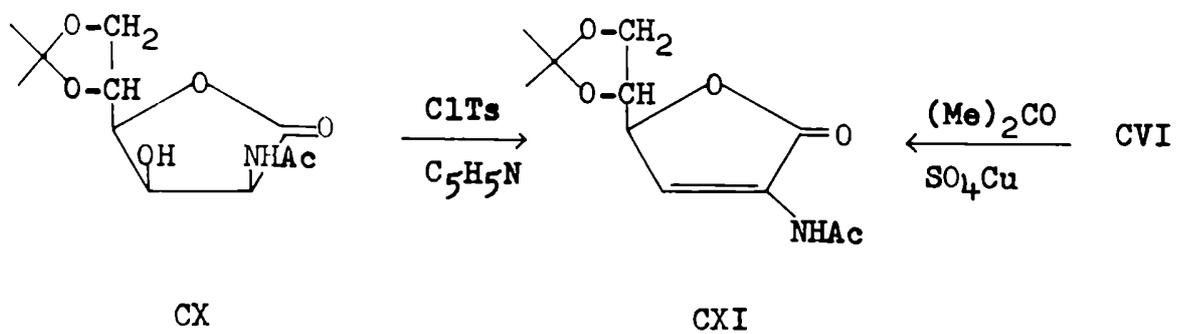
C

Pravdić y Fletcher (86)(87) estudiaron la oxidación de 2-acetamido-2-desoxialdosas con agua de bromo. Cuando trataron la mezcla cruda de oxidación de 2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa (CV) con hidróxido de potasio metanólico a temperatura ambiente, obtenían 2-acetamido-2,3-didesoxi-D-eritro-hex-2-enono-1,4-lactona (CVI) y su isómero D-treo (CVII), en iguales proporciones. El tratamiento alcalino de la 2-acetamido-2-desoxi-D-manono-1,4-lactona (CVIII) y de su isómero D-galacto- (CIX), dio la misma mezcla

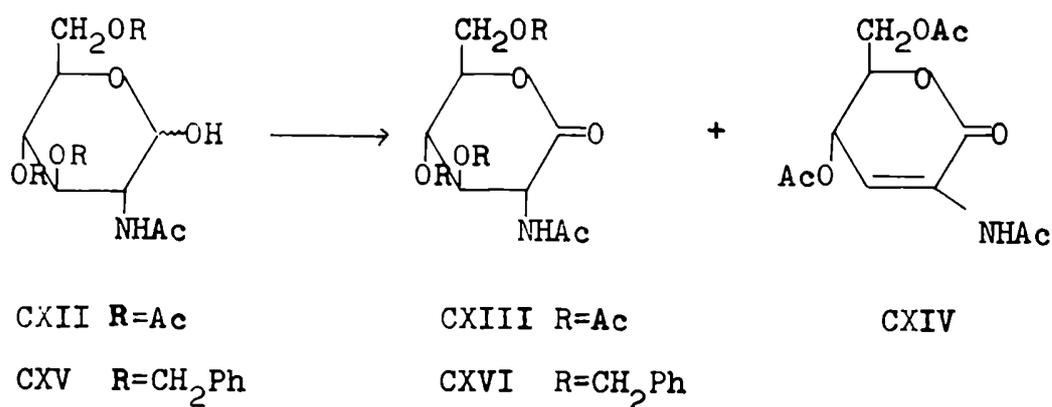
de productos, con rendimientos totales de 69 y 53%, respectivamente.



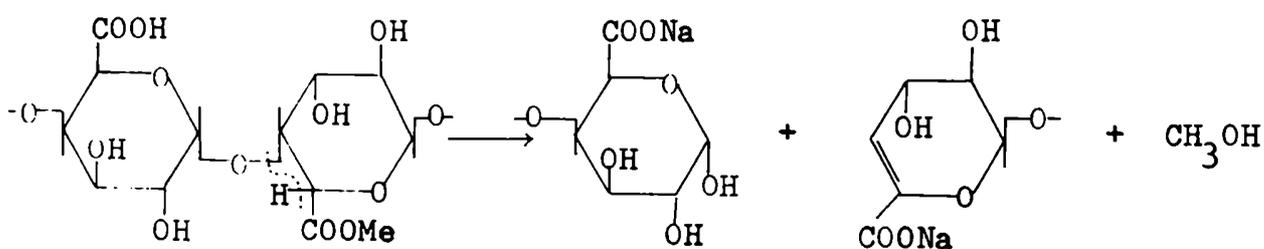
Obtuvieron también un derivado no saturado (CXI) cuando trataron el isopropilidén derivado de la 2-acetamido-2-desoxi-D-manono-1,4-lactona (CX) con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina.



Pravdić y Fletcher (88), en la oxidación de 2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-D-glucopiranososa (CXII), con dimetil-sulfóxido - anhídrido acético a temperatura ambiente, obtuvieron además de la 1,5-lactona normal (CXIII), la lactona no saturada CXIV, con 50% de rendimiento. La oxidación del isómero mano en iguales condiciones, dio 16% de la lactona CXIV y 42% de la lactona saturada correspondiente. En el caso de la 2-acetamido-3,4,6-tri-O-bencil-2-desoxi-D-glucopiranososa (CXV), no obtuvieron derivado no saturado, debido a la poca tendencia del benciloxi a actuar como grupo saliente, y obtenían la lactona saturada correspondiente (CXVI) con 92% de rendimiento. Cuando seguían el curso de la oxidación de los azúcares acetilados por cromatografía en capa delgada, las lactonas saturadas se observaban antes de que la lactona no saturada CXIV comenzara a detectarse. Además, las lactonas saturadas se descomponían en parte para dar CXIV cuando se las cromatografiaba en sílicagel.



Otros ejemplos de eliminación- β suelen encontrarse en ésteres urónicos. Estas fueron muy estudiadas por la difusión de estas sustancias en polisacáridos. Se había observado que las soluciones de pectina (CXVII) cuando se saponificaban, disminuían su viscosidad (89) y se producía despolimerización (90), mientras que el ácido péctico era resistente al álcali. La fragmentación de la pectina sucedería por formación de compuestos no saturados, con eliminación del protón de C-5 (91)(92). El H-5 está tan activado, que se eliminaba aún a pH 6 (93)(94).



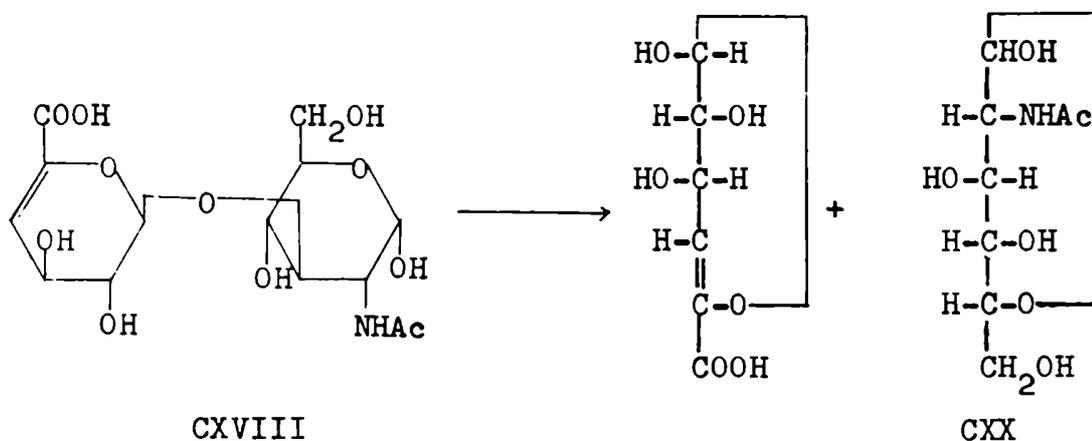
CXVII

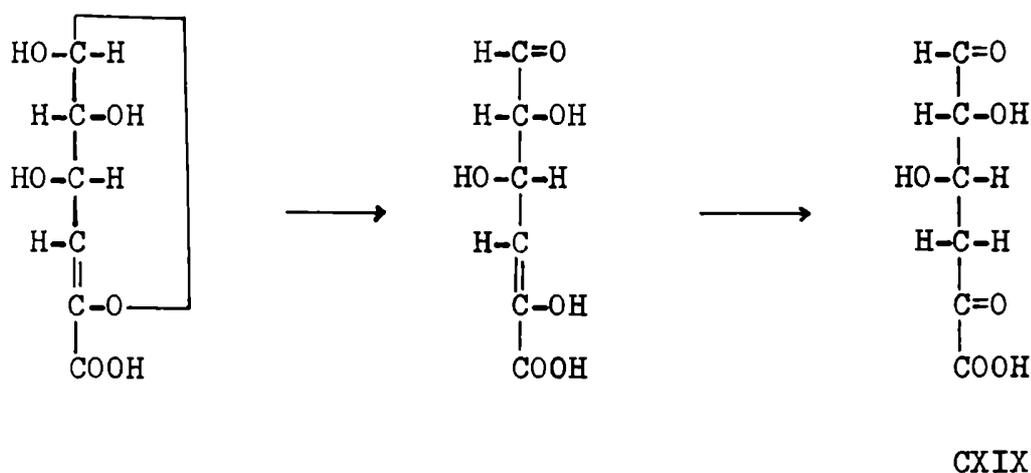
Como resultado de la degradación, las soluciones de pectina mostraban una absorción creciente alrededor de los 235 nm en el u.v., valor concordante con el de un éster α, β no saturado. Si se aumentaba el tiempo de saponificación, la absorción se corría a 265 nm, posiblemente por formación de compuestos de mayor conjugación. Lo mismo sucedía con el ácido algínico y otros polisacáridos de ácidos urónicos (92).

Albersheim y col. (93) proponen un mecanismo E_2 para esta eliminación, pero otros autores como Mc Cleary y col. (95) se inclinan por un mecanismo E_1cB . Al tratar el 2-hidroxietil-alginato

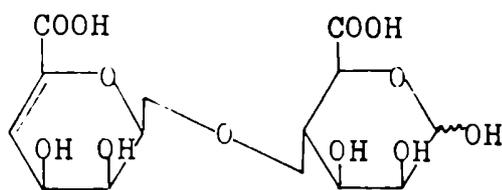
con metóxido de sodio en metanol, en presencia de 2,2-dimetoxipropano (para eliminar trazas de agua), obtenían una solución que absorbía a 235 nm, y lograron la separación de oligosacáricos con propiedades de ésteres α, β no saturados. Estos investigadores proponen un mecanismo E_1cB , debido a la fácil ionización del H-5 y a que el glicosiloxi es un grupo saliente pobre. Además, no es probable que el manurónico se isomericice para que sus grupos salientes adopten la posición diaxial que requeriría un mecanismo E_2 .

Se han encontrado ejemplos de eliminación- β en polisacáridos, provocados por enzimas. Por ejemplo, se encontró que la hialuronidasa pneumococalis y otras enzimas (96)-(100) hidrolizan el hialuronato, dando un disacárido no saturado (CXVIII). Otras enzimas hidrolizan CXVIII a un cetoácido (CXIX) y N-acetil-glucosamina (CXX) (101).

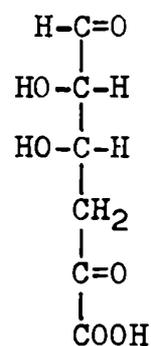




Enzimas bacterianas producen oligosacáridos no saturados a partir de sulfatos de condroitina y heparina (62)(98)(100)(102). La poligalactouronasa desdobla la unión α -1,4'-glicosídica de la pectina, en galacturonato y un éster α, β no saturado (103). Tsujino y Saito (104)(105) determinaron la estructura del urónido no saturado CXXI, aislado del alginato de sodio por acción de una enzima específica. Preiss y Ashwell (106)(107) hallaron otra enzima que degradaba el alginato, con formación de ácido 4-desoxi-L-eritro-5-hexulosurónico (CXXII).

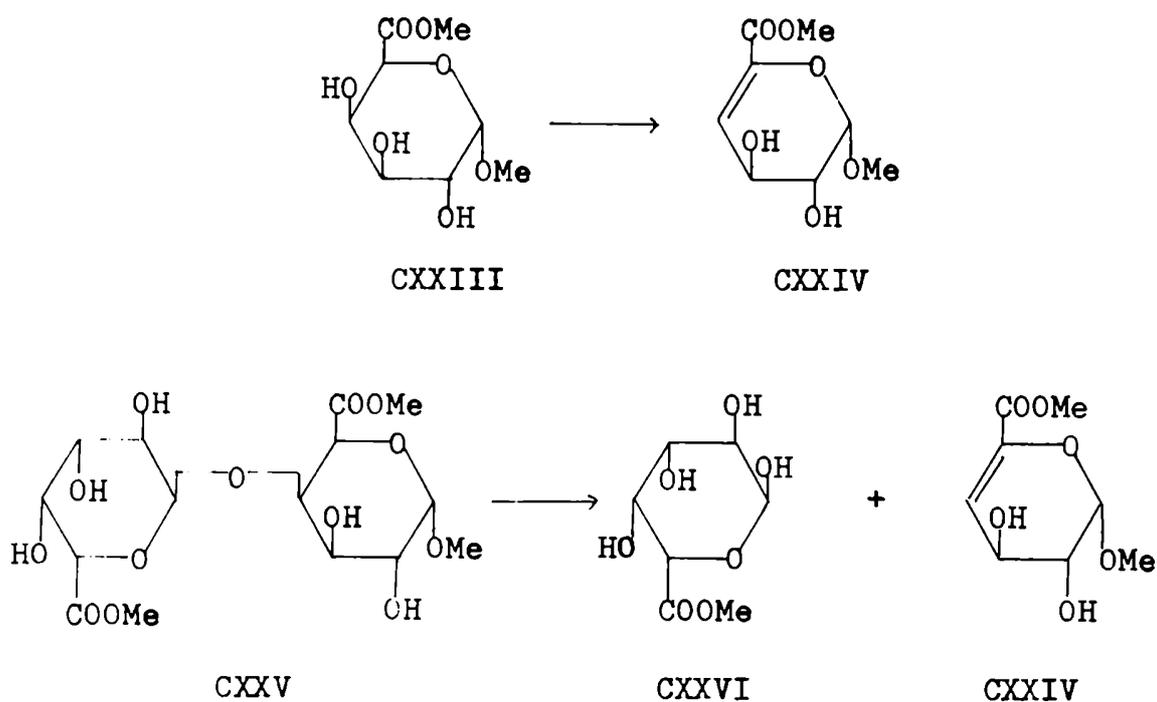


CXXI



CXXII

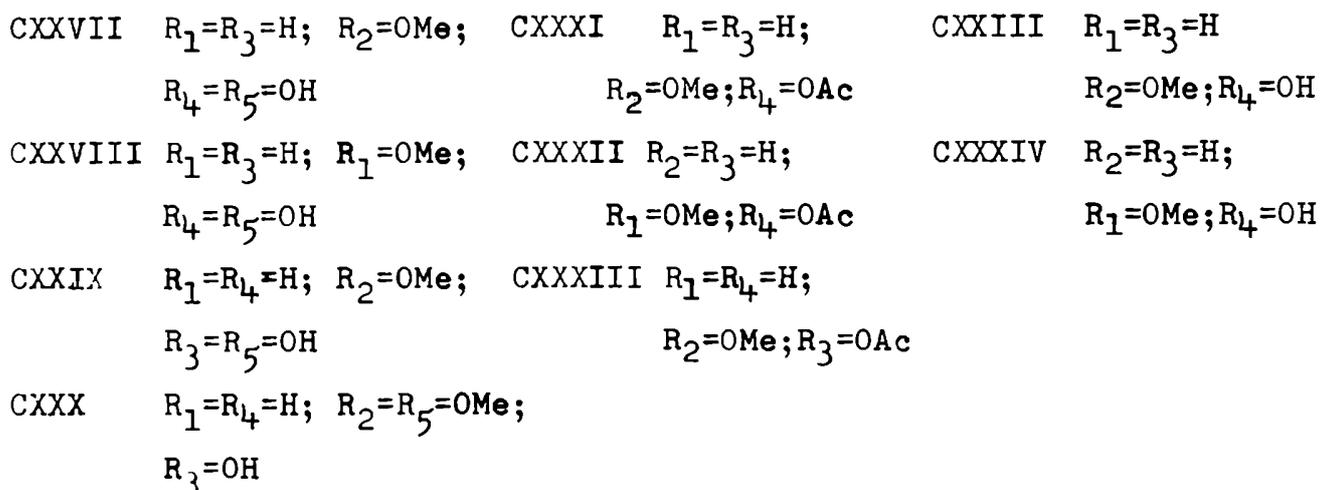
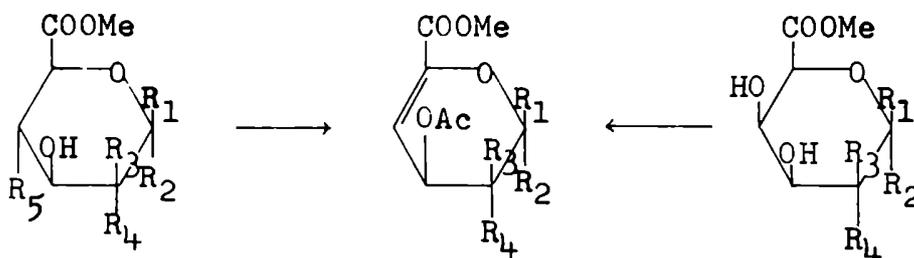
En 1962 Heim y Neukom (108) investigaron la formación de estos ésteres urónicos 4,5 no saturados. El metil α -D-galacturonato de metilo (CXXIII) se calentó con metóxido de sodio en metanol, eliminándose una molécula de agua para dar el éster no saturado CXXIV, con 50% de rendimiento. Los autores tomaron como sustancia modelo para la pectina, el éster metílico del ácido digalacturónico (CXXV), que por tratamiento con metóxido de sodio en metanol a temperatura ambiente, daba D-galacturonato de metilo (CXXVI) y el éster no saturado CXXIV (109).



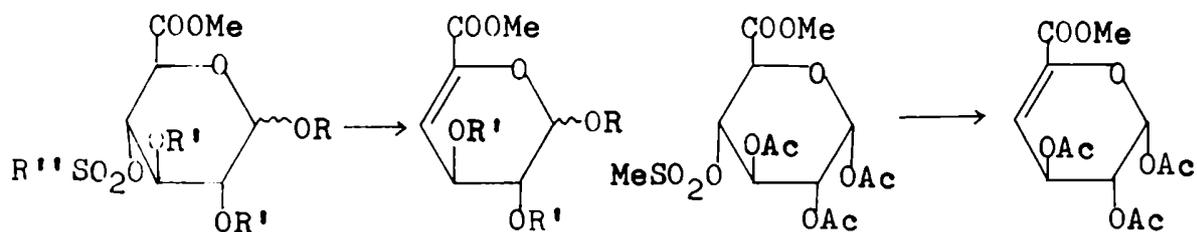
En 1969 Schmidt y Neukom (110) estudiaron las condiciones en que se producía la eliminación en ácidos urónicos. Encontraron que era necesario partir de un éster, porque el ácido libre se recuperaba intacto por tratamiento con metóxido de sodio en metanol.

La sustitución en C-4 facilitaba la eliminación ya que las funciones "oxi" son mejores grupos salientes que el hidroxilo. Cuando partían del derivado completamente metilado de CXXIII, se producía una eliminación casi cuantitativa; se obtenía el éster no saturado a partir del 2,3,4-tri-O-acetil derivado de CXXIII, con rendimiento del 62%, compitiendo la reacción de eliminación con la desacetilación.

Schmidt y Neukom (111), por calentamiento con anhídrido acético - acetato de sodio a reflujo de los anómeros de metil-D-glucopiranosuronato de metilo (CXXVII) y (CXXVIII), sus isómeros galacto- (CXXIII), (CXXXIV) y α -mano- (CXXIX) y el metil-4-O-metil- α -D-manopiranosuronato de metilo (CXXX), observaron eliminación en todos los compuestos, salvo en CXXX, para dar los respectivos ésteres no saturados CXXXI, CXXXII y CXXXIII. Encontraron que las velocidades relativas de eliminación seguían el orden β -galacto > β -gluco > α -mano > α -galacto > α -gluco (82,8%, 52,3%, 41,1%, 35,9% y 9,6% en 5 horas), pero no explican satisfactoriamente estos resultados.



Dentro del mismo tipo de reacciones, Kiss (112) estudió las eliminaciones en metil-2,3-di-O-bencil-4-mesil (o tosil)- α (o β)-D-glucopiranosuronatos de metilo y otros glicósidos (CXXXV) con acetato alcalino en anhídrido acético o dimetilsulfóxido, o por tratamiento con la cantidad teórica de un álcali (hidróxido de potasio o metóxido de sodio) en metanol. En pocos minutos a 20° obtuvo un rendimiento excelente del uronato no saturado (CXXXVI). El acetyl derivado CXXXVII dio el compuesto no saturado CXXXVIII, por tratamiento con acetato de potasio anhidro en dimetilsulfóxido o anhídrido acético.



$R = \text{Me}, \text{PhCH}_2$ o acilo; $R' = \text{PhCH}_2$ o acilo

$R'' = \text{Me}$ o $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-p}$

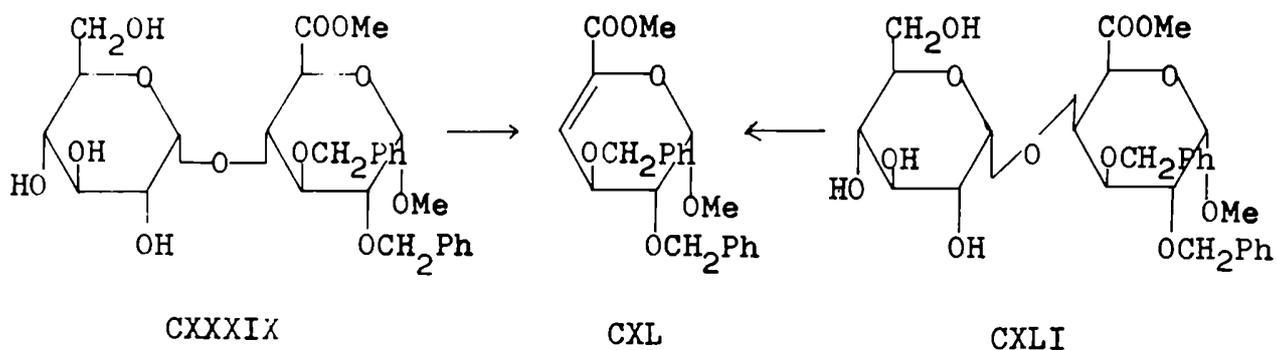
CXXXV

CXXXVI

CXXXVII

CXXXVIII

En 1970 Kiss (113) estudió el comportamiento de los disacáridos CXXXIX y CXLI con metóxido de sodio en metanol - benceno a temperatura ambiente y obtenía en ambos casos el uronato no saturado CXL, lo cual indicaba que la reacción no era estereoespecífica.



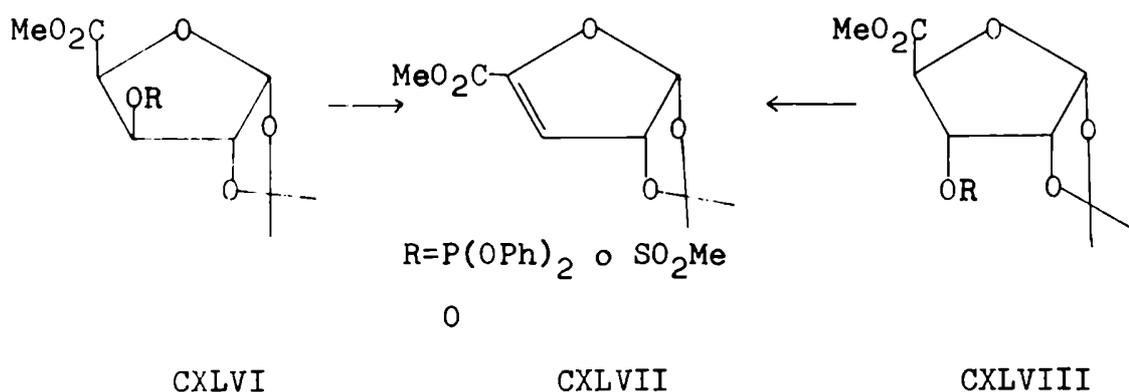
CXXXIX

CXL

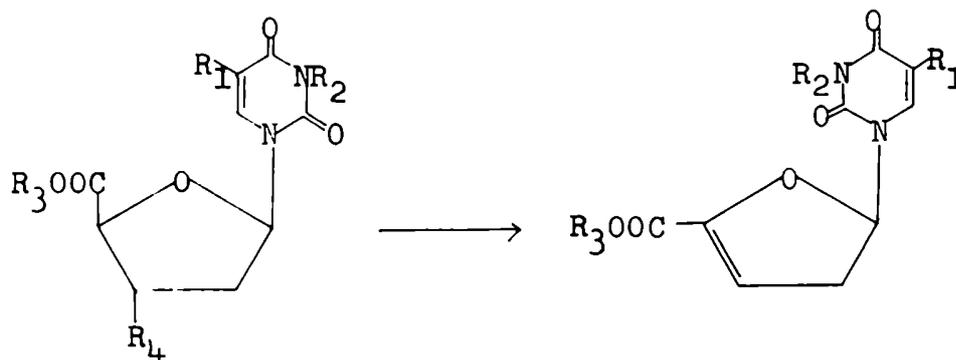
CXLI

Kiss y Burkhardt (114) encontraron que otros derivados del glucopiranosuronato de metilo y de su galacto isómero también daban reacciones de eliminación con rendimientos casi cuantitativos,

En uronatos furanósicos también se encontraron eliminaciones similares. Kiss y Noack (117) por tratamiento de los 3-O-difenilfosfatos y 3-O-mesilatos CXLVI y CXLVIII con exceso de hidróxido de potasio en metanol a 25°, obtuvieron el furanosuronato no saturado CXLVII, por eliminación de fosfato ácido de difenilo o ácido metansulfónico. De acuerdo a estimaciones realizadas por cromatografía en placa delgada, no encontraron diferencias apreciables en la velocidad de la eliminación para los isómeros xilo y ribo. Esto implica que tampoco aquí es necesaria una disposición estereoquímica específica de los sustituyentes en el anillo.



Žemlička y col. (118) obtuvieron análogamente nucleósidos pirimidínicos 3',4' no saturados. Por tratamiento del nucleósido CXLIX con exceso de trietilamina o benzoato de sodio en dimetilformamida a 100°, se producía el éster no saturado CL con 80% de rendimiento. La misma reacción se aplicó a los derivados uridínicos CLI y CLIII, que dieron los correspondientes compuestos no saturados CLII y CLIV. Los autores proponen un mecanismo E₁cB, por abstracción de un protón de C-4'.



CXLIX $R_1 = \text{Me}; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{Et};$

$R_4 = \text{OMs}$

CLI $R_1 = R_2 = \text{H}; R_3 = \text{Et}; R_4 = \text{OMs}$

CLIII $R_1 = \text{F}; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{Et};$

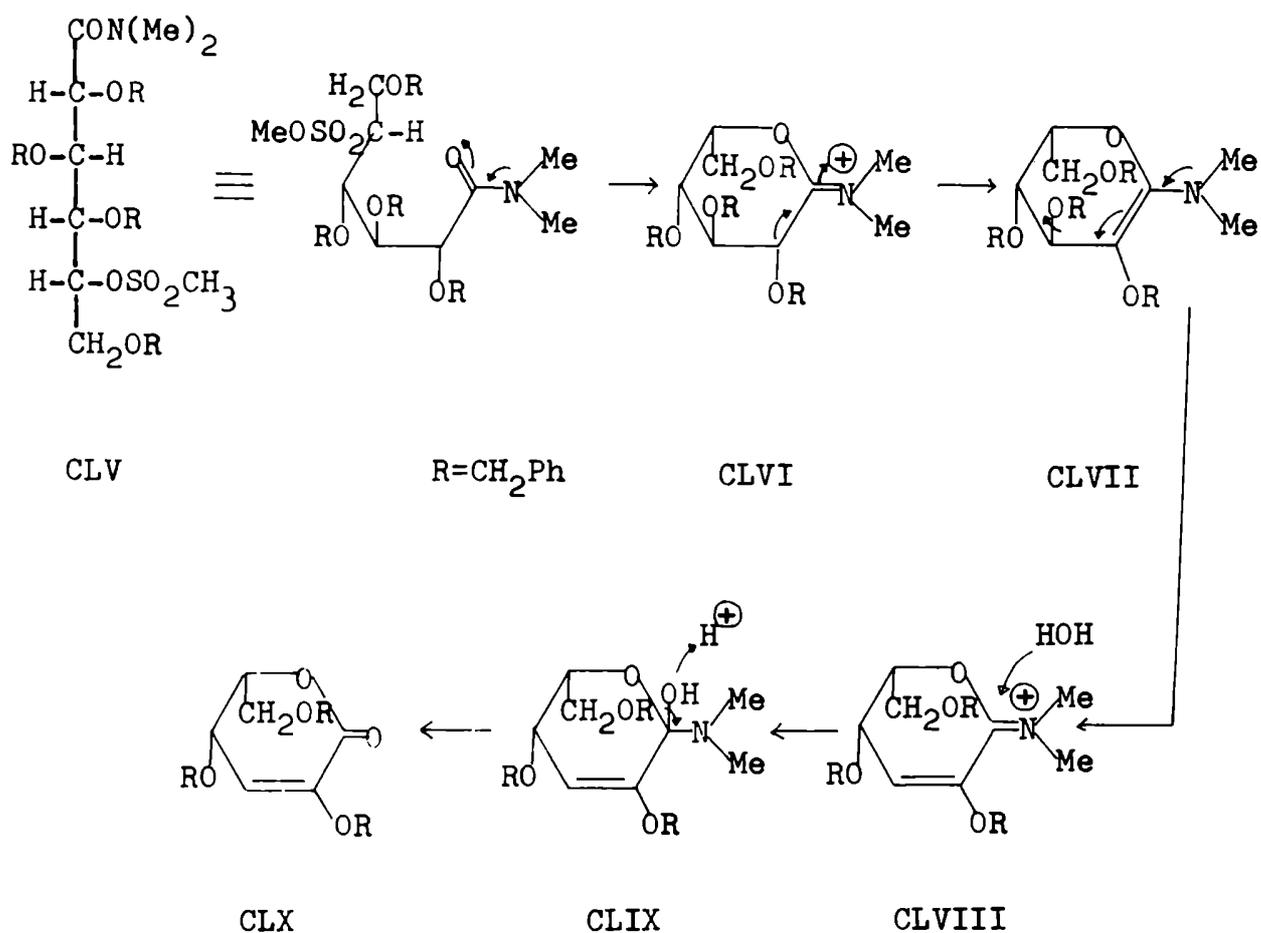
$R_4 = \text{OMs}$

CL $R_1 = \text{Me}; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{Et}$

CLII $R_1 = R_2 = \text{H}; R_3 = \text{Et}$

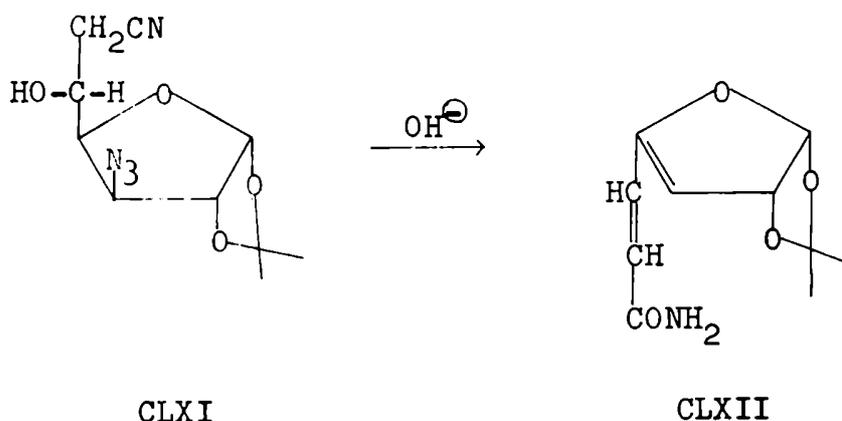
CLIV $R_1 = \text{F}; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{Et}$

El grupo activante de la eliminación- β puede ser un amido. Kuzuhara y Fletcher (119) trataron 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5-O-metansulfonil-N,N'-dimetil-D-gluconamida (CLV) con acetato de potasio en dimetilformamida a 130^o durante 30 minutos y obtuvieron 51% de la lactona no saturada CLX. El mecanismo propuesto (esquema 6), involucra ataque inicial del carbonilo de la amida sobre el C-5, perdiéndose así el metansulfonilo. Se produce entonces la eliminación de un hidrógeno del C-2, para dar el derivado enamina CLVII, que pierde luego el benciloxi de C-3 y forma el sistema conjugado CLVIII. La hidrólisis del dimetilamino da la lactona no saturada CLX. Podría ocurrir también el pasaje directo de CLVI a CLVIII.



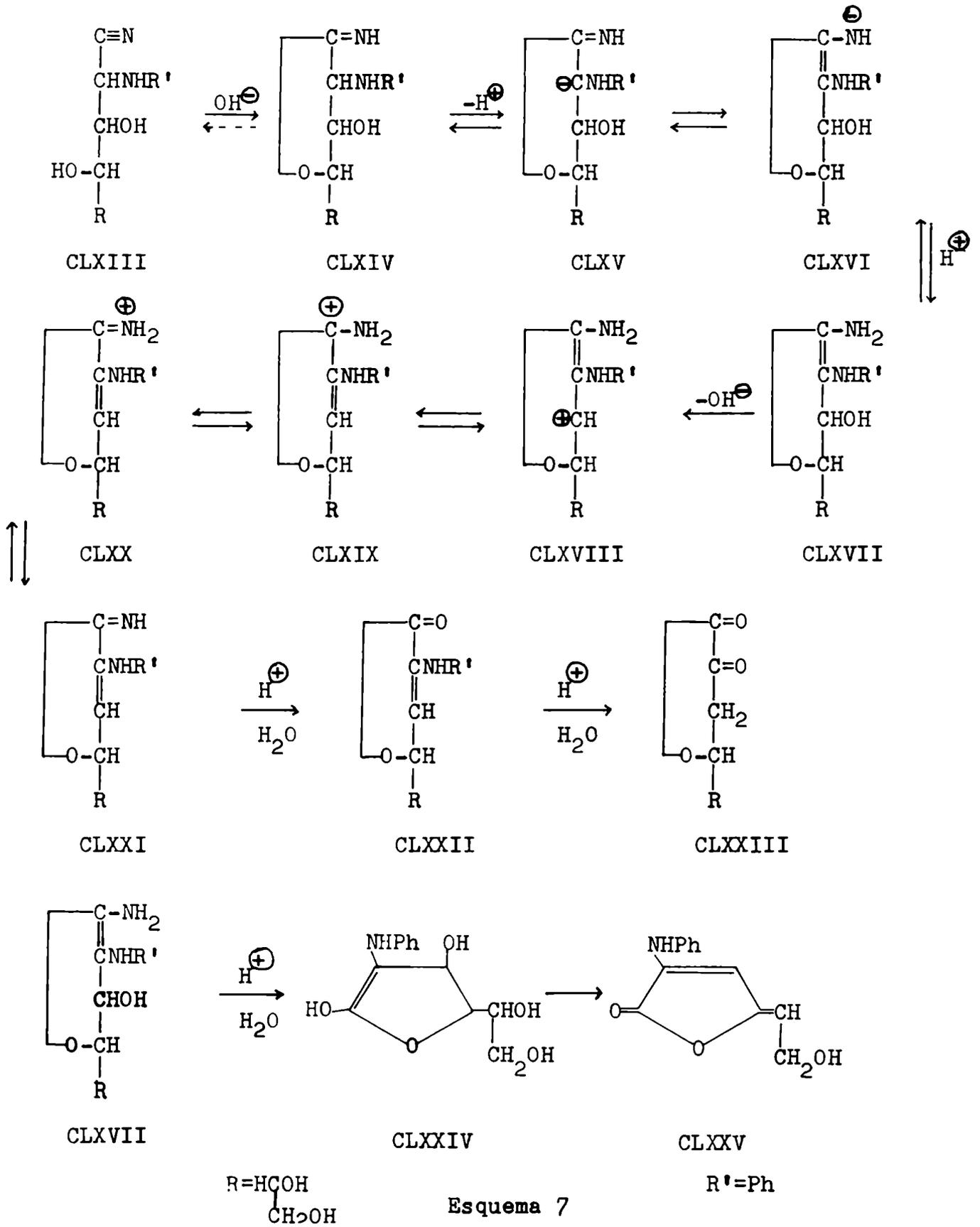
Esquema 6

Meyer zu Reckendorf (120) encontró que se producía una eliminación- β en un derivado de un urononitrilo (CLXI), por tratamiento con solución acuosa de hidróxido de sodio y obtuvo la dienamida CLXII.



La eliminación- β en aldono-amino-nitrilos da lugar a la formación de los 3-desoxi-2-ceto-ácidos, que son biológicamente importantes. En 1959 Kuhn y col. (121) informaron que el tratamiento con álcali diluido de aminonitrilos (CLXIII) daba como producto final una iminolactona no saturada (CLXXI), que por tratamiento con ácido clorhídrico o con agua caliente se hidrolizaba a la lactona CLXXII. Si ambos compuestos, CLXXI y CLXII, se trataban con ácido concentrado en caliente se obtenía la 3-desoxi-2-ceto-lactona CLXXIII. Los isómeros galacto, talo, gulo e ido dieron el mismo producto final y los restantes gluco, mano, altro y alo dieron el epímero en C-4. Pudieron aislarse dos intermediarios de la reacción, isómeros del nitrilo, que aclararon el mecanismo. Uno de los intermediarios, la iminolactona CLXIV, se obtuvo con 70-80% de rendimiento por tratamiento alcalino del N-fenil-galactosamino-nitrilo. El otro intermediario (CLXVII) pudo aislarse a partir del N-fenil-idosamino-nitrilo, por tratamiento con hidróxido de potasio u otros álcalis en metanol o agua. El mecanismo propuesto es el

siguiente (esquema 7):



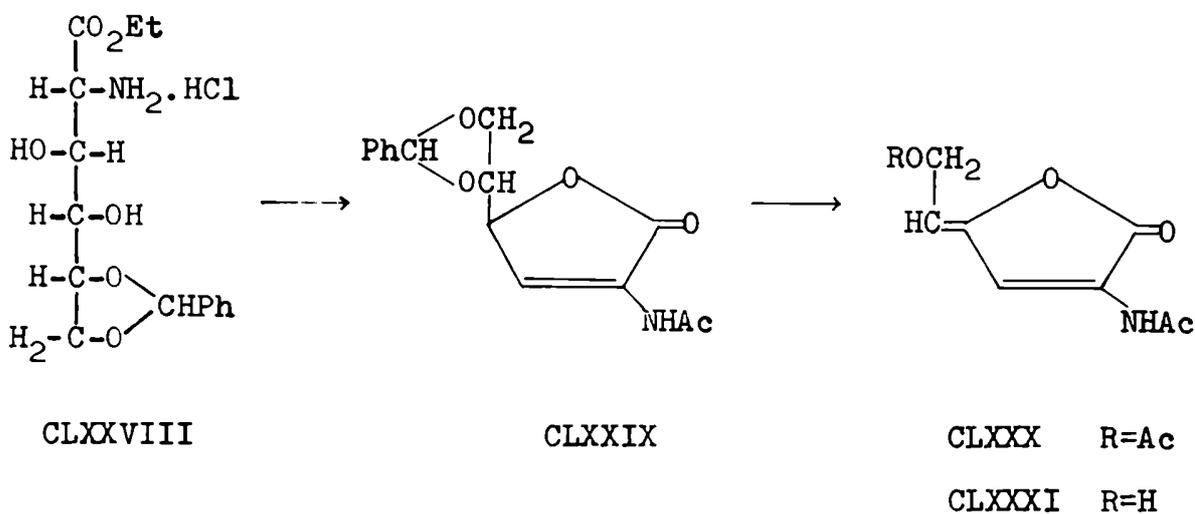
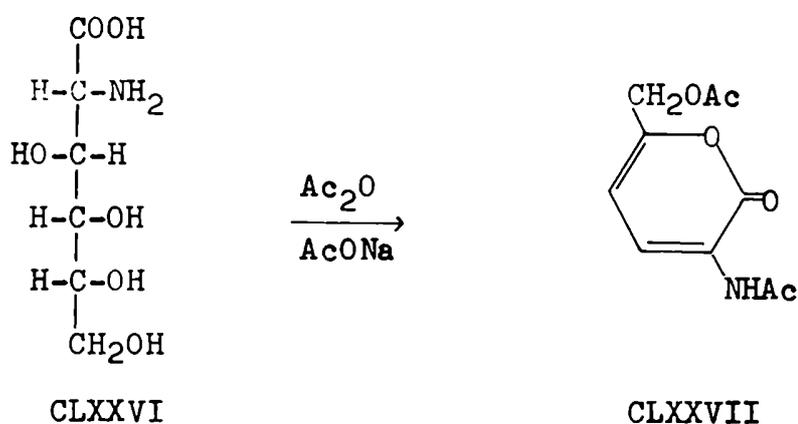
El primer paso sería el pasaje del nitrilo CLXIII a la iminolactona CLXIV en medio alcalino; por eliminación de un protón del C-2 se forma el anión CLXV, que está en equilibrio con CLXVI y por protonación del nitrógeno, se forma la iminolactona CLXVII. El hidroxilo alílico se desprende rápidamente y el catión formado (CLXVIII) se estabiliza por migración de la doble unión (CLXVIII \rightarrow CLXIX); por pérdida de un protón se obtiene CLXXI. En solución de ácido clorhídrico pudo aislarse la lactona no saturada CLXXII, que por calentamiento dio la 3-desoxi-2-ceto-lactona CLXXIII. Por hidrólisis y pérdida de dos moléculas de agua de CLXVII, se obtiene la lactona no saturada CLXXV. Esta lactona CLXXV era ópticamente inactiva, como se deduce de su estructura, 2-fenilamino-4,6-dihidroxi-2,4-hexadién-1,4-lactona.

La misma reacción fue aplicada luego por Paerels (122) en 1961, para obtener ácido-3-desoxi-2-ceto-D-glucónico por síntesis cianhídrica a partir de D-ribosa y tratamiento del nitrilo según Kuhn y col. (121). Partiendo de D-glucosa, Paerels y Geluk (123) y Adlersberg y Sprinson (124) sintetizaron el cetoácido de 7 carbonos correspondiente.

El grupo carboxilo libre es poco reactivo para producir eliminaciones- β . Sin embargo puede activarse si existen en el medio de reacción agentes que provoquen esterificación o lactonización.

