

Tesis de Posgrado

Amonólisis de la 1,2,3,4,6-Penta-O-Benzoil-alfa-D-glucopiranososa con una mezcla de cloroformo-dioxano-amoníaco

Salinas, Amelia Esther

1983

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:

Salinas, Amelia Esther. (1983). Amonólisis de la 1,2,3,4,6-Penta-O-Benzoil-alfa-D-glucopiranososa con una mezcla de cloroformo-dioxano-amoníaco. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1808_Salinas.pdf

Cita tipo Chicago:

Salinas, Amelia Esther. "Amonólisis de la 1,2,3,4,6-Penta-O-Benzoil-alfa-D-glucopiranososa con una mezcla de cloroformo-dioxano-amoníaco". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1983.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1808_Salinas.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

ANÁLISIS DE LA 1,2,3,4,6-PENTA-O-
BENZOIL- α -D-GLUCOPIRANOSA CON UNA
MEZCLA DE CLOROFORMO-DIOXANO-AMONÍACO

AMELIA ESTHER SALINAS

Tesis presentada para optar al título de

DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

- 1983 -

1808
Ej. 2

A la memoria de mi tía, Manuelita Etchegaray,
por mostrarme el camino.

A mi madre, por su abnegación.

A la memoria de mi padre.

A mi esposo, por su ayuda invalorable.

A mis hijas, por su cariño.

Agradezco al Dr. Jorge F. Sproviero, quien me propuso el tema de Tesis y me guió durante mis primeros años de trabajo experimental, brindándome sus enseñanzas y su constante dedicación. Además quiero expresar mi reconocimiento por el empeño y el entusiasmo con que me ayudó a concretar la presentación de esta tesis.

Agradezco al Dr. Venancio Deulofeu por el interés y la dedicación con que siguió el desarrollo de este trabajo y por su valiosa ayuda que posibilitó la finalización de la parte experimental de la tesis.

Agradezco a la Dra. Norma Sbarbati de Nudelman por su guía, su apoyo y su amplia colaboración en la elaboración de la nueva propuesta mecanística para la reacción de Wohl.

Agradezco también:

Al Dr. E. G. Gros por su guía en los primeros análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear protónica, que permitieron aclarar las estructuras de varios productos obtenidos, y por facilitarme varios gramos de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-benzoil(carbonilo ^{14}C)- α -D-glucopiranosa, y muestras de 6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol, 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosa, 1-O-acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosa y 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranosa.

Al Dr. C. Pedersen (Departamento de Química Orgánica, Universidad Técnica de Dinamarca, Lyngby, Dinamarca) por una muestra de 2,4,6-tri-O-benzoil-3-O-metil- α -D-glucopiranosa.

Al Dr. P. Kováč (Instituto de Química, Academia Eslovena de Ciencias, Bratislava, Checoslovaquia) por una muestra de metil 2-O-metil- α -D-glucopiranosido.

A UMYMFOR (CONICET-FCEN) y a su personal por los espectros de resonancia magnética nuclear protónica, espectros de masas y microanálisis realizados durante el transcurso de este trabajo.

Al Dr. P. Baker (Centro de Investigación de Productos Naturales, Departamento de Bioquímica, Universidad Federal de Río de Janeiro, Brasil) por las experiencias de desacoplamiento de spin efectuadas en su equipo XL-100.

Al Dr. G. Burton por su asistencia en las medidas de radioactividad.

Al Dr. A. Lezerovich por una lectura crítica de la parte experimental de la tesis.

Al personal de Biblioteca y Publicaciones por la colaboración prestada.

A mis compañeros de laboratorio por el apoyo constante.

A los profesores y demás miembros del Departamento de Química Orgánica por su permanente cordialidad.

INDICE GENERAL

	Pág.
<u>INTRODUCCION</u> .	1
 <u>CAPITULO I</u> LA ACCION DEL AMONIACO EN SOLVENTES PROTICOS SOBRE MONOSACARIDOS Y DISACARIDOS PER-O-ACILADOS . .	2
 <u>CAPITULO II</u> LA ACCION DEL AMONIACO LIQUIDO SOBRE MONOSACA- RIDOS, DISACARIDOS Y SUS DERIVADOS O-ACILADOS . . .	6
 <u>CAPITULO III</u> : DESCRIPCION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.	11
DERIVADOS DE 1,1-BIS(BENZAMIDO)-1-DESOXI-D-GLUCITOL . . .	13
6-O-Benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-3) .	. . 13
DERIVADOS DE N-BENZOIL-D-GLUCOFURANOSILAMINA .	. . 20
N-Benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10) .	. . 26
N-Benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11)	. 27
N-Benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12).	. 28
N-Benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13).	. 29
Espectros I.R. de N-benzoil- α -D-glucofuranosila- minas y sus derivados .	. 29
N-Benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-16) .	. . 34
Aplicación de las Reglas de Isorrotación de Hudson al par anomérico de N-benzoil-D-glucofuranosilami- nas .	. 35
N-Benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosila- mina (III-17) . .	. 41
DERIVADOS DE D-GLUCOPIRANOSA . .	. 43
2,6-Di-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-27).	. 46
2,4,6-Tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-28)	. 46
3,4,6-Tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-29)	. 50

	Pág.
2,3,4,6-Tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-30).	53
DERIVADOS DE ACIDO BENZOICO.	54
<u>CAPITULO IV</u> : APLICACION DE LA ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR PROTONICA AL ANALISIS ESTRUCTURAL Y CONFOR- MACIONAL DE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS.	57
DERIVADOS DE 1,1-BIS(BENZAMIDO)-1-DESOXI-D-GLUCITOL. . .	57
Espectros de R.M.N.- ¹ H de 1,1 - bis(benzamido)-1-desoxi- D-glucitol (III-4) y 6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1- desoxi-D-glucitol (III-3)	57
Espectros de R.M.N.- ¹ H de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-1,1- bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-6) y 2,3,4,5- tetra-O-acetil-6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi- D-glucitol (III-5).	59
Análisis conformacional de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi- D-glucitol y sus derivados.	63
DERIVADOS DE N-BENZOIL-D-GLUCOFURANOSILAMINA . .	70
Espectros de R.M.N.- ¹ H de N-benzoil- α -D-glucofuranosi- lamina (III-10), N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosi- lamina (III-11), N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glu- cofuranosilamina (III-12), N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13), N-benzoil- β -D-glu- cofuranosilamina (III-16) y N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-17)	70
Espectros de R.M.N.- ¹ H de N-benzoil-2,3,5,6-tetra-O- acetil- α -D-glucofuranosilamina (III-18), N-benzoil- 2,3,5-tri-O-acetil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosila- mina (III-19), N-benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-ben- zoil- α -D-glucofuranosilamina (III-20), N-benzoil-2,3- di-O-acetil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-21) y N-benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-22) .	78

	Pág.
Determinación de las posiciones de los grupos benzoi- loxi.	88
Asignación de las configuraciones anoméricas. . .	92
Análisis conformacional de N-benzoil-D-glucofuranosila- mina y sus derivados. .	95
- Ecuación de Karplus empleada.	97
- Conformación del anillo furanósico.	99
- Conformación del fragmento C-4—C-5—C-6 .	112
- Conformación del fragmento C-1-NHBz	117
DERIVADOS DE D-GLUCOPIRANOSA . . .	118
Espectros de R.M.N.- ¹ H de 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopira- nosa (III-27), 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-28), 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-29) 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-30), 2,4,6- tri-O-benzoil-3-O-metil- α -D-glucopiranosa (III-37) y metil 3,4,6-tri-O-benzoil-2-O-metil- α -D-glucopiranósido (III-43).	118
Espectros de R.M.N.- ¹ H de 1,3,4-tri-O-acetil-2,6-di-O- benzoil- α -D-glucopiranosa (III-31), 1,3,4-tri-O-acetil- 2,6-di-O-benzoil- β -D-glucopiranosa (III-35), 1,3-di-O- acetil-2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-32), 1,2-di-O-acetil-3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-33), 1-O-acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-gluco- piranosa (III-34) y 1-O-acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glucopiranosa (III-36)	127
Confirmación de las posiciones de los grupos benzoi- loxi.	134
Asignación de las configuraciones anoméricas.	135
Conformaciones.	141
<u>CAPITULO V</u> : ANTECEDENTES MECANISTICOS DE LA REACCION DE WOHL	143
Las primeras interpretaciones de la reacción.	143
La propuesta de Isbell y Frush.	144
- La intramolecularidad de la reacción.	148
- La N-acil-carbinolamina como intermediario en la formación de 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles	149
- La mayor velocidad de amonólisis del grupo aciloxi unido al C-1 en las aldosas per-O-aciladas.	150

	Pág.
Las sugerencias mecanísticas posteriores a la propuesta de Isbell y Frush 151
<u>CAPITULO VI</u> : ANALISIS DE LOS MECANISMOS DE LAS REACCIONES INDIVIDUALES QUE CONTRIBUYEN A LA FORMACION DE LOS PRODUCTOS DE LA REACCION DE WOHL. 156
El mecanismo de amonólisis de los grupos aciloxi .	. 156
La ionización del hidroxilo hemiacetálico. . .	. 163
Los mecanismos clásicos de apertura del ciclo hemiacetálico.	165
El ataque nucleofílico del oxianión del hemiacetal sobre el aciloxi unido al C-2. 168
La adición del amoníaco al grupo carbonilo: formación de carbinolaminas .	. . 170
La estabilidad de las carbinolaminas en el medio de reacción.	. 174
El mecanismo de formación de N-acil-carbinolaminas propuesto por Isbell y Frush .	. 176
Otro mecanismo que podría conducir a la formación de N-acil-carbinolaminas .	. 178
La estabilidad de las N-acil-carbinolaminas en el medio de reacción.	189
La formación de 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles.	193
La formación de N-acil- β -D-glicopiranosilaminas.	203
La posibilidad de una catálisis ácida intramolecular en la deshidratación de carbinolaminas. Formación de 1-acilamido-1-amino-1-desoxi-glicitoles .	. 207
La estabilidad de los 1-acilamido-1-amino-1-desoxi-glicitoles en el medio de reacción . .	. 211
La formación de N-acil-D-glicofuranosilaminas.	213
La formación de D-glicopiranosilaminas. El aislamiento de D-glicopiranosas .	225

	Pág.
<u>CAPITULO VII</u> : MIGRACIONES INTRAMOLECULARES 0 → 0 DE BENZOILOS DURANTE LA REACCION . .	. 232
Migraciones 0→0 de benzoílos en N-benzoil- α -D-glucofuranosilaminas parcialmente benzoiladas. El equilibrio N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina ⇌ N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina.	. 234
Migraciones 0→0 de benzoílos en α -D-glucopiranosas parcialmente benzoiladas 241
Estabilidad de los grupos O-benzoílo 243
<u>CAPITULO VIII</u> : PARTE EXPERIMENTAL. 245
METODOS GENERALES 245
METODOS CROMATOGRAFICOS 246
Cromatografía en columna 246
Cromatografía en capa delgada. 247
DESCRIPCION DE LAS EXPERIENCIAS	
1,2,3,4,6-Penta-O-benzoil- α -D-glucopiranosa 249
AMONOLISIS DE 1,2,3,4,6-PENTA-O-BENZOIL- α -D-GLUCOPIRANOSA. 249
Benzoato de amonio 250
6-O-Benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-3). 250
Sustancias aisladas de la mezcla A.	
6-O-Benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-3). 251
2,3,4,5-Tetra-O-acetil-6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-5) 251
N-Benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11) 252
N-Benzoil-2,3,5-tri-O-acetil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-19) 252

	Pág.
Amonólisis de N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina. N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10).	253
Oxidación con periodato de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina. Determinación espectrofotométrica de formaldehído.	254
Determinación de la configuración del carbono anomérico de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina	
a) Método químico.	255
b) Aplicación de las Reglas de Isorrotación de Hudson. .	255
N-Benzoil-2,3,5,6-tetra-O-acetil- α -D-glucofuranosilamina (III-18)	. 256
Cromatografía de la mezcla B. . .	. 256
-Fracciones 102-107.	. 257
2,3,4,6-Tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-30).	258
1-O-Acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-34)	. 258
1-O-Acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glucopiranosa (III-36)	259
-Fracciones 108-112 .	259
2,4,6-Tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-28).	259
1,3-Di-O-acetil-2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-32)	260
2,4,6-Tri-O-benzoil-3-O-metil- α -D-glucopiranosa (III-37).	261
Metil 2,4,6-tri-O-benzoil-3-O-metil- β -D-glucopiranósido (III-38) 261
-Fracciones 113-157 .	262
N-Benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12) .	262
N-Benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-20).	263
Amonólisis de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina	
1. N-Benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11) .	263

	Pág.
2. N-Benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10)..	264
N-Benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-17) . . .	264
N-Benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- β -D-gluco- furanosilamina (III-22).	264
Amonólisis de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofu- ranosilamina. N-Benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-16) . . .	265
Oxidación con periodato de N-benzoil- β -D-glucofuranosi- lamina. Determinación espectrofotométrica de formal- dehído .	266
Configuración del carbono anomérico de N-benzoil- β -D- glucofuranosilamina. Aplicación de las reglas de Hudson .	266
Determinación de los valores de A y B del par anomérico α - β de N-benzoil-D-glucofuranosilaminas . . .	267
3,4,6-Tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-29) .	267
1,2-Di-O-acetil-3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-33) .	267
Metil 2-O-metil- α -D-glucopiranósido (III-44).	268
-Fracciones 158-208 .	269
Benzamida. . . .	269
N-Benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13)	269
N-Benzoil-2,3-di-O-acetil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofu- ranosilamina (III-21). .	270
Amonólisis de N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofura- nosilamina. N-Benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10) .	270
-Fracciones 209-229 .	271
2,6-Di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa(III-27).	271
1,3,4-Tri-O-acetil-2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-31) .	271
1,3,4-Tri-O-acetil-2,6-di-O-benzoil- β -D - glucopiranososa (III-35) .	272

	Pág.
-Fracciones 230-262.	. 272
Estabilidad del benzoato de amonio en presencia de silicagel. Formación de ácido benzoico. 273
Transformación de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofurano- silamina (III-12) en N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofu- ranosilamina (III-13).	. 273
Transformación de N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofura- nosilamina (III-13) en N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-gluco- furanosilamina (III-12). .	. . 274
Acción de la mezcla cloroformo-dioxano-amoniaco líquido sobre los derivados parcialmente O-benzoilados de N-benzoil- α -D- glucofuranosilamina.	. 274
Acción de la mezcla cloroformo-dioxano-amoniaco líquido sobre los derivados parcialmente O-benzoilados de α -D-glucopiranosa...	275
Acción del 2-propanol amoniaco sobre los derivados parcial- mente O-benzoilados de α -D-glucopiranosa .	. 276
Acción de una mezcla de piridina-agua sobre los derivados par- cialmente O-benzoilados de α -D-glucopiranosa.	. 277
AMONOLISIS DE 2,3,4,6-TETRA-O-BENZOIL-1-O-BENZOIL(CARBONILO ¹⁴ C)- α -D-GLUCOPIRANOSA. Obtención de benzamida (carbonilo ¹⁴ C) y de benzoato de amonio (carbonilo ¹⁴ C).	. 278
VARIACION DE LA NATURALEZA DE LOS PRODUCTOS DE AMONOLISIS EN FUNCION DEL TIEMPO DE REACCION. Obtención de 2,3,4,6-tetra-O- benzoil- α -D-glucopiranosa .	. 279
<u>APENDICE A</u> : ESTIMACION DE VALORES DE pK_a DE INTERMEDIARIOS EN MEDIO ACUOSO .	. 280
<u>APENDICE B</u> : ESTIMACION DE LA FRACCION MOLAR IONIZADA DEL HIDROXILO DEL C-1 DE INTERMEDIARIOS EN DISTINTOS MEDIOS AMONIACALES.	. 285
RESUMEN.	. 294
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .	. 297

INDICE DE TABLAS.

INDICE DE FIGURAS .

INTRODUCCION

Esta tesis es una contribución al estudio de la reacción de Wohl sobre derivados acilados de monosacáridos cíclicos, en particular, 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa. La variante principal introducida consistió en amonolizar el sustrato en un sistema constituido por amoníaco líquido en una mezcla de dos solventes apróticos, dioxano y cloroformo.

El uso de amoníaco líquido tuvo por objeto tener una concentración máxima del reactivo, y evitar en el medio de reacción la presencia de solventes próticos, que desempeñan un papel importante como factores de catálisis, dando lugar a reacciones competitivas.

Las amonólisis se realizaron aproximadamente a -60° . La mezcla de dioxano y cloroformo resultó necesaria para que, a esa temperatura, el monosacárido perbenzoilado fuera soluble en amoníaco líquido.

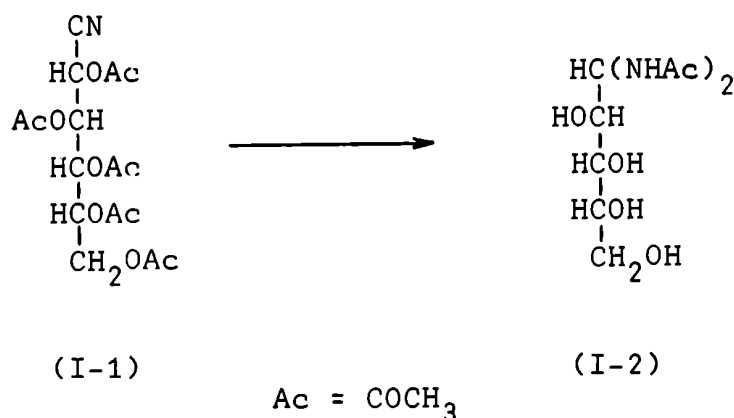
Como consecuencia de la menor velocidad de amonólisis de los grupos benzoiloxi del sustrato en el medio de reacción empleado, fue posible aislar una serie de productos novedosos. Sobre la base de estos hechos, se ha propuesto una interpretación distinta de la clásica de Isbell y Frush, que permite sistematizar no sólo los resultados obtenidos en esta tesis, sino la mayoría de los descriptos en la literatura en relación con la reacción de Wohl sobre aldopiranosas aciladas.

CAPITULO I

LA ACCION DEL AMONIACO EN SOLVENTES
PROTICOS SOBRE MONOSACARIDOS Y
DISACARIDOS PER-O-ACILADOS

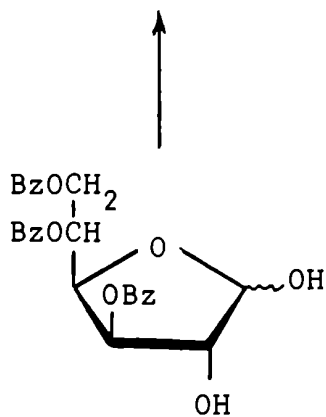
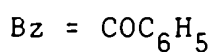
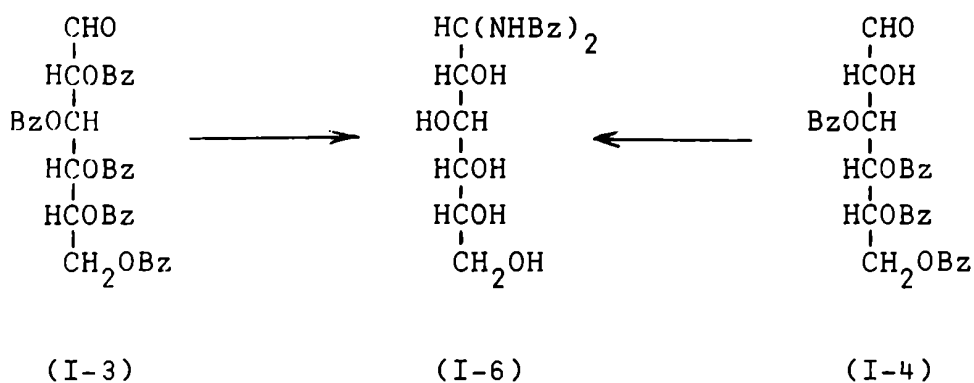
LA ACCION DEL AMONIACO EN SOLVENTES PROTICOS SOBRE MONOSACARIDOS Y DISACARIDOS PER-O-ACILADOS.

El estudio de la acción del amoníaco en solución acuosa o alcohólica sobre derivados acilados de hidratos de carbono fue iniciado por Wohl¹, quien trató el nitrilo per-0-acetilado del ácido D-glucónico (I-1), disuelto en etanol, con amoníaco acuoso conteniendo óxido de plata. Obtuvo una sustancia cuyo análisis correspondió a $C_9H_{18}N_2O_6$, e interpretó correctamente su estructura (I-2), considerándola como el resultado de la condensación de dos moléculas de acetamida con una de aldehído-D-arabinosa, productos que se generaban en el medio de reacción.



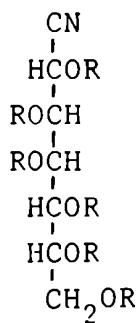
Poco después, Wohl y List² y Wohl³ ampliaron la reacción a los nitrilos peracetilados de los ácidos D-galactónico y L-arabinónico, obteniendo productos análogos a (I-2), que fueron denominados en general "aldosas diamidas". En la nomenclatura actual se consideran derivados de los alditoles correspondientes; por ejemplo, 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-D-arabinitol (I-2).

El estudio de esta reacción fue retomado años después por Brigl y col.⁴ Estos autores trataron con metanol amoniacal 2,3,4,5,6-penta-0-benzoil-aldehído-D-glucosa (I-3), 3,4,5,6-tetra-0-benzoil-aldehído-D-glucosa (I-4) y 3,5,6-tri-0-benzoil-D-glucofuranosa (I-5), obteniendo en todos los casos 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (I-6). Consideraron que la formación de (I-6) requería la presencia de un grupo aldehído libre. En el caso del derivado furanósico, aceptaron que pasaba fácilmente a la forma aldehídica.

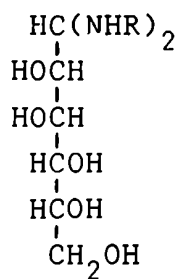


(I-5)

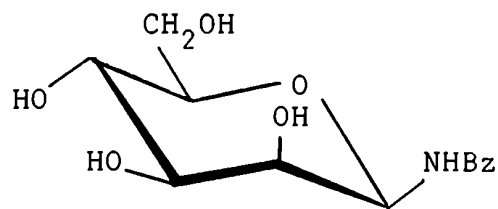
Al mismo tiempo, amonolizaron nitrilos de ácidos aldónicos acilados. Del hexa-0-acetil-D-glicero-D-galacto-heptonitrilo (I-7) obtuvieron 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-D-manitol (I-8), y del mismo nitrilo hexa-0-benzoilado (I-9), 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-manitol (I-10), junto con N-benzoil-β-D-manopiranosilamina (I-11).



(I-7) R = Ac



(I-8) R = Ac



(I-11)

(I-9) R = Bz

(I-10) R = Bz

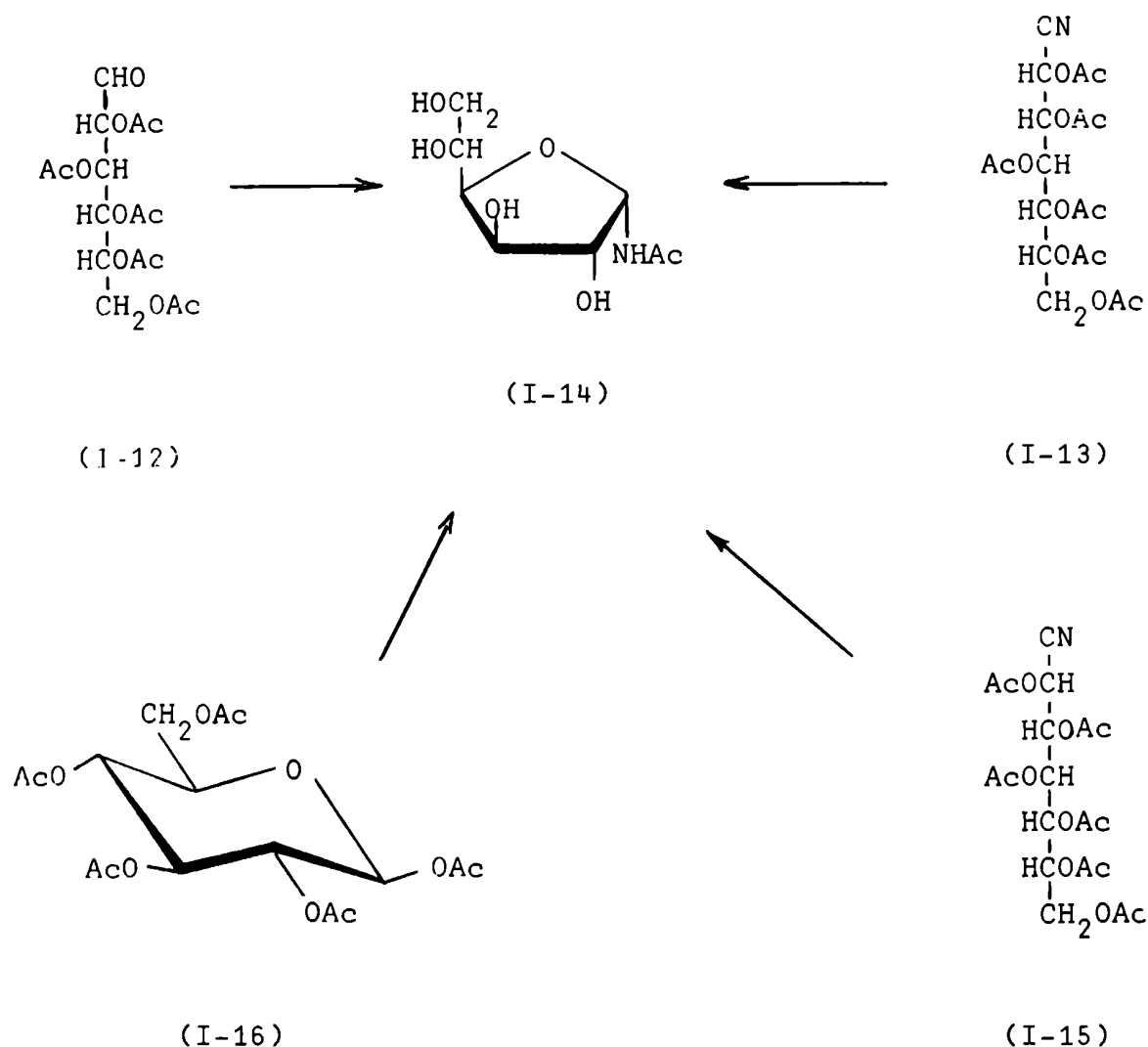
Concluyeron que la acilación de los hidroxilos era necesaria para estabilizar el grupo aldehído potencial que existe en los nitrilos, puesto que el nitrilo del ácido D-glicero-D-galacto-heptónico, tratado con una solución de amoníaco metanólico y nitrato de plata a la cual se había añadido benzamida, no daba ningún producto de condensación entre esta última y la D-manosa, proveniente de la degradación del nitrilo. Efectuando experiencias similares con derivados no acilados de la D-glucosa, llegaron a los mismos resultados.

En cuanto a la N-benzoil- β -D-manopiranosilamina (I-11), consideraron que se formaba por acción del ácido nítrico, derivado del nitrato de plata empleado, sobre el 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-manitol previamente formado. Deferrari y Deulofeu⁵ obtuvieron (I-11) por tratamiento de penta-O-benzoil-D-manopiranososa con amoníaco metanólico, sin utilizar nitrato de plata, demostrando que la N-benzoil- β -D-manopiranosilamina es un producto directo de la reacción. La configuración anomérica de esta sustancia se estableció sobre la base de los trabajos de Isbell y Frush⁶, quienes prepararon una D-manopiranosilamina que, por aplicación de las reglas de isorrotación de Hudson, correspondía al anómero β . Su N-benzoilación por el método de Onodera y Kitaoka⁷ dio un compuesto idéntico al aislado en la amonólisis de penta-O-benzoil-D-manopiranososa.

Varios años después de los trabajos de Brigl y col., el estudio de la reacción fue retomado por Hockett y Chandler⁸, quienes efectuaron algunas experiencias con el fin de aclarar el mecanismo de la misma. Utilizando penta-O-acetil-aldehído-D-glucosa (I-12), confirmaron la imposibilidad de condensarla con acetamida, e hicieron algunas especulaciones sobre posibles mecanismos que facilitarían la condensación de la acetamida, formada inicialmente por amonólisis de los grupos acetoxi, con el grupo aldehído presente en el C-1.

Al mismo tiempo, amonolizaron la penta-O-acetil-aldehído-D-glucosa mencionada (I-12) y el nitrilo per-O-acetilado del ácido D-glicero-D-gulo-heptónico (I-13), aislando en ambos casos como único producto una nueva sustancia, la N-acetil- α -D-glucofuranosilamina (I-14), cuya estructura furanósica establecieron sin lugar a dudas. La configuración anomérica fue demostrada posteriormente por Cerezo y Deulofeu⁹.

La N-acetil- α -D-glucofuranosilamina se aisló también por amonólisis de hexa-O-acetil-D-glicero-D-ido-heptonitrilo (I-15)¹⁰, demostrando que la inversión de la configuración del C-2 del aldonitrilo no modifica los resultados de la reacción.



Niemann y Hays¹¹ comprobaron que (I-14) también podía obtenerse por amonólisis de penta-O-acetil- β -D-glucopiranososa (I-16), hallazgo que resultó interesante pues ampliaba los sustratos originales de la reacción de Wohl y, al mismo tiempo, se demostraba la necesidad de la apertura del ciclo piranósico durante la reacción.

La formación de 1,1-bis-(acilamido)-1-desoxi-glicitoles y de N-acil-glicofuranosil o glicopiranosilaminas por tratamiento de monosacáridos peracilados, furanósicos o piranósicos, y de algunos de sus derivados, con amoníaco en solución acuosa o en soluciones de alcoholes alifáticos de peso molecular bajo, resultó ser una reacción de carácter general. El empleo de los métodos cromatográficos permitió comprobar que, en la mayor parte de los casos, se obtienen simultáneamente productos nitrogenados acíclicos (1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles) y cíclicos (N-acil-glicosilaminas), dependiendo la proporción en que se forman del hidrato de carbono empleado, del grupo acilo y del solvente.

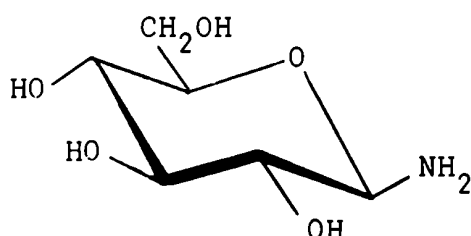
El tema mereció dos amplias revisiones: una, publicada originalmente por Deulofeu¹² en 1949 y otra, casi treinta años después, por Gelpi y Cadenas¹³.

CAPITULO II

LA ACCION DEL AMONIACO LIQUIDO
SOBRE MONOSACARIDOS, DISACARIDOS
Y SUS DERIVADOS O-ACILADOS

LA ACCION DEL AMONIACO LIQUIDO SOBRE MONOSACARIDOS, DISACARIDOS Y SUS DERIVADOS O-ACILADOS.

El estudio de la acción del amoníaco líquido sobre los hidratos de carbono fue iniciado por Muskat. En su primer trabajo¹⁴, objetable en algunos aspectos, señaló que este reactivo disuelve a los metil glicósidos y a los O-acetil y di-O-isopropiliden derivados de azúcares, y que los sustratos se recuperan inalterados por evaporación del solvente. En cambio, los azúcares libres reaccionan con el amoníaco formando glicosilaminas. Por disolución de D-glucosa en amoníaco líquido y posterior evaporación de la solución, obtuvo un producto con constantes físicas cercanas a las de la β -D-glucopiranosilamina (II-1), obtenida por primera vez por Lobry de Bruyn¹⁵ y estudiada en detalle por Isbell y Frush⁶.



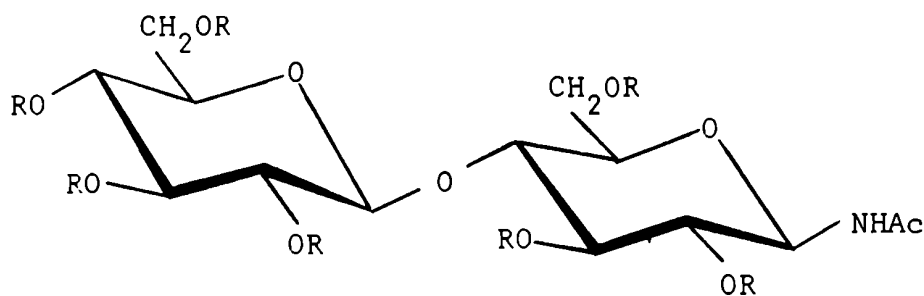
(II-1)

En un trabajo complementario¹⁶, Muskat señaló que los metil glicósidos y los 1,2-di-O-isopropiliden derivados de monosacáridos per-O-acilados se disuelven en amoníaco líquido a su temperatura de ebullición (-33.4°) a 1 atm., recuperándose inalterados por evaporación del solvente. Aquellos en los cuales el hidroxilo anomérico está esterificado, pierden el acilo-O-C-1 con facilidad (conclusión opuesta a la observación adelantada en su primer trabajo). Mencionó la formación de compuestos de adición "aldehído-amoníaco" y de "aminoazúcares", cuya naturaleza no especificó. En cambio, en solución de amoníaco líquido a temperatura ambiente (tubo cerrado, 8.5 atm.) "todos los O-acilos son amonolizados", sin dar mayores detalles experimentales.

Poco después, Zechmeister y Tóth^{17,18} estudiaron la acción del amoníaco líquido sobre octa-O-acetil - celobiosa, calentando la mezcla en tubo cerrado a 55° durante 48 horas.

Durante la evaporación del amoníaco, previa al aislamiento de los productos, observaron en la mezcla de reacción una abundante masa blanca de cristales, que identificaron como acetato de amonio. El residuo proveniente de la evaporación, tomado con metanol-ácido acético, cristalizó dando un producto (ZT-1), de p.f. 246° , $[\alpha]_D^{20} -20.3^\circ(\text{H}_2\text{O})$.

Por su análisis, ZT-1 correspondía a una N-acetil-4-O- β -D-glucopiranosil-D-glucopiranosilamina, o sea, una N-acetil - celobiosilamina (Rend. 17%). Este producto dio por acetilación un derivado hepta-O-acetilado (ZT-2), de p.f. 196°, $[\alpha]_D^{20} -8.4^\circ(\text{CHCl}_3)$. La configuración anomérica β de ZT-1 (II-2) y ZT-2 (II-3) fue demostrada posteriormente.

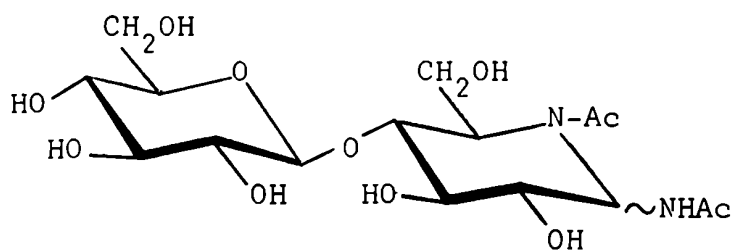


(II-2) R = H

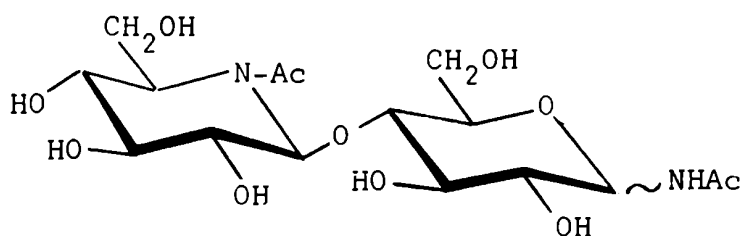
(II-3) R = Ac

De las aguas madres de la separación de ZT-1 pudo aislarse, previa acetilación, un producto (ZT-3) que contenía dos átomos de nitrógeno y nueve acetilos por molécula de celobiosa. Tenía p.f. 196° (con ablandamiento desde 140°), $[\alpha]_D^{20} -3.3^\circ(\text{CHCl}_3)$. No se informó el rendimiento. Por tratamiento de ZT-3 con solución metanólica de hidróxido de bario, perdió siete grupos acetilo, indicando la presencia de dos grupos N-acetilo. Se obtuvo un jarabe (ZT-4), que aparentemente cristalizó de etanol, con $[\alpha]_D^{20} -20^\circ(\text{H}_2\text{O})$. Los autores no informaron el punto de fusión. Por acetilación, obtuvieron el preparado original (ZT-3).

Sobre la base de sus propiedades, Zechmeister y Tóth propusieron para ZT-4 dos estructuras, (II-4) y (II-5), que fueron corregidas posteriormente.



(II-4)



(II-5)

Deferrari y Cadenas¹⁹ estudiaron la acción del amoníaco metanólico sobre octa-O-acetil- α - celobiosa. Si bien estos autores no trabajaron con amoníaco líquido, los productos aislados por ellos resultaron valiosos porque permitieron aclarar la naturaleza de los compuestos descritos por Zechmeister y Tóth. De la mezcla de reacción, Deferrari y Cadenas aislaron un producto (DC-1), de p.f. 113-115°, $[\alpha]_D^{26.5} -23.3^\circ$ (H₂O) (Rend. 3.7%). Esta sustancia dio por acetilación un derivado hepta-O-acetilado (DC-2), de p.f. 195-196° (con ablandamiento desde 140°), $[\alpha]_D^{27} +6.6^\circ$ (CHCl₃). Por su análisis, su poder rotatorio y las constantes de su peracetato, la sustancia DC-1 evidentemente correspondía al producto ZT-4 descrito por Zechmeister y Tóth (Tabla II-1). Deferrari y Cadenas señalaron que la estructura correcta debía ser 4-O- β -D-glucopiranosil-1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-D-glucitol (II-6). Esta propuesta se basó en los antecedentes existentes sobre la reacción de Wohl en aldopiranosas peraciladas. La diferencia en los poderes rotatorios de los derivados acetilados DC-2 y ZT-3 (II-7) debe atribuirse a impurezas en la preparación de Zechmeister y Tóth, pues no se empleaban en esa época métodos cromatográficos.

De las aguas madres de la separación de DC-1 pudo aislarse, previa acetilación, un producto (DC-3), de p.f. 242-243°, $[\alpha]_D^{27} +54.0^\circ$ (CHCl₃), que por su análisis correspondía a una N-acetil-hepta-O-acetil - celobiosilamina. Deferrari y Cadenas consideraron que el punto de fusión y el poder rotatorio de su producto diferían de los correspondientes al compuesto similar (ZT-2) preparado por Zechmeister y Tóth (Tabla II-1), debido a que se trataba del anómero α (II-8), mientras que los autores húngaros habían obtenido el anómero β (II-3). El rendimiento de N-acetil- α - celobiosilamina (II-9), obtenida por Deferrari y Cadenas como peracetato (II-8) después de un laborioso trabajo de aislamiento, fue bajo (0.6%).

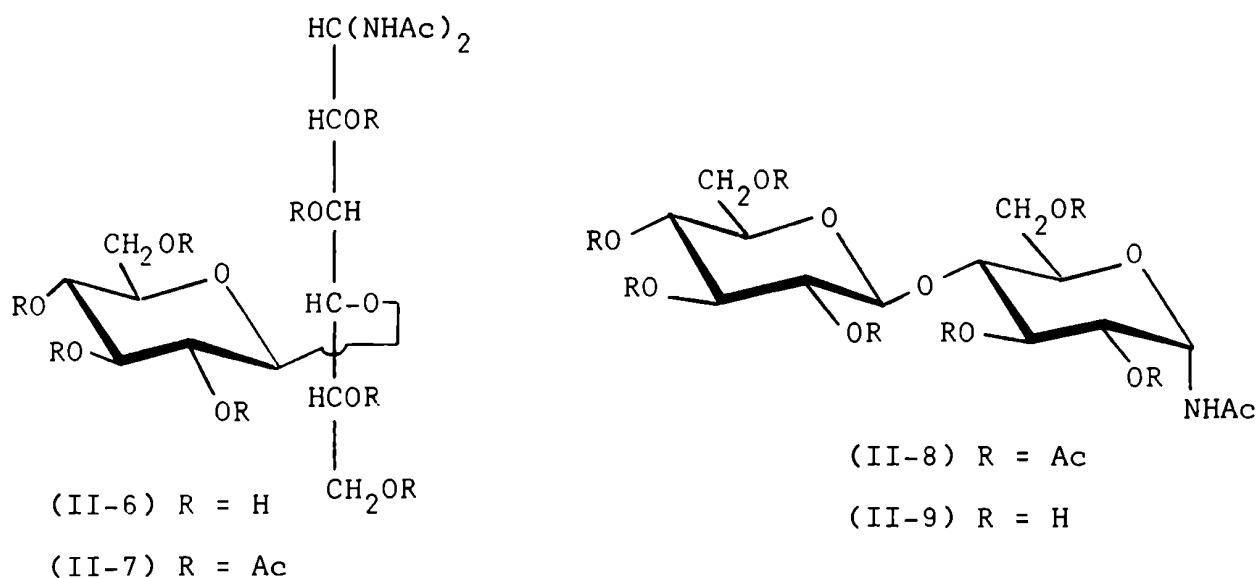


TABLA II-1

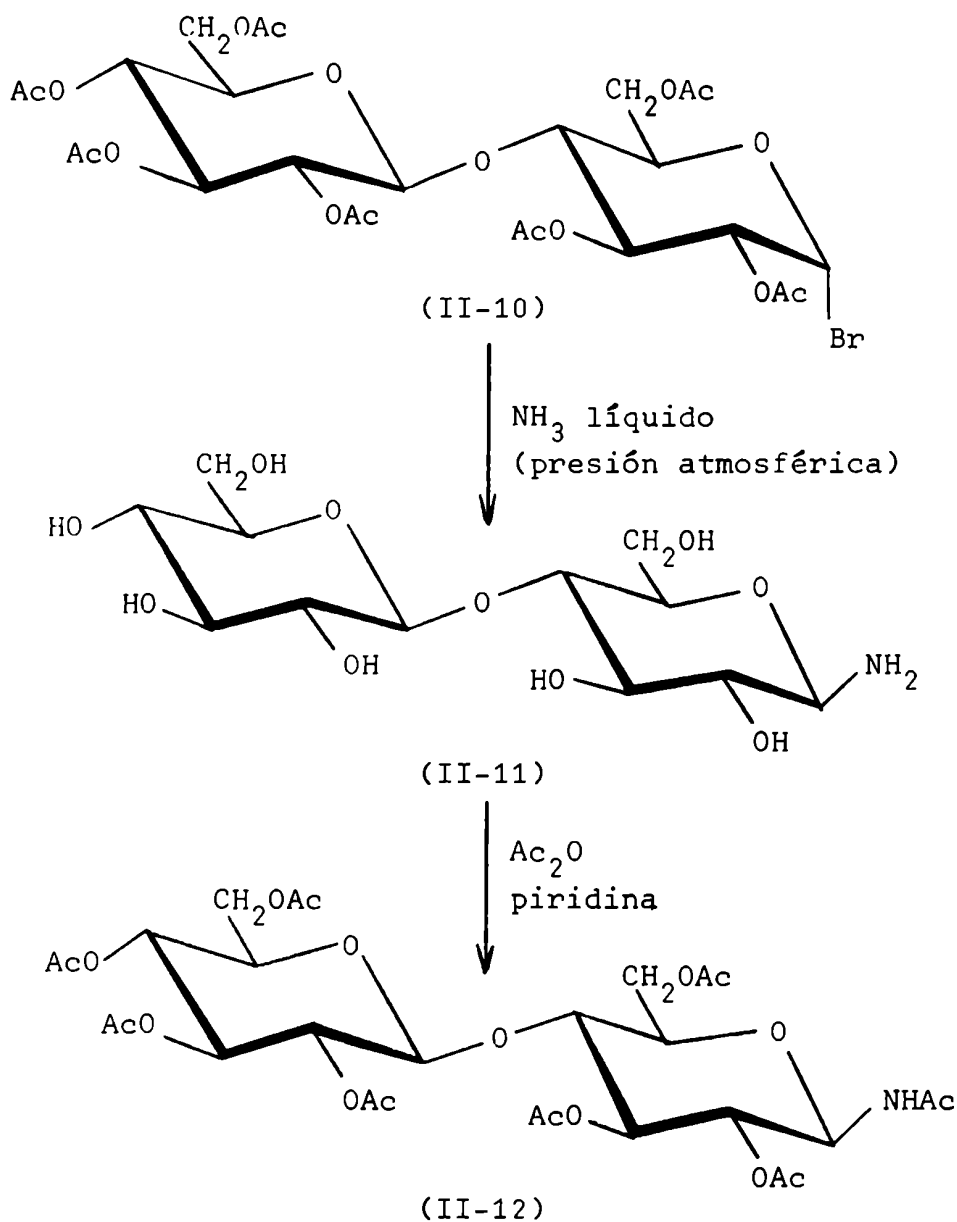
Amonólisis de octa-0-acetil - celobiosa ^(a,b). Productos aislados

Producto	p.f.	$[\alpha]_D$ (solv.)	Rend.	Fórmula correcta
ZT-1	246°	-20.3° (H ₂ O)	17%	II-2
ZT-2	196°	-8.4° (CHCl ₃)		II-3
ZT-3	196° (140°)	-3.3° (CHCl ₃)	no se informa	II-7
ZT-4		-20° (H ₂ O)		II-6
DC-1	113-115°	-23.3° (H ₂ O)	3.7%	II-6
DC-2	195-196° (140°)	+6.6° (CHCl ₃)		II-7
DC-3	242-243°	+54.0° (CHCl ₃)	0.6%	II-8

(a) Zechmeister y Tóth ¹⁸ no describieron las constantes de la octa-0-acetil - celobiosa empleada.

(b) Deferrari y Cadenas ¹⁹ trabajaron con octa-0-acetil- α - celobiosa.

La configuración anomérica β de la N-acetil - celobiosilamina (ZT-1) obtenida por Zechmeister y Tóth se confirmó también por las experiencias realizadas por Micheel y col. ²⁰. Estos autores, partiendo de bromuro de hepta-0-acetil- α - celobiosilo (II-10), prepararon N-acetil-hepta-0-acetil- β - celobiosilamina (II-12), mediante la siguiente secuencia de reacciones:



El producto obtenido (II-12) tenía p.f. 188°, $[\alpha]_D^{20} -7.5^\circ$ (CHCl₃), constantes similares a las de la N-acetil-hepta-O-acetil-celobiosilamina (ZT-2) preparada por Zechmeister y Tóth por acetilación de ZT-1.

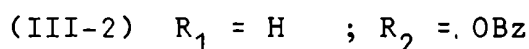
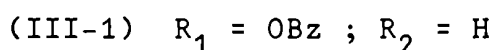
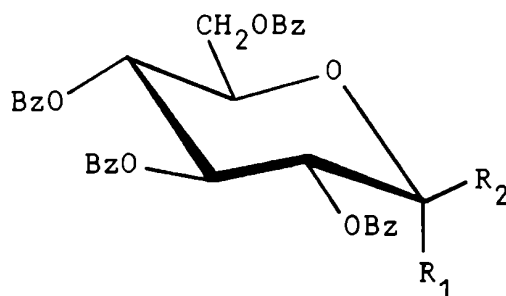
Hemos considerado de interés destacar los resultados obtenidos por Zechmeister y Tóth porque corroboran, como se verá más adelante, algunos de los logrados en esta tesis.

CAPITULO III

DESCRIPCION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

DESCRIPCION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

La amonólisis de 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa en un sistema constituido por cloroformo:dioxano:amoníaco líquido (1:1:2) a -60° durante 100 horas, condujo a una mezcla compleja de productos. De la misma fue posible aislar, en buena parte mediante técnicas cromatográficas, una serie de derivados de D-glucosa. Estas sustancias pueden reunirse dentro de tres grupos estructurales (Tabla III-1) y corresponden al 62.7% del sustrato empleado.



Todos los monosacáridos aislados están parcialmente O-benzoilados. El porcentaje de benzoílos (O-y N-) en los mismos, representa el 35.6% del contenido en el sustrato.

Del medio de reacción se aislaron, además, benzamida, benzoato de amonio y ácido benzoico (Tabla III-2). El porcentaje de benzoílos del sustrato recuperado en estos compuestos se eleva a 40.3%.