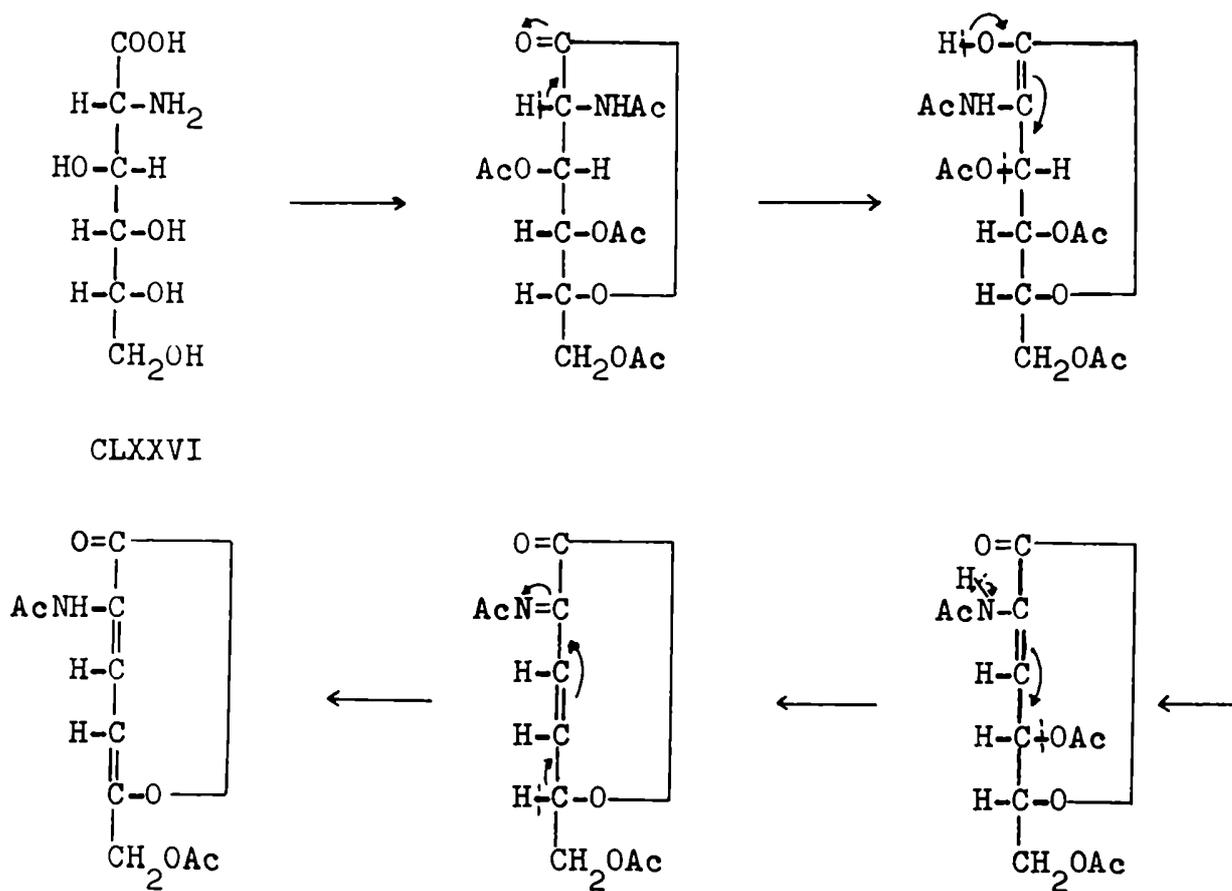
Una doble eliminación en ácidos aldónicos fue encontrada por Bergmann y col. (125) en 1931. Por tratamiento del ácido 2-amino-2-desoxi-D-glucónico (CLXXVI) con anhídrido acético - acetato de sodio, se formó una lactona no saturada cuya estructura fue for-

mulada como 3-acetamido-6-(acetoximetil)-piran-2-ona (CLXXVII), en base a reacciones químicas. Sin embargo, Horton y Thomson (126) formularon el producto de la reacción como una mezcla de cis y trans 3-acetamido-5-(2-acetoxietilidén)2(5H)-furanona (CLXXX), basándose en datos de r.m.n. y u.v. de los productos de la reacción, que comparan con los de la piranona CLXXVII y los de la lactona CLXXV obtenida por Kuhn y col. (121).



Por otra parte, Bergmann y col. sostienen que la forma furanónica puede obtenerse sólo cuando la eliminación entre las posiciones 4 y 5 está impedida, como en el bencilidén derivado CLXXVIII. Por tratamiento de este compuesto con anhídrido acético - acetato de sodio, obtenían la lactona no saturada CLXXIX, que en medio ácido daba la lactona CLXXXI por eliminación de benzaldehído y pérdida de agua entre C-4 y C-5. Por acetilación de CLXXXI se obtenía la furanona CLXXX, cuyas propiedades químicas según Bergmann eran diferentes a las de CLXXVII.

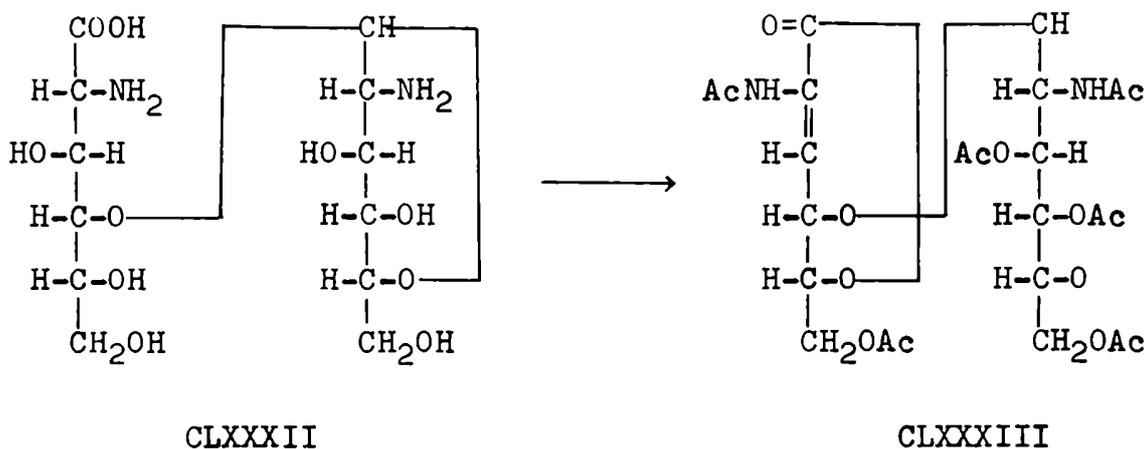
Para la formación de la pirona CLXXVII, Isbell (38) postuló el siguiente mecanismo (esquema 8):



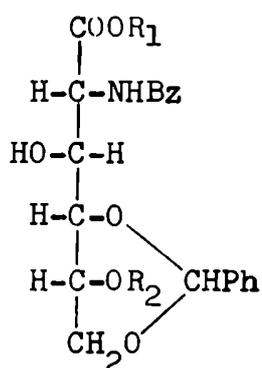
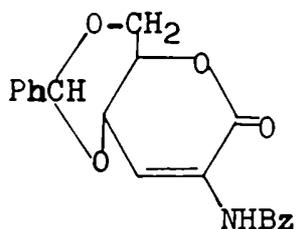
CLXXVII

Esquema 8

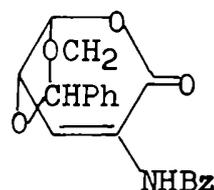
Bergmann y col. (127) encontraron también la formación de una lactona no saturada (CLXXXIII) por tratamiento del ácido quito=biónico (CLXXXII) con anhídrido acético - acetato de sodio.



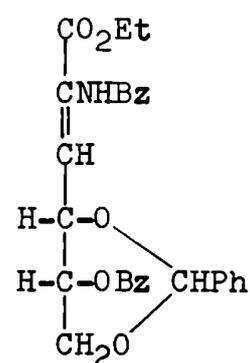
Kuzuhara y Emoto (128) informaron que la reacción del ácido 2-benzamido-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-D-glucónico (CLXXXIV) con anhídrido acético y piridina durante 6 horas a reflujo, dio 59% de la enonolactona CLXXXV. El 5-O-tosilato CLXXXVI, reflujo 40 horas en 2-metoxietanol conteniendo acetato de sodio hidratado, dio 31% de la enonolactona CLXXXVII, por inversión en C-5. La reacción no tenía lugar en etanol. Por su parte, el 5-O-benzoato CLXXXVIII, tratado con cloruro de metansulfonilo en piridina, dio 51% del derivado no saturado CLXXXIX.

CLXXXIV $R_1=R_2=H$ CLXXXVI $R_1=Et; R_2=Ts$ CLXXXVIII $R_1=Et; R_2=Bz$ 

CLXXXV

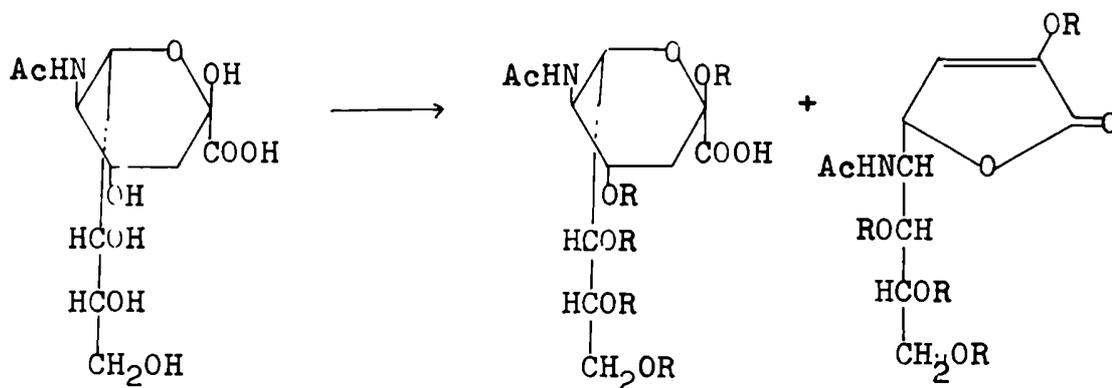


CLXXXVII



CLXXXIX

Otro ejemplo interesante es el que informaron Khorlin y Privalova (129) en 1967. Por acetilación del ácido N-acetil-neuramínico (CXC) con anhídrido acético y piridina, obtuvieron 61% del derivado acetilado directo (CXCI) y 13% del no saturado CXCI.

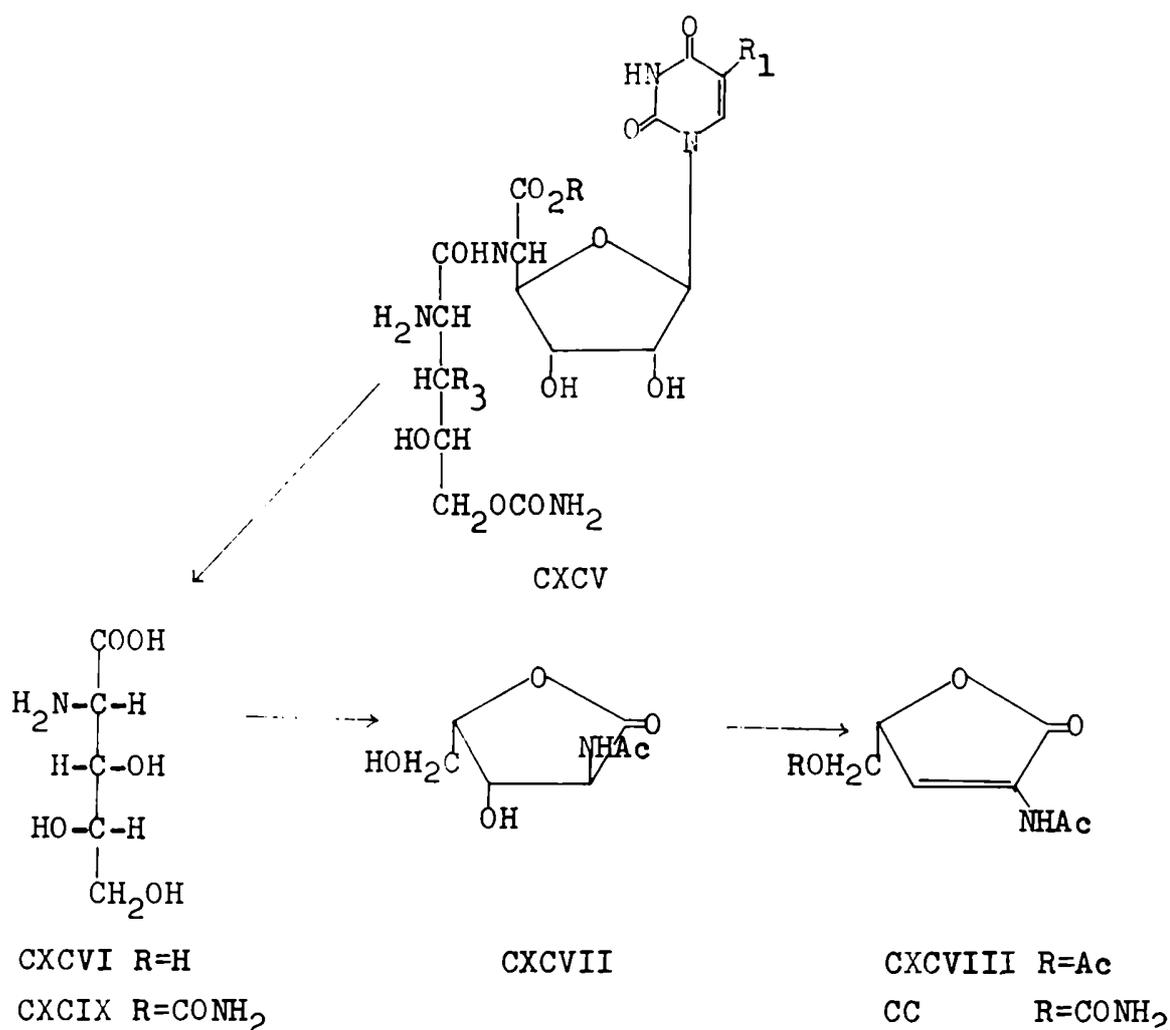


CXC

CXCI $R=Ac$ CXCI $R=Bz$ CXCI $R=Ac$ CXCI $R=Bz$

Por benzoilación con cloruro de benzóilo en piridina, se obtuvo una mezcla de productos que no se separaron pero cuyos datos espectroscópicos sugerían análogamente la presencia de los compuestos CXCVIII y CXCIV.

En 1969 Isono y col. (130) observaron una reacción de eliminación- β cuando intentaban determinar la estructura de la porción carbohidrato de las polioxinas (antibióticos fungicidas), de estructura general CXCV. Por hidrólisis alcalina se obtenía ácido 2-amino-2-desoxi-L-xilónico (CXCVI), que por acetilación con anhídrido acético en metanol, dio la 2-acetamido-2-desoxi-L-xilono-1,4-lactona (CXCVII).



La acetilación exhaustiva de CXCVI o CXCVII con anhídrido acético y piridina durante dos días causó la eliminación del grupo β -acetoxi para dar la lactona no saturada CXCVIII. La hidrólisis ácida de las polioxinas daba el ácido 5-O-carbamoyl-2-amino-2-desoxi-L-xilónico (CXCIX) que por acetilación con anhídrido acético y piridina durante tres días dio la lactona no saturada CC.

CAPITULO V

REACCION DE ALDONOLACTONAS Y SUS DERIVADOS CON ALCOHOLES

Hay muchos ejemplos de apertura del anillo lactónico de una aldonolactona por tratamiento con alcoholes simples, con formación del éster aldónico correspondiente. Esta apertura se ve favorecida por adición de álcalis o ácidos, pero en algunas ocasiones la formación del éster ocurrió directamente por contacto con el alcohol, influida posiblemente por la presencia de trazas de ácidos o bases.

En 1910 Böddener y Tollens (131) obtuvieron por tratamiento de la lactona L-arabinónica (que de acuerdo a sus constantes sería la 1,4-lactona, aunque los autores no lo especifican), con metanol diluido, un producto que resultó ser el L-arabinonato de metilo. La misma reacción fue llevada a cabo en 1924 por Simon y Hasenfratz (25). Obtenían el éster metílico por calentamiento hasta disolución de una parte de L-arabinono-1,4-lactona con tres partes de metanol. La formación del mismo se aceleraba en presencia de una gota de ácido clorhídrico y el rendimiento llegaba al 80%. El arabinonato de etilo se obtuvo del mismo modo, pero con rendimientos menores. En estas condiciones, la lactona L-ribónica no se alteraba. Para confirmar esta diferencia de comportamiento, los autores disolvían partes iguales de las dos lactonas en metanol, al que adicionaban una gota de ácido clorhídrico. El arabinonato de metilo se depositaba en forma cristalina; en cambio la lactona ribónica se recuperaba de los alcoholes madres por evaporación en frío. Hasenfratz (28) encontró en 1933 que la D-xilono-1,4-lactona tampoco se alteraba en presencia de metanol o etanol, ni siquiera por adición de ácido clorhídrico.

En 1951 Berezovskiĭ y Kurdyukova (132) sintetizaron el D-arabinonato de metilo, calentando la D-arabinono-1,4-lactona con metanol y una cantidad catalítica de ácido sulfúrico, durante media hora. En 1959 Dubourg y Naffa (133) usaron una resina intercambiadora de cationes, fuerte, para catalizar la alcoholísis, y obtuvieron 70% del éster; sin embargo, la reacción era más lenta que cuando se empleaba ácido sulfúrico. Sintetizaron análogamente los ésteres etílico y propílico, pero la preparación de los ésteres butílico, amílico y láurico fue infructuosa.

Nef (134) describió en 1914 la obtención del D-manonato de etilo, por tratamiento de la manono-1,5-lactona (que él llamaba β -lactona) con ácido clorhídrico 1% en alcohol frío. El D-gluconato de etilo se formaba por calentamiento en etanol de una mezcla del ácido libre y de la 1,5-lactona. En 1915 Hedenburg (135) confirmó los resultados obtenidos por Nef, pero encontró que el éster se transformaba rápidamente en la 1,4-lactona, por lo cual era necesario cuidar las condiciones para su obtención.

Weidenhagen (136) obtuvo el D-gluconato de etilo durante la síntesis de D-glucono-1,4-lactona. El tratamiento de D-gluconato de calcio con ácido oxálico dio un jarabe que se disolvió en ácido clorhídrico 0,5% en etanol y se calentó 8 horas a 150° en tubo cerrado. Por evaporación de la solución a presión reducida, se obtuvo una mezcla de la lactona y del éster etílico.

En 1951 Wolfrom y Wood (9) obtuvieron una considerable cantidad de L-manonato de etilo durante la síntesis cianhídrica de L-manono-1,4-lactona, a partir de L-arabinosa natural. La es=

terificación se producía por disolución en etanol caliente del jarabe obtenido.

En 1945 Isbell (137) obtuvo un rendimiento cuantitativo de los D y L-galactonatos de metilo, por tratamiento de la 1,4-lactona con metanol y ácido clorhídrico a reflujo o con metanol y sulfato de metilo a 50°.

Barker y Wold (138) obtuvieron en 1963 una conversión del 50% de la D-eritronolactona en su éster metílico, usando metanol en presencia de metóxido de bario. Sin embargo, y a pesar de la gran cantidad de metanol empleado, el equilibrio de la reacción se hallaba desplazado hacia el lado de la lactona, ya que ésta pudo recuperarse en parte.

Humplett (26) realizó un estudio sistemático de las condiciones de formación de los ésteres a partir de las lactonas, encontrando que eran factores importantes tanto la solubilidad de las lactonas en los alcoholes como la naturaleza de ambos reactivos. Humplett trató D-arabinono-1,4-lactona con etanol en frío sin catalizador durante 24 horas y obtuvo el éster etílico con un rendimiento del 51%, pero el éster propílico no pudo obtenerse por este método. El D-arabinonato de propilo se obtuvo con 75% de rendimiento, hirviendo una solución de la lactona en propanol conteniendo una cantidad catalítica de ácido sulfúrico. Del mismo modo se obtuvieron los ésteres isopropílico (9%), butílico (39%) y etílico (56%). Los ésteres arabinónicos enantiomorfos se obtuvieron por tratamiento con los alcoholes correspondientes y ácido sulfúrico de la L-arabinono-1,4-lactona cruda, obtenida por oxidación

de L-arabinosa con bromo. El D-manonato de metilo se obtuvo por igual procedimiento, a partir de la D-manono-1,4-lactona. Según el autor, la solubilidad de los productos en equilibrio era un factor limitante, ya que los ésteres metílicos y etílicos se obtenían sin necesidad de catalizador, pero los alcoholes superiores no reaccionaban. Por otra parte, la arabinono-lactona era 38, 27, 7,5 y 2 veces más soluble en metanol que los ésteres metílico, etílico, propílico, iso-propílico y butílico, respectivamente. Además, influía en la esterificación tanto el peso molecular como la ramificación del alcohol.

Pravdić y Fletcher (87) encontraron en 1971 que la mezcla de productos de oxidación de la 2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa con agua de bromo reaccionaba con metanol para dar 2-acetamido-2-desoxi-D-gluconato de metilo, luego de dos semanas a temperatura ambiente. Análogamente, la 2-acetamido-3,4,6-tri-O-bencil-2-desoxi-D-glucono-1,5-lactona, mantenida toda una noche a temperatura ambiente con metanol absoluto, se convirtió en 2-acetamido-3,4,6-tri-O-bencil-2-desoxi-D-gluconato de metilo (88).

Las lactonas aciladas parecen sufrir alcoholólisis con bastante facilidad. En 1906 Paal y Hörnstein (21) intentaron purificar con etanol el jarabe obtenido por acetilación de ácido D-glucónico con anhídrido acético a 100°. El producto obtenido era una mezcla de la 1,4-lactona acetilada y otro compuesto que suponían era una etil, triacetil-gluconolactona. Probablemente, este compuesto fuera el éster etílico tetraacetilado, formado al abrirse el anillo lactónico por acción de trazas del ácido acético origi-

nado en la reacción.

En 1970 Lederkremer, F. Cirelli y Deferrari (35) disolvieron en metanol a ebullición el jarabe crudo de la benzoilación de D-glucono-1,4-lactona con cloruro de benzoílo y piridina, y obtuvieron el 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-gluconato de metilo, con un rendimiento del 53%. La apertura del anillo lactónico fue catalizada, posiblemente, por trazas de ácido que aún permanecían en el producto crudo. El éster etílico se obtuvo del mismo modo, pero se observó que la reacción era más lenta; también se obtuvo por calentamiento a reflujo de una solución de tetra-O-benzoil-D-glucono-1,4-lactona pura, con etanol conteniendo una gota de éter saturado a 0° con ácido clorhídrico. Luego de 10 días a temperatura ambiente, se obtuvo el éster cristalino con un rendimiento del 58%. La apertura del anillo lactónico parecía ser mucho más rápida en el caso de las 1,5-lactonas. Los autores disolvieron por agitación tetra-O-benzoil-D-glucono-1,5-lactona en metanol conteniendo dos gotas de éter saturado con ácido clorhídrico, y luego de tres horas aislaron el 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-gluconato de metilo como un producto amorfo, con un rendimiento del 93%. Por disolución de la D-glucono-1,5-lactona benzoilada en 20 ml de etanol absoluto a ebullición, en ausencia de catalizador, aislaron luego de dos horas el correspondiente éster etílico, también en forma amorfa.

Dempsey y Hough (139) describieron una reacción análoga en 1971. El tratamiento de D-glucono-1,5-lactona con anhídrido acético y piridina durante tres horas y recristalización del producto obtenido de etanol, dio el 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-gluconato de

etilo cristalino, con un rendimiento del 45%. El éster metílico había sido obtenido por Onodera y col. en 1965 (140), por oxidación de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranososa con dimetilsulfóxido conteniendo pentóxido de fósforo a 60-65° durante 10-15 horas y disolución del jarabe obtenido en metanol.

CAPITULO VI

DESCRIPCION Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

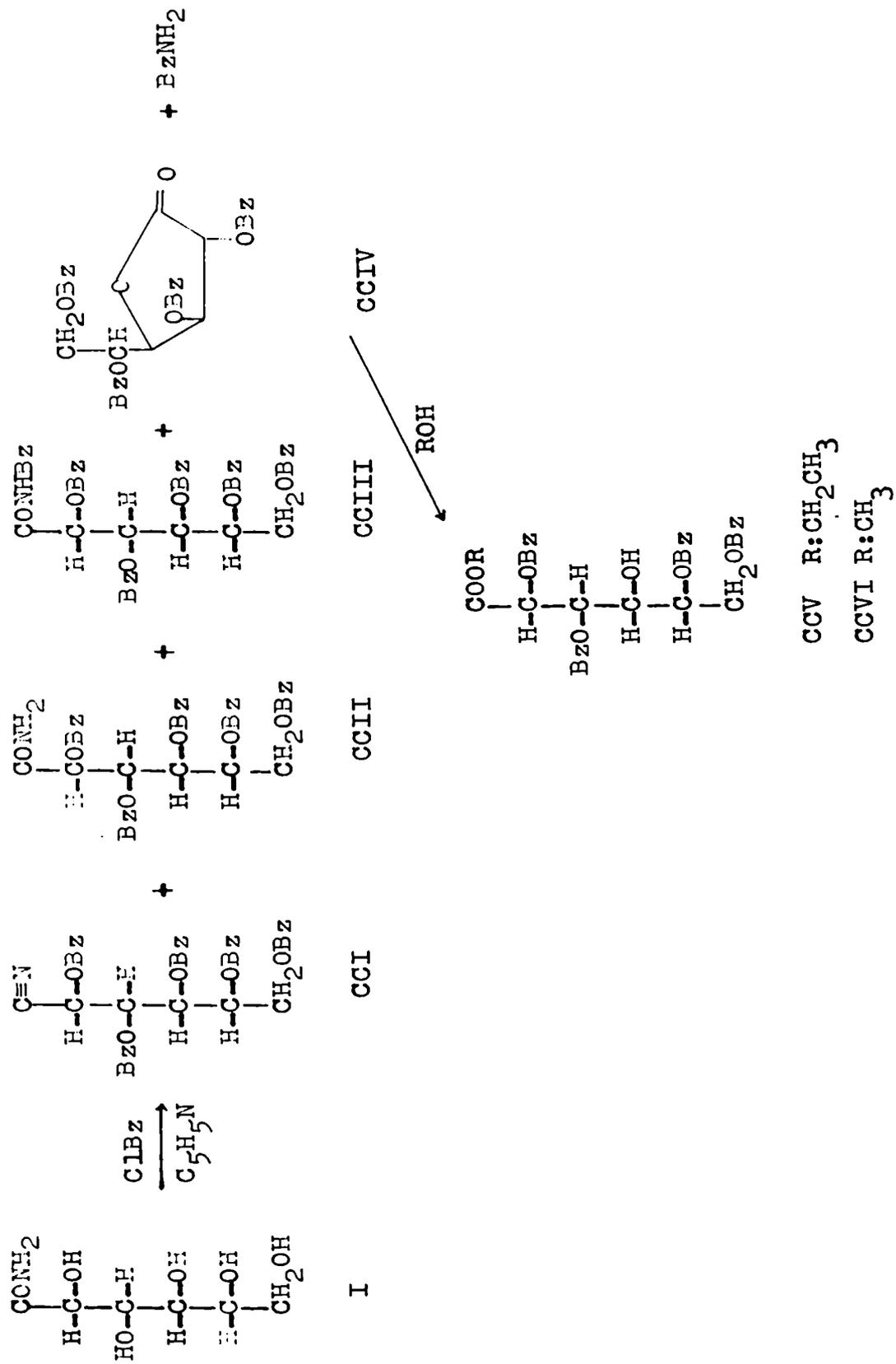
BENZOILACION DE ALDONAMIDAS

La benzoilación con cloruro de benzoílo y piridina de las amidas de cuatro carbonos, eritronamida (12)(19)(20) y treonamida (10)(20), da la tri-O-benzoil-alDONAMIDA correspondiente, con alto rendimiento. Sin embargo, la benzoilación de las amidas de 6 y 7 carbonos con los mismos reactivos, dio una mezcla de productos (1)(141), que nosotros hemos estudiado con más detalle.

Reacción de D-gluconamida (I) con cloruro de benzoílo en piridina anhidra (142)

La D-gluconamida (I) se preparó por tratamiento de D-glucono-1,5-lactona con hidróxido de amonio concentrado y precipitación con etanol. El producto se recrystalizó de 2-metoxietanol y el residuo insoluble en caliente se identificó como D-gluconato de amonio (CCVII). Wolfrom y col. (2) aconsejan el uso de 2-metoxietanol para evitar la hidrólisis de la amida.

La D-gluconamida (I) fue benzoilada en solución clorofórmica con exceso de cloruro de benzoílo y piridina (esquema 9). La solución clorofórmica se lavó con ácido sulfúrico y bicarbonato de sodio y el jarabe obtenido por evaporación a presión reducida se cromatografió en columna de sílicagel. El producto principal de la reacción fue el penta-O-benzoil-D-glucono-nitrilo (CCI), que se obtuvo con 24% de rendimiento y cuyo punto de fusión y poder rotatorio coincidían con los obtenidos por E. Restelli de Labriola y



Esquema 9

Deulofeu (143); se aislaron además penta-O-benzoil-D-gluconamida (CCII) con 14% de rendimiento, idéntica a la obtenida por Ondetti y Recondo (144), N-benzoil-penta-O-benzoil-D-gluconamida (CCIII) con 7,6% de rendimiento, tetra-O-benzoil-D-glucono-1,4-lactona (CCIV) con 21% de rendimiento y benzamida con 25% de rendimiento. La tetra-O-benzoil-D-glucono-1,4-lactona (CCIV) era idéntica al compuesto obtenido por benzoilación de D-glucono-1,4-lactona (35).

La N-benzoil-penta-O-benzoil-D-gluconamida (CCIII), que dio un análisis de carbono, hidrógeno y nitrógeno correcto, presentaba en el espectro i.r. (fig. 6) absorciones correspondientes a NH de amida secundaria (3250 cm^{-1}), carbonilo de benzoato (1720 cm^{-1}) y carbonilo de amida (1690 cm^{-1}).

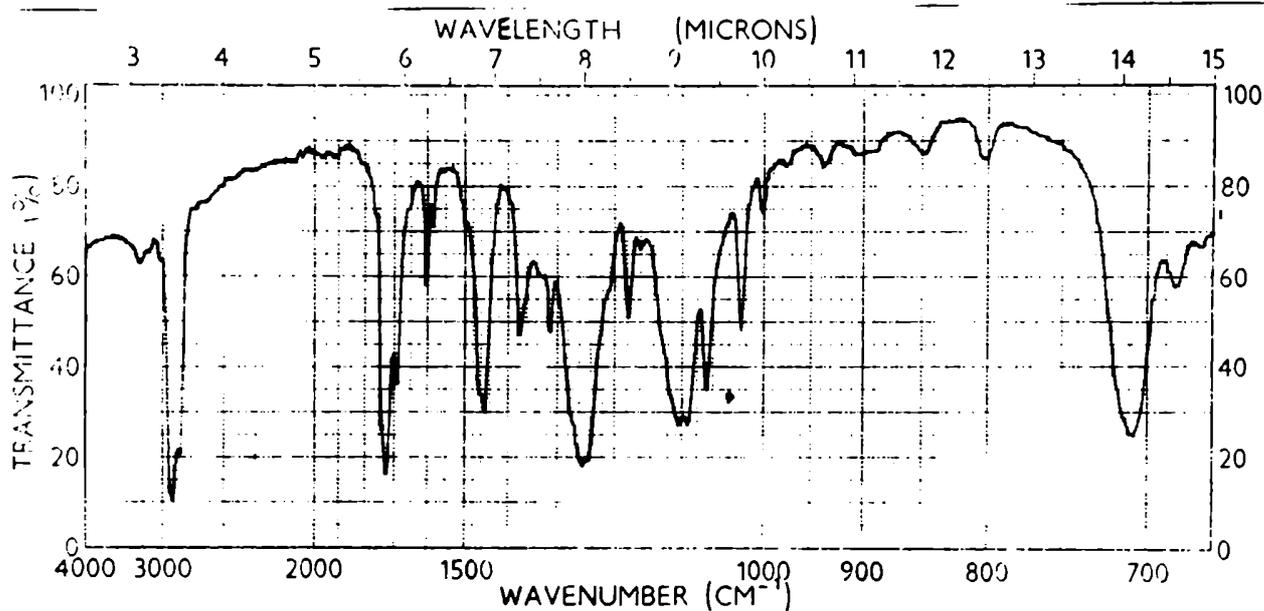


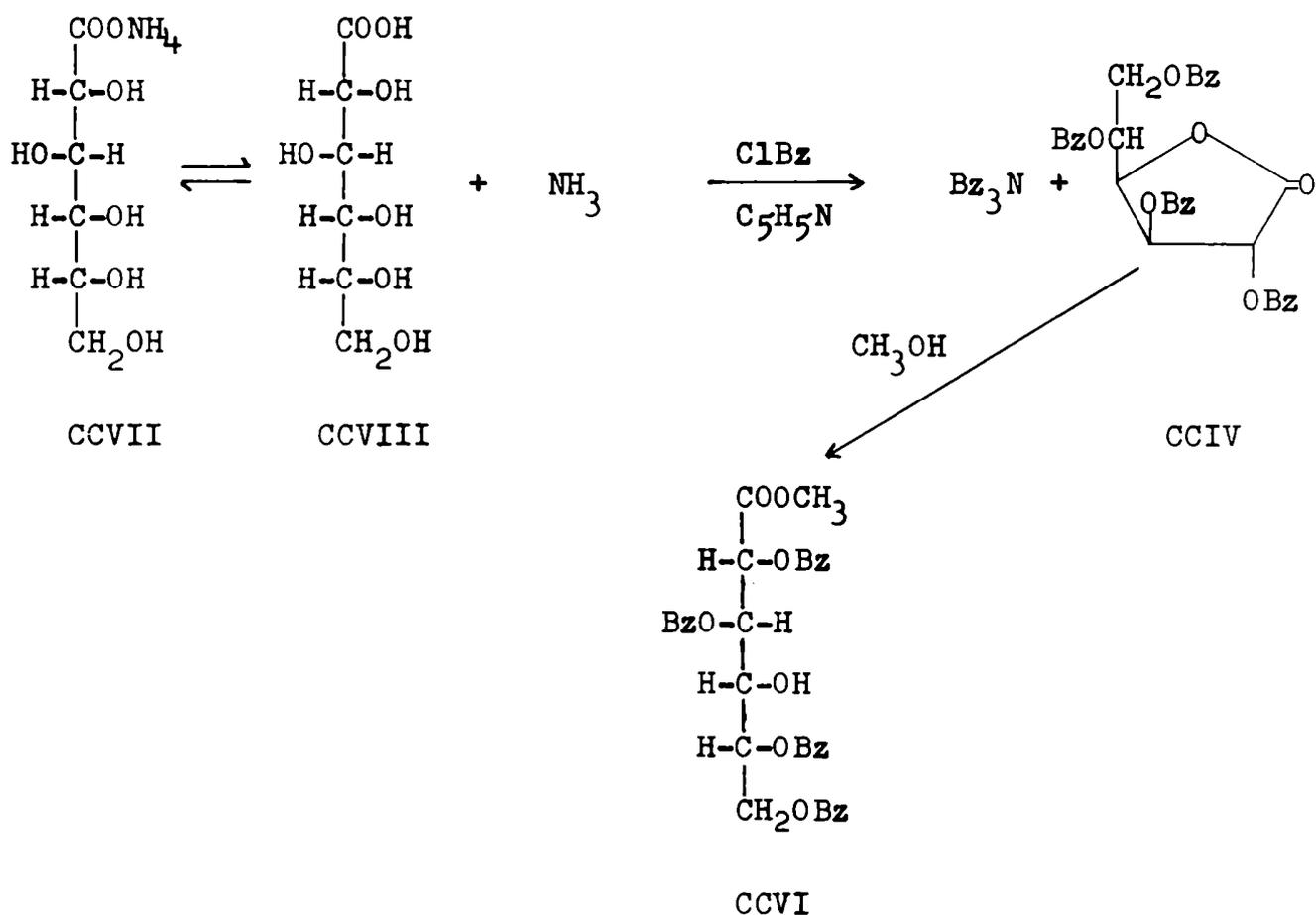
Fig. 6

Espectro i.r. de N-benzoil-penta-O-benzoil-D-gluconamida
(CCIII)

En otro experimento, la benzoilación de la D-gluconamida (I) se llevó a cabo con ligero exceso de cloruro de benzoílo y piridina durante una noche a temperatura ambiente, y por disolución de la mezcla cruda de benzoilación en etanol caliente, se aisló al cabo de varios días el 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-gluconato de etilo (CCV), con 13% de rendimiento. Se aisló también el penta-O-benzoil-D-glucono-nitrilo (CCI). El mismo tratamiento con alcohol metílico dio 17% del 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-gluconato de metilo (CCVI). En las aguas madres, se detectó la presencia de penta-O-benzoil-D-glucono-nitrilo (CCI), penta-O-benzoil-D-gluconamida (CCII) y benzamida. Ambos ésteres parcialmente benzoilados (CCV) y (CCVI) eran idénticos a los productos obtenidos por Lederkremer y col. (35), por alcoholólisis de la tetra-O-benzoil-D-glucono-1,4-lactona (CCIV).

Es importante recrystalizar la D-gluconamida de partida de un solvente anhidro. Cuando la amida se recrystalizó de etanol 90%, como lo recomienda Weerman (4), se obtuvo una mezcla de D-gluconamida y D-gluconato de amonio que tenía el mismo punto de fusión que la amida pura. Esto explicaría el hecho de que Matsuhira (1) haya obtenido tribenzamida como uno de los productos de la benzoilación de varias aldonamidas recrystalizadas de etanol 90%. Nosotros probamos que la tribenzamida se formaba a partir del gluconato de amonio, pues se obtenía por benzoilación de la sal pura en las mismas condiciones. En efecto, la reacción de D-gluconato de amonio (CCVII) en solución clorofórmica con exceso de cloruro de benzoílo y piridina y posterior tratamiento del producto ben-

zoilado con metanol, condujo a la obtención de tribenzamida con 64% de rendimiento y 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-gluconato de metilo (CCVI) con 44% de rendimiento. El poder rotatorio y punto de fusión de CCVI eran idénticos a los obtenidos por Lederkremer y col. (35).



Esquema 10

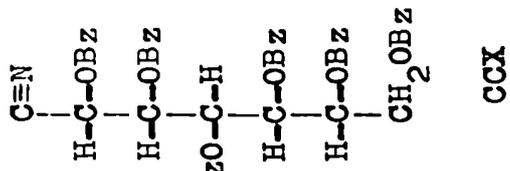
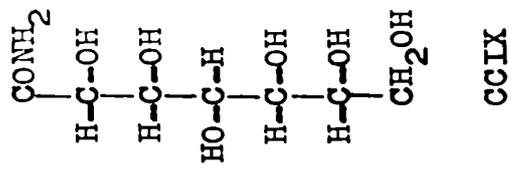
La formación de estos productos se debería al equilibrio de la sal de amonio (CCVII) con el ácido D-gluconico (CCVIII) y amoníaco. En las condiciones anhidras de la reacción, el ácido

D-glucónico se lactonizaría a la 1,4-lactona, la cual se benzoilaría posteriormente. No se aisló la tetra-O-benzoil-1,4-lactona (CCIV), pues el tratamiento de la mezcla de reacción con metanol condujo a la obtención del éster parcialmente benzoilado (CCVI). La benzoilación del amoníaco daría lugar a la formación de tribenzamida (esquema 10).

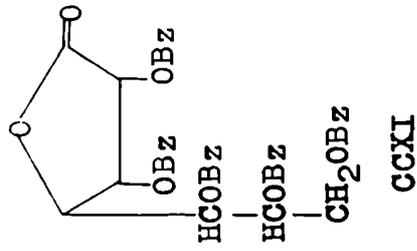
Reacción de D-glicero-D-gulo-heptonamida (CCIX) con cloruro de benzóilo en piridina anhidra

La D-glicero-D-gulo-heptonamida (CCIX) se preparó por tratamiento de D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona con amoníaco acuoso concentrado y precipitación con etanol 96%. El producto fue recristalizado de 2-metoxietanol.

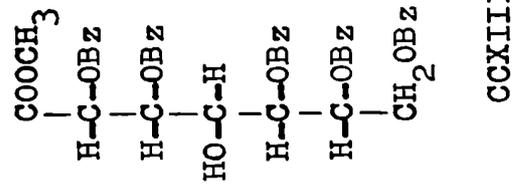
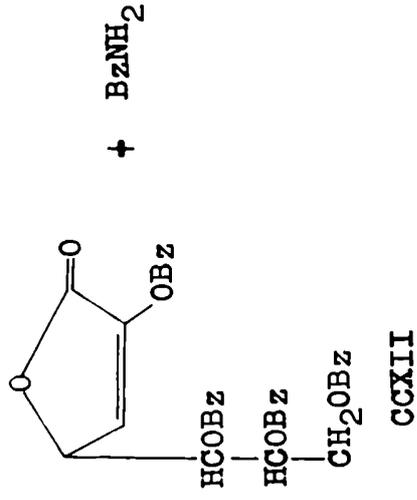
La amida (CCIX) se benzoiló con ligero exceso de cloruro de benzóilo en piridina durante 16 horas (esquema 11). La mezcla de reacción se lavó varias veces con agua por decantación; no se lavó con solución de bicarbonato de sodio para evitar una posible hidrólisis de los productos formados. El jarabe obtenido se extrajo con éter de petróleo, para eliminar el ácido benzoico y se cromatografió en una columna de sílicagel. El primer producto aislado fue el 2,3,4,5,6,7-hexa-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-nitrilo (CCX), cuyo punto de fusión y espectro i.r. coincidían con el de una muestra preparada a partir de la D-glicero-D-gulo-heptosa-oxima (145). Se aisló luego 2,3,5,6,7-penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXI) (33), idéntica a la que se



+



+



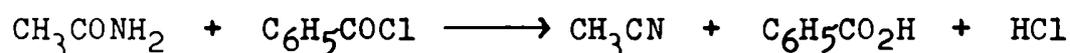
obtuvo por benzoilación de la D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (p.112). De los líquidos madres de las mismas fracciones cristalizó, con muy poco rendimiento, la lactona no saturada CCXII (146), identificada por su espectro i.r. (fig.19), punto de fusión y punto de fusión mezcla (p.115). Las fracciones siguientes contenían mucho ácido benzoico, por lo cual se extrajeron con éter de petróleo en caliente. Estas fracciones eran mezcla de productos que no contenían nitrógeno y que, de acuerdo a datos espectroscópicos, estarían parcialmente benzoilados. Sus estructuras no han sido determinadas, y su formación no influye en la consideración de los mecanismos propuestos. De las últimas fracciones se aisló benzamida, purificada por sublimación e identificada por comparación con una muestra auténtica.