TABLA III-2

Derivados de ácido benzoico aislados en la amonólisis de 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (cloroformo:dioxano:amoníaco líquido 1:1:2; -60° ; 100 horas).

Producto	Rendimiento ^(a)	Recuperación de benzoílos ^(b) (%)
Benzamida	1.047	20.9
Benzoato de amonio	0.866	17.3
Acido benzoico	0.106	2.1

(a) Expresado en moles de producto por molde sustrato.

(b) Expresado en moles de benzoílos presentes en los productos por cada 100 moles de benzoílos presentes en el sustrato.

TABLA III-1

Monosacáridos aislados por amonólisis de 1,2,3,4,6-penta-0-benzoil- α -D-glucopiranososa (cloroformo:dioxano:amoníaco líquido 1:1:2; -60°; 100 horas).

Grupo estructural	Productos	Rendimiento (a) (%)	Recuperación (b) (%) de benzoilos	Rendimiento (a) (%)	Recuperación (b) (%) de benzoilos
Derivados de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol	6-0-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol	29.0	17.4	29.0	17.4
	N-benzoil-6-0-benzoil- α -D-glucofuranosilamina			11.9	4.8
Derivados de N-benzoil-D-glucofurano-silamina	N-benzoil-3,6-di-0-benzoil- α -D-glucofuranosilamina			9.6	5.7
	N-benzoil-5,6-di-0-benzoil- α -D-glucofuranosilamina	23.8	11.9	2.1	1.3
	N-benzoil-3,6-di- θ -benzoil- β -D-glucofuranosilamina			0.2	0.1
	2,6-di-0-benzoil- α -D-glucopiranososa			0.7	0.3
Derivados de D-glucopiranososa	2,4,6-tri-0-benzoil- α -D-glucopiranososa			1.4	0.9
	3,4,6-tri-0-benzoil- α -D-glucopiranososa	9.9	6.3	5.4	3.2
	2,3,4,6-tetra-0-benzoil- α -D-glucopiranososa			2.4	1.9

(a) Expresado en moles de producto por cada 100 moles de sustrato.

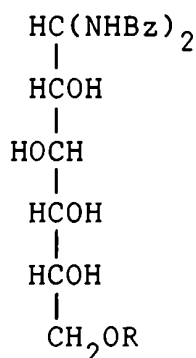
(b) Expresado en moles de benzoilos presentes en los productos por cada 100 moles de benzoilos presentes en el sustrato.

El porcentaje de recuperación de benzoílos en los productos aislados de la mezcla de reacción se aproxima a 76%.

DERIVADOS DE 1,1-BIS(BENZAMIDO)-1-DESOXI-D-GLUCITOL.

6-O-Benzoil-1,1 -bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-3).

Tal como se muestra en la Tabla III-1 el 6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol fue el producto obtenido con mayor rendimiento (29.0%). En su mayor parte (24.5%) cristalizó espontáneamente después de la evaporación del amoníaco, por estacionamiento de la mezcla de reacción. El resto (4.5%) se aisló posteriormente por cromatografía.



(III-3) R = Bz

(III-4) R = H

El 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-4) fue preparado por primera vez por Brigl y col.⁴ Más tarde, Deulofeu y Deferrari¹⁰ obtuvieron (III-4) en la amonólisis con metanol amoniacal 16% del anómero α (III-1) y del anómero β (III-2) de penta-O-benzoil-D-glucopiranosas. El rendimiento de (III-4) fue similar en ambos casos (Tabla III-3).

El derivado 6-O-benzoilado (III-3) fue obtenido por Gros et al.²¹ por amonólisis de penta-O-benzoil-D-glucopiranosas con amoníaco al 8% en 2-propanol o 2-butanol. Es un hecho conocido la resistencia a la amonólisis del benzoílo que esterifica el hidroxilo alcohólico primario cuando se emplean como solventes alcoholes de dos o más carbonos^{21,22}.

Los rendimientos de (III-3) obtenidos en las amonólisis llevadas a cabo en 2-propanol o 2-butanol son bastante similares al obtenido en esta tesis, pese a ser completamente diferentes las condiciones de

TABLA III-3

Obtención de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol y su derivado 6-O-benzoilado por amonólisis de penta-O-benzoil-D-glucopiranosas en diferentes condiciones de reacción.

Sustrato	Medio de reacción	Temperatura de reacción	Tiempo de reacción (horas)	1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-4) Rend. (%)	6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-3) Rend. (%)	Ref.
Penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-1)	metanol amoniacal 16%	20°	18	21.2		10
Penta-O-benzoil- β -D-glucopiranososa (III-2)	metanol amoniacal 16%	20°	18	18.5		10
Penta-O-benzoil-D-glucopiranososa (a)	2-propanol amoniacal 8%	20°	18		25.4	21
Penta-O-benzoil-D-glucopiranososa (a)	2-butanol amoniacal 8%	20°	18		25.5	21
Penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-1)	cloroformo:dioxano:amoníaco líquido (1:1:2)	-60°	100	-	29.0	Esta tesis

(a) Los autores no especifican la configuración anomérica del sustrato.

TABLA III-4

Constantes físicas de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol y sus derivados.

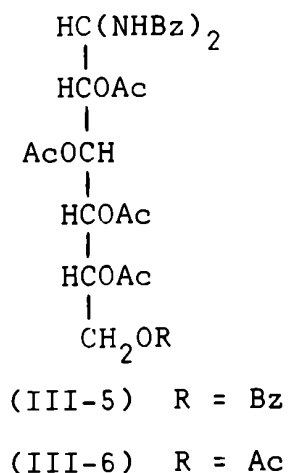
Compuesto	Punto de fusión	Punto de ablandamiento	Rotación óptica		Ref.
			$[\alpha]_D$	solvente	
1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-4)	201-202°		+1.30°	piridina	10
2,3,4,5,6-penta-O-acetil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-6)	196°	193-194°	-39.7°	CHCl ₃	10
6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-3)	208-209°	-	+6.3°	piridina	21
	207-208° (d) (a)	-	+3.0°	piridina	
2,3,4,5-tetra-O-acetil-6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-5)	209-210° (a)	194-195° (a)	-44.0°	CHCl ₃	Esta tesis

(a) Determinado por el método del tubo capilar.

reacción empleadas (Tabla III-3).

El producto (III-3) aislado por nosotros, cuyas constantes físicas se dan en la Tabla III-4, fue identificado por comparación con una muestra auténtica.

La acetilación de (III-3) con anhídrido acético y piridina dio el derivado tetra-0-acetilado (III-5), que analizó correctamente.



Las constantes físicas de (III-5) se dan en la Tabla III-4. El compuesto es levorrotatorio y presenta un punto de ablandamiento varios grados por debajo del punto de fusión. Un comportamiento similar fue observado para el derivado penta-0-acetilado de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-6) (Tabla III-4).

El espectro I.R. de (III-5) se muestra en la Figura III-1. Entre 3240 y 3430 cm^{-1} se ve una banda ancha debida a estiramiento

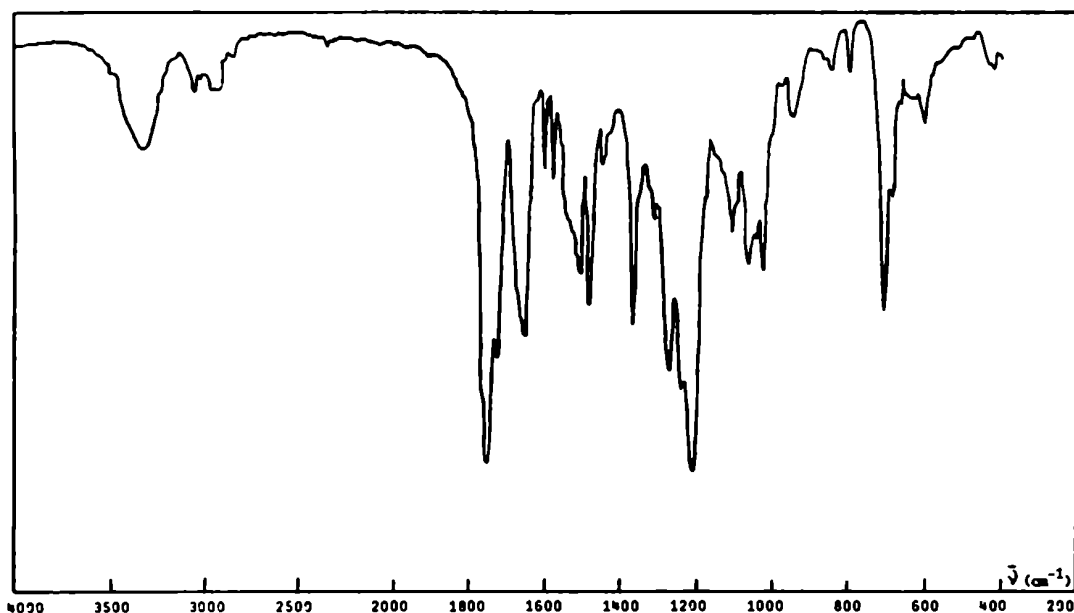


Figura III-1: Espectro de I.R. (BrK) de 2,3,4,5-tetra-0-acetil-6-0-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-5).

N-H. En la zona correspondiente a la vibración de estiramiento C=O se observan tres bandas: una banda intensa a 1750 cm^{-1} (carbonilo de acetato), otra más débil y parcialmente resuelta a 1730 cm^{-1} (carbonilo de benzoato) y una tercera a 1655 cm^{-1} (Amida I). La banda de deformación N-H (Amida II) se observa entre 1505 y 1560 cm^{-1} .

Tipson *et al.*²³ analizaron cuidadosamente los espectros I.R. de una serie de 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles, N-acil-glicosilaminas y algunos de sus derivados O-acilados. En la Tabla III-5 se indican los rangos aproximados para las bandas de absorción características de estos compuestos, de acuerdo con la información acumulada por los autores mencionados.

TABLA III-5

Bandas de absorción características en el espectro I.R. de 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles y N-acil-glicosilaminas (P = CH₃ o C₆H₅).

Rango (cm ⁻¹)	Grupo funcional	Tipo de vibración	Estructura que contiene al grupo funcional
3225-3460	N-H	estiramiento	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \\ -\text{N}-\text{C}-\text{R} \end{array}$
1740-1760	C=O	estiramiento	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$
1725-1745 ^(a)	C=O	estiramiento	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{O}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$
1625-1680	C=O	estiramiento	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{NH}-\text{C}-\text{R} \\ \text{(Amida I)} \end{array}$
1505-1575	N-H	deformación	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \\ -\text{N}-\text{C}-\text{R} \\ \text{(Amida II)} \end{array}$

(a) El derivado 6-O-benzoilado (III-3) presenta esta banda a 1700 cm^{-1} .

Se señaló, además, la presencia de la banda de Amida III entre 1260 y 1310 cm^{-1} . No existe total acuerdo sobre la asignación de esta banda. Tipson y Parker²⁴ la atribuyeron a deformación N-H; Nakanishi y Solomon²⁵ sugirieron que se debe principalmente a estiramiento C-N, mezclado con deformación N-H. En el espectro I.R. de (III-5), la banda de Amida III se observa a 1275 cm^{-1} . Tiene un valor relativo para la diagnosis estructural pues está en la zona de la "impresión digital" y suele superponerse con otras bandas.

Los compuestos que contienen simultáneamente O-acetilos y O-benzoílos suelen presentar dos bandas separadas en la región correspondiente a la vibración de estiramiento C=O de éster. Tal desdoblamiento se observa en el compuesto (III-5) (Fig. III-1).

Tipson *et al.*²³ indicaron que todos los 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitales presentan dos bandas de Amida II entre 1505 y 1575 cm^{-1} , lo cual evidencia que los dos grupos acilamido del C-1 no son equivalentes. Para el compuesto (III-5), con alta resolución, se distinguen en esa zona dos bandas principales a 1558 y 1507 cm^{-1} , y una tercera de menor intensidad, a 1539 cm^{-1} (Figura III-2).

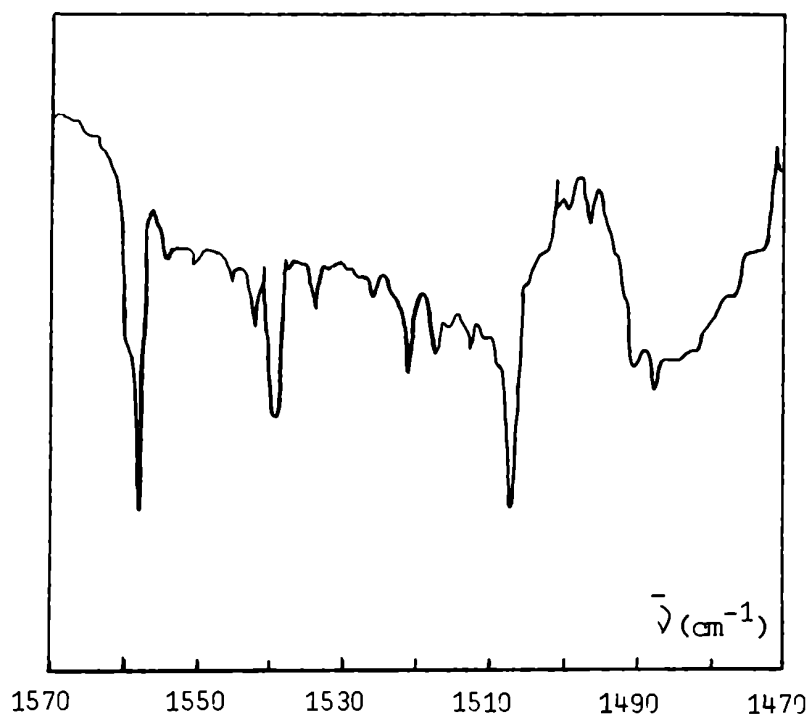
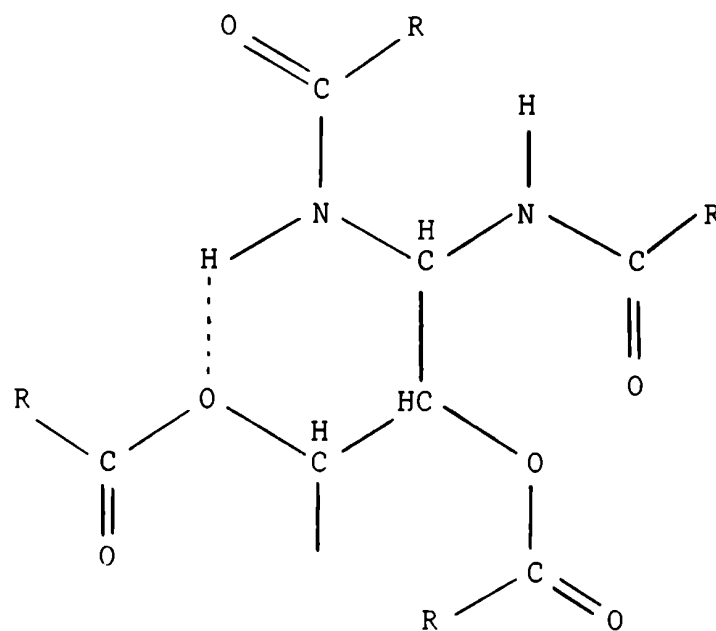


Figura III-2: Espectro I.R. parcial de 2,3,4,5-tetra-O-acetil-6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-5) corrido en alta resolución.

Se ha señalado²⁵ que la banda de deformación N-H (Amida II) se desplaza hacia frecuencias mayores como consecuencia de la asociación. Tipson et al.²³ sugirieron que uno de los grupos acilamido podría estar comprometido en una unión hidrógeno intramolecular con el oxígeno del C-3, del siguiente modo:



Sin embargo, el uso de modelos permite apreciar que en la conformación que (III-5) adopta en solución clorofórmica, la disposición espacial de los sustituyentes en el fragmento C-1—C-2—C-3 no permite la formación de un puente de hidrógeno de este tipo.

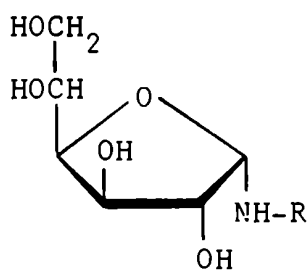
El análisis de los espectros de R.M.N.-¹H de los compuestos (III-3) a (III-6), y su aplicación al estudio de sus conformaciones se discute en el Capítulo IV.

DERIVADOS DE N-BENZOIL-D-GLUCOFURANOSILAMINA.

El primer trabajo en el cual se describió la obtención de una N-acil-D-glicofuranosilamina por amonólisis de un monosacárido O-acilado se debe a Hockett y Chandler⁸, quienes aislaron N-acetil- α -D-glucofuranosilamina (III-7) (Capítulo I).


El mismo producto fue obtenido en la amonólisis metanólica de penta-O-acetil- β -D-glucopiranosa y, con rendimiento mucho mayor, cuando la amonólisis se llevó a cabo en medio acuoso (Tabla III-6).

Se ha descrito también la obtención de N-propionil- α -D-glucofuranosilamina (III-8) y de N-nicotinoil- α -D-glucofuranosilamina (III-9) por amonólisis de las correspondientes D-glucopiranosas *per-O*-aciladas en medio metanólico y acuoso, respectivamente (Tabla III-6).



(III-7) R = COCH₃

(III-8) R = COC₂H₅

(III-9) R = CO-

Sin embargo, por amonólisis de penta-O-benzoil- β -D-glucopiranosa en metanol amoniacal, no pudo detectarse en la mezcla de reacción la presencia de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10), aún después de un cuidadoso análisis por métodos cromatográficos²⁶

Tampoco fue descrita la formación de una N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina por amonólisis de penta-O-benzoil-D-glucopiranosa en 2-propanol amoniacal²¹, resultado corroborado mediante ensayos realizados en esta tesis.

En cambio, la amonólisis de penta-O-benzoil- α -D-glucopiranosa en las condiciones empleadas por nosotros condujo a la formación de derivados parcialmente O-benzoilados de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina. Se aislaron los siguientes productos: N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11), N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12) y N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13).

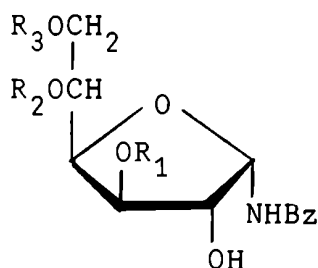
TABLA III-6

Obtención de N-acil-D-glucofuranosilaminas por amonólisis de penta-O-acil-D-glucopiranosas, en diferentes condiciones de reacción.

Sustrato	Medio de reacción	Temperatura de reacción	Tiempo de reacción (horas)	N-acil- α -D-glucofuranosilaminas Rend. (%)	N-acil- β -D-glucofuranosilaminas Rend. (%)	Ref.
Penta-O-acetil- β -D-glucopiranososa	metanol amoniacal 16%	20°	5	12.1		26
Penta-O-acetil- β -D-glucopiranososa	amoníaco acuoso 5%	20°	24	53		27
Penta-O-propionil-D-glucopiranososa (a)	metanol amoniacal 16%	20°	5	5.6		26
Penta-O-nicotinoil- α -D-glucopiranososa	amoníaco acuoso 25%	20°	24	16		28
Penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa	cloroformo:dioxano:amoníaco líquido (1:1:2)	-60°	100	23.6 (b)	0.2 (b)	Esta tesis

(a) Los autores no especifican la configuración anomérica del sustrato.

(b) Derivados parcialmente O-benzoilados de N-benzoil-D-glucofuranosilamina.

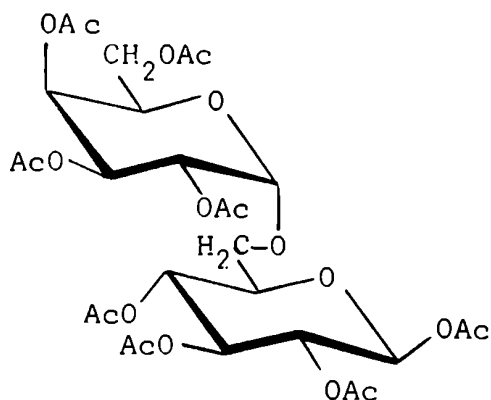


- (III-10) $R_1 = R_2 = R_3 = H$
 (III-11) $R_1 = R_2 = H, R_3 = Bz$
 (III-12) $R_2 = H, R_1 = R_3 = Bz$
 (III-13) $R_1 = H, R_2 = R_3 = Bz$

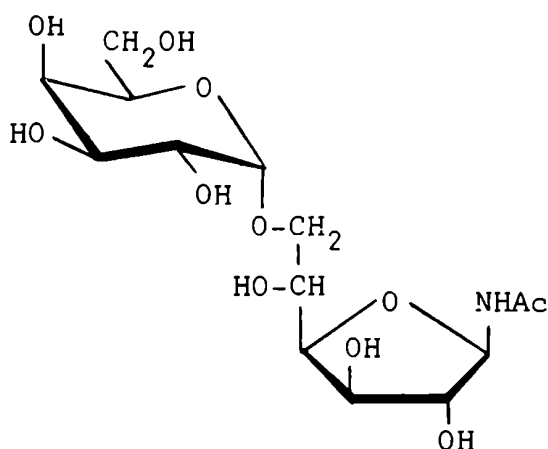
Los rendimientos con que se obtuvieron los productos anteriores se dan en la Tabla III-1. Se comprobó que, en el medio de reacción, (III-12) y (III-13) se interconvierten entre sí, y se transforman parcialmente en (III-11). Por lo tanto, en la Tabla III-6 se ha consignado, con fines comparativos, el rendimiento total correspondiente a las tres N-benzoil- α -D-glucofuranosilaminas (23.6%).

La obtención de N-acil- β -D-glucofuranosilaminas por amonólisis de derivados O-acilados de D-glucosa, sólo fue descrita en el campo de los disacáridos.

El tratamiento de octa-O-acetil- β -melibiosa (III-14) con amoníaco acuoso 25% condujo al aislamiento de N-acetil-6-O- α -D-galactopiranosil- β -D-glucofuranosilamina (III-15) con alto rendimiento (Tabla III-7).



(III-14)



(III-15)

Si se tiene en cuenta que la amonólisis acuosa de penta-O-acetil- β -D-glucopiranososa produjo exclusivamente N-acetil- α -D-glucofuranosilamina (Tabla III-7), el sorprendente resultado obtenido con el derivado acetilado de melibiosa (III-14) sólo puede atribuirse a la presencia del grupo voluminoso que eterifica el hidroxilo del C-6 de la unidad de D-glucosa.

Resultados similares se obtuvieron por tratamiento de los sustratos anteriores con metanol amoniacal 16% salvo que, en estas condiciones, los rendimientos de N-acetil-D-glucofuranosilaminas fueron mucho menores, sobre todo en lo que respecta a la formación del anómero β a partir del derivado acetilado de melibiosa (Tabla III-7).

TABLA III-7

N-acetil-D-glucofuranosilaminas aisladas en las amonólisis de penta-O-acetil- β -D-glucopiranososa y octa-O-acetil- β -melibiosa.

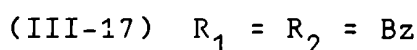
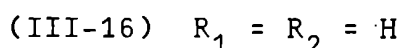
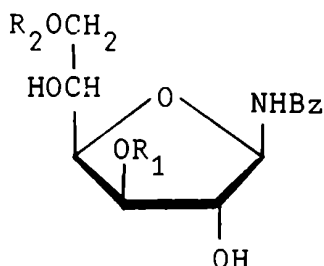
Sustrato	Medio de reacción	N-acetil- α -D-glucofuranosilamina Rend. %	N-acetil- β -D-glucofuranosilamina Rend. %	Ref.
penta-O-acetil- β -D-glucopiranososa	amoníaco acuoso 25 % ^(a)	41		29(c)
octa-O-acetil- β -melibiosa (III-14)	amoníaco acuoso 25 %		22.5 ^(b)	30
penta-O-acetil- β -D-glucopiranososa	metanol amoniacal 16 %	12.1		26
octa-O-acetil- β -melibiosa (III-14)	metanol amoniacal 16 %		0.27 ^(b)	30

(a) Dr. Cadenas, comunicación personal.

(b) Aislada como N-acetil-6-O- α -D-galactopiranosil- β -D-glucofuranosilamina (III-15).

(c) Referencias allí citadas.

En esta tesis pudo aislarse N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-17) con sólo 0.2% de rendimiento, corroborando que en la amonólisis de penta-O-acil-D-glucopiranosas la formación de N-acil- β -D-glucofuranosilaminas no está favorecida.



La relación estructural existente entre los compuestos (III-11) a (III-13) se demostró por amonólisis en metanol amoniacal 16%, que produjo en los tres casos N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10) con rendimientos que oscilaron entre el 70 y el 75%.

Por un tratamiento análogo, a partir de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-17) se obtuvo N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-16), con aproximadamente 58% de rendimiento.

Las constantes físicas de los compuestos (III-10) a (III-13), (III-16) y (III-17), que se describen por primera vez en la literatura, se han reunido en la Tabla III-8. Se incluyen los derivados per-O-acetilados (III-18) a (III-22), correspondientes a las sustancias anteriores. No se da el punto de fusión del compuesto (III-22) porque no pudo ser cristalizado.

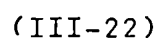
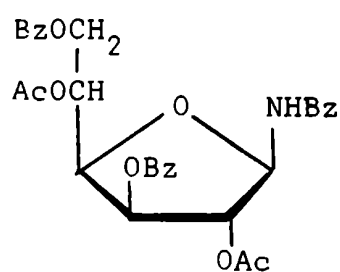
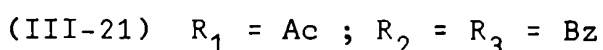
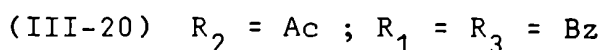
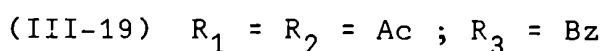
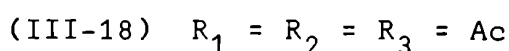
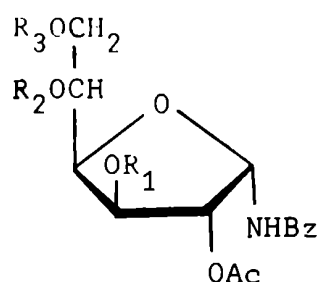


TABLA III-8

Constantes físicas de N-benzoil-D-glucofuranosilaminas y sus derivados

Compuesto	p. f.	Rotación óptica		Derivado acetilado	p. f.	Rotación óptica	
		$[\alpha]_{589}$	Solvente			$[\alpha]_{589}$	Solvente
N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10)	171-173°	+45.0°	EtOH	N-benzoil-2,3,5,6-tetra-O-acetil- α -D-glucofuranosilamina (III-18)	136-137°	+44.1°	CHCl ₃
N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11)	177-178° 174-175°(a)	+41.6°	H ₂ O	N-benzoil-2,3,5-tri-O-acetil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-19)	151-152°	+53.9°	CHCl ₃
		+30.2°	piridina				
N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12)	187-188° 181-182°(a)	+45.5°	acetona	N-benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-20)	121-123°	+30.0°	CHCl ₃
		+2.0°	piridina				
N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13)	163-164° 161-162°(a)	+49.0°	acetona	N-benzoil-2,3-di-O-acetil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-21)	81-83°	+32.0°	CHCl ₃
		-5.0°	piridina				
N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-16)	173-174°	-101.8°	EtOH	(b)	—	—	—
		-84.9°	H ₂ O				
N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-17)	173-174°	-5.0°	acetona	N-benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-22)	—	-36.4°	CHCl ₃
		-9.5°	piridina				

(a) Determinado por el método del tubo capilar.

(b) No se preparó el derivado acetilado por no disponer de suficiente cantidad de sustancia.

N-Benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10).

La demostración de la estructura de (III-10) se basó en los siguientes resultados experimentales:

a) El microanálisis coincidió con el calculado para una N-benzoil-D-glucosilamina.

b) La acetilación dio un derivado tetra-O-acetilado (III-18) (Tabla III-8).

c) La oxidación con metaperiodato de sodio de (III-10) produjo 1.02 moles de formaldehído por mol de sustrato, demostrando la existencia de un ciclo furanósico.

d) La configuración anomérica α fue establecida químicamente por aplicación del método ideado por Isbell y Frush^{6,31} y modificado por Cerezo y Deulofeu⁹.

Isbell y Frush⁶ asignaron configuraciones anoméricas de N-acetil-D-hexopiranosilaminas basándose en las rotaciones ópticas de los dialdehídos producidos por oxidación de las mismas con metaperiodato de sodio, los cuales conservan como únicos centros quirales el C-1 y el C-5 del compuesto original. Los valores obtenidos se comparaban con las rotaciones ópticas de los dialdehídos preparados por oxidación de los dos anómeros de N-acetil-D-galactopiranosilamina³¹.

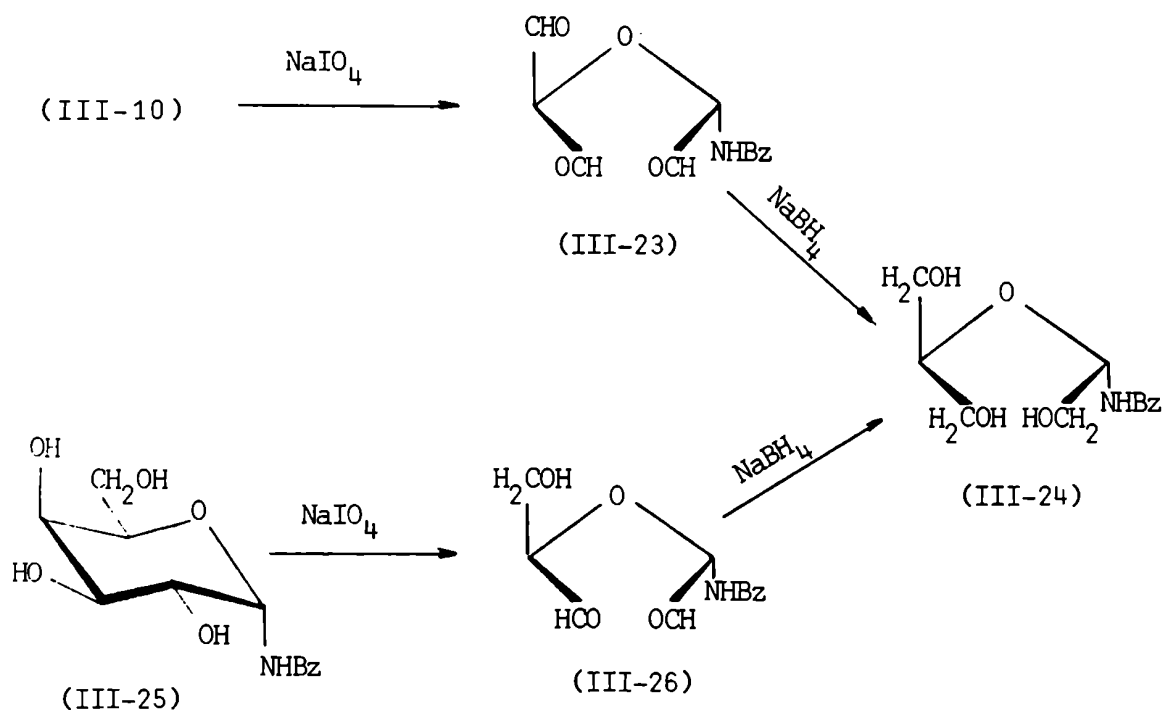
Cerezo y Deulofeu⁹ perfeccionaron el método reduciendo con borohidruro de sodio los grupos aldehído a grupos alcohólicos más estables, y se basaron en las rotaciones ópticas de los polialcoholes, que conservan como único centro quiral el C-1, para asignar las configuraciones anoméricas de los compuestos originales.

Esto permitió la aplicación del método a la determinación de la configuración del C-1 de N-acil-glicofuranosilaminas que, con la modificación introducida, dan el mismo producto final que las N-acil-glicopiranosilaminas de igual configuración anomérica.

La oxidación con metaperiodato de sodio de (III-10) produjo el trialdehído (III-23), con $[\alpha]_D +21.3^\circ$. Este, por reducción con borohidruro de sodio, dio el polialcohol (III-24), con $[\alpha]_D -4.3^\circ$.

Los valores obtenidos se compararon con los informados por Delpy y Cerezo³² por idéntico tratamiento a partir de N-benzoil-

α -D-galactopiranosilamina (III-25). Estos autores obtuvieron $[\alpha]_D +17.3^\circ$ para el dialdehído (III-26) y $[\alpha]_D -5.1'$ para el polialcohol (III-24).



La similitud de las rotaciones ópticas de los polialcoholes generados a partir de (III-10) y de (III-25) indicó que los compuestos originales tienen la misma configuración anomérica α .

Los espectros de R.M.N.- ^1H de (III-10) y de su derivado acetilado (III-18), que confirman la estructura propuesta, se analizan en el Capítulo IV donde se estudian, además, las posibles conformaciones que estos compuestos adoptan en solución.

N-Benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11).

La demostración de la estructura de (III-11) se basó en los siguientes hechos:

a) El microanálisis coincidió con el calculado para una N-benzoil-mono-O-benzoil-D-glucosilamina.

b) La acetilación dio un derivado tri-O-acetilado (III-19) (Tabla III-8).

c) La amonólisis metanólica de (III-11) produjo N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10) con 75.2% de rendimiento, demostrando que (III-11) tiene un ciclo furanósico y configuración anomérica α .

d) Con respecto a la posición del grupo benzoiloxi, se sospechó desde un principio que estuviera presente en el C-6 por la conocida resistencia a la amonólisis del grupo benzoílo que esterifica el carbinol primario de los monosacáridos.

Esta sospecha se confirmó por comparación del espectro de R.M.N.-¹H del derivado tri-O-acetilado (III-19) preparado a partir de (III-11), con el correspondiente al derivado tetra-O-acetilado (III-18), preparado a partir de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10). Las diferencias observadas y las conclusiones que se extraen de las mismas se discuten en el Capítulo IV.

N-Benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12).

La demostración de la estructura de (III-12) se basó en los siguientes resultados:

a) El microanálisis correspondió al calculado para una N-benzoil-di-O-benzoil-D-glucosilamina.

b) La acetilación dio un derivado di-O-acetilado (III-20) (Tabla III-8).

c) La amonólisis metanólica de (III-12) produjo N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10) con 74.6% de rendimiento, indicando que (III-12) tiene también un ciclo furanósico y configuración anomérica α .

d) Por tratamiento con 2-propanol amoniaco, (III-12) produjo N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11), indicando que uno de los grupos benzoiloxi del producto de partida se encuentra presente en el C-6.

e) La posición del grupo benzoiloxi restante se estableció sobre la base del espectro de R.M.N.-¹H de (III-12), que se comparó con el de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10) (Capítulo IV).

f) Además, por comparación del espectro de R.M.N.-¹H del derivado acetilado (III-20) con los correspondientes espectros de los derivados acetilados (III-19) y (III-18) se confirmó la posición de los grupos benzoiloxi de (III-12) en C-3 y C-6. Las diferencias observadas en los desplazamientos químicos de los hidrógenos de la cadena carbonada y las conclusiones que se sacan de los resultados obtenidos se discuten en el Capítulo IV.

N-Benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13).

La demostración de la estructura de (III-13) se basó en los siguientes resultados:

a) El microanálisis correspondió al calculado para una N-benzoil-di-O-benzoil-D-glucosilamina.

b) La acetilación dio un derivado di-O-acetilado (III-21) (Tabla III-8).

c) Por amonólisis metanólica (III-13) dio N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10) con 69.4% de rendimiento, corroborando la presencia de un ciclo furanósico con configuración anomérica α .

d) La posición de los grupos benzoiloxi en C-5 y C-6 se estableció por comparación del espectro de R.M.N. - ^1H de (III-13) con el de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10). Una evidencia adicional al respecto se obtuvo comparando el espectro de R.M.N. - ^1H del derivado acetilado (III-21) con los correspondientes espectros de los derivados acetilados (III-19) y (III-18). La discusión de los espectros se desarrolla en el Capítulo IV.

Espectros I.R. de N-benzoil- α -D-glucofuranosilaminas y sus derivados.

Las frecuencias a las que se observan las bandas de absorción características en los espectros I.R. de las N-benzoil- α -D-glucofuranosilaminas y sus derivados (Figuras III-3 a III-10) se dan en la Tabla III-9. Los espectros fueron realizados en pastillas de bromuro de potasio.

En los compuestos con hidroxilos libres, (III-10) a (III-13), las bandas correspondientes a las vibraciones de estiramiento N-H y O-H se superponen, dando lugar a una banda intensa entre 3150-3200 y 3520 cm^{-1} . Para el compuesto (III-11) se observan, dentro de esa zona de absorción ancha, dos picos resueltos a 3350 y 3480 cm^{-1} .

En los derivados acetilados (III-18) a (III-20) se observa una banda ancha y de menor intensidad, centrada a 3350 cm^{-1} , que corresponde a estiramiento N-H. En el derivado acetilado (III-21) esta banda está algo desplazada hacia frecuencias mayores (3320-3440 cm^{-1}).

En el derivado 6-O-benzoilado de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11), la absorción correspondiente a la vibración de estiramiento C=O de benzoato se observa a 1705 cm^{-1} . Los compuestos (III-12) y (III-13), que tienen dos grupos O-benzoílo, presentan esta banda ligeramente desdoblada ($1705, 1720\text{ cm}^{-1}$), como consecuencia de la no equivalencia de los dos grupos benzoiloxi.

En el derivado acetilado (III-18), que tiene sólo grupos O-acetilo, se observa una banda intensa entre 1735 y 1765 cm^{-1} (estiramiento C=O de acetato). El ancho de esta banda indica que los grupos acetoxi no son equivalentes.

Los derivados acetilados (III-19) a (III-21), que tienen grupos O-benzoílo y O-acetilo en la misma molécula, presentan dos bandas separadas a 1725 cm^{-1} (C=O de benzoato) y 1750 cm^{-1} (C=O de acetato). Tal comportamiento fue señalado por Tipson *et al.*²³ para los ésteres mixtos.

Los compuestos (III-10) a (III-13) presentan las bandas características de la función amida a 1655 cm^{-1} (Amida I) y 1515 cm^{-1} (Amida II). En los derivados acetilados (III-18) a (III-21) estas bandas se observan a 1670 y 1520 cm^{-1} , respectivamente. El desplazamiento hacia frecuencias mayores de la banda de Amida I por acetilación de los hidroxilos libres indicaría un menor grado de asociación por unión hidrógeno^{24,25} en el grupo benzamido de los compuestos (III-18) a (III-21).

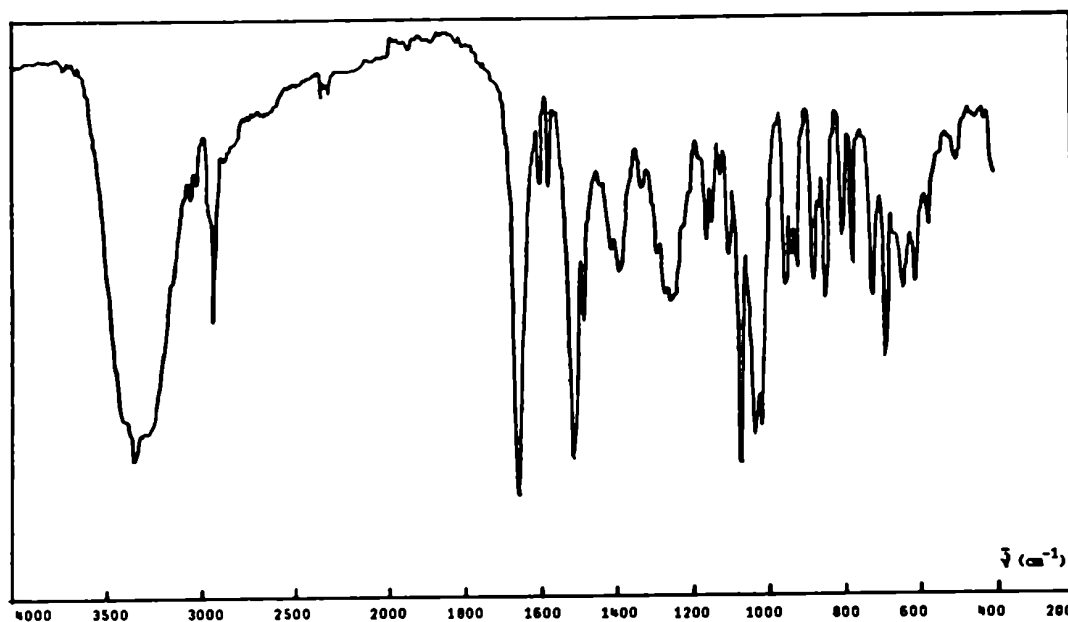


Figura III-3: Espectro I.R. de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10).

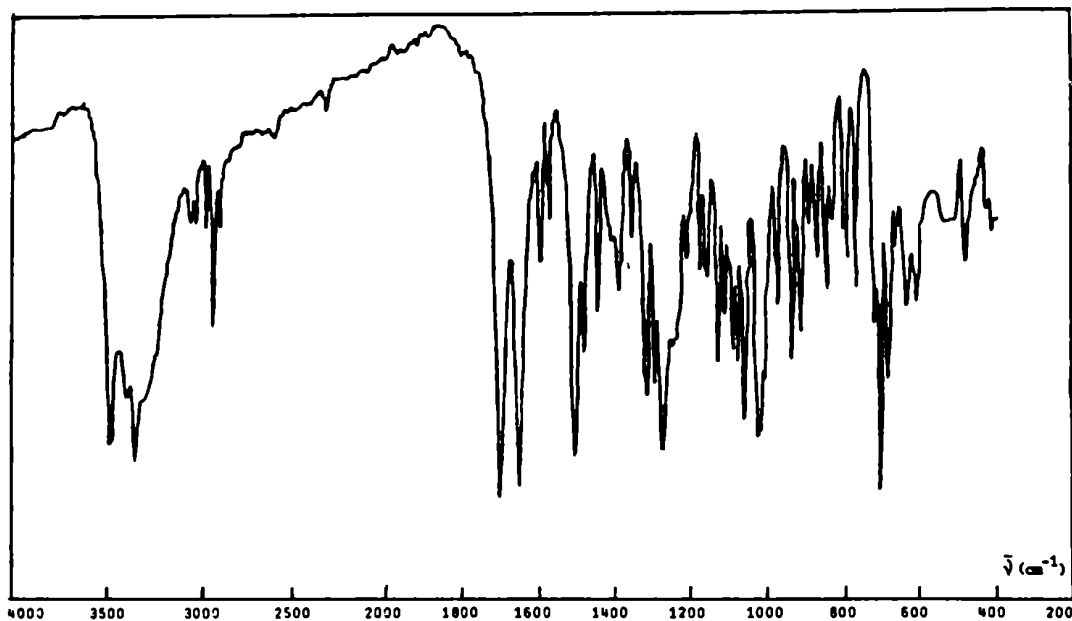


Figura III-4: Espectro I.R. de N-benzoyl-6-O-benzoyl- α -D-glucosilamina (III-11).

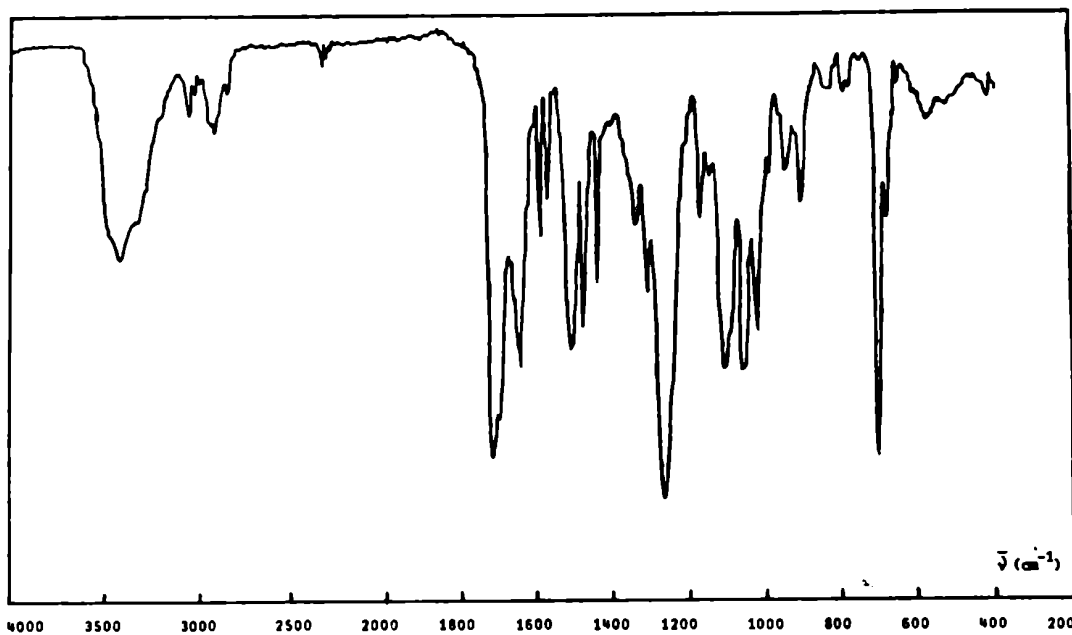


Figura III-5: Espectro I.R. de N-benzoyl-3,6-di-O-benzoyl- α -D-glucosilamina (III-12).

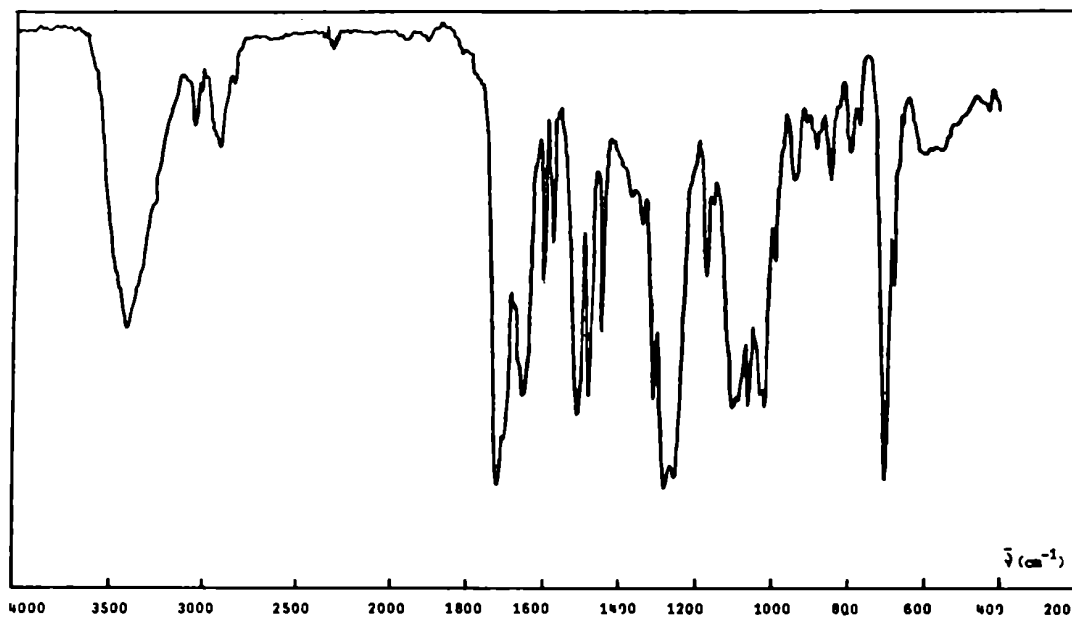


Figura III-6: Espectro I.R. de N-benzoyl-5,6-di-O-benzoyl- α -D-glucosilamina (III-13).