En un experimento, el producto crudo de la benzoilación se disolvió en metanol a ebullición. Luego de varios días cristalizó el 2,3,5,6,7-penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptanoato de metilo (CCXIII), con 33% de rendimiento. El éster era idéntico al obtenido por benzoilación de la 1,4-lactona y posterior tratamiento con metanol (p. 145). En los alcoholes madres se detectó por cromatografía la presencia de hexa-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-nitrilo (CCX) y benzamida.

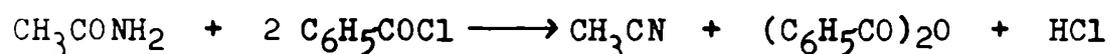
Los resultados obtenidos, tanto en el caso de la D-gluconamida (I) como en el de la D-glicero-D-gulo-heptonamida (CCIX), indican que los productos principales de la reacción son el nitrilo y la aldonolactona benzoilados correspondientes. Cuando la

mezcla cruda de benzoilación se trataba con alcoholes, se producía la alcoholólisis de la aldonolactona, para dar los ésteres parcialmente benzoilados CCV, CCVI y CCXIII.

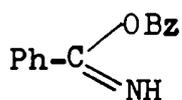
La formación de un nitrilo por benzoilación de una amida ya había sido observada en 1892 por Pinner (147), quien investigó la acción del cloruro de benzóilo sobre la acetamida y observó que los productos eran acetonitrilo y ácido benzoico.



Titherley (148) repitió esta reacción en 1901, tratando el producto de la reacción con hidróxido de sodio, y obtuvo acetonitrilo y anhídrido benzoico.

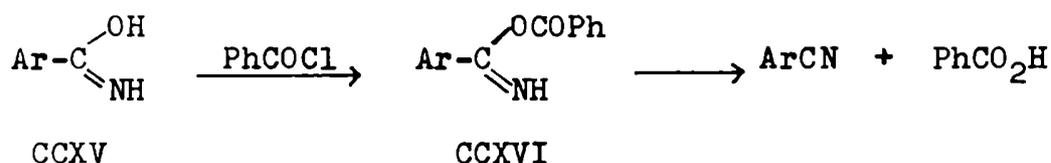


En 1904 Titherley (149) aplicó la técnica de acilación de amidas de Freundler (150), que empleaba cloruro de benzóilo y piridina para eliminar el ácido clorhídrico formado y favorecer la reacción. Logró obtener así dibenzamida, tribenzamida y benzoil-succinimida a partir de benzamida, dibenzamida y succinimida, respectivamente. Titherley propuso el iminoéster CCXIV, que se formaría por la acción enolizante de la piridina, como intermediario en la formación de la amida secundaria, pero los intentos para aislar dicho iminoéster resultaron infructuosos.



CCXIV

En 1912 Titherley y Holden (151) postularon que la deshidratación de las amidas aromáticas para dar los nitrilos no era una reacción directa, sino que transcurría por benzoilación de la forma pseudomérica de la amida (CCXV) y descomposición del derivado inestable formado (CCXVI).

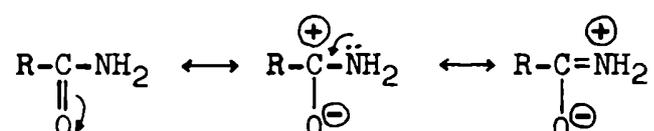


Según los autores, podía formarse también la amida secundaria por benzoilación directa de la amida normal, pero atribuían los bajos rendimientos a una mayor reactividad química de la forma imino isómera en la mezcla en equilibrio.

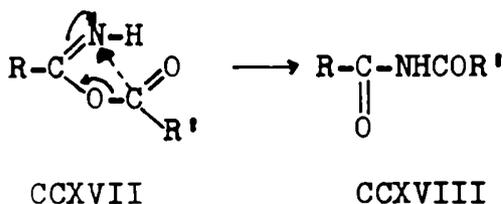
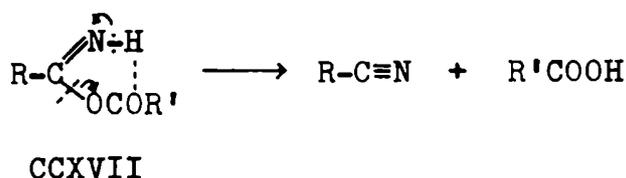
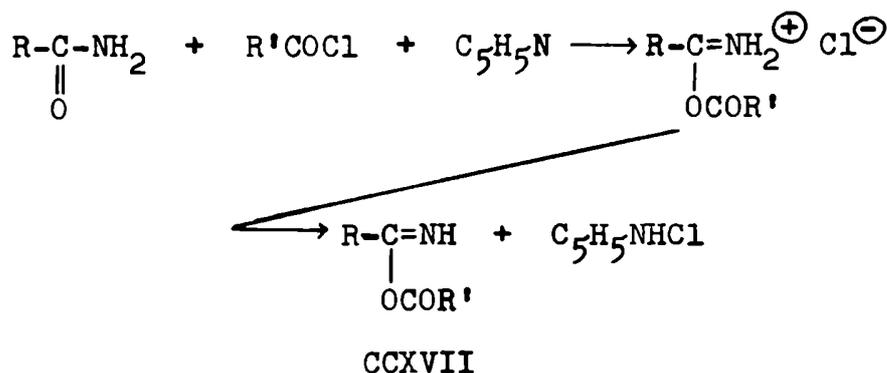
Thompson (152) estudió específicamente la acción de la mezcla cloruro de benzoflo - piridina sobre las amidas. Comprobó que podía ocurrir la mono o diacilación de la amida o también la deshidratación de la misma a nitrilo, dependiendo los resultados de la naturaleza de los reactivos y de la temperatura de la reacción. En general, la diacilación se producía a temperaturas muy bajas; a más de 0° esta reacción se inhibía, produciéndose la deshidratación y monoacilación de la amida. Al mismo tiempo, un exceso de

piridina aumentaba la monoacilación. Comparó la acetamida con amidas más ácidas, y encontró que en estas últimas la acilación era menos favorable y que se deshidrataban con más facilidad.

En 1958 Davidson y Skovronek (153) postularon los mecanismos de estas reacciones de acilación de amidas con cloruro de benzoílo en piridina. Su hipótesis se basaba en el hecho de que las amidas son híbridos de resonancia entre tres estructuras:



Como se ve, el oxígeno de la amida es parcialmente aniónico y el nitrógeno parcialmente catiónico (154)(155). Los agentes acilantes, que son reactivos electrofílicos, atacarán, por lo tanto, a la amida en el oxígeno (156)(157)(158). Este proceso de O-acilación daría la isoamida CCXVII, que podría descomponerse al nitrilo o reordenarse a la amida CCXVIII. La reacción de descomposición no está sometida a catálisis, mientras que el reordenamiento es una acilación intramolecular, que involucra transferencia de protones, y puede ser susceptible de catálisis ácida (153) (esquema 12).



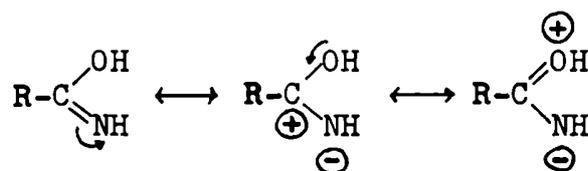
Esquema 12

Esta teoría permite explicar la obtención de aldononitri- los benzoilados, tanto en la benzoilación de la D-gluconamida (I) como en la de la D-glicero-D-gulo-heptonamida (CCIX). El primer paso de la reacción sería la benzoilación de los hidroxilos alco- hólicos, que daría lugar a una amida de carácter más ácido que la amida original. Esto, unido al hecho de que las benzoilaciones se efectuaron a temperaturas superiores a 0°, inhibiría, de acuer- do a los resultados de Thompson (152), la formación de la N,N-di- benzoil-aldonamida, que sería además desfavorable por efectos es-

Esto explicaría también los bajos rendimientos de penta-O-benzoil-D-gluconamida (CCII) y N-benzoil-penta-O-benzoil-D-gluconamida (CCIII), obtenidas en la benzoilación de D-gluconamida (I), y el hecho de que no se hubiesen obtenido los derivados correspondientes de la D-glicero-D-gulo-heptonamida (CCIX).

Como habíamos dicho, las aldonamidas de cuatro carbonos daban sólo las O-benzoil-alidonamidas por benzoilación con cloruro de benzoílo y piridina. Estudiando las condiciones de esta reacción, hemos encontrado que Jelinek y Upson (12), Mac Donald y col. (19) y Lake y Glattfeld (20), usaron la cantidad teórica de cloruro de benzoílo (o un exceso muy ligero) necesaria para benzoilar solamente los hidroxilos. Esto explicaría que estos autores no hayan obtenido el nitrilo benzoilado correspondiente y apoyaría la teoría de que su formación no es una simple deshidratación, sino que procede por una benzoilación previa del grupo amida. Wolfrom y Bennett (10) emplearon un gran exceso de reactivos, y en una de las experiencias obtuvieron el nitrilo benzoilado en lugar de la amida.

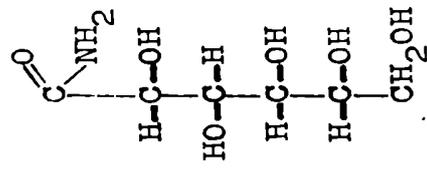
La obtención de las 1,4-lactonas benzoiladas CCIV y CCXI estaría relacionada con el hecho de que en piridina el equilibrio de las amidas está desplazado hacia la forma imino (159)(160). Esto fue confirmado por Hantzsch (161), quien realizó un estudio de los espectros u.v. de varias amidas y monoalquilamidas, en distintos solventes. Esta forma imino puede resonar también entre tres estructuras:



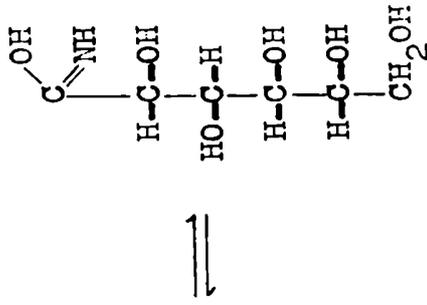
Vemos aquí que el tautómero posee un oxígeno parcialmente catiónico y un nitrógeno aniónico, por lo cual sería más favorable en este caso la N-acilación, contrariamente a lo que proponía Titherley (149)(151) (pp. 85-86).

Nosotros hemos postulado (142) que en las condiciones anhidras de la reacción, la forma imino (CCXXIII y CCXXV) de la amida se ciclaría, con pérdida de los elementos del agua, y daría lugar a una 1,4-iminolactona benzoilada (CCXXIV y CCXXVI) (esquema 14). Los iminoéteres son inestables y se hidrolizan fácilmente en medio acuoso (162)-(165), dando el éster correspondiente y amoníaco. En nuestro caso, la hidrólisis producida al volcar la mezcla de reacción en agua, conduciría a la formación de las 1,4-lactonas correspondientes (CCIV y CCXI), que se obtuvieron con rendimientos bastante significativos. En ambos casos se aisló también benzamida.

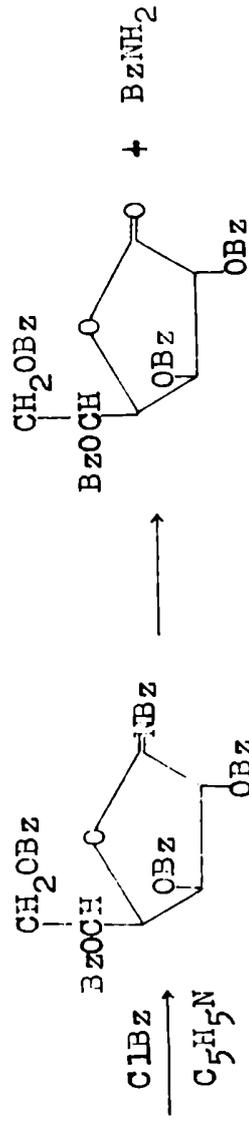
Es interesante relacionar los resultados de la benzoilación de estas aldonamidas con su inestabilidad hidrolítica. Como habíamos visto, Wolfson y col. (2)(9) demostraron que la D-gluconamida (I) y otras aldonamidas de 5 ó 6 átomos de carbono, sufrían mutarrotación en solución acuosa, y postularon la formación de una 1,5-lactona intermediaria para explicar la hidrólisis a la sal de amonio, responsable del valor final de la rotación (p. 7). Los hechos experimentales indican que en nuestro caso el intermediario es una 1,4-lactona, lo cual está de acuerdo con el hecho de que



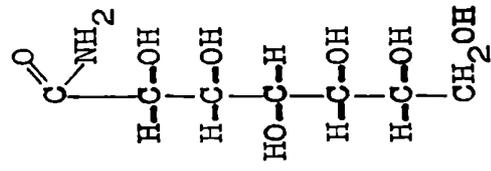
I



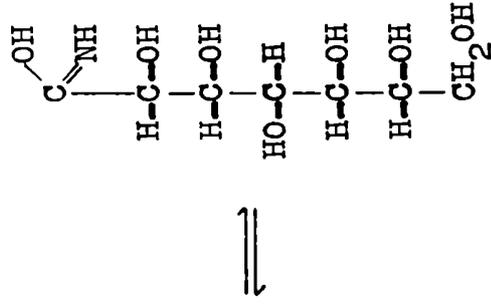
CCXXIII



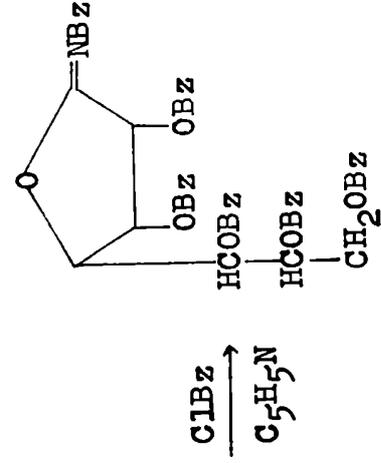
CCXIV



CCIX



CCXXV



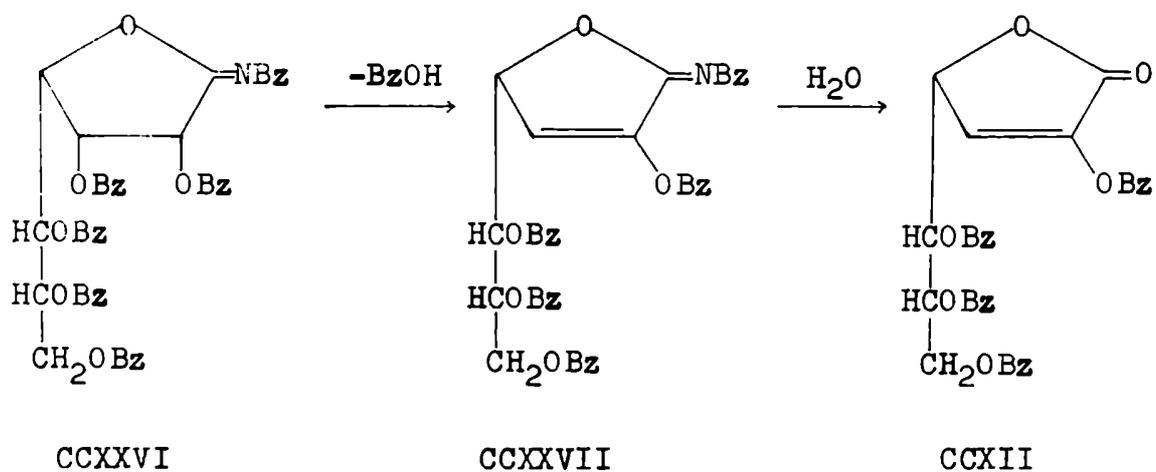
CCXXIV

CCXI

las 1,4-lactonas son más estables que las 1,5-lactonas (166). No puede descartarse, sin embargo, la posibilidad de la formación del intermediario 1,5 en el medio acuoso utilizado por Wolfrom y col. (2), lo cual explicaría la estabilidad de las amidas de cuatro carbonos. El hecho de que la benzoilación de las tetronamidas (10)(12)(19)(20) dé las amidas O-benzoiladas con alto rendimiento, y no dé las lactonas benzoiladas, puede explicarse considerando que el grupo hidroxilo primario se benzoíla rápidamente, impidiendo su interacción con el hidroxilo de C-1 de la forma iminohidrina, para dar la 1,4-iminolactona intermedia.

Los ésteres parcialmente benzoilados CCV, CCVI y CCXIII, formados por tratamiento de las mezclas crudas de benzoilación con alcoholes durante las primeras reacciones de benzoilación que se llevaron a cabo, provendrían de la alcoholólisis de las respectivas 1,4-lactonas benzoiladas (p. 143).

La formación de la lactona no saturada, 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII), en el caso de la D-glicero-D-gulo-heptonamida (CCIX), se explicaría por una reacción de eliminación- β producida sobre la 1,4-iminolactona CCXXVI, para dar el derivado no saturado CCXXVII. El compuesto CCXXVII se hidrolizaría al volcar en agua la mezcla de reacción, dando la lactona no saturada CCXII. La reacción de eliminación- β se vería favorecida por la influencia activante del grupo benzoilimino, el medio piridínico y el prolongado tiempo de benzoilación.



Una reacción similar fue estudiada por Kuzuhara y Fletcher (119); los autores proponen un mecanismo semejante para la formación de la lactona no saturada CLX a partir de la amida CLV (p. 58).

BENZOILACION DE ALDONOLACTONAS

A) BENZOILACION DE ALDOHEXONOLACTONAS

Por benzoilación de D-galactono-1,4-lactona (CCXXVIII) con un ligero exceso de cloruro de benzóilo y piridina durante 3 horas a temperatura ambiente, se obtuvo 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX) (167), como un jarabe que purificado de éter - éter de petróleo, dio el producto cromatográficamente puro.

La D-manono-1,4-lactona (CCXXXII) fue benzoilada con los mismos reactivos durante 2 horas a temperatura ambiente, obteniéndose 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (CCXXXIII) amorfa (esquema 15).

Ambas lactonas CCXXIX y CCXXXIII presentaban en el espectro i.r. (figs. 7 y 8) bandas de carbonilo de 1,4-lactona a 1800 cm^{-1} y carbonilo de benzoato a 1720 cm^{-1} .

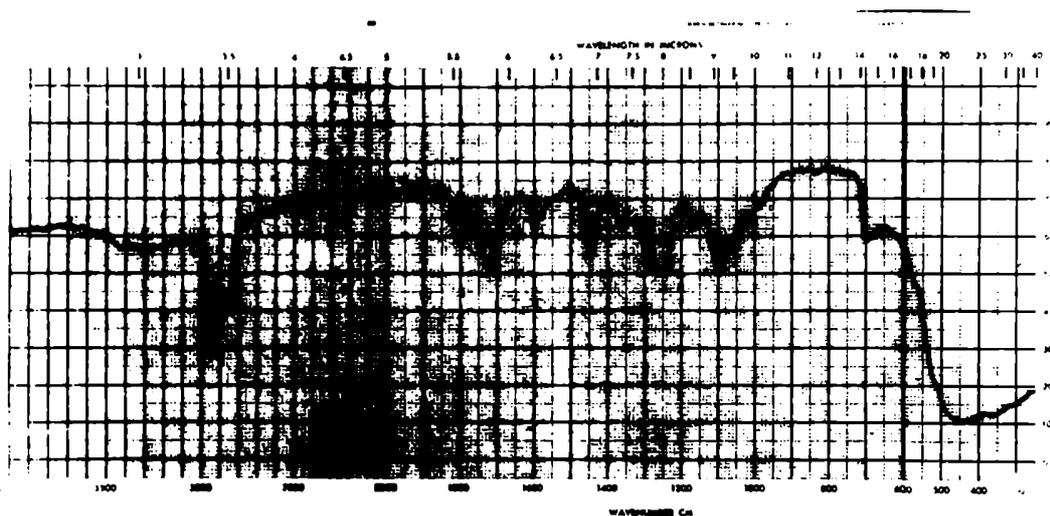
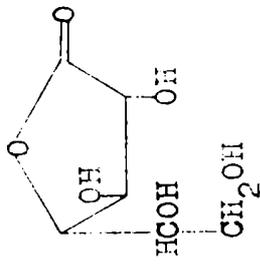
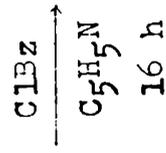
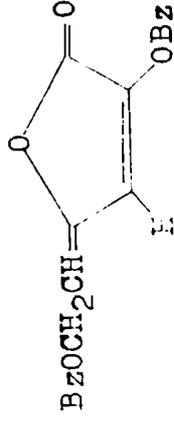
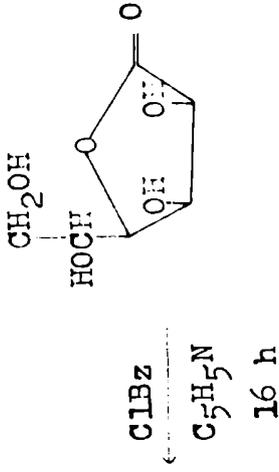
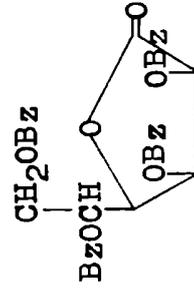
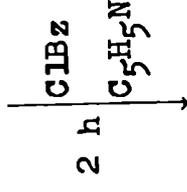


Fig. 7 - Espectro i.r. de tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX)

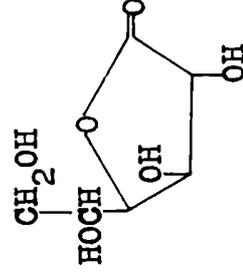
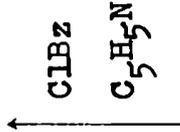


CCXXXII

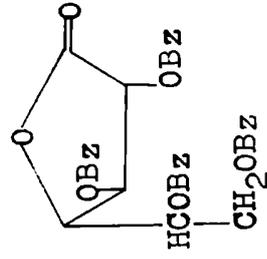
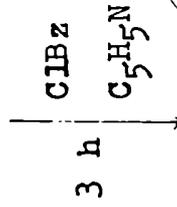


CCXXXIII

CCXXX



CCXXXI



CCXXXIX

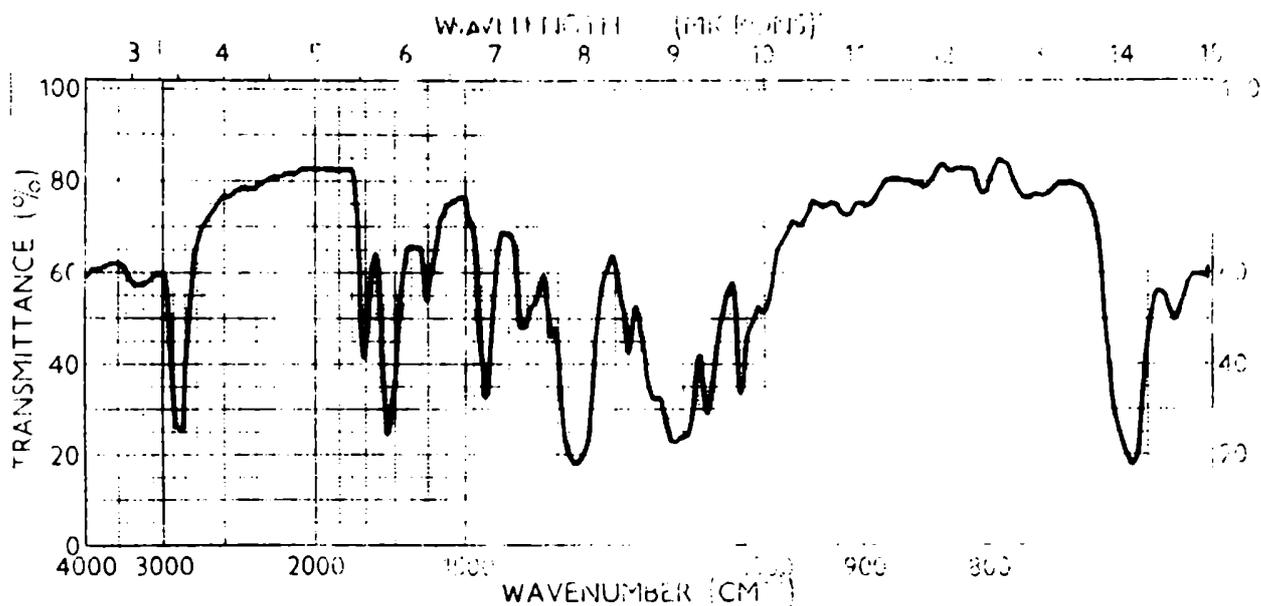


Fig. 8 - Espectro i.r. de tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (CCXXXIII)

Los benzoatos de D-glucono-(35), D-gulono-, D-alono-, D-talono y D-altrono-1,4-lactonas (33) muestran absorciones análogas en el infrarrojo.

Cuando la D-galactono- (CCXXVIII), D-glucono- (CCXXXI) y D-manono (CCXXXII) 1,4-lactonas se benzoilaron con exceso de cloruro de benzoílo y piridina durante 16 horas a temperatura ambiente y, luego de tratar la mezcla de reacción en la manera usual, se sublimó el jarabe obtenido a 70-80° y a presión reducida, cristalizó por agregado de éter al residuo la 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX) (167), con 44, 43 y 11% de rendimiento, respectivamente (esquema 15). La furanona se formaba

por una doble reacción de eliminación- β , debida al efecto activante del grupo carbonilo, y su formación se favorecía por la eliminación de ácido benzoico del medio, que desplazaba la reacción hacia el compuesto no saturado. Este compuesto (CCXXX) se obtuvo por primera vez por benzoilación de la D-galactono-1,4-lactona (CCXXVIII) con ligero exceso de cloruro de benzoílo y piridina durante 3 horas, y manteniendo la mezcla cruda de benzoilación durante 1 mes en un desecador a presión reducida. El rendimiento en este caso fue mucho menor (19%). En otra experiencia, el jarabe crudo de la benzoilación se calentó durante 3 días a 40-50° en una estufa a presión reducida, y el compuesto CCXXX se obtuvo con 9% de rendimiento; se obtuvieron además residuos oscuros, posiblemente poliméricos.

Se comprobó que la furan-2-ona CCXXX se formaba a partir de la tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX), sometiendo ésta a las condiciones de benzoilación. La lactona CCXXIX fue tratada con exceso de cloruro de benzoílo y piridina durante 23 horas a temperatura ambiente y por cromatografía en placa delgada se observó la formación de CCXXX. Por otra parte, la piridina anhidra también actuaba sobre la lactona benzoilada CCXXIX, provocando la eliminación de ácido benzoico con formación de CCXXX, lo que indicaba que era el exceso de base el causante de la eliminación.

Determinación de la estructura de la 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxi=etilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX)

La estructura de la 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX) fue establecida en base a estudios químicos y espectroscópicos (167).

El análisis elemental de C e H estaba de acuerdo con la estructura propuesta, y el compuesto no presentaba actividad óptica. El espectro i.r. (fig. 9) mostraba tres bandas en la región del carbonilo: a 1780 cm^{-1} la que correspondía al carbonilo de 1,4-lactona- α,β no saturada, es decir ligeramente desplazada con respecto a la banda de 1,4-lactonas benzoiladas saturadas (1800 cm^{-1}); a 1740 cm^{-1} el carbonilo de benzoato enólico del C-3 y a 1710 cm^{-1} el carbonilo de benzoato del C-2 del grupo etilideno. Las bandas de los dobles enlaces aparecían a 1670 y 1640 cm^{-1} .

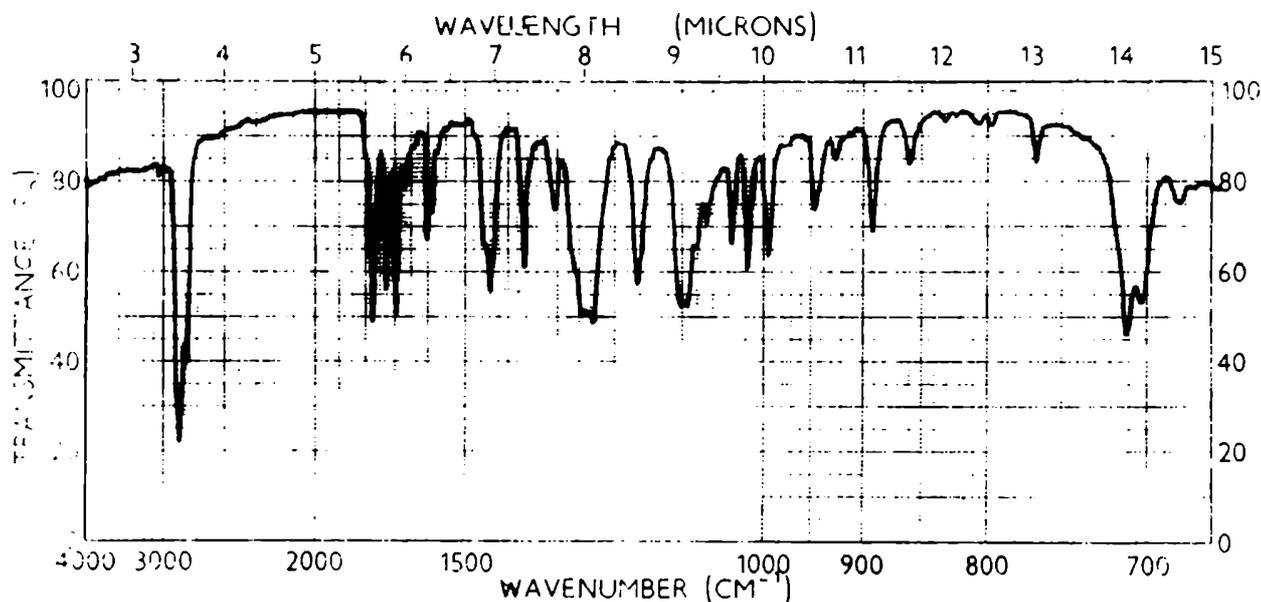


Fig. 9 - Espectro i.r. de la 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX)

El espectro de r.m.n. (fig. 10) era complejo. Los protones del grupo etilideno formaban un sistema A_2B (168) en el cual los protones del metileno aparecían a δ 5,00-5,25 y el H-1 del etilideno a δ 5,38-5,72. El H-4 aparecía a campos bajos, en la zona de los protones aromáticos, como se ha descrito para compuestos similares.

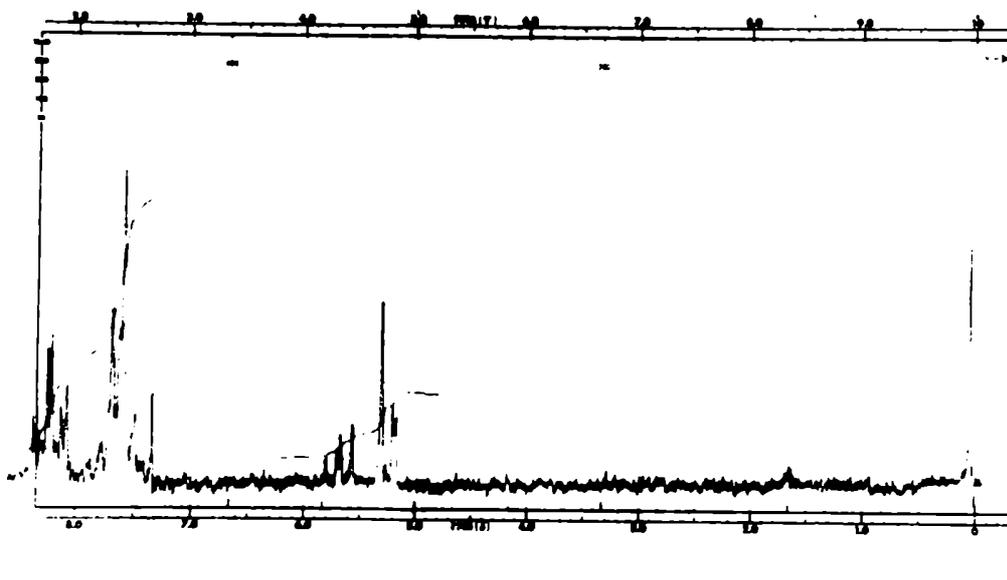
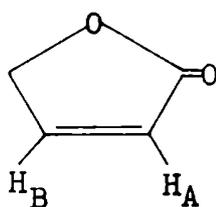
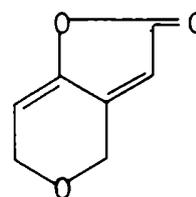


Fig. 10 - Espectro de r.m.n. de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX)

Matler y col. (169) analizaron el caso del butenólido CCXXXIV en el que H_A aparece a δ 6,15 y H_B a δ 6,73. Los autores postulan que el factor involucrado en la desprotección de los protones olefínicos es la planaridad del anillo de 5 miembros y la posición de los protones en el plano del carbonilo, donde la anisotropía diamagnética es máxima.



CCXXXIV



CCXXXV

La furanona CCXXX absorbía en el u.v. a 276 y 227 nm (fig. 11), como resultado de la conjugación de las dobles ligaduras con el grupo carbonilo. Un sistema semejante se presenta en el compuesto patulina (CCXXXV), que absorbe a 276 nm (170).

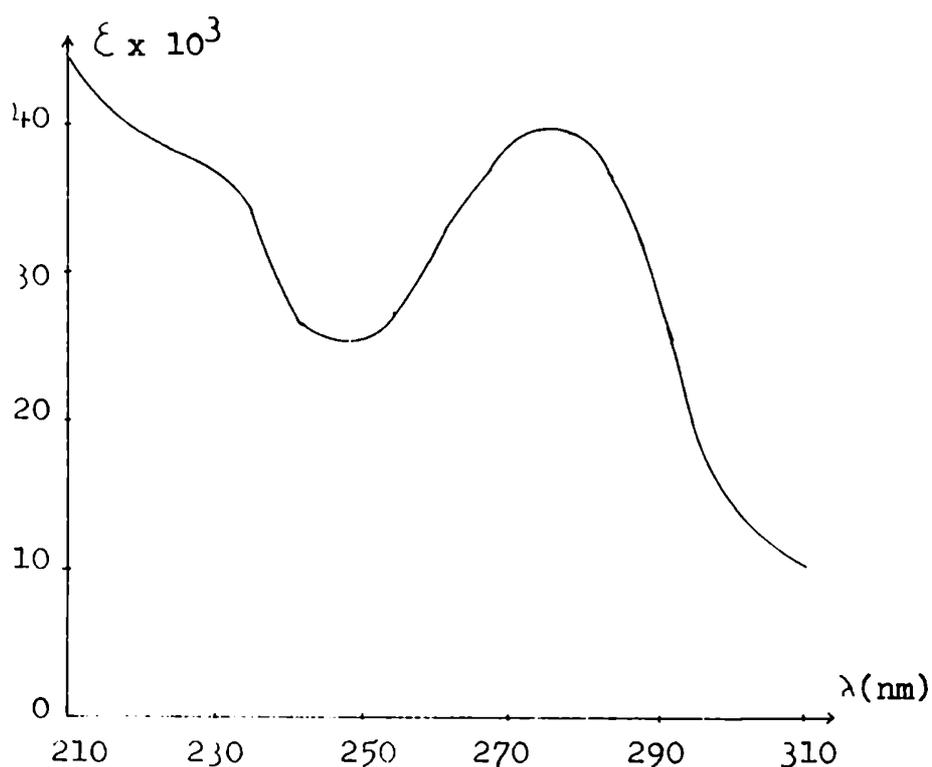
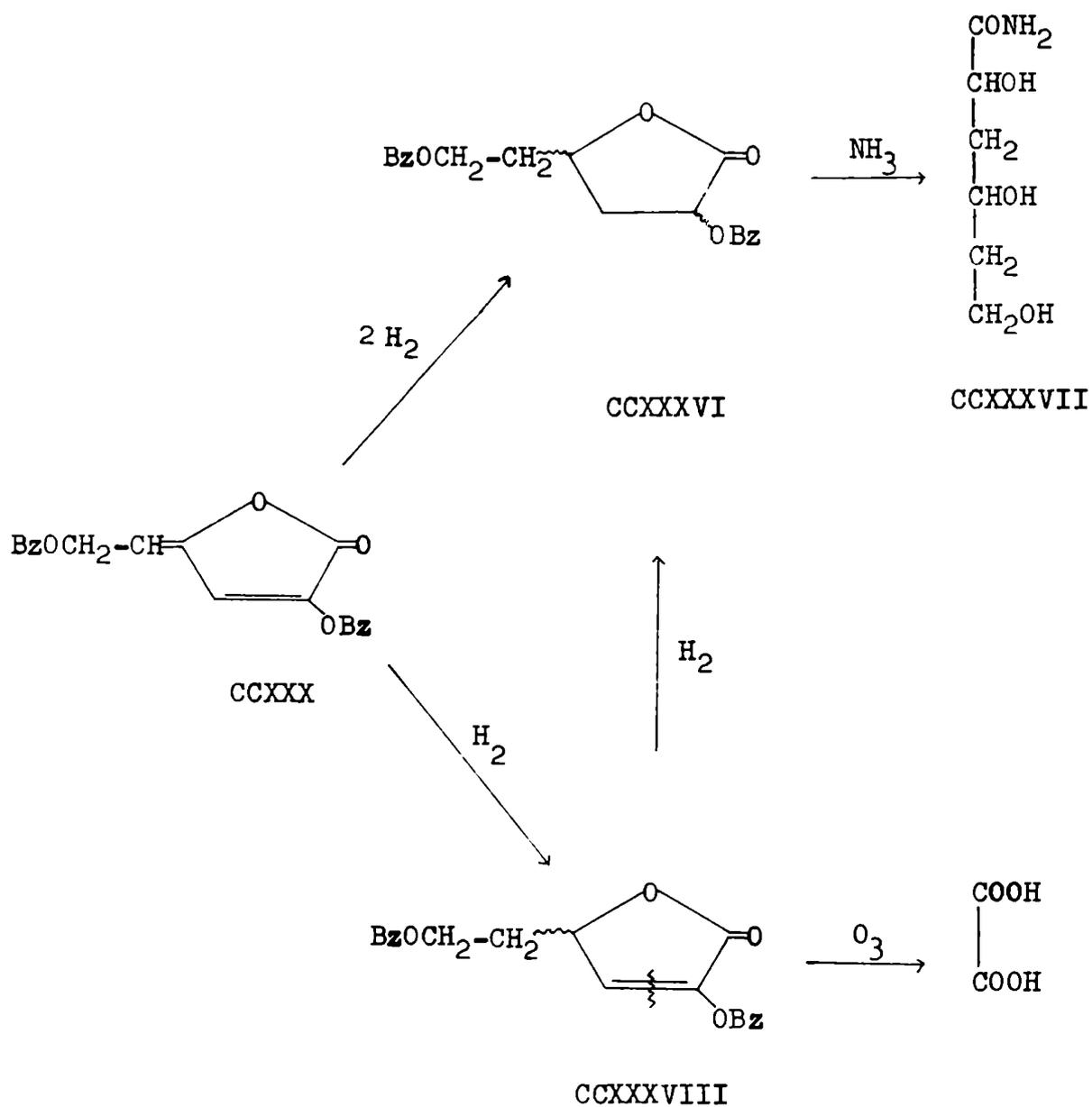


Fig. 11 - Espectro u.v. de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX)

didesoxi-aldohexono-1,4-lactona (CCXXXVI), con 70% de rendimiento, como resultado de la absorción de 2 moles de hidrógeno por mol de lactona no saturada.



Esquema 16

El análisis elemental de CCXXXVI concordaba con la estructura propuesta, y el compuesto era ópticamente inactivo. El espectro i.r. (fig. 12) mostraba un desplazamiento de la banda del carbonilo de lactona ($1780 \rightarrow 1790 \text{ cm}^{-1}$) con respecto al compuesto de partida, debido a la saturación de los dobles enlaces; no aparecía en este caso la banda de carbonilo de benzoato enólico.

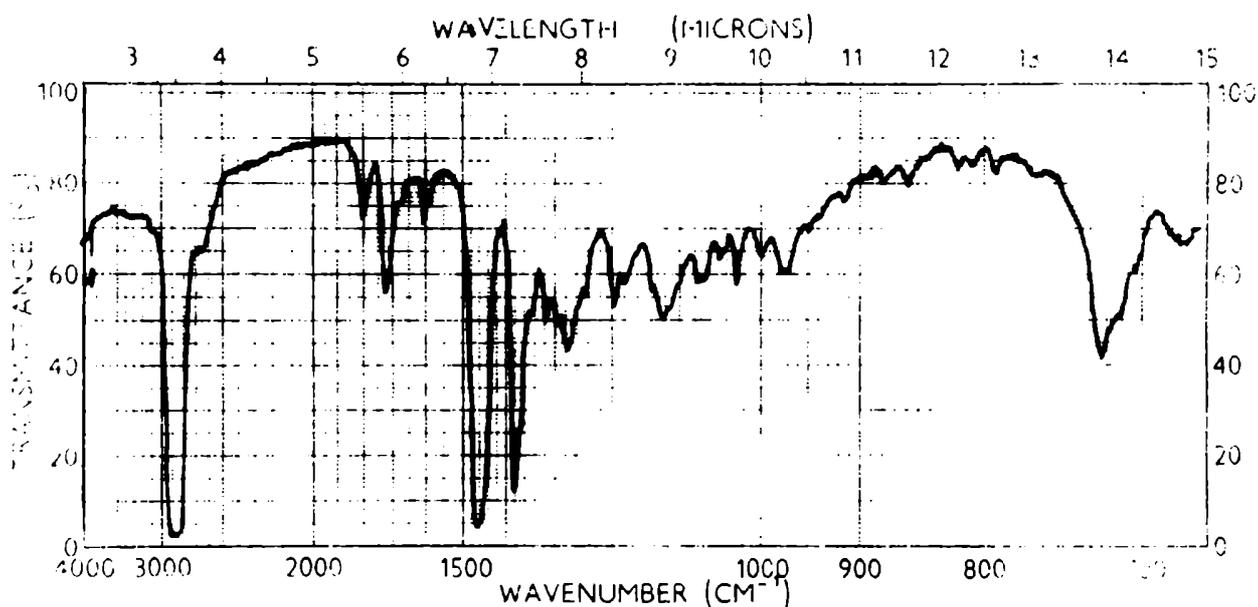


Fig. 12 - Espectro i.r. de 2,6-di-O-benzoil-3,5-dideoxi-aldohexono-1,4-lactona (CCXXXVI)

El espectro de r.m.n. (fig. 13) confirmaba su estructura. Los protones de los metilenos de C-3 y C-5 aparecían como un multiplete de intensidad 4 a δ 1,65-3,35; los H-4, H-6 y H-6' también daban un multiplete de intensidad 3 a δ 4,35-5,00; el H-2 aparecía como un cuarteto de intensidad 1 a δ 5,72, por acoplamiento con los protones no equivalentes del metileno de C-3, y a δ 7,20-8,20

aparecía el multiplete de los 10 protones aromáticos.