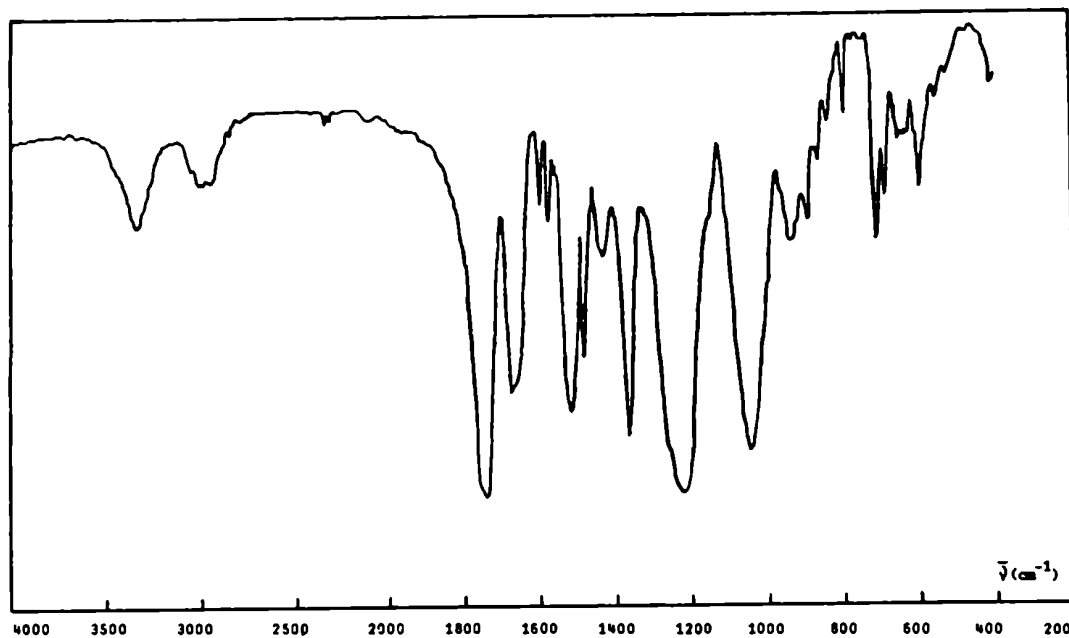


Figura III-7: Espectro I.R. de N-benzoil-2,3,5,6-tetra-O-acetil- α -D-glucofuranosilamina (III-18).

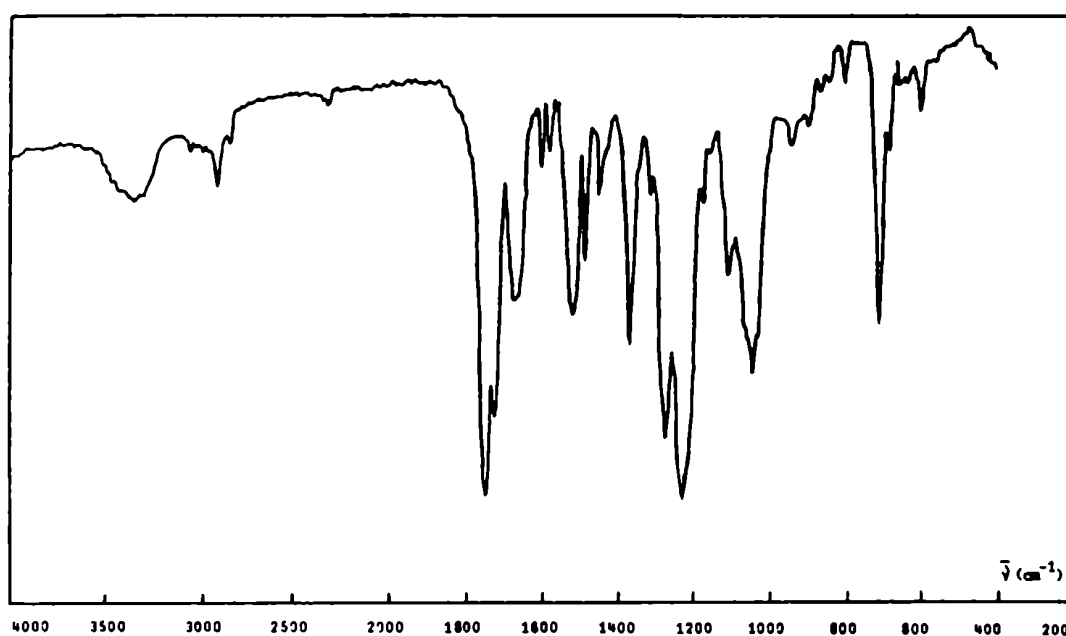


Figura III-8: Espectro de I.R. de N-benzoil-2,3,5-tri-O-acetil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-19).

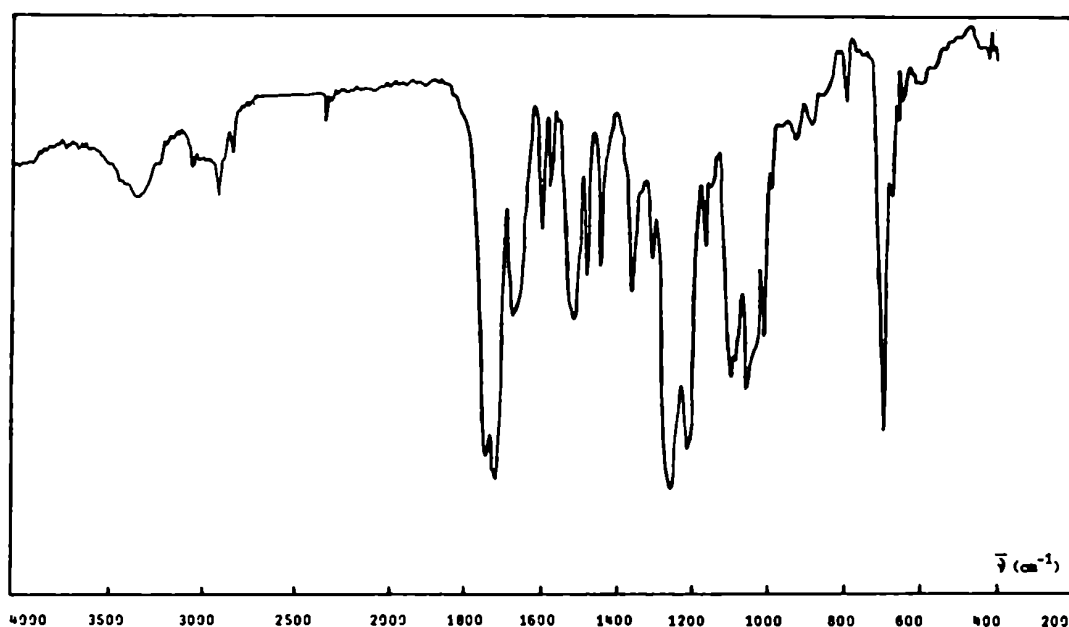


Figura III-9: Espectro I.R. de N-benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-20).

TABLA III-9

Absorciones características en el I.R. de N-benzoil- α -D-glucofuranosilaminas y sus derivados.

Compuesto	Frecuencias (cm^{-1})							Figura
	O-H(a)	N-H(a)	C=O(a) (acetato)	C=O(a) (benzoato)	C=O(a) (Amida I)	N-H(b) (Amida II)		
N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10)	(c)	(c)	-	-	1655	1515	III-3	
N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11)	(c)	(c)	-	1705	1655	1510	III-4	
N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12)	(d)	(d)	-	1705, 1720	1655	1515	III-5	
N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13)	(d)	(d)	-	1705, 1720	1655	1515	III-6	
N-benzoil-2,3,5,6-tetra-O-acetil- α -D-glucofurano- silamina (III-18)	-	3350	1735-1765	-	1670	1520	III-7	
N-benzoil-2,3,5-tri-O-acetil-6-O-benzoil- α -D-glu- cofuranosilamina (III-19)	-	3350	1750	1725	1670	1520	III-8	
N-benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- α -D- glucofuranosilamina (III-20)	-	3350	1750	1725	1670	1520	III-9	
N-benzoil-2,3-di-O-acetil-5,6-di-O-benzoil- α -D- glucofuranosilamina (III-21)	-	3320-3440	1750	1725	1670	1520	III-10	

(a) Vibración de estiramiento.

(b) Vibración de deformación.

(c) Banda ancha entre 3150 y 3520 cm^{-1} .

(d) Banda ancha entre 3200 y 3520 cm^{-1} .

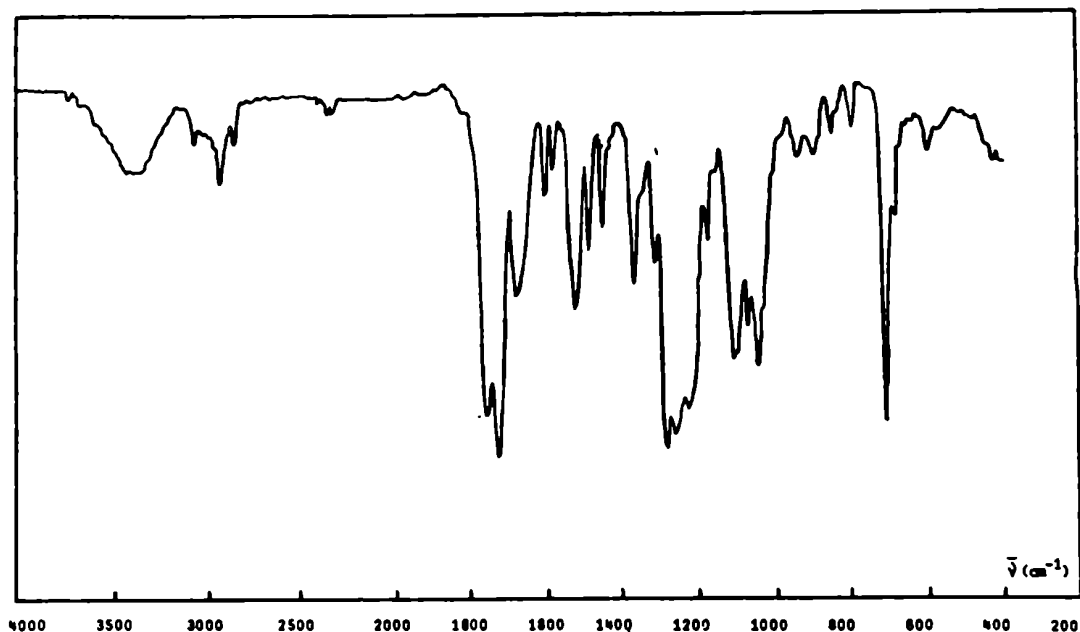


Figura III-10: Espectro I.R. de N-benzoil-2,3-di-O-acetil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-21).

N-Benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-16)

Debido al bajo rendimiento (0.2%) con que se obtuvo N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-17) en la reacción de amonólisis, la dilucidación de la estructura del correspondiente producto de desbenzoilación (III-16) debió efectuarse con sólo 10 mg de material. Por lo tanto, solamente pudieron aplicarse algunas de las técnicas empleadas en el análisis estructural del correspondiente anómero α (III-10).

Los hechos experimentales que permitieron demostrar la estructura de (III-16) fueron los siguientes:

a) El microanálisis de carbono e hidrógeno correspondió al calculado para una N-benzoil-D-glucosilamina. La diferencia obtenida en el porcentaje de carbono (calc.: 55.12; enc.: 55.98) está dentro del error del método, pues la cantidad de muestra quemada (4.345 mg) produjo sólo 8.93 mg de dióxido de carbono.

b) El espectro de masas de (III-16) reveló la presencia del pico molecular a m/z 283, valor que coincide con el peso molecular de una N-benzoil-D-glucosilamina.

c) El espectro I.R. mostró dos bandas características de la función amida a 1640 cm^{-1} (Amida I) y 1510 cm^{-1} (Amida II). Se obser-

vó, además, una banda ancha entre 3520 y 3200 cm^{-1} (OH y NH).

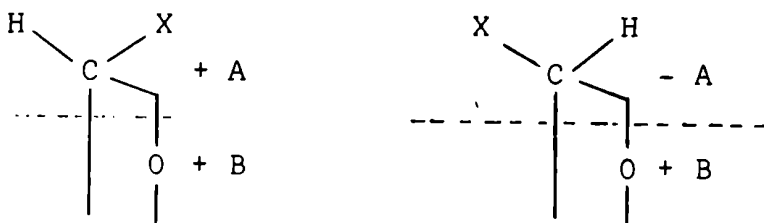
d) La oxidación con metaperiodato de sodio de (III-16) produjo 0.98 moles de formaldehído por mol de sustrato, demostrando la existencia de un ciclo furanósico.

e) Desde un primer momento resultó evidente que (III-16) tenía configuración anomérica β por haber sido determinada previamente por métodos químicos la configuración del C-1 del correspondiente anómero α (III-10).

f) El espectro de R.M.N- ^1H de (III-16) confirmó la estructura propuesta. El mismo se detalla en el Capítulo IV donde se analiza, además, la posible conformación de este compuesto en solución.

Aplicación de las Reglas de Isorrotación de Hudson al par anomérico de N-benzoil-D-glucofuranosilaminas.

Basándose en el Principio de Superposición Óptica de Van't Hoff, Hudson³³ señaló que la rotación molecular de la forma cíclica hemiacetálica de una aldosa o de un derivado de la misma puede ser considerada como la suma de dos contribuciones rotacionales A y B, debidas al centro anomérico y al resto de la molécula, respectivamente. En la serie D, el valor de A es positivo para el anómero α y negativo para el β .



Las rotaciones moleculares de los anómeros α -D y β -D resultan:
 $[M]_{\alpha} = +A+B$ y $[M]_{\beta} = -A+B$.

Si se conocen los valores de $[M]_{\alpha}$ y $[M]_{\beta}$ pueden calcularse los valores de A y B por las relaciones: $[M]_{\alpha} - [M]_{\beta} = 2A$ y $[M]_{\alpha} + [M]_{\beta} = 2B$.

Sobre la base de estas relaciones, Hudson enunció sus dos conocidas reglas:

- 1) La contribución rotacional del centro anomérico (valor A)

es poco afectada por cambios en las configuraciones del resto de los carbonos de la molécula y por el tamaño del ciclo hemiacetálico (piranósico o furanósico).

2) La contribución rotacional del resto de la molécula (valor B) varía poco al cambiar el sustituyente X unido al C-1.

Estas reglas fueron aplicadas exitosamente por Hudson a glicosas y metil glicósidos³⁴.

Más tarde pudo comprobarse que existen excepciones al cumplimiento de las mismas. Las más importantes son las siguientes:

a) Cambios en la configuración del C-2 afectan en magnitud apreciable el valor de A.^{34,35,36}

b) Cuando el sustituyente X unido al C-1 contiene un grupo altamente polarizable^{37,38,39} se producen variaciones importantes en el valor de B.

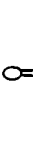

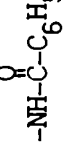
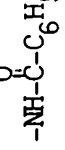
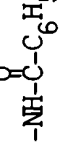
c) Cuando las conformaciones de los anómeros α y β son distintas, no se cumplen las reglas de Hudson ya que para ello se requiere que ambos anómeros difieran exclusivamente en la configuración del C-1⁴⁰.

Isbell y Frush⁶ aplicaron las reglas de isorrotación de Hudson a la determinación de configuraciones anoméricas de glicopiranosilaminas. Para calcular las rotaciones moleculares de estas sustancias, utilizaron valores de A obtenidos a partir del par anomérico de D-galactopiranosilaminas y valores de B obtenidos a partir de los pares anoméricos de las correspondientes glicopiranosas. Las rotaciones moleculares calculadas coincidieron con los valores experimentales, como se ejemplifica en la Tabla III-10 para β -D-glicopiranosilamina.

Cerezo y Deulofeu⁹ aplicaron las reglas de Hudson a la determinación de configuraciones anoméricas de N-acetil-D-glicofuranosilaminas. Calcularon las rotaciones moleculares empleando un valor de A obtenido a partir del par anomérico de N-acetil-D-galactopiranosilaminas y valores de B obtenidos a partir de los pares anoméricos de los correspondientes metil o etil D-glicofuranósidos. Las rotaciones moleculares calculadas coincidieron en signo y orden de magnitud con los valores experimentales, como se ejemplifica en la Tabla III-10 para N-acetil- α -D-glicofuranosilamina. Sin embargo,

TABLA III-10

Aplicación de las Reglas de Isorrotación de Hudson a la determinación de configuraciones anómericas de D-glucosilaminas y sus derivados

Compuesto	Sustituyente X unido al C-1	Rotación molecular $[M]$ exp. (agua)	Rotaciones moleculares calculadas		Parámetros empleados		Sustituyente X unido al C-1 del par anómico usado (cálculo de B)	Ref.
			$[M]_{\alpha}$	$[M]_{\beta}$	A	B		
β -D-glucopiranosilamina	-NH ₂	+3.73°	+19.67°	+3.91°	7.88° (a)	11.79° (b)	-OH	6
N-acetil- α -D-glucofuranosilamina		+194°	+243°	-165°	204° (c)	39° (d)	-OCH ₃	9
			+220°	-188°	204° (c)	16° (e)	-OC ₂ H ₅	
N-acetil- β -D-glucopiranosilamina		-48.6°	+325.6°	+83.4°	204.5° (c)	121.1° (f)	-OCH ₃	32
N-benzoil- β -D-glucopiranosilamina		-34.5°	+304.9°	-62.7°	183.8° (g)	121.1° (f)	-OCH ₃	32
N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10)		+117.7°	+224.3°	-144.8°	184.5° (h)	39.8° (i)	-OCH ₃	Esta tesis
			+197°	-172°	184.5° (h)	12.5° (j)	-OC ₂ H ₅	
N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-16)		-240.3°	+224.3°	-144.8°	184.5° (h)	39.8° (i)	-OCH ₃	Esta tesis
			+197°	-172°	184.5° (h)	12.5° (j)	-OC ₂ H ₅	

Las minúsculas indican los pares anómericos cuyas rotaciones moleculares en agua se emplearon en el cálculo de A o B. (a) D-galactopiranosilaminas. (b) D-glucopiranosas. (c) N-acetil-D-galactopiranosilaminas. (d) metil D-glucofuranósidos. (e) etil D-glucofuranósidos. (f) metil D-glucopiranosósidos. (g) N-benzoil-D-galactopiranosilaminas. (h) N-benzoil-D-galactopiranosilaminas (sobre la base de las rotaciones ópticas informadas por Delpy⁷ y Delpy y Cerezo³²). (i) metil D-glucofuranósidos (sobre la base de las rotaciones ópticas informadas por Haworth, Porter y Waive⁴¹). (j) etil D-glucofuranósidos (sobre la base de las rotaciones ópticas informadas por Haworth y Porter⁴²).

las diferencias observadas fueron mucho mayores que las descritas por Isbell y Frush para las glicosilaminas.

Delpy y Cerezo³² aplicaron las reglas de Hudson a la determinación de configuraciones anoméricas de N-acetil y N-benzoil-D-glicopiranosilaminas. Para calcular las rotaciones moleculares de estas sustancias utilizaron valores de A obtenidos a partir de los pares anoméricos de N-acetil y N-benzoil-D-galactopiranosilaminas y valores de B obtenidos a partir de los pares anoméricos de los correspondientes metil D-glicopiranosidos. Obtuvieron diferencias apreciables entre los valores calculados y los experimentales, como se ejemplifica en la Tabla III-10 para N-acetil- β -D-glicopiranosilamina y N-benzoil- β -D-glicopiranosilamina. Sin embargo, en todos los casos pudo asignarse sin lugar a dudas la configuración anomérica correcta.

Los autores calcularon los valores de B para los pares anoméricos de N-acetil-D-galactopiranosilaminas ($B = 226^\circ$) y N-benzoil-D-galactopiranosilaminas ($B = 246^\circ$), y los compararon con el valor de B obtenido para el par anomérico de metil D-galactopiranosidos ($B = 174.6^\circ$). Comentaron que las diferencias obtenidas se debían a la presencia de un grupo polarizable (el acilo) en el sustituyente unido al C-1 de las N-acil-D-galactopiranosilaminas, que incrementaba el valor de B en un 30% si era un acetilo y en un 40% si se trataba de un benzoílo.

Suponiendo que la influencia del sustituyente unido al C-1 sobre el valor de B es constante para distintas N-acil-D-glicopiranosilaminas, propusieron emplear valores de B modificados para el cálculo de las rotaciones moleculares de las N-acetil-D-glicopiranosilaminas ($B' = 1.3B$) y de las N-benzoil-D-glicopiranosilaminas ($B'' = 1.4B$). De esta manera lograron, en general, una mayor concordancia con los datos experimentales.

El cálculo de la rotación molecular de N-acetil- β -D-glicopiranosilamina utilizando el valor de B modificado ($B' = 157.4^\circ$) dio -47.1° , que coincide con el valor experimental (-48.6°). El cálculo de la rotación molecular de N-benzoil- β -D-glicopiranosilamina empleando el correspondiente valor de B modificado ($B'' = 169.5^\circ$) no condujo a una concordancia tan satisfactoria ($[M]_{\beta} \text{ calc.} = -14.2^\circ$); $[M] \text{ exp.} = -34.5^\circ$).

En esta tesis, se ensayó la aplicación de las reglas de Hudson al par anomérico de N-benzoil-D-glicofuranosilaminas (III-10) y (III-16). Para calcular las rotaciones moleculares de estas sustan-

cias se utilizó un valor de A obtenido a partir del par anomérico de N-benzoil-D-galactopiranosilaminas ($A = 184.5^\circ$) y valores de B obtenidos a partir de los pares anoméricos de metil D-glucofuranósidos ($B = 39.8^\circ$) y etil D-glucofuranósidos ($B = 12.5^\circ$). Se obtuvieron diferencias importantes entre los valores calculados y los experimentales (Tabla III-10), más elevadas en el primer caso que en el segundo. Sin embargo, puede asignarse sin lugar a dudas configuración anomérica α a (III-10) y β a (III-16).

Para conocer las causas de las diferencias obtenidas, se calcularon los valores de A y B a partir de las rotaciones moleculares del par anomérico de N-benzoil-D-glucofuranosilaminas. Se obtuvo $A = 179.0^\circ$ y $B = -61.3^\circ$.

Puede verse que la contribución rotacional del centro anomérico (valor A) es similar para las N-benzoil-D-glucofuranosilaminas ($A = 179.0^\circ$) y las N-benzoil-D-galactopiranosilaminas ($A = 184.5^\circ$), indicando que la configuración del resto de los carbonos de la molécula y el tamaño del ciclo hemiacetalico tienen poca influencia sobre el valor de A.

En cambio, la contribución rotacional del resto de la molécula (valor B) es notablemente diferente para las N-benzoil-D-glucofuranosilaminas ($B = -61.3^\circ$), comparadas con los metil D-glucofuranósidos ($B = +39.8^\circ$) y etil D-glucofuranósidos ($B = +12.5^\circ$).

Angyal⁴⁰ evaluó la aplicabilidad de las reglas de Hudson a metil glicofuranósidos. Hizo primero un cuidadoso análisis de las conformaciones que estos compuestos adoptan en solución acuosa. Para ello utilizó datos proporcionados por los espectros de R.M.N.-¹H de estas sustancias, pero los interpretó basándose en los criterios que determinan la estabilidad de las conformaciones en compuestos furanósicos. En el caso particular del metil α -D-glucofuranósido, concluyó que existe como una mezcla conformacional de las formas promedio 3T_2 y 2T_3 , con predominio de la primera, es decir, admitió que están poblados dos segmentos del itinerario pseudorrotacional: ${}^1T_2 \rightleftharpoons E_2 \rightleftharpoons {}^3T_2 \rightleftharpoons {}^3E \rightleftharpoons {}^3T_4$ y ${}^2T \rightleftharpoons {}^2E \rightleftharpoons {}^2T_3 \rightleftharpoons E_3 \rightleftharpoons {}^4T_3$. En cambio, para el correspondiente anómero β concluyó que existe en forma prácticamente exclusiva en la conformación promedio 3T_2 .

Angyal señaló que en los compuestos furanósicos el valor de la contribución rotacional B es afectado profundamente por el signo del

ángulo de torsión correspondiente a la unión C-2—C-3*, que es positivo en la conformación 3T_2 y negativo en la 2T_3 .

Por lo tanto, los valores de B para los dos anómeros del metil D-glucofuranósido no pueden ser iguales, si se admite la participación de la forma 2T_3 en el equilibrio conformacional del anómero α .

Por el contrario, los anómeros α y β de la N-benzoil-D-glucofuranosilamina tendrían el mismo valor de B ya que, de la información proporcionada por los espectros de R.M.N.- 1H de estos compuestos, se deduce que ambos adoptan la conformación promedio 3T_2 en solución (Capítulo IV). Dentro del segmento ${}^1T_2 \rightleftharpoons E_2 \rightleftharpoons {}^3T_2 \rightleftharpoons {}^3E \rightleftharpoons {}^3T_4$ del itinerario pseudorrotacional del anillo furanósico, el ángulo de torsión C-2—C-3 varía en magnitud, pero no en signo, y el valor exacto de dicho ángulo tiene poca influencia sobre el valor de B⁴⁰.

De la discusión anterior se deduce que los diferentes valores de B obtenidos a partir de las N-benzoil-D-glucofuranosilaminas y los alquil D-glucofuranósidos podrían ser consecuencia de:

a) Las diferencias conformacionales existentes entre ambos tipos de compuestos.

b) La presencia de un grupo polarizable (benzoílo) en el sustituyente unido al C-1 de las N-benzoil-D-glucofuranosilaminas.

Estas serían, al menos en parte, las causas determinantes de la falta de concordancia entre los valores experimentales de las rotaciones moleculares de las N-benzoil-D-glucofuranosilaminas y los valores calculados aplicando las reglas de isorrotación de Hudson.

* Para definir el signo del ángulo de torsión θ correspondiente a una dada unión C-C en un anillo furanósico se siguió el criterio de Altona y Sundaralingam^{43,44}.

N-Benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-17).

La demostración de la estructura de (III-17) se basó en los siguientes hechos experimentales:

a) El microanálisis correspondió al calculado para una N-benzoil-di-O-benzoil-D-glucosilamina.

b) La acetilación dio un derivado di-O-acetilado (III-22) (Tabla III-8). Este producto no pudo ser cristalizado, razón por la cual no fue analizado. Sin embargo, la cromatografía en capa delgada de (III-22) mostró una sola mancha y su espectro de masas reveló la presencia del pico molecular a m/z 575, valor que coincide con el peso molecular de una N-benzoil-di-O-acetil-di-O-benzoil-D-glucosilamina.

c) Los espectros I.R. de (III-17) y de su derivado acetilado (III-22) estuvieron de acuerdo con la composición anterior.

En la figura III-11 se muestra el espectro I.R. de (III-17), realizado en suspensión de nujol. La superposición de las bandas de estiramiento N-H y O-H da lugar a una banda ancha entre 3240 y 3520 cm^{-1} . La banda correspondiente a la vibración de estira-

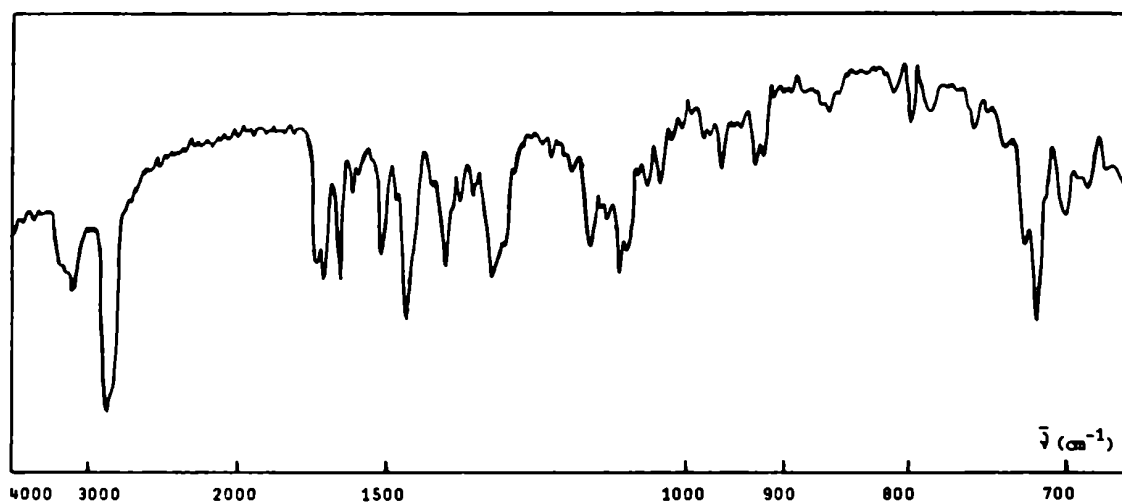


Figura III-11: Espectro I.R. (nujol) de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-17).

miento C=O de benzoato aparece claramente desdoblada en dos picos a 1680 y 1700 cm^{-1} , evidenciando la no equivalencia de los dos grupos benzoiloxi. Las bandas características de la función amida se observan a 1630 cm^{-1} (Amida I) y 1520 cm^{-1} (Amida II).

El espectro I.R. del derivado acetilado (III-22) presenta absorciones a 3350 cm^{-1} (N-H), 1680-1750 cm^{-1} (C=O de benzoato y de acetato), 1640 cm^{-1} (Amida I) y 1510 cm^{-1} (Amida II).

d) La amonólisis metanólica de (III-17) produjo N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-16) con 57.8% de rendimiento, indicando que (III-17) tiene también un ciclo furanósico y configuración anomérica β .

e) Con respecto a la posición de los dos grupos benzoiloxi de (III-17), se admitió que uno de ellos debía estar presente en el C-6 sobre la base de que todos los monosacáridos aislados de la mezcla de amonólisis tenían benzoilado el carbinol primario. La comparación del espectro de R.M.N.- ^1H ' de (III-17) con el de N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-16) demostró que el grupo benzoiloxi restante estaba presente en el C-3. La discusión de los espectros se desarrolla en el Capítulo IV.

Además, un análisis comparativo de los espectros de R.M.N.- ^1H de los pares anómicos de N-benzoil-D-glucofuranosilaminas, (III-10) y (III-16), N-benzoil-3,6-di-O-benzoil-D-glucofuranosilaminas, (III-12) y (III-17), y N-benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil-D-glucofuranosilaminas, (III-20) y (III-22), indicó que cada par se diferencia exclusivamente en la configuración del carbono anomérico (Capítulo IV). Quedó así confirmada la posición de los grupos benzoiloxi de (III-17) en C-3 y C-6.

DERIVADOS DE D-GLUCOPIRANOSA

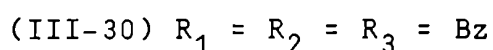
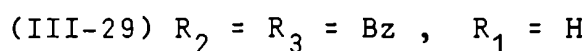
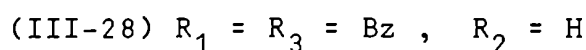
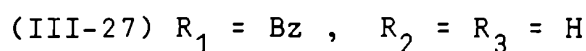
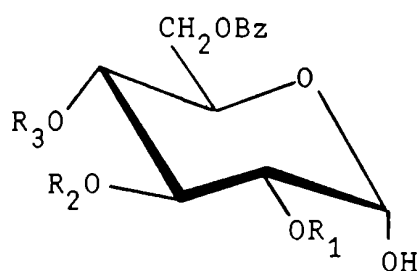
Cuando Thiel, Deferrari *et al.* aplicaron la reacción de Wohl a algunos disacáridos 0-benzoilados lograron aislar, en la mayoría de los casos con rendimientos interesantes, disacáridos no nitrogenados que estaban 6-0-benzoilados. Junto con estos productos obtuvieron siempre el correspondiente disacárido libre (Tabla III-11).

TABLA III-11

Amonólisis de disacáridos benzoilados con metanol amoniacal 16%. Azúcares no nitrogenados obtenidos.

Sustrato	Disacárido 6-0-benzoilado Rend. %	Disacárido libre Rend. %	Ref.
octa-0-benzoil- β - maltosa	31.6	37.8	45
1,2,6,2',3',4',6'-hepta-0-benzoil- β - maltosa	40	56	46
octa-0-benzoil- β - celobiosa	6.6	49.6	47
1,2,6,2',3',4',6'-hepta-0-benzoil- β - celobiosa	59	39.5	48
octa-0-benzoil - lactosa		82	49
1,2,6,2',3',4',6'-hepta-0-benzoil- β - lactosa	21.5	75.1	50

La amonólisis de penta-0-benzoil- α -D-glucopiranososa en las condiciones empleadas en esta tesis dio lugar también a la formación de azúcares no nitrogenados parcialmente 0-benzoilados. Se aislaron los siguientes productos: 2,6-di-0-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-27), 2,4,6-tri-0-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-28), 3,4,6-tri-0-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-29) y 2,3,4,6-tetra-0-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-30). Los rendimientos figuran en la Tabla III-1.



Los compuestos (III-27) y (III-30) eran ya conocidos. En cambio, no se encontraron descritas en la literatura las sustancias (III-28) y (III-29).

Las constantes físicas de los productos (III-27) a (III-30) se han reunido en la Tabla III-12. Se incluyen los derivados per-O-acetilados (III-31) a (III-36). Los compuestos (III-31) a (III-34) fueron preparados por acetilación de las sustancias (III-27) a (III-30) con anhídrido acético y piridina a 0°. Los compuestos (III-35) y (III-36) fueron obtenidos por tratamiento de (III-27) y (III-30) con anhídrido acético y acetato de sodio a 100°.

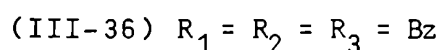
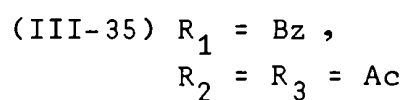
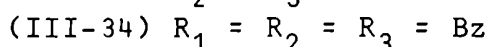
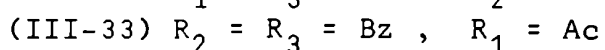
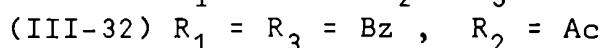
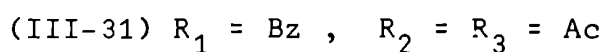
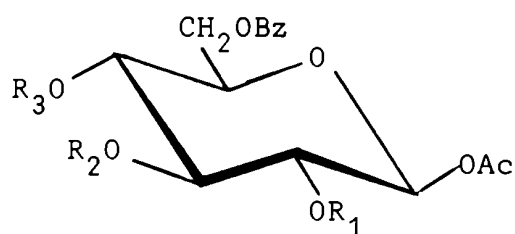
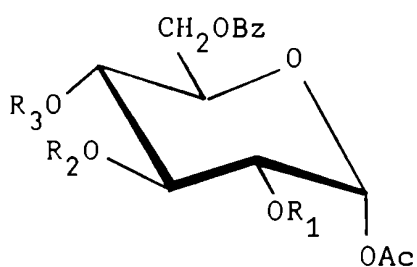


TABLA III-12

Constantes físicas de α -D-glucopiranosas parcialmente O-benzoiladas y sus derivados

Compuesto	p. f.	Rotación óptica		Ref.	Derivados acetilados	p. f.	Rotación óptica		Ref.
		$[\alpha]_D$	solv.				$[\alpha]_D$	solv.	
2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-27)	182°	+56.3°	EtOH	51	1,3,4-tri-O-acetil-2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-31)	119-120°	+150°	CHCl ₃	Esta tesis
	187-188° 181-182°(a)	+57.6°	EtOH	Esta tesis	1,3,4-tri-O-acetil-2,6-di-O-benzoil- β -D-glucopiranososa (III-35)	176° 182-183° 181-182°(a)	+64.7° +63.6°	acetona acetona	51 Esta tesis
2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-28)	124-126°	+81.6°	EtOH	Esta tesis	1,3-di-O-acetil-2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-32)	129-131°	+107.4°	CHCl ₃	Esta tesis
3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-29)	164-165° 162-163°(a)	+55.0°	EtOH	Esta tesis	1,2-di-O-acetil-3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-33)	191-192° 189-190°(a)	+42.0°	CHCl ₃	Esta tesis
	119-120° 117-120°	+70.6° +72.4°	EtOH CHCl ₃	52 53	1-O-acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-34)	160-161° 161-161.5°	+91.3° +90.2°	CHCl ₃ CHCl ₃	54 Esta tesis
2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-30)	118-120°	+70.2° +72.2°	EtOH CHCl ₃	Esta tesis	1-O-acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glucopiranososa (III-36)	189-190°	+56.0°	CHCl ₃	Esta tesis

(a) Determinado por el método del tubo capilar.

2,6-Di-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-27).

Esta sustancia había sido obtenida por Brigl y Gr \ddot{u} ner⁵¹ por benzoilaci3n selectiva de glucosa en acetona en presencia de \acute{a} cido metab3rico. En el mismo trabajo los autores describieron la preparaci3n de un derivado tri-O-acetilado por tratamiento del dibenzoato con anhidrido ac3tico y acetato de sodio a 100 $^{\circ}$.

Las constantes f \acute{i} sicas del producto (III-27) aislado en esta tesis coinciden con las descritas en la literatura (Tabla III-12). Fue identificado por comparaci3n con una muestra aut3ntica.

La 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranosa obtenida se peracetil3 en dos condiciones diferentes:

a) Por tratamiento con anhidrido ac3tico y piridina a 0 $^{\circ}$ dio un derivado tri-O-acetilado (III-31) (Tabla III-12), que no hemos encontrado descrito en la literatura.

b) Por tratamiento con anhidrido ac3tico y acetato de sodio a 100 $^{\circ}$ produjo un derivado tri-O-acetilado (III-35), similar a la 1,3,4-tri-O-acetil-2,6-di-O-benzoil-D-glucopiranosa descrita por Brigl y Gr \ddot{u} ner⁵¹ (Tabla III-12).

Es importante destacar que Brigl y Gr \ddot{u} ner no establecieron el car \acute{a} cter anom3rico de la 2,6-di-O-benzoil-D-glucopiranosa obtenida por ellos, ni del triacetato que prepararon a partir de la misma.

La configuraci3n del carbono anom3rico de (III-27), como as \acute{i} tambi3n la de sus peracetatos (III-31) y (III-35) (Tabla III-12) fue asignada en esta tesis por an \acute{a} lisis de los espectros de R.M.N.¹H de estos compuestos, tal como se describe en el Cap $\acute{i$ tulo IV.

2,4,6-Tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-28).

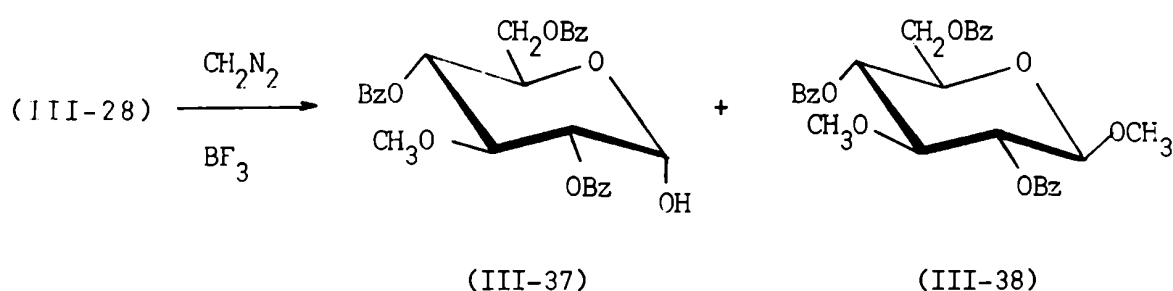
La demostraci3n de la estructura de (III-28) se bas3 en los siguientes resultados experimentales:

a) El microan \acute{a} lisis coincidi3 con el calculado para una tri-O-benzoil-D-glucosa.

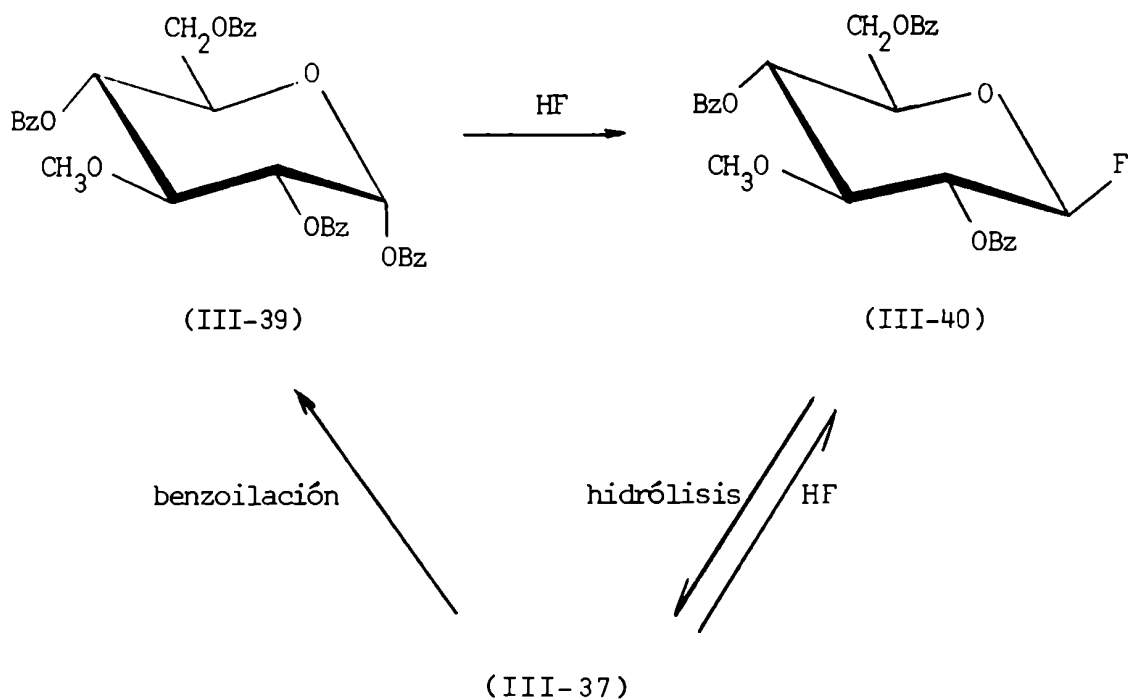
b) La acetilaci3n con anhidrido ac3tico y piridina a 0 $^{\circ}$ dio un derivado di-O-acetilado (III-32) (Tabla III-12).

c) La posici3n de los grupos benzoiloxi en C-2, C-4 y C-6

fue establecida químicamente metilando (III-28) en condiciones que evitan la migración de acilos, e identificando los productos obtenidos, que resultaron ser conocidos. La metilación se llevó a cabo con diazometano y trifluoruro de boroéterato, de acuerdo con la técnica descrita por Deferrari, Gros y Thiel⁵⁵. Se obtuvo como producto principal (76.5%) un derivado monometilado, que fue identificado como 2,4,6-tri-O-benzoil-3-O-metil- α -D-glucopiranososa (III-37), y cantidades menores (9.5%) de un derivado dimetilado, identificado como metil 2,4,6-tri-O-benzoil-3-O-metil- β -D-glucopiranosido (III-38).



La 2,4,6-tri-O-benzoil-3-O-metil- α -D-glucopiranososa (III-37) había sido obtenida con bajo rendimiento por Lundt *et al.*⁵⁶ al hacer reaccionar tetra-O-benzoil-3-O-metil- α -D-glucopiranososa (III-39) con fluoruro de hidrógeno anhidro. El producto principal de esta reacción resultó ser fluoruro de tri-O-benzoil-3-O-metil- β -D-glucopiranosilo (III-40), el cual se hidrolizó parcialmente durante las etapas de aislamiento y purificación para dar (III-37).



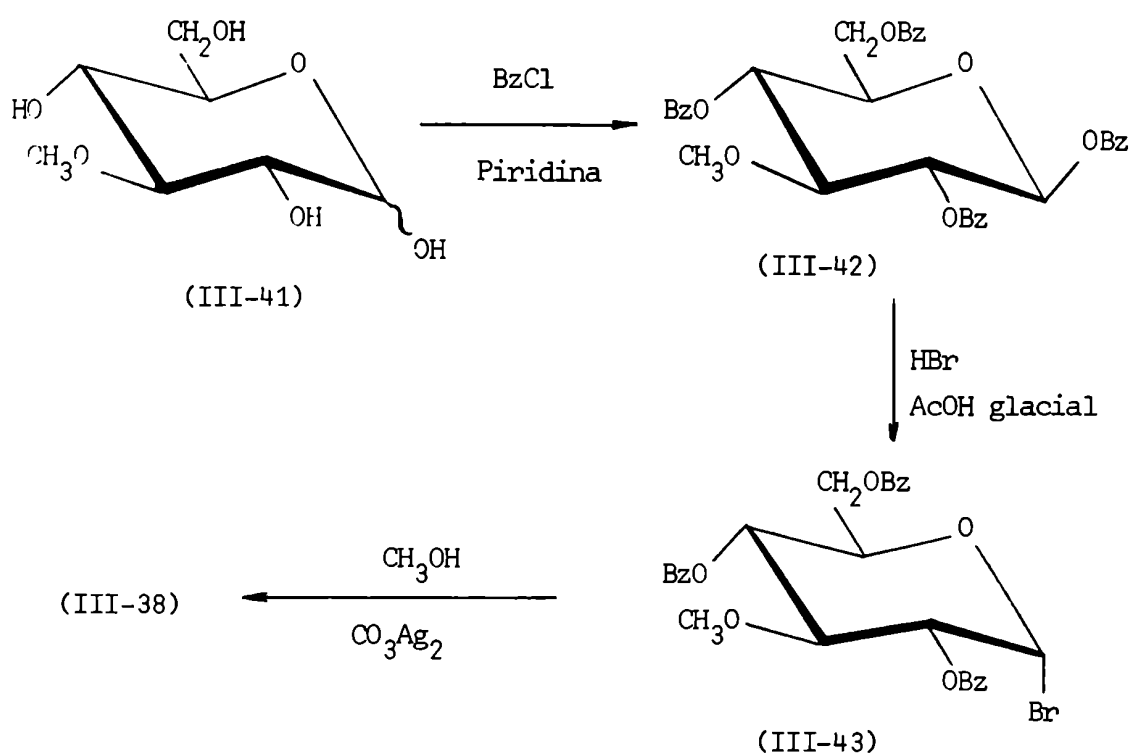
Lundt *et al.* demostraron la estructura de (III-37) en base a los siguientes hechos experimentales:

i) Por tratamiento con cloruro de benzoilo y piridina a baja temperatura se obtuvo tetra-*O*-benzoil-3-*O*-metil- α -*D*-glucopiranososa (III-39) con 75% de rendimiento, indicando que (III-37) tiene configuración anomérica α .

ii) Por tratamiento con fluoruro de hidrógeno se obtuvo (III-40) con 50% de rendimiento, demostrando que (III-37) tiene el hidroxilo del carbono anomérico libre.

Las constantes físicas del producto (III-37) obtenido por metilación de (III-28) coinciden con las descritas en la literatura (Tabla III-13). Fue identificado por comparación con una muestra auténtica.

El metil 2,4,6-tri-*O*-benzoil-3-*O*-metil- β -*D*-glucopiranosido (III-38), obtenido junto con (III-37), había sido preparado por Oldham en 1934 a partir de 3-*O*-metil-*D*-glucopiranososa (III-41), mediante la siguiente secuencia de reacciones⁵⁷:



En el trabajo no se especificó la configuración anomérica de (III-41), ni tampoco sus constantes físicas. Este producto dio por benzoilación una mezcla de anómeros α y β , de la cual pudo sepa-

rarse por cristalización el anómero β (III-42), que era el producto principal de la reacción. El tratamiento de este último con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial produjo bromuro de 2,4,6-tri-0-benzoil-3-0-metil- α -D-glucopiranosilo (III-43), que por reacción con metanol en presencia de carbonato de plata condujo a (III-38).

Diez años más tarde, el mismo compuesto fue preparado por Reeves⁵⁸ empleando la secuencia de reacciones de Oldham⁵⁷.

Las constantes físicas del compuesto (III-38) obtenido por metilación de (III-28) son similares a las descritas en la literatura (Tabla III-13). Su identificación se basó en esta similitud por no disponer de una muestra auténtica para la comparación.

TABLA III-13

Metilación de 2,4,6-tri-0-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-28).
Constantes físicas de los productos obtenidos.

Producto	p. f.	$[\alpha]_D$ (CHCl ₃)	Ref.
2,4,6-tri-0-benzoil-3-0-metil- α -D-glucopiranososa (III-37)	180-182°	+93.6°	56
	187-188°	+96.0°	Esta tesis
	181-182°(a)		
metil 2,4,6-tri-0-benzoil-3-0-metil- β -D-glucopiranosido (III-38)	125-126°	+14.7°	57
	132-134°	+16.0°	58
	130-132°	+16.3°	Esta tesis

(a) Determinado por el método del tubo capilar.

Resulta evidente que la dificultad con que se metila el HO-C-1 de 2,4,6-tri-0-benzoil- α -D-glucopiranososa y la obtención exclusiva del anómero β (III-38) en dicha metilación están relacionadas con la presencia en el sustrato de un grupo benzoiloxi en el C-2, ya que su isómero, la 3,4,6-tri-0-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-29), se metila sin inconvenientes en el HO-C-1, conservando la misma configuración anomérica que el producto de partida.