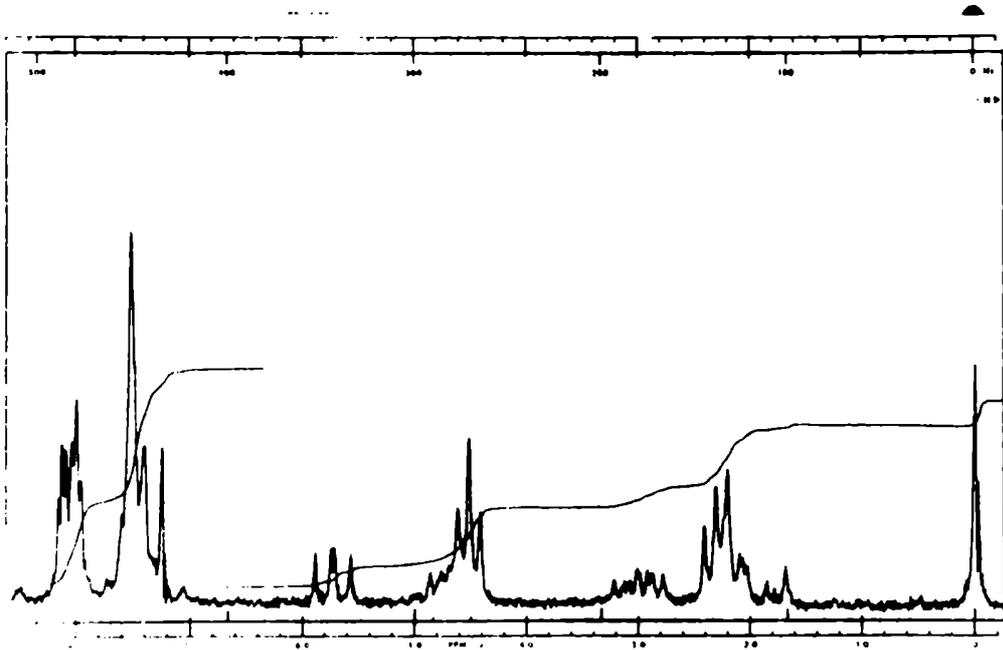


Fig. 13 - Espectro de r.m.n. de 2,6-di-O-benzoil-3,5-dideoxi-aldohexono-1,4-lactona (CCXXXVI)

Por tratamiento de la 2,6-di-O-benzoil-3,5-dideoxi-aldohexono-1,4-lactona (CCXXXVI) con amoníaco metanólico, se obtuvo la 3,5-dideoxi-aldohexonamida (CCXXXVII) con 53% de rendimiento (esquema 16). El producto era ópticamente inactivo; el espectro i.r. (fig. 14) presentaba bandas de OH (3250 cm^{-1}), NH (3050 cm^{-1}) y amida (banda I, 1630 cm^{-1} ; banda II, 1620 cm^{-1}). La amida CCXXXVII no consumía periodato, en concordancia con la estructura 3,5-dideoxi propuesta.

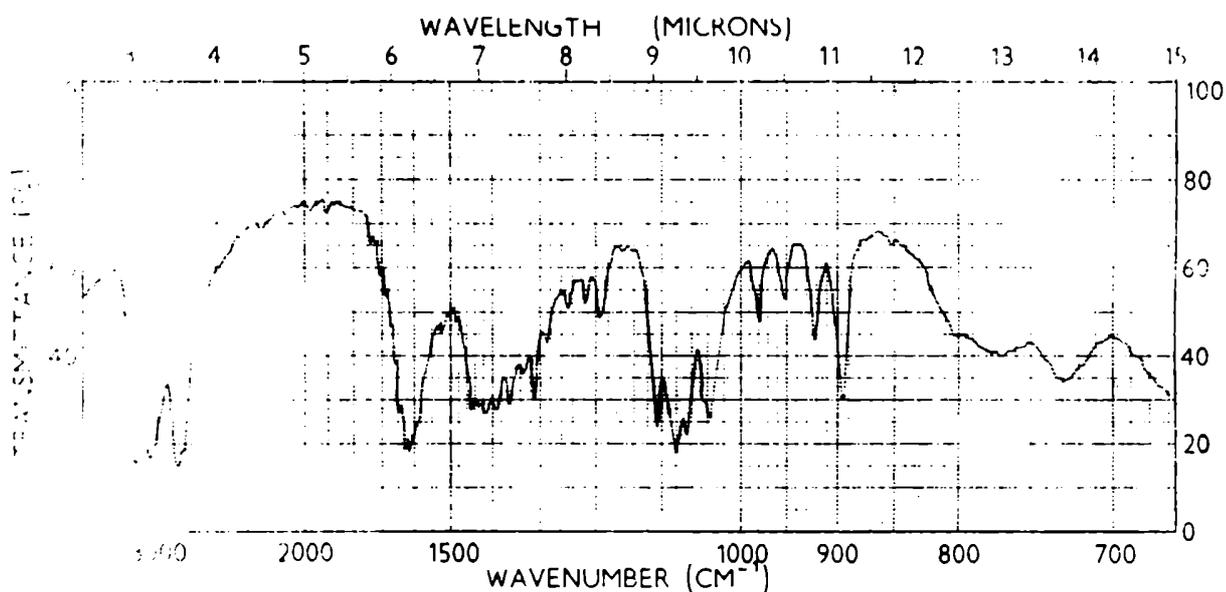


Fig. 14 - Espectro i.r. de 3,5-dideoxi-aldohexonamida (CCXXXVII)

Cuando la 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX) se hidrogenó en presencia de paladio - sulfato de bario (10%), interrumpiendo la absorción cuando se consumía 1 mol de hidrógeno por mol de sustancia, se obtuvo la 2,6-di-O-benzoil-3,5-dideoxi-D,L-glicero-hex-2-enono-1,4-lactona (CCXXXVIII) con 73% de rendimiento (esquema 16). El análisis elemental estaba de acuerdo con dicha estructura y el compuesto también resultó ópticamente inactivo. El espectro i.r. (fig. 15) mostraba las bandas de carbonilo de 1,4-lactona- α,β no saturada (1770 cm^{-1}) y carbonilo de benzoato enólico (1740 cm^{-1}), lo cual indicaba la presencia del doble enlace endocíclico; el carbonilo del benzoato del carbono primario aparecía a 1710 cm^{-1} y la banda correspondiente a la doble ligadura etilénica a 1650 cm^{-1} .

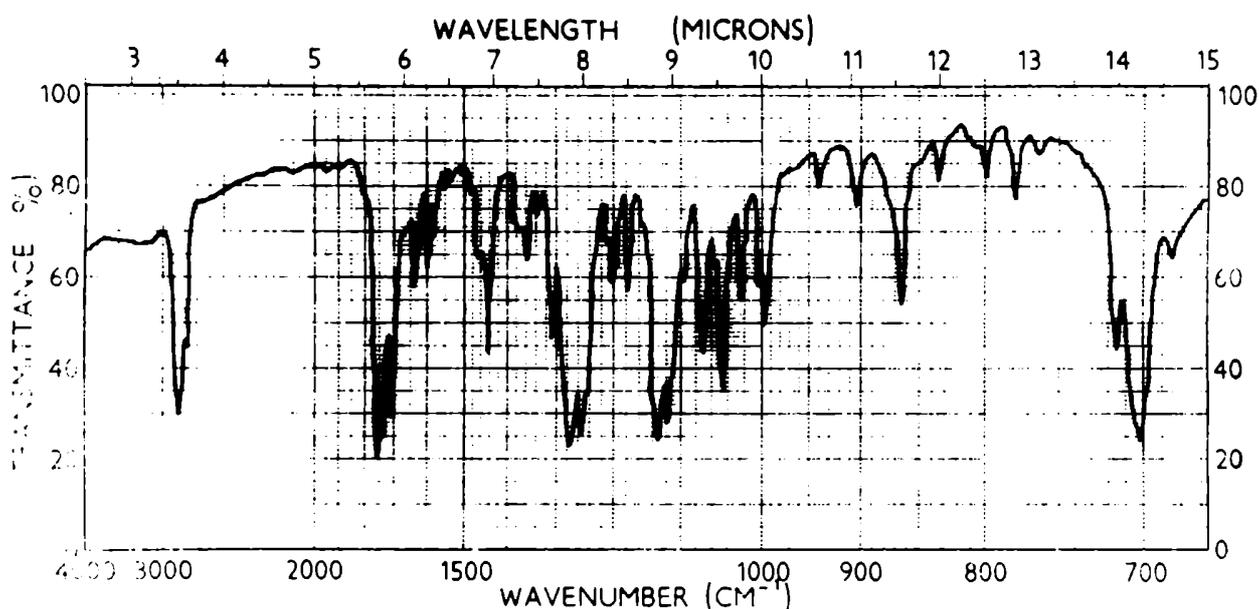


Fig. 15 - Espectro i.r. de 2,6-di-O-benzoil-3,5-dideoxi-D,L-glicero-hex-2-enono-1,4-lactona (CCXXXVIII)

En el espectro de r.m.n. (fig. 16), los protones no equivalentes de C-5 y los protones H-6 y H-6' formaban un sistema complejo ABXY, en el cual los primeros aparecían como un multiplete de intensidad 2 a δ 2,10-2,70 y los protones H-6 y H-6' daban 3 líneas separadas entre sí por 6 Hz a δ 4,38-4,68; el H-4 aparecía como un multiplete centrado a δ 5,38. A δ 7,20-8,30 se encontraba el multiplete de intensidad 11, correspondiente a dos grupos fenilo y al H-3, que volvía a aparecer a campos bajos, como en el caso de la furanona CCXXX.

El compuesto CCXXXVIII absorbía en el u.v. (fig. 17) a 232 nm, en concordancia con su estructura de 1,4-lactona- α,β no saturada.

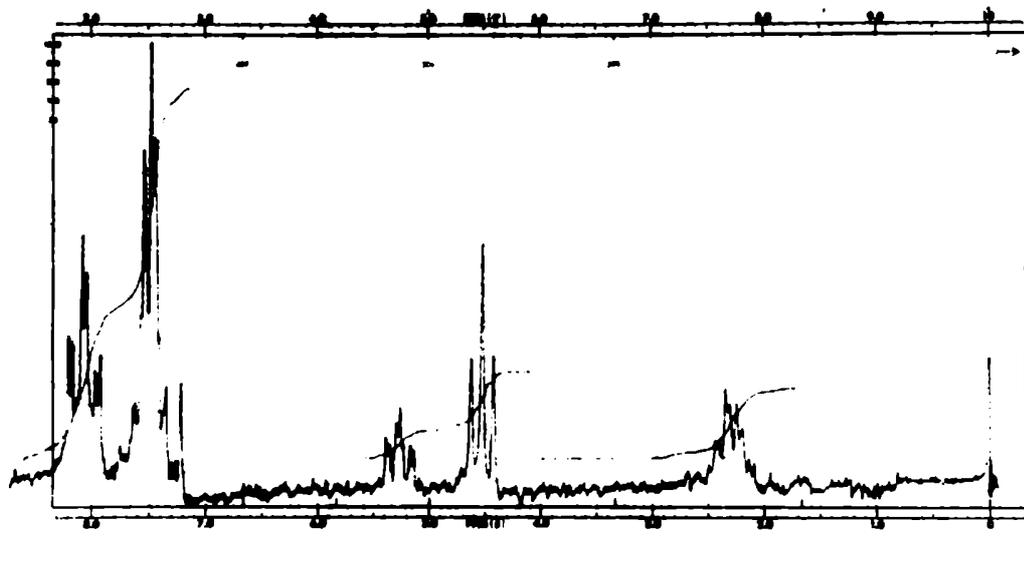


Fig. 16 - Espectro de r.m.n. de 2,6-di-O-benzoil-3,5-didesoxi-D,L-glicero-hex-2-enono-1,4-lactona (CCXXXVIII)

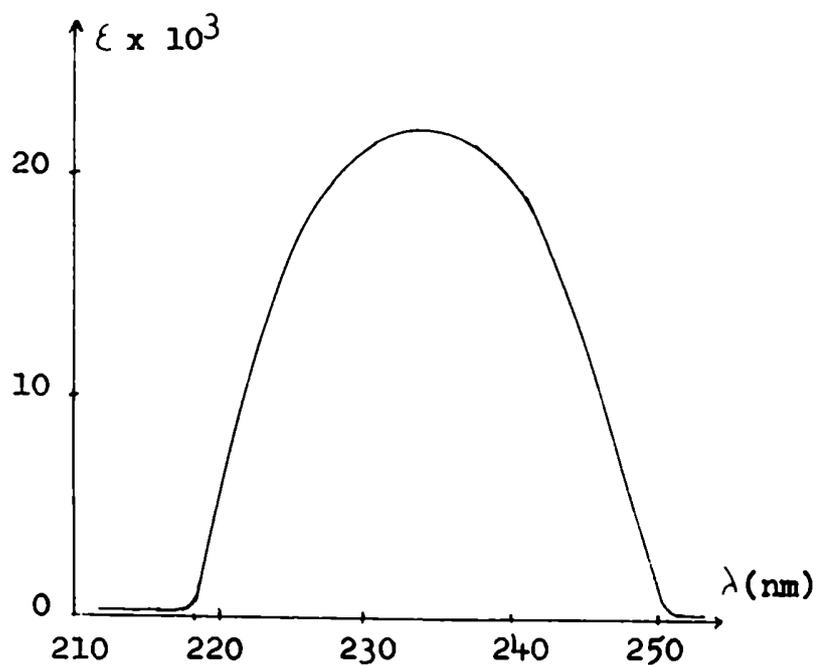
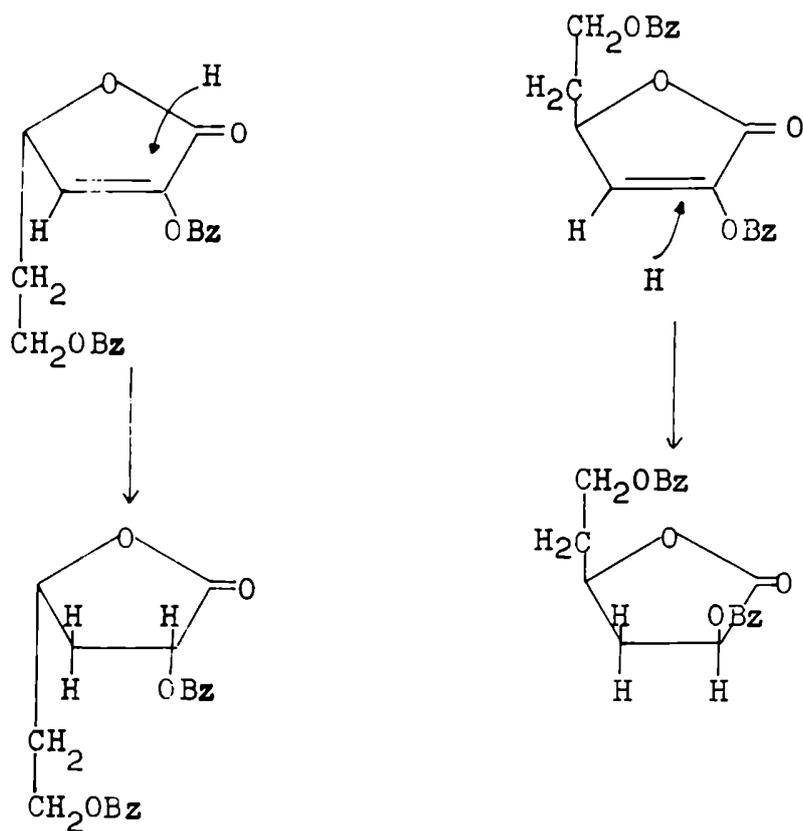


Fig. 17 - Espectro u.v. de 2,6-di-O-benzoil-3,5-didesoxi-D,L-glicero-hex-2-enono-1,4-lactona (CCXXXVIII)

La enonolactona CCXXXVIII absorbía 1 mol de hidrógeno en presencia de paladio - sulfato de bario (10%), dando la 2,6-di-O-benzoil-3,5-didesoxi-aldohexono-1,4-lactona (CCXXXVI), lo que confirmaba su estructura. Por otra parte, la misma lactona no saturada CCXXXVIII fue sometida a una ozonólisis reductiva en la que pudo detectarse ácido oxálico, que provenía de los C-1 y C-2 (esquema 16).

Los productos de hidrogenación CCXXXVI y CCXXXVIII y la amida CCXXXVII, como hemos visto, eran ópticamente inactivos. Esto se debería a la obtención de mezclas racémicas de dichos compuestos, debido a la falta de estereoselectividad de la reacción de hidrogenación sobre el C-5 de la furanona CCXXX. En efecto, la molécula de CCXXX es plana, y puede verse, empleando modelos moleculares, que no hay sitio preferencial para el ataque de la molécula de hidrógeno. De este modo, al saturarse la doble unión exocíclica se obtiene la D,L-enonolactona CCXXXVIII. La hidrogenación del doble enlace exocíclico ocurriría antes que la saturación del endocíclico, por factores estéricos y porque de este modo persistiría aún la conjugación de un enlace olefínico con el grupo carbonilo, siendo evidentemente mucho más estable el compuesto formado. Al saturarse la segunda doble unión, podrían formarse dos pares D,L distintos, según la orientación del sustituyente en C-2. Sólo se ha obtenido uno de los racematos posibles, y no se ha establecido aún la configuración relativa de los C-2 y C-4. Podría formularse una hipótesis basada en factores estéricos, para explicar la formación de un solo par de enantiómeros. El voluminoso

grupo de C-5 haría que el hidrógeno entrase por el lado opuesto al que se halla en cada enantiómero respectivamente, dando lugar a la 2,6-di-O-benzoil-3,5-didesoxi-D,L-treo-hexono-1,4-lactona.



Configuración L

Configuración D

Aparentemente, los compuestos CCXXXVI y CCXXXVII son los primeros ejemplos de 3,5-didesoxi-derivados de azúcares de seis carbonos, encontrados en la literatura.

En los últimos años se ha descrito un método de reducción de aldonolactonas benzoiladas con alquilboranos (31)(32)(33), que

da los azúcares correspondientes con muy buen rendimiento. Las desoxilactonas benzoiladas obtenidas en este trabajo podrían ser intermediarios útiles para la obtención de los desoxiazúcares correspondientes.

B) BENZOILACION DE D-GLICERO-D-GULO-HEPTONO-1,4-LACTONA

La D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXXXIX) se benzoiló con un ligero exceso de cloruro de benzoílo y piridina durante 2 horas a temperatura ambiente, obteniéndose 2,3,5,6,7-penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXI) cristalina, con 50% de rendimiento. El análisis elemental confirmaba su estructura; su punto de fusión y poder rotatorio estaban de acuerdo con los valores obtenidos por Kohn y col. (33) para esta sustancia. Su espectro i.r. (fig. 18) mostraba las bandas características de carbonilo de 1,4-lactona (1800 cm^{-1}) y carbonilo de benzoato (1720 cm^{-1})

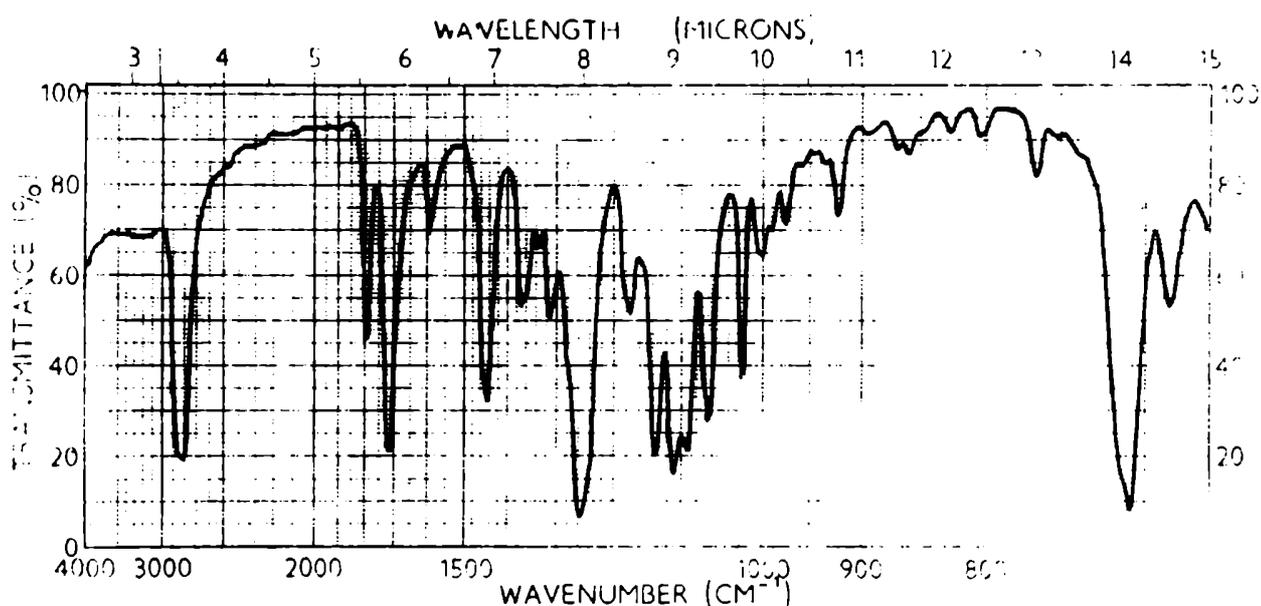
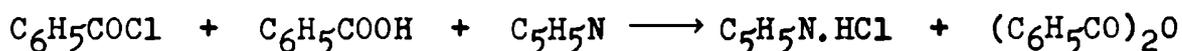


Fig. 18 - Espectro i.r. de penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXI)

Cuando la benzoilación de la D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXXXIX) se llevó a cabo con exceso de cloruro de benzofilo y piridina durante 16 horas a temperatura ambiente, se obtuvieron tres productos no saturados, formados por reacciones sucesivas de eliminación- β (esquema 17). La relación molar de lactona a cloruro de benzofilo y piridina usada era de 1:20:56. El producto principal, 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII) (146), se obtuvo con 24% de rendimiento. De los líquidos madres, por cristalización fraccionada, se obtuvieron con rendimientos menores la 3-benzoiloxi-5-(2,3-dibenzoiloxipropilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXL) y la 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxialilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXLI). Como en el caso de la benzoilación de las aldohexonolactonas, los productos no saturados se formaban por reacciones de eliminación- β a partir de la penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXI). En efecto, al tratar la lactona CCXI con cloruro de benzofilo y piridina durante 16 horas, podía detectarse la enono-lactona CCXII, por cromatografía en placa de sílicagel. La reacción era catalizada por la base piridina, lo que se comprobó por calentamiento de la lactona CCXI en solución piridínica a 50°. Luego de 4 horas, se detectaron por cromatografía en placa delgada, manchas correspondientes a los compuestos no saturados CCXII, CCXL y CCXLI.

Durante el curso de las reacciones de benzoilación de las aldolactonas, se detectó por cromatografía la presencia de anhídrido benzoico. Este se formaría por reacción entre el cloruro de

benzoílo en exceso y el ácido benzoico proveniente de su hidrólisis al volcar en agua, reacción catalizada por la piridina.



En una reacción similar, Adkins y Thompson (174) obtuvieron anhídrido benzoico mezclando cloruro de benzoílo y piridina y volcando sobre agua.

Determinación de la estructura de los compuestos no saturados obtenidos por benzoilación de D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona, (CCXII), (CCXL) y (CCXLI)

La estructura de la 2,5,6,7-tetra-0-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII) fue establecida en base a estudios químicos y espectroscópicos (146).

Su espectro i.r. (fig. 19) presentaba tres bandas en la región del carbonilo, análogamente al de la 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX) (fig. 9); a 1780 cm^{-1} aparecía la banda correspondiente al carbonilo de 1,4-lactona- α, β no saturada, es decir, desplazada con respecto a la banda de la penta-0-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXI) (1800 cm^{-1}); la banda a 1750 cm^{-1} se atribuyó al benzoato enólico y la de 1710 cm^{-1} al carbonilo de los benzoatos de C-5, C-6 y C-7. La absorción correspondiente al doble enlace etilénico aparecía a 1650 cm^{-1} .

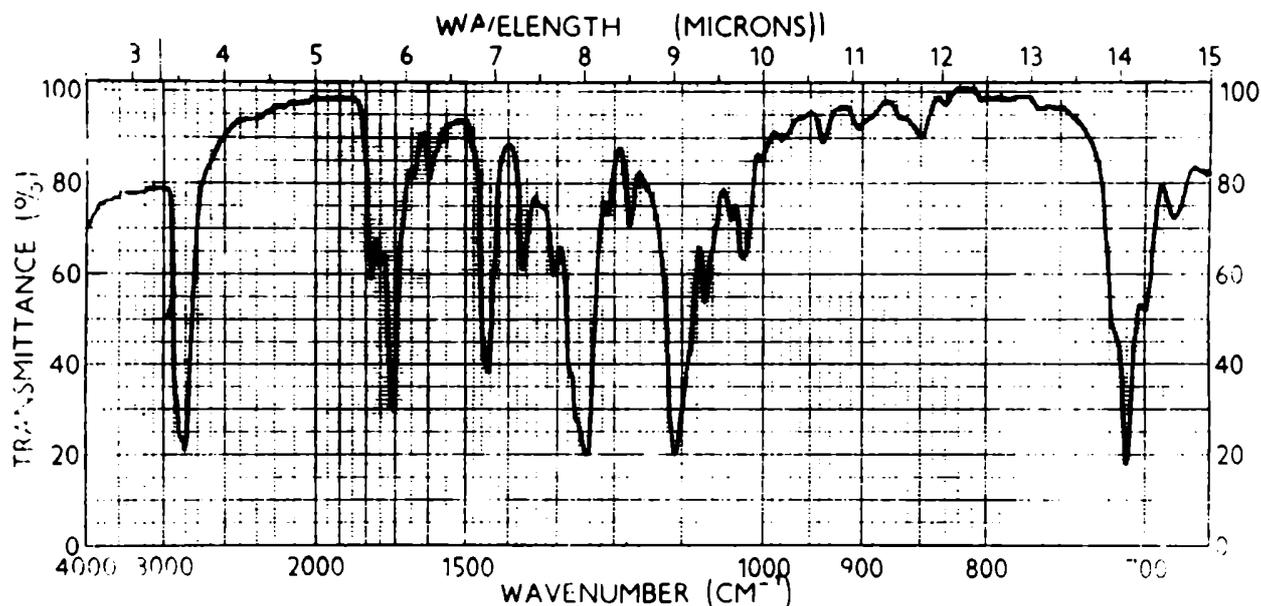
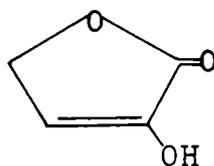


Fig. 19 - Espectro i.r. de 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII)

La sustancia absorbía en el u.v. (fig. 20) a 232 nm, al igual que la enonolactona CCXXXVIII (fig. 17). Los $\Delta^{\alpha,\beta}$ butenóidos absorben en general a 220 nm y las α -oxo- γ -lactonas (CCXLII) a 226 nm (173). Isono y col. (130) dan para las lactonas no saturadas CXCVIII y CC, λ_{max} , 243 nm en metanol (p. 67).



CCXLII

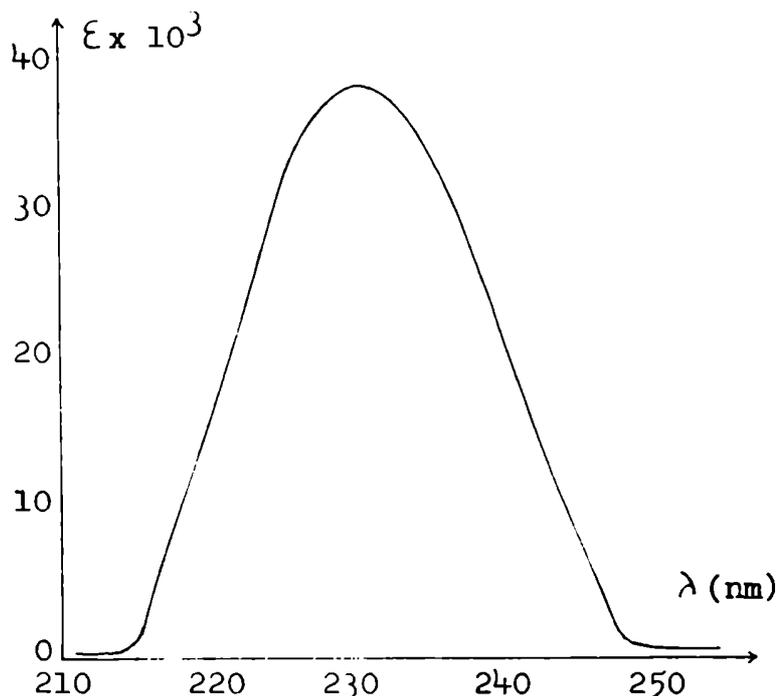


Fig. 20 - Espectro u.v. de 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII)

El espectro de r.m.n. (fig. 21) presentaba un multiplete complejo a δ 4,40-5,18 correspondiente a los H-7 y H-7' no equivalentes y acoplados con H-6; una señal no resuelta de intensidad 1 a δ 5,57 se atribuyó al H-4, y una señal ancha no resuelta de intensidad 2 a δ 6,00, a los H-5 y H-6. Como en el caso de los compuestos no saturados CCXXX y CCXXXVIII, el H-3 aparecía a campos bajos, en la región de los protones aromáticos.

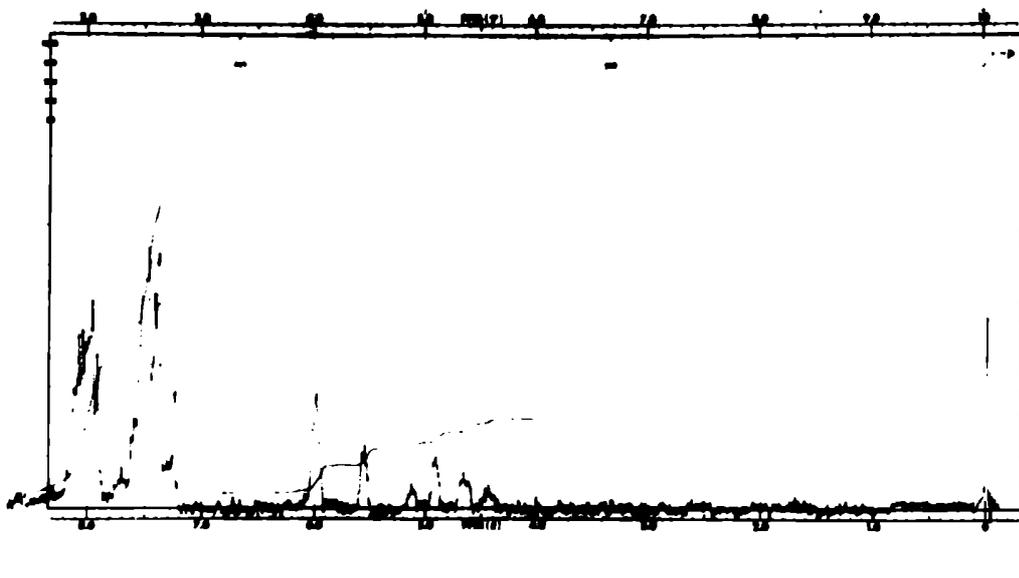


Fig. 21 - Espectro de r.m.n. de 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII)

La ozonólisis reductiva de la lactona CCXII dio ácido oxálico, proveniente de C-1 y C-2, que fue detectado por cromatografía en papel y una reacción colorimétrica (171), y aislado como su sal de calcio. Se aisló también la 3,4,5-tri-O-benzoil-aldehído-D-arabínosa (CCXLIII). La estructura de CCXLIII fue establecida por estudios químicos y espectroscópicos. La sustancia daba positivo el ensayo de Fehling; su espectro i.r. (fig. 22) presentaba una banda de hidroxilo a 3300 cm^{-1} y dos bandas en la región del carbonilo, que se asignaron al carbonilo de benzoato (1720 cm^{-1}) y al carbonilo de aldehído (1710 cm^{-1}).

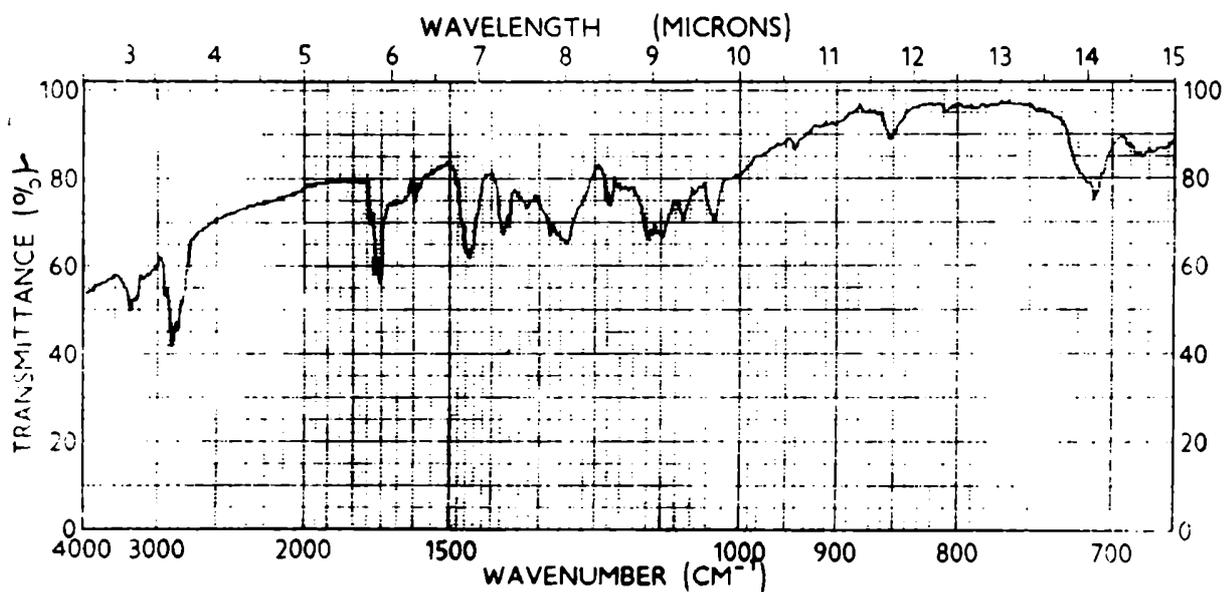
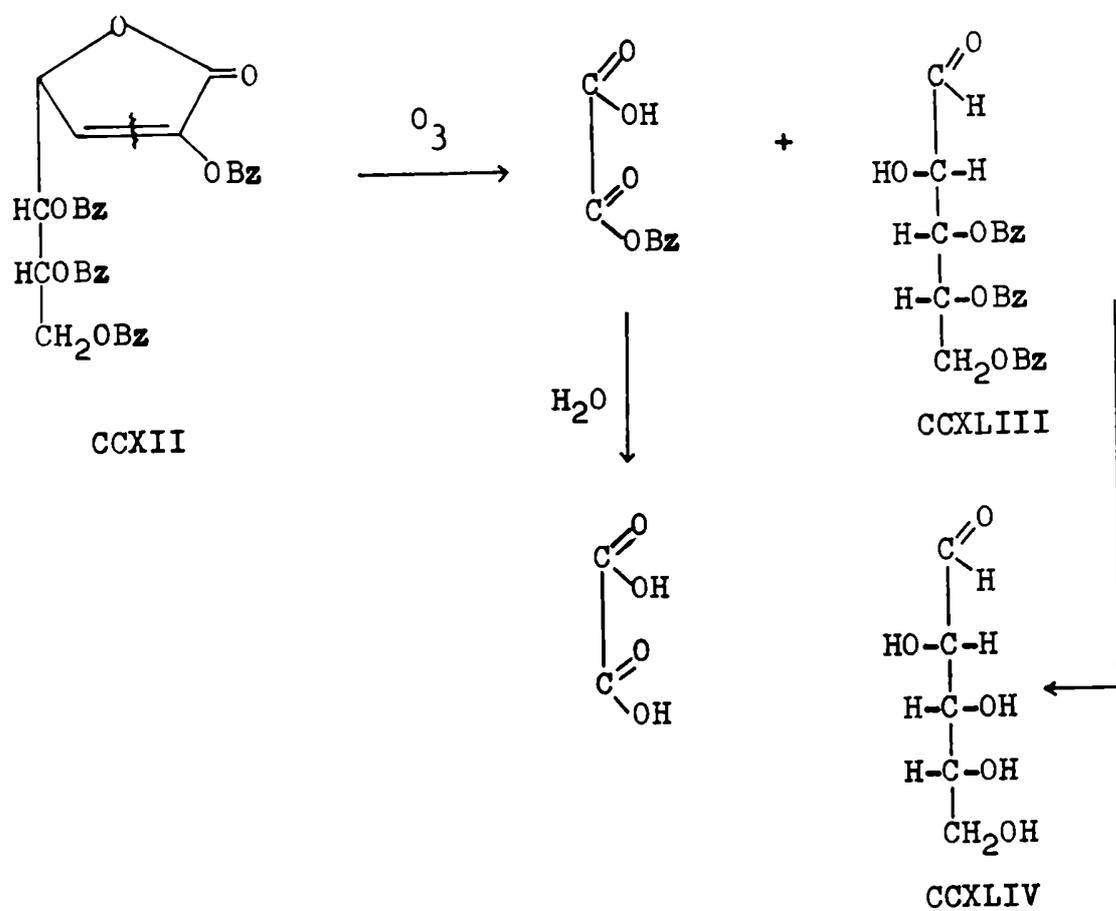


Fig. 22 - Espectro i.r. de 3,4,5-tri-O-benzoil-aldehido-D-arabinosa (CCXLIII)

La sustancia CCXLIII fue difícil de purificar y resultó muy poco soluble en la mayoría de los solventes orgánicos. Un comportamiento similar fue descrito por Brigl y col. (175) para la 3,4,5,6-tetra-O-benzoil-aldehído-D-glucosa. Por esta razón, no pudo obtenerse un buen espectro de r.m.n. del aldehído CCXLIII (fig. 23). No se pudo detectar la señal correspondiente al protón aldehídico; la aparición de un doblete a δ 5,45 podría atribuirse a la presencia de un hidrato de aldehído. Horton y col. (176) encontraron que los acetatos de aldehído-aldosas se hidratan fácilmente, y dan para el H-1 de la tetra-O-acetil-aldehído-arabinosa un doblete a δ 4,92. La formación de este hidrato explicaría el bajo valor encontrado en el análisis de C e H de CCXLIII, que correspondería a una mezcla de la forma aldehídica con su hidrato.

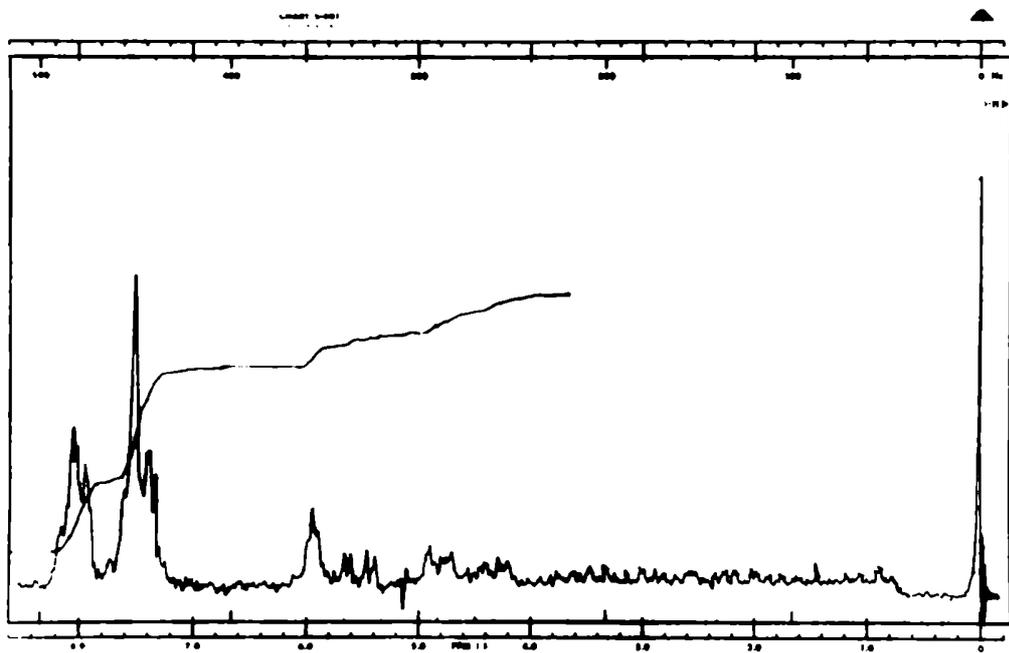
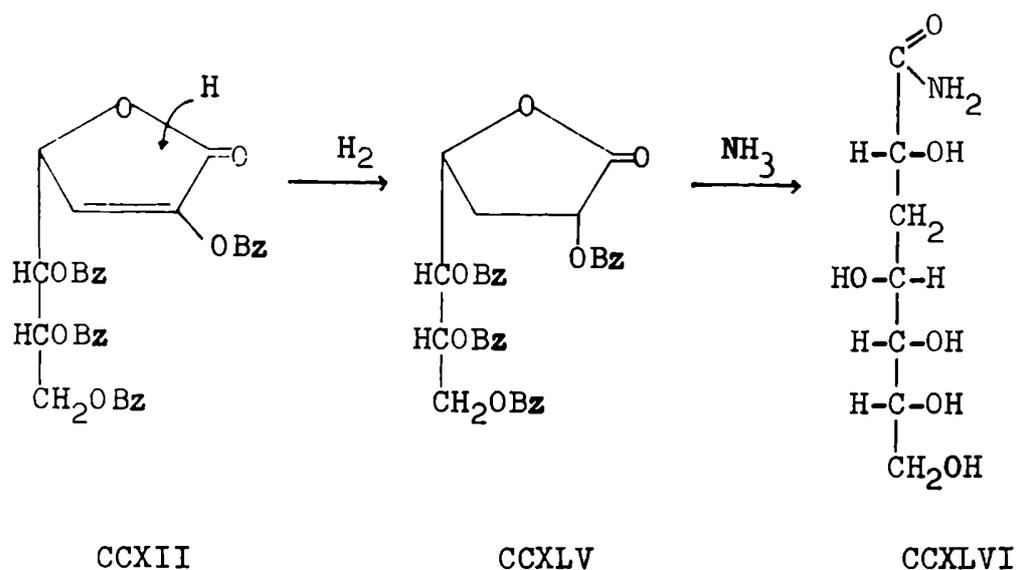


Fig. 23 - Espectro de r.m.n. de 3,4,5-tri-O-benzoil-aldehído-D-arabinosa (CCXLIII)

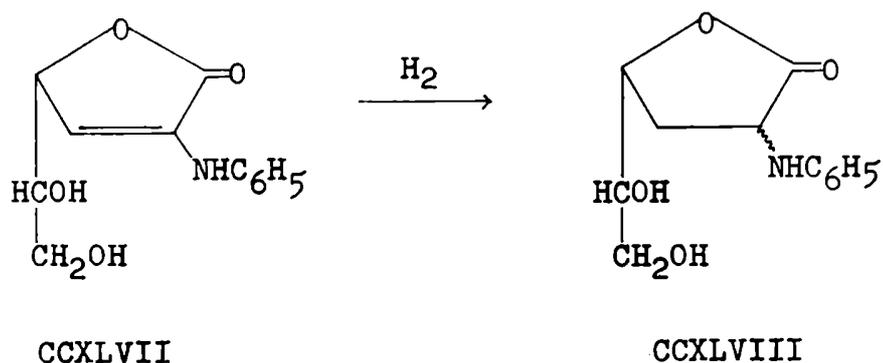
La sustancia CCXLIII fue desbenzoilada con metóxido de sodio en metanol, obteniéndose D-arabinosa (CCXLIV), de propiedades cromatográficas idénticas a las de una muestra auténtica.

La 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII) fue hidrogenada catalíticamente en presencia de paladio - carbón (5%) hasta la desaparición del producto de partida, lo cual se siguió por cromatografía en placa de sílicagel. La reducción fue estereoespecífica, obteniéndose 97% de 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-gluco-heptono-1,4-lactona (CCXLV). El ataque por debajo del anillo pentaatómico, que hubiera conducido a la obtención del isómero D-mano, estaría impedido por el voluminoso grupo exocíclico, como puede verse con modelos moleculares.



Kuhn y col. (121) encuentran un comportamiento similar en la hidrogenación de la 2,3-didesoxi-2-fenilamino-D-galactosén-(2,3)-1,4-lactona (CCXLVII), que dio uno solo de los productos de

hidrogenación (CCXLVIII). Los autores no indican su configuración, pero de acuerdo a nuestros resultados, se trataría del isómero ga=lacto.



El espectro i.r. de CCXLV (fig. 24) presentaba una banda de carbonilo de 1,4-lactona a 1790 cm^{-1} , desplazada con respecto al producto de origen (1780 cm^{-1}), y había desaparecido la banda a 1750 cm^{-1} del benzoato enólico.

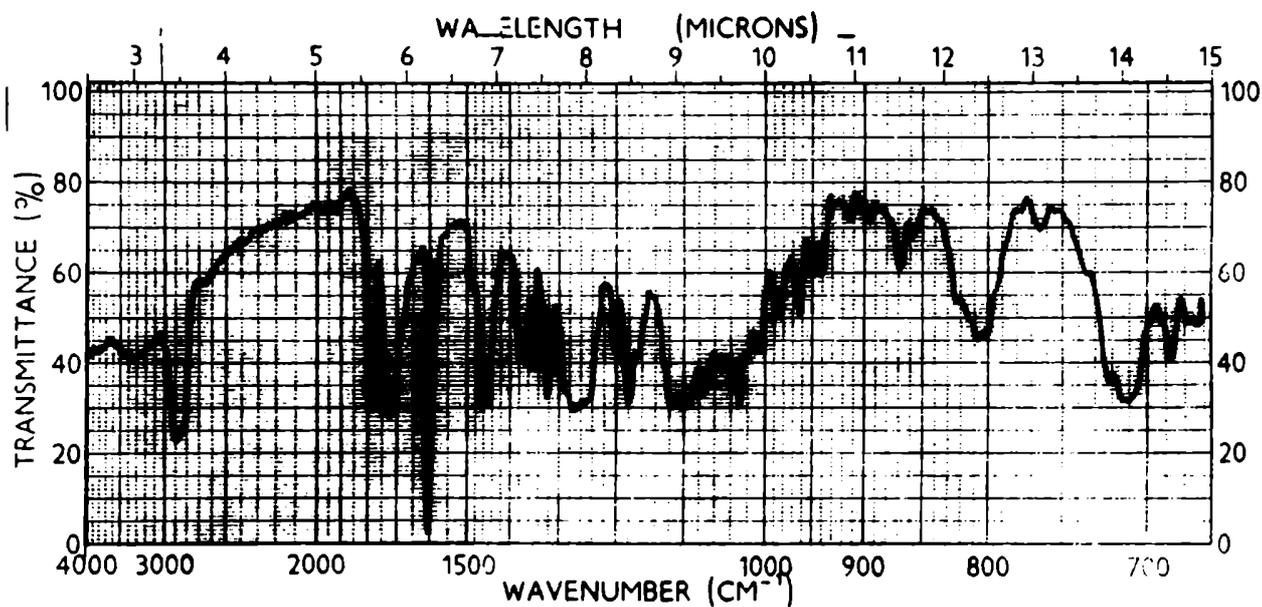


Fig. 24 - Espectro i.r. de 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-glucoheptono-1,4-lactona (CCXLV)

El espectro de r.m.n. (fig. 25) daba un multiplete difuso a δ 1,95-3,25 que correspondía a los protones H-3 y H-3' no equivalentes y acoplados con H-2 y H-4. Los H-4, H-7 y H-7' aparecían como un multiplete de intensidad 3 a δ 4,35-5,25, y los H-2, H-5 y H-6 también daban un multiplete a δ 5,50-6,00. La zona aromática integraba para 20 protones, correspondientes a los cuatro grupos fenilo de los benzoatos.

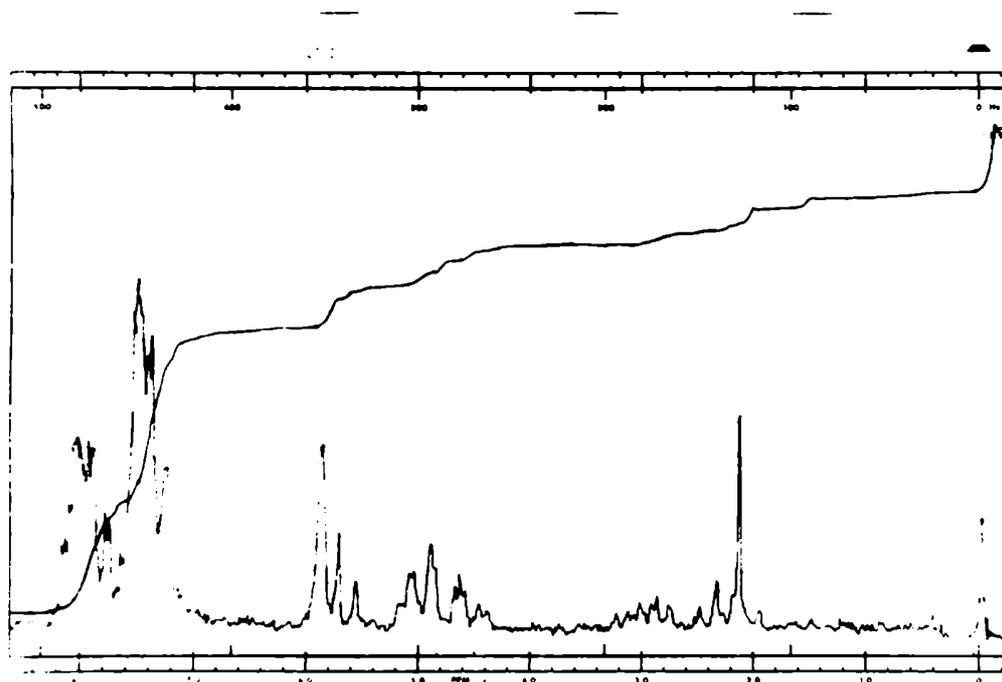


Fig. 25 - Espectro de r.m.n. de 2,5,6,7-tetra-O-benzoyl-3-desoxy-D-glucopirano-1,4-lactona (CCXLV)

La configuración en C-2 de la lactona CCXLV fue establecida por amonólisis, obteniéndose 3-desoxy-D-glucopiranoamida (CCXLVI) con 90% de rendimiento. El espectro i.r. (fig. 26) era idéntico al de una muestra obtenida por Sprinson y col. (177), por

una síntesis de Kiliani a partir de 2-desoxi-D-arabino-hexosa.

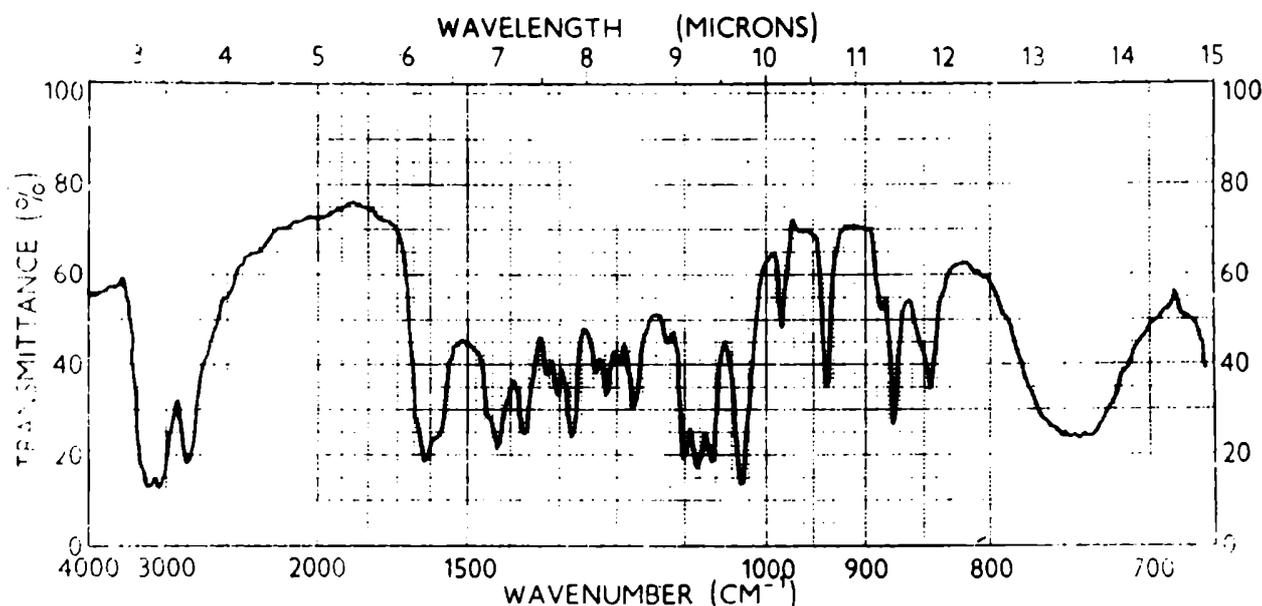


Fig. 26 - Espectro i.r. de 3-desoxi-D-glucoheptonamida (CCXLVI)

La estructura de las otras dos lactonas no saturadas, 3-benzoiloxi-5-(2,3-dibenzoiloxipropilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXL) y 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxialilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXLI), obtenidas en la benzoilación de la D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXXXIX), se estableció en base a estudios espectroscópicos. El análisis elemental de ambas estaba de acuerdo con la estructura propuesta.

La lactona α, β - γ, δ no saturada CCXL absorbía en el u.v. a 227 y 276 nm (fig. 27), a semejanza del compuesto CCXXX, de estructura similar, que absorbía a 227 y 276 nm (fig. 11).

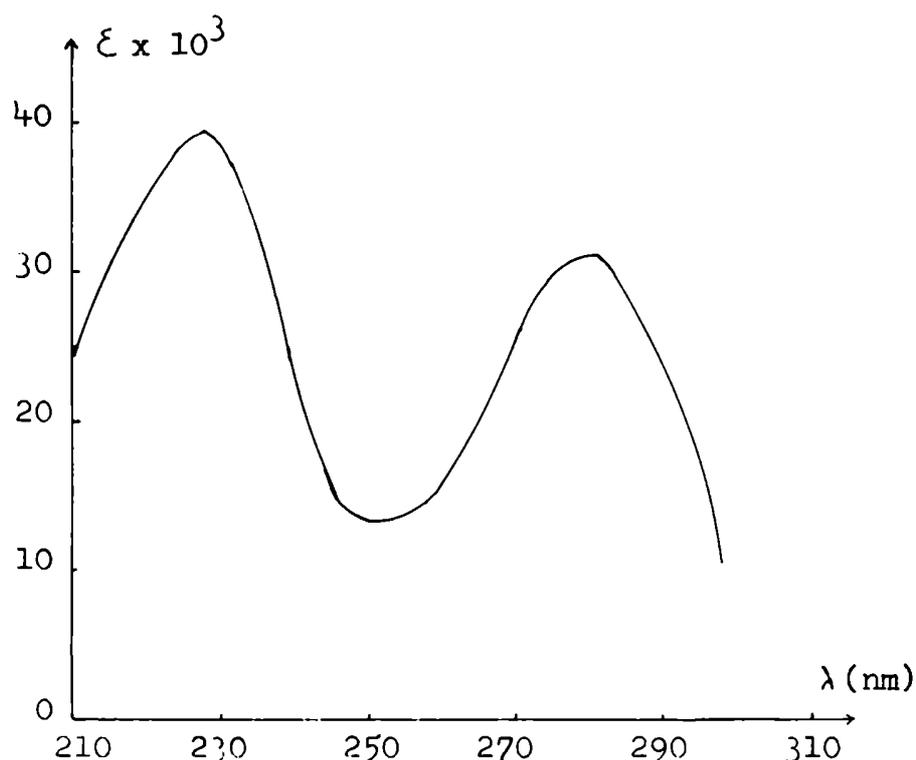


Fig. 27 - Espectro u.v. de 3-benzoyloxi-5-(2,3-dibenzoyloxi-propilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXL)

El espectro i.r. de CCXL (fig. 28) daba bandas de 1,4-lactona- α, β no saturada (1780 cm^{-1}), benzoato enólico (1740 cm^{-1}), benzoato saturado (1710 cm^{-1}) y doble ligadura etilénica (1650 cm^{-1}). El espectro de r.m.n. (fig. 29) estaba de acuerdo con la estructura propuesta. A δ 4,65 y 4,75 aparecían dos señales correspondientes a los protones del metileno, que formaban un sistema ABX con el H-2 del propilideno; un doblete a δ 5,50 (J 8 Hz) correspondía al H-1 del propilideno, acoplado con el H-2 del propilideno; este último protón daba un multiplete de área 1 a δ 6,20-6,60, mientras que el H-4 aparecía en la región aromática.

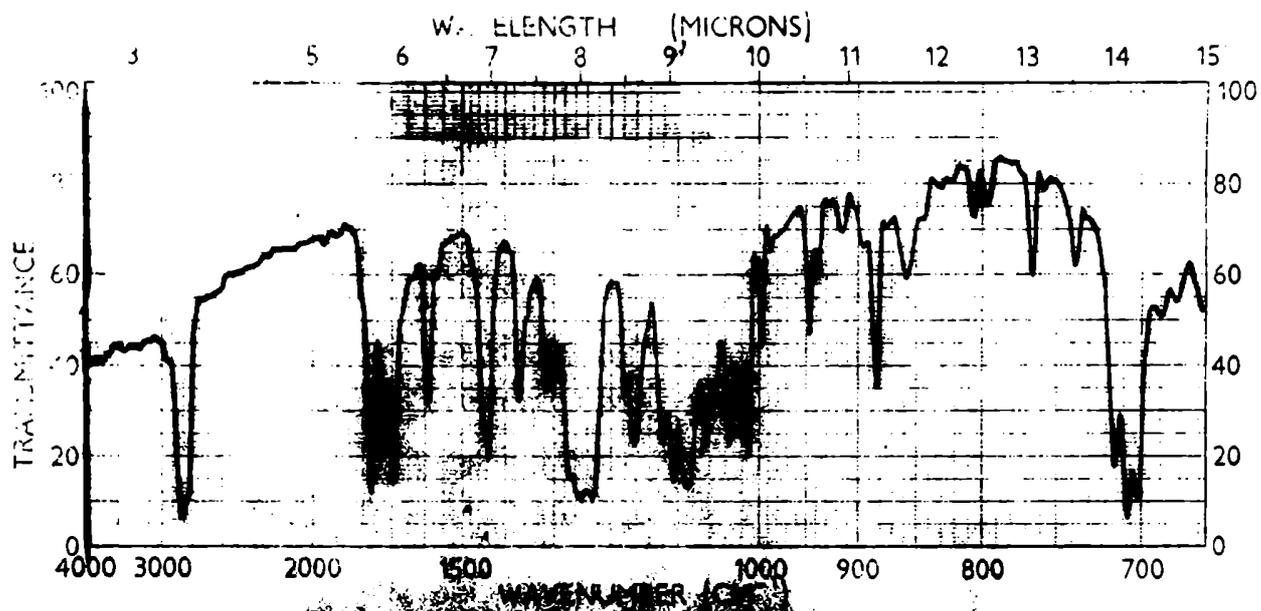


Fig. 28 - Espectro i.r. de 3-benzyloxi-5-(2,3-dibenzoyloxi=propilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXL)

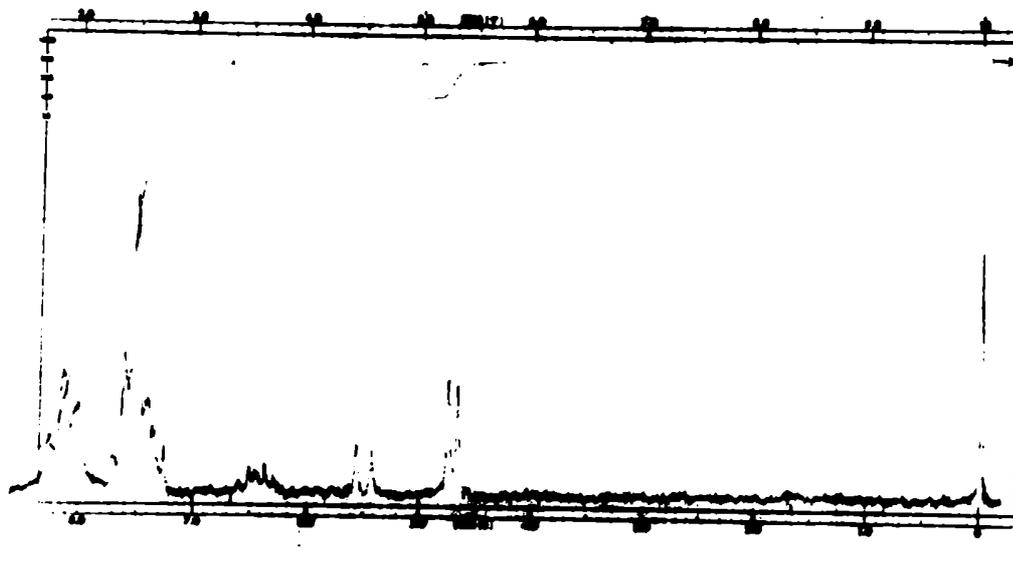


Fig. 29 - Espectro de r.m.n. de 3-benzyloxi-5-(2,3-dibenzoyloxi=propilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXL)

La furanona CCXL sería uno de los posibles isómeros geométricos determinados por la doble unión entre C-5 y C-1 del propilideno. En las aguas madres se detectaba por cromatografía en placa delgada otra sustancia de movilidad similar, que no fue aislada, y que podría corresponder al otro isómero.

La furanona CCXLI absorbía en el u.v. (fig. 30) a 336 y 231 nm. El desplazamiento tan marcado de la absorción en el u.v. sólo puede atribuirse a un sistema de tres dobles enlaces conjugados con el carbonilo.

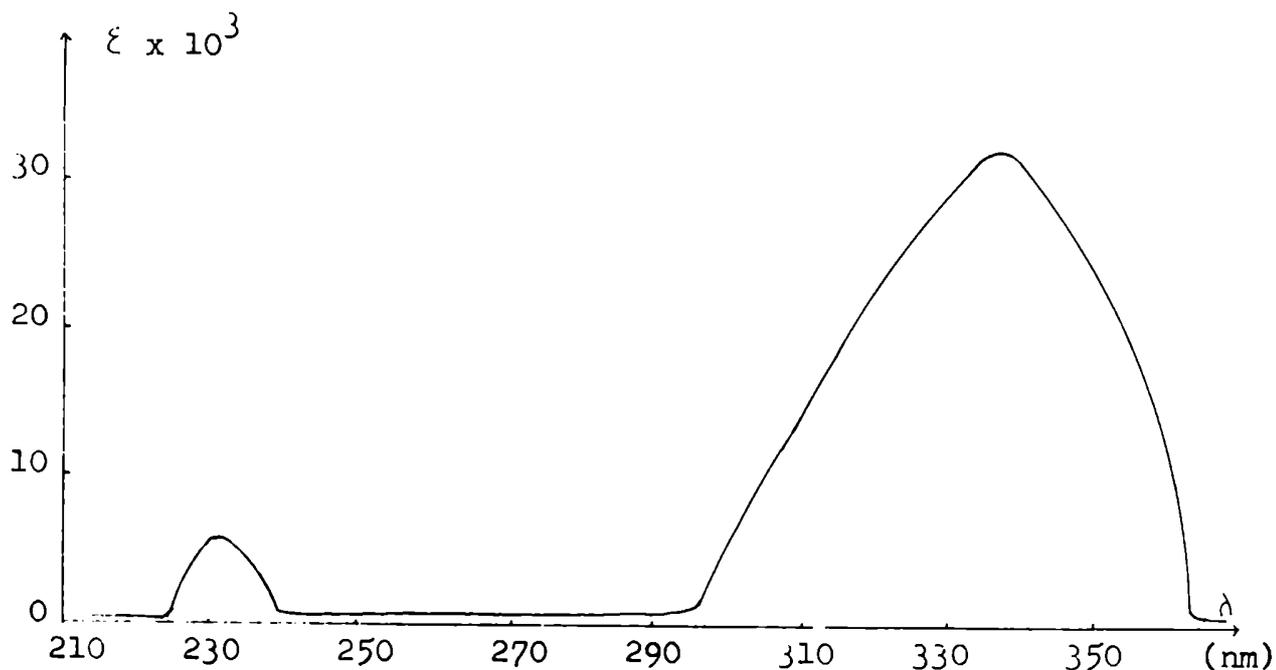


Fig. 30 - Espectro u.v. de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxialilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXLI)

El espectro i.r. de CCXLI (fig. 31) mostraba las bandas de carbonilo de 1,4-lactona- α,β no saturada (1780 cm^{-1}) y de benzoato enólico (1740 cm^{-1}), pero no aparecía la banda de benzoato saturado a 1710 cm^{-1} , lo cual confirmaba su estructura. Las bandas de doble enlace etilénico aparecían a 1640, 1625 y 1610 cm^{-1} .

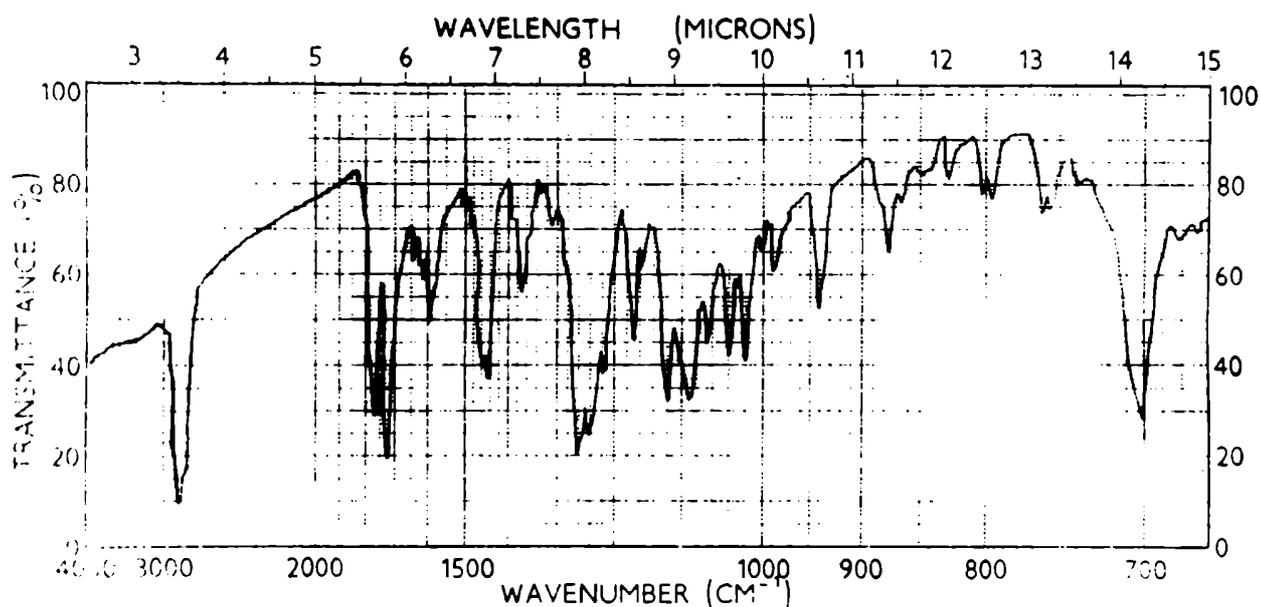


Fig. 31 - Espectro i.r. de 3-benzoyloxi-5-(2-benzoyloxiailidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXLI)

En el espectro de r.m.n. (fig. 32) sólo aparecían señales a campos muy bajos ($\delta > 6$), lo cual indicaba la presencia de protones aromáticos y olefínicos únicamente. A δ 6,00-6,80 aparecía una señal compleja que correspondería a los protones no equivalentes del metileno, acoplados entre sí y con el protón alílico de C-1 del alilideno. A campos más bajos, δ 7,20-8,30, aparecía la

señal de los 10 protones aromáticos junto con los H-4 y H-1 del alilideno. Como en el caso de las lactonas CCXXX, CCXII, CCXXXVIII y CCXL, la anisotropía diamagnética causa la fuerte desprotección del H-4. El H-1 del alilideno aparece doblemente desprotegido por el grupo carbonilo y la doble ligadura del alilideno, al hallarse contenido en el plano de ambos, a diferencia del H-1 del etilideno de la 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX), que aparecía a campos más altos (δ 5,38-5,72).

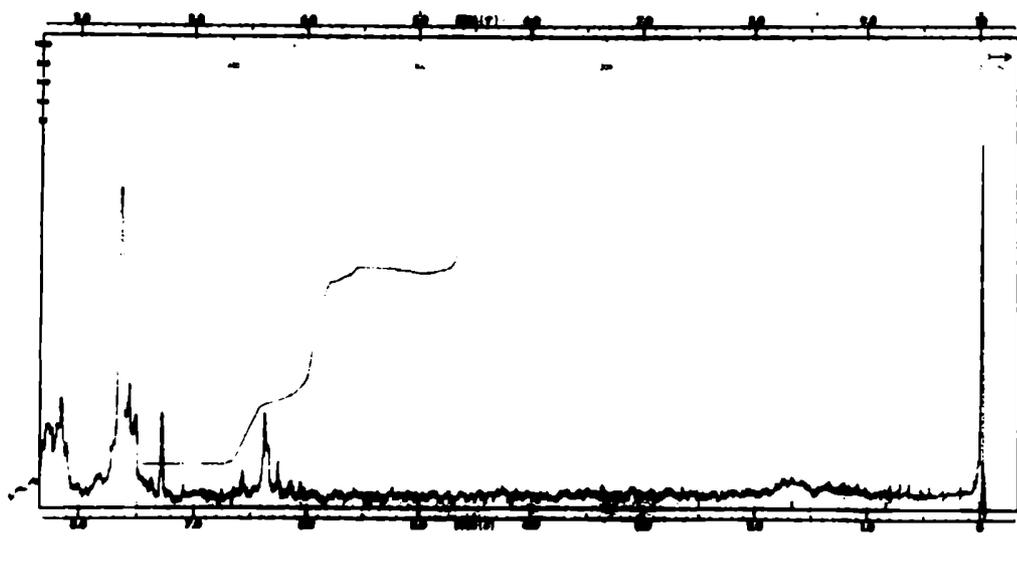


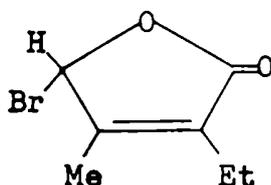
Fig. 32 - Espectro de r.m.n. de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxialilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXLI)

DISCUSION DE LOS ESPECTROS INFRARROJO Y ULTRAVIOLETA DE

LAS LACTONAS BENZOILADAS

La asignación de las bandas a los distintos carbonilos de las lactonas descritas, se hizo en base a un estudio comparativo de los espectros infrarrojo de las mismas (tabla 1).

Se observaba que las bandas de tensión carbonilo de 1,4-lactona en los compuestos no saturados sufrían un corrimiento a longitudes de onda mayores, por efecto de la conjugación con el doble enlace. Los carbonilos de las lactonas CCXXX, CCXXXVIII, CCXII, CCXL y CCXLI aparecían entre 1770 y 1780 cm^{-1} , mientras que las bandas de tensión carbonilo de las lactonas saturadas CCXXIX, CCXXXIII, CCXI, CCXXXVI y CCXLV se encontraban alrededor de 1800 cm^{-1} . En la literatura se dan valores semejantes. Por ejemplo, las tetra-O-benzoil-D-glucono- (35), D-gulono- (31), L-gulono-, D-alono-, D-talono- y D-altrono- (32) 1,4-lactonas presentan bandas de carbonilo de lactona entre 1790 y 1810 cm^{-1} . Por su parte, la lactona no saturada CXI (p. 47) presenta su banda de carbonilo de lactona a 1780 cm^{-1} (87), y el butenólido CCXLIX a 1788 cm^{-1} (178).



CCXLIX

TABLA I

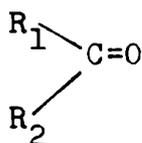
	Tensión C=O 1,4-lactona (cm ⁻¹)	Tensión C=O benzoato enólico (cm ⁻¹)	Tensión C=O benzoato saturado (cm ⁻¹)
Tetra-O-benzoil-D-glucono-1,4-lactona (CCIV) (35).....	1790		1720
Tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX).....	1800		1720
Tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (CCXXXIII).....	1800		1720
Tetra-O-benzoil-D-altro-1,4-lactona (32).....	1810		1720
Tetra-O-benzoil-D-gulono-1,4-lactona (31).....	1810		1720
Tetra-O-benzoil-D-alono-1,4-lactona (32).....	1810		1720
Tetra-O-benzoil-D-talono-1,4-lactona (32).....	1810		1720
Penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo- heptono-1,4-lactona (CCXI) (33).....	1800		1720
2,6-Di-O-benzoil-3,5-didesoxi-aldohexono- 1,4-lactona (CCXXXVI).....	1790		1720
2,5,6,7-Tetra-O-benzoil-3-desoxi-D- glucoheptono-1,4-lactona (CCXLV).....	1790		1730

TABLA I (Cont.)

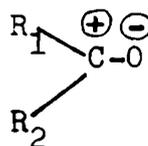
	Tensión C=O 1,4-lactona	Tensión C=O benzoato enólico	Tensión C=O benzoato saturado	Tensión C=C
2,5,6,7-Tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino- hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII).....	1780	1750	1710	1650
2,6-Di-O-benzoil-3,5-didesoxi-D,L- glicero-hex-2-enono-1,4-lactona (CCXXVIII).....	1770	1740	1710	1650
3-Benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)- (5H)-furan-2-ona (CCXXX).....	1780	1740	1710	1670 1640
3-Benzoiloxi-5-(2,3-dibenzoiloxipropilidén)- (5H)-furan-2-ona (CCXLI).....	1780	1740	1710	1650
3-Benzoiloxi-5-(2-benzoiloxialilidén)- (5H)-furan-2-ona (CCXLII).....	1780	1740	----	1640 1625 1610

La banda que aparecía en las lactonas no saturadas entre 1740 y 1750 cm^{-1} se atribuyó al carbonilo del benzoato enólico, ya que desaparecía en los productos hidrogenados (CCXXXVI y CCXLV). El carbonilo de benzoato saturado aparecía en estas lactonas generalmente a 1710 cm^{-1} , ligeramente desplazado con respecto a la absorción en las lactonas saturadas (1720-1730 cm^{-1}).

Con respecto a la diferencia entre las absorciones de los benzoatos enólicos y saturados, Hartwell y col. (179) hallaron que las frecuencias de los carbonilos de ésteres no saturados α -conjugados, acrilatos, crotonatos y benzoatos son, en general, más bajas que las de los correspondientes ésteres saturados; pero cuando el radical no saturado es el alcohólico, la frecuencia es mucho mayor. Por ejemplo, el acetato de metilo absorbe a 1747 cm^{-1} , el benzoato de metilo a 1727 cm^{-1} y el acetato de vinilo a 1762 cm^{-1} . Los autores explican estas diferencias en base a las estructuras resonantes CCL y CCLI. En un éster saturado, las propiedades induc-



CCL



CCLI

tivas electrofílicas del grupo alcohoxi ($R_2 = \text{OR}$), reducen la contribución de la forma CCLI, en comparación con una cetona ($R_2 = \text{R}$), y la contribución mesomérica es demasiado pequeña para sobreponer dicho efecto. En los ésteres conjugados, los desplazamientos elec-

trónicos aumentan la contribución de la forma iónica mesomérica CCLI en el híbrido; por lo tanto, la frecuencia disminuye. La mayor frecuencia en los ésteres vinílicos surge probablemente de la afinidad electrónica del carbono sp^2 del vinilo, que aumenta el poder atractor de electrones del átomo de oxígeno en el grupo $O-C=C$, y que disminuye el carácter iónico del carbonilo.

Todas las lactonas no saturadas obtenidas presentaban bandas entre 1610 y 1670 cm^{-1} , correspondientes a la tensión $C=C$.

La espectroscopía ultravioleta resultó muy útil para determinar la estructura de las lactonas no saturadas obtenidas. La enonolactona CCXII, que poseía un solo doble enlace conjugado con el carbonilo, absorbía a la misma longitud de onda que la desoxienono-lactona CCXXXVIII, obtenida por reducción parcial de la furanona CCXXX, es decir, a 232 nm (figs. 20 y 17). En los compuestos con mayor conjugación, la absorción se desplazaba a longitudes de onda mayores. Así, las furanonas CCXXX y CCXL, obtenidas por benzilación de las aldohexonolactonas y de la D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona, respectivamente, absorbían a 227 y 276 nm (figs. 11 y 27). Por su parte, el compuesto CCXLI, con tres enlaces olefínicos conjugados con el carbonilo, absorbía a 231 y 336 nm (fig. 30).

MECANISMO DE LAS ELIMINACIONES BETA

Las lactonas no saturadas CCXXX, CCXII, CCXL y CCXLI se forman a partir de las respectivas lactonas benzoiladas saturadas CCXXIX y CCXI, por reacciones de eliminación- β catalizadas por la base piridina, como se demostró en el caso de las D-galactono- (CCXXVIII) y D-glicero-D-gulo-heptono- (CCXXXIX) 1,4-lactonas.

En la mayoría de las reacciones de eliminación- β , uno de los dos átomos o grupos eliminados de la molécula es un átomo de hidrógeno (180). Los mecanismos se clasifican en E_1cB , E_2 y E_1 , según si el protón es eliminado antes, al mismo tiempo o después que el otro grupo saliente. El mecanismo E_1 transcurre generalmente en medio ácido, mientras que los otros dos son característicos de sistemas alcalinos. El mecanismo E_1cB (eliminación unimolecular en la base conjugada del sustrato) es un proceso en dos pasos, el cual involucra la formación de un carbanión que pierde subsecuentemente el otro grupo y da la olefina.



Este mecanismo se ve favorecido con respecto al E_2 en los siguientes casos (181)(182): 1) cuando el grupo Y no es un buen grupo saliente; 2) cuando el carbanión intermediario es comparativamente estable respecto a reactivos y productos y 3) cuando la E_2 está inhibida por no orientarse los grupos H e Y en posiciones trans. Por ejemplo, en sistemas cíclicos (183), donde los grupos

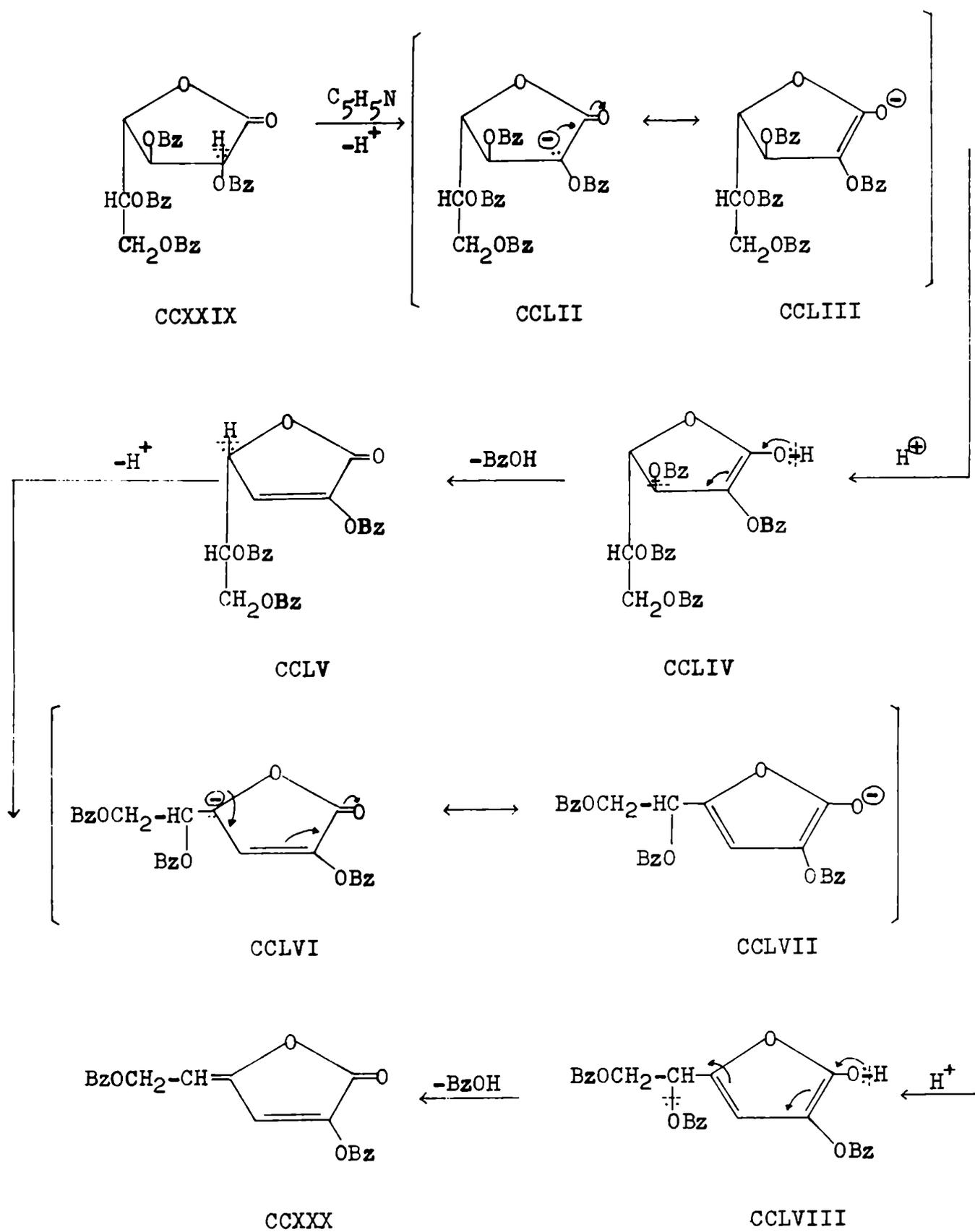
no pueden reordenarse a posiciones favorables para la E_2 sin introducir tensión considerable en el anillo, entra en juego el mecanismo carbaniónico. Cualquier modificación estructural que aumente la acidez del protón saliente, acelera la eliminación. Por lo tanto, un grupo atractor de electrones como carbonilo, sulfona o nitro, vecino al carbono que lleva ese hidrógeno, aumenta la acidez de la unión C-H y favorece las eliminaciones por un mecanismo $E_{1c}B$ (184)(185).

Los mecanismos propuestos para reacciones de eliminación- β en hidratos de carbono han sido diversos, pero la mayoría de los autores se inclina por un mecanismo $E_{1c}B$. Por ejemplo, Žemlička y col. (118) proponen este mecanismo para la formación de los nucleósidos pirimidínicos 3',4' no saturados CL, CLII y CLIV, por eliminación en medio alcalino (p. 57). La misma hipótesis fue postulada por Mc Cleary y col. (95) para la ruptura de cadenas de poliuronatos (p. 49) y por BeMiller y Kumari (115) para reacciones de eliminación en ésteres de ácidos urónicos (p. 56). Por su parte, Dijong y Wittkötter (82) proponen un mecanismo E_2 para la eliminación en la 4-O-bencil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,5-lactona (LXXXI) con anhídrido acético y piridina (p. 43). Este se vería favorecido, según los autores, por la orientación trans-diaxial de los grupos salientes. Nosotros hemos comprobado que la configuración trans no es un requisito imprescindible para las reacciones de eliminación- β catalizadas por piridina en aldonolactonas benzoiladas, ya que hemos obtenido la misma furanona CCXXX a partir de la D-galactono- (CCXXVIII), D-glucono- (CCXXXI) y D-manono-

(CCXXXII) 1,4-lactonas.

Haciendo una extensión del mecanismo propuesto por Isbell (38)(53)(186) y que fuera aplicado a eliminaciones en aldosas (47) (48), cetosas (52)(58) y aldonolactonas (38), se produciría una enolización previa del grupo carbonilo. La reacción estaría catalizada por la piridina, que actuaría dando el medio alcalino, y como aceptor de protones incipientemente iónicos (187). Hemos comprobado además, que la reacción no tiene lugar en medio ácido. Eliminaciones análogas, catalizadas por la piridina, habían sido descritas por Maurer y Petsch(51) para la formación del dibenzoato del ácido kójico (XI) (p. 25) y por Haworth y Long (68) para la obtención del ácido furancarboxílico (LVI) (p. 36).