Esta dificultad para la metilación del HO-C-1 se observó también en la 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranososa, ya que en experiencias no descritas en esta tesis se logró transformar a este compuesto sólo parcialmente en el correspondiente metil glucósido después de reiterados tratamientos con diazometano-trifluoruro de boroeterato.

d) La configuración anomérica α de (III-28), como así también la de su peracetato (III-32), fue asignada sobre la base de los espectros de R.M.N.- ^1H de estos compuestos. Los mismos confirmaron, además, la posición de los grupos benzoiloxi en C-2, C-4 y C-6. La discusión de los espectros se desarrolla en el Capítulo IV.

3,4,6-Tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-29).

La demostración de la estructura de (III-29) se basó en los siguientes hechos experimentales:

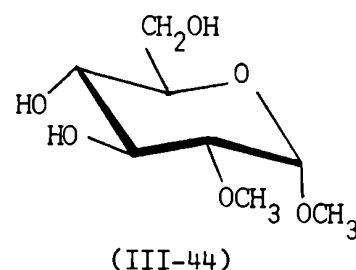
a) El microanálisis correspondió al calculado para una tri-O-benzoil-D-glucosa.

b) La acetilación con anhídrido acético y piridina a 0° produjo un derivado di-O-acetilado (III-33) (Tabla III-12).

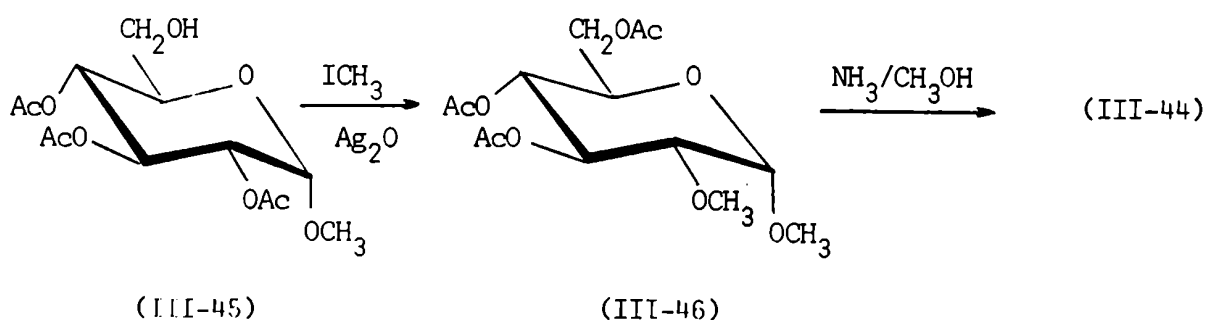
c) La posición de los grupos benzoiloxi en C-3, C-4 y C-6 fue establecida químicamente por metilación de (III-29), seguida de desbenzoilación. Se obtuvo un producto que era ya conocido.

Cuando (III-29) se trató con diazometano y trifluoruro de boroeterato⁵⁵, se obtuvo como producto principal un derivado dimetilado (III-43) de consistencia siruposa que, aun después de ser cuidadosamente purificado, no pudo cristalizarse. El espectro de R.M.N.- ^1H de (III-43) fue singularmente claro: mostró la presencia de dos metoxilos y permitió asignar al producto configuración anomérica α ($J_{12} = 3.5 \text{ Hz}$).

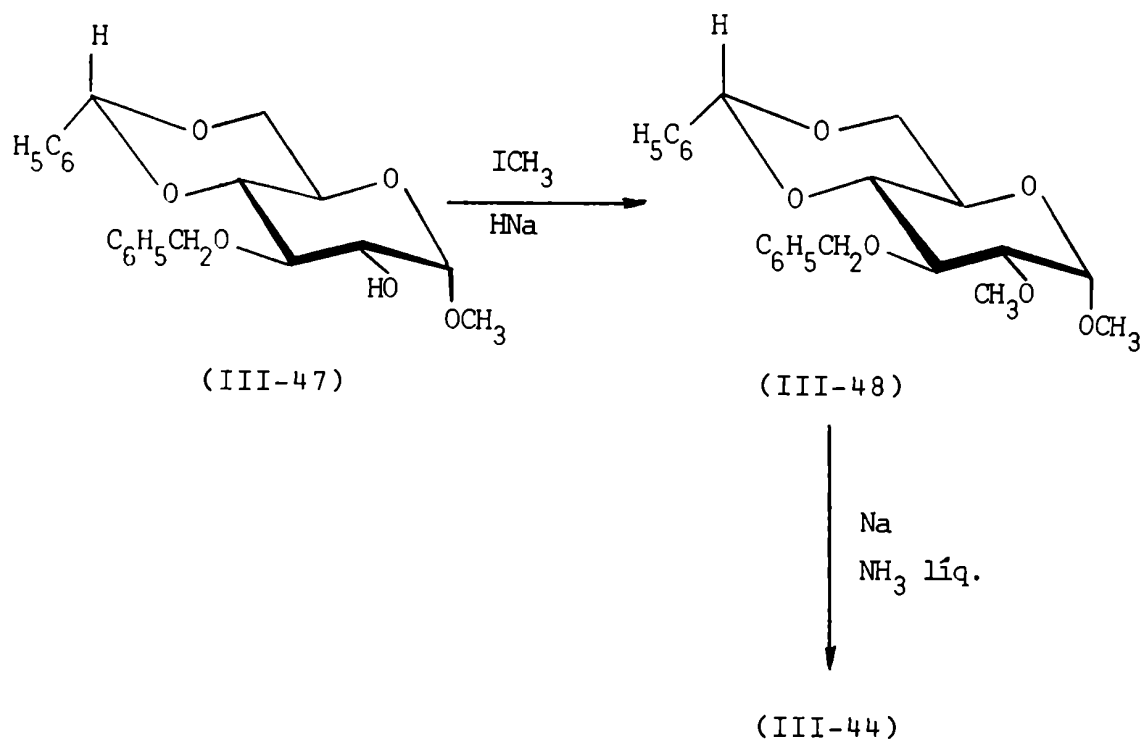
Cuando (III-43) se trató con metóxido de sodio en metanol para eliminar los benzoílos, se obtuvo un derivado dimetilado de D-glucosa que fue identificado como metil 2-O-metil- α -D-glucopiranosido (III-44).



El metil 2-O-metil- α -D-glucopiranosido (III-44) fue obtenido por primera vez por Haworth *et al.*⁵⁹ a partir de metil 2,3,4-tri-O-acetil- α -D-glucopiranosido (III-45). La metilación de (III-45) por el método de Purdie (ioduro de metilo, óxido de plata) dio como producto principal metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-O-metil- α -D-glucopiranosido (III-46), como consecuencia de migraciones intramoleculares O \rightarrow O de los grupos acetilo en el medio alcalino de la reacción. La desacetilación de (III-46) con metanol amoniacal condujo a (III-44).



Muchos años después este producto volvió a ser preparado por Kováč y Longauerová⁶⁰ por un método diferente, partiendo de metil 3-O-bencil-4,6-O-benciliden- α -D-glucopiranosido (III-47), que sintetizaron por la secuencia de reacciones descrita por Hashimoto *et al.*⁶¹. Por metilación de (III-47) con ioduro de metilo e hidruro de sodio obtuvieron (III-48). Este producto fue cuidadosamente purificado y, luego de ser tratado con sodio en amoníaco líquido, condujo a (III-44).



Las constantes físicas del producto (III-44) obtenido por metilación y desbenzoilación de (III-29) coinciden con las descritas en la literatura (Tabla III-14). Fue identificado por comparación con una muestra auténtica.

TABLA III-14

Metilación y desbenzoilación de 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-29). Constantes físicas del producto obtenido.

Producto	p. f.	$[\alpha]_D$ (H ₂ O)	Ref.
metil 2-O-metil- α -D-glucopiranosido (III-44)	147-148°	+155.0°	59
	147-148°	+162.2°	60
	146-148°	+159.2°	Esta tesis

d) La configuración anomérica α de (III-29) y de su peraceta-
to(III-33) fue establecida sobre la base de los espectros de R.M.N.-¹H

de estos compuestos, los cuales también confirmaron la posición de los grupos benzoiloxi en C-3, C-4 y C-6. (Capítulo IV).

2,3,4,6-Tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-30).

Esta sustancia fue obtenida por primera vez por Fischer y Noth⁵² a partir de bromuro de tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosilo, por tratamiento con acetona acuosa en presencia de carbonato de plata.

Con posterioridad, fue preparada por diferentes autores empleando métodos diversos⁶²

Las constantes físicas del producto (III-30) aislado en esta tesis coinciden con las descritas en la literatura (Tabla III-12). Fue identificado por comparación con una muestra auténtica.

La 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosa obtenida se acetiló en dos condiciones diferentes:

a) Por tratamiento con anhídrido acético y piridina a 0° dio un derivado acetilado (III-34) (Tabla III-12). Las constantes físicas de este derivado coincidieron con las de la 1-O-acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-glucopiranosa obtenida por Brigl y Gruner⁵⁴ haciendo reaccionar penta-O-benzoil-D-glucopiranosa con anhídrido acético y cloruro de cinc. Estos autores no establecieron el carácter anomérico del producto obtenido por ellos.

b) Por tratamiento de (III-30) con anhídrido acético y acetato de sodio a 100° se obtuvo un derivado acetilado (III-36) (Tabla III-12). La 1-O-acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glucopiranosa figura en el Chemical Abstracts⁶³, pero no se describen en el resumen las constantes físicas del compuesto. Los reiterados intentos de localizar al autor y al trabajo original resultaron infructuosos.

La configuración del carbono anomérico de (III-30) y de sus acetatos (III-34) y (III-36) (Tabla III-12) fue asignada por análisis de los espectros de R.M.N.-¹H de estos compuestos, tal como se describe en el Capítulo IV.

DERIVADOS DE ACIDO BENZOICO.

Cuando se amonolizan derivados O-acilados de monosacáridos o de disacáridos, los grupos aciloxi que no participan en la formación de 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles y/o N-acil-glicosilaminas pueden, según las condiciones de reacción empleadas, ser o no separados del sustrato. La desacilación puede ocurrir por distintos mecanismos, que originan tres tipos diferentes de derivados de ácidos carboxílicos: amidas, ésteres y sales de amonio.

En numerosas amonólisis llevadas a cabo en este Departamento, tanto en medio metanólico^{64,65,66,9,26} como en medio acuoso^{67,29,28}, se informa la detección y/o el aislamiento de acilamidas (acetamida, propionamida, benzamida, nicotinamida), formadas por amonólisis de los grupos aciloxi. En los tratamientos de rutina de las mezclas de amonólisis, estas acilamidas se extraían con acetato de etilo a ebullición, antes de proceder al aislamiento de los productos nitrogenados típicos de la reacción de Wohl.

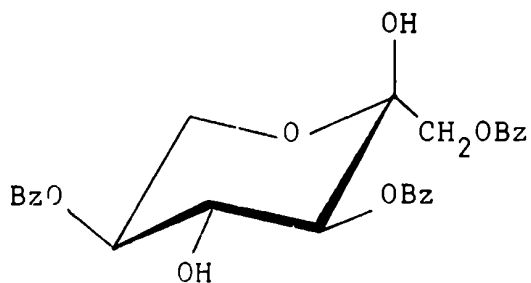
Cuando las amonólisis se realizaban en medio metanólico sobre derivados benzoilados de monosacáridos y disacáridos, se percibía el olor característico del benzoato de metilo, formado por amonólisis de los grupos benzoiloxi. Cadenas y Deferrari⁶⁸ describieron el aislamiento de este producto en la amonólisis con metanol amoniacal de penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa. Una vez filtrado el precipitado de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol, la mezcla de reacción remanente fue extraída con éter etílico y éter de petróleo. De los extractos etéreos, después de separar la benzamida que había cristalizado, pudieron aislar benzoato de metilo, que destiló a 196-198°, en una cantidad equivalente a 0.28 moles por mol de sustrato.

En cuanto a la formación de sales de amonio de ácidos carboxílicos en estas reacciones, el primer antecedente al respecto se debe a Zechmeister y Tóth¹⁸, quienes comprobaron la formación de acetato de amonio por tratamiento con amoníaco líquido de octa-O-acetil - celobiosa (Capítulo II).

Con posterioridad, Allerton y Overend⁶⁹ describieron el aislamiento de acetato de amonio en las amonólisis con metanol amoniacal de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehido-D-galactosa y 4,5,6-tri-O-acetil-2,3-di-O-metil-aldehido-D-glucosa.

Cuando Teglia y Cadenas⁷⁰ amonolizaron 1,3,5-tri-O-benzoil- α -

L-sorbopiranososa (III-49) con 2-propanol amoniacal 5%, obtuvieron

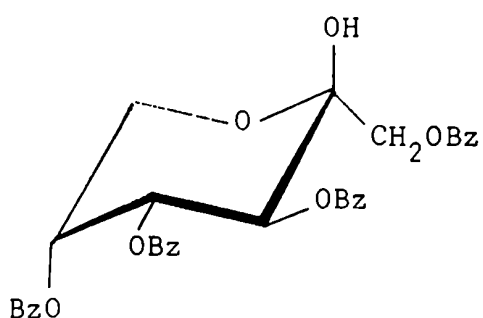


(III-49)

una cantidad importante de benzoato de amonio, junto con benzamida y benzoato de isopropilo. El primero de estos productos pudo ser separado por su insolubilidad en el medio de reacción y fue convenientemente purificado. La cantidad obtenida (1.47 g⁷¹ a partir de 5 g de III-49) correspondió a una producción de 1.04 moles de benzoato de amonio por mol de sustrato.

ato de amonio por mol de sustrato.

En la amonólisis de 1,3,4,5-tetra-O-benzoil- β -D-fructopiranososa (III-50) con metanol amoniacal 16%, Teglia y Cadenas⁷² comprobaron también la formación de benzoato de amonio, junto con benzamida y benzoato de metilo.



(III-50)

En este caso, el benzoato de amonio no fue obtenido como tal sino como ácido benzoico, por descomposición de la sal de amonio durante el aislamiento de los productos de reacción. Cuando sometieron una muestra de benzoato de amonio a las condiciones del proceso de aislamiento, determinaron que el ácido benzoico aislado en la amonólisis correspondía a una producción de 0.19 moles de benzoato de amonio por mol de sustrato.

tieron una muestra de benzoato de amonio a las condiciones del proceso de aislamiento, determinaron que el ácido benzoico aislado en la amonólisis correspondía a una producción de 0.19 moles de benzoato de amonio por mol de sustrato.

Teglia y Cadenas señalaron correctamente que el benzoato de amonio sólo podía formarse en estas reacciones por una ruptura de tipo benzoiloxi-carbono. La formación casi cuantitativa de un mol de este producto por mol de (III-49) en la amonólisis en 2-propanol amoniacal, pone de manifiesto que el benzoato de amonio se origina por separación de uno solo de los grupos benzoiloxi del sustrato.

En la amonólisis de penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa realizada en esta tesis se aislaron los derivados de ácido benzoico que se describen en la Tabla III-2. El benzoato de amonio resultó insoluble en el medio empleado y pudo separarse por filtración. La benzamida y el ácido benzoico se aislaron durante la separación cromatográfica de los productos, como se describe en la parte experimental.

Es indudable que, en el medio de reacción, el ácido benzoico no puede existir como tal. Por lo tanto, se supuso que se originaba por descomposición del benzoato de amonio remanente en la mezcla sometida a cromatografía. Con el fin de comprobar esta suposición, se sometió una muestra de benzoato de amonio a las mismas condiciones que se habían empleado para el análisis de la mezcla de reacción. Se aisló en este ensayo ácido benzoico con 95.4% de rendimiento. Esto demostró el origen del ácido benzoico obtenido.

El balance de masa reveló que por cada mol de penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa amonolizada se formaron 0.972 moles de benzoato de amonio, de los cuales 0.866 moles se aislaron como tal y 0.106 moles como ácido benzoico.

CAPITULO IV

APLICACION DE LA ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA
NUCLEAR PROTONICA AL ANALISIS ESTRUCTURAL Y CONFORMACIONAL
DE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS

APLICACION DE LA ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
PROTONICA AL ANALISIS ESTRUCTURAL Y CONFORMACIONAL DE LOS PRODUCTOS
OBTENIDOS.

La espectroscopía de R.M.N.-¹H fue de gran utilidad en este trabajo para determinar o confirmar las estructuras de gran parte de los productos obtenidos. Además, permitió efectuar un estudio de las conformaciones que estos compuestos adoptan en solución.

DERIVADOS DE 1,1-BIS(BENZAMIDO)-1-DESOXI-D-GLUCITOL.

Se determinaron los espectros a 60 MHz de 6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-3) en dimetilsulfóxido-d₆ y de su derivado peracetilado (III-5) en deuterocloroformo. Se efectuaron también, con fines comparativos, los espectros de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-4) y de su peracetato (III-6). La gran diferencia de solubilidad entre los compuestos polihidroxilados y sus derivados acetilados obligó a emplear solventes diferentes en las determinaciones.

Espectros de R.M.N.-¹H de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol
(III-4) y 6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-3).

En las Figuras IV-1(a) y IV-2(a) se muestran los espectros parciales en dimetilsulfóxido-d₆ de (III-4) y de su derivado 6-O-benzoilado (III-3). Se ha omitido el multiplete correspondiente a los hidrógenos aromáticos.

En las Figuras IV-1(b) y IV-2(b) pueden verse las modificaciones que se producen en los espectros después del intercambio con D₂O.

Los desplazamientos químicos medidos se indican en la Tabla IV-1 y las constantes de acoplamiento en la Tabla IV-2.

En los espectros no intercambiados, la señal de resonancia del H-1 se observa como un multiplete, a campos más bajos que el resto de los protones de la cadena carbonada, que dan lugar a un conjunto complejo de señales que no pudo ser analizado, ni aun después del añadido de D₂O. Por deuteración, el multiplete correspondiente al H-1 se transforma en un doblete, del cual pudo medirse J_{12} .

Las señales del NH y del NH', que desaparecen al intercambiar

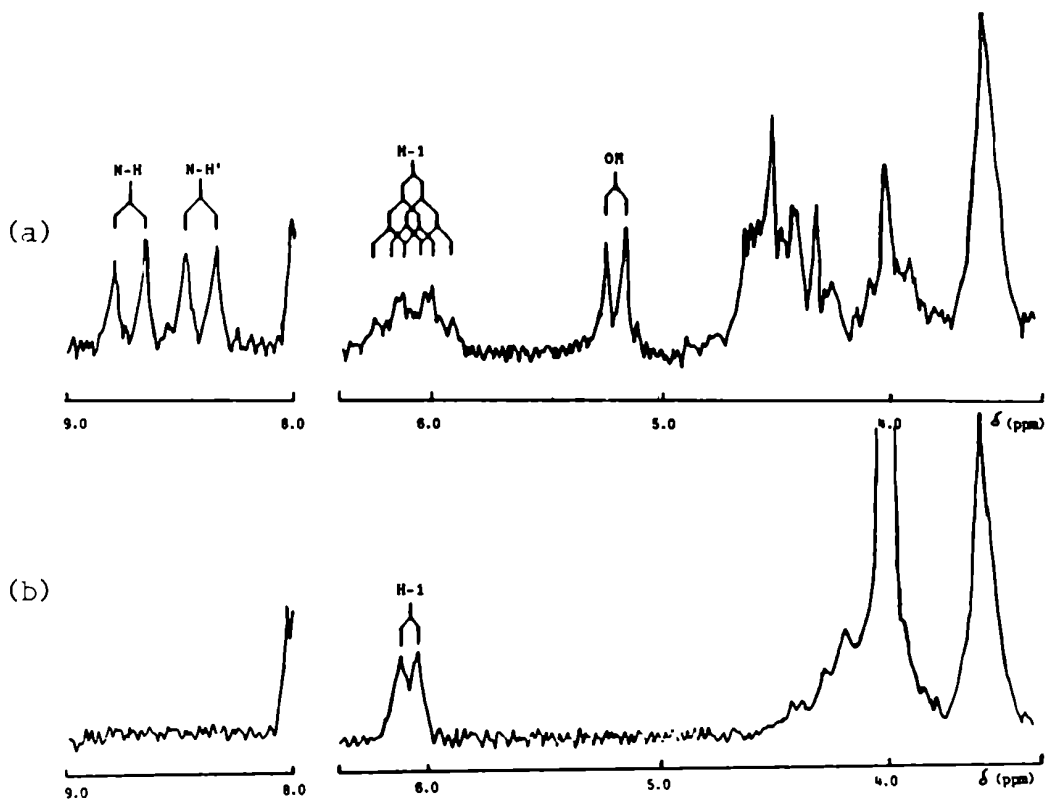


Figura IV-1: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (60 MHz) de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-4) en DMSO-d_6 .
 (a) Antes de la deuteración.
 (b) Después de la deuteración.

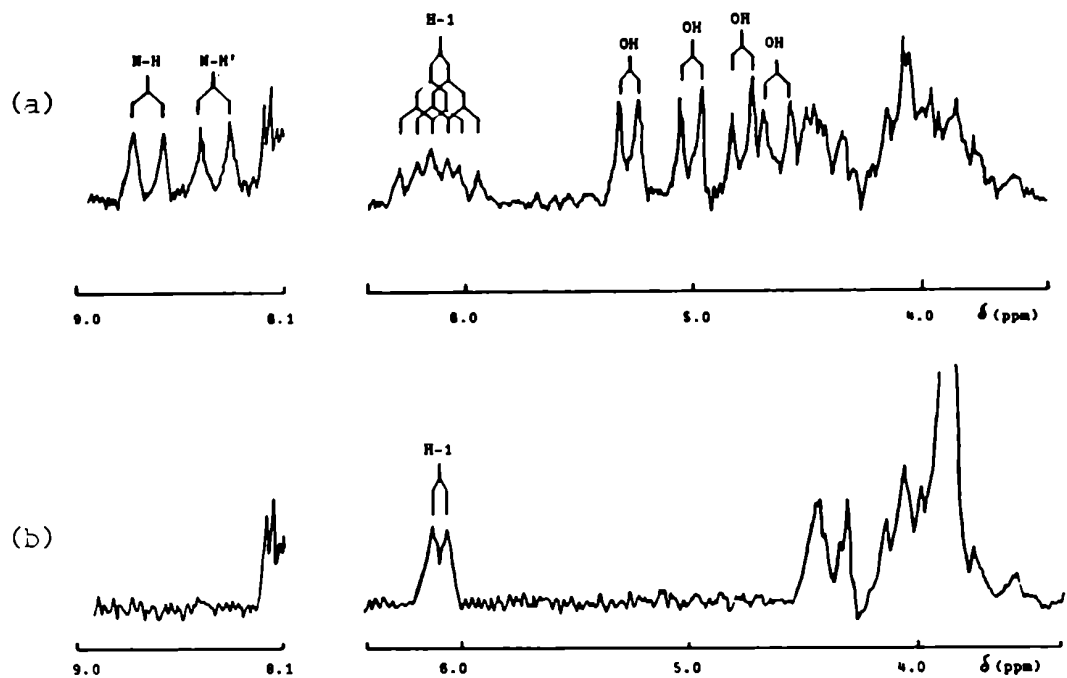


Figura IV-2: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (60 MHz) de 6-O-benzoyl-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-3) en DMSO-d_6 .
 (a) Antes de la deuteración.
 (b) Después de la deuteración.

con D_2O , se presentan en los espectros originales como dobletes a campos bajos, de los cuales se midieron J_{1NH} y $J_{1NH'}$.

Las resonancias de los protones de los hidroxilos se observan individualmente como dobletes antes de la deuteración, ya que el intercambio es lento en $DMSO-d_6$ por la fuerte unión hidrógeno con el solvente⁷³. En los espectros de (III-4) y (III-3) existen protones de hidroxilos que resuenan a $\delta > 5$ ppm (Tabla IV-1), indicando que están comprometidos en unión hidrógeno intramolecular^{74,75}.

Espectros de R.M.N.-¹H de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-6) y 2,3,4,5-tetra-O-acetil-6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-5).

En las Figuras IV-3(a) y IV-4(a) se muestran los espectros parciales en deuterocloroformo de los derivados acetilados (III-6) y (III-5). Se han omitido los singuletes de los grupos acetilo y el multiplete de los hidrógenos aromáticos.

En las Figuras IV-3(b) y IV-4(b) se ven las simplificaciones que se producen en los espectros por agregado de D_2O .

Los desplazamientos químicos se dan en la Tabla IV-1 y las constantes de acoplamiento en la Tabla IV-2. Las medidas se hicieron aplicando en todos los casos un análisis de primer orden.

Las resonancias del H-1, H-2, H-3 y H-4 se observan a valores de δ similares en los espectros de (III-6) y (III-5). En cambio, las señales del H-5, H-6 y H-6' aparecen a campos más bajos en el espectro de (III-5) que en el de (III-6), como consecuencia de la desprotección producida por el grupo benzoiloxi presente en el C-6.

Los espectros no intercambiados presentan la señal del H-1 como un multiplete; por intercambio del NH y del NH' con D_2O se transforma en doblete, del cual pudo medirse J_{12} .

El cuarteto a campos más bajos se asignó al H-2. En él se confirmó el valor de J_{12} y pudo medirse $J_{2,3}$.

La resonancia del H-3 da lugar a un cuarteto parcialmente superpuesto con el H-1, que se pone en evidencia al simplificarse la señal de este último por deuteración. Este cuarteto se presenta distorsionado, con las dos líneas a campos mayores mucho más inten-

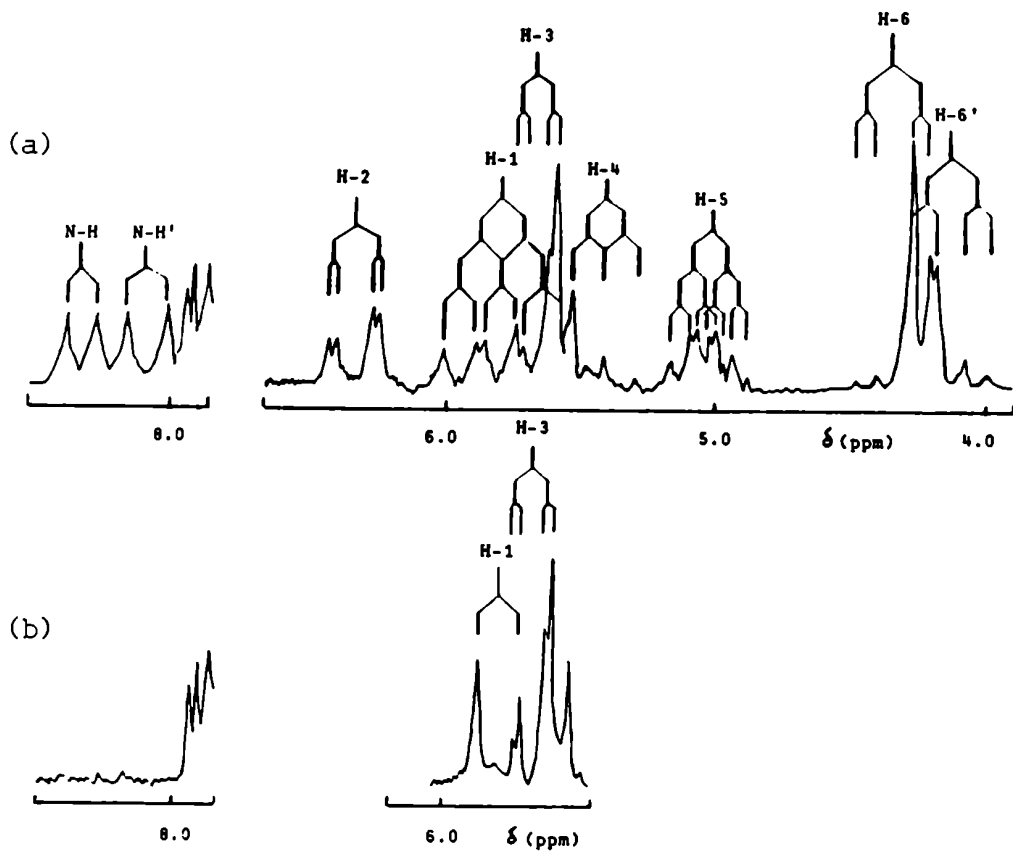


Figura IV-3: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (60 MHz) de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-6) en CDCl_3 .
 (a) Antes de la deuteración.
 (b) Después de la deuteración.

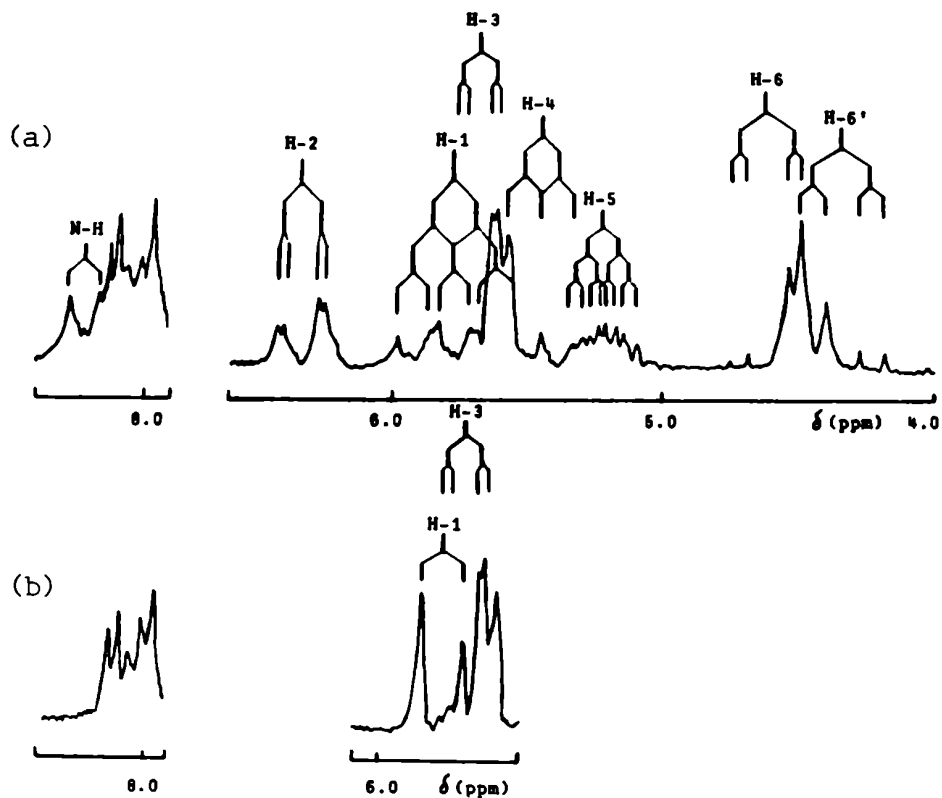


Figura IV-4: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (60 MHz) de 2,3,4,5-tetra-O-acetil-6-O-benzoyl-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-5) en CDCl_3 .
 (a) Antes de la deuteración.
 (b) Después de la deuteración.

TABLA IV-1

Desplazamientos químicos (60 MHz) para 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol y sus derivados.

Compuesto	Solvente	δ (ppm)											OH	OAc			
		H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	(a)	NH	NH'	(a)			Ar		
III-4	DMSO-d ₆	6.09	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	8.70	8.40	7.47-8.07	5.21	
III-3	DMSO-d ₆	6.12	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	8.68	8.40	7.47-8.20	4.63 4.78 5.01 5.28	
III-6	CDCl ₃	5.80	6.35	5.68	5.42	5.02	4.35	4.12	8.33	8.12	7.32-7.98						1.98 1.99 2.07 2.13 2.18
III-5	CDCl ₃	5.78	6.35	5.70	5.45	5.23	4.62	4.34	8.23	7.32-8.15							1.97 2.07 2.10 2.16

(a) H-6' y N-H' resuenan a campos mayores que H-6 y N-H, respectivamente.
 (b) Conjunto complejo de señales entre δ 3.42 y 4.67, que incluye a cuatro -OH.
 (c) Conjunto complejo de señales entre δ 3.72 y 4.53.

TABLA IV-2

Constantes de acoplamiento de primer orden (60 MHz) para el 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol y sus derivados (medidas de espectros registrados con un ancho de barrido de 500 Hz).

Compuesto	Solvente	Constantes de acoplamiento (Hz)									
		J_{12}	J_{23}	J_{34}	J_{45}	J_{56}	$J_{56}^{(a)}$	$J_{66}^{(a)}$	J_{1NH}	$J_{1NH}^{(a)}$	$J_{OH,CH}$
III-4	DMSO-d ₆	5.0	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	8.0	8.0	5.0
III-3	DMSO-d ₆	4.5	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	8.0	8.0	5.0 ^(c) 6.5 ^(d)
III-6	CDCl ₃	9.5	2.0	7.5	7.5	4.0	6.0	-12.5	7.0	9.0	
III-5	CDCl ₃	9.0	2.0	7.5	7.5	3.0	5.0	-12.0	7.0	8.0	

(a) H-6' y N-H' resuenan a campos mayores que H-6 y N-H, respectivamente.

(b) No pudieron ser medidas por efectos de segundo orden.

(c) Corresponde a los -OH que resuenan a δ 4.78, 5.01 y 5.28 ppm (Tabla IV-1).

(d) Corresponde al -OH que resuena a δ 4.63 ppm (Tabla IV-1).

sas como consecuencia del fuerte acoplamiento con el H-4. En él se verificó el valor de $J_{2,3}$ y pudo medirse aproximadamente $J_{3,4}$.

La señal del H-4 aparenta ser un triplete, indicando que el valor de $J_{4,5}$ es similar al de $J_{3,4}$. La línea a campos menores de este triplete es mucho más intensa que las dos restantes, debido al fuerte acoplamiento con el H-3. En el espectro de (III-5) se observan sólo dos líneas de este triplete, ya que la línea que tendría que aparecer a campos mayores y que es, sin duda, muy débil, debe estar sumergida dentro del multiplete correspondiente al H-5. A esta conclusión se llega por comparación con el espectro de (III-6).

Las resonancias del H-6 y del H-6' dan lugar a siete líneas con apariencia de zona AB de un sistema ABX. Son dos cuartetos, cada uno de los cuales consta de dos líneas intensas y dos débiles. Las líneas intensas de cada uno de los cuartetos están parcialmente superpuestas. En esa zona se midió el acoplamiento geminal $J_{6,6'}$, y se determinaron los valores aproximados de $J_{5,6}$ y $J_{5,6'}$, como las separaciones entre las líneas 1 y 2 ó 3 y 4 de cada cuarteto.

El ancho del multiplete correspondiente al H-5 ($J_{4,5} + J_{5,6} + J_{5,6'}$) sirvió para confirmar los valores de estas tres constantes de acoplamiento.

Las señales del NH y del NH', que desaparecen al intercambiar con D_2O , se presentan en los espectros originales como dobletes a campos bajos, con J_{1NH} mayor que $J_{1NH'}$.

Las resonancias de los metilos de los grupos acetilo se observan individualmente como singuletes agudos.

Análisis conformacional de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol y sus derivados.

Horton y col.⁷⁵ señalaron que, en los compuestos acíclicos, la barrera torsional para la rotación alrededor de las uniones simples C-C y la energía requerida para romper uniones hidrógeno son suficientemente bajas como para suponer que, a temperatura ambiente, tiene lugar una rápida interconversión entre rotámeros. Sin embargo, ciertas conformaciones están favorecidas desde un punto de vista energético, y una visión estadística de las moléculas daría una distribución con un alto predominio de las formas de menor energía, de acuerdo con la distribución termodinámica clásica.

Los estudios conformacionales de monosacáridos acíclicos en solución por medio de la espectroscopía de R.M.N.-¹H indicaron que la cadena carbonada tiende a adoptar una conformación favorecida con arreglo extendido, planar y en zig-zag, que es la que minimiza las interacciones eclipsadas 1,2, a menos que en esta conformación exista una interacción eclipsada 1,3 entre átomos de oxígeno. En estos casos, las moléculas tienden a aliviar esa interacción por una rotación de 120° alrededor de una unión interna C—C, que conduce a una conformación falciforme (en forma de hoz)^{76,77,78}.

La mayor parte de los estudios conformacionales de monosacáridos acíclicos fueron llevados a cabo en solventes de baja polaridad y con derivados totalmente acetilados, de modo que las fuerzas interactuantes son esencialmente las fuerzas intramoleculares de Van der Waals y dipolo-dipolo.

Sin embargo, algunos estudios comparativos realizados con monosacáridos acíclicos polihidroxilados en solventes polares, donde existe la posibilidad de interacciones más fuertes tales como uniones hidrógeno (intramoleculares, molécula-solvente o ambas), indicaron que también en estos casos las interacciones eclipsadas 1,3 entre átomos de oxígeno determinan las conformaciones favorecidas, ya que éstas resultaron esencialmente las mismas que las de sus correspondientes acetatos en solventes no polares^{77,79}.

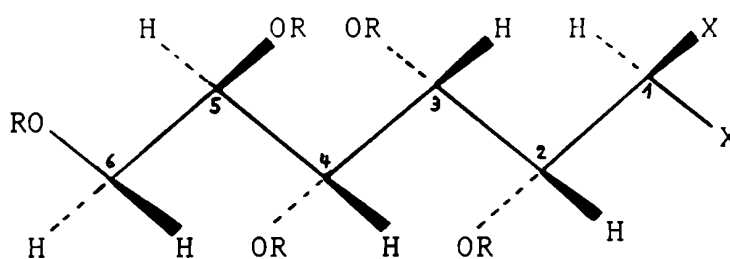
Lee y Scanlon⁸⁰ sugirieron que para aquellos monosacáridos acíclicos que adoptan el arreglo falciforme, como es el caso de los derivados de D-glucosa, la ubicación de la unión C—C particular que sufre rotación depende del tamaño efectivo de los grupos unidos a los átomos de carbono que llevan los dos sustituyentes en interacción eclipsada 1,3. Cuanto menor es el tamaño del grupo, mayor es su tendencia a adoptar la disposición "sesgada".

Angyal y James⁸¹ llegaron a la misma conclusión e incluso, correlacionando datos de diferentes trabajos, ordenaron a varios sustituyentes de acuerdo con su tendencia para adoptar una disposición "sesgada".

Sin embargo, El Khadem et al.⁸² hicieron notar que la racionalización de la preferencia conformacional para aquellas configuraciones que adoptan un ordenamiento falciforme, en base al tamaño "aparente" del grupo terminal de la cadena, sólo tenía un carácter superficial. Señalaron que, como no se disponía de valores seguros para las energías de interacción entre los sustituyentes, los

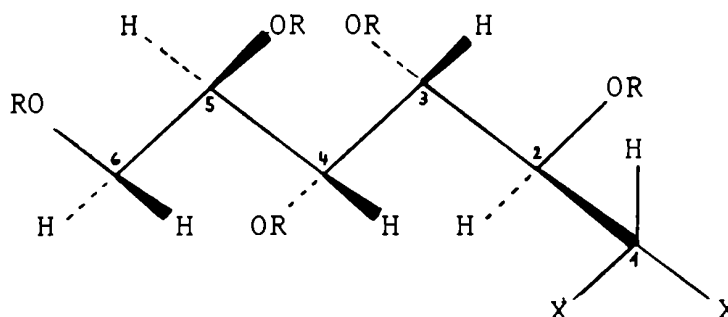
Intentos de predecir la unión C-C particular que iba a sufrir rotación podían conducir a suposiciones erróneas.

En la cadena carbonada de los derivados acíclicos de D-glucosa, la interacción eclipsada 1,3 entre los sustituyentes oxigenados de C-2 y C-4 que existe en la conformación extendida, planar, en zig-zag (IV-1):



(IV-1)

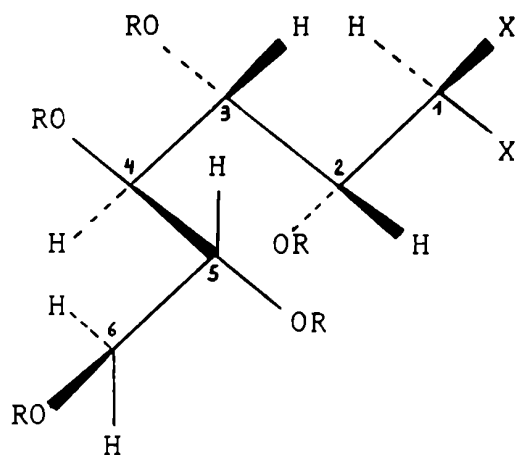
se puede aliviar por rotación de los carbonos de la cadena de dos maneras posibles. Una de ellas es un giro de 120° del C-2 alrededor del eje de la unión C-2—C-3 en el sentido contrario al de las agujas del reloj, de modo que el H-2 y el H-3 queden en disposición trans-periplanar (IV-2). El conformero que resulta se designa ${}^2G^{-77}$.



(IV-2)

La otra posibilidad es una rotación de 120° del C-3 alrededor del eje de la unión C-3—C-4 en el sentido de las agujas del reloj, de modo que resulte un ordenamiento trans-periplanar del H-3 y del

H-4 (IV-3). El confórmero resultante se designa ${}_3G^{+77}$



(IV-3)

La precisión (± 0.5 Hz) con que se midieron los acoplamientos en los espectros de R.M.N.- ^1H de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol y sus derivados no es adecuada para un análisis cuantitativo de poblaciones de confórmeros en función de constantes de acoplamiento⁸³, pero es suficiente para un análisis conformacional de carácter cualitativo.

Para efectuar este análisis se adoptó el criterio ampliamente usado^{84,85,78} de que constantes de acoplamiento de 8-9 Hz entre protones vecinales corresponden a una disposición trans-periplanar de dichos protones, con un ángulo diedro de aproximadamente 180° , y que acoplamientos vecinales de 2-3 Hz corresponden a una disposición oblicua, con un ángulo diedro de aproximadamente 60° . Se señaló que las desviaciones importantes respecto de estos valores "extremos" debían ser atribuidas, fundamentalmente, a la existencia de mezclas de rotámeros en rápido equilibrio.

El análisis conformacional de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-6) y 2,3,4,5-tetra-O-acetil-6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-5) pudo llevarse a cabo en forma completa porque todas las constantes de acoplamiento entre protones vecinales pudieron medirse de los espectros (Tabla IV-2).

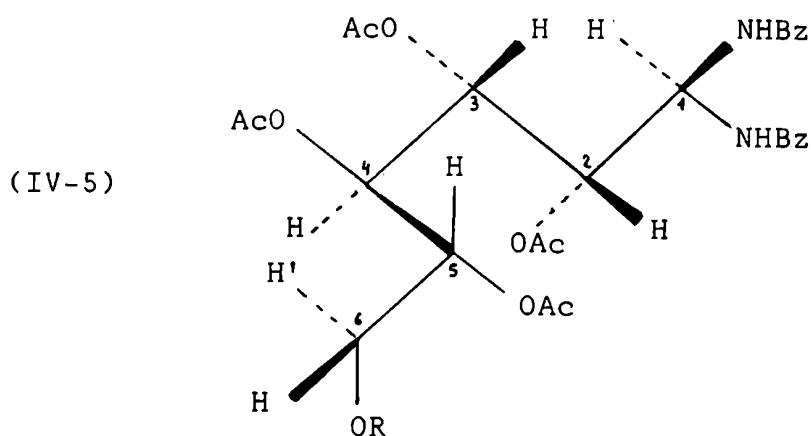
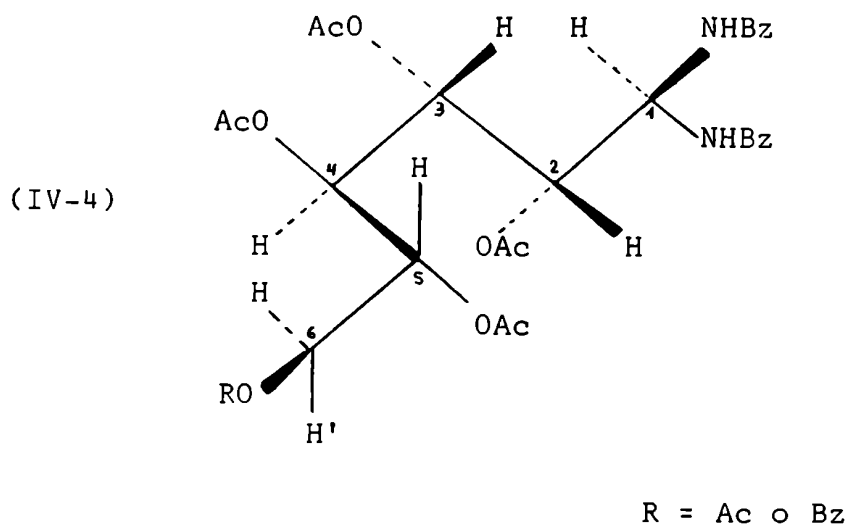
En el fragmento C-1—C-2—C-3—C-4—C-5 los acoplamientos presentan valores "extremos" ($J_{1,2}$ 9.5-9.0 Hz, $J_{2,3}$ 2.0 Hz, $J_{3,4}$ 7.5 Hz, $J_{4,5}$ 7.5 Hz), indicando un alto grado de homogeneidad

conformacional.

El valor alto de J_{12} evidencia que el H-1 y el H-2 son trans-periplanares, y excluye la contribución de los otros dos posibles rotámeros escalonados para la unión C-1—C-2.

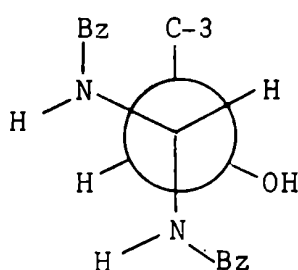
El valor elevado de J_{34} indica una relación trans-periplanar entre el H-3 y el H-4, que corresponde al rotámero ${}_3G^+$.

En cuanto al fragmento C-5—C-6, los valores bajos de $J_{5,6}$ (4.0-3.0 Hz) y los valores intermedios de $J_{5,6'}$ (6.0-5.0 Hz) indicarían la existencia de una mezcla de estados rotaméricos con una cierta contribución del arreglo extendido (IV-4) (con H-5, H-6 en relación oblicua y H-5, H-6' en relación trans-periplanar) y una contribución también importante del rotámero ${}_5G^+$ (IV-5) (con H-5, H-6 y H-5, H-6', ambos en relación oblicua). El rotámero ${}_5G^+$ se origina por rotación de 120° del C-5 alrededor del eje de la unión C-5—C-6 en el sentido de las agujas del reloj⁷⁷.

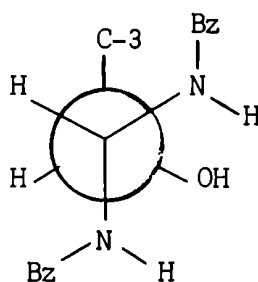


Para 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-4) y 6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-3) sólo pudo ser analizado el estado rotamérico de la unión C-1—C-2 por falta de información sobre los acoplamientos vecinales entre los restantes protones de la cadena carbonada (Tabla IV-2).

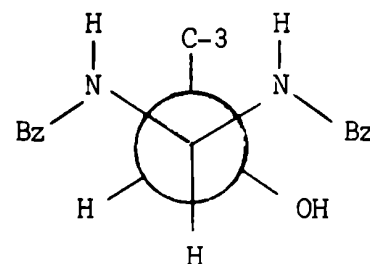
El valor intermedio de $J_{1,2}$ (5.0-4.5 Hz) indica que el fragmento C-1—C-2 existe como una mezcla de estados rotaméricos. Además del rotámero que tiene H-1, H-2 en relación trans-periplanar (IV-6), deben contribuir significativamente rotámeros en los cuales H-1, H-2 están en disposición oblicua: ${}^1G^-$ (IV-7) y/o ${}^1G^+$ (IV-8). Los rotámeros ${}^1G^+$ y ${}^1G^-$ se originan por rotación de 120° del C-1 alrededor del eje de la unión C-1—C-2 en el sentido de las agujas del reloj y en el sentido opuesto, respectivamente⁷⁷.



(IV-6)



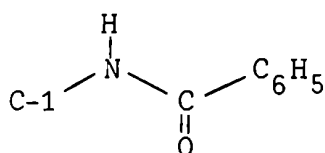
(IV-7)



(IV-8)

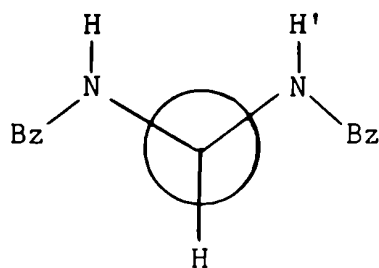
La determinación de los espectros de (III-4) y (III-3) con un espectrómetro de mayor resolución, que se intentará en el futuro, podría tal vez permitir la medida de los acoplamientos $J_{2,3}$ y $J_{3,4}$, indispensables para poder conocer la situación conformacional de la cadena acíclica.