En el esquema 18 está ejemplificado el mecanismo de la reacción para la tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX). El primer paso sería la pérdida del protón del C-2, activado por el grupo carbonilo, que es captado por la piridina. El carbanión formado (CCLII) puede estabilizarse por resonancia, dando el enolato (CCLIII); esta posibilidad de resonancia favorecería el mecanismo de eliminación E₁cB. El ion toma entonces un protón del medio, formando el enol (CCLIV). El paso siguiente consiste en la eliminación del protón enólico y del benzoato de C-3, para dar por reordenamiento la lactona α,β no saturada (CCLV), cuya formación está favorecida por la conjugación de la doble ligadura formada, con el grupo carbonilo. La segunda doble unión se produce de manera análoga. El hidrógeno unido al carbono que se encuentra al final de la cadena conjugada, está ligeramente polarizado y es



Esquema 18

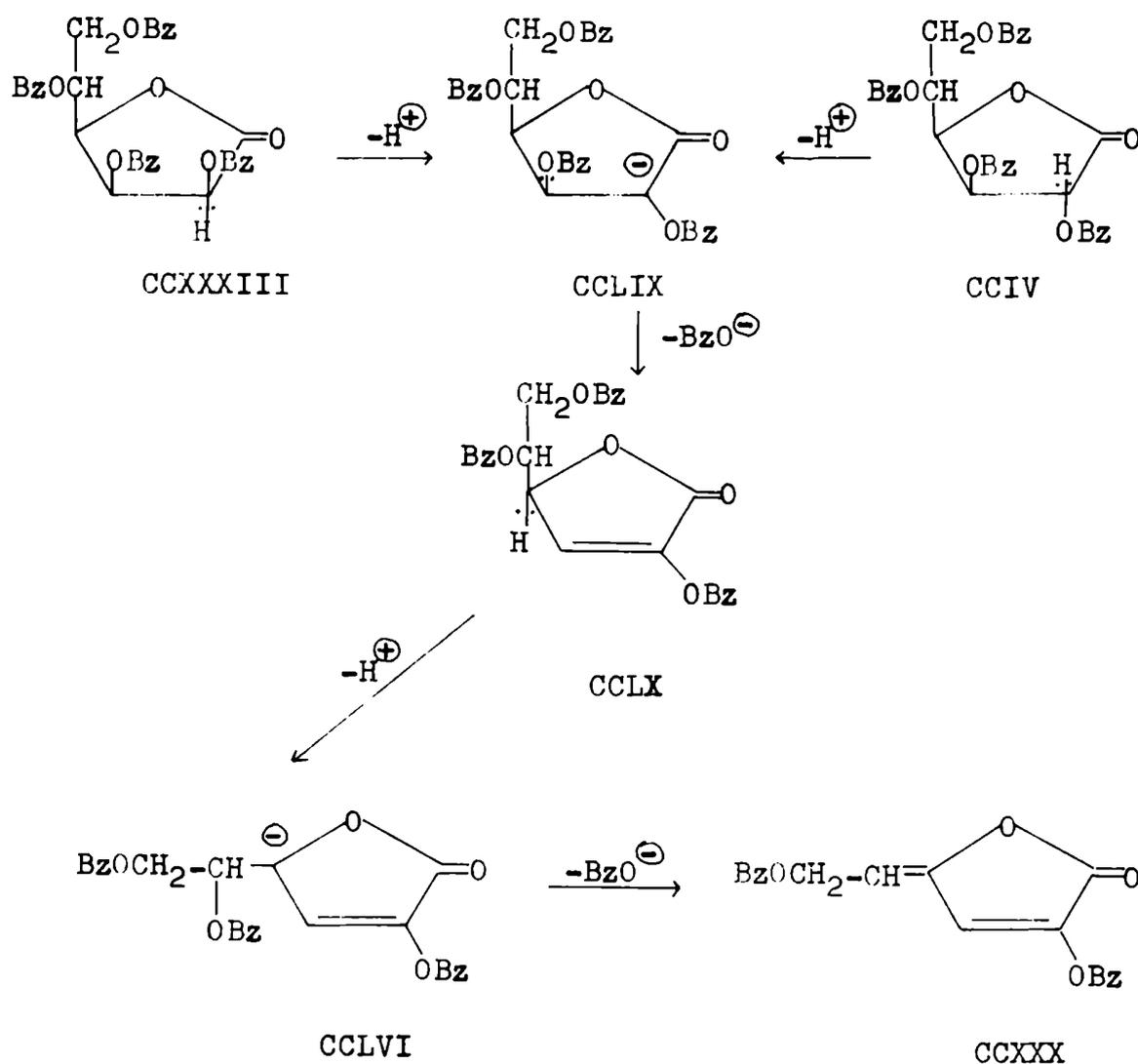
atraído nuevamente por la base. El carbanión CCLVI se estabiliza por resonancia con el enolato CCLVII; el enol CCLVIII se reordena a la forma cetónica con pérdida de un protón y de benzoato, y se forma la furanona CCXXX, estabilizada a través de las dobles ligaduras conjugadas.

La formación de la 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxialilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXLI), que se obtiene a partir de la D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXXXIX), puede interpretarse de manera análoga, mediante tres eliminaciones- β sucesivas.

Este mecanismo a través de un carbanión intermediario explica el hecho de que la reacción no sea estereoespecífica. En efecto, la 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX) se obtuvo a partir de las D-galactono- (CCXXVIII), D-glucono- (CCXXXI) y D-manono- (CCXXXII) 1,4-lactonas, es decir que su formación es independiente de la orientación de los grupos salientes. El rendimiento menor se obtuvo en el caso del derivado de configuración mano, en que los grupos salientes están en posición trans, lo cual excluiría un mecanismo E_2 . Kiss y Burkhardt (114) hallaron sólo una baja estereoselectividad en la formación de uro-natos 4,5-no saturados a partir de metil-2,3-di-O-bencil-4-mesil- α -D-galacto- y glucopiranosuronatos de metilo (p. 55). BeMiller y Kumari (115) encontraron que los derivados 4,5-no saturados se formaban indistintamente a partir de ésteres de los ácidos glucurónico, galacturónico y manurónico (p. 56). Cree y col. (61) hallaron que la misma lactona 2,3-no saturada XCIX se obtenía por

oxidación de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-gluco (XCVIII) y manopiranos (C) (p. 45).

En nuestro caso, el carbanión intermediario CCLIX, formado a partir de D-glucono- (CCIV) y D-manono- (CCXXXIII) 1,4-lactonas benzoyladas sería idéntico, variando sólo la configuración en C-4 con respecto al carbanión CCLII, obtenido de la tetra-O-benzoyl-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX) (esquema 19).



Esquema 19

Los compuestos CCLV y CCLX, que provendrían de una sola reacción de eliminación, no han podido ser aislados en el caso de las hexonolactonas; esto se debería a que la segunda reacción de eliminación sería muy rápida, para dar así el compuesto CCXXX, muy estable por la conjugación de las dobles ligaduras. El carbanión intermediario CCLVI sería el mismo, tanto si se forma de CCLV como de CCLX.

Se comprobó que el catalizador de la reacción era la piridina, pues por tratamiento de la tetra-*O*-benzoil-*D*-galactono-1,4-lactona (CCXXIX) y penta-*O*-benzoil-*D*-glicero-*D*-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXI) con piridina anhidra, se observó cromatográficamente la formación de los respectivos compuestos no saturados.

Son pocos los ejemplos de doble eliminación- β encontrados en aldonolactonas. Bergmann y col. (125) describen la formación de un compuesto no saturado como resultado de una doble eliminación, por tratamiento del ácido 2-amino-2-desoxi-*D*-glucónico (CLXXVI) con anhídrido acético - acetato de sodio y formulan su estructura como la piran-2-ona CLXXVII. Sin embargo, en una comunicación más reciente, Horton y Thomson (126) afirman que el producto obtenido por Bergmann sería la furan-2-ona CLXXX, de estructura similar a la furanona CCXXX obtenida en nuestro trabajo (p.63).

En este trabajo de tesis se describe por primera vez la formación de derivados no saturados por benzoilación de aldonolactonas. Es interesante señalar que en el caso de la benzoilación de la *D*-glicero-*D*-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXXXIX) se han logrado

obtener los tres posibles compuestos no saturados con uno, dos y tres dobles enlaces conjugados, respectivamente (CCXII, CCXL y CCXLI). Sería éste el primer ejemplo de una triple eliminación en derivados de hidratos de carbono.

REACCION DE O-BENZOIL-ALDONOLACTONAS CON ALCOHOLES

El tratamiento de las 1,4-lactonas benzoiladas con alcoholes metílico y etílico condujo, en todos los casos, a la apertura del anillo lactónico, con formación del éster parcialmente benzoilado con el oxhidrilo en C-4 libre. En 1970, Lederkremer, F. Cirilli y Deferrari (35) habían obtenido 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-gluconato de metilo y de etilo, y 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-gluconato de metilo y etilo, por alcoholólisis de las respectivas 1,4- y 1,5-lactonas.

En nuestro caso, la D-galactono-1,4-lactona (CCXXVIII) fue benzoilada en las condiciones de obtención de la tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX), es decir, con ligero exceso de cloruro de benzoílo y piridina durante 2 horas a temperatura ambiente. El jarabe obtenido luego de volcar en agua helada y lavar por decantación, se secó en un desecador a presión reducida y se disolvió en etanol caliente. Al cabo de 30 días, se separaron por cromatografía en columna de sílicagel, tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX) y 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-galactonato de etilo (CCLXI), como producto amorfo puro.

El análisis de C e H confirmaba la estructura propuesta para el éster CCLXI. El espectro de r.m.n. (fig. 33) mostraba las señales del grupo metilo como un triplete a δ 1,10, acoplado con el OCH₂, que aparecía como un cuarteto a δ 4,10. Los protones H-4, H-6 y H-6' daban un multiplete a δ 4,32-4,82. Los protones H-2, H-3 y H-5 daban señales no resueltas de intensidad 3 a δ 5,45-6,10.

Los cuatro grupos fenilo de la molécula aparecían a δ 7.20-8.30.

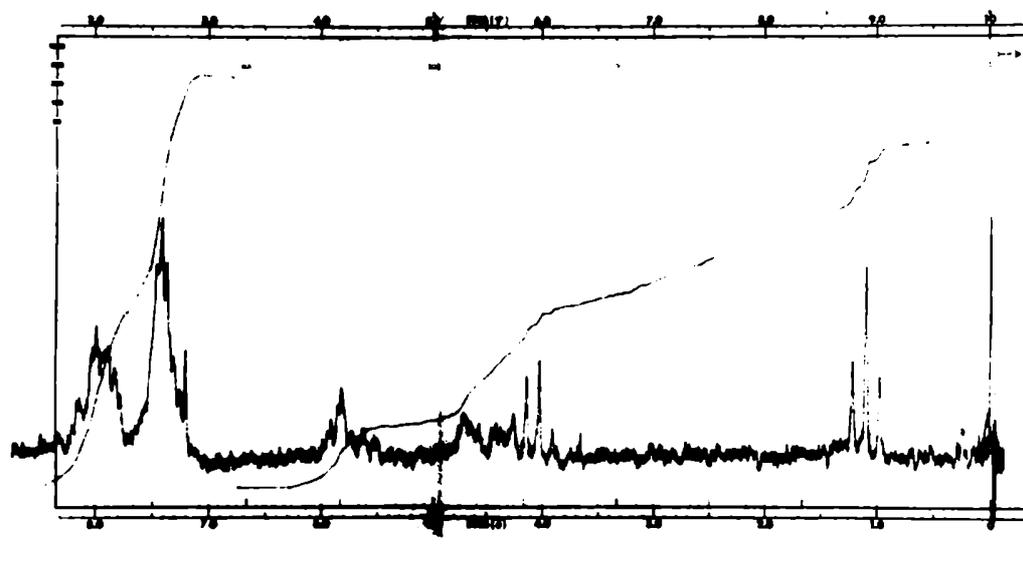
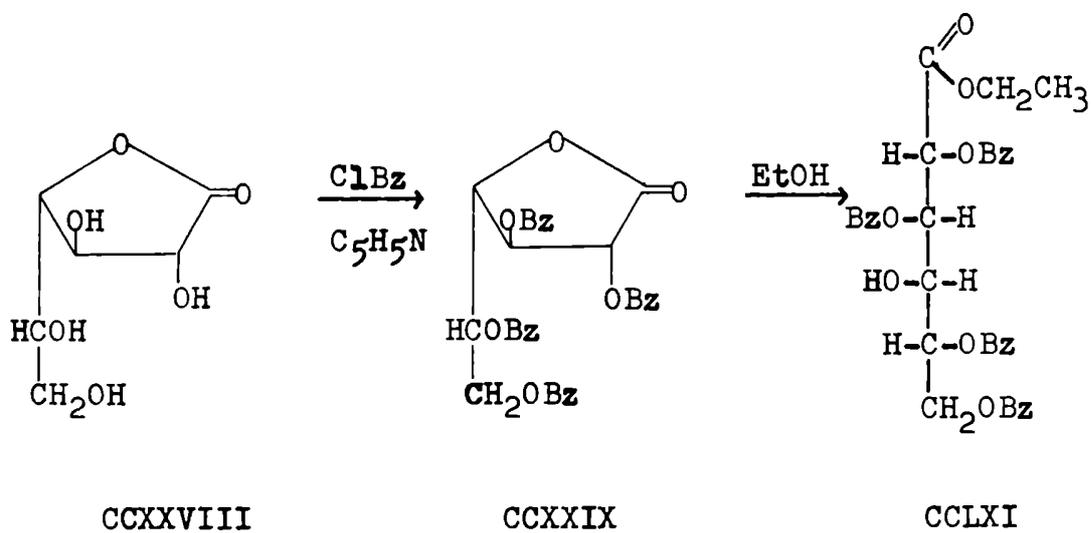
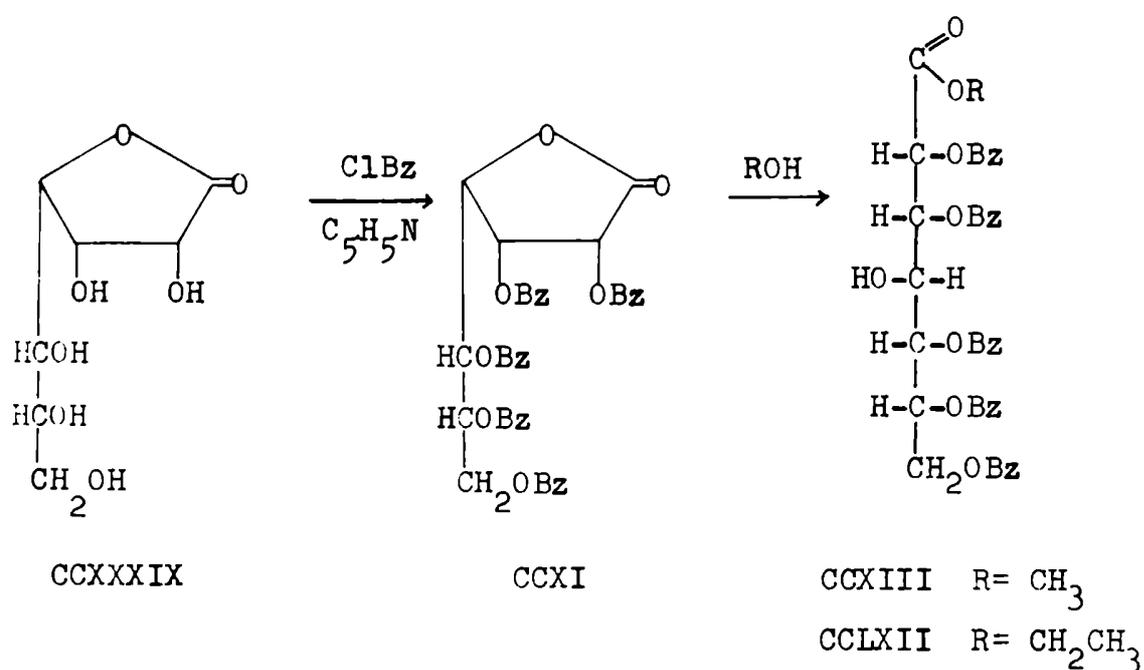


Fig. 33 - Espectro de r.m.n. de 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-galacturonato de etilo (CCLXI)

De manera análoga se obtuvieron el 2,3,5,6,7-penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptanoato de metilo (CCXIII) y de etilo (CCLXII). La D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXXXIX) se trató con cloruro de benzoílo y piridina durante 4 horas a temperatura ambiente, y la mezcla cruda de benzoilación se disolvió en metanol a ebullición. Luego de unos días cristalizó el éster CCXIII con 50% de rendimiento.



El análisis elemental de CCXIII concordaba con la estructura propuesta. El espectro de r.m.n. (fig. 34) presentaba un singulete ancho a δ 1,60, correspondiente al oxhidrilo de C-4, que desaparecía por agregado de D₂O y un singulete a δ 3,60, correspondiente al grupo OCH₃. Los H-4, H-7 y H-7' aparecían como un multiplete de intensidad 3 a δ 4,40-5,20, al igual que los H-4,

H-6 y H-6' del éster CCLXI obtenido a partir de la D-galactono-1,4-lactona. Los H-2, H-3, H-5 y H-6 daban también un multiplete a δ 5,60-6,10, donde podía observarse el doblete a campos más altos, que correspondería al H-2. Los 25 protones aromáticos aparecían a δ 7,10-8,20.

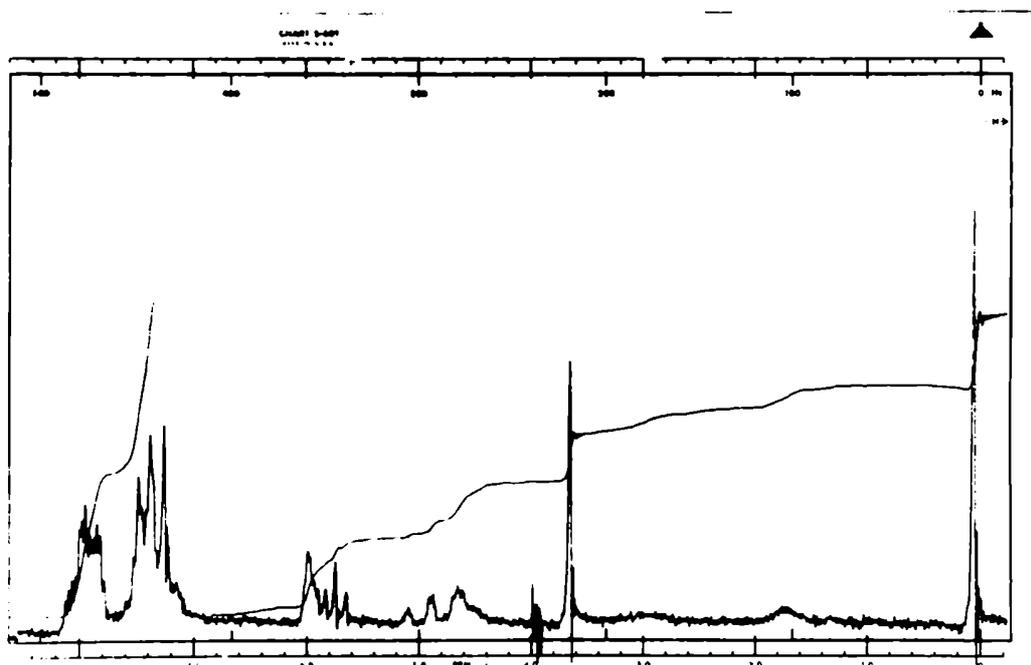


Fig. 34 - Espectro de r.m.n. de 2,3,5,6,7-penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptanoato de metilo (CCXIII)

El éster etílico (CCLXII) se obtuvo por disolución en etanol absoluto a ebullición del jarabe obtenido por evaporación de los alcoholes madres de la preparación de la penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXI). En otra experiencia, la

lactona benzoilada (CCXI) se disolvió en ácido clorhídrico etanólico, y luego de calentar varias horas a reflujo, se obtuvo el éster cristalino, con 19% de rendimiento. El análisis elemental correspondía a la estructura propuesta. El espectro de r.m.n. (fig. 35) presentaba un triplete de intensidad 3 a δ 1,00, correspondiente al grupo metilo acoplado con el OCH_2 , que aparecía como un cuarteto de intensidad 2 a δ 4,08; como en el caso anterior, los H-4, H-7 y H-7' daban una señal no resuelta a δ 4,42-5,12; en este caso, la señal del H-2, acoplado con H-3, aparecía resuelta como un doblete a δ 5,62; las señales de los H-3, H-5 y H-6 daban un multiplete a δ 5,78-6,08 y los 25 protones aromáticos aparecían a δ 7,05-8,10.

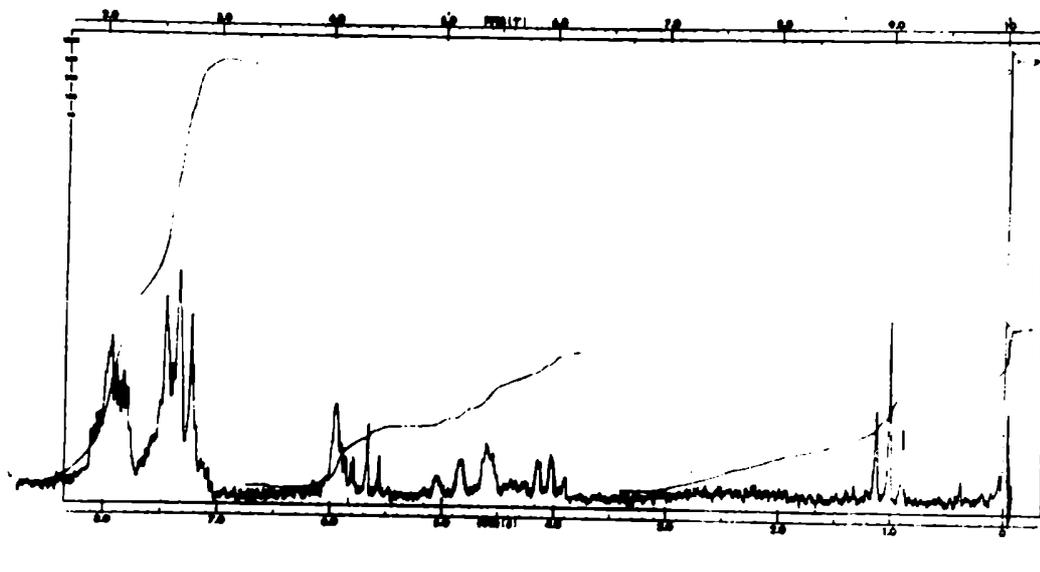


Fig. 35 - Espectro de r.m.n. de 2,3,5,6,7-penta-0-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptanoato de etilo (CCLXII)

Los espectros i.r. de los ésteres CCLXI, CCXIII y CCLXII (figs. 36, 37 y 38) mostraban bandas de hidroxilo (3400 cm^{-1}), carbonilo de éster alifático (1740 cm^{-1}) y carbonilo de benzoato (1720 cm^{-1}).

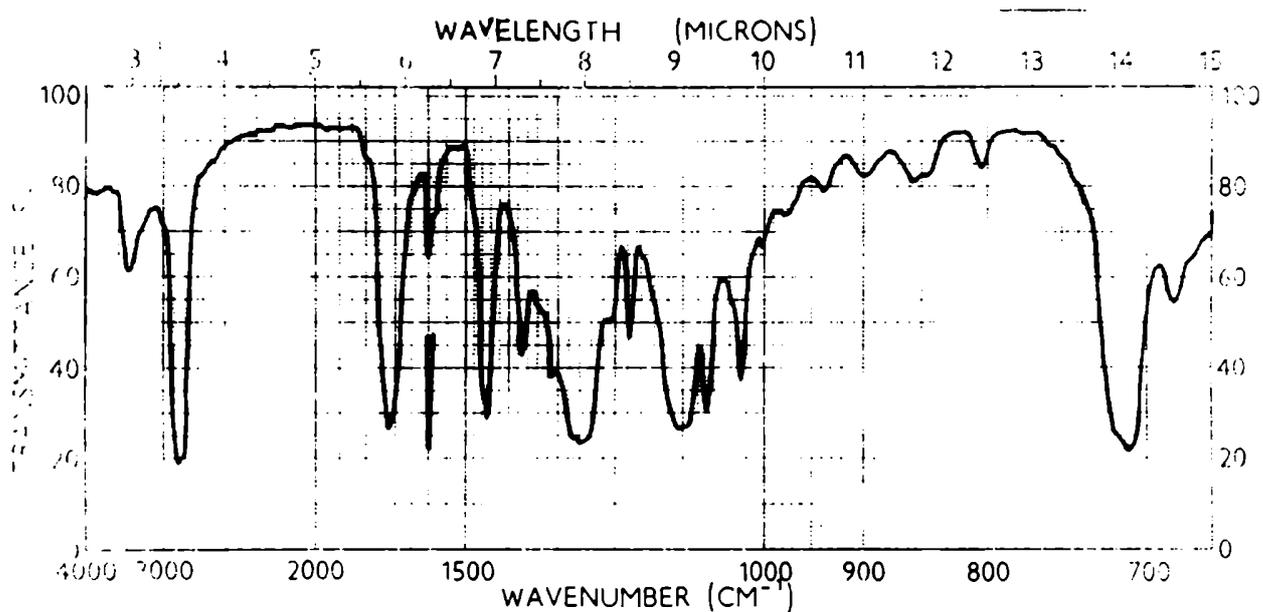


Fig. 36 - Espectro i.r. de 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-galactonoyleto de etilo (CCLXI)

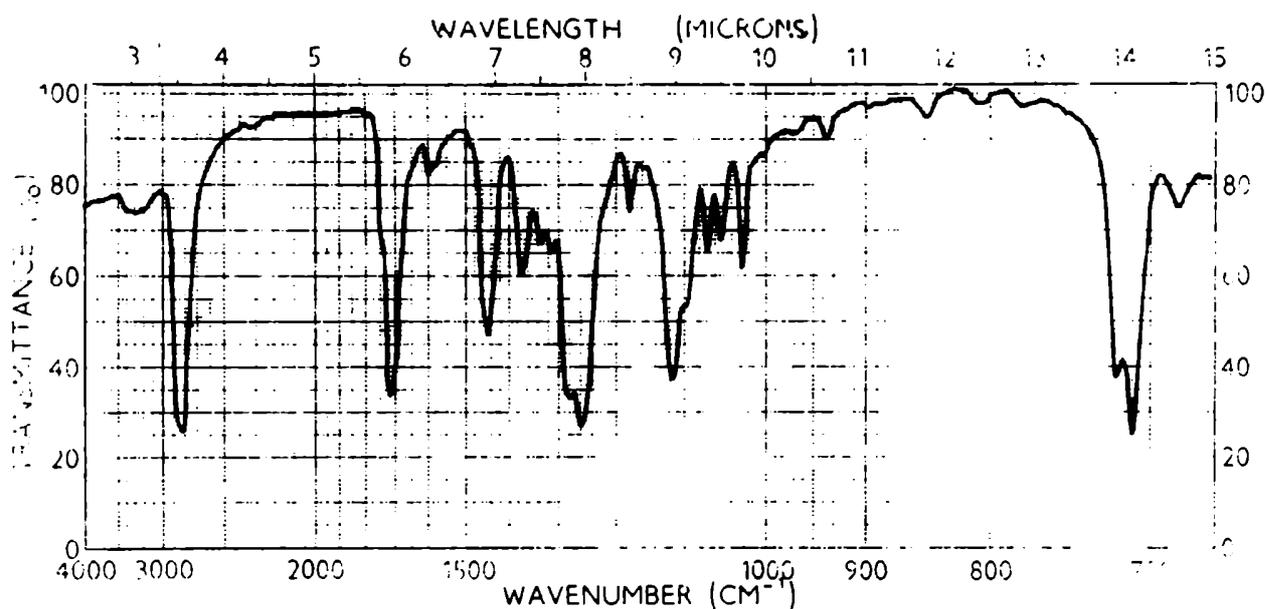


Fig. 37 - Espectro i.r. de 2,3,5,6,7-penta-0-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptanoato de metilo (CCXIII)

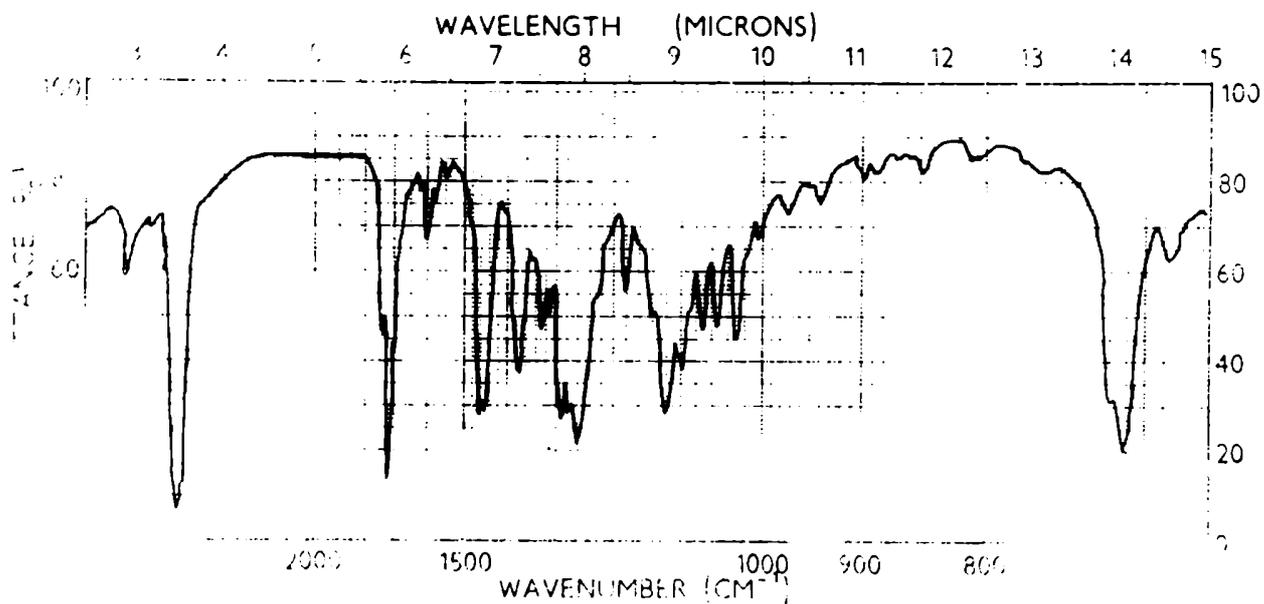
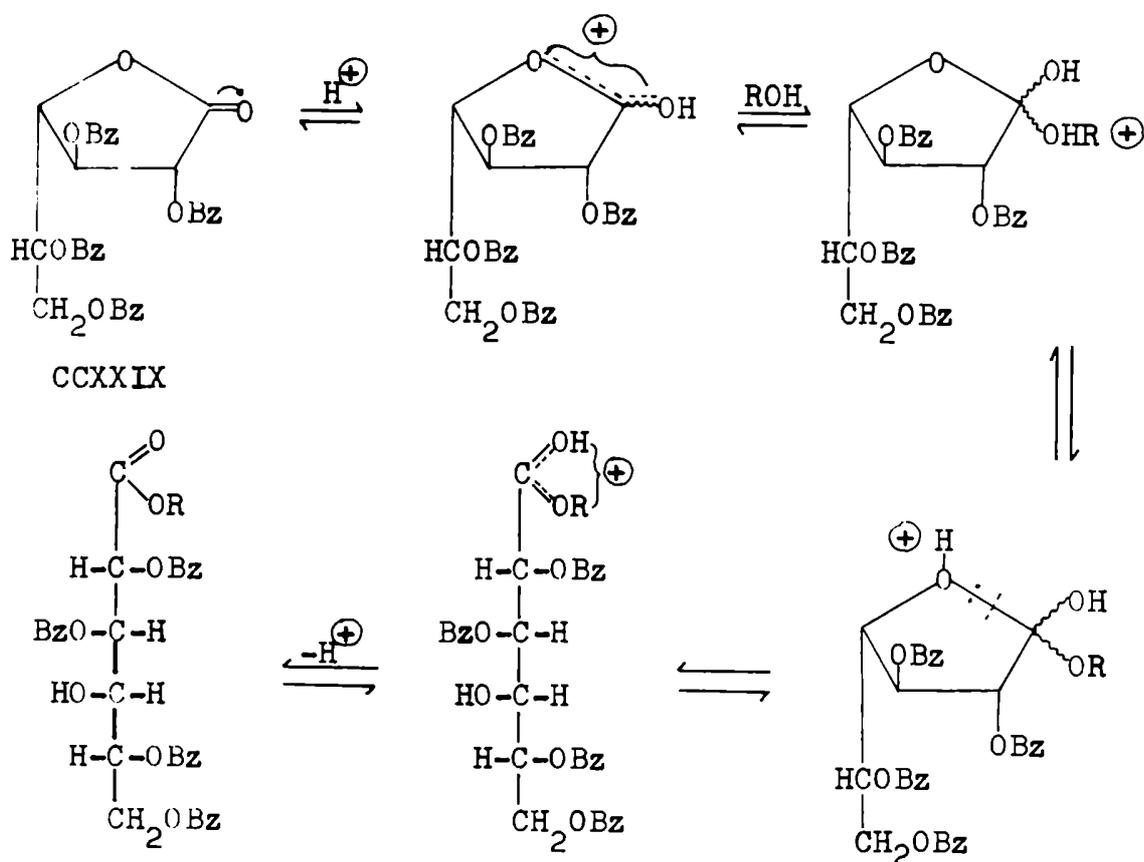


Fig. 38 - Espectro i.r. de 2,3,5,6,7-penta-0-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptanoato de etilo (CCLXII)

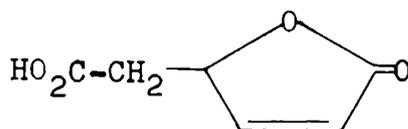
La formación de los ésteres parcialmente benzoilados es una reacción de transesterificación que se produce por apertura del anillo lactónico, con esterificación por el alcohol respectivo. Este proceso es catalizado por el ácido clorhídrico agregado o por trazas de ácido benzoico presentes en la mezcla cruda de benzoilación. El mecanismo, ejemplificado para la tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX), transcurriría de acuerdo a los siguientes pasos (esquema 20):



Esquema 20

Por tratarse de una reacción de equilibrio, el uso de una gran cantidad de alcohol desplazaba el equilibrio hacia la derecha. En el caso de los ésteres cristalinos derivados de la D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona, CCXIII y CCLXII, se aisló el producto en sucesivas partidas, ya que la separación del mismo de la mezcla de reacción desplazaba el equilibrio hacia su formación.

Es interesante señalar que las lactonas no saturadas formadas por reacciones de eliminación- β , CCXXX, CCXII, CCXL y CCXLI, son estables a la reacción de alcoholólisis, ya que se recuperaban intactas por recristalización de etanol. La cromatografía en capa delgada de los alcoholes madres no mostraba otros productos, ni siquiera al cabo de varios meses. Por otra parte, durante la obtención del 2,3,5,6,7-penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptanoato de etilo (CCLXII) por tratamiento del jarabe crudo de benzoilación de la D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXXXIX) con etanol absoluto, se aislaron partes iguales del éster (CCLXII) y de 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII), lo cual indicaría que la lactona benzoilada (CCXI) se transesterifica, mientras que el producto no saturado es estable. Análogamente, Elvidge y col. (188) encontraron que el butenólido CCLXIII se recuperaba intacto luego del tratamiento con agua, ácido mineral acuoso, amoníaco o metanol con una traza de ácido clorhídrico.



CCLXIII

La estabilidad de derivados carbonílicos α, β no saturados también fue comprobada por Schmidt y Neukom (110), quienes demostraron por cromatografía en placa delgada que el metil-4-desoxi- β -L-treo-hex-4-enopiranosuronato de metilo (CXXIV) se saponificaba a mucha menor velocidad que el correspondiente derivado saturado (CXXIII) (p. 52). Explicaron este comportamiento por la mayor estabilidad del compuesto no saturado, debida a la conjugación del doble enlace con el grupo carbonilo.

Los ésteres parcialmente benzoilados con un hidroxilo libre en C-4, obtenidos en este trabajo de tesis, pueden ser intermediarios útiles para la preparación de azúcares con un sustituyente particular en dicho carbono.

CAPITULO VII

PARTE EXPERIMENTAL

CONSIDERACIONES GENERALES

Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Fisher-Johns y no han sido corregidos.

Los poderes rotatorios fueron medidos en un polarímetro O.C. Rudolph and Sons, modelo 70, en tubo de 1 dm.

Los espectros de absorción en el infrarrojo (i.r.) fueron determinados con un espectrofotómetro Perkin-Elmer 137-B Infracord, en emulsiones de Nujol y con celdas de cloruro de sodio.

Los espectros de absorción en el ultravioleta (u.v.) fueron realizados con un espectrofotómetro Beckman DK-2A, con celdas de cuarzo y utilizando metanol como solvente.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (r.m.n.) se determinaron en un espectrofotómetro Varian A-60, en cloroformo deuterado. Los resultados se expresaron en δ (p.p.m.) y las constantes de acoplamiento (J) en herz (Hz). Las señales se indican en cada caso como s: singulete, d: doblete, t: triplete, c: cuarteto, m: multiplete. En todas las determinaciones se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

La evaporación de los solventes se llevó a cabo a presión reducida, a temperatura inferior a los 50°, salvo en los casos expresamente indicados. Los extractos de solventes orgánicos fueron previamente secados sobre sulfato de sodio anhidro.

Los microanálisis fueron efectuados por la doctora Blanca Berinzaghi de Deferrari en el laboratorio de Microanálisis de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (U.N.B.A.).

Las ozonólisis se realizaron en un ozonizador Welsbach a presión atmosférica y enfriando en un baño de dióxido de carbono sólido - acetona.

MÉTODOS CROMATOGRAFICOS

Para las cromatografías en capa delgada se usó Sílicagel G (Merck) como fase fija, aplicada sobre portaobjetos o placas de vidrio de 10 x 20 cm.

Las cromatografías sobre papel se realizaron en papel Whatman Nº 1, por el método descendente.

En las cromatografías en columna se empleó Sílicagel Davison, malla 100-200, grado 923, y el eluido se recogió en fracciones de 15 ml con un colector automático de fracciones.

Solventes

- 1) acetato de etilo - benceno 1:1 en vol.
- 2) acetato de etilo - benceno 2:8 en vol.
- 3) acetato de etilo - benceno 5:95 en vol.
- 4) acetato de etilo - benceno 2:98 en vol.
- 5) acetato de etilo - benceno 1:9 en vol.
- 6) metanol - benceno 1% en vol.
- 7) metanol - benceno 2% en vol.
- 8) éter etílico - éter de petróleo - ácido acético 5:5:0,2 en vol.
- 9) butanol - piridina - agua 6:4:3 en vol.

- 10) acetato de etilo - ácido acético - ácido fórmico - agua
18:3:1:4 en vol.
- 11) butanol - etanol - agua 10:4:4 en vol.
- 12) piridina - acetato de etilo - ácido acético - agua 5:5:1:3
en vol.

Reactivos para revelado

a) Las placas de sílicagel se revelaron en una cuba conteniendo iodo sólido, o se pulverizaron con ácido sulfúrico 5% en etanol.

b) Nitrato de plata - hidróxido de sodio

Preparado según la técnica descrita por Trevelyan y col. (189). Una solución acuosa saturada de nitrato de plata (0,1 ml) se agregó a 20 ml de acetona. El precipitado de nitrato de plata obtenido se redisolvió por agregado de la mínima cantidad de agua. Los cromatogramas se sumergieron en la solución anterior y se secaron a temperatura ambiente. Después de 3 ó 4 minutos se pulverizaron con una solución de hidróxido de sodio 0,5 N en etanol 50%. Los azúcares reductores y polialcoholes se revelaron como manchas marrón oscuro, que se fijaron por inmersión en una solución acuosa de tiosulfato de sodio 5%.

c) Biftalato de anilina

Se preparó según la técnica descrita por Wilson (190). Se disolvieron 1,66 g de ácido ftálico y 0,91 g de anilina (destilada sobre Zn) en una mezcla formada por 48 ml de n-butanol, 48 ml de éter etílico y 4 ml de agua. El reactivo es estable por dos semanas, guardado en heladera. Los cromatogramas se sumergieron en el reactivo, se secaron a temperatura ambiente y se revelaron calentando en estufa a 105° por 10-15 minutos. Los disacáridos y aldohexosas adquieren color marrón, mientras que las aldopentosas presentan color rosado.

d) Reactivo para ácidosSulfanilamida - β -naftol - nitrito de sodio

Preparado según la técnica de Schmidt y col. (191). Los cromatogramas se pulverizaron con una solución de 2 g de sulfanilamida y 0,5 g de β -naftol en 100 ml de etanol 95%. Se secaron a temperatura ambiente y se pulverizaron con una solución de nitrito de sodio 1% en agua. Los ácidos aparecen como manchas anaranjadas sobre fondo blanco.

e) Reactivo para lactonasHidroxilamina - cloruro férrico

Preparado según la técnica descrita por Abdel-Akher y

Smith (192). Se pulverizaron los cromatogramas con una solución recién preparada de volúmenes iguales de clorhidrato de hidroxilamina 1 N e hidróxido de potasio 1 N, ambas en metanol. Se secaron a temperatura ambiente, y se pulverizaron con una solución de cloruro férrico 1-2% en ácido clorhídrico 1%. Las lactonas dan color violeta.

REACTIVOS ESPECIALES

I) Reactivo para la detección de ácido glioxílico

Preparado según la técnica de Eegriwe (172). A una gota de la solución acuosa de la muestra en baño de agua, se agregaron unos miligramos de ácido 2,3,4-trihidroxibenzoico y dos gotas de ácido sulfúrico concentrado. Se calentó en un baño de agua a 40°. La aparición de un color azul indicó la presencia de ácido glioxílico.

II) Reactivo para la detección de ácido oxálico

Se siguió la técnica de Feigl (171). A una gota de la solución acuosa de la muestra se agregaron unas gotas de ácido clorhídrico 1:1 y una granalla de zinc. Después de 5 minutos se separó la solución del zinc remanente y se trató con 30 mg de ácido 2,3,4-trihidroxibenzoico y dos gotas de ácido sulfúrico concentrado, según la técnica de Eegriwe (172). Se calentó en un baño de agua a 40°. Un color azul indicó reacción positiva.

BENZOILACION DE ALDONAMIDASBENZOILACION DE D-GLUCONAMIDA Y D-GLUCONATO DE AMONIOPreparación de D-gluconamida (I) y D-gluconato de amonio (CCVII)

Se siguió la técnica de Morgan y Wolfrom (81). D-glucono-1,5-lactona (50 g) se disolvió por agitación en 150 ml de hidróxido de amonio concentrado (densidad 0,880). Después de 5 minutos, la D-gluconamida (I) se precipitó por agregado de 500 ml de etanol 96%. Se obtuvieron 40 g (73%) de producto, que se recrystalizaron de 400 ml de 2-metoxietanol, filtrando en caliente el residuo insoluble de D-gluconato de amonio (CCVII) (3 g). Se obtuvo D-gluconamida (I) de p.f. 142-143°, $[\alpha]_D^{25} +30,9^\circ$ (c 1,8, agua). Wolfrom y col. (2) dan p.f. 142-143°, $[\alpha]_D^{25} +31,4^\circ$.

El insoluble de la filtración en caliente se recrystalizó de etanol 90%. Se obtuvo D-gluconato de amonio (CCVII) de p.f. 156-157°, $[\alpha]_D^{25} + 11,8^\circ$ (c 1, agua). Wolfrom y col. (2) dan p.f. 152-153°, $[\alpha]_D^{25} + 11,2^\circ$ (c 3, agua).

Reacción de D-gluconamida (I) con cloruro de benzoílo en piridina anhidra

A.- Aislamiento de penta-O-benzoil-D-glucononitrilo (CCI), tetra-O-benzoil-D-glucono-1,4-lactona (CCIV), N-benzoil-penta-O-benzoil-D-gluconamida (CCIII), penta-O-benzoil-D-gluconamida (CCII) y benzamida

D-gluconamida (I) (2 g) se agregó lentamente y con agitación a una solución de 13 ml de cloruro de benzoílo y 20 ml de piridina anhidra en 24 ml de cloroformo, enfriada a 0°. La mezcla se mantuvo durante toda la noche a temperatura ambiente y se diluyó con igual volumen de cloroformo. La solución se lavó sucesivamente con ácido sulfúrico 0,5 M (dos veces con 50 ml), agua, solución de bicarbonato de sodio a media saturación y finalmente agua; se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó a presión reducida. El jarabe resultante (6,6 g) mostraba varias manchas por cromatografía en capa delgada (solvente 2).

Parte del producto (2 g) se disolvió en benceno y se cromatografió en una columna (700 x 35 mm) de sílicagel. Se eluyó primero con 2 litros de benceno y luego con 15 litros de acetato de etilo - benceno 1:49 (v/v). Las fracciones 180-200 dieron 0,52 g (24,4%) de penta-0-benzoil-D-glucononitrilo (CCI); se obtuvo p.f. y p.f. mezcla 116-117°, $[\alpha]_D^{20} +16,4^\circ$ (c 1, cloroformo). Restelli de Labriola y Deulofeu (143) dan p.f. 118° y $[\alpha]_D +15,1^\circ$. De las fracciones 201-240 se obtuvieron 0,20 g de una mezcla. Las fracciones 300-400 dieron 0,37 g (21%) de tetra-0-benzoil-D-glucono-1,4-lactona (CCIV), como un sólido amorfo, $[\alpha]_D^{20} +44,5^\circ$ (c 1, cloroformo). El poder rotatorio, el espectro i.r. y los valores de R_f en placas de sílicagel resultaron coincidentes con los de una muestra obtenida por benzoilación de D-glucono-1,4-lactona (35). Las fracciones 430-750 dieron 0,20 g (7,6%) de N-benzoil-penta-0-

benzoil-D-gluconamida (CCIII). Después de purificado de éter etílico - éter de petróleo, el compuesto presentaba p.f. 85-87°, $[\alpha]_D^{20} +11,8^\circ$ (c 0,9, cloroformo). El espectro i.r. (fig. 6) mostraba las siguientes bandas destacables : 3250 (NH de amida secundaria), 1720 (C=O de benzoato) y 1690 cm^{-1} (C=O de amida).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{37}\text{NO}_{12}$, C: 70,33; H: 4,51; N: 1,71.

Encontrado, C: 70,63; H: 4,50; N: 2,09.

Por elución con acetato de etilo - benceno 1:19 (v/v) se obtuvieron de las fracciones 1550-1770, 0,30 g (14%) de penta-O-benzoil-D-gluconamida (CCII). El producto se recrystalizó de etanol; p.f. y p.f. mezcla 101-102°, $[\alpha]_D^{20} +30,2^\circ$ (c 1, cloroformo), valores concordantes con los de la literatura (144).

Las fracciones 1790-2200 dieron 0,09g(25%) de benzamida, que fue purificada por sublimación; p.f. y p.f. mezcla 126-127°.

B.- Formación de 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-gluconato de etilo (CCV)

D-gluconamida (I) (2 g) se suspendió en 15 ml de piridina anhidra y la mezcla se mantuvo a 0°, mientras se agregaban 6,5 ml de cloruro de benzoílo. Se agitó mecánicamente durante la noche, y al día siguiente la mezcla de reacción se volcó en agua - hielo; el aceite formado se lavó varias veces con agua por decantación. Se extrajo con cloroformo, el extracto clorofórmico se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol caliente y después de

varios días, se formó un producto cristalino, que se filtró. De los alcoholes madres se obtuvo más producto. Rendimiento total: 0,90 g (13,3%). Por recristalización de acetona - etanol 3:2 (v/v), se obtuvo 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-gluconato de etilo (CCV), de p.f. y p.f. mezcla 174-175°, $[\alpha]_D^{20} +30,5^\circ$ (c 1, cloroformo), en concordancia con los valores de la literatura (35). El espectro i.r. resultó idéntico al de una muestra preparada por alcoholólisis de la tetra-O-benzoil-D-glucono-1,4-lactona.

De los alcoholes madres se obtuvieron 0,10 g (4,7%) de penta-O-benzoil-D-glucononitrilo (CCI) que recristalizado de etanol dio p.f. y p.f. mezcla 116-117°. La cromatografía en capa delgada de los alcoholes madres (solvente 2), mostró la presencia de 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-gluconato de etilo (CCV) de R_f 0,56, penta-O-benzoil-D-gluconamida (CCII), R_f 0,20 y producto en el punto de siembra. Desarrollando con solvente 1, se observó benzamida de R_f 0,27.

C.- Formación de 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-gluconato de metilo
(CCVI)

D-gluconamida (I) (1 g) se suspendió en 7,5 ml de piridina anhidra y se agregaron 2,3 ml de cloruro de benzóilo, mientras se mantenía la mezcla a 0°. Al día siguiente, el jarabe se volcó en agua - hielo y se lavó varias veces con agua por decantación. Se extrajo con cloroformo, se lavó el extracto con agua y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se evaporó a presión reducida, y el pro=

ducto resultante se disolvió en metanol caliente. Al cabo de varios días se filtró el producto cristalino formado. De los alcohol= les madres se obtuvo más producto; rendimiento total: 0,55 g (17,2%). Por recristalización de benceno se obtuvo 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-gluconato de metilo (CCVI), de p.f. y p.f. mezcla 182-183°, $[\alpha]_D^{20} +35,5^\circ$; lit. (35) p.f. 182-183°, $[\alpha]_D^{20} +35,5^\circ$.

Por cromatografía en placa delgada con solvente 2, se detectó la presencia de penta-O-benzoil-D-glucononitrilo (CCI) y penta-O-benzoil-D-gluconamida (CCII) y con solvente 1 se detectó benzamida.

Reacción de D-gluconato de amonio (CCVII) con cloruro de benzóilo y piridina

D-gluconato de amonio (CCVII) (1 g) se agregó lentamente y con agitación a una solución de 8 ml de cloruro de benzóilo y 12 ml de piridina en 15 ml de cloroformo, enfriada a 0°. Al día siguiente, la mezcla se diluyó con un volumen igual de cloroformo, y la solución se lavó sucesivamente con ácido sulfúrico 0,5 M, solución de bicarbonato de sodio a media saturación, y agua; se secó con sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. Por tratamiento del residuo con 8 ml de metanol, se obtuvieron 0,95 g (64%) de tribenzamida, de p.f. y p.f. mezcla 203-204°. Luego de varios días se obtuvieron 1,30 g (44%) de 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-gluconato de metilo (CCVI), identificado por p.f. y p.f. mezcla con una muestra auténtica.

BENZOILACION DE D-GLICERO-D-GULO-HEPTONAMIDA

Preparación de D-glicero-D-gulo-heptonamida (CCIX)

Se preparó por una modificación de la técnica descrita por Hudson y Komatsu (5).

D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXXXIX) (20 g) se suspendió en 150 ml de amoníaco acuoso concentrado, y se agitó manualmente hasta disolución. Se pasó luego por la solución una corriente de amoníaco durante 30 minutos. Al cabo de 3 horas, se agregó 1 litro de etanol 96%. Se obtuvieron 13,3 g de la amida y de los alcoholes madres 6,5 g más. Rendimiento total: 19.8 g (91,7%). El producto se recristalizó de 2-metoxietanol y dio p.f. 131-132°, $[\alpha]_D^{30} +13,8^\circ$ (c 1, agua); lit. (5) p.f. 134,5°, $[\alpha]_D^{20} +10,6^\circ$ (c 1,47%, agua).

Reacción de D-glicero-D-gulo-heptonamida (CCIX) con cloruro de benzoflo en piridina anhidra.

A.- Obtención de 2,3,4,5,6,7-hexa-0-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptonitrilo (CCX), 2,3,5,6,7-penta-0-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXI), 2,5,6,7-tetra-0-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII) y benzamida.

Una suspensión de 3 g de D-glicero-D-gulo-heptonamida (CCIX) en 24 ml de piridina, se benzoiló con 12 ml de cloruro de

benzoílo, mientras se mantenía la mezcla en un baño de agua a temperatura ambiente. Se agitó mecánicamente durante 16 horas, al cabo de las cuales la mezcla de reacción se volcó sobre 200 ml de agua - hielo. El jarabe formado se lavó por decantación 5 veces con 200 ml de agua cada vez, y se dejó hasta el día siguiente en desecador a presión reducida. La cromatografía en placa delgada (solvente 5) reveló la presencia de 2,3,4,5,6,7-hexa-0-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptononitrilo (CCX) de R_f 0,78, 2,3,5,6,7-penta-0-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXI) de R_f 0,61 y otros productos de menor movilidad. Con solvente 1 mostró también la presencia de benzamida, de R_f 0,28.

El jarabe se extrajo 5 veces con éter de petróleo a 30° para eliminar ácido benzoico, y se cromatografió (8,8 g) en una columna de sílicagel de 650 x 40 mm. Se eluyó primero con 1,5 litros de benceno - ciclohexano 1:1 (v/v), luego con 4 litros de benceno y finalmente con 2 litros de benceno - acetato de etilo 98:2 (v/v). De las fracciones 1-574 se obtuvieron 0,35 g de una mezcla que no fue analizada. Se eluyó con 10 litros de benceno - acetato de etilo 95:5. Las fracciones 575-610 dieron 1,54 g (13%) de hexa-0-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptononitrilo (CCX), que cristalizó de éter etílico y se recrystalizó de etanol, p.f. y p.f. mezcla 166-167°; lit. (145), p.f. 166-167°. Su espectro i.r. era idéntico al de una muestra preparada por Deferrari y Matsuhira (145) a partir de la D-glicero-D-gulo-heptosa-oxima.

Las fracciones 611-755 (1,52 g) se extrajeron con éter de petróleo caliente. El jarabe residual se trató con éter etílico,

obteniéndose 0,75 g (8,4%) de un producto cristalino de R_f 0,61 (solvente 5). Por recristalización de etanol se obtuvo 2,3,5,6,7-penta-0-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXI), que se comparó con una muestra preparada por benzoilación de la lactona (p. 184); p.f. y p.f. mezcla 149-150°, $[\alpha]_D^{25}$ -37,5° (c 0,9, cloroformo). Kohn y col. (33) dan p.f. 152-152,5°, $[\alpha]_D^{21}$ -38,9° (c 4,70, cloroformo). El espectro i.r. resultó idéntico al de una muestra auténtica. De los líquidos madres de las mismas fracciones cristalizaron 30 mg (0,4%) de 2,5,6,7-tetra-0-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII), caracterizada por su espectro i.r., p.f. y p.f. mezcla 181-182° (p. 185).

Las fracciones 756-1760 (1,85 g) dieron una mezcla de productos que se extrajeron con éter de petróleo en caliente. El análisis elemental cuantitativo determinó la ausencia de nitrógeno en la mezcla. Los espectros i.r. y r.m.n. de estos productos daban señales correspondientes a grupos oxhidrilo, de donde se deduce que se trataría de compuestos parcialmente benzoilados. Sus estructuras no han sido determinadas. A partir de la fracción 1495, se eluyó con benceno - acetato de etilo 8:2 (v/v) hasta la fracción 1760.

La columna terminó de eluirse con 3 litros de metanol, y por evaporación se obtuvieron 2,44 g de una mezcla. Como esta fracción también tenía mucho ácido benzoico, se disolvió en cloroformo, se lavó tres veces con solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua hasta neutralidad; se sublimó primero a 10^{-3} torr. a 50°, con lo cual se obtuvo ácido benzoico. Por subli-

mación a 90° se obtuvo benzamida, p.f. y p.f. mezcla $126-130^\circ$, R_f 0,28 (solvente 1), que coincidía con el de una muestra auténtica, al igual que su espectro i.r.

B.- Obtención de 2,3,5,6,7-penta-0-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptanoato de metilo (CCXIII)

Una suspensión de 2,10 g de D-glicero-D-gulo-heptonamida (CCIX) en 20 ml de piridina anhidra se benzoiló con 10 ml de cloruro de benzoílo, mientras se mantenía la mezcla en un baño de agua - hielo. Se agitó mecánicamente durante 16 horas, y se volcó sobre 200 ml de agua - hielo. El jarabe formado se lavó varias veces con agua helada por decantación y se dejó toda la noche en desecador a presión reducida. Al día siguiente, el jarabe se disolvió en 20 ml de metanol a ebullición. Luego de varios días, cristalizaron 2,34 g (33%) de 2,3,5,6,7-penta-0-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptanoato de metilo (CCXIII). Por recristalización de metanol, se obtuvo la sustancia pura, de p.f. $156-157^\circ$. Se identificó con la sustancia obtenida a partir de la D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (p. 195), por p.f. mezcla y espectro i.r.

La cromatografía en placa delgada de las aguas madres, mostró la presencia de 2,3,4,5,6,7-hexa-0-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptonitrilo (CCX), R_f 0,70 (solvente 3) y benzamida, R_f 0,28 (solvente 1).

BENZOILACION DE ALDONOLACTONAS

A) BENZOILACION DE ALDOHEXONOLACTONAS

Obtención de 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona
(CCXXIX)

A una mezcla de 5 ml de piridina y 5 ml de cloruro de benzoilo enfriada a 0°, se agregó lentamente y con agitación manual 1 g de D-galactono-1,4-lactona (CCXXVIII). La mezcla de reacción se agitó mecánicamente durante 3 horas y se volcó sobre 100 ml de agua - hielo. Se decantó el agua, el jarabe se lavó tres veces con agua helada por decantación, y se secó en desecador a presión reducida. Al día siguiente, se disolvió el jarabe en 10 ml de éter, se filtró, y se agregó al filtrado igual volumen de éter de petróleo, con lo cual se separó un producto que se purificó por disolución y reprecipitación. Se obtuvieron 0,67 g (20%) de 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX), como producto amorfo, cromatográficamente puro, R_f 0,79 (solvente 7) y 0,40 (solvente 6); $[\alpha]_D^{20} +22,3^\circ$ (c 1, cloroformo).

El espectro i.r. (fig. 7) mostró bandas a 1800 (C=O de 1,4-lactona) y 1720 cm^{-1} (C=O de benzoato).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$, C: 68,68; H: 4,39.

Encontrado, C: 68,64; H: 4,57.

Obtención de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX) a partir de D-galactono-1,4-lactona (CCXXVIII)

a) D-galactono-1,4-lactona (CCXXVIII) (2 g) se suspendió en 9 ml de piridina y se agregaron 8,4 ml de cloruro de benzoílo, mientras se enfriaba la mezcla a 0°. Se agitó mecánicamente durante 3 horas y se volcó en 100 ml de agua - hielo, lavándose el jarabe obtenido tres veces con agua helada por decantación. El jarabe se mantuvo durante 1 mes en desecador a presión reducida, al cabo del cual cristalizó por agregado de etanol. Se obtuvieron 0,79 g (19%) de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX), p.f. 122-123°, R_f 0,70 (solvente 6). Por recristalización de cloroformo - éter, se obtuvo CCXXX puro, de p.f. 127-127,5°. El compuesto era ópticamente inactivo.

El espectro u.v. (fig. 11) en metanol, mostró $\lambda_{\text{máx.}}$ 276 (ϵ 43000); 227 nm (ϵ 40500).

El espectro i.r. (fig. 9) mostró las siguientes bandas destacables: 1780 (C=O de 1,4-lactona- α, β no saturada), 1740 (C=O de benzoato enólico), 1710 (C=O de benzoato saturado), 1670 y 1640 cm^{-1} (C=C).

El espectro r.m.n. (fig. 10) mostraba las siguientes señales: δ 5,00-5,25 (doblete complejo, 2, CH_2); 5,38-5,72 (c, 1, H-1 del etilideno); 7,20-8,22 (m, 11, protones aromáticos y H-4).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_6$, C: 68,57; H: 4,00.

Encontrado, C: 68,87; H: 4,47.

b) A una solución de 3 g de D-galactono-1,4-lactona (CCXXVIII) en 60 ml de piridina, se agregaron lentamente y con agitación 30 ml de cloruro de benzóilo, mientras se mantenía la mezcla en un baño a temperatura ambiente. Se agitó mecánicamente durante 16 horas; se volcó el jarabe sobre 200 ml de agua - hielo y se dejó 3 horas con agitación esporádica. La mezcla se extrajo tres veces con 70 ml de cloroformo cada vez; el extracto clorofórmico se lavó tres veces con 30 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio cada vez, luego con agua hasta neutralidad, y se seccó con sulfato de sodio. El extracto clorofórmico se evaporó a presión reducida, eliminando restos de piridina por destilación con tolueno, y se calentó finalmente a 80°. El residuo se sublimó a 70° y 0,1 torr., para eliminar restos de ácido benzoico. El jarabe cristalizó por agregado de 100 ml de éter etílico, obteniéndose 1,40 g de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX), que se recrystalizó de benceno - ciclohexano 1:1. El compuesto CCXXX era ópticamente inactivo y dio p.f. 127-127,5°, R_f 0,70 (solvente 6). De los líquidos etéreos se obtuvieron 1,20 g más. Rendimiento total: 2,60 g (44%).

c) D-galactono-1,4-lactona (CCXXVIII) (2 g) se suspendió en 9 ml de piridina y se agregaron 8,4 ml de cloruro de benzóilo, mientras se enfriaba la mezcla en un baño de agua a 0°. Se agitó mecánicamente durante 2 horas y se volcó en 50 ml de agua - hielo. El jarabe se lavó tres veces con agua helada, las aguas de lavado se separaron por decantación, y el jarabe se dejó en un desecador

a presión reducida hasta el día siguiente. El producto se colocó luego en una estufa a presión reducida a 40-50° durante tres días, y se siguió la marcha de la reacción por cromatografía en microplaca de sílicagel. La mancha que correspondía a la tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX), de R_f 0,79 en solvente 7, disminuía con el tiempo y aumentaba la que correspondía a la 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX), de R_f 0,90 en el mismo solvente. El jarabe se tomó con etanol y precipitaron 0,47 g de producto; por tratamiento con cloroformo, se filtraron 0,19 g de residuo oscuro insoluble. De la solución clorofórmica cristalizaron por agregado de éter, 0,15 g de compuesto CCXXX. De los alcoholes madres se aislaron 0,16 g más de CCXXX. Rendimiento total: 0,31 g (9%).

Tratamiento de tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX) con cloruro de benzoílo y piridina - Formación de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX)

Tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX) (100 mg) se disolvió en 1 ml de piridina y se agregó 1 ml de cloruro de benzoílo, mientras se mantenía la mezcla en baño de agua corriente. Luego de agitar mecánicamente durante 23 horas, la mezcla se volcó sobre 50 ml de agua - hielo, y se la mantuvo 2 horas con agitación esporádica. Se extrajo con cloroformo (4 veces con 50 ml cada vez) y el extracto clorofórmico se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. La solución se evaporó a presión reducida.

Por cromatografía se observó, además de la mancha correspondiente al producto original, la que correspondía a la 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX) de R_f 0,70 en solvente 6.

Acción de la piridina anhidra sobre la tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX)

Tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX) (100 mg) se disolvió en 1 ml de piridina, y la solución se calentó a 50° durante 5 horas. Por cromatografía en placa de sílicagel (solvente 6) se observó la formación de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX), de R_f 0,70.

Acción del ácido clorhídrico anhidro sobre la tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX)

Tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX) (5 mg), se disolvieron en 1 ml de cloroformo, y se agregó 1 ml de solución de ácido clorhídrico en éter anhidro. La cromatografía de la solución al cabo de varios días, reveló solamente la presencia del producto original, de R_f 0,40 (solvente 6).

Preparación de D-manono-1,4-lactona (CCXXXII)

Se utilizó el método de Hudson e Isbell (193), modificado por Nelson y Cretcher (194).

A una solución de 13,5 g de D-manosa en 560 ml de agua, se agregaron 43 g de benzoato de bario y 4,6 cc. de bromo, mientras se agitaba con agitador magnético hasta la disolución del bromo. La mezcla se mantuvo 3 días en la oscuridad, y se filtró para eliminar el ácido benzoico formado. En el filtrado, se eliminó el exceso de bromo con una corriente de aire y se precipitó el bario con ácido sulfúrico 5 N. Se filtró por un lecho de celite y al filtrado claro se agregaron con agitación 21 g de carbonato de plomo, manteniendo la temperatura a 60°. Se filtró por lecho de celite, y el bromuro restante se precipitó con carbonato de plata, hasta reacción negativa de bromuro. Se filtró nuevamente por lecho de celite y el filtrado se extrajo tres veces con 30 ml de cloroformo cada vez, para eliminar el ácido benzoico en exceso. La solución acuosa se evaporó a presión reducida y el jarabe obtenido se disolvió en la menor cantidad posible de agua. La solución se pasó por una columna de Zeocarb 225 (H⁺). La columna se lavó con agua, y el eluido y los lavados se evaporaron a presión reducida. El jarabe obtenido, que dio reacción de Fehling negativa, se calentó a 80° en una estufa a 0,1 torr. durante 5 horas, y luego se cristalizó de etanol 96%. Se obtuvieron 4,27 g de la lactona CCXXXII, de p.f. 146-147° y de los alcoholes madres, 1,95 g más, de p.f. 147-148°. Rendimiento total: 6,22 g (47%). Por recristali-

zación de ácido acético glacial o etanol, se obtuvo D-manono-1,4-lactona (CCXXXII), de p.f. 151° y $[\alpha]_D^{25} +50,5^{\circ}$ (c 0,9, agua). Nelson y Cretcher (194) dan p.f. 151° y $[\alpha]_D^{20} +51,3^{\circ}$ y Nef (134) da p.f. 151° y $[\alpha]_D^{20} +51,8^{\circ}$.

El espectro i.r. de la lactona CCXXXII mostraba bandas a 3250 (OH) y 1770 cm^{-1} (C=O de 1,4-lactona); Barker y col. (195) dan 1774 cm^{-1} para el C=O de la D-manono-1,4-lactona.

La lactona CCXXXII presentaba un $R_{\text{manosa}} 1,5$ (solvente 11), por cromatografía descendente en papel, durante 27 horas, revelando con reactivos b y e.

2,3,5,6-Tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (CCXXXIII)

Una suspensión de 0,5 g de D-manono-1,4-lactona (CCXXXII) en 2,3 ml de piridina anhidra se benzoiló por agregado de 2,1 ml de cloruro de benzoílo, mientras se mantenía la mezcla a 0° . Después de agitar mecánicamente durante 2 horas, la mezcla de reacción se volcó en 100 ml de agua - hielo; el jarabe formado se lavó varias veces con agua helada por decantación y se dejó durante la noche en un desecador a presión reducida. El jarabe se lavó luego varias veces con éter de petróleo y se disolvió en etanol a ebullición. Por enfriamiento a temperatura ambiente se obtuvieron 0,16 g de sólido amorfo, cromatográficamente homogéneo, $R_f 0.75$ (solvente 5). De los alcoholes madres se obtuvieron 0,03 g más del mismo producto. Rendimiento total: 0,19 g (12%), de p.f. $85-86^{\circ}$ y $[\alpha]_D^{18} -99^{\circ}$ (c 1, cloroformo).

El espectro i.r. (fig. 8) presentaba entre otras, las siguientes bandas: 1800 (C=O de 1,4-lactona), 1720 (C=O de benzoato) y 1600 cm^{-1} (fenilo).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$, C: 68,68; H: 4,39.

Encontrado, C: 68,55; H: 4,40.

En los alcoholes madres de la obtención del compuesto CCXXXIII, se reveló cromatográficamente, luego de 5 días, una mancha de R_f 0,40 (solvente 5), que podría corresponder al 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-manonato de etilo.

Obtención de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX), a partir de D-manono-1,4-lactona (CCXXXII)

Una suspensión de 1 g de D-manono-1,4-lactona (CCXXXII) en 20 ml de piridina anhidra, se benzoiló con 10 ml de cloruro de benzoílo, mientras se mantenía la mezcla en baño de agua a temperatura ambiente. Después de agitar mecánicamente durante 16 horas, se volcó la mezcla sobre 200 ml de agua - hielo y se mantuvo 2 horas con agitación esporádica. Se extrajo con cloroformo (tres veces con 100 ml cada vez); los extractos clorofórmicos se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (cuatro veces con 100 ml cada vez) y luego con agua hasta neutralidad. La capa clorofórmica se secó con sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida a 80° , con el agregado de tolueno para favorecer la eliminación de la piridina. El jarabe se sublimó a 80° y 10^{-3} torr., durante 10 horas. El residuo se trató con éter. con lo cual se separó un jarabe, y

luego de decantar el éter, se disolvió en etanol. La cromatografía en placa de sílicagel (solvente 6), reveló la presencia de tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (CCXXXIII), de R_f 0,40, en la solución etanólica del jarabe y en los líquidos etéreos; en estos últimos se reveló además la mancha de R_f 0,70, coincidente con el del derivado no saturado (CCXXX). La solución etérea se evaporó a presión reducida y se sublimó nuevamente a 80° y presión reducida, durante 10 horas. Por tratamiento con éter del residuo cristalizaron, en sucesivas partidas, 0,22 g (11%) de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX), que por recristalización de etanol dio p.f. y p.f. mezcla $123-124^\circ$; el espectro i.r. resultó idéntico al de la sustancia obtenida a partir de D-galactono-1,4-lactona (CCXVIII).

Obtención de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX) a partir de D-glucono-1,4-lactona (CCXXXI)

A una suspensión de 0,80 g de D-glucono-1,4-lactona (CCXXXI) en 16 ml de piridina anhidra, se agregaron 8 ml de cloruro de benzoílo, manteniendo la mezcla en un baño de agua a temperatura ambiente. Se agitó mecánicamente durante 16 horas y se volcó sobre 200 ml de agua - hielo. Al cabo de 2 horas, durante las cuales se agitó esporádicamente, se extrajo la mezcla tres veces con 200 ml de cloroformo cada vez; los extractos clorofórmicos se lavaron tres veces con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml cada vez), y luego con agua hasta neutralidad. Se

secó con sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida; restos de piridina se eliminaron destilando con tolueno y calentando finalmente a 80°. El jarabe cristalizó de éter, obteniéndose 0,22 g de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX). Por recristalización de etanol se obtuvo el producto puro, de p.f. 127-127,5°, idéntico al obtenido a partir de D-galactono-1,4-lactona (CCXXVIII).

Los éteres madres se evaporaron a presión reducida, y el jarabe obtenido se sublimó a 75° y 10⁻³ torr. durante 6 horas, con lo cual se eliminó el anhídrido benzoico y ácido benzoico. El residuo cristalizó por agregado de éter, obteniéndose 0,46 g más del mismo producto; rendimiento total: 0,68 g (43%).

Ozonólisis de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX)

Una solución de 0,52 g de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX) en 30 ml de acetato de etilo se ozonolizó en un baño de hielo y sal durante 90 minutos, al cabo de los cuales se observó cromatográficamente la desaparición del producto original. El ozónido se descompuso por hidrogenación a temperatura ambiente y presión atmosférica, en presencia de 250 mg de paladio - carbonato de calcio (10%). Se filtró el catalizador y la solución se evaporó a presión reducida. El jarabe se suspendió en 20 ml de agua y se calentó a baño maría durante 2 horas, después de lo cual se extrajo tres veces con 20 ml de cloroformo cada vez.

El extracto clorofórmico se lavó con 10 ml de agua, que se juntaron a la porción acuosa.

La cromatografía en papel de la solución acuosa, desarrollando 6 horas con solvente 10 y revelando con reactivo d, mostró la presencia de ácido glioxílico y ácido axálico, que se compararon con muestras auténticas. La solución acuosa dio positivo el ensayo para ácido glioxílico (I), descrito en la parte general. Este ácido se identificó por preparación del derivado de dimedona. La solución acuosa se concentró hasta un volumen de 3 ml y se agregaron 50 mg de dimedona disueltos en 2 ml de etanol 96%. Se obtuvo la dimedona del ácido glioxílico, de R_f 0,45 en placa de sílicagel (solvente 8), p.f. y p.f. mezcla 236-238° (196), que se comparó con una muestra auténtica preparada a partir de 38 mg de dimedona y 38 mg de ácido glioxílico en 2 ml de etanol 40%.

El ácido oxálico se precipitó como sal de calcio por agregado de cloruro de calcio, y se reconoció previa reducción a glioxílico, usando el reactivo (II) descrito en la parte general.

Hidrogenación de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX) - Obtención de 2,6-di-O-benzoil-3,5-didesoxi-aldohe-xono-1,4-lactona (CCXXXVI)

Una solución de 1,30 g de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX) en 100 ml de acetato de etilo se hidrogenó a 0° y a presión atmosférica, en presencia de 200 mg de paladio - carbón (5%) hasta que no se registró absorción de hidró-

geno. Se filtró el catalizador y la solución se evaporó a presión reducida. El jarabe obtenido cristalizó de etanol, obteniéndose 0,81 g de 2,6-di-O-benzoil-3,5-didesoxi-aldohexono-1,4-lactona (CCXXXVI), que recristalizada de etanol dio p.f. 81-82° y era ópticamente inactiva. De los alcoholes madres se obtuvieron 0,09 g más. Rendimiento total: 0,90 g (70%). Su R_f era 0,45 en solvente 3.

Su espectro i.r. (fig. 12) mostró bandas a 1790 (C=O de 1,4-lactona) y 1720 cm^{-1} (C=O de benzoato).

El espectro de r.m.n. (fig. 13) mostró las siguientes señales: δ 1,65-3,35 (m, 4, 2 CH_2); 4,35-5,00 (m, 3, H-4, H-6, H-6'); 5,72 (c, 1, H-2, $J_{2,3}$ 10 Hz, $J_{2,3}$ 10 Hz) y 7,20-8,20 (m, 10 protones aromáticos).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6$, C: 67,79; H: 5,09.

Encontrado, C: 67,92; H: 5,13.

Al llevar a seco los alcoholes madres, se obtuvo un residuo cristalino que daba el mismo espectro i.r. que el compuesto CCXXXVI.

Amonólisis de 2,6-di-O-benzoil-3,5-didesoxi-aldohexono-1,4-lactona (CCXXXVI) - Obtención de 3,5-didesoxi-aldohexonamida (CCXXXVII)

2,6-Di-O-benzoil-3,5-didesoxi-aldohexono-1,4-lactona (CCXXXVI) (0,29 g), se suspendió en 50 ml de amoníaco metanólico y se agitó manualmente hasta disolución. Después de 24 horas a temperatura ambiente y 2 días en heladera, la solución se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó de etanol. Se ob=

tuvo 0,02 g de 3.5-didesoxi-aldohexonamida (CCXXXVII) de p.f. 107°. Por agregado de éter etílico a los alcoholes madres, se obtuvieron 0,08 g más del mismo compuesto. Rendimiento total: 0,10 g (77%). Por recristalización de metanol - acetona 3:7, se obtuvo el compuesto puro de p.f. 109-110°, que no presentaba actividad óptica.

El espectro i.r. (fig. 14) mostró las siguientes bandas destacables: 3250 (OH), 3050 (NH), 1630 y 1620 cm^{-1} (banda I y banda II de amida).

Análisis: Calculado para $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_4$, C: 44,18; H: 7,98; N: 8,58.

Encontrado, C: 43,98; H: 7,94; N: 8,20.

Oxidación con periodato de sodio de la 3,5-didesoxi-aldohexonamida (CCXXXVII)

La amida (20 mg) se disolvió en 25 ml de periodato de sodio 0,08 M y se llevó a 50 ml. Al cabo de 7 horas en la oscuridad, no se observó consumo de periodato, por titulación según el método de Fleury - Lange (197).

Hidrogenación parcial de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX) - Obtención de 2,6-di-O-benzoil-3,5-didesoxi-D,L-glicero-hex-2-enono-1,4-lactona (CCXXXVIII)

Una solución de 1,07 g de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX) en 60 ml de acetato de etilo se hidrogenó a 0° y presión atmosférica, en presencia de 200 mg de

paladio - sulfato de bario (10%) hasta que se absorbieron 70 ml de hidrógeno (equivalente a un mol de hidrógeno por mol de sustancia). Se filtró el catalizador y la solución se evaporó a presión reducida. El jarabe obtenido cristalizó de etanol, obteniéndose 0,80 g (73%) de producto de R_f 0,55 (solvente 3). Por recristalización de etanol, se obtuvo 2,6-di-O-benzoil-3,5-didesoxi-D,L-glicero-hex-2-enono-1,4-lactona (CCXXXVIII) de p.f. 138-139°. El compuesto era ópticamente inactivo.

El espectro u.v. en metanol (fig. 17) mostraba absorción a 232 nm (ϵ 23500).

El espectro i.r. (fig. 15) presentaba las siguientes bandas destacables: 1770 (C=O de 1,4-lactona- α, β no saturada), 1740 (C=O de benzoato enólico), 1710 (C=O de benzoato saturado) y 1650 cm^{-1} (C=C).

El espectro de r.m.n. (fig. 16) mostraba las siguientes señales: \int 2,10-2,70 (m, 2, H-5 y H-5'); 4,38-4,68 (3 líneas separadas por 6 Hz, 2, H-6 y H-6'); 5,38 (m, 1, H-4); 7,20-8,30 (m, 11, H-3 y dos fenilos).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_6$, C: 68,17; H: 4,55.

Encontrado, C: 68,39; H: 4,60.

Hidrogenación de 2,6-di-O-benzoil-3,5-didesoxi-D,L-glicero-hex-2-enono-1,4-lactona (CCXXXVIII) - Obtención de 2,6-di-O-benzoil-3,5-didesoxi-aldohexono-1,4-lactona (CCXXXVI)

Una solución de 0,20 g de 2,6-di-O-benzoil-3,5-didesoxi-

D,L-glicero-hex-2-enono-1,4-lactona (CCXXXVIII) en 30 ml de acetato de etilo se hidrogenó en presencia de 100 mg de paladio - sulfato de bario (10%), durante tres horas a 0° y a presión atmosférica. La reacción se siguió cromatográficamente (solvente 3), hasta que todo el producto original (CCXXXVIII), de R_f 0,55, se transformó en el producto hidrogenado (CCXXXVI), de R_f 0,45. Se filtró el catalizador, y la solución se evaporó a presión reducida. El producto cristalizó de etanol. obteniéndose 0,10 g (47%) de 2,6-di-O-benzoil-3,5-didesoxi-aldohexono-1,4-lactona (CCXXXVI), que se recristalizó del mismo solvente y dio p.f. y p.f. mezcla 81°.

Ozonólisis de 2,6-di-O-benzoil-3,5-didesoxi-D,L-glicero-hex-2-enono-1,4-lactona (CCXXXVIII)

Una solución de 0,15 g de 2,6-di-O-benzoil-D,L-glicero-hex-2-enono-1,4-lactona (CCXXXVIII) en 40 ml de acetato de etilo se ozonolizó durante 1 hora a -70° (baño de nieve carbónica - acetona). El ozónido formado se descompuso por hidrogenación a presión atmosférica y temperatura ambiente, en presencia de 100 mg de dióxido de platino. El catalizador se filtró y la solución se evaporó a presión reducida. El jarabe obtenido se suspendió en 50 ml de agua y se calentó a baño maría a 70° durante 2,5 horas. Después de enfriar, se extrajo con cloroformo (tres veces con 20 ml cada vez). La cromatografía en papel de la solución acuosa, desarrollando con solvente 10 durante 6 horas y revelando con reactivo d, mostró la presencia de ácido oxálico. Por agregado de cloruro de calcio a la

solución acuosa, precipitó oxalato de calcio, que se reconoció por la reacción colorimétrica (II), descrita en la parte general.

B) BENZOILACION DE D-GLICERO-D-GULO-HEPTONO-1,4-LACTONA

Obtención de 2,3,5,6,7-penta-0-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona(CCXI)

A una suspensión de 1 g de D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXXXIX) en 5 ml de piridina anhidra se agregaron 4,5 ml de cloruro de benzóilo, mientras se mantenía la mezcla en un baño de agua a temperatura ambiente. Se agitó mecánicamente durante 2 horas y la mezcla de reacción se volcó sobre 50 ml de agua - hielo. El material gomoso que se separó, se lavó por decantación cinco veces con agua helada y se secó en un desecador a presión reducida. El producto seco cristalizó de etanol, obteniéndose 1,67 g (50%) de 2,3,5,6,7-penta-0-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXI), que después de recristalizada de benceno - ciclohexano 1:2 dio p.f. 150-151°, $[\alpha]_D^{20} -45,3^\circ$ (c 0,9, cloroformo), R_f 0,30 en placa de sílicagel con solvente 4 y R_f 0,50 con solvente 3. Kohn y col. (33) dan p.f. 152-152,5° y $[\alpha]_D^{21} -38,9^\circ$ (c 4,70, cloroformo).

El espectro i.r. (fig. 18) presentaba las siguientes bandas destacables: 1800 (C=O de 1,4-lactona) y 1720 cm^{-1} (C=O de benzoato).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{32}\text{O}_{12}$, C: 69,23; H: 4,39.

Encontrado, C: 69,50; H: 4,34.

Obtención de 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII)

Una suspensión de 2 g de D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXXXIX) en 40 ml de piridina anhidra se benzoiló con 20 ml de cloruro de benzoílo, mientras se mantenía la mezcla en un baño de agua a temperatura ambiente. Se agitó mecánicamente durante 16 horas, y luego se volcó en 200 ml de agua - hielo. Después de 5 horas con agitación esporádica, la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo (100 ml cada vez) y los extractos clorofórmicos se lavaron sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio (tres veces con 100 ml cada vez) y con agua hasta neutralidad de los lavados. Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó la solución a presión reducida. El residuo cristalizó por agregado de éter etílico (0,73 g). De las aguas madres se obtuvieron 0,66 g más. Rendimiento total: 1,39 g (24%). Por recristalización de benceno, se obtuvo 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII), de p.f. 181-182°, $[\alpha]_D^{16} +24,8^\circ$ (c 0,9, cloroformo) y R_f 0,45 (solvente 4).

El espectro u.v. (metanol) (fig. 20) mostraba absorción máxima a 232 nm (ϵ 37500).

El espectro i.r. (fig. 19) presentaba las siguientes bandas destacables: 1780 (C=O de 1,4-lactona- α, β no saturada), 1750 (C=O de benzoato enólico), 1710 (C=O de benzoato) y 1650 cm^{-1} (C=C). El espectro de r.m.n. (fig. 21) presentaba las siguientes señales: δ 4,40-5,18 (m, 2, H-7 y H-7'); 5,57 (señal no resuelta, 1, H-4); 6,00 (señal ancha, 2, H-5, H-6); 7,30-8,30 (m, 21, protones aromáticos y H-3).

Análisis: Calculado para $C_{35}H_{26}O_{10}$, C: 69,30; H: 4,20.

Encontrado, C: 69,18; H: 4,45.

Obtención de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxialilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXLI)

Los líquidos madres de la preparación anterior mostraban por cromatografía en placa delgada (solvente 4), además del producto CCXII, de R_f 0,45, otras tres manchas de R_f 0,75, 0,62 y 0,57, respectivamente. Por evaporación de la solución cristalizó 1,24 g de producto impuro, cuyo componente principal tenía R_f 0,75 (solvente 4). Se purificó por disolución en 40 ml de etanol a ebullición, que dejó un residuo oscuro insoluble (0,52 g) de producto de R_f 0 (solvente 3). En el filtrado cristalizó 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxialilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXLI) (0,10 g, 3%), que luego de dos recristalizaciones más de etanol, dio p.f. 152-153° y $[\alpha]_D^{20}$ 0° (c 1, cloruro de metileno).

El espectro u.v. (fig. 30) mostraba absorción máxima a 336 nm (ϵ 33000) y 231 nm (ϵ 6000).

El espectro i.r. (fig. 31) presentaba las siguientes bandas destacables: 1780 (C=O de 1,4-lactona- α, β no saturada), 1740 (C=O de benzoato enólico), 1640, 1625 y 1610 cm^{-1} (C=C).

El espectro de r.m.n. (fig. 32) presentaba las siguientes señales: δ 6,00-6,80 (m, 2, CH_2); 7,20-8,30 (m, 12, protones aromáticos, H-4, H-1 del alilideno).

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{14}O_6$, C: 69,61; H: 3,88.

Encontrado, C: 69,82; H: 4,20.

Obtención de 3-benzoiloxi-5-(2,3-dibenzoiloxipropilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXL)

Una suspensión de 2 g de D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXXXIX) en 40 ml de piridina se benzoiló con 20 ml de cloruro de benzoílo, mientras se mantenía la mezcla en baño de agua a temperatura ambiente. Se agitó mecánicamente durante 16 horas y la mezcla de reacción se volcó sobre 200 ml de agua - hielo. Al cabo de 2 horas, se extrajo 4 veces con 50 ml de cloroformo cada vez, se lavó el extracto clorofórmico con solución saturada de bicarbonato de sodio (tres veces con 50 ml cada vez) y luego con agua hasta neutralidad. La solución clorofórmica se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó a presión reducida. El jarabe obtenido mostraba por cromatografía en placa delgada (solvente 4), la presencia de 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII) de R_f 0,45, 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxialilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXLI), de R_f 0,75 y otros dos productos de R_f 0,57 y 0,62, respectivamente. Se sublimó a 70° y 0,1 torr., durante 9 horas. Por tratamiento del residuo con éter, precipitaron 0,12 g de producto oscuro de R_f 0 (solvente 3).

Los líquidos madres se evaporaron a presión reducida y se disolvieron por ebullición en benceno - ciclohexano 1:1. Por enfriamiento se separó un jarabe. El solvente se decantó y el jarabe se tomó con éter, con lo cual precipitaron 0,02 g del mismo producto oscuro anterior. El benceno - ciclohexano decantado se evaporó a presión reducida, y por agregado de éter cristalizaron

0,50 g (15%) de 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxialilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXLI), de R_f 0,75 (solvente 4). El éter filtrado se evaporó nuevamente, y por agregado de etanol cristalizaron 0,49 g (10%) de 3-benzoiloxi-5-(2,3-dibenzoiloxipropilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXL), de R_f 0,57 (solvente 4). Por recristalización de etanol y luego de benceno, se obtuvo CCXL puro, de p.f. 127-128°, $[\alpha]_D^{28} +19,3^\circ$ (c 0,7, cloroformo).