Con respecto a la conformación de los fragmentos C-1—NHBz

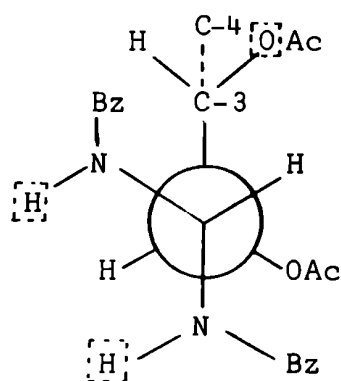


en estos compuestos, se ha señalado en repetidas oportunidades que, debido a la conjugación $(p-p)_\pi$, el grupo benzamido es planar, con el C-1, el N-H, el C=O y el fenilo en un mismo plano, y con un ordenamiento trans del C=O y del N-H⁸⁶.

Los valores altos de los acoplamientos entre H-1 y N-H (Tabla IV-2) evidencian que estos hidrógenos son trans-periplanares. Para los compuestos (III-4) y (III-3), los valores de J_{1NH} y $J_{1NH'}$ son iguales (8.0 Hz). En cambio, en los derivados acetilados (III-6) y (III-5) el acoplamiento J_{1NH} (7.0 Hz) es algo menor que el $J_{1NH'}$ (9.0-8.0 Hz), indicando que el H-1 y el N-H forman un ángulo algo menor de 180° . Cerezo⁸⁷ sugirió que este comportamiento podría deberse a un intento de evitar el paralelismo de los dipolos de las uniones N-H y N-H'.



En el 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol y sus derivados, los dos grupos N-H no son equivalentes (Tabla IV-1). En la conformación del fragmento C-1—C-2—C-3 que adoptan los derivados acetilados (III-6) y (III-5) (H-1,N-H, H-1,N-H', H-1,H-2 en relación trans-periplanar; H-2,H-3 en relación oblicua) los hidrógenos de los dos grupos N-H se encuentran alejados del oxígeno del C-3 (IV-9). Por lo tanto, la no equivalencia de los dos grupos N-H no puede ser atribuida a una unión hidrógeno intramolecular con el oxígeno del C-3 (pág. 19) y debe ser consecuencia del entorno diferente que tienen ambos grupos benzamido⁸⁷, como puede verse en (IV-9).



(IV-9)

DERIVADOS DE N-BENZOIL-D-GLUCOFURANOSILAMINA.

Empleando deuteropiridina como solvente, se determinaron a 100 MHz los espectros de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10) y de sus derivados parcialmente O-benzoilados aislados de la mezcla de amonólisis (III-11), (III-12) y (III-13). También se efectuaron, en las mismas condiciones, los espectros de N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-16) y de su derivado di-O-benzoilado obtenido en la reacción (III-17).

Por otra parte, se determinaron en deuterocloroformo los espectros de los derivados per-O-acetilados de las sustancias anteriores, (III-18) a (III-22), en su mayoría a 100 MHz.

Los espectros de los peracetatos con configuración anomérica α (III-18) a (III-21) se repitieron en deuteropiridina con el fin de poder compararlos con los de los compuestos originales (III-10) a (III-13). Estos espectros fueron realizados, en su mayor parte, a 60 MHz porque el espectrómetro de 100 MHz no se encontraba en funcionamiento en ese entonces. El espectro del derivado acetilado con configuración anomérica β (III-22) no pudo ser efectuado en deuteropiridina por escasez de material.

Los desplazamientos químicos medidos se indican en la Tabla IV-3 y las constantes de acoplamiento en la Tabla IV-4. Estos valores se obtuvieron aplicando en todos los casos un análisis de primer orden.

Espectros de R.M.N.- 1 H de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10), N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11), N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12), N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13), N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-16) y N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-17).

La N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10) dio en deuteropiridina a 100 MHz un espectro claro que pudo ser analizado por métodos de primer orden. En la Figura IV-5 pueden verse las señales correspondientes a los hidrógenos de la cadena carbonada. Se han omitido el multiplete de los hidrógenos aromáticos, el doblete correspondiente al N-H y la banda ancha que dan los hidroxilos.

La señal de resonancia del H-1 es un doblete, a campos más bajos que el resto de los hidrógenos de la cadena carbonada; por

TABLA IV-3

Desplazamientos químicos (100 MHz) para N-benzoil-D-glucofuranosilamina y sus derivados.

Compuesto	Solvente	δ (ppm)											OH	OAc
		H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	(a)	NH	Ar			
III-10	C ₅ D ₅ N	6.89	4.79	5.09	4.98	4.76	4.43	4.26	8.54	7.28-8.12	5.26-5.70	-	-	
III-11	C ₅ D ₅ N	7.00	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	8.77	7.26-8.24	5.24-5.68	-	-	
III-12	C ₅ D ₅ N	6.88	(c)	6.35	(c)	(c)	(c)	(c)	8.90	7.28-8.24	(c)	-	-	
III-13	C ₅ D ₅ N	7.02	4.82	5.25	5.29	6.39	5.45	5.03	8.68	7.26-8.24	4.70-5.20	-	-	
III-16	C ₅ D ₅ N	6.69	4.95	5.09	4.96	4.86	4.51	4.33	8.90	7.29-8.13	4.74-5.20	-	-	
III-17	C ₅ D ₅ N	6.71	(d)	6.35	(d)	(d)	(d)	(d)	9.28	7.26-8.26	(d)	-	-	
III-18	CDCl ₃	6.36	5.20	5.52	4.43	5.19	4.60	4.12	6.72	7.44-7.82	-	1.99, 2.06, 2.11 y 2.23	-	
III-19	CDCl ₃	6.39	5.23	5.56	4.50	5.36	4.76	4.44	6.69	7.42-8.08	-	1.99, 2.14 y 2.22	-	
III-20	CDCl ₃	6.48	5.40	5.79	4.66	5.42	4.81	4.48	6.78	7.38-8.11	-	1.90 y 2.25	-	
III-21	CDCl ₃	6.40	5.28	5.55	4.67	5.69	4.87	4.59	6.72	7.38-8.03	-	2.08 y 2.22	-	
III-22(e)	CDCl ₃	6.13	5.40	5.82	4.67	5.60	4.96	4.48	7.07	7.41-8.21	-	1.93 y 2.20	-	
III-18	C ₅ D ₅ N	6.92	5.67	5.90	4.80	5.50	4.88	4.31	9.65	7.30-8.20	-	1.98, 2.00(x2) y 2.04	-	
III-19(e)	C ₅ D ₅ N	6.95	5.69	5.97	4.88	5.68	5.06	4.59	9.63	7.34-8.28	-	2.01(x2) y 2.07	-	
III-20(e)	C ₅ D ₅ N	7.10	5.93	6.30	5.09	5.83	5.14	4.68	9.73	7.27-8.28	-	1.88 y 2.05	-	
III-21(e)	C ₅ D ₅ N	7.03	5.78	6.10	5.18	6.04	5.23	4.81	9.63	7.32-8.33	-	2.04(x2)	-	

(a) H-6' resuena a campos mayores que H-6.

(b) Conjunto complejo de señales entre δ 4.66 y 5.24.

(c) Conjunto complejo de señales entre δ 4.70 y 5.30, que incluye a -OH.

(d) Conjunto complejo de señales entre δ 4.72 y 5.26, que incluye a -OH.

(e) Espectros determinados a 60 MHz.

TABLA IV-4

Constantes de acoplamiento de primer orden (100 MHz) para N-benzoil-D-glucofuranosilamina y sus derivados (medidas de espectros registrados con un ancho de barrido de 250 Hz).

Compuesto	Solvente	Constantes de acoplamiento (Hz)									
		J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{5,6'}	J _{6,6'}	J _{6,6'} (a)	J _{1,NH}	
III-10	C ₅ D ₅ N	3.5	1.0	3.0	7.5	3.5	5.5	-11.0		9.0	
III-11	C ₅ D ₅ N	3.5	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)		9.0	
III-12	C ₅ D ₅ N	3.7	0.8	2.8	(b)	(b)	(b)	(b)		9.1	
III-13	C ₅ D ₅ N	3.5	1.0	3.2	8.2	2.5	5.7	-12.0		9.0	
III-16	C ₅ D ₅ N	1.0	1.0	3.5	7.5	3.0	5.5	-11.3		9.0	
III-17	C ₅ D ₅ N	2.0	1.0	4.0	(b)	(b)	(b)	(b)		8.7	
III-18	CDCl ₃	3.7	0.9	3.5	9.6	2.7	4.9	-12.1		9.7	
III-19	CDCl ₃	3.7	0.9	3.6	9.6	2.8	5.0	-12.1		9.7	
III-20	CDCl ₃	3.8	1.2	3.6	9.6	2.5	4.9	-12.2		9.7	
III-21	CDCl ₃	3.8	1.1	3.7	9.1	2.5	5.6	-12.1		9.7	
III-22(c)	CDCl ₃	1.8	1.8	4.0	9.7	2.7	5.2	-12.5		9.0	
III-18	C ₅ D ₅ N	4.0	1.4	3.6	9.0	2.7	5.5	-12.2		9.5	
III-19(c)	C ₅ D ₅ N	4.0	1.4	3.8	9.0	2.7	5.5	-12.2		9.5	
III-20(c)	C ₅ D ₅ N	4.5	1.7	3.8	9.0	2.5	5.2	-12.5		9.0	
III-21(c)	C ₅ D ₅ N	4.5	1.7	4.0	9.2	2.5	6.0	-12.2		9.1	

(a) H-6' resuena a campos mayores que H-6.
 (b) No pudieron ser medidos por efectos de segundo orden.
 (c) Espectros determinados a 60 MHz.

intercambio del N-H con D_2O se transforma en doblete. En esta señal se midieron los acoplamientos J_{12} y J_{1NH} ; este último se confirmó en el doblete correspondiente al N-H.

Las resonancias del H-2 y del H-3 dan lugar, cada una de ellas, a cuatro líneas con constantes de acoplamiento similares. Para asignar las señales en este caso ambiguo se tomó como base el espectro de R.M.N.- 1H de una sustancia de estructura similar, la N-acetil- α -D-glucofuranosilamina (III-7), que había sido determinado por Zanlungo *et al.*⁶⁷ a 100 MHz y a 220 MHz en deuteropiridina y que presentaba un aspecto semejante al de (III-10). Por irradiación a la frecuencia de absorción del H-1, el doblete a mayor campo se transformó en doblete, por lo que se asignó al H-2. El cuarteto a menor campo se atribuyó, en consecuencia, al H-3.

En la señal del H-2 se confirmó el valor de J_{12} y se midió J_{23} .

La señal del H-4, que es un cuarteto a valores de δ intermedios entre el H-2 y el H-3, permitió la medida de J_{34} y J_{45} .

Los valores de J_{23} y J_{34} se confirmaron en la señal del H-3, que es un cuarteto distorsionado por el acoplamiento con el H-4.

Las resonancias del H-6 y del H-6' dan lugar a dos cuartetos que tienen el aspecto clásico de la zona AB de un sistema ABX. En esta zona se midieron los acoplamientos J_{56} , $J_{56'}$ y el acoplamiento geminal $J_{66'}$.

La señal del H-5 es un multiplete superpuesto con la señal del H-2, por lo que no se ven sus líneas internas. Sin embargo, la medida del ancho del multiplete ($J_{45} + J_{56} + J_{56'}$) permitió confirmar los valores de estas tres constantes de acoplamiento.

La N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-16) dio en deuteropiridina a 100 MHz un espectro en varios aspectos similar al anterior. En este espectro, que se muestra en la Figura IV-6, se destacan las siguientes diferencias:

a) La señal del H-1 se presenta como un doblete a campos más altos que en el correspondiente anómero α . La diferencia de desplazamientos químicos es de 0.2 ppm.

b) El acoplamiento J_{12} medido de la señal del H-1

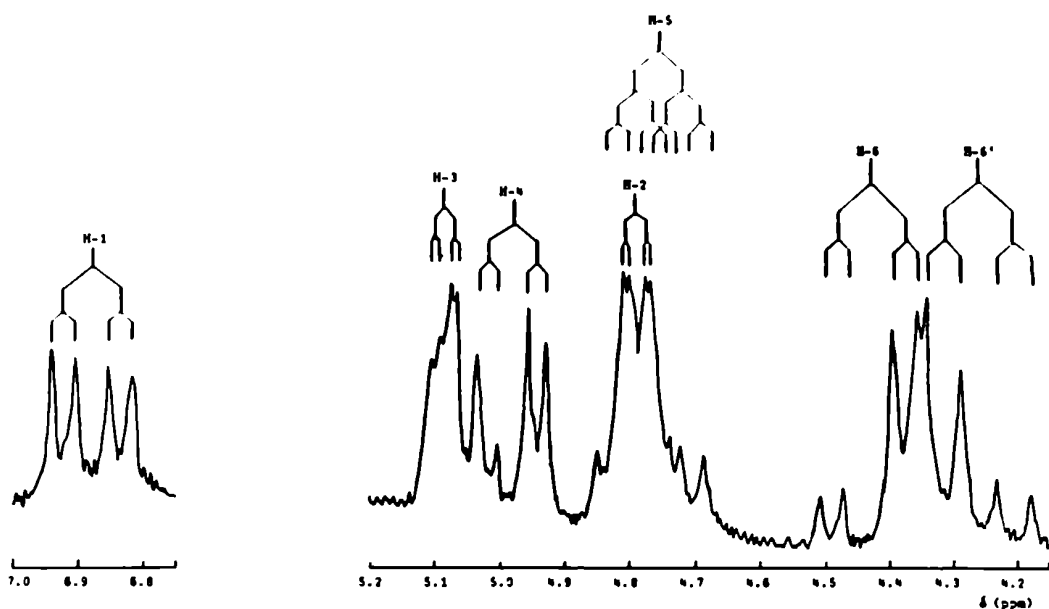


Figura IV-5: Espectro parcial de R.M.N.-¹H (100 MHz) de N-benzoyl-α-D-glucosilamina (III-10) en C₅D₅N.

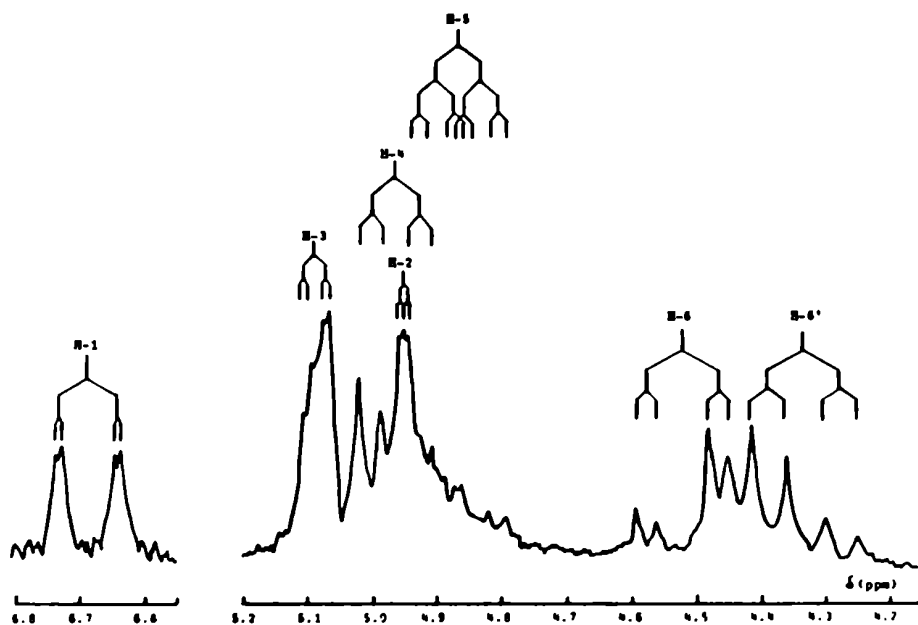


Figura IV-6: Espectro parcial de R.M.N.-¹H (100 MHz) de N-benzoyl-β-D-glucosilamina (III-16) en C₅D₅N.

($J_{1,2} = 1.0$ Hz) es menor que para el anómero α ($J_{1,2} = 3.5$ Hz).

c) La señal del H-2 se presenta como un triplete con $J_{1,2} = J_{2,3} = 1.0$ Hz. Esta señal está algo desplazada hacia campos menores, por lo que se superpone parcialmente con el cuarteto correspondiente al H-4. Las señales del H-5, H-6, H-6' y N-H se observan también algo corridas hacia campos menores.

En contraste con el comportamiento de (III-10), en el espectro de su derivado 6-0-benzoilado (III-11) sólo pudo asignarse el doble doblete correspondiente al H-1, a campos más bajos que el resto de los protones de la cadena carbonada; estos últimos dan lugar a un conjunto complejo de señales que no pudo ser analizado (Figura IV-7).

Por el contrario, el derivado 5,6-di-0-benzoilado (III-13) dio el espectro que se muestra en la figura IV-8, que pudo ser totalmente analizado. Si comparamos este espectro con el de (III-10) (Figura IV-5) pueden hacerse las siguientes observaciones:

a) El multiplete correspondiente al H-5 está marcadamente desplazado hacia campos menores, separándose del resto de los protones de la cadena carbonada. La claridad de esta señal, que presenta siete líneas, permite la medida de los acoplamientos $J_{4,5}$, $J_{5,6}$ y $J_{5,6'}$.

b) Las señales del H-6 y del H-6' también se corren sensiblemente hacia campos menores; el desplazamiento del H-6 es bastante más pronunciado que el del H-6'. En estas señales se confirmaron los acoplamientos $J_{5,6}$ y $J_{5,6'}$, y se midió el acoplamiento geminal $J_{6,6'}$.

c) El cuarteto correspondiente al H-4 sufre un ligero desplazamiento hacia campos menores, superponiéndose parcialmente con el H-3. Esa señal confirmó el valor de $J_{4,5}$ y permitió medir $J_{3,4}$.

d) La señal del H-2 se modifica muy poco. En ella se confirmó el acoplamiento $J_{1,2}$ y se midió $J_{2,3}$.

La N-benzoil-3,6-di-0-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12) dio en deuteropiridina a 100 MHz un espectro que pudo analizarse sólo en forma parcial (Figura IV-9).

Del doble doblete a campos bajos correspondiente al H-1 se midió $J_{1,2}$. Comparando con el espectro de (III-10) (Figura IV-5) se observa un marcado desplazamiento hacia campos menores de la señal de resonancia del H-3. Esto determina que se separe del con-

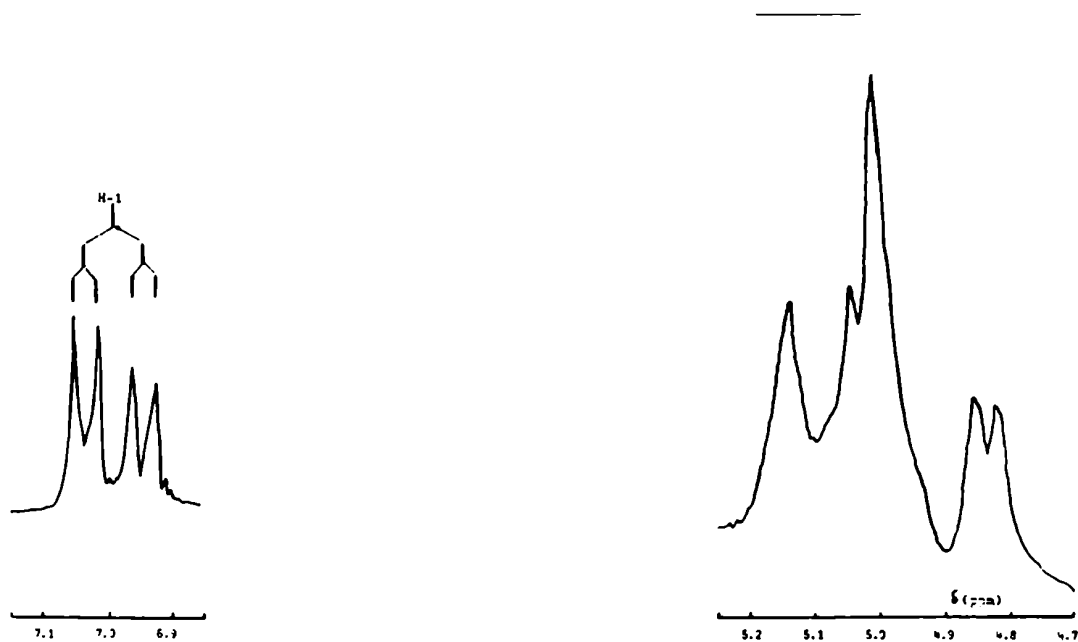


Figura IV-7: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (100 MHz) de N-benzoyl-6-O-benzoyl- α -D-glucopyranosylamina (III-11) en $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$.

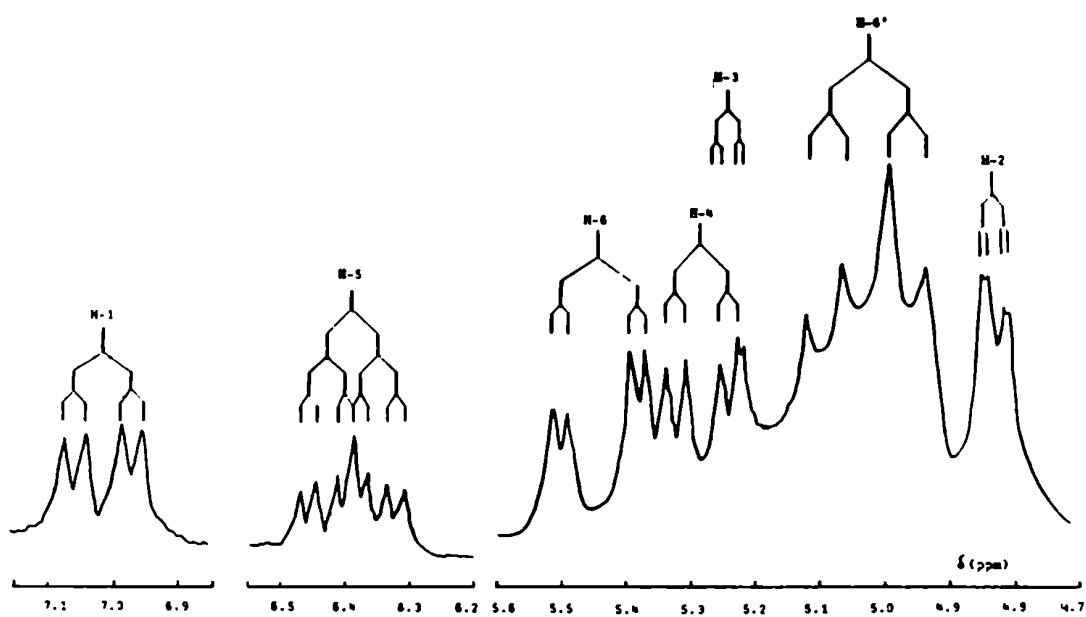


Figura IV-8: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (100 MHz) de N-benzoyl-5,6-di-O-benzoyl- α -D-glucopyranosylamina (III-13) en $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$.

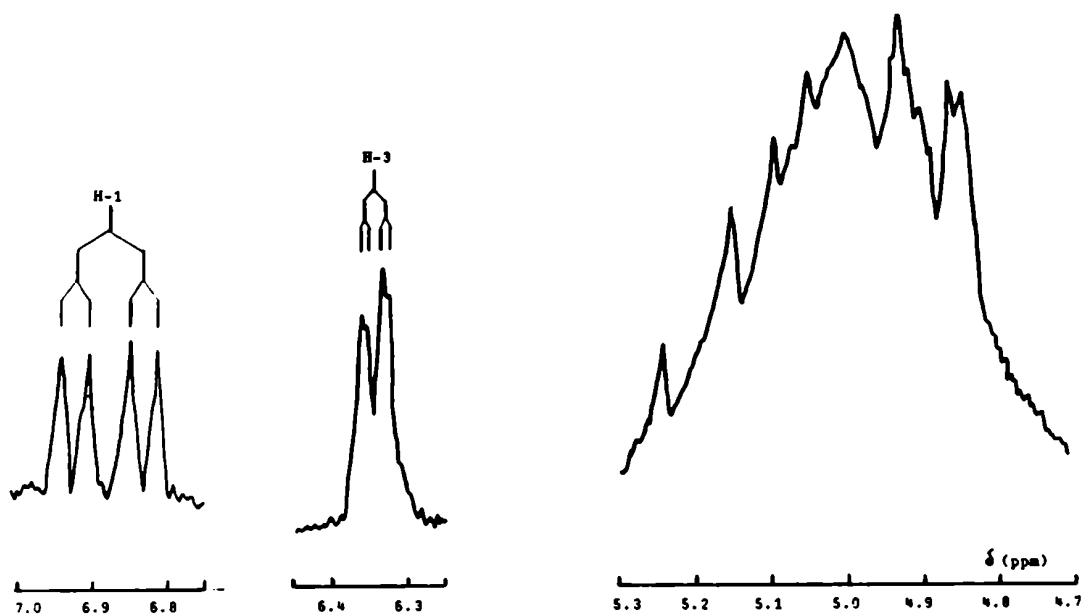


Figura IV-9: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (100 MHz) de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12) en $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$.

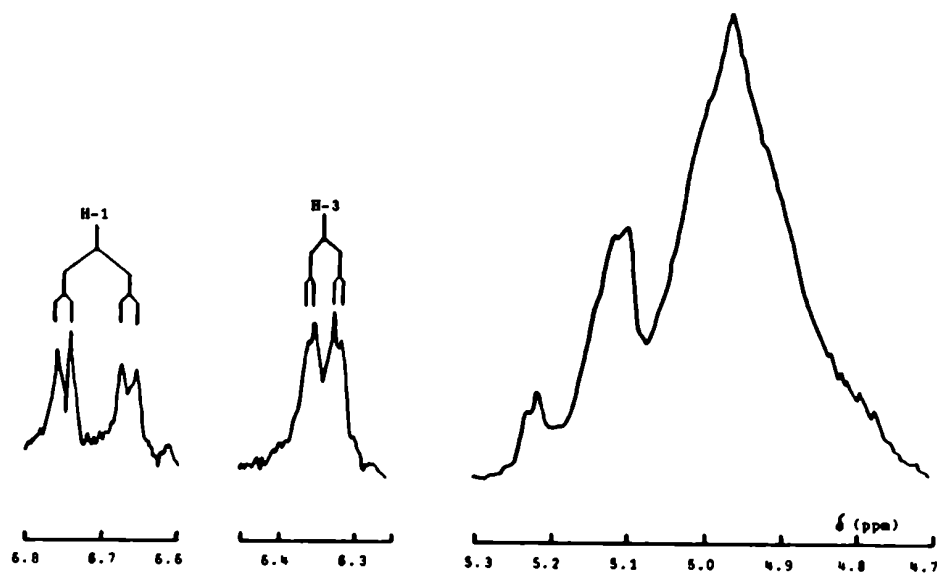


Figura IV-10: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (100 MHz) de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-17) en $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$.

junto complejo de señales que dan el resto de los protones de la cadena carbonada, cuyo análisis no se intentó por evidentes efectos de segundo orden. De la señal del H-3 se midieron J_{23} y J_{34} .

El espectro de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-17), determinado en deuteropiridina a 100 MHz (Figura IV-10), resultó en gran parte similar al del correspondiente anómero α (III-12), pero se destacan las siguientes diferencias:

a) El doblete debido al H-1 está desplazado hacia campos mayores (0.17 ppm).

b) El acoplamiento J_{12} que se mide en la señal del H-1 ($J_{12} = 2.0$ Hz) es menor que el correspondiente al anómero α ($J_{12} = 3.7$ Hz).

Espectros de R.M.N.- 1 H de N-benzoil-2,3,5,6-tetra-O-acetil- α -D-glucofuranosilamina (III-18), N-benzoil-2,3,5-tri-O-acetil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-19), N-benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-20), N-benzoil-2,3-di-O-acetil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-21) y N-benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-22).

Los compuestos (III-18) a (III-21) dieron, tanto en deuterocloroformo como en deuteropiridina, espectros claros, capaces de ser sometidos a un análisis de primer orden.

En la Figura IV-11 se muestra el espectro parcial de N-benzoil-2,3,5,6-tetra-O-acetil- α -D-glucofuranosilamina (III-18), realizado en deuterocloroformo a 100 MHz. Se han omitido el multiplete de los hidrógenos aromáticos y los singuletes agudos debidos a los metilos de los grupos acetilo.

En la Figura IV-16 se indica el espectro parcial de la misma sustancia (III-18), realizado también a 100 MHz pero empleando deuteropiridina como solvente. En este caso se ha omitido, además, el doblete correspondiente al N-H.

La señal de resonancia del N-H, que desaparece por deuteración, se observa en deuterocloroformo a campos mucho más altos que en deuteropiridina, debido al alto grado de asociación por unión hidrógeno en este último solvente (Tabla IV-3).

En consecuencia, la señal de resonancia del H-1 se presenta en deuterocloroformo como un cuarteto algo distorsionado por el

acoplamiento con el N-H (Figura IV-11), mientras que en deuteropiridina aparece como un doble doblete (Figura IV-16).

De las señales del N-H y del H-1 se midieron $J_{1,NH}$ y $J_{1,2}$.

Las señales de resonancia del H-2 y del H-3 dan lugar, cada una de ellas, a cuatro líneas con constantes de acoplamiento casi idénticas. Las asignaciones correctas se hicieron mediante experiencias de desacoplamiento de spin que se describen más adelante, las cuales indicaron que el doble doblete a campos más bajos corresponde al H-3 y que el cuarteto a mayor campo se debe al H-2. En la señal del H-2 se verificó el acoplamiento $J_{1,2}$ y se midió $J_{2,3}$. La señal del H-3 permitió confirmar este último valor y medir $J_{3,4}$.

La resonancia del H-4 da lugar a un cuarteto de líneas que, en el espectro realizado en deuterocloroformo, se distingue claramente entre las señales del H-6 y del H-6' (Figura IV-11). Este cuarteto permitió confirmar el valor de $J_{3,4}$ y medir $J_{4,5}$. En el espectro efectuado en deuteropiridina, el cuarteto debido al H-4 está parcialmente superpuesto con el correspondiente al H-6 (Figura IV-16).

Las resonancias del H-6 y del H-6' dan lugar a dos cuartetos que permiten medir los acoplamientos $J_{5,6}$, $J_{5,6'}$ y $J_{6,6'}$ en ambos espectros.

El multiplete correspondiente al H-5 se superpone con la señal del H-2 en deuterocloroformo (Figura IV-11), por lo que no se ven las líneas internas del multiplete. No obstante, pudo medirse el ancho del mismo ($J_{4,5} + J_{5,6} + J_{5,6'}$), que sirvió para confirmar los valores de estas tres constantes de acoplamiento. En el espectro realizado en deuteropiridina, en cambio, la señal del H-5 se presenta a campos mayores que la del H-2 y se distinguen claramente las ocho líneas del multiplete que permiten, incluso, la medida de los acoplamientos $J_{4,5}$, $J_{5,6}$ y $J_{5,6'}$.

Los espectros de N-benzoil-2,3,5-tri-O-acetil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-19) en deuterocloroformo (Figura IV-12) y en deuteropiridina (Figura IV-17) son en líneas generales similares a los descritos para (III-18) en los mismos solventes. La diferencia que se destaca es un desplazamiento hacia campos menores de las señales del H-6, del H-6' y también del H-5, como puede apreciarse comparando, por ejemplo, las Figuras IV-11 y IV-12.

Los espectros de N-benzoil-2,3-di-O-acetil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-21) en deuterocloroformo (Figura IV-13)

y en deuteropiridina (Figura IV-19) pueden ser comparados con los espectros de (III-19) en los mismos solventes (Figuras IV-12 y IV-17, respectivamente). En ambos casos se observa un sensible corrimiento hacia campos menores de la señal del H-5 y también un cierto desplazamiento en el mismo sentido de las señales del H-4, H-6 y H-6'.

En cuanto a los espectros de N-benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-20) en deuterocloroformo (Figura IV-14) y en deuteropiridina (Figura IV-18), también pueden compararse con los espectros de (III-19) en los mismos solventes (Figuras IV-12 y IV-17, respectivamente). En ambos casos se destaca un corrimiento pronunciado hacia campos menores de la señal del H-3 y también un cierto desplazamiento en el mismo sentido de la señal del H-2.

Las asignaciones de las señales del H-2 y del H-3 se confirmaron mediante experiencias de desacoplamiento de spin que se llevaron a cabo en los espectros en deuterocloroformo a 100 MHz de los compuestos (III-20) y (III-21).

En la Figura IV-20 se muestran los desacoplamientos realizados con N-benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-20).

a) Por agregado de D_2O desaparece la señal del N-H y el cuarteto correspondiente al H-1 se transforma en doblete.

b) Por irradiación a la frecuencia de absorción del H-1, el cuarteto a δ 5.40 se transforma en doblete con $J_{2,3}$ 1.2 Hz, confirmando su asignación como H-2.

c) Irradiando a la frecuencia de absorción del H-2 y del H-5, el H-1 da lugar a un singulete y el cuarteto a δ 5.79 se transforma en doblete con $J_{3,4}$ 3.6 Hz, confirmando su asignación como H-3. Además, se simplifican los cuartetos correspondientes a H-4, H-6 y H-6', dando dobletes en los que pueden medirse $J_{3,4}$ 3.6 Hz y $J_{6,6'}$ -12.2 Hz.

d) Por irradiación a la frecuencia de absorción del H-3, el cuarteto a δ 5.40 se transforma en doblete con $J_{1,2}$ 3.8 Hz, proporcionando una confirmación adicional de su asignación como H-2. Al mismo tiempo, el cuarteto correspondiente al H-4 se transforma en doblete con $J_{4,5}$ 9.6 Hz.

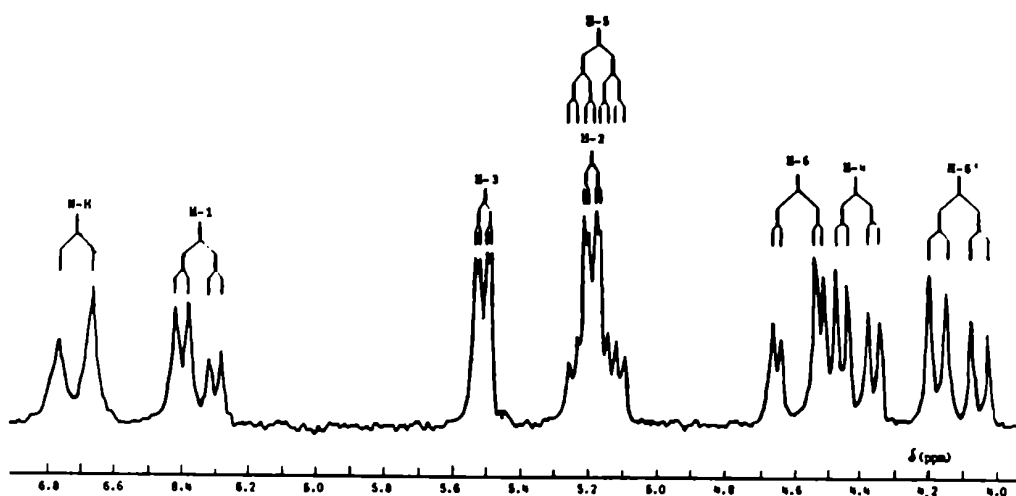


Figura IV-11: Espectro parcial de R.M.N.-¹H (100 MHz) de N-benzoyl-2,3,5,6-tetra-O-acetil- α -D-glucofuranosilamina (III-18) en CDCl₃.

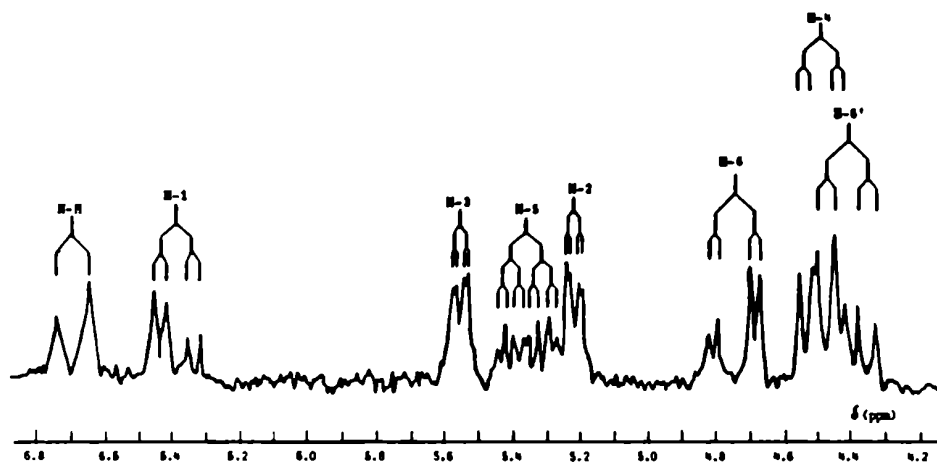


Figura IV-12: Espectro parcial de R.M.N.-¹H (100 MHz) de N-benzoyl-2,3,5-tri-O-acetil-6-O-benzoyl- α -D-glucofuranosilamina (III-19) en CDCl₃.

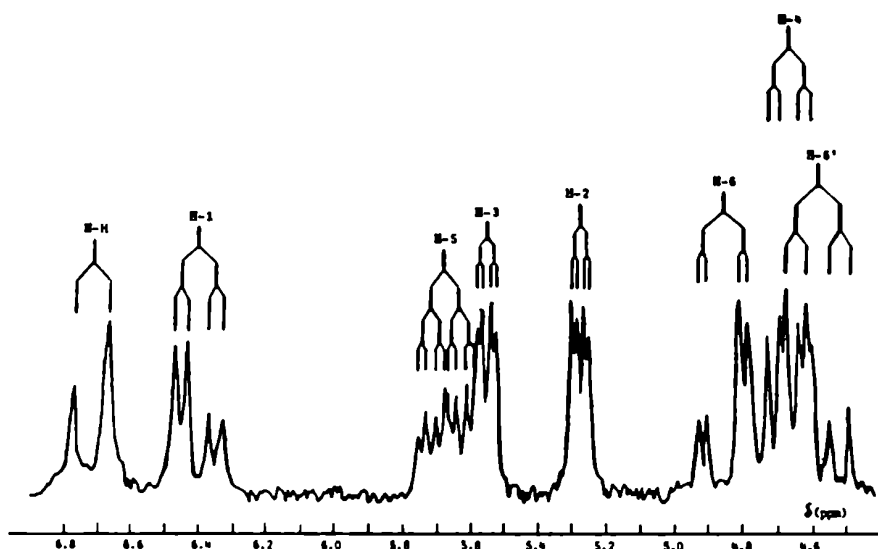


Figura IV-13: Espectro parcial de R.M.N.-¹H (100MHz) de N-benzoyl-2,3-di-O-acetil-5,6-di-O-benzoyl- α -D-glucofuranosilamina (III-21) en CDCl₃.

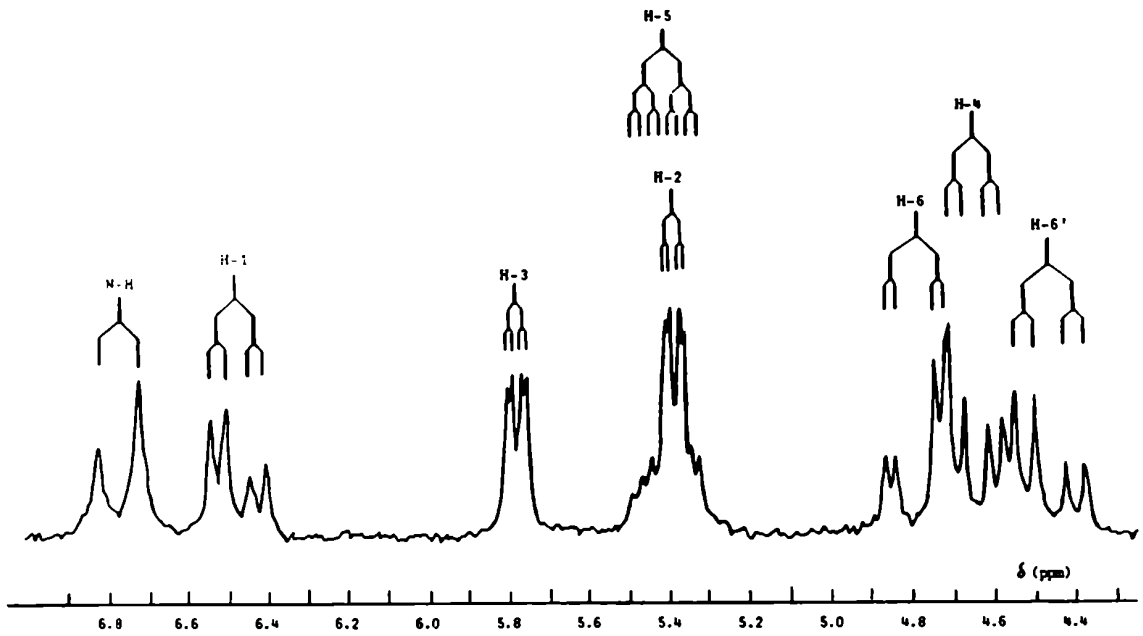


Figura IV-14: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (100 MHz) de N-benzoyl-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoyl- α -D-glucopiranosilamina (III-20) en CDCl_3 .

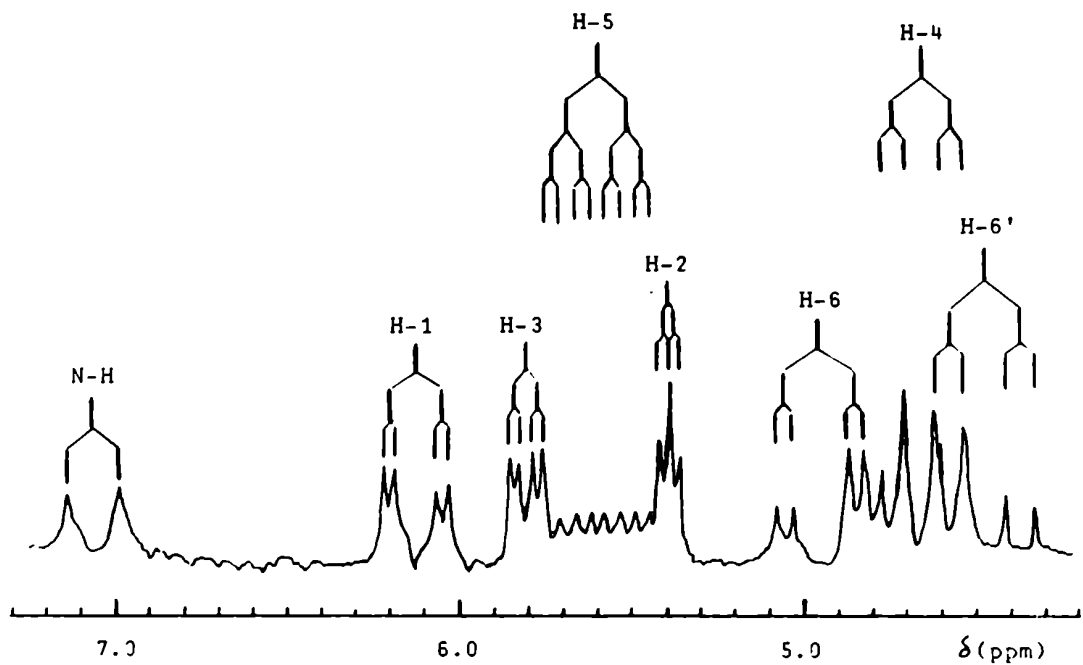


Figura IV-15: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (60 MHz) de N-benzoyl-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoyl- β -D-glucopiranosilamina (III-22) en CDCl_3 .

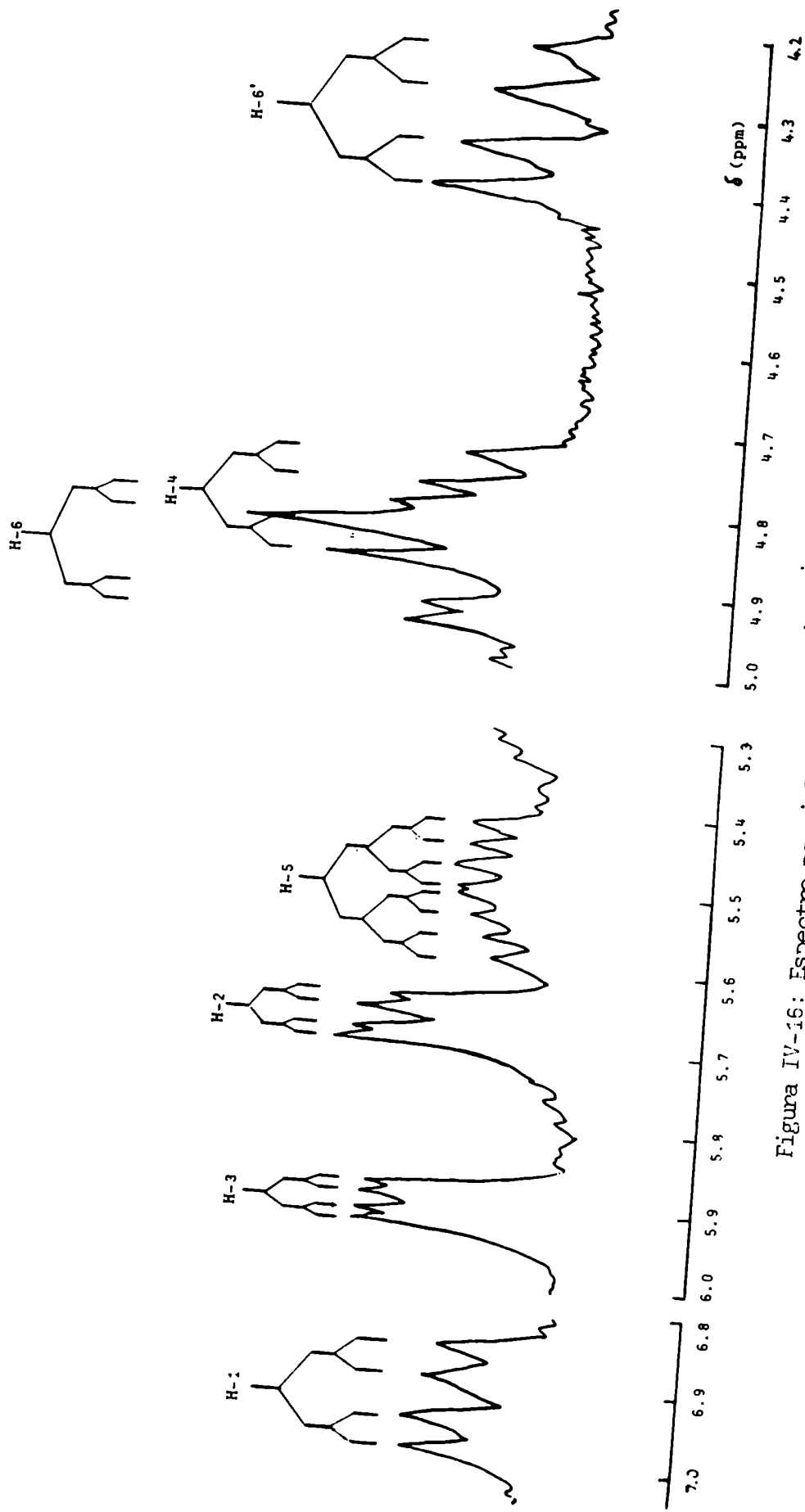


Figura IV-16: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (100 MHz) de *N*-benzoyl-2,3,5,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucofuranosilamina (III-18) en $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$.

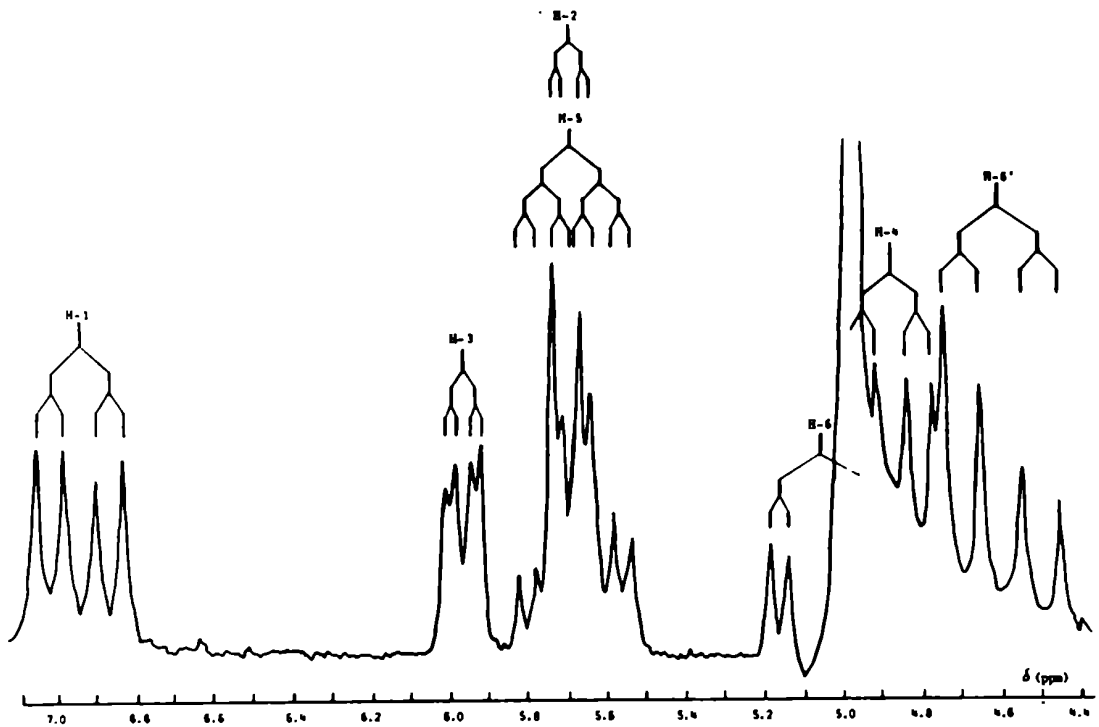


Figura IV-17: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (60 MHz) de N-benzoyl-2,3,5-tri-O-acetil-6-O-benzoyl- α -D-glucopiranosilamina (III-19) en $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$.

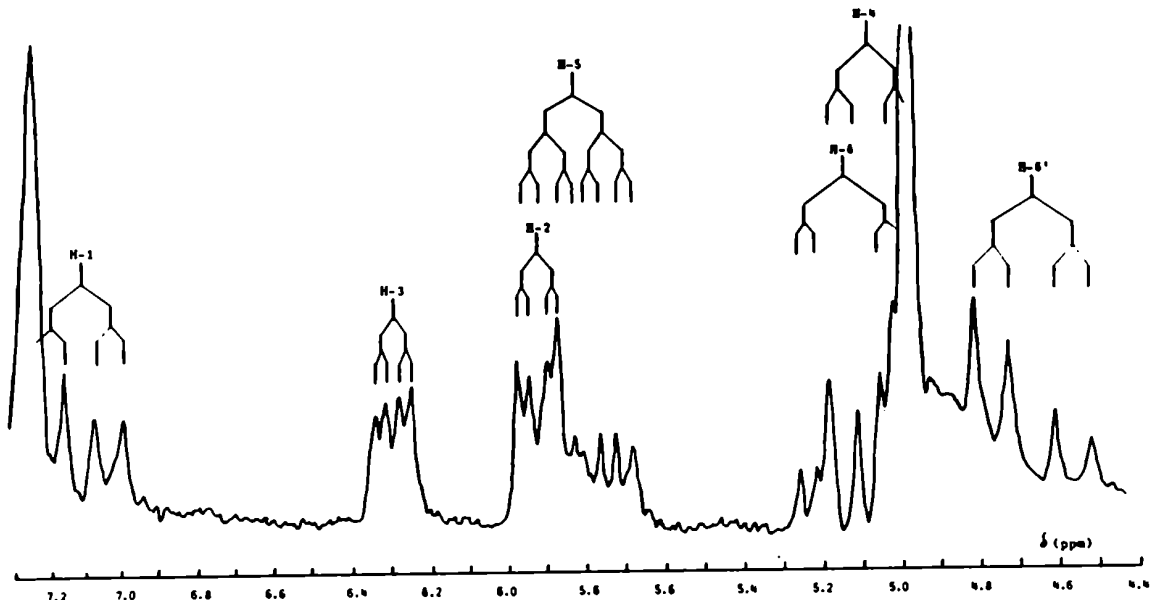


Figura IV-18: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (60 MHz) de N-benzoyl-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoyl- α -D-glucopiranosilamina (III-20) en $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$.

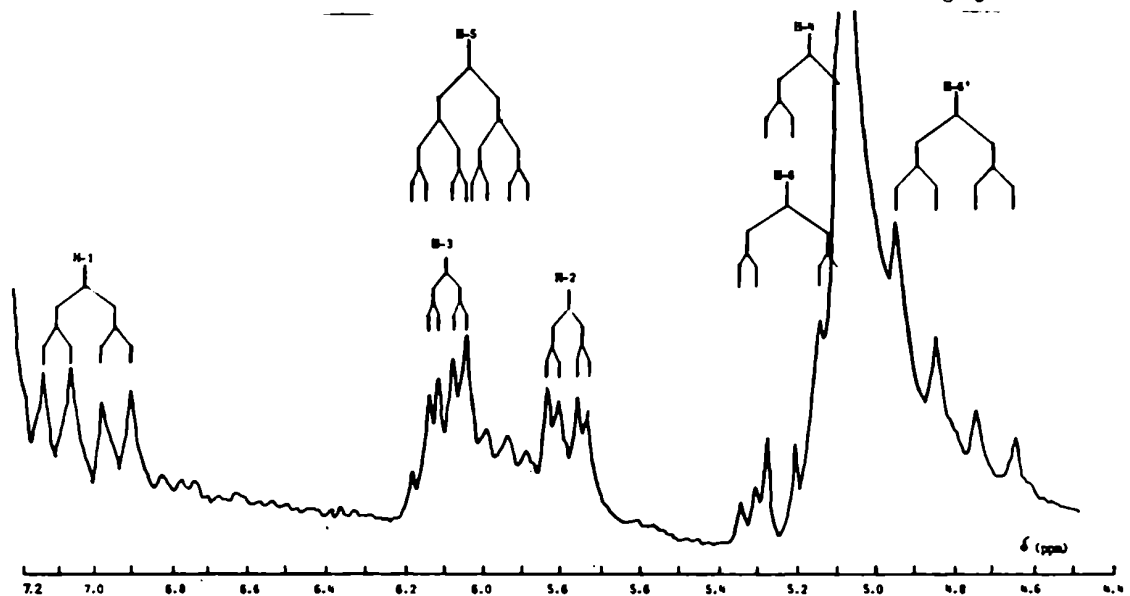


Figura IV-19: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (60 MHz) de N-benzoyl-2,3-di-O-acetil-5,6-di-O-benzoyl- α -D-glucopiranosilamina (III-21) en $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$.

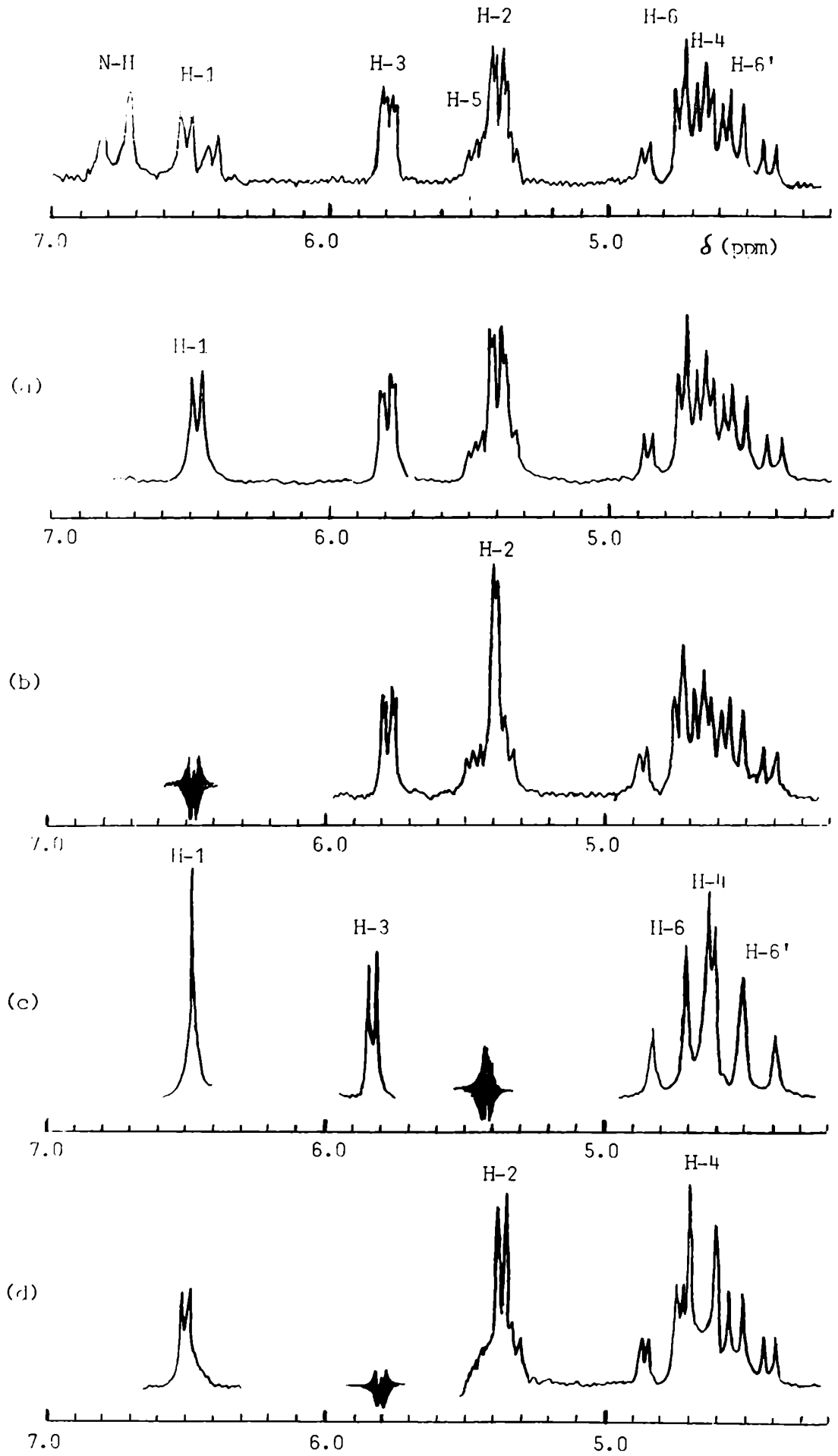


Figura IV-20: Desacoplamiento de spin en el espectro de N-benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-20) (CDCl_3 , 100 MHz).

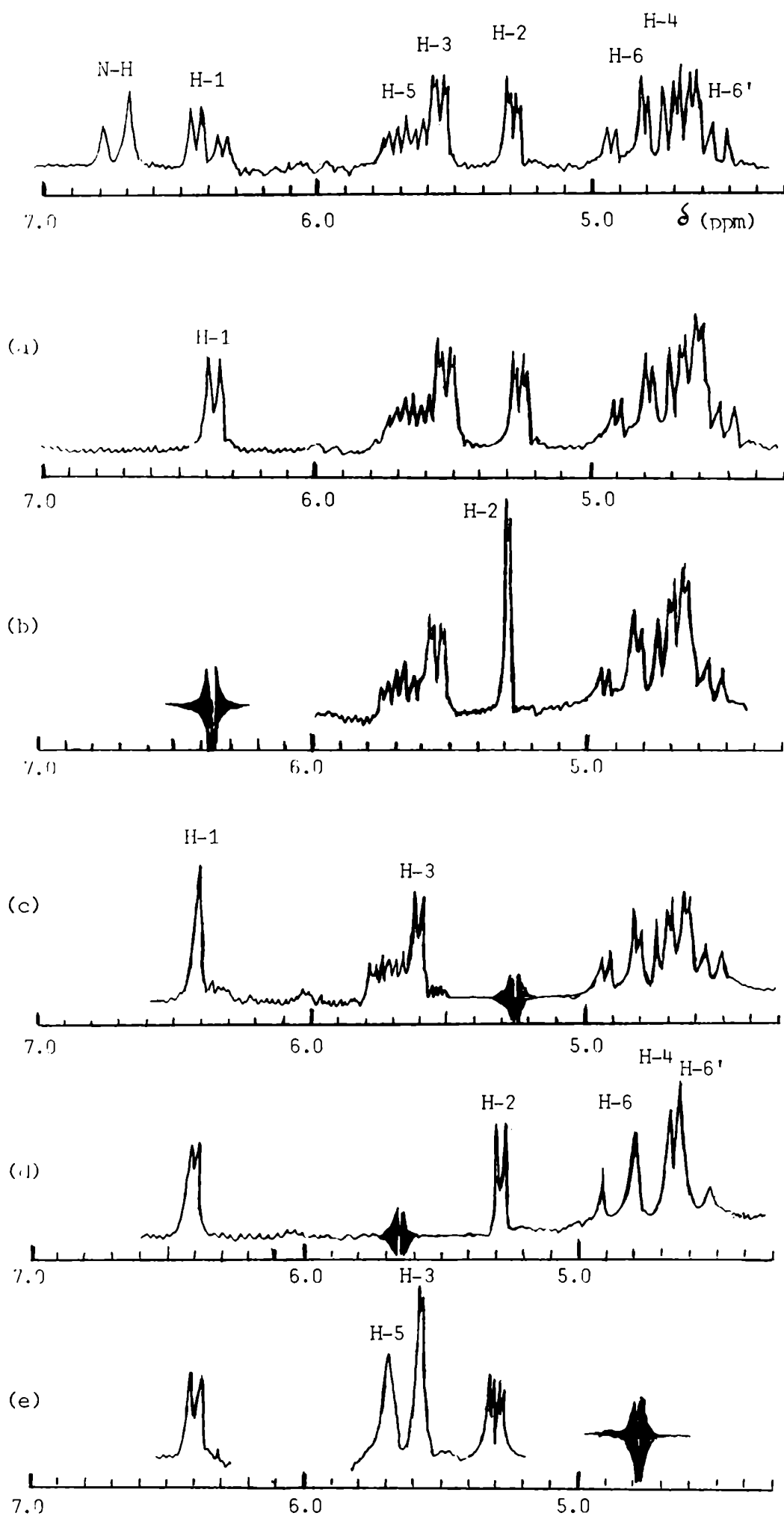


Figura IV-21: Desacoplamiento de spin en el espectro de N-benzoyl-2,3-di-O-acetil-5,6-di-O-benzoyl- α -D-glucopiranosilamina (III-21) (CDCl_3 , 100 MHz).

En la Figura IV-21 se indican los desacoplamientos llevados a cabo con N-benzoil-2,3-di-O-acetil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-21).

a) Por deuteración desaparece la señal del N-H y la del H-1 se transforma en doblete.

b) Por irradiación a la frecuencia de absorción del H-1, el cuarteto a δ 5.28 se transforma en doblete con $J_{2,3}$ 1.1 Hz, confirmando su asignación como H-2.

c) Irradiando a la frecuencia de absorción del H-2, el doblete correspondiente al H-1 se convierte en singulete y el cuarteto a δ 5.55 se transforma en doblete con $J_{3,4}$ 3.7 Hz, confirmando su asignación como H-3.

d) Por irradiación a la frecuencia de absorción del H-3 y del H-5, el cuarteto a δ 5.28 se transforma en doblete con $J_{1,2}$ 3.8 Hz, corroborando una vez más su asignación como H-2. Además, los cuartetos debidos a H-6 y a H-6' se transforman en dobletes con $J_{6,6'}$ -12.1 Hz, y el cuarteto correspondiente al H-4 se convierte en singulete.

e) Irradiando a la frecuencia de absorción del H-4, H-6 y H-6', el cuarteto a δ 5.55 se transforma en doblete con $J_{2,3}$ 1.1 Hz, corroborando su asignación como H-3. Al mismo tiempo, el multiplete debido al H-5 se convierte en singulete.

El espectro de N-benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-22), determinado en deuterocloroformo a 60 MHz, se muestra en la Figura IV-15. Si se compara este espectro con el correspondiente al anómero α (III-20), determinado en el mismo solvente a 100 MHz (Figura IV-14), se observa que los desplazamientos químicos del H-2, H-3, H-4 y H-6' son prácticamente idénticos en ambos espectros (Tabla IV-3). Sin embargo, en el espectro del anómero β se destacan las siguientes diferencias:

a) El cuarteto correspondiente al H-1 está desplazado hacia campos mayores (0.35 ppm).

b) El acoplamiento $J_{1,2}$ medido de la señal del H-1 ($J_{1,2} = 1.8$ Hz) es menor que para el anómero α ($J_{1,2} = 3.8$ Hz).

c) La señal del H-2 se presenta como un triplete con $J_{1,2} = J_{2,3} = 1.8$ Hz.

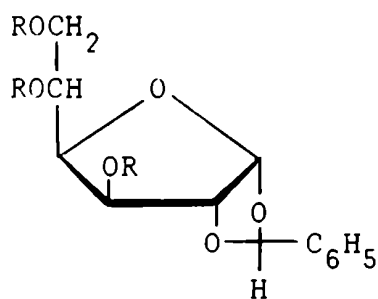
d) Las señales del H-5, del H-6 y del N-H están ligeramente desplazadas hacia campos menores.

Determinación de las posiciones de los grupos benzoiloxi.

Es un hecho conocido que el reemplazo en un átomo de carbono de un grupo hidroxilo por un grupo benzoiloxi produce un desplazamiento considerable hacia campos más bajos de la señal del protón unido al carbono en cuestión. La magnitud del corrimiento depende de la orientación espacial del protón con respecto al grupo benzoiloxi. En anillos piranósicos se han informado desplazamientos del orden de 1.80 ppm⁸⁸.

Este efecto de desprotección por parte de un grupo benzoiloxi se manifiesta también sobre los protones unidos a los átomos de carbono vecinos, pero en una magnitud mucho menor. En anillos piranósicos, los corrimientos son del orden de 0.45 ppm⁸⁸.

Con el objeto de determinar las posiciones de los grupos benzoiloxi en las N-benzoil-D-glucofuranosilaminas parcialmente O-benzoiladas aisladas de la mezcla de amonólisis, se compararon los desplazamientos químicos de los hidrógenos de la cadena carbonada con los correspondientes al respectivo producto des-O-benzoilado. (Tabla IV-3). Las diferencias observadas se indican en la Tabla IV-5. Con fines



(IV-10) R = Bz

(IV-11) R = H

comparativos, se consignan también las diferencias entre los desplazamientos químicos de los hidrógenos de la cadena carbonada de 1,2-O-benziliden-3,5,6-tri-O-benzoil- α -D-glucofuranosa (IV-10) y su producto de des-O-benzoilación (IV-11), cuyas estructuras son similares a las de los derivados furanósicos obtenidos en esta tesis. Los espectros de (IV-10) y (IV-11) fueron determinados por Coxon⁸⁹ en deuteropiridina a 100 MHz.

En los compuestos (III-12) y (III-17), la magnitud del corrimiento de la señal del H-3 hacia campos bajos (1.26 ppm), similar a la informada por Coxon (1.17 ppm), pone de manifiesto que se encuentra benzoilado el HO-C-3.

Además, resulta evidente que en el compuesto (III-13) se encuentran benzoilados el HO-C-5 y el HO-C-6, por los corrimientos hacia

TABLA IV-5
Cambios producidos en los desplazamientos químicos (a) de los protones de la cadena carbonada de derivados furanósicos por sustitución de grupos -OH por grupos -OBz.

Compuesto	$\Delta \delta$ (ppm) (c)										Ref.
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6' (b)				
N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11) (d)	+0.11	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	Tabla IV-3
N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12) (d)	-0.01	(g)	+1.26	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	Tabla IV-3
N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13) (d)	+0.13	+0.03	+0.16	+0.31	+1.63	+1.02	+0.77				Tabla IV-3
N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-17) (e)	+0.02	(g)	+1.26	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	Tabla IV-3
1,2-O-bencilidén-3,5,6-tri-O-benzoil- α -D-glucofuranosa (IV-10) (f)	+0.10	+0.08	+1.17	+0.57	+1.51	+0.92	+0.66				89

(a) Espectros determinados en deuteropiridina a 100 MHz.
 (b) H-6' resuena a campos mayores que H-6.
 (c) Diferencia entre el valor de δ medido y el observado en el correspondiente producto des-O-benzoilado, que se toma como compuesto de referencia.
 (d) Compuesto de referencia: N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10).
 (e) Compuesto de referencia: N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-16).
 (f) Compuesto de referencia: 1,2-O-bencilidén- α -D-glucofuranosa (IV-11).
 (g) No pudieron ser medidos.

campos bajos de las señales del H-5 (1.63 ppm), H-6 (1.02 ppm) y H-6' (0.77 ppm), similares a los informados por Coxon (1.51, 0.92 y 0.66 ppm, respectivamente).

Coxon⁸⁹ señaló que la diferencia entre los desplazamientos químicos del H-6 y del H-6' es mayor en los derivados 6-O-acilados que en los que tienen libre el HO-C-6. Como consecuencia de la anisotropía diamagnética del grupo acilo, el H-6 resulta más desprotegido que el H-6'. Comentó que hay muchos rotámeros alrededor de la unión C-6—O-6 en los cuales el H-6 y el H-6' tienen una orientación diferente con respecto al grupo acilo, pero que las evidencias físicas disponibles no permiten decidir cuál de ellos es el más favorecido.

Como los desplazamientos químicos de los protones H-6 y H-6' no pudieron ser medidos en los espectros de (III-11) y (III-12), para comprobar la presencia de un grupo benzoiloxi en el C-6 de estos compuestos, se recurrió a los espectros de los derivados per-O-acetilados de estas sustancias.

Es un hecho conocido que el reemplazo en un átomo de carbono de un grupo hidroxilo por un grupo acetoxi produce un desplazamiento hacia campos bajos de la señal del protón unido al carbono, como consecuencia de la anisotropía diamagnética del grupo carbonilo. Este desplazamiento es menor que el producido por un grupo benzoiloxi, ya que en este último caso se suma el efecto de desprotección del grupo fenilo. En anillos piranósicos se han informado desplazamientos del orden de 1.50 ppm para grupos acetoxi y de 1.80 ppm para grupos benzoiloxi⁸⁸. En estos casos, el reemplazo en un átomo de carbono de un grupo acetoxi por un grupo benzoiloxi produce un corrimiento hacia campos bajos de la señal del protón unido al carbono en cuestión del orden de 0.30 ppm.

Se compararon los espectros de los peracetatos de las N-benzoil- α -D-glucofuranosilaminas parcialmente O-benzoiladas (III-19), (III-20) y (III-21) con el espectro del derivado peracetilado de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-18).

En la Tabla IV-6 figuran las diferencias observadas en los desplazamientos químicos de los hidrógenos de la cadena carbonada en deuterocloroformo y en deuteropiridina. Con fines comparativos se indican también las diferencias entre los desplazamientos químicos de los protones de 1,2-O-benciliden-3,5,6-tri-O-benzoil- α -D-glucofuranosa (IV-10) y de 3,5,6-tri-O-acetil-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (IV-12). El espectro de (IV-10) fue determinado

TABLA IV-6

Cambios producidos en los desplazamientos químicos de los protones de la cadena carbonada de derivados furanósicos por sustitución de grupos -OBz por grupos -OBz.

Compuesto	Solvente	$\Delta \delta$ (ppm) (b)							Ref.
		H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	(a) H-6'	
N-benzoil-2,3,5-tri-O-acetil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-19) (c)	CDCl ₃	+0.03	+0.03	+0.04	+0.07	+0.17	+0.16	+0.32	Tabla IV-3
	C ₅ D ₅ N	+0.03	+0.02	+0.07	+0.08	+0.18	+0.18	+0.28	
N-benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-20) (c)	CDCl ₃	+0.12	+0.20	+0.27	+0.23	+0.23	+0.21	+0.36	Tabla IV-3
	C ₅ D ₅ N	+0.18	+0.26	+0.40	+0.29	+0.33	+0.26	+0.37	
N-benzoil-2,3-di-O-acetil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-21) (c)	CDCl ₃	+0.04	+0.08	+0.03	+0.24	+0.50	+0.27	+0.47	Tabla IV-3
	C ₅ D ₅ N	+0.11	+0.11	+0.20	+0.38	+0.54	+0.35	+0.50	
1,2-O-benciliden-3,5,6-tri-O-benzoil- α -D-glucofuranosa (IV-10) (d)	CDCl ₃	+0.17	+0.19	+0.39	+0.37	+0.51	+0.33	+0.44	89, 90

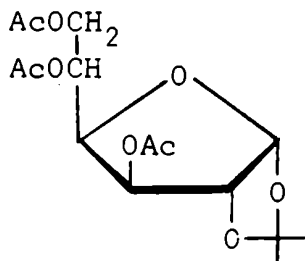
(a) H-6' resuena a campos mayores que H-6.

(b) Diferencia entre el valor de δ medido y el observado en el compuesto resultante de reemplazar los grupos -OBz por -OAc, que se toma como compuesto de referencia.

(c) Compuesto de referencia: N-benzoil-2,3,5,6-tetra-O-acetil- α -D-glucofuranosilamina (III-18).

(d) Compuesto de referencia: 3,5,6-tri-O-acetil-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa.

por Coxon⁸⁹ en deuterocloroformo a 100 MHz y el de (IV-12) por Abraham *et al*⁹⁰ en el mismo solvente a 60 MHz.



(IV-12)

Los valores de la Tabla IV-6 demuestran que en (III-19) se encuentra benzoilado el HO-C-6, por el corrimiento hacia campos bajos de las señales del H-6 (0.16-0.18 ppm) y del H-6' (0.32-0.28 ppm). También se produce un sensible desplazamiento en el mismo sentido de la señal del H-5, presente en el carbono vecino (0.17-0.18 ppm).

En (III-20), el desplazamiento hacia campos menores de las señales del H-6 (0.21-0.26 ppm) y del H-6' (0.36-0.37 ppm) demuestra la presencia de un grupo benzoiloxi en el C-6, y el corrimiento en el mismo sentido de la señal del H-3 (0.27-0.40 ppm) confirma que se encuentra benzoilado el HO-C-3. En este caso se observa también un importante desplazamiento de la señal del H-5 hacia campos bajos (0.23-0.33 ppm).

Cuando se encuentran benzoilados el HO-C-5 y el HO-C-6, como ocurre en (III-21), el corrimiento hacia campos bajos de la señal del H-5 es mucho mayor (0.50-0.54 ppm). Se observa también el desplazamiento en el mismo sentido de las señales del H-6 (0.27-0.35 ppm) y del H-6' (0.47-0.50 ppm).

Los resultados obtenidos no dejan lugar a dudas acerca de las posiciones de los grupos benzoiloxi en las N-benzoil-D-glucofuranosilaminas parcialmente O-benzoiladas.

Asignación de las configuraciones anoméricas.

En compuestos furanósicos, si se dispone del par anomérico α, β puede establecerse sin ambigüedad la configuración del C-1 por comparación de los valores de los desplazamientos químicos del H-1 en ambos anómeros, o bien teniendo en cuenta el valor del acoplamiento $J_{1,2}$.

Stevens y Fletcher⁹¹ señalaron que cuando los sustituyentes del C-1 y del C-2 de un anillo furanósico están en relación trans (como ocurre en el anómero β de la N-benzoil-D-glucofuranosilamina y sus derivados), el H-1 resuena a campos más altos que cuando la relación entre los sustituyentes del C-1 y del C-2 es cis. Esta diferencia se atribuyó a un efecto de protección sobre el H-1 por el

sustituyente oxigenado presente en el C-2 cuando ambos se encuentran del mismo lado del plano del anillo ⁹².

En la Tabla IV-7 se indican los desplazamientos químicos del H-1 de los pares anoméricos de N-benzoil-D-glucofuranosilaminas (III-10) y (III-16), N-benzoil-3,6-di-O-benzoil-D-glucofuranosilaminas (III-12) y (III-17) y N-benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil-D-glucofuranosilaminas (III-20) y (III-22). En todos los casos, el H-1 del anomero β está más protegido que el correspondiente al anomero α por estar en relación cis con el oxígeno del C-2. En la tabla se indican también las diferencias en los desplazamientos químicos del H-1 para cada par anomérico.

Este efecto de protección por el sustituyente oxigenado del C-2 no se manifiesta solamente sobre el H-1 sino también sobre el N-H amídico unido al C-1, siempre que éste se encuentre en relación cis con el oxígeno del C-2.

En la Tabla IV-7 se indican los desplazamientos químicos del N-H de los distintos pares anoméricos. En todos los casos, el N-H del anomero α está más protegido que el correspondiente al anomero β por estar en relación cis con el oxígeno del C-2. Este efecto de protección sobre el N-H amídico por un sustituyente oxigenado cis presente en el C-2 fue observado por Cerezo ⁹³ en N-acil-glicopiranosilaminas, pero se informa por primera vez en N-acil-glicofuranosilaminas.

Con respecto al acoplamiento J_{12} , Lemieux y Lineback ⁹⁴ señalaron que tiene un valor limitado en la determinación de configuraciones anoméricas de compuestos furanósicos. Debido a la naturaleza flexible del anillo furanósico, los ángulos diedros entre hidrógenos vecinales trans pueden variar entre 75° y 165° lo cual implica, de acuerdo con la relación de Karplus, valores de J_{12} comprendidos entre 0 y 8 Hz. En cuanto a los ángulos diedros entre hidrógenos vecinales cis, pueden variar entre 0° y 45° , resultando valores de J_{12} entre 3.5 y 8 Hz.

Sin embargo, sobre la base de un estudio sistemático de los espectros de R.M.N.-¹H de derivados furanósicos, Capon y Thacker ⁹⁵ señalaron que si el H-1 y el H-2 están en relación trans (como ocurre en el anomero β de la N-benzoil-D-glucofuranosilamina y sus derivados), el valor de J_{12} es igual o menor que 2 Hz en la mayor parte de los casos.

En la Tabla IV-7 se ve que se cumple $J_{12} \geq 3.5$ Hz para los anomeros α y $J_{12} \leq 2.0$ Hz para los anomeros β .

TABLA IV-7

Desplazamientos químicos del H-1 y del N-H y constantes de acoplamiento J_{12} para varios pares anómicos α y β de N-benzoil-D-glucofuranosilaminas (a).

Compuesto	solvente	Relación espacial entre el H-1 y el oxígeno del C-2	H-1 δ (ppm)	(b) $\Delta\delta$ (ppm)	Relación espacial entre el N-H y el oxígeno del C-2	N-H δ (ppm)	(b) $\Delta\delta$ (ppm)	J_{12} (Hz)
N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10)	C_5D_5N	trans	6.89	+0.20	cis	8.54	-0.36	3.5
		cis	6.69		trans	8.90		1.0
N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-16)	C_5D_5N	trans	6.88	+0.17	cis	8.90	-0.38	3.7
		cis	6.71		trans	9.28		2.0
N-benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-20)	$CDCl_3$	trans	6.48	+0.35	cis	6.78	-0.29	3.8
		cis	6.13		trans	7.07		1.8

(a) Espectros determinados a 100 MHz.

(b) Diferencia entre el desplazamiento químico medido para el anómico α y el observado para el anómico β .

(c) Espectro determinado a 60 MHz.

Análisis conformacional de N-benzoil-D-glucofuranosilamina y sus derivados.

El análisis conformacional de compuestos cíclicos con anillos de cinco miembros es considerablemente más complicado que el de aquellos que tienen ciclos de seis átomos. En estos últimos, las conformaciones preferidas tienen geometrías bien definidas, con los sustituyentes en orientaciones determinadas (axiales o ecuatoriales).

En contraste, los anillos de cinco miembros son sistemasseudorrotacionales, tanto en fase líquida como en fase gaseosa. En el ciclopentano, la barrera para la inversión conformacional es del orden de 3-4 Kcal/mol^{96,97}.

Al introducir heteroátomos o sustituyentes en el anillo, pueden aparecer barreras de energía potencial que restrinjan laseudorrotación. El análisis conformacional clásico, que presupone una conformación preferida con una geometría definida, sólo tendría sentido si la introducción de sustituyentes (endocíclicos o exocíclicos) creara una barrera de energía para la inversión conformacional suficientemente alta comparada con los niveles de energíaseudorrotacionales⁹⁶.

Las conformaciones de los anillos furanósicos de los hidratos de carbono se han descrito, desde el punto de vista clásico, mediante dos estados conformacionales básicos: "sobre" (E) y "twist" (T), que derivan de las dos conformaciones simétricas del ciclopentano: " C_s " y " C_2 "⁹⁶.

Para un anillo furanósico, existen 10 posibles formas "sobre" y 10 posibles formas "twist"⁹⁸. Estas 20 conformaciones simétricas están relacionadas por el cicloseudorrotacional⁹⁹. Se ha señalado que las barreras de energía que separan las distintas conformaciones son suficientemente pequeñas como para permitir una rápida interconversión entre las mismas a temperatura ambiente, al menos dentro de un segmento limitado del itinerarioseudorrotacional^{99,76,40}.

Por lo tanto, es opinión generalizada que para el anillo furanósico de los hidratos de carbono en solución sólo puede definirse una conformación "promedio", que resulta de promediar en el tiempo las formas que se interconvierten rápidamente entre sí dentro de un segmento del cicloseudorrotacional. Angyal⁴⁰ afirma que, cuando se determina que un compuesto furanósico tiene,

por ejemplo, la conformación 3T_2 , en realidad significa que se encuentra en el segmento ${}^1T_2 \rightleftharpoons E_2 \rightleftharpoons {}^3T_2 \rightleftharpoons {}^3E \rightleftharpoons {}^3T_4$ del itinerario, con 3T_2 como conformación promedio. Considera que no puede darse una definición más precisa para la conformación en solución.

La conformación "promedio" puede no coincidir con una de las 20 conformaciones simétricas del anillo furanósico, sino que puede estar entre dos de ellas, contiguas en el cicloseudorrotacional¹⁰⁰.

Angyal⁴⁰ comentó que para algunos compuestos furanósicos podían estar poblados dos segmentos del itinerarioseudorrotacional, dando lugar a una mezcla de dos conformaciones "promedio". Refiriéndose al empleo de la espectroscopía de R.M.N.- 1H para la determinación de conformaciones de derivados furanósicos señaló que, para evitar conclusiones erróneas, las constantes de acoplamiento observadas debían ser interpretadas sobre la base de los criterios que determinan la estabilidad de las conformaciones en dichos compuestos.

Se ha señalado^{101,102} que las conformaciones preferidas del ciclo furanósico son aquellas en las cuales el C-2, el C-3 o ambos están desplazados fuera del plano determinado por los restantes átomos del anillo. Eso se debe a que, en estas conformaciones, el eclipsamiento es máximo en las uniones que forma el oxígeno del ciclo con el C-4 y con el C-1, donde no existen interacciones cis 1,2 entre sustituyentes¹⁰³.

Además, Angyal^{40,100} enunció tres criterios fundamentales que permiten predecir la conformación preferida de un dado compuesto furanósico:

- 1) El sustituyente del C-1 tiende a adoptar una posición cuasi-axial (efecto anomérico).
- 2) La cadena lateral voluminosa (fragmento C-5—C-6) tiende a adquirir una orientación cuasi-ecuatorial.
- 3) Los sustituyentes en posición cis 1,2 tienden a evitar el eclipsamiento, ubicándose tan escalonados como sea posible.

Con respecto a la cadena lateral, señaló que la conformación preferida es la forma planar, en zig-zag, salvo que ésta dé lugar a interacciones eclipsadas 1,3, en cuyo caso adopta una conformación "sesgada".

En este trabajo se estudiaron las conformaciones de las N-benzoil-D-glucofuranosilaminas obtenidas en la reacción de amonólisis y de sus correspondientes derivados per-O-acetilados, utilizando los datos proporcionados por los espectros de R.M.N.- ^1H de estas sustancias en deuteropiridina. Las constantes de acoplamiento entre protones vecinales se midieron de espectros registrados con un ancho de barrido de 250 Hz. La precisión de las medidas fue de ± 0.1 Hz.

Se eligió deuteropiridina como solvente para llevar a cabo el estudio conformacional porque en el mismo se disuelven tanto los compuestos hidroxilados como sus derivados per-O-acetilados. Por lo tanto, resultaba adecuado para analizar en un mismo solvente el efecto que tiene la sustitución por O-acetilos sobre la conformación en solución.

Ecuación de Karplus empleada:

En el análisis conformacional de los hidratos de carbono en solución se ha usado con frecuencia la ecuación de Karplus¹⁰⁴

$$J_{\text{HH}'} = A + B \cos \phi + C \cos 2\phi \quad (\text{Ecuación 1})$$

donde A, B y C son parámetros empíricos que fueron evaluados como A = 4.22 cps, B = -0.5 cps y C = 4.5 cps.

Esta ecuación expresa, para un fragmento de molécula H-C-C'-H', la dependencia de la constante de acoplamiento vecinal ($J_{\text{HH}'}$) del ángulo diedro (ϕ) entre H y H'. Se trata de una ecuación aproximada ya que los acoplamientos entre protones vecinales dependen también de otros factores, entre ellos, de la electronegatividad de los sustituyentes unidos a los átomos de carbono C y C'.

Karplus¹⁰⁴ señaló que el efecto producido por la introducción en el fragmento H-C-C'-H' de un sustituyente con una electronegatividad (X) distinta de la del hidrógeno (X_{H}), podía ser tenido en cuenta mediante la incorporación de un factor apropiado a la ecuación anterior:

$$J_{\text{HH}'} = (A + B \cos \phi + C \cos 2\phi) (1 - m \Delta X)$$

donde m es una constante y $\Delta X = X - X_{\text{H}}$ representa la diferencia de electronegatividad entre el sustituyente y el hidrógeno.

Bothner-By¹⁰⁵ propuso valores empíricos para los parámetros A, B, C y m, y la ecuación resultante:

$$J_{HH'} = (7.8 - 1.0 \cos \phi + 5.6 \cos 2\phi) (1 - 0.1 \Delta X) \text{ (Ecuación 2)}$$

fue utilizada por Durette y Horton¹⁰⁶ para efectuar un cálculo teórico de las constantes de acoplamiento vecinales en una serie de derivados de 2,3,4-tri-O-acetil-D-aldopentopiranosilo, con distintos sustituyentes (R = OAc, OCH₃, Cl, Br) en el C-1.

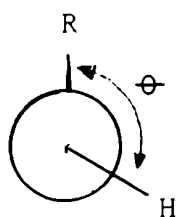
Para evaluar la electronegatividad (X) de un dado sustituyente (R) se aplicó la relación desarrollada por Cavanaugh y Dailey¹⁰⁷ :

$$X = 0.0114 \delta \text{ interno} + 1.78 \text{ (Ecuación 3)}$$

donde δ interno es la diferencia entre los desplazamientos químicos del metileno y del metilo en el compuesto CH₃CH₂R. Los desplazamientos químicos se miden en tetracloruro de carbono y se expresan en cps a 60 Mcps.

Los valores de J calculados aplicando la ecuación 2 se aproximaron bastante pero no concordaron exactamente con los J experimentales¹⁰⁶.

Por ese motivo, Streefkerk, De Bie y Vliegthart¹⁰⁸ resolvieron introducir algunas modificaciones en esta ecuación. En primer término, utilizaron para la constante A el valor 6.6 en lugar de 7.8. Además, tuvieron en cuenta que el efecto de un



sustituyente electronegativo R sobre el acoplamiento entre protones vecinales, depende del ángulo diedro ϕ que R forma con el hidrógeno en el sistema R-C-C-H¹⁰⁹, siendo máximo cuando R y H son trans-periplanares. Por lo tanto, el factor \underline{m} que multiplica a la diferencia de electronegatividades (0.1 en la ecuación 2) se tomó como 0.05 para $\phi < 90^\circ$ y como 0.15 para $\phi > 90^\circ$, y se designó como factor angular de electronegatividad \underline{f} .

La expresión resultante:

$$J_{HH'} = (6.6 - 1.0 \cos \phi + 5.6 \cos 2\phi) (1 - \sum_{i=1}^4 f_i \Delta X_i) \text{ (Ecuación 4)}$$

donde $\Delta X_i = X_i - X_H$, fue utilizada por los autores mencionados

para el análisis conformacional de derivados pertrimetilsililados de mono y oligosacáridos, empleando espectroscopía de R.M.N.- ^1H de alta resolución^{108,110,111,112}. Ha sido empleada con éxito en el estudio de conformaciones de compuestos furanósicos^{110,112,113}.

Esta variante de la ecuación de Karplus fue seleccionada para el análisis conformacional de los derivados furanósicos obtenidos en esta tesis, después de revisar las distintas ecuaciones de Karplus que figuran en la literatura y ensayarlas con los compuestos en estudio. Los mejores resultados se obtuvieron con la ecuación propuesta por Streefkerk *et al.*, por lo que se resolvió aplicarla al estudio de las conformaciones de N-benzoil-D-glucofuranosilamina y sus derivados.

Conformación del anillo furanósico:

Los ángulos diedros entre protones vecinales del anillo furanósico se calcularon sobre la base de los valores de $J_{1,2}$, $J_{2,3}$ y $J_{3,4}$ en deuteropiridina (Tabla IV-4).

Para los sustituyentes presentes en los compuestos estudiados se usaron los valores de X que figuran en la Tabla IV-8. Las electronegatividades de los grupos -OBz y -NHBz, que no habían sido evaluadas con anterioridad, se calcularon por el método desarrollado por Cavanaugh y Dailey, aplicando la ecuación 3.

TABLA IV-8

Electronegatividades de los sustituyentes.

Sustituyente	X	Ref.
H (unido a C)	2.1	114
-O-	3.3	107
C-O	2.5	114
OH	3.4	107
OAc	3.7	106
OBz	3.8	(a)
NHBz	3.3	(b)

(a) Valor calculado a partir de los desplazamientos químicos a 60 Mcps del metileno (258 cps) y del metilo (80 cps) del benzoato de etilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OBz}$) en CCl_4 .

(b) Valor calculado a partir de los desplazamientos químicos a 60 Mcps del metileno (209 cps) y del metilo (76 cps) de la N-etilbenzamida ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHBz}$) en CCl_4 .

Para determinar los factores angulares de electronegatividad (f) que debían usarse en la ecuación 4 para cada uno de los sustituyentes (R), fue necesario evaluar previamente en forma aproximada los ángulos diedros ($\phi_{HH'}$) entre protones vecinales del anillo furanósico. De esta manera, se pudo saber en cada caso si el ángulo diedro ($\phi_{R,H}$) entre el sustituyente R y el hidrógeno era mayor o menor de 90° y, en consecuencia, elegir adecuadamente el factor angular de electronegatividad.

El cálculo aproximado de los ángulos diedros $\phi_{HH'}$ se llevó a cabo aplicando la ecuación 1. Para efectuar los cálculos, esta ecuación se expresa convenientemente del siguiente modo¹¹⁵ :

$$\cos \phi_{HH'} = \frac{0.5 \pm \left[0.25 + 36 (J_{HH'} + 0.28) \right]^{1/2}}{18}$$

Los ángulos diedros calculados a partir de los valores de $J_{1,2}$, $J_{2,3}$ y $J_{3,4}$ en deuteropiridina se indican en la Tabla IV-9.

TABLA IV-9

Ángulos diedros $\phi_{HH'}$ calculados (ecuación 1) para N-benzoil-D-glucofuranosilamina y sus derivados.

Compuesto	$\phi_{1,2}$	$\phi_{2,3}$	$\phi_{3,4}$
III-10	48°	$66^\circ (111^\circ)$	51°
III-12	46°	$68^\circ (109^\circ)$	52°
III-13	48°	$66^\circ (111^\circ)$	51°
III-16	$66^\circ (111^\circ)$	$66^\circ (111^\circ)$	48°
III-17	$58^\circ (118^\circ)$	$66^\circ (111^\circ)$	44°
III-18	44°	$63^\circ (114^\circ)$	47°
III-19	44°	$63^\circ (114^\circ)$	46°
III-20	41°	$60^\circ (116^\circ)$	$46''$
III-21	41°	$60^\circ (116^\circ)$	44°

Para cada valor de $J_{HH'}$, la solución de la ecuación de Karplus proporciona dos valores de $\phi_{HH'}$. Cuando los protones vecinales del anillo furanósico se encuentran en relación cis, el valor más alto de $\phi_{HH'}$ (superior a 120°) se descarta por carecer de sentido físico.

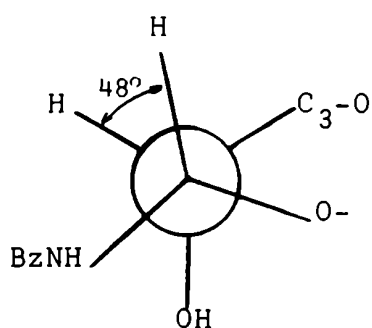
Tal situación se presenta en el fragmento H-3—C-3—C-4—H-4 en todos los compuestos estudiados y en el fragmento H-1—C-1—C-2—H-2 en los derivados de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina. En cambio, cuando los protones vecinales están en orientación trans, podrían ser consideradas, en principio, ambas soluciones para el análisis conformational. Esta situación se presenta en el fragmento H-2—C-2—C-3—H-3 en todos los compuestos estudiados y en el fragmento H-1—C-1—C-2—H-2 en los derivados de N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina.

Sin embargo, si se acepta que las conformaciones preferidas del anillo furanósico son aquellas en las que el C-2, el C-3 o ambos están desplazados fuera del plano determinado por los restantes átomos del anillo, para los derivados de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina debe descartarse el valor mayor de $\phi_{2,3}$ ya que, en una conformación de este tipo, es incompatible con los valores de $\phi_{1,2}$ y $\phi_{3,4}$ obtenidos.

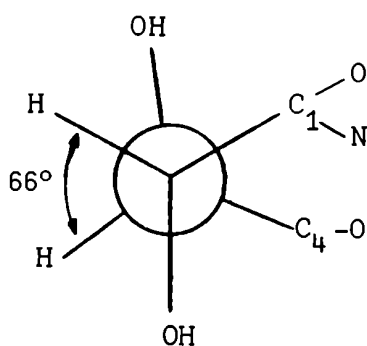
En los derivados de N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina, las mismas consideraciones anteriores permiten descartar los valores mayores de $\phi_{1,2}$ y $\phi_{2,3}$, por ser incompatibles con los valores de $\phi_{3,4}$ obtenidos, como puede apreciarse mediante el uso de modelos.

Sobre la base de los valores aproximados de los ángulos diedros $\phi_{HH'}$, para cada uno de los fragmentos H-C-C'-H' del anillo furanósico, se asignaron valores, también aproximados, a los ángulos diedros $\phi_{R,H}$ que los sustituyentes R presentes en estos fragmentos forman con el hidrógeno del carbono vecino.

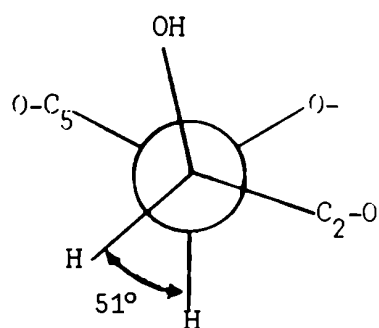
Ejemplificando con la N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10), para la cual se obtuvo $\phi_{1,2} = 48^\circ$, $\phi_{2,3} = 66^\circ$ y $\phi_{3,4} = 51^\circ$ (Tabla IV-9), las proyecciones a lo largo de los ejes de las uniones C-1—C-2, C-2—C-3 y C-3—C-4 son las representadas en (IV-13), (IV-14) y (IV-15), respectivamente.



(IV-13)



(IV-14)



(IV-15)

Los ángulos diedros $\phi_{R,H}$ que los sustituyentes R forman con los hidrógenos de los carbonos vecinos y los factores angulares de electronegatividad correspondientes a cada uno de los sustituyentes figuran en la Tabla IV-10.

TABLA IV-10

N-Benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10). Factores angulares de electronegatividad empleados.