El espectro u.v. (fig. 27) presentó $\lambda_{\text{máx}}$ 227 (ϵ 39000) y 276 nm (ϵ 32000).

El espectro i.r. (fig. 28) presentaba bandas destacables a 1780 (C=O de 1,4-lactona- α,β no saturada), 1740 (C=O de benzoato enólico), 1710 (C=O de benzoato saturado) y 1650 cm^{-1} (C=C).

El espectro de r.m.n. (fig. 29) presentaba señales a δ 4,65-4,75 (2 señales separadas 5 Hz, 2, CH_2); 5,50 (d, 1, H-1 del propilideno, J 8 Hz); 6,20-6,60 (m, 1, H-2 del propilideno); 7,20-8,30 (m, 16, H-4 y protones aromáticos).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{O}_8$, C: 69,42; H: 4,14.

Encontrado, C: 69,48; H: 4,17.

Tratamiento de 2,3,5,6,7-penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXI) con cloruro de benzoílo y piridina

2,3,5,6,7-Penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXI) (100 mg) se suspendió en 1 ml de piridina y se agregó 1 ml de cloruro de benzoílo, mientras se mantenía la mezcla en baño de agua a temperatura ambiente. Luego de agitar mecánicamente

durante 16 horas, la mezcla se volcó sobre 50 ml de agua - hielo. Se extrajo con cloroformo (25 ml), el extracto clorofórmico se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. Por cromatografía en placa delgada (solvente 4) se observó, además de la mancha correspondiente al producto original, R_f 0,30, una mancha de R_f 0,45, coincidente con el de la 2,5,6,7-tetra-0-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII).

Acción de la piridina anhidra sobre la 2,3,5,6,7-penta-0-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXI)

2,3,5,6,7-Penta-0-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXI) (20 mg) se disolvió en 1 ml de piridina y la solución se calentó a 50° durante 4 horas. Por cromatografía en placa de sílicagel (solvente 4), se revelaron compuestos de R_f 0,45, 0,57 y 0,75 coincidentes respectivamente con los de 2,5,6,7-tetra-0-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII), 3-benzoiloxi-5-(2,3-dibenzoiloxipropilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXL), 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxialilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXLI) y un compuesto de R_f 0,62, que no ha sido identificado.

Ozonólisis de 2,5,6,7-tetra-0-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII)

2,5,6,7-Tetra-0-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII) (1,03 g) disuelta en 100 ml de acetato de eti-

lo, se ozonolizó durante 60 minutos en un baño de hielo seco - acetona. La solución se hidrogenó a presión atmosférica y 0° , en presencia de 100 mg de paladio - carbonato de calcio (10%) hasta que no se registró absorción de hidrógeno. Se filtró el catalizador y el solvente se evaporó a presión reducida. El jarabe obtenido se disolvió en cloroformo (200 ml) y se extrajo tres veces con 50 ml de agua cada vez. La capa acuosa dio positivo el ensayo para ácido oxálico (II), descrito en la parte general. La cromatografía en papel, usando solvente 12 durante 14 horas y revelando con reactivo d, mostró la presencia de dicho ácido por comparación con una muestra auténtica. Por agregado de cloruro de calcio a la capa acuosa, precipitó oxalato de calcio, cuyo espectro i.r. era idéntico al de una muestra auténtica ($\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ 1600 cm^{-1} , C=O de carboxilato).

Los extractos clorofórmicos se evaporaron a presión reducida. El jarabe obtenido cristalizó de acetona - agua 1:5. Se obtuvieron 0,31 g de producto que por cromatografía en placa delgada (solvente 2) mostró ser una mezcla. De los líquidos madres, cristalizaron 0,40 g más de producto, cuyo componente principal presentaba R_f 0,50 (solvente 2). Por recristalización de etanol dio p.f. $160-163^{\circ}$, $[\alpha]_D^{15} +50,0^{\circ}$ (c 0,4, cloroformo).

Esta sustancia daba positivo el ensayo de Fehling y su espectro i.r. (fig. 22) presentaba, entre otras, las siguientes bandas: 3300 (OH), 1720 (C=O de benzoato) y 1710 cm^{-1} (C=O de aldehído).

La sustancia era poco soluble en la mayoría de los solventes orgánicos, por lo cual su espectro de r.m.n. (fig. 23) se lle-

vó a cabo con una solución diluída (CDCl_3) y no se pudo detectar la señal correspondiente al protón aldehídico. El doblete a δ 5,45 podría atribuirse al H-1 de la forma hidratada del compuesto. A δ 7,20-8,30 aparecía el multiplete correspondiente a los 15 protones aromáticos.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_8$, C: 67,53; H: 4,77.

Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$, C: 65,00; H: 5,00.

Encontrado, C: 66,70; H: 4,72.

De acuerdo a estos datos, se trataría de una mezcla de la 3,4,5-tri-O-benzoil-aldehído-D-arabinosa (CCXLIII) y su hidrato, que se habría formado en la cristalización.

Este compuesto (20 mg) se suspendió en 1 ml de metanol y se agregó 1 ml de metóxido de sodio 0,2 N. Luego de 1 hora con agitación esporádica, se obtuvo solubilidad total del producto. La solución se agitó con resina Dowex 50 (H^+), hasta neutralidad. Se filtró la resina y se evaporó la solución a presión reducida. La cromatografía en papel utilizando solvente 11 durante 17 horas y solvente 9 durante 15 horas y revelando con reactivos a y c, mostró la presencia de arabinosa (CCXLIV), que se comparó con una muestra auténtica.

Hidrogenación catalítica de 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII) - Obtención de 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-gluco-heptono-1,4-lactona (CCXLV)

Una solución de 200 mg de 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII) en 70 ml de acetato de

etilo se hidrogenó en presencia de 100 mg de paladio - carbón (5%), a presión atmosférica y 0° (baño de agua - hielo). El curso de la reacción se siguió por cromatografía en placa de sílicagel (solvente 3), hasta la desaparición del producto de partida, de R_f 0,70. Se filtró el catalizador y la solución se evaporó a presión reducida. Por agregado de etanol, cristalizó 2,5,6,7-tetra-0-benzoil-3-desoxi-D-gluco-heptono-1,4-lactona (CCXLV) (196 mg, 97%), que recristalizada de benceno, dio p.f. 203-204°, $[\alpha]_D^{20} +14,0^\circ$ (c 0,9, cloroformo), R_f 0,44 (solvente 3).

El espectro i.r. (fig. 24) presentaba, entre otras, las siguientes bandas: 1790 (C=O de 1,4-lactona) y 1720 cm^{-1} (C=O de benzoato).

El espectro de r.m.n. (fig. 25) mostraba las siguientes señales: \int 1,95-3,25 (m, 2, H-3 y H-3'); 4,35-5,25 (m, 3, H-4, H-7, H-7'); 5,50-6,00 (m, 3, H-2, H-5, H-6); 7,20-8,30 (m, 20, protones aromáticos).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$, C: 69,08; H: 4,62.

Encontrado, C: 69,02; H: 4,71.

Obtención de 3-desoxi-D-glucoheptonamida (CCXLVI)

2,5,6,7-Tetra-0-benzoil-3-desoxi-D-glucoheptono-1,4-lactona (CCXLV) (0,48 g) se suspendió en 100 ml de amoníaco metanólico, agitando manualmente hasta disolución. La solución se dejó 24 horas a temperatura ambiente, y el solvente se evaporó a presión reducida. El jarabe obtenido cristalizó de etanol. Rendimiento: 0,150 g (90%), de p.f. 163-167°. Por recristalización de etanol -

metanol 1:1, se obtuvo 3-desoxi-D-glucoheptonamida (CCXLVI), de p.f. y p.f. mezcla 166-167°, $[\alpha]_D^{20} +34,5^\circ$ (c 0,7, agua); Sprinson y col. (177) dan p.f. 163-164°, $[\alpha]_D^{24} +20,2^\circ$ (c 2,01, agua).

El espectro i.r. (fig. 26) presentaba, entre otras, las siguientes bandas: 3200 (OH), 3100 (NH₂), 1630 y 1580 cm⁻¹ (amida), y era idéntico al espectro i.r. de una muestra preparada por Sprinson y col. (177).

ALCOHOLISIS DE DERIVADOS O-BENZOILADOS DE ALDONOLACTONASObtención de 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-galactonato de etilo (CCLXI)

A una mezcla de 5 ml de piridina anhidra y 5 ml de cloruro de benzóilo enfriada a 0°, se agregó lentamente y con agitación 1 g de D-galactono-1,4-lactona; se agitó mecánicamente durante 2 horas y se volcó sobre 100 ml de agua - hielo. El jarabe obtenido se lavó tres veces con agua helada por decantación, y se secó en un desecador a presión reducida. El producto se disolvió en 10 ml de etanol caliente, y después de 30 días la solución se evaporó a presión reducida. El jarabe obtenido se disolvió en 10 ml de cloroformo, se lavó tres veces con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml cada vez) y con agua hasta neutralidad, y se secó sobre sulfato de sodio. La solución clorofórmica se evaporó a presión reducida, y 0,79 g del jarabe obtenido se cromatografiaron en una columna de sílicagel (115 g) de 480 x 30 mm. Se recogieron manualmente fracciones de aproximadamente 30 ml. Se eluyó primero con benceno (1 litro) (fracciones 1-43) y luego con benceno - acetato de etilo 95:5 (3 litros) (fracciones 44-172). De las fracciones 53-55 se obtuvieron 0,19 g de tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (CCXXIX), como producto amorfo de R_f 0,79 (solvente 7).

Las fracciones 68 a 105 dieron 0,24 g de 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-galactonato de etilo (CCLXI), como producto amorfo, que purificado por disolución en etanol y precipitación con éter, dio $[\alpha]_D^{28} -72,6^\circ$ (c 0,8, cloroformo).

El espectro i.r. (fig. 36) mostraba, entre otras, las siguientes bandas: 3400 (OH), 1740 (C=O de éster alifático), y 1720 cm^{-1} (C=O de benzoato).

El espectro de r.m.n. (fig. 33) mostraba las siguientes señales: δ 1,10 (t, 3, CH_3 , J 7 Hz); 4,10 (c, 2, CH_2 de etoxicarbonylo, J 7 Hz); 4,32-4,82 (m, 3, H-4, H-6, H-6'); 5,45-6,10 (m, 3, H-2, H-3, H-5); 7,20-8,30 (m, 20 protones aromáticos).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{O}_{11}$, C: 67,50; H: 5,00.

Encontrado, C: 67,61; H: 5,22.

Obtención de 2,3,5,6,7-penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptanoato de metilo (CCXIII)

A una suspensión de 1 g de D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXXXIX) en 5 ml de piridina anhidra se agregaron lentamente 4,5 ml de cloruro de benzoilo, mientras se mantenía la mezcla en un baño de agua a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó mecánicamente durante 4 horas y se volcó sobre 100 ml de agua - hielo. El producto gomoso se lavó cuatro veces con agua helada por decantación, se secó en desecador y se disolvió en 200 ml de metanol a ebullición. Luego de unos días a temperatura ambiente, cristalizó el 2,3,5,6,7-penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptanoato de metilo (CCXIII) (0,86 g). De los alcoholes madres se obtuvieron en sucesivas partidas 0,93 g más. Rendimiento total: 1,79 g (50%). El éster se recrystalizó de metanol; p.f. 159-160°, $[\alpha]_D^{16} +18,8^\circ$ (c 1, cloroformo), R_f 0,26 (solvente 3).

El espectro i.r. (fig. 37) presentaba, entre otras, las si=

guientes bandas: 3400 (OH), 1740 (C=O de éster alifático) y 1720 cm^{-1} (C=O de benzoato).

El espectro de r.m.n. (fig. 34) presentaba las siguientes señales: δ 1,60 (s ancho, 1, OH); 3,60 (s, 3, OCH_3); 4,40-5,20 (m, 3, H-4, H-7, H-7'); 5,60-6,10 (m, 4, H-2, H-3, H-5, H-6); 7,10-8,20 (m, 25 protones aromáticos).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{36}\text{O}_{13}$, C: 67,89; H: 4,73.

Encontrado, C: 67,67; H: 4,76.

Obtención de 2,3,5,6,7-penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptanoato de etilo (CCLXII)

a) 2,3,5,6,7-Penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXI) (0,50 g) se disolvió por ebullición en 20 ml de ácido clorhídrico en etanol 0,001 N y se calentó a reflujo durante varias horas. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa delgada (solvente 3), observándose la atenuación de la mancha correspondiente al producto original (R_f 0,50) y el paulatino aumento de la que correspondía al éster etílico (R_f 0,26). Al cabo de 5 horas de calentamiento, se agregaron 10 ml de ácido clorhídrico etanólico 0,1N, continuándose el reflujo durante varias horas. Por enfriamiento cristalizó una mezcla (0,83 g) de la lactona (CCXI) y el éster etílico (CCLXII). Por sucesivas recristalizaciones de etanol, se obtuvieron 0,11 g (19%) de 2,3,5,6,7-penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptanoato de etilo (CCLXII), de p.f. 153-154° y $[\alpha]_D^{25} +19,8^\circ$ (c 0,7, cloroformo).

El espectro i.r. (fig. 38) presentaba, entre otras, bandas a 3400 (OH), 1740 (C=O de éster alifático) y 1720 cm^{-1} (C=O de benzoato).

El espectro de r.m.n. (fig. 35) presentaba las siguientes señales: δ 1,00 (t, 3, CH_3 , J 7 Hz); 4,08 (c, 2, OCH_2 , J 7 Hz); 4,42-5,12 (señal no resuelta, 3, H-4, H-7, H-7'); 5,62 (d, 1, H-2, J_{2,3} 6 Hz); 5,78-6,08 (m, 3, H-3, H-5, H-6); 7,05-8,10 (m, 25 protones aromáticos).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{38}\text{O}_{13}$, C: 68,22; H: 4,91.

Encontrado, C: 68,17; H: 4,95.

b) Los alcoholes madres de la obtención de penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (CCXI), anteriormente descrita (p. 184), se evaporaron a presión reducida; el residuo se disolvió en etanol absoluto (10 ml) a ebullición y se calentó a reflujo durante 3 horas. Por enfriamiento cristalizaron 26 mg de 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII) y luego 30 mg de 2,3,5,6,7-penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptanoato de etilo (CCLXII).

RESUMEN

El presente trabajo tuvo por objeto el estudio de la reacción de aldonamidas y aldonolactonas con cloruro de benzoílo y piridina. En él se presentan:

- 1) Una referencia a los estudios realizados sobre la inestabilidad hidrolítica de las aldonamidas.
- 2) Una revisión de las publicaciones sobre acetilación y benzoilación de aldonamidas y aldonolactonas con diversos agentes acilantes.
- 3) Un resumen de los estudios realizados hasta el presente sobre reacciones de eliminación- β en hidratos de carbono inducidas por la presencia de grupos activantes, en particular por los grupos carbonilo y carboxilato.
- 4) Una referencia a las publicaciones sobre la apertura del anillo lactónico de aldonolactonas por acción de alcoholes simples, con formación del éster aldónico correspondiente.
- 5) Una descripción detallada de las reacciones que se llevaron a cabo en este trabajo de investigación y discusión de los resultados obtenidos.

a) Benzoilación de aldonamidas

La reacción de aldonamidas con cloruro de benzoílo y piridina condujo a resultados anómalos, pues el producto principal no era la amida benzoilada sino el nitrilo y la 1,4-lactona benzoilados correspondientes. La reacción se aplicó a la D-gluconamida y a la D-glicero-D-gulo-heptonamida. Estos resultados indican que las aldonamidas reaccionarían en parte a través de un intermediario cíclico formado a partir de la forma imino de la amida (esquema 14). La obtención de benzamida confirma esta teoría. Por otra parte, la formación de los nitrilos benzoilados no se trataría de una simple deshidratación de la amida, sino de una reacción competitiva para dar el nitrilo o la amida secundaria, según el mecanismo postulado (esquema 13). Sólo en el caso de la D-gluconamida pudo aislarse con muy bajo rendimiento la amida secundaria, N-benzoil-penta-O-benzoil-D-gluconamida (CCIII), no descrita en la literatura.

En las primeras experiencias, la mezcla cruda de benzoilación se trataba con metanol o etanol, con lo cual cristalizaban al cabo de varios días los ésteres benzoilados con el hidroxilo en C-4 libre. Estos productos eran idénticos a los obtenidos por alcoholólisis de las 1,4-lactonas benzoiladas.

b) Benzoilación de aldonolactonas

Por tratamiento de aldonolactonas con un ligero exceso de cloruro de benzoílo y piridina durante dos o tres horas a temperatura ambiente se obtuvieron las aldono-1,4-lactonas benzoiladas.

Se sintetizaron así los benzoatos de la D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona, D-galactono y D-manono-1,4-lactonas, estos dos últimos no descriptos en la literatura.

El tratamiento de la mezcla cruda de benzoilación de las aldonolactonas con metanol o etanol dio lugar a la formación de los correspondientes ésteres parcialmente benzoilados. Así se obtuvieron el 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-galactonato de etilo (CCLXI) y los 2,3,5,6,7-penta-O-benzoil-D-glicero-D-gulo-heptanoato de metilo (CCXIII) y etilo (CCLXII), no descriptos en la literatura. Estos compuestos se formarían por transesterificación con apertura del anillo lactónico (esquema 20). Estos derivados con un hidroxilo libre en C-4 pueden ser intermediarios útiles para la preparación de azúcares con un sustituyente particular en dicho carbono.

Cuando la benzoilación de las lactonas se llevó a cabo con exceso de reactivos durante un tiempo más prolongado (16 horas), se obtenían productos no saturados formados por eliminación- β catalizada por la piridina. La D-galactono-, D-manono- y D-glucono-1,4-lactonas dieron el mismo producto a través de dos eliminaciones- β sucesivas. La estructura de este producto no descripto en la literatura se determinó por ozonólisis e hidrogenación catalítica como 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxietilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXXX). Por hidrogenación se obtuvo la 2,6-di-O-benzoil-3,5-didesoxi-aldohexono-1,4-lactona (CCXXXVI), que por amonólisis dio la 3,5-didesoxi-aldohexonamida (CCXXXVII). Las 3,5-didesoxi-hexosas o hexonolactonas no han sido descriptas en la literatura hasta el

presente. La hidrogenación parcial de la furanona CCXXX dio la 2,6-di-O-benzoil-3,5-didesoxi-D,L-glicero-hex-2-enono-1,4-lactona (CCXXXVIII), no descripta en la literatura.

La misma reacción aplicada a la D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona permitió obtener los tres productos no saturados posibles, formados por eliminaciones- β sucesivas, 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactona (CCXII), 3-benzoiloxi-5-(2,3-dibenzoiloxipropilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXL) y 3-benzoiloxi-5-(2-benzoiloxialilidén)-(5H)-furan-2-ona (CCXLI) respectivamente, compuestos no descriptos en la literatura. La hidrogenación de la enonolactona CCXII fue estereoespecífica, obteniéndose 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-gluco-heptono-1,4-lactona (CCXLV), no descripta en la literatura. Se caracterizó pues por amonólisis se obtuvo 3-desoxi-D-glucoheptonamida (CCXLVI), cuyo espectro i.r. era idéntico al de la sustancia preparada por Sprinson y col. (177) por una síntesis de Killiani a partir de 2-desoxi-D-arabino-hexosa.

La asignación de las bandas a los distintos carbonilos de las lactonas no saturadas descriptas se hizo en base a un estudio comparativo de los espectros infrarrojos de las mismas.

Dada su falta de estereoselectividad, comprobada para las aldohexonolactonas, las reacciones de eliminación- β que conducen a la obtención de las lactonas no saturadas se producirían por un mecanismo E_{1cB} .

Los benzoatos de las desoxilactonas obtenidos por reducción catalítica de los derivados no saturados pueden ser intermediarios útiles para la obtención de desoxiazúcares por el método descripto

recientemente por Kohn, Samaritano y Lerner (31), (32), (33), para la reducción de aldonolactonas benzoiladas a los azúcares correspondientes.

Rudolph Kohn

Luigi Samaritano

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- B. Matsuhiro, Tesis Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (1963).
- 2.- M.L. Wolfrom, R.B. Bennett y J.D. Crum, J. Am. Chem. Soc., 80, 944 (1958).
- 3.- J.C. Irvine, R.F. Thomson y C.S. Garrett, J. Chem. Soc., 103, 238 (1913).
- 4.- R.A. Weerman, Rec. Trav. Chim., 37, 16 (1918).
- 5.- C.S. Hudson y S. Komatsu, J. Am. Chem. Soc., 41, 1141 (1919).
- 6.- C.S. Hudson, J. Am. Chem. Soc., 40, 813 (1918).
- 7.- J. Mikšić, Chem. Abstr., 23, 2942 1 (1929).
- 8.- A.G. Renfrew y L.H. Cretcher, J. Am. Chem. Soc., 54, 4402 (1932).
- 9.- M.L. Wolfrom y H.B. Wood, J. Am. Chem. Soc., 73, 730 (1951).
- 10.- M.L. Wolfrom y R.B. Bennett, J. Org. Chem., 30, 458 (1965).
- 11.- G. Zemplén y D. Kiss, Ber., 60, 165 (1927).
- 12.- V.C. Jelinek y F.W. Upson, J. Am. Chem. Soc., 60, 355 (1938).
- 13.- G.B. Robbins y F.W. Upson, J. Am. Chem. Soc., 60, 1788 (1938).
- 14.- G.B. Robbins y F.W. Upson, J. Am. Chem. Soc., 62, 1074 (1940).
- 15.- V. Deulofeu y E. Restelli de Labriola, J. Am. Chem. Soc., 61, 1110 (1939).
- 16.- M.L. Wolfrom, J.M. Berkebile y A. Thompson, J. Am. Chem. Soc., 71, 2360 (1949).

- 17.- V. Deulofeu y J.O. Deferrari, *J. Org. Chem.*, 17, 1097 (1952).
- 18.- J.O. Deferrari y V. Deulofeu, *J. Org. Chem.*, 22, 802 (1957).
- 19.- D.L Mac Donald, J.D. Crum y R. Barker, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 3379 (1958).
- 20.- W.W. Lake y J.W.E. Glattfeld, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 1091 (1944).
- 21.- C. Paal y F. Hörnstein, *Ber.*, 39, 1361, 2823 (1906).
- 22.- C. Paal y E. Weidenkaff, *Ber.*, 39, 2827 (1906).
- 23.- J.U. Nef, *Ann.*, 357, 250 (1907).
- 24.- C. Paal y M. Kinscher, *Ber.*, 44, 3548 (1911).
- 25.- L.J. Simon y V. Hasenfratz, *Compt. Rend.*, 179, 1165 (1924).
- 26.- W.J. Humplett, *Carbohyd. Res.*, 4, 157 (1967).
- 27.- V. Hasenfratz, *Compt. Rend.*, 184, 210 (1927).
- 28.- V. Hasenfratz, *Compt. Rend.*, 196, 350 (1933).
- 29.- F.W. Upson y Q.R. Bartz, *J. Am. Chem. Soc.*, 53, 4226 (1931).
- 30.- F.W. Upson, J.M. Brackenbury y C. Linn, *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 2549 (1936).
- 31.- P. Kohn, R.H. Samaritano y L.M. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1457 (1964).
- 32.- P. Kohn, R.H. Samaritano y L.M. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5475 (1965).
- 33.- P. Kohn, R.H. Samaritano y L.M. Lerner, *J. Org. Chem.*, 31, 1503 (1966).
- 34.- H. Kuzuhara y H.G. Fletcher, *J. Org. Chem.*, 32, 253 (1967).
- 35.- R.M. de Lederkremer, A. Fernández Cirelli y J.O. Deferrari, *Carbohyd. Res.*, 13, 9 (1970).

- 36.- R.L.Rowland, U.S. patent 2.766.147 (1956); Chem. Abstr. 51, 3942c (1957).
- 37.- E.E. Blaise y M. Maire, Ann. Chim. Phys., 15, 556 (1908).
- 38.- H.S. Isbell, J. Res. Nat. Bur. Stand., 32, 45 (1944).
- 39.- C.R. Hauser, J. Am. Chem. Soc., 62, 933 (1940).
- 40.- G. Machell y G.N. Richards, J. Chem. Soc., 1924, 1938 (1960).
- 41.- J. Kenner y G.N. Richards, J. Chem. Soc., 2921 (1956).
- 42.- E.F.L.J. Anet, Austral. J. Chem., 16, 270 (1963).
- 43.- E.F.L.J. Anet, Chem. Ind. (London), 1035 (1963).
- 44.- E.F.L.J. Anet, Adv. Carbohyd. Chem., 19, 181 (1964).
- 45.- E.F.L.J. Anet, Carbohyd. Res., 3, 251 (1966).
- 46.- E.F.L.J. Anet, Carbohyd. Res., 7, 453 (1968).
- 47.- E.F.L.J. Anet, Carbohyd. Res., 8, 164 (1968).
- 48.- A. Klemer, H. Lukowski y F. Zerhusen, Chem. Ber., 96, 1515 (1963).
- 49.- K. Maurer, Ber., 63, 25 (1930).
- 50.- K. Maurer y A. Müller, Ber., 63, 2069 (1930).
- 51.- K. Maurer y W. Petsch, Ber., 66, 995 (1933).
- 52.- G.J.F. Chittenden, Carbohyd. Res., 11, 424 (1969).
- 53.- H.S. Isbell, Ann. Rev. Biochem., 12, 205 (1943).
- 54.- W. Meyer zu Reckendorf, Chem. Ber., 101, 3652 (1968).
- 55.- T.D. Inch y P. Rich, Carbohyd. Res., 6, 244 (1968).
- 56.- D.M. Brown y G.H. Jones, J. Chem. Soc. (C), 249 (1967).
- 57.- F.P. Johnson y N.V. Riggs, Tetr. Lett., 1023 (1963).
- 58.- P.J. Beynon, P.M. Collins, P.T. Doganges y W.G. Overend, J. Chem. Soc. (C), 1131 (1966).
- 59.- P.M. Collins, Carbohyd. Res., 11, 125 (1969).

- 60.- A.J. Fatiadi, Chem. Comm., 441 (1967).
- 61.- G.M. Cree, D.M. Mackie y A.S. Perlin, Can. J. Chem., 47, 511 (1969).
- 62.- A.S. Perlin, D.M. Mackie y C.P. Dietrich, Carbohydr. Res., 18, 185 (1971).
- 63.- D.M. Mackie y A.S. Perlin, Carbohydr. Res., 24, 67 (1972).
- 64.- F.W. Lichtenthaler y P. Heidel, Angew. Chem., 81, 998 (1969); Angew. Chem. Intern. Ed., 8, 978 (1969).
- 65.- H. Shibata, I. Takeshita, N. Kurihara y M. Nakajima, Agric. Biol. Chem. (Tokyo), 32, 1006 (1968).
- 66.- K.E. Pfitzner y J.G. Moffatt, J. Am. Chem. Soc., 85, 3027 (1963); J. Am. Chem. Soc., 87, 5661 (1965).
- 67.- G.H. Jones y J.G. Moffatt, Chem. Abstr., 72, 3727 (1970).
- 68.- W.N. Haworth y C.W. Long, J. Chem. Soc., 345 (1929).
- 69.- W.N. Haworth, E.L. Hirst y J.K.N. Jones, J. Chem. Soc., 710 (1938).
- 70.- O.T. Schmidt, H. Zeiser y H. Dippold, Ber., 70, 2402 (1937).
- 71.- O.T. Schmidt y P. Günthert, Ber., 71, 493 (1938).
- 72.- F. Smith, J. Chem. Soc., 510 (1944).
- 73.- F. Smith, Adv. Carbohydr. Chem., 2, 101 (1946).
- 74.- J. Pryde y R.T. Williams, Biochem. J., 27, 1205 (1933).
- 75.- F. Smith, J. Chem. Soc., 584 (1944).
- 76.- L.N. Owen, S. Peat y W.J.G. Jones, J. Chem. Soc., 339 (1941).
- 77.- O.T. Schmidt y H. Kraft, Ber., 74, 33 (1941).
- 78.- W.N. Haworth, D. Heslop, E. Salt y F. Smith, J. Chem. Soc., 217 (1944).

- 79.- D. Heslop y F. Smith, J. Chem. Soc., 577 (1944); J. Chem. Soc., 637 (1944).
- 80.- R.P. Linstead, L.N. Owen, R.F. Webb, J. Chem. Soc., 1225 (1953).
- 81.- J.W.W. Morgan y M.L. Wolfrom, J. Am. Chem. Soc., 78, 1897 (1956).
- 82.- I. Dijong y U. Wittkötter, Tetr. Lett., 3793 (1969).
- 83.- P.F. Wiley y O. Weaver, J. Am. Chem. Soc., 77, 3422 (1955).
- 84.- A.K. Ganguly, O.Z. Sarre, H. Reimann, J. Am. Chem. Soc., 90, 7129 (1968).
- 85.- A.K. Ganguly y O.Z. Sarre, Chem. Comm., 19, 1149 (1969).
- 86.- N. Pravdić y H.G. Fletcher Jr., Carbohyd. Res., 12, 471 (1970).
- 87.- N. Pravdić y H.G. Fletcher Jr., Carbohyd. Res., 19, 339 (1971).
- 88.- N. Pravdić y H.G. Fletcher Jr., Carbohyd. Res., 19, 353 (1971).
- 89.- P. Albersheim, Biochem. Biophys. Res. Comm., 1, 253 (1959).
- 90.- B. Vollmert, Makromol. Chem., 5, 110 (1950).
- 91.- R.L. Whistler y J.N. BeMiller, Adv. Carbohyd. Chem., 13, 289 (1958).
- 92.- H. Neukom y H. Deuel, Chem. Ind., 683 (1958).
- 93.- P. Albersheim, H. Neukom y H. Deuel, Arch. Biochem. Biophys., 90, 46 (1960).
- 94.- A. Hang, B. Larsen y O. Smidsröd, Acta Chem. Scand., 17, 1466 (1963).

- 95.- C.W. Mc Cleary, D.A. Rees, J.W.B. Samuel, I.W. Steele, Carbohyd. Res., 5, 492 (1967).
- 96.- A. Linker y K. Meyer, Nature, 174, 1192 (1954).
- 97.- J. Ludowieg, B. Vermesland y A. Dorfman, J. Biol. Chem., 236, 333 (1961).
- 98.- S. Suzuki, J. Biol. Chem., 235, 3580 (1960).
- 99.- A. Linker, K. Meyer y P. Hoffman, J. Biol. Chem, 219, 13 (1956).
- 100.- A. Linker, K. Meyer y P. Hoffman, Biochem. Biophys. Acta, 25, 658 (1957).
- 101.- A. Linker, P. Hoffman, K. Meyer, P. Sampson y E.D. Korn, J. Biol. Chem., 235, 3061 (1960).
- 102.- S.A. Barker, J.F. Kennedy y P.J. Somers, Carbohyd. Res., 8, 482 (1968).
- 103.- P. Albersheim, H. Neukom y H. Deuel, Helv. Chim. Acta, 43, 1422 (1960).
- 104.- I. Tsujino y T. Saito, Agric. Biol. Chem. (Japan), 26, 115, (1962).
- 105.- I. Tsujino y T. Saito, Nature, 192, 970 (1961).
- 106.- J. Preiss y G. Ashwell, Fed. Proc., 20, 86-D (1961).
- 107.- J. Preiss y G. Ashwell, J. Biol. Chem., 237, 309 (1962).
- 108.- P. Heim y H. Neukom, Helv. Chim. Acta, 45, 1735 (1962).
- 109.- P. Heim y H. Neukom, Helv. Chim. Acta, 45, 1737 (1962).
- 110.- H.W.H. Schmidt y H. Neukom, Carbohyd. Res. 10, 361 (1969).
- 111.- H.W.H. Schmidt y H. Neukom, Tetr. Lett., 2011 (1969).
- 112.- J. Kiss, Carbohyd. Res., 10, 328 (1969).

- 113.- J. Kiss, *Tetr. Lett.*, 1983 (1970).
- 114.- J. Kiss y F. Burkhardt, *Helv. Chim. Acta*, 53, 1000 (1970).
- 115.- J.N. BeMiller y G.V. Kumari, *Carbohydr. Res.*, 25, 419 (1972).
- 116.- G.O. Aspinall y P.E. Barron, *Can. J. Chem.*, 50, 2203 (1972).
- 117.- J. Kiss y K. Noack, *Carbohydr. Res.*, 16, 245 (1971).
- 118.- J. Žemlička, R. Gasser, J.P. Horwitz, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 4744 (1970).
- 119.- H. Kuzuhara y H.G. Fletcher Jr., *J. Org. Chem.*, 33, 1816 (1968).
- 120.- W. Meyer zu Reckendorf, *Chem. Ber.*, 101, 3802 (1968).
- 121.- R. Kuhn, D. Weiser y H. Fischer, *Ann.*, 628, 207 (1959).
- 122.- G.B. Paerels, *Rec. Trav. Chim.*, 80, 985 (1961).
- 123.- G.B. Paerels y H.W. Geluk, *Nature*, 197, 379 (1963).
- 124.- M. Adlersberg y D.B. Sprinson, *Biochem.*, 3, 1855 (1964).
- 125.- M. Bergmann, L. Zervas y E. Silberkweit, *Ber.*, 64, 2428 (1931).
- 126.- D. Horton y J.K. Thomson, *Abstr. Am. Chem. Soc.; Div. of Carbohydr. Chem.*, 157th., A.C.S. Nat. Meeting, April (1969).
- 127.- M. Bergmann, L. Zervas y E. Silberkweit, *Ber.*, 64, 2436 (1931).
- 128.- H. Kuzuhara y S. Emoto, *Agric. Biol. Chem. (Tokyo)*, 26, 334, (1962).
- 129.- A. Ya. Khorlin y I. M. Privalova, *Chem. of Nat. Comp.*, Vol. 3, № 3, 159 (1967).
- 130.- K. Isono, K. Isahi y S. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 7490 (1969).
- 131.- K.H. Böddener y B. Tollens, *Ber.*, 43, 1645 (1910).

- 132.- V.M. Berezovskii y V.A. Kurdyukova, Chem. Abstr., 45, 8454 (1951).
- 133.- J. Dubourg y P. Naffa, Bull. Soc. Chim. France, 1353 (1959).
- 134.- J. U. Nef y O. Hedenburg, Ann., 403, 306 (1914).
- 135.- O. Hedenburg, J. Am. Chem. Soc., 37, 345 (1915).
- 136.- R. Weidenhagen, Chem. Abstr., 30, 3411 (1936).
- 137.- H.S. Isbell, U.S. patent 2,380,444 (1945); Chem. Abstr. 40, 90 (1946).
- 138.- R. Barker y F. Wold, J. Org. Chem., 28, 1847 (1963).
- 139.- A.M. Dempsey y L. Hough, Carbohyd. Res. 16, 449 (1971).
- 140.- K. Onodera, S. Hirano, N. Kashimura, J. Am. Chem. Soc., 87, 4651 (1965).
- 141.- J.O. Deferrari y B. Matsuhira, An. Asoc. Quím. Arg., 55, 187 (1967).
- 142.- J.O. Deferrari, R.M. de Lederkremer, B. Matsuhira y M.I. Litter, Carbohyd. Res., 14, 103 (1970).
- 143.- E. Restelli de Labriola y V. Deulofeu, J. Org. Chem., 12, 726 (1947).
- 144.- M.A. Ondetti y E.F. Recondo, An. Asoc. Quím. Arg., 46, 210 (1958).
- 145.- J.O. Deferrari y B. Matsuhira, J. Org. Chem., 31, 905 (1966).
- 146.- M.I. Litter y R.M. de Lederkremer, Carbohyd. Res., 26, 431 (1973).
- 147.- A. Pinner, Ber., 25, 1434 (1892).
- 148.- A.W. Titherley, J. Chem. Soc., 79, 411 (1901).
- 149.- A.W. Titherley, J. Chem. Soc., 85, 1673, 1684 (1904).
- 150.- P. Freundler, Compt. Rend., 136, 1553; 137, 712 (1903).

- 151.- A.W. Titherley y T.H. Holden, J. Chem. Soc., 101, 1871 (1912).
- 152.- Q. Thompson, J. Am. Chem. Soc., 73, 5841 (1951).
- 153.- D. Davidson y H. Skovronek, J. Am. Chem. Soc., 80, 376 (1958).
- 154.- R.E. Richards y H.W. Thompson, J. Chem. Soc., 1248 (1947).
- 155.- C.A. Grob y B. Fischer, Helv. Chim. Acta, 38, 1794 (1955).
- 156.- L. Pauling, "The Nature of the Chemical Bond", Cornell Univ. Press, Ithaca, New York, N.Y., 1939, p. 193.
- 157.- A.W. Cobb y J.H. Walton, J. Phys. Chem., 41, 351 (1937).
- 158.- D. Davidson y M. Karten, J. Am. Chem. Soc., 78, 1066 (1956).
- 159.- W. Eschweiler, Chem. Centr., 11, 527 (1898).
- 160.- A.W. Titherley y D.L. Hicks, J. Chem. Soc., 1207 (1905).
- 161.- A. Hantzsch, Ber., 64, 661 (1931).
- 162.- R.H. Hartigan y J.B. Cloke, J. Am. Chem. Soc., 67, 709 (1945).
- 163.- J.B. Cloke, E.C. Knowles y R.J. Anderson, J. Am. Chem. Soc., 58, 2547 (1936).
- 164.- J.B. Cloke y F.A. Keniston, J. Am. Chem. Soc., 60, 129 (1938).
- 165.- R. Roger y D.G. Neilson, Chem. Rev., 61, 179 (1961).
- 166.- H.C. Brown, J.H. Brewster y H. Shechter, J. Am. Chem. Soc., 76, 467 (1954).
- 167.- R.M. de Lederkremer y M.I. Litter, Carbohyd. Res., 20, 442, (1971).
- 168.- F.A. Bovey, "N.M.R. Spectroscopy", Academic Press, New York, N.Y., 1969, p. 245.
- 169.- U.E. Matler, C. Pascual, E. Pretsch, A. Pross, W. Simon y S. Sternhell, Tetr. 25, 2023 (1969).
- 170.- A.I. Scott, "Interpretation of the U.V. spectra of natural products", The Macmillan Co., New York, N.Y., 1964, p. 237.

- 171.- F. Feigl, "Spot tests in organic analysis", Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1960, p. 384.
- 172.- E. Eegriwe, Z. Anal. Chem., 100, 34 (1935).
- 173.- A.I Scott, "Interpretation of the U.V. spectra of natural products", The Macmillan Co., New York, N.Y., 1964, p. 236.
- 174.- H. Adkins y Q.E. Thompson, J. Am. Chem. Soc., 71, 2242 (1949).
- 175.- P. Brigl, H. Mühlischlegel y R. Schinle, Ber., 64, 2921 (1931).
- 176.- D. Horton y J.D. Wander, Carbohyd. Res., 16, 477 (1971).
- 177.- D.B. Sprinson, J. Rothschild y M. Sprecher, J. Biol. Chem., 238, 3170 (1963).
- 178.- I.L. Doerr y R.E. Willette, Tetr. Lett, 667 (1970).
- 179.- E.J. Hartwell, R.E. Richards y H.W. Thompson, J. Chem. Soc., 1436 (1948).
- 180.- J. Hine, "Physical Organic Chemistry", Mc Graw Hill Book Co., Tokyo, 1962, cap. 8, p. 186.
- 181.- J. Hine, R. Wiesboeck y O.B. Ramsay, J. Am. Chem. Soc., 83, 1222 (1961).
- 182.- J.F. Bunnett, Angew. Chem. Int. Ed., 1, 225 (1962).
- 183.- E.S. Gould, "Mecanismos y estructuras en química orgánica", Ed. Kapelus, Bs. As., 1967, Cap. 12, p. 521.
- 184.- J. Weinstock, R.G. Pearson y F.G. Bordwell, J. Am. Chem. Soc., 78, 3468, 3473 (1956).
- 185.- B. Liberek, Tetr. Lett., 925 (1963).
- 186.- W. Pigman, D. Horton, "The Carbohydrates", 2nd. Ed., Ac. Press, New York, London, 1972, p. 178.
- 187.- M. Stacey y L.M. Turton, J. Chem. Soc., 661 (1946).

- 188.- J.A. Elvidge, R.P. Linstead, B.A. Orkin, P. Sims y H. Baer, D.B. Pattison (en parte), J. Chem. Soc., 2228 (1950).
- 189.- W.E. Trevelyan, D.P. Procter y J.S. Harrison, Nature, 166, ~~444~~ (1950).
- 190.- C.M. Wilson, Anal. Chem., 31, 1199 (1959).
- 191.- G.C. Schmidt, C. Fischer y J.M. Mc Owen, J. Pharm. Sci., 52, 468 (1963).
- 192.- M. Abdel-Akher y F. Smith, J. Am. Chem. Soc., 73, 5859 (1951).
- 193.- C.S. Hudson y H.S. Isbell, J. Am. Chem. Soc., 51, 2226 (1929).
- 194.- W.L. Nelson y L.H. Cretcher, J. Am. Chem. Soc., 52, 404, (1930).
- 195.- S.A. Barker, E.J. Bourne, R.M. Pinkard y D.H. Whiffen, Chem. Ind. 658 (1958).
- 196.- M.L. Wolfrom y R.M. de Lederkremer, Carbohydr. Res., 2, 426, (1966).
- 197.- P. Fleury y J. Lange, J. Pharm. Chim., 17, 107, 196 (1933).

INDICE

Capítulo I

Inestabilidad hidrolítica de las aldonamidas..... 1

Capítulo II

Acilación de aldonamidas..... 9

Capítulo III

Acilación de aldonolactonas..... 14

Capítulo IV

Eliminaciones beta en hidratos de carbono
inducidas por la presencia de un grupo activante..... 20

Capítulo V

Reacción de aldonolactonas y sus derivados
con alcoholes..... 69

Capítulo VI

Descripción y discusión de los resultados obtenidos..... 76
 Benzoilación de aldonamidas..... 77
 Benzoilación de aldonolactonas..... 95
 Discusión de los espectros infrarrojo y ultravioleta
 de las lactonas benzoiladas.....130

Mecanismo de las eliminaciones beta.....	135
Reacción de O-benzoil-aldonolactonas con alcoholes...	143

Capítulo VII

Parte experimental.....	153
Consideraciones generales.....	154
Benzoilación de aldonamidas.....	160
Benzoilación de aldonolactonas.....	169
Alcohólisis de derivados-O-benzoilados de aldonolactonas.....	194
Resumen.....	198
Referencias bibliográficas.....	203