Fragmento	R	$\phi_{R,H}$	f_R
C-1—C-2 (IV-13) $\phi_{1,2} = 48^\circ$	-NHBz	72°	0.05
	-O-	168°	0.15
	-OH (C-2)	168°	0.15
	C-3—O	72°	0.05
C-2—C-3 (IV-14) $\phi_{2,3} = 66^\circ$	-OH (C-2)	54°	0.05
	C-1 $\begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown N \end{matrix}$	174°	0.15
	-OH (C-3)	54°	0.05
	C-4—O	174°	0.15
C-3—C-4 (IV-15) $\phi_{3,4} = 51^\circ$	C-2—O	69°	0.05
	-OH (C-3)	171°	0.15
	C-5—O	69°	0.05
	-O-	171°	0.15

Teniendo en cuenta que $\cos 2\phi = 2 \cos^2 \phi - 1$, la ecuación 4 se expresó de una manera más cómoda para el cálculo de los ángulos diedros del siguiente modo:

TABLA IV-11

N-Benzoil- α -D-glucofuranosilamina. Estimación de los ángulos diedros entre protones vecinos del anillo furanósico.

Fragmento	$J_{HH'}$		f_R	ΔX_R	$\sum_{i=1}^4 f_R \Delta X_R$	$\cos \phi_{HH'}$	$\phi_{HH'}$
C-1—C-2	3.5	-NHBz	0.05	1.2	0.455	0.7418	42°
		-O-	0.15	1.2			
		-OH	0.15	1.3			
		-C-O	0.05	0.4			
C-2—C-3	1.0	-OH	0.05	1.3	0.250	0.2227	77°
		-C<N ⁰	0.15	0.4			
		-OH	0.05	1.3			
		-C-O	0.15	0.4			
		-C-O	0.05	0.4			
		-OH	0.15	1.3			
C-3—C-4	3.0	-C-O	0.05	0.4	0.415	0.6533	49°
		-OH	0.15	1.3			
		-C-O	0.05	0.4			
		-O-	0.15	1.2			

$$\cos \phi_{HH'} = \frac{1 \pm \left[1 - 44.8 \left(1 - \frac{J_{HH'}}{1 - \sum_{i=1}^4 f_i \Delta X_i} \right) \right]^{1/2}}{22.4}$$

Para cada fragmento H-C-C'-H' del anillo furanósico se calculó $\sum_{i=1}^4 f_i \Delta X_i$ y, junto con el $J_{HH'}$, correspondiente, se introdujo en la ecuación anterior. Se obtuvieron en cada caso dos soluciones para $\phi_{HH'}$, de las cuales el valor mayor se descartó por las consideraciones hechas anteriormente.

Los cálculos efectuados se ejemplifican en la Tabla IV-11 para la N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina.

Aplicando el mismo método se calcularon los ángulos diedros entre protones vecinales del anillo furanósico para los restantes derivados de N-benzoil-D-glucofuranosilamina, a partir de los valores de J_{12} , $J_{2,3}$ y $J_{3,4}$ medidos en deuteropiridina. Los valores obtenidos se indican en la Tabla IV-12.

TABLA IV-12

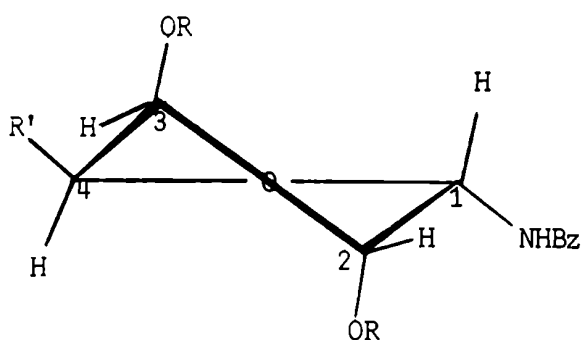
Ángulos diedros $\phi_{HH'}$, calculados (ecuación 4) para N-benzoil-D-glucofuranosilamina y sus derivados.

Compuesto	$\phi_{1,2}$	$\phi_{2,3}$	$\phi_{3,4}$
III-10	42°	77°	49°
III-12	40°	82°	48°
III-13	42°	77°	47°
III-16	77°	77°	49°
III-17	61°	77°	35°
III-18	33°	70°	41°
III-19	33°	70°	39°
III-20	27°	67°	38°
III-21	27°	67°	37°

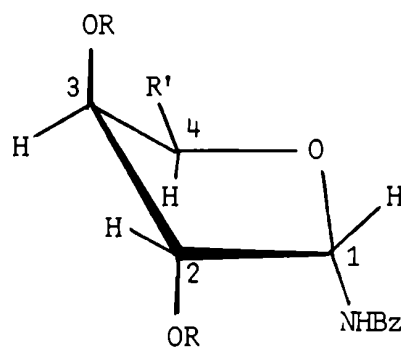
Para evaluar la conformación preferida a partir de los valores de los ángulos diedros, se aplicó el modelo de Abraham y McLauchlan¹¹⁶, que proporciona los ángulos de torsión para las conformaciones "sobre" y "twist" de un anillo de cinco miembros, con distintos grados de deformación.

Los ángulos diedros entre protones vecinales, estimados de acuerdo con el modelo de Abraham y McLauchlan para varias conformaciones simétricas del anillo furanósico de N-benzoil- α -D-glucofuranosilaminas y N-benzoil- β -D-glucofuranosilaminas, se indican en las Tablas IV-13 y IV-14, respectivamente.

Los ángulos diedros obtenidos (Tabla IV-12) para las N-benzoil- α -D-glucofuranosilaminas (III-10), (III-12) y (III-13), y los derivados acetilados (III-18) a (III-21), se compararon con los ángulos diedros tabulados (Tabla IV-13). Se comprobó que las desviaciones menores se obtienen para la conformación 3T_2 (IV-16). Sin embargo, el hecho de que ϕ_{12} es siempre algo menor que ϕ_{34} indica una cierta contribución de la conformación 3E (IV-17). La conformación "promedio" sería una forma intermedia entre 3T_2 y 3E .



(IV-16)



(IV-17)

R = H o acilo

R' = -CHOR-CH₂OR

Cuando se compararon los ángulos diedros obtenidos para las N-benzoil- β -D-glucofuranosilaminas (III-16) y (III-17) (Tabla IV-12), con los ángulos diedros tabulados (Tabla IV-14), se comprobó que la conformación para la cual las desviaciones son menores es también

TABLA IV-13

ángulos diedros estimados para distintas conformaciones del anillo furanósico de N-benzoil- α -D-glucofuranosilaminas según el modelo de Abraham y Mc Lauchlan¹¹⁶.

Conformación	z (a) (Å)	$\phi_{1,2}$	$\phi_{2,3}$	$\phi_{3,4}$
E_2	0.28	43°	77°	26°
	0.32	49°	71°	30°
3T_2	0.31	31°	82°	31°
	0.36	36°	77°	36°
	0.40	40°	72°	40°
	0.43	44°	68°	44°
	0.46	47°	65°	47°
3L	0.23	22°	85°	35°
	0.28	26°	77°	43°
	0.32	30°	71°	49°

(a) Desplazamiento fuera del plano del o de los átomos indicados en la notación conformacional.

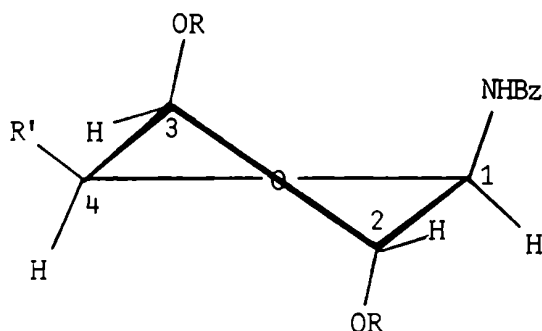
TABLA IV-14

Angulos diedros estimados para distintas conformaciones del anillo furanósico de N-benzoil- β -D-glucofuranosilaminas, según el modelo de Abraham y Mc Lauchlan¹¹⁶.

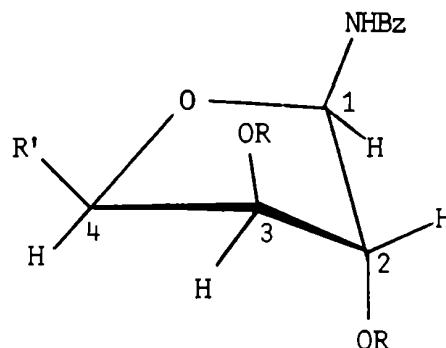
Conformación	Z ^(a) Z (Å)	$\phi_{1,2}$	$\phi_{2,3}$	$\phi_{3,4}$
E_2	0.28	77°	77°	26°
	0.32	71°	71°	30°
	0.36	66°	66°	33°
	0.40	62°	62°	36°
3T_2	0.36	84°	77°	36°
	0.40	80°	72°	40°
	0.43	76°	68°	44°
	0.46	73°	65°	47°
3E	0.23	98°	85°	35°
	0.28	94°	77°	43°
	0.32	90°	71°	49°

(a) Desplazamiento fuera del plano del o de los átomos indicados en la notación conformacional.

la conformación 3T_2 (IV-18). Los valores similares de ϕ_{12} y $\phi_{2,3}$ obtenidos para (III-16) y el valor bajo de $\phi_{3,4}$ obtenido para (III-17) indicarían una cierta contribución de la conformación E_2 (IV-19).



(IV-18)



(IV-19)

R = H o acilo

R' = -CHOR-CH₂OR

Analizada mediante el uso de modelos moleculares, la conformación 3T_2 reveló estar especialmente estabilizada para las N-benzoil-D-glucofuranosilaminas por tener los sustituyentes de los carbonos 1,2,3 y 4 perfectamente escalonados, reduciéndose a un mínimo las interacciones de no unión entre sustituyentes en posición 1,2-cis, y por tener la cadena lateral voluminosa en posición cuasi-ecuatorial. La contribución de la conformación 3E observada en los anómeros α podría deberse a un intento de disminuir la desestabilización producida por la presencia del sustituyente electronegativo del C-1 (-NHBz) en posición cuasi-ecuatorial en la conformación 3T_2 (efecto anomérico desfavorable). Esta contribución de la conformación 3E no se observa en los anómeros β , que tienen el sustituyente -NHBz del C-1 en posición cuasi-axial en la conformación 3T_2 .

Por otra parte, la contribución de la conformación E_2 observada en los anómeros β , podría deberse a un intento de aliviar la interacción 1,3 paralela desestabilizante entre el grupo -NHBz del C-1 y el sustituyente oxigenado del C-3 que existe en la conformación 3T_2 , aun a expensas de modificar la disposición perfectamente escalonada de los sustituyentes voluminosos de C-3 y C-4. Esta contribución de la conformación E_2 no se observa en los anómeros α , en los cuales no existe esa interacción desfavorable entre los sustituyentes de C-1 y C-3.

Los valores de la Tabla IV-12 indican que la conformación que adoptan en solución piridínica las N-benzoil-D-glucofuranosilaminas es independiente del tamaño de los sustituyentes unidos a los carbonos del ciclo. El reemplazo de grupos hidroxilo por grupos benzoiloxi o acetoxi sólo produce cambios pequeños en la conformación del anillo furanósico. Estas conclusiones coinciden con las obtenidas por Abraham *et al.*⁹⁰ en un estudio conformacional de varios ésteres de la 1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa.

Resulta interesante comparar los resultados obtenidos en el análisis conformacional de N-benzoil-D-glucofuranosilaminas efectuado en esta tesis, con los logrados en otros estudios similares llevados a cabo con compuestos derivados de D-glucofuranosa, que se resumen en la Tabla IV-15.

Las constantes de acoplamiento $J_{1,2}$, $J_{2,3}$ y $J_{3,4}$ obtenidas para la N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina y sus derivados (Tabla IV-4) son similares a las obtenidas para la N-acetil- α -D-glucofuranosilamina y para los 1,2-O-alkiliden o benciliden acetales de la α -D-glucofuranosa (Tabla IV-15). Estos valores indican una conformación promedio 3T_2 y excluyen la participación en el equilibrio conformacional de la conformación 2T_3 .

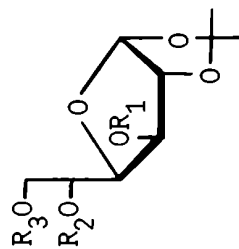
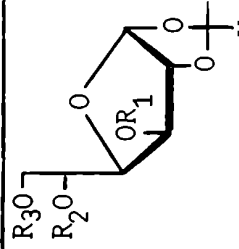
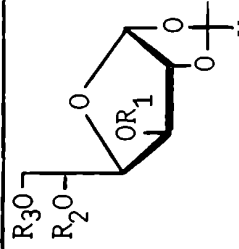
En cambio, las constantes de acoplamiento obtenidas para el metil α -D-glucofuranósido y la penta-O-benzoil- α -D-glucofuranosa (Tabla IV-15) indican que están poblados dos segmentos del cicloseudorrotacional, es decir, que existe una mezcla de dos conformaciones promedio, 3T_2 y 2T_3 , con predominio de 3T_2 ⁴⁰.

Los profundos cambios que se producen en el estado conformacional del anillo furanósico al reemplazar en el C-1 un grupo acilamido por un grupo metoxilo o un grupo benzoiloxi, parecerían indicar que el -NH- del grupo acilamido es responsable de que en las N-acil- α -D-glucofuranosilaminas esté poblado un solo segmento del itinerarioseudorrotacional, con 3T_2 como conformación promedio. Las causas que determinan este comportamiento resultan aún oscuras.

En los anómeros β , no se observan cambios apreciables en el estado conformacional del anillo furanósico al reemplazar en el C-1 un grupo benzamido por un grupo metoxilo, acetoxi o benzoiloxi. Las constantes de acoplamiento de las N-benzoil- β -D-glucofuranosilaminas (III-16) y (III-17) (Tabla IV-4) y las correspondientes a metil β -D-glucofuranósido, penta-O-acetil- β -D-glucofuranosa y penta-O-benzoil- β -D-glucofuranosa (Tabla IV-15)

TABLA IV-15

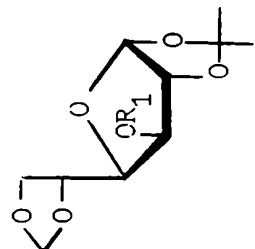
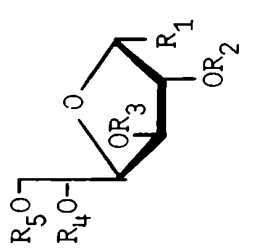
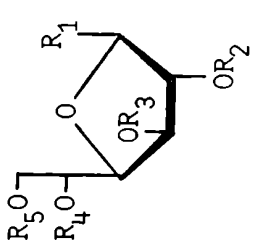
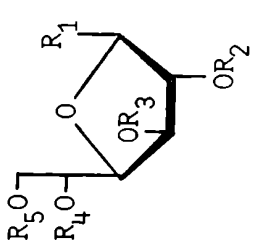
Estudios conformacionales de derivados de D-glucofuranosa en solución. Resultados obtenidos a partir de datos de R.M.N.-¹H a 100 MHz, salvo indicación especial.

Estructura de los compuestos analizados	Solvente	Sustituyentes			Constantes de acoplamiento (Hz)			Conformación propuesta	Ref.
		R ₁	R ₂	R ₃	J ₁₂	J ₂₃	J ₃₄		
	acetona-d ₆ (60 MHz)	AC	AC	AC	3.5	< 0.5	3.0	³ T ₂	90
		AC	H	H	3.7	< 0.5	2.8		
		H	Ts	Ts	3.6	< 0.5	3.3		
		Bz	Ts	Bz	3.7	< 0.5	2.8		
		Ts	AC	AC	3.5	< 0.4	2.5		
		AC	AC	AC	3.5	< 0.4	2.5		
	CDCl ₃	CONHC ₆ H ₅	AC	AC	4.0	< 0.4	2.75	$E_4 \rightleftharpoons {}^3T_4 \rightleftharpoons {}^3E \rightleftharpoons {}^3T_2$	117
		CONHC ₆ H ₅	H	AC	4.0	< 0.4	2.75		
		H	H	H	3.4		~ 3.3		
		Bz	Bz	Bz	3.6	< 0.4	3.3		
	CDCl ₃	Bz	Bz	Bz	3.6	< 0.4	3.4	³ T ₂	89
		Bz	Bz	Bz	3.6	< 0.4	3.4		

Ts = tosilo

TABLA IV-15 (cont.)

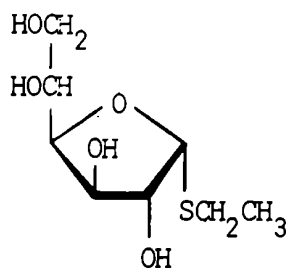
Estudios conformacionales de derivados de D-glucofuranosa en solución. Resultados obtenidos a partir de datos de R.M.N.-¹H a 100 MHz, salvo indicación especial.

Estructura de los compuestos analizados	Solvente	Sustituyentes					Constantes de acoplamiento (Hz)				Conformación propuesta			
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	J ₁₂	J ₂₃	J ₃₄	J ₃₄				
	CDCl ₃ (300 MHz)	H	-	-	-	-	3.8	~ 0	2.6	3.8	~ 0	2.6	3 _T ₂	118
	CDCl ₃	H	-	-	-	-	3.61	0.48	3.07	3.61	0.48	3.07	3 _T ₄ ⇌ E ₄ ⇌ 0 _T ₄	119
	C ₅ D ₅ N	NHAc	H	H	H	H	4.0	1.0	3.0	4.0	1.0	3.0	3 _T ₂	67
	D ₂ O (270 MHz)	OCH ₃	H	H	H	H	4.4	3.6	4.6	4.4	3.6	4.6	3 _T ₂ (² T ₃)	40
	CDCl ₃	OBz	Bz	Bz	Bz	Bz	4.4	4.0	5.6	4.4	4.0	5.6	(a)	120
	D ₂ O (270 MHz)	OCH ₃	H	H	H	H	~ 0	0.6	4.6	~ 0	0.6	4.6	3 _T ₂	40
	CDCl ₃	OAc	Ac	Ac	Ac	Ac	~ 0	0.8	4.8	~ 0	0.8	4.8	(a)	120
	CDCl ₃	OBz	Bz	Bz	Bz	Bz	~ 0	~ 0	4.8	~ 0	~ 0	4.8	(a)	120

(a) No se hizo análisis conformacional.

indican que en todos estos compuestos está poblado un solo segmento del itinerarioseudorrotacional, con 3T_2 como conformación promedio⁴⁰.

Se ha señalado reiteradamente que la conformación que las moléculas adoptan en el cristal siempre coincide con una de las formas que predominan en solución¹²¹.



(IV-20)

El único estudio cristalográfico que hemos encontrado en la literatura

llevado a cabo con un derivado de la α -D-glucofuranosa es el realizado por Parthasarathy y Davis¹²², quienes

determinaron la estructura cristalina de etil 1-tio- α -D-glucofuranósido (IV-20). Obtuvieron los siguientes valores para los ángulos de

torsión de las uniones del ciclo furanósico: C-2—C-3 +40.6°, C-3—C-4:

-33.8°, C-4—O : +12.8°, O—C-1 +13.6° y C-1—C-2 : -33.9°.

Para establecer con precisión la conformación de este compuesto resulta conveniente calcular, a partir de los valores anteriores, el parámetro conformacional P (ángulo de fase deseudorrotación) definido por Altona y Sundaralingam⁴⁴, que permite describir la posición exacta dentro del cicloseudorrotacional. Aplicando para el cálculo la fórmula utilizada por estos autores, que consideran arbitrariamente a 3T_2 como conformación standard y le asignan el valor P = 0, se obtuvo para (IV-20) P = -0.5°.

De acuerdo con el criterio adoptado por Jeffrey y Sundaralingam¹²³, las conformaciones "sobre" y "twist" ideales se limitan a aquellos anillos para los cuales el ángulo de fase P está dentro de 1° del valor ideal. Una conformación 3T_2 ideal corresponde a P = -1° a +1°. De acuerdo con este descriptor, P = -0.5° corresponde a una conformación 3T_2 ideal.

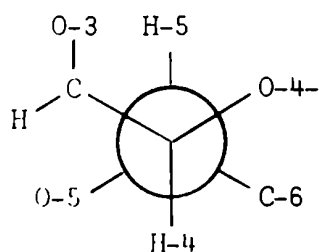
Conformación del fragmento C-4—C-5—C-6.

La cadena lateral de las N-benzoil-D-glucofuranosilaminas puede adoptar diversas conformaciones por rotación alrededor de las uniones C-4—C-5 y C-5—C-6. De las constantes de acoplamiento $J_{4,5}$, $J_{5,6}$, y $J_{5,6}$, se obtiene información acerca del estado rotamérico de estas uniones.

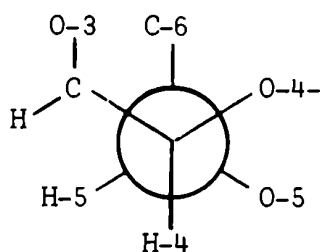
Las fracciones molares de los rotámeros escalonados en el

equilibrio se calcularon aplicando el método descrito por Streefkerk et al.¹⁰⁸.

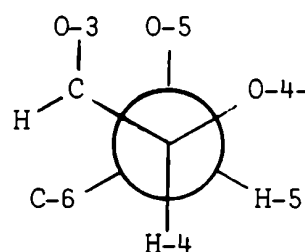
Los tres rotámeros escalonados posibles para la unión C-4 - C-5 se representan mediante las fórmulas (IV-21) a (IV-23).



(IV-21)



(IV-22)



(IV-23)

El rotámero (IV-23) se descarta por la interacción 1,3 paralela desfavorable que existe entre los sustituyentes oxigenados de C-3 y C-5, y se considera que contribuyen al espectro promediado en el tiempo solamente los rotámeros (IV-21) y (IV-22), cuyas fracciones molares en el equilibrio se designan como n_1 y n_2 , respectivamente.

La constante de acoplamiento vecinal $J_{4,5}$ puede ser expresada en función de las fracciones molares de los dos rotámeros, resultando las siguientes ecuaciones:

$$J_{4,5} = n_1 (J_{4,5})_1 + n_2 (J_{4,5})_2$$

$$n_1 + n_2 = 1$$

$(J_{4,5})_1$ y $(J_{4,5})_2$ son los valores teóricos de $J_{4,5}$ en los rotámeros (IV-21) y (IV-22), que se calculan mediante la ecuación 4 (pág. 98) suponiendo ángulos diedros en el equilibrio de 185° y 65° , respectivamente¹²⁴.

Los valores de $(J_{4,5})_1$ y $(J_{4,5})_2$ calculados para la N-benzoil-D-glucofuranosilamina y sus derivados, y las fracciones molares de los rotámeros (IV-21) y (IV-22) que resultan a partir de los valores de $J_{4,5}$ medidos en deuteropiridina, se indican en la Tabla IV-16. (Se efectuaron los cálculos para todos los derivados en los cuales pudo medirse el acoplamiento $J_{4,5}$).

TABLA IV-16

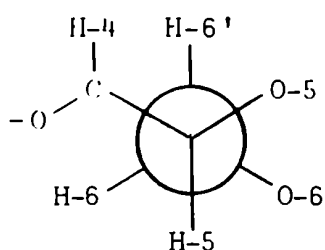
Fracciones molares calculadas para los rotámeros (IV-21) y (IV-22) del fragmento C-4—C-5 de N-benzoil-D-glucofuranosilamina y sus derivados.

Compuesto	$J_{4,5}$ (a)	$(J_{4,5})_1$	$(J_{4,5})_2$	n_1	n_2
III-10	7.5	10.95	2.05	0.61	0.39
III-13	8.2	10.69	2.00	0.71	0.29
III-16	7.5	10.95	2.05	0.61	0.39
III-18	9.0	10.75	2.01	0.80	0.20
III-19	9.0	10.75	2.01	0.80	0.20
III-20	9.0	10.75	2.01	0.80	0.20
III-21	9.2	10.69	2.00	0.83	0.17

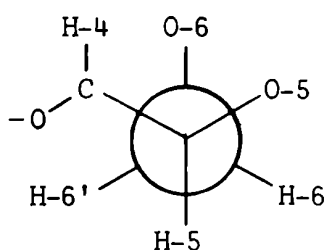
(a) Valores tomados de la Tabla IV-4 (espectros determinados en C_5D_5N).

Los valores de la Tabla IV-16 indican que, para el fragmento C-4—C-5 hay una fuerte preponderancia del rotámetro (IV-21), en el cual el H-4 y el H-5 están en relación trans-periplanar. Esta preferencia conformacional se justifica por la interacción 1,3 paralela entre el C-6 y el oxígeno del C-3 que existe en el rotámetro (IV-22).

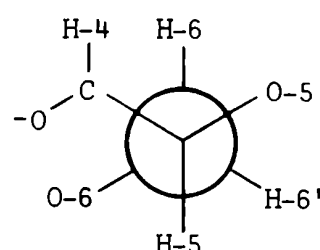
Los tres rotámeros escalonados posibles para la unión C-5—C-6 se representan mediante las fórmulas (IV-24) a (IV-26):



(IV-24)



(IV-25)



(IV-26)

Si designamos como n_4 , n_5 y n_6 a las fracciones molares de estos tres rotámeros en el equilibrio, las constantes de acoplamiento vecinales $J_{5,6}$ y $J_{5,6}'$ pueden ser expresadas en función de las fracciones molares, resultando las siguientes ecuaciones:

$$J_{5,6} = n_4 (J_{5,6})_4 + n_5 (J_{5,6})_5 + n_6 (J_{5,6})_6$$

$$J_{5,6'} = n_4 (J_{5,6'})_4 + n_5 (J_{5,6'})_5 + n_6 (J_{5,6'})_6$$

$$n_4 + n_5 + n_6 = 1$$

$(J_{5,6'})_4$, $(J_{5,6'})_5$, $(J_{5,6'})_6$, $(J_{5,6'})_4$, $(J_{5,6'})_5$ y $(J_{5,6'})_6$ son los valores de $J_{5,6}$ y $J_{5,6'}$ en los rotámeros (IV-24), (IV-25) y (IV-26), que se calculan aplicando la ecuación 4.

Estos valores teóricos de $J_{5,6}$ y $J_{5,6'}$, calculados para la N-benzoil-D-glucofuranosilamina y sus derivados, y las fracciones molares de los rotámeros (IV-24), (IV-25) y (IV-26) que resultan a partir de los valores de $J_{5,6}$ y $J_{5,6'}$ medidos en deuteropiridina, se indican en la Tabla IV-17 (Se efectuaron los cálculos en todos los casos en los cuales los valores de $J_{5,6}$ y $J_{5,6'}$ pudieron ser medidos).

Los valores obtenidos indican que el fragmento C-5—C-6 existe como una mezcla de estados rotaméricos en la que participan fundamentalmente los rotámeros (IV-24) y (IV-25), en los cuales el H-5 está en relación trans-periplanar con el H-6' y con el O-6, respectivamente. La escasa contribución de (IV-26) se justifica por la interacción 1,3 paralela desestabilizante entre el oxígeno del C-6 y el oxígeno del ciclo furanósico.

Los valores de la constante de acoplamiento geminal $J_{6,6'}$ (Tabla IV-4) también indican que los rotámeros preferidos para la unión C-5—C-6 son (IV-24) y (IV-25).

De acuerdo con la teoría de los orbitales moleculares, en un fragmento $-\text{CH}_2-\text{CHO}-$, si el plano O-C-C bisecta el eje internuclear H-H de los protones del metileno, la constante de acoplamiento geminal sufre un ligero aumento algebraico (su valor negativo es menor)¹⁰⁵. En esta situación se encuentra el rotámero (IV-26), donde el plano O-5—C-5—C-6 bisecta el eje entre los protones geminales H-6 y H-6'. En casos similares se han encontrado valores de $J_{6,6'}$ comprendidos entre -9.5 y -10 Hz^{108,112}.

Por el contrario, si el plano O-C-C es paralelo al eje internuclear de los protones del metileno en el fragmento $-\text{CH}_2-\text{CHO}-$, se produce una disminución algebraica de la constante de acoplamiento geminal (su valor negativo es mayor)¹⁰⁵. En los rotámeros (IV-25) y (IV-26) el plano O-5—C-5—C-6 y el eje entre los protones geminales H-6 y H-6' tienden al ordenamiento paralelo. En estos casos se han encontrado valores de $J_{6,6'}$ comprendidos entre -11 y -12 Hz^{108,112}.

TABLA IV-17

Fracciones molares calculadas para los rotámetros (IV-24), (IV-25) y (IV-26) del fragmento C-5-C-6 de N-benzoil-D-glucosifuranosilamina y sus derivados.

Compuesto	J_{56}	$J_{56}^{(a)}$	$(J_{56})_4$	$(J_{56})_5$	$(J_{56})_6$	$(J_{56})_4$	$(J_{56})_5$	$(J_{56})_6$	$(J_{56})_5$	$(J_{56})_6$	n_4	n_5	n_6
III-10	3.5	5.5	1.86	1.75	11.14	11.14	11.14	1.52	2.09	0.40	0.42	0.18	
III-13	2.5	5.7	1.65	1.55	10.62	10.62	10.62	1.21	1.98	0.47	0.43	0.10	
III-16	3.0	5.5	1.86	1.75	11.14	11.14	11.14	1.52	2.09	0.41	0.46	0.13	
III-18	2.7	5.5	1.70	1.60	10.75	10.75	10.75	1.29	2.01	0.44	0.45	0.11	
III-19	2.7	5.5	1.69	1.56	10.69	10.69	10.69	1.25	2.00	0.44	0.44	0.12	
III-20	2.5	5.2	1.69	1.56	10.69	10.69	10.69	1.25	2.00	0.41	0.49	0.10	
III-21	2.5	6.0	1.65	1.55	10.62	10.62	10.62	1.21	1.98	0.50	0.40	0.10	

(a) Valores tomados de la Tabla IV-4 (espectros determinados en C_5D_5N).

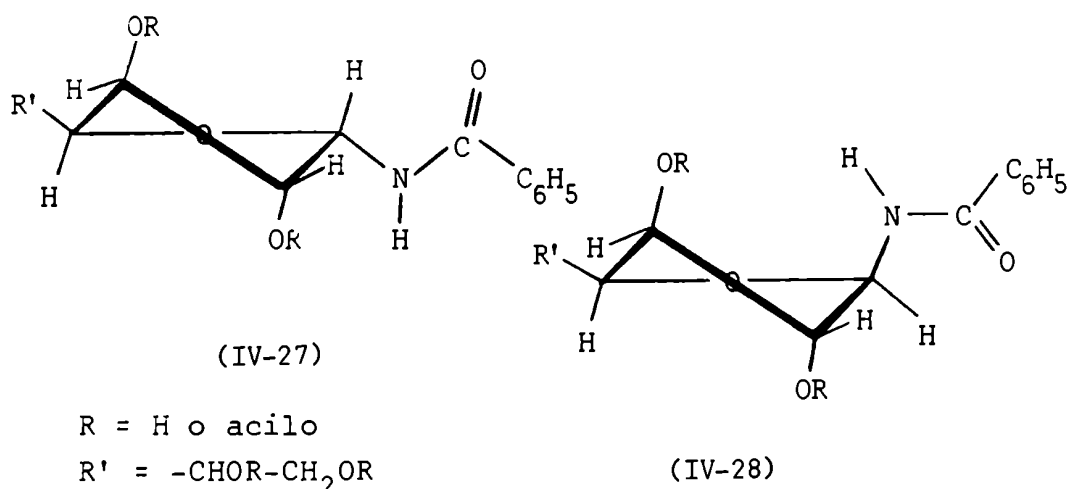
Para la N-benzoil-D-glucofuranosilamina y sus derivados, los valores de $J_{6,6}$, obtenidos están dentro del rango -11 a -12.5 Hz (Tabla IV-4), lo cual indica una amplia preponderancia de los rotámeros (IV-24) y (IV-25) sobre (IV-26).

Si se compara la conformación que adopta el fragmento C-4—C-5—C-6 en las N-benzoil-D-glucofuranosilaminas con la que adopta el mismo fragmento en los derivados de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (pág. 67), se comprueba que existe una gran similitud. Como señala Angyal⁴⁰, las cadenas laterales de los derivados furanósicos, igual que las cadenas carbonadas de los monosacáridos acíclicos, tienden a adoptar la conformación planar en zig-zag, a menos que existan interacciones 1,3 paralelas, en cuyo caso adoptan una conformación sesgada que alivie esas interacciones.

Conformación del fragmento C-1—NHBz.

Como se ha señalado (pág. 68), el fragmento NH-CO-C₆H₅ es planar, con un ordenamiento trans entre el C=O y el N-H.

Con respecto a la unión C-1—NH de las N-benzoil-D-glucofuranosilaminas, los valores altos de los acoplamientos $J_{1,NH}$, comprendidos entre 8.7 y 9.7 Hz (Tabla IV-4), sugieren un ordenamiento trans-periplanar entre el H-1 y el N-H en un rotámero de rotación restringida, como se indica en (IV-27) para los anómeros α y en (IV-28) para los anómeros β .



Se ha señalado^{67,86,111} que el ordenamiento trans es más favorable desde el punto de vista energético porque da lugar a menos interacciones estéricas con grupos vecinos, lo cual puede apreciarse mediante el uso de modelos moleculares.

DERIVADOS DE D-GLUCOPIRANOSA.

Empleando deuterocloroformo como solvente se determinaron a 60 MHz los espectros de los derivados tri y tetra-0-benzoilados de α -D-glucopiranosas obtenidos (III-28) a (III-30), de algunos derivados metilados de las sustancias anteriores (III-37) y (III-43), y de todos los derivados per-0-acetilados preparados (III-31) a (III-36). La 2,6-di-0-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-27) resultó insoluble en deuterocloroformo, por cuyo motivo su espectro debió ser efectuado en acetona- d_6 .

Los desplazamientos químicos medidos se indican en la Tabla IV-18 y las constantes de acoplamiento en la Tabla IV-19. Se aplicó, en todos los casos en los que fue posible, un análisis de primer orden.

Espectros de R.M.N.- 1 H de 2,6-di-0-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-27), 2,4,6-tri-0-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-28), 3,4,6-tri-0-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-29), 2,3,4,6-tetra-0-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-30), 2,4,6-tri-0-benzoil-3-0-metil- α -D-glucopiranosas (III-37) y metil 3,4,6-tri-0-benzoil-2-0-metil- α -D-glucopiranosido (III-43).

El espectro de 2,3,4,6-tetra-0-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-30), que se muestra en la Figura IV-22(a), pudo ser analizado sólo en forma parcial.

La señal de resonancia del H-1 resulta poco clara en el espectro original por la presencia de un hidroxilo en el C-1, que da lugar a un ensanchamiento de la señal y a la aparición de varios picos. Sin embargo, después del intercambio con D_2O , que produce la desaparición de la banda ancha correspondiente al hidroxilo, la señal del H-1 se simplifica, apareciendo como un doblete con $J_{1,2}$ 3.5 Hz. La línea a mayor campo de este doblete está superpuesta con la línea interna de un triplete que fue asignado al H-4 (Figura IV-22 b).

La señal del H-2 se observa claramente como un cuarteto en el que pudieron medirse $J_{1,2}$ (3.5 Hz) y $J_{2,3}$ (9.5 Hz).

Las resonancias del H-3 y del H-4 dan lugar, cada una de ellas, a tripletes con constantes de acoplamiento idénticas (9.5 Hz). La asignación de las señales en este caso ambiguo se llevó a cabo tomando como base espectros de sustancias con estructuras similares,

TABLA IV-18

Desplazamientos químicos (60 MHz) para derivados de D-glucopiranosas.

Compuesto	Solvente	δ (ppm)												OAc		
		H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6' (a)	Ar	OH	OMe	OAc				
III-27	acetona-d ₆	5.50	4.93	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	7.33-8.22	3.10 y 6.04	-	-
III-28	CDCl ₃	5.62	5.13	(c)	5.42	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	7.20-8.17	2.03-2.97	-	-
III-29	CDCl ₃	5.42	3.88	5.78	5.57	4.22-4.72		4.22-4.72		4.22-4.72		7.17-8.12	3.02 y 4.14	-	-	
III-30	CDCl ₃	5.74	5.30	6.27	5.71	4.23-4.77		4.23-4.77		4.23-4.77		7.17-8.12	3.96	-	-	
III-37	CDCl ₃	5.59	5.08	4.12	5.45	4.22-4.69		4.22-4.69		4.22-4.69		7.19-8.15	3.61	3.45	-	
III-43	CDCl ₃	5.03	3.65	5.95	5.51	4.22-4.70		4.22-4.70		4.22-4.70		7.17-8.12	-	3.42 y 3.50	-	
III-31	CDCl ₃	6.53	5.30	5.77	5.35	4.23-4.63		4.23-4.63		4.23-4.63		7.33-8.17	-	-	1.93, 2.02 y 2.12	
III-35	CDCl ₃	5.93	5.10-5.67		4.07		~4.57	~4.36	7.33-8.17		7.33-8.17		-	-	1.92 y 2.02(x2)	
III-32	CDCl ₃	6.63	5.40	5.99	5.61	4.30-4.65		4.30-4.65		4.30-4.65		7.27-8.15	-	-	1.88 y 2.19	
III-33	CDCl ₃	6.46	5.35	6.00	5.66	4.27-4.62		4.27-4.62		4.27-4.62		7.17-8.15	-	-	1.88 y 2.19	
III-34	CDCl ₃	6.65	5.55	6.23	5.78	4.33-4.65		4.33-4.65		4.33-4.65		7.18-8.17	-	-	2.21	
III-36	CDCl ₃	6.12	5.46-6.02		4.28		~4.63	~4.47	7.18-8.17		7.18-8.17		-	-	2.02	

- (a) H-6' resuena a campos mayores que H-6.
 (b) Señal compleja entre δ 3.65 y 4.75 ppm.
 (c) Señal compleja entre δ 4.30 y 4.75 ppm.

TABLA IV-19

Constantes de acoplamiento de primer orden (60 MHz) para derivados de D-glucopiranosas (medidas de espectros registrados con un ancho de barrido de 500 Hz).

Compuesto	Solvente	Constantes de acoplamiento (Hz)									
		J ₁₂	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{5,6'} (a)	J _{6,6'} (a)	J _{10H}		
III-27	acetona-d ₆	3.5	9.5	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	4.0 (c)
III-28	CDCl ₃	3.5	9.5	9.5	9.5	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	
III-29	CDCl ₃	3.5	9.5	9.5	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	
III-30	CDCl ₃	3.5	9.5	9.5	9.5	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	
III-37	CDCl ₃	3.5	9.5	9.5	9.5	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	3.5
III-43	CDCl ₃	3.5	9.5	9.5	9.5	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	
III-31	CDCl ₃	3.5	9.5	9.5	9.5	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	
III-35	CDCl ₃	8.0	(b)	(b)	~ 10.0	~ 5.0	~ 3.5	(b)	(b)	(b)	
III-32	CDCl ₃	3.5	9.5	9.5	9.5	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	
III-33	CDCl ₃	3.5	9.5	9.5	9.5	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	
III-34	CDCl ₃	3.5	9.5	9.5	9.5	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	
III-36	CDCl ₃	8.0	(b)	(b)	~ 10.0	~ 5.0	~ 3.5	(b)	(b)	(b)	

(a) H-6' resuena a campos mayores que H-6 .

(b) No pudieron ser medidas por efectos de segundo orden.

(c) Corresponde al -OH que resuena a δ 6.04 ppm.

descriptos en la literatura.

Deferrari, Thiel y Cadenas¹²⁵ determinaron el espectro de la penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa en CDCl_3 a 60 MHz, asignando el triplete a campos menores al H-3. Para hacer esta asignación se basaron en la observación, adelantada por Lemieux y Stevens¹²⁶, de que un sustituyente oxigenado en posición axial en un anillo piranósico (como es el caso del benzoiloxi-C-1 en la penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa) desprotege a los hidrógenos axiales que se encuentran en posición 1,3-cis con respecto al mismo (H-3 y H-5). En consecuencia, el triplete a campos mayores se asignó al H-4.

Esta última asignación fue confirmada por Lemieux y Stevens¹²⁶ en el espectro en deuterocloroformo a 100 MHz de la penta-O-acetil- α -D-glucopiranososa 6,6'-dideuterada. Por irradiación a la frecuencia de absorción del H-5 se observó que se producía la simplificación del triplete a mayor campo, lo cual puso en evidencia que correspondía al H-4.

Las señales del H-3 y del H-4 en el espectro de (III-30) indicaron que $J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9.5$ Hz.

Los restantes protones de la cadena carbonada (H-5, H-6 y H-6') dieron a 60 MHz un conjunto complejo de señales que no pudo ser sometido a un análisis de primer orden. La misma situación se presentó en todos los derivados de D-glucopiranososa con configuración anomérica α .

En la Figura IV-23 se muestra el espectro parcial de 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-27), realizado en acetona- d_6 .

En el espectro no intercambiado, la señal de resonancia del H-1 es un cuarteto con las dos líneas internas parcialmente resueltas, debido al acoplamiento con el H-2 y con el protón del hidroxilo presente en el C-1. Por intercambio con D_2O se transforma en un doblete, del cual pudo medirse $J_{1,2}$ (3.5 Hz).

La señal de resonancia del protón del HO-C-1, que desaparece por deuteración, se observa individualmente como un doblete a δ 6.04 ppm, en el cual se midió $J_{1,OH} = 4.0$ Hz. Acoplamientos H-O-C-H en acetona- d_6 fueron observados por Inch y Rich¹²⁷. Esto se ha atribuido a la lentitud del intercambio en acetona- d_6 por la unión hidrógeno con el solvente¹²⁸, tal como ocurre en DMSO-d_6 . El protón del hidroxilo anomérico resuena a campos más bajos que los protones de los restantes grupos hidroxilo^{73,74} En DMSO-d_6 , el

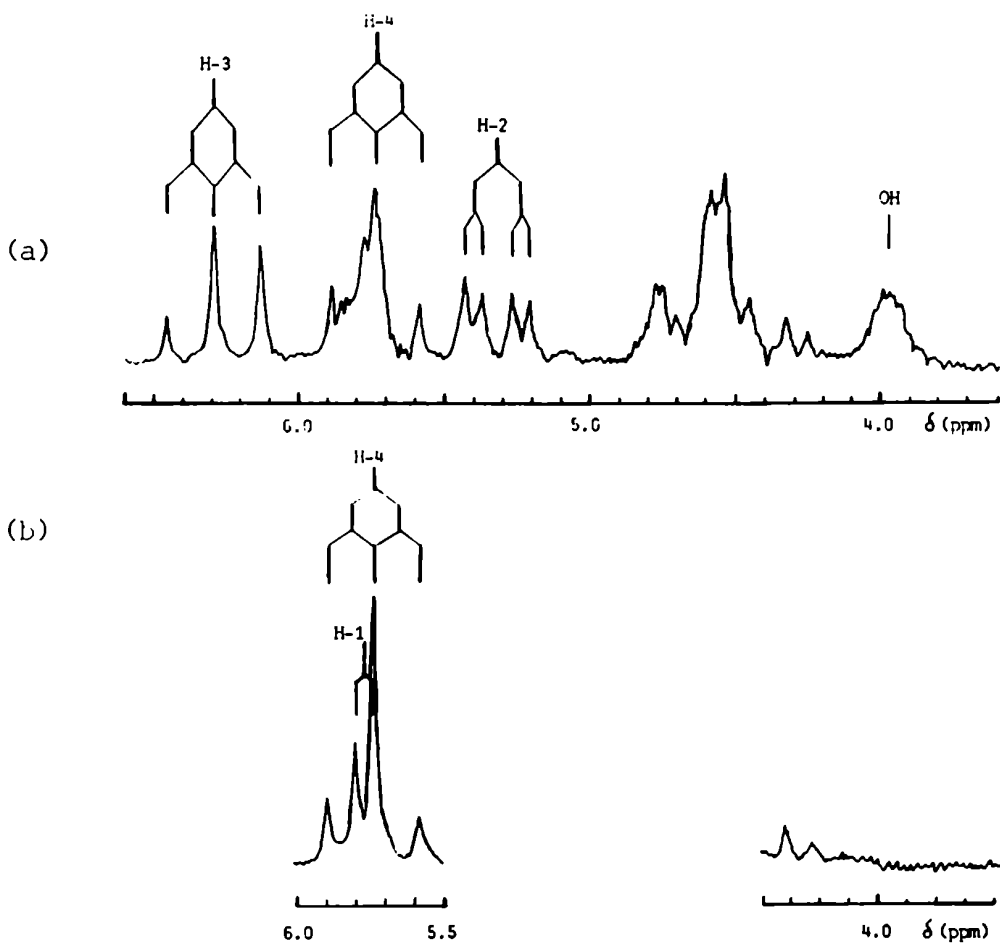


Figura IV-22: Espectro parcial de R.M.N.-¹H (60 MHz) de 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-α-D-glucopiranos (III-30) en CDCl₃.
 a) Antes de la deuteración.
 b) Después de la deuteración.

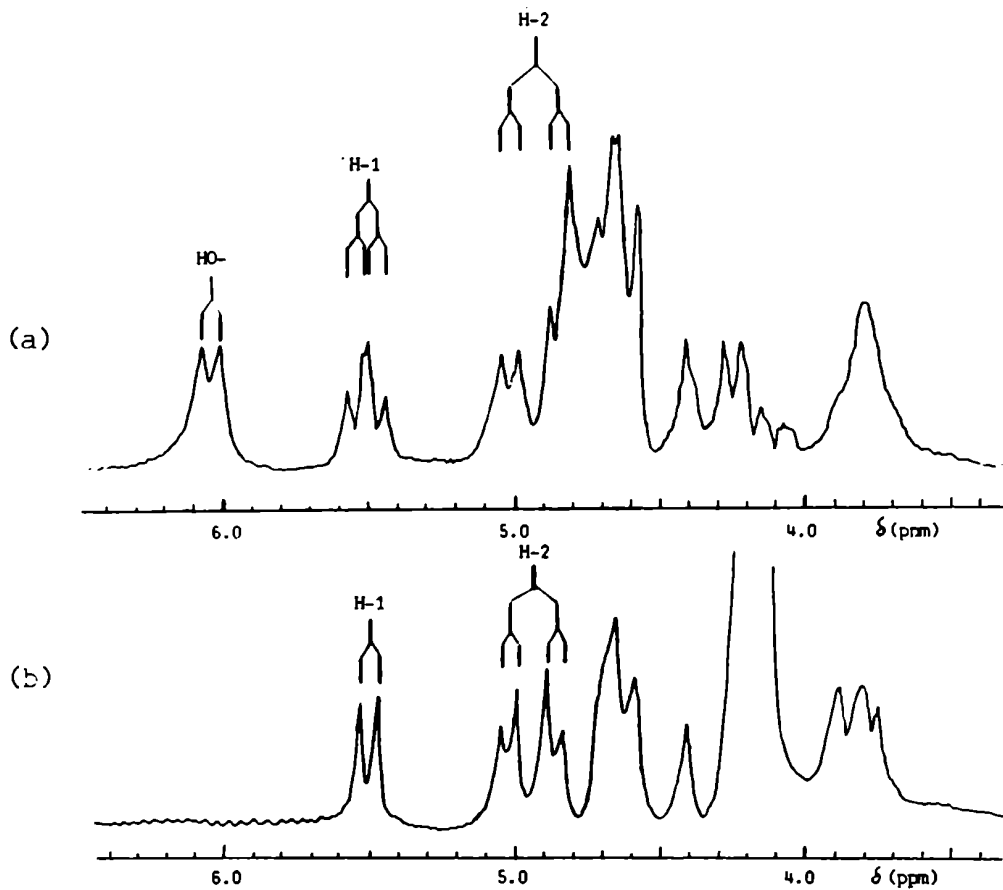


Figura IV-23: Espectro parcial de R.M.N.-¹H (60 MHz) de 2,6-di-O-benzoyl-α-D-glucopiranos (III-27) en acetona-d₆.
 a) Antes de la deuteración.
 b) Después de la deuteración.

doblete del HO-C-1 de la α -D-glucopiranososa se observa a δ 6.15 ppm. Los hidroxilos no anoméricos de la D-glucosa y otros azúcares relacionados dan en DMSO- d_6 señales a valores de δ entre 4 y 5 ppm⁷⁴.

La señal del H-2, que está parcialmente superpuesta con señales de hidroxilos en el espectro original, se observa claramente, después de la deuteración, como un cuarteto en el cual se confirmó J_{12} y se midió J_{23} (9.5 Hz).

El resto de los protones de la cadena carbonada dan lugar a un conjunto complejo de señales que no pudo ser analizado.

En la Figura IV-24 se muestra el espectro parcial de 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-28) en deuterocloroformo, después del intercambio con D_2O .

La señal de resonancia del H-1 es un doblete con J_{12} 3.5 Hz.

El H-2 se presenta como un cuarteto en el cual se confirmó J_{12} y se midió J_{23} (9.5 Hz).

La señal del H-4 es un triplete con líneas externas débiles. En el espectro de (III-28) sólo puede verse la línea interna de este triplete, ya que la línea externa a campos menores está superpuesta con la señal del H-1 y la línea externa a mayor campo se superpone con la señal del H-2. A esta conclusión se llega por comparación con el espectro del derivado 3-O-metilado (III-37), que se muestra en la Figura IV-25(a). En este caso, como la diferencia entre los desplazamientos químicos del H-4 y del H-2 es algo mayor, puede observarse la línea externa a mayor campo del triplete correspondiente al H-4.

En el espectro de (III-28), el H-3, H-5, H-6 y H-6' dan lugar a un conjunto complejo de señales que no pudo ser analizado (Figura IV-24). En cambio, en el espectro del derivado 3-O-metilado (III-37), se distingue el triplete correspondiente al H-3, a campos más altos que el resto de los protones de la cadena carbonada. Este triplete está parcialmente superpuesto con otra señal no identificada perteneciente al sistema H-5, H-6, H-6', que no pudo ser sometido a un análisis de primer orden.

Las señales del H-3 y del H-4 en el espectro de (III-37) indicaron que $J_{23} = J_{34} = J_{45} = 9.5$ Hz.

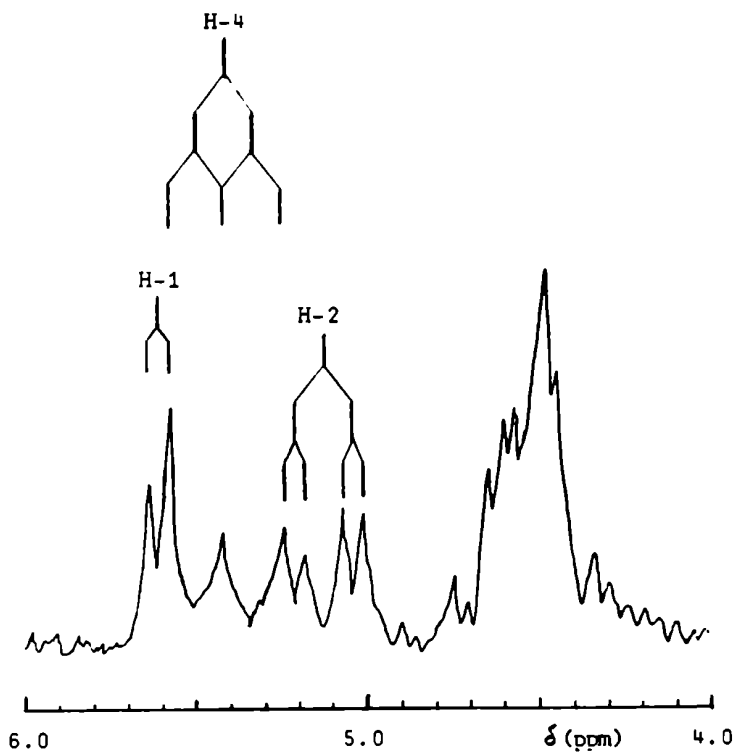


Figura IV-24: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (60 MHz) de 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-28) en CDCl_3 después de la deutерación.

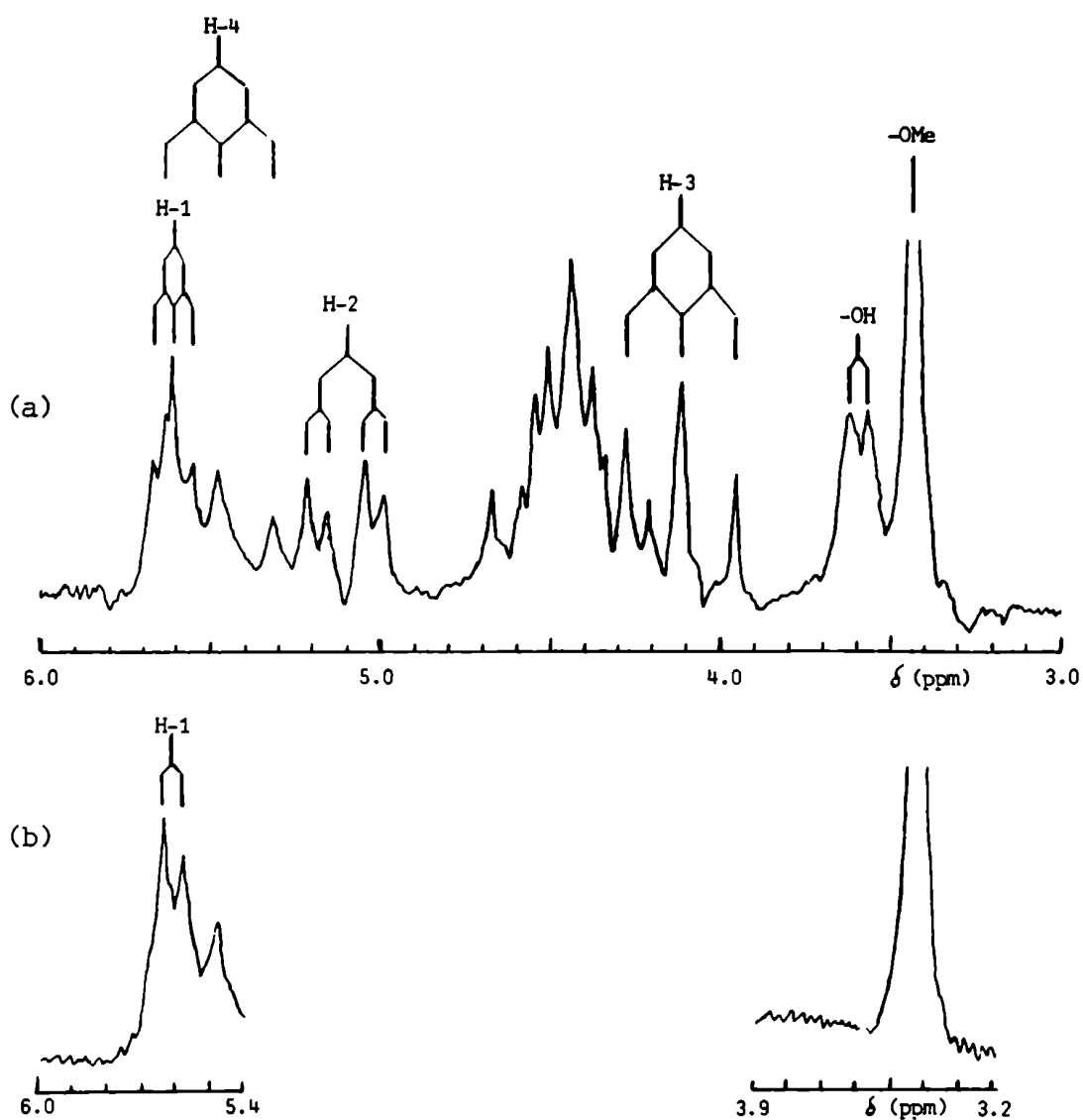


Figura IV-25: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (60 MHz) de 2,4,6-tri-O-benzoil-3-O-metil- α -D-glucopiranososa (III-37) en CDCl_3 .
 a) Antes de la deutерación.
 b) Después de la deutерación.

En este último espectro realizado en deuterocloroformo (Figura IV-25a) la señal del HO-C-1, que desaparece por deuteración (Figura IV-25b), se observa como un doblete a δ 3.61 ppm con J_{10H} 3.5 Hz. Concordando con este hecho, la señal del H-1 se presenta como un triplete, que se transforma en doblete por intercambio con D_2O .

Es notable la diferencia en los desplazamientos químicos del protón del HO-C-1 de (III-27) en acetona- d_6 (δ 6.04 ppm) y del protón del HO-C-1 de (III-37) en $CDCl_3$ (δ 3.61 ppm). El pronunciado corrimiento de la señal hacia campos menores que se produce en acetona- d_6 , debe atribuirse a la unión hidrógeno con el solvente 128 , que no tiene lugar en solventes no polares. El acoplamiento H-O-C-H en deuterocloroformo ha sido informado en algunos casos particulares 91,129 .

En la Figura IV-26 se muestra el espectro parcial de 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-29) en deuterocloroformo.

En el espectro original (Figura IV-26a), las señales de resonancia del H-1 y del H-2 se presentan como bandas anchas, debido a la presencia de grupos hidroxilo en C-1 y C-2. Estas señales se clarifican después del intercambio con D_2O (Figura IV-26b). El H-1 se transforma en un doblete, que permitió la medida de J_{12} (3.5 Hz), y el H-2 en un doblete en el que se confirmó el valor de J_{12} y se midió J_{23} (9.5 Hz).

Las señales correspondientes a los hidroxilos, que desaparecen por deuteración, son dos bandas anchas a δ 3.02 y 4.14 ppm. La segunda de estas señales podría asignarse al HO-C-1, teniendo en cuenta que es la más desplazada hacia campos bajos.

La señal de resonancia del H-3 es un triplete a campos más bajos que el resto de los protones de la cadena carbonada, con $J_{23} = J_{34} = 9.5$ Hz.

Del triplete correspondiente al H-4 sólo puede verse la línea interna; las líneas externas son débiles y están sumergidas debajo de las señales del H-3 y del H-1.

Los desplazamientos químicos medidos para el H-3 (δ 5.78 ppm) y el H-4 (δ 5.57 ppm) son valores aproximados, ya que ambos protones están fuertemente acoplados. Estos valores concuerdan con los informados en la literatura para sustancias con estructuras simila-

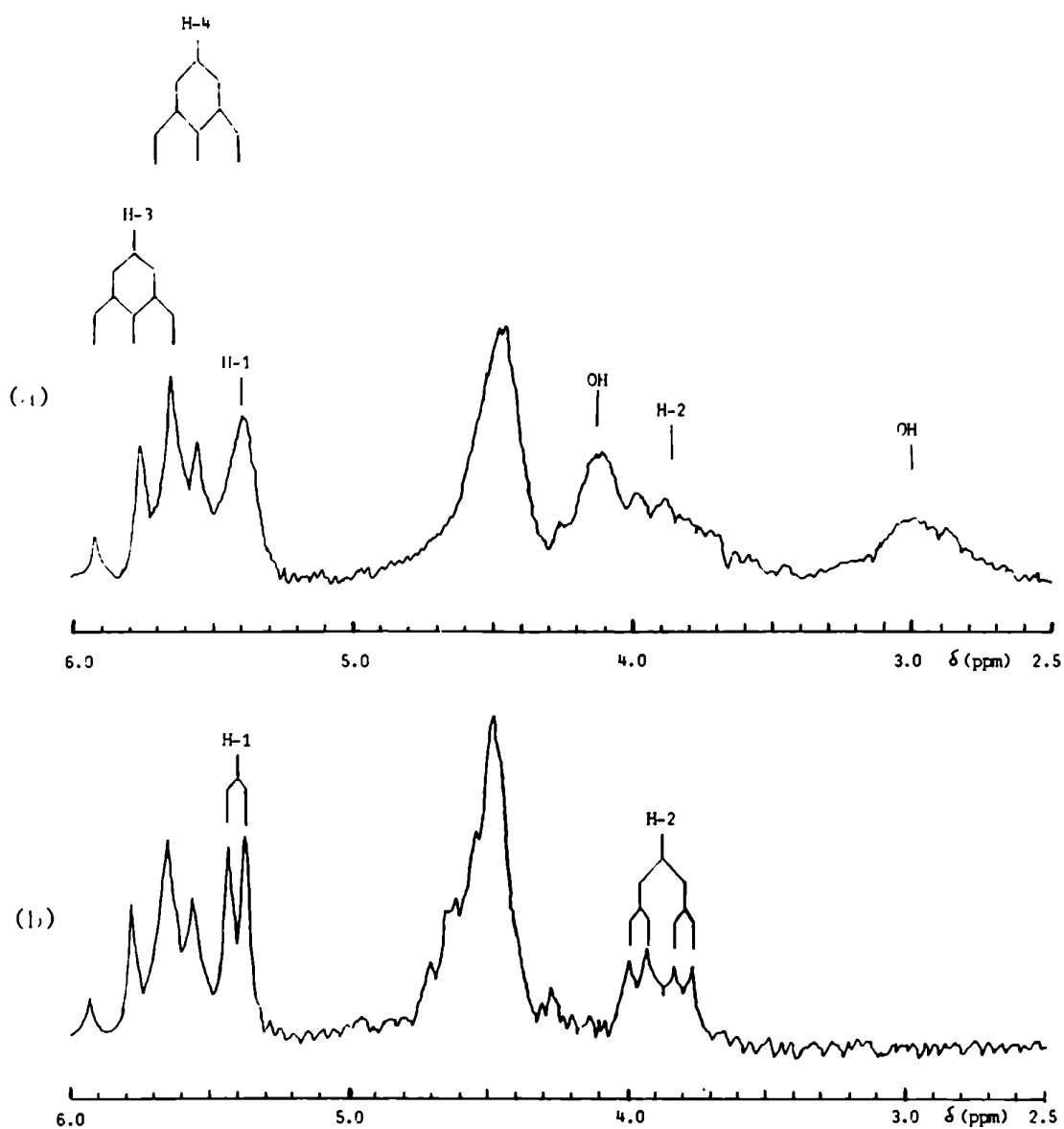


Figura IV-26: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (60 MHz) de 3,4,6-tri-O-benzoyl- α -D-glucopiranososa (III-29) en CDCl_3 .
 a) Antes de la deuteración.
 b) Después de la deuteración.

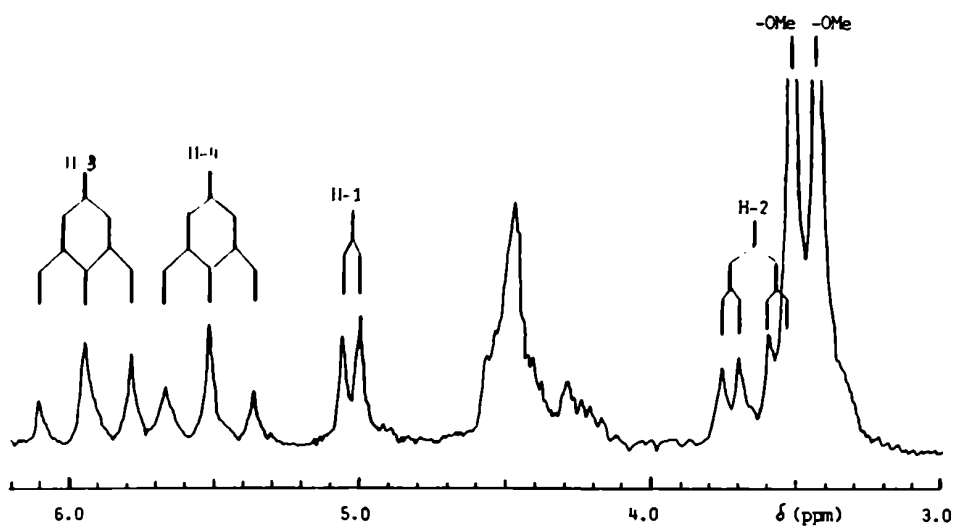


Figura IV-27: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (60 MHz) de metil 3,4,6-tri-O-benzoyl-2-O-metil- α -D-glucopiranosido (III-43) en CDCl_3 .

res. Ishido et al.¹³⁰, que determinaron el espectro del metil 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosido en deuterocloroformo a 60 MHz, informaron δ 5.78 para el H-3 y δ 5.56 para el H-4, después del intercambio con D₂O.

La diferencia entre los desplazamientos químicos del H-3 y del H-4 es mayor en el espectro del derivado di-O-metilado (III-43), que se muestra en la Figura IV-27. La metilación del HO-C-1 y del HO-C-2 produce, como es de esperar, un desplazamiento hacia campos más altos de las señales del H-1 y del H-2¹³¹. También se observa un ligero corrimiento hacia campos más bajos de la señal del H-3 (δ 5.95 ppm), que debe ser atribuido a la presencia del grupo metilo que eterifica el HO-C-2, ya que este desplazamiento no se observa cuando sólo se encuentra metilado el HO-C-1¹³⁰. Debido a estas diferencias, pueden observarse las tres líneas del triplete correspondiente al H-4, que ya no se superpone con las señales del H-3 y del H-1.

Los protones H-5, H-6 y H-6' dan, tanto en el espectro de (III-29) como en el de (III-43), un conjunto complejo de señales que no pudo ser analizado.

Espectros de R.M.N.-¹H de 1,3,4-tri-O-acetil-2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-31), 1,3,4-tri-O-acetil-2,6-di-O-benzoil- β -D-glucopiranososa (III-35), 1,3-di-O-acetil-2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-32), 1,2-di-O-acetil-3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-33), 1-O-acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-34) y 1-O-acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glucopiranososa (III-36).

Los derivados acetilados con configuración anomérica α (III-31) a (III-34) dieron a 60 MHz espectros en los cuales pudieron ser identificadas las señales correspondientes a los protones H-1, H-2, H-3 y H-4 de la cadena carbonada. Los valores de los desplazamientos químicos y de las constantes de acoplamiento se determinaron aplicando un análisis de primer orden. Los protones H-5, H-6 y H-6' dieron un conjunto complejo de señales que no pudo ser analizado.

En la Figura IV-30 se muestra el espectro parcial en deuterocloroformo de 1,3,4-tri-O-acetil-2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-31). Se han omitido el multiplete de los hidrógenos aromáticos y los singuletes agudos que dan los metilos de los grupos acetilo (Tabla IV-18). Si comparamos este espectro con el de 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-27), realizado en acetona-d₆ (Figura IV-23), se observa un pronunciado desplazamiento hacia cam-

pos bajos de la señal de resonancia del H-1 (1.03 ppm), y también un importante corrimiento en el mismo sentido de las señales del H-3 y del H-4. En el espectro de (III-27) el H-3 y el H-4 están incluidos dentro de un conjunto complejo de señales que se observa entre δ 3.65 y 4.75 ppm, mientras que en el espectro de (III-31) se presentan como tripletes a δ 5.77 y 5.35 ppm, respectivamente. Este marcado desplazamiento se debe, como ya se ha señalado, al reemplazo de un grupo hidroxilo por un grupo acetoxi en C-1, C-3 y C-4. La posición de la señal del H-2 se modifica relativamente poco; está ligeramente corrida hacia campos menores en el espectro del derivado acetilado (0.37 ppm).

En la Figura IV-28 se muestra el espectro parcial de 1,3-di-O-acetil-2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-32), que puede ser comparado con el de 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-28) (Figura IV-24). Se destaca un pronunciado corrimiento hacia campos bajos de las señales de resonancia del H-1 (1.01 ppm) y del H-3, como consecuencia de la acetilación de los hidroxilos de C-1 y C-3. En el espectro de (III-28), la señal del H-3 forma parte de un conjunto complejo de señales que se observa entre δ 4.30 y 4.75 ppm, mientras que en el espectro de (III-32) se presenta como un triplete a δ 5.99 ppm. Las posiciones de las señales del H-2 y del H-4 se modifican poco; en ambos casos se observa un ligero corrimiento hacia campos menores en el espectro del derivado acetilado (0.27 ppm para H-2 y 0.19 ppm para H-4).

El espectro de 1,2-di-O-acetil-3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-33) se muestra en la Figura IV-29. Si se compara con el espectro de 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-29) (Figura IV-26), resalta un marcado desplazamiento hacia campos bajos de las señales del H-1 (1.04 ppm) y del H-2 (1.47 ppm), como consecuencia de la acetilación de los hidroxilos de C-1 y C-2. La señal del H-3 sufre un ligero desplazamiento en el mismo sentido (0.22 ppm); la posición de la señal del H-4 prácticamente no se modifica.

En la Figura IV-32 se muestra el espectro parcial de 1-O-acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-34), que puede compararse con el de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-30). La única señal que se corre sensiblemente hacia campos bajos (0.91 ppm) es el doblete correspondiente al H-1, como resultado de la acetilación del HO-C-1. La señal del H-2 sufre un ligero desplazamiento en el mismo sentido (0.25 ppm). Las posiciones de las señales del H-3 y del H-4 prácticamente no cambian.

Las modificaciones observadas en los espectros de las α -D-gluc-

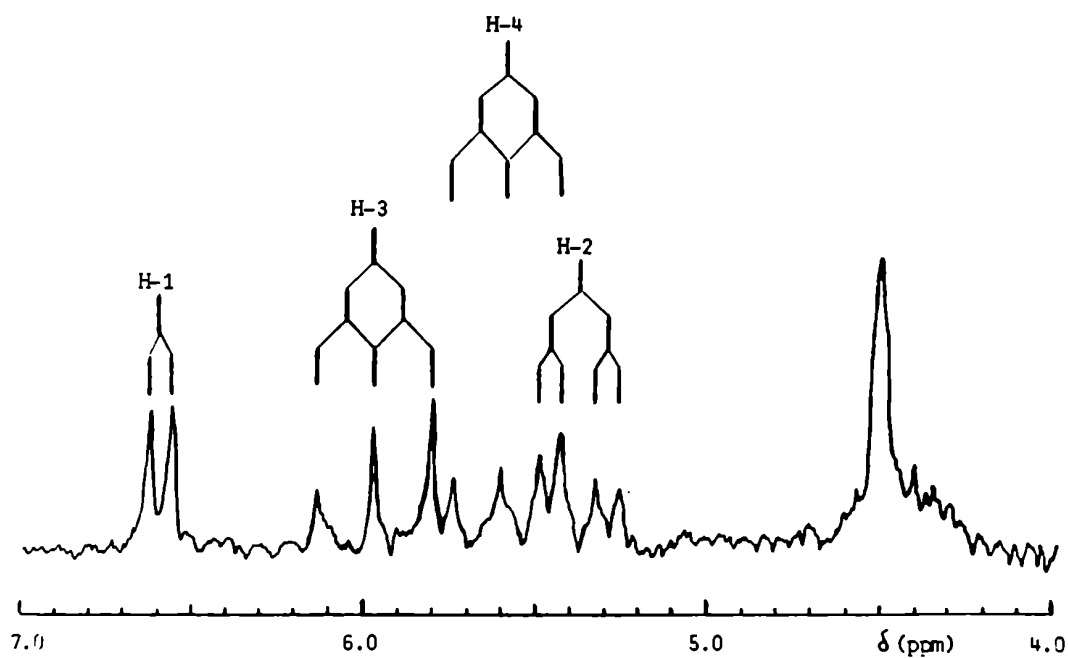


Figura IV-28 : Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (60 MHz) de 1,3-di-O-acetil-2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranos (III-32) en CDCl_3 .

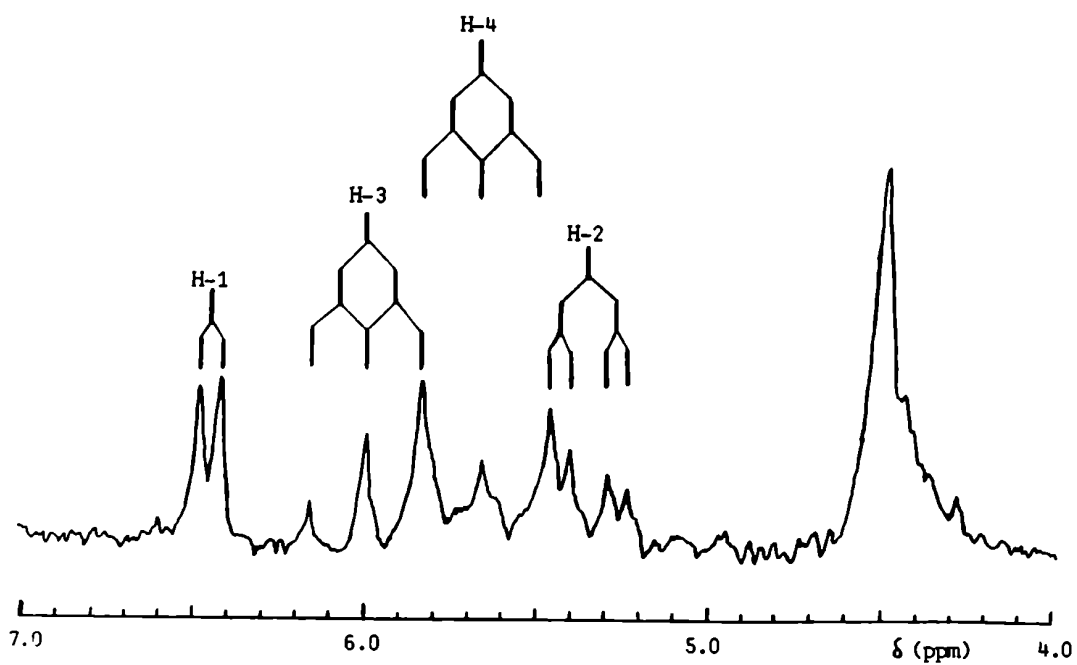


Figura IV-29: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (60 MHz) de 1,2-di-O-acetil-3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranos (III-33) en CDCl_3 .

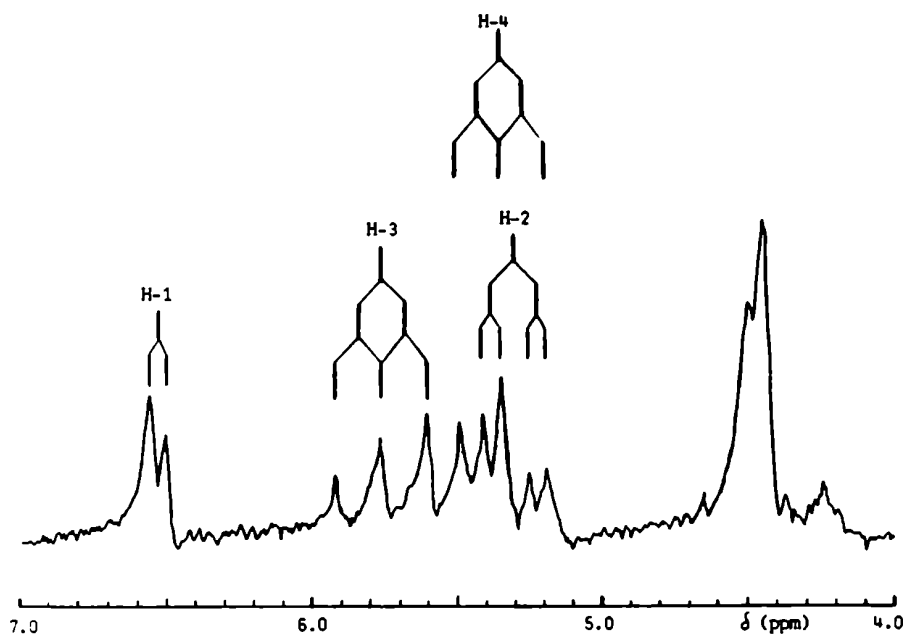


Figura IV-30: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (60 MHz) de 1,3,4-tri-O-acetil-2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-31) en CDCl_3 .

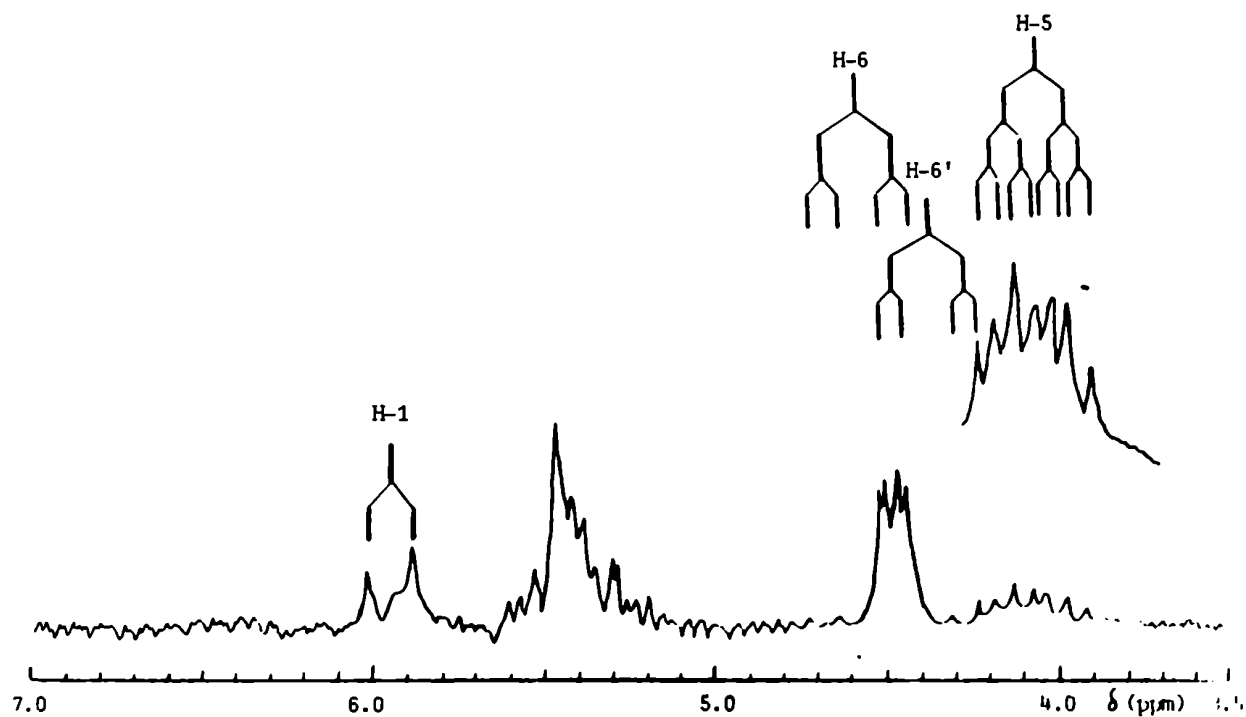


Figura IV-31: Espectro parcial de R.M.N.- ^1H (60 MHz) de 1,3,4-tri-O-acetil-2,6-di-O-benzoil- β -D-glucopiranososa (III-35) en CDCl_3 .

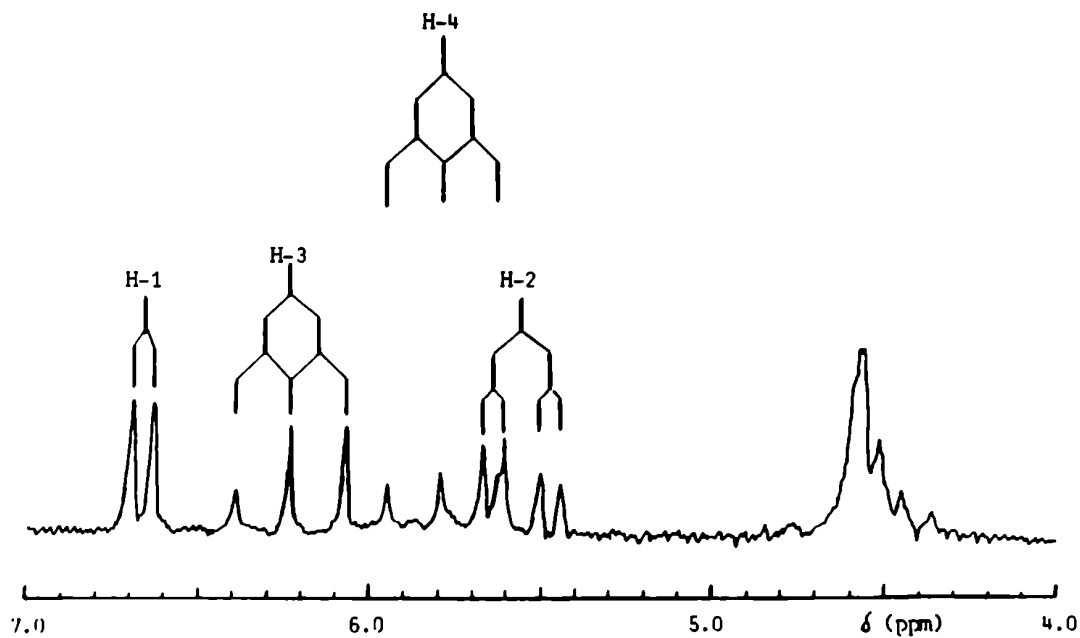


Figura IV-32: Espectro parcial de R.M.N.-¹H (60 MHz) de 1-O-acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranos (III-34) en CDCl_3 .

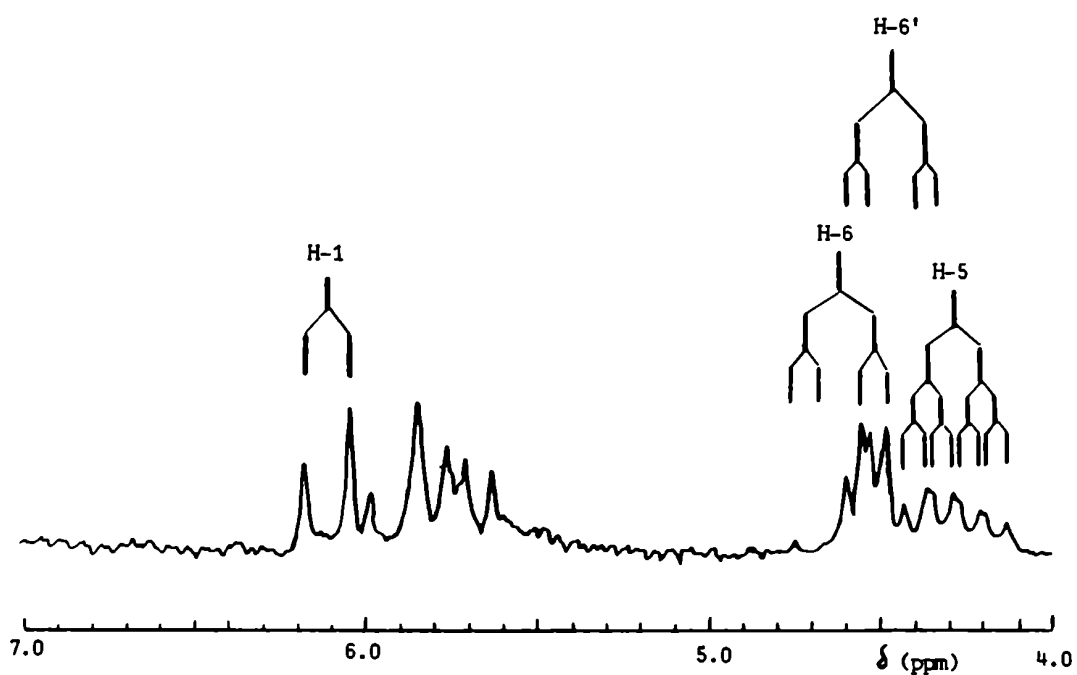


Figura IV-33: Espectro parcial de R.M.N.-¹H (60 MHz) de 1-O-acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glucopiranos (III-36) en CDCl_3 .

copiranosas parcialmente O-benzoiladas por acetilación de los hidroxilos libres están de acuerdo con la información existente en la literatura.

Lemieux y Stevens determinaron el espectro de α -D-glucopiranososa en D_2O ¹³² y el de penta-O-acetil- α -D-glucopiranososa en $CDCl_3$ ¹²⁶. En el primer caso, la señal del H-1 se observó a δ 5.32 ppm y en el segundo, a δ 6.34 ppm. El corrimiento hacia campos bajos de la señal del H-1 por acetilación del HO-C-1 (1.02 ppm) es similar a los desplazamientos observados por nosotros (0.91-1.04 ppm).

Además, el corrimiento de la señal del H-2 por acetilación del HO-C-2 de (III-29) (1.47 ppm) coincide con el valor informado por Smiatacz⁸⁸ para la sustitución de un -OH por un -OAc en derivados piranósicos (1.50 ppm).

Si comparamos el espectro de 1,3-di-O-acetil-2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-32) con el de 1,2-di-O-acetil-3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-33) (Figuras IV-28 y IV-29, respectivamente), vemos que los valores de δ correspondientes a los protones de la cadena carbonada son bastante similares en los dos isómeros.

En el espectro de (III-32), que tiene un benzoiloxi en el C-2 y un acetoxi en el C-3, las resonancias del H-2 y del H-3 se observan a δ 5.40 y 5.99 ppm, respectivamente. En el espectro de (III-33), que tiene un acetoxi en el C-2 y un benzoiloxi en el C-3, el H-2 y el H-3 resuenan a δ 5.35 y 6.00 ppm, respectivamente. Las señales del H-4 en ambos espectros también se observan a valores de δ muy próximos, y sólo se aprecia una ligera diferencia en la posición de la señal del H-1, que está desplazada hacia campos más bajos (0.17 ppm) en el espectro de (III-32).

Llama la atención la similitud de los desplazamientos químicos del H-2 y del H-3 en los espectros de (III-32) y (III-33), dada la diferente sustitución que estos compuestos presentan en C-2 y C-3.

Se ha señalado (pág. 90) que, de acuerdo con lo informado por Smiatacz⁸⁸, el reemplazo en un átomo de carbono de un grupo acetoxi por un grupo benzoiloxi produce un corrimiento hacia campos bajos de la señal del protón unido al carbono en cuestión del orden de 0.30 ppm.

Pero, por otra parte, Lemieux y Stevens¹²⁶ señalaron que un

grupo acetoxi ecuatorial ejerce un importante efecto de protección sobre un protón axial presente en el carbono vecino.

El efecto de desprotección sobre el protón, resultante del reemplazo de un grupo acetoxi por un grupo benzoiloxi en el carbono geminal, sería aproximadamente del mismo orden que el efecto de protección debido a la presencia de un grupo acetoxi en el carbono vecinal. De la superposición de estos dos efectos opuestos resultarían desplazamientos químicos similares para el H-2 y el H-3 de los dos diacetatos isómeros.

Los derivados acetilados con configuración anomérica β (III-35) y (III-36) dieron a 60 MHz espectros más complejos que los correspondientes anómicos α , en los cuales sólo pudieron asignarse las señales correspondientes al H-1 y a los protones H-5, H-6 y H-6'.

Las resonancias del H-2, H-3 y H-4 producen un conjunto complejo de señales que no pudo ser sometido a un análisis de primer orden. Este comportamiento es bastante general para los derivados de β -D-glucopiranososa, aun trabajando a 100 MHz¹³³, y se debe al desplazamiento hacia campos mayores de la señal del H-3, al no estar desprotegido por el sustituyente oxigenado del C-1 en posición axial que existe en el anómico α .

En la Figura IV-31 se muestra el espectro parcial de 1,3,4-tri-O-acetil-2,6-di-O-benzoil- β -D-glucopiranososa (III-35).

La señal de resonancia del H-1 es un doblete, a campos más bajos que el resto de los protones de la cadena carbonada, en el que se midió $J_{12} = 8.0$ Hz.

Las resonancias del H-6 y del H-6' presentan el aspecto de la zona AB de un sistema ABX, con cuatro líneas internas intensas y cuatro líneas externas sumamente débiles.

Lemieux y Stevens¹²⁶, en un cuidadoso análisis del espectro de la penta-O-acetil- β -D-glucopiranososa, mostraron que $J_{56} = 4.7$ Hz y $J_{56'} = 1.9$ Hz. Por analogía¹³⁴ nosotros atribuimos dos líneas que presentaban una separación de 5.0 Hz al H-6, y las dos líneas restantes, que mostraban una separación de 3.5 Hz, al H-6'. Para determinar los valores aproximados de los desplazamientos químicos del H-6 y del H-6' se supuso un acoplamiento geminal $J_{66'}$, de aproximadamente -12 Hz, como es habitual en estos compuestos, dado que resultaba difícil identificar las líneas externas de la zona AB, por su baja intensidad.

El H-5 se presenta como un multiplete, a campos más altos que el resto de los protones de la cadena carbonada. Del ancho del multiplete ($J_{4,5} + J_{5,6} + J_{5,6'}$) se determinó aproximadamente el valor de $J_{4,5}$ (10.0 Hz).

Si comparamos el espectro de (III-35) con el correspondiente al anómero α (III-31) (Figura IV-30), se destacan las siguientes diferencias:

- a) El doblete debido al H-1 está desplazado hacia campos más altos (0.6 ppm).
- b) El acoplamiento $J_{1,2}$ medido en la señal del H-1 ($J_{1,2} = 8.0$ Hz) es mayor que el correspondiente al anómero α ($J_{1,2} = 3.5$ Hz).
- c) El H-3 y el H-5 resuenan a campos mayores.
- d) Uno de los tres grupos acetoxi resuena a campos mayores (Tabla IV-18).

El espectro de 1-O-acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glucopiranososa (III-36), que se muestra en la Figura IV-33, se analizó de manera similar al de (III-35).

Si se compara este espectro con el del correspondiente anómero α (III-34) (Figura IV-32), se observan las siguientes diferencias:

- a) La señal del H-1 está desplazada hacia campos más altos (0.53 ppm).
- b) El acoplamiento $J_{1,2}$ (8.0 Hz) es mayor que el del anómero α (3.5 Hz).
- c) Las señales del H-3 y del H-5 están desplazadas hacia campos más altos.
- d) El grupo acetoxi presente en el C-1 resuena a mayor campo (Tabla IV-18).

Confirmación de las posiciones de los grupos benzoiloxi.

Las estructuras de las dos tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosas obtenidas en la reacción de amonólisis, (III-28) y (III-29), habían sido determinadas por métodos químicos (Capítulo III). Los datos

proporcionados por sus espectros de R.M.N.-¹H permitieron confirmar las posiciones de los grupos benzoiloxi.

Para ello se compararon los espectros de las α -D-glucopiranosas parcialmente O-benzoiladas con los de sus derivados per-O-acetilados con igual configuración anomérica.

En la Tabla IV-20 figuran las diferencias observadas en los desplazamientos químicos de los hidrógenos de la cadena carbonada.

Corrimientos del orden de 1.50 ppm⁸⁸ indican el reemplazo de un -OH por un -OAc en el carbono geminal. Por lo tanto, corrimientos pequeños o nulos de la señal del protón unido a un dado carbono, indican la presencia de un grupo benzoiloxi en dicho carbono.

De acuerdo con estas consideraciones, los valores de la Tabla IV-20 confirman que en (III-28) los grupos benzoiloxi están unidos a C-2 y C-4, mientras que en (III-29) están presentes en C-3 y C-4. Se verifica, asimismo, la presencia de grupos benzoiloxi en el C-2 de (III-27) y en los carbonos 2,3 y 4 de (III-30).

Las posiciones de los grupos benzoiloxi se confirman también por comparación de los espectros de las α -D-glucopiranosas parcialmente O-benzoiladas con el de 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil- α -D-gluco-
piranosa¹²⁵.

En la Tabla IV-21 se indican las diferencias en los desplazamientos químicos de los hidrógenos de la cadena carbonada.

Corrimientos del orden de 1.80 ppm⁸⁸ corresponden al reemplazo de un -OH por un -OBz en el carbono geminal. Cuando los corrimientos son mucho menores, indican la presencia previa de un grupo benzoiloxi en dicho carbono.

Los valores de la Tabla IV-21 confirman la sustitución propuesta.

Asignación de las configuraciones anoméricas.

En la serie de la D-glucopiranosa, si se dispone de uno solo de los anómeros, puede establecerse la configuración del C-1 sobre la base del acoplamiento J_{12} .

De acuerdo con la conocida relación de Karplus, los protones vecinales que se encuentran en relación trans-diaxial en la conformación silla de un anillo piranósico ($\phi_{HH} \approx 180^\circ$) presentan un valor

TABLA IV-2C

Cambios producidos en los desplazamientos químicos (a) de los protones de la cadena carbonada de α -D-glucopiranosas parcialmente O-benzoiladas por acetilación de los hidroxilos libres.

Compuestos comparados	$\Delta\delta$ (ppm) (b)			
	H-1	H-2	H-3	H-4
2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-27) (c) y su peracetato (III-31)	+1.03	+0.37	(d)	(d)
2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-28) y su peracetato (III-32)	+1.01	+0.27	(d)	+0.19
3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-29) y su peracetato (III-33)	+1.04	+1.47	+0.22	+0.09
2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-30) y su peracetato (III-34)	+0.91	+0.25	-0.04	+0.07

(a) Espectros determinados en deuterio cloroformo a 60 MHz (Tabla I:-18).

(b) Diferencia entre el valor de δ medido en el derivado peracetilado y el observado en el compuesto de origen.

(c) Espectro determinado en acetona-d₆.

(d) No pudieron ser medidos.

TABLA IV-21

Cambios producidos en los desplazamientos químicos (a) de los protones de la cadena carbonada de α -D-glucopiranosas parcialmente O-benzoiladas por benzoilación de los hidroxilos libres.

Compuesto	$\Delta\delta$ (ppm) (b)			
	H-1	H-2	H-3	H-4
2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-27) (c)	1.44	0.82	(d)	(d)
2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-28)	1.32	0.62	(d)	0.53
3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-29)	1.52	1.87	0.66	0.38
2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-30)	1.20	0.45	0.17	0.24

(a) Espectros determinados en deuterocloroformo a 60 MHz (Tabla IV-18).

(b) Diferencia entre el valor de δ medido en la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa¹²⁵ y el observado en el compuesto parcialmente O-benzoilado.

(c) Espectro determinado en acetona-d₆.

(d) No pudieron ser medidos.

alto para la constante de acoplamiento vecinal ($J_{HH'}$, 7-10 Hz). En cambio, los que se encuentran en relación trans ecuatorial-ecuatorial o cis ecuatorial-axial ($\phi_{HH'} \approx 60^\circ$) presentan un acoplamiento vecinal pequeño ($J_{HH'}$, 1-4 Hz).

En particular, se ha informado que en el fragmento H-1—C-1—C-2—H-2 de un ciclo piranósico, si el H-1 es ecuatorial y el H-2 axial, $J_{1,2}$ está dentro del rango 2.5-3.5 Hz¹³⁵.

En la serie de la D-glucopiranososa en general se cumple que $J_{1,2} = 3-4$ Hz para los anómeros α (H-1, H-2 en relación cis ecuatorial-axial) y $J_{1,2} = 7-9$ Hz para los anómeros β (H-1, H-2 en relación trans diaxial)¹³⁶.

Los valores de $J_{1,2}$ que figuran en la Tabla IV-22 demuestran que los compuestos (III-27) a (III-34) tienen configuración anomérica α ($J_{1,2}$ 3.5 Hz), y que los compuestos (III-35) y (III-36) son anómeros β ($J_{1,2}$ 8.0 Hz).

Cuando se dispone del par anomérico α, β , pueden usarse también otros criterios para asignar la configuración anomérica.

Es un hecho conocido que en anillos piranósicos los protones ecuatoriales están normalmente más desprotegidos que los protones axiales que se encuentran en un entorno químico similar¹³⁷. Por ese motivo, en la serie de la D-glucopiranososa, el H-1 de la forma α , que se encuentra en orientación ecuatorial, resuena a campos más bajos que el H-1 de la forma β , que tiene orientación axial.

En la Tabla IV-22 se indican los desplazamientos químicos del H-1 de los pares anoméricos de 1,3,4-tri-O-acetil-2,6-di-O-benzoil-D-glucopiranosas, (III-31) y (III-35), y 1-O-acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-glucopiranosas, (III-34) y (III-36). En los dos casos, el H-1 del anómero α está más desprotegido que el correspondiente al anómero β . Las diferencias encontradas en los desplazamientos químicos del H-1 (0.60 y 0.53 ppm) están de acuerdo con las informadas en la literatura para los pares anoméricos de D-glucopiranosas¹³² (0.58 ppm), penta-O-acetil-D-glucopiranosas¹²⁶ (0.58 ppm) y penta-O-benzoil-D-glucopiranosas¹³⁸ (0.56 ppm).

La configuración anomérica puede asignarse también sobre la base de la desprotección producida por el sustituyente oxigenado del C-1 en posición axial (anómero α) sobre los hidrógenos axiales en posición 1,3-cis (H-3 y H-5). En la Tabla IV-22 puede com-

TABLA IV-22

Desplazamientos químicos del H-1, H-3, H-5 y AcO-C-1 y constantes de acoplamiento J_{12} para pares anoméricos de derivados de D-glucopiranosas (a).

Compuesto	H-1 δ (ppm)	$\Delta \delta$ (ppm) (b)	H-3 δ (ppm)	H-5 δ (ppm)	AcO-C-1 δ (ppm)	J_{12} (Hz)
1,3,4-tri-O-acetil-2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-31)	6.53		5.77	4.23-4.63 (c)	2.12	3.5
		0.60	5.10-5.67 (c)	4.07	2.02	8.0
1-O-acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-34)	6.65		6.23	4.33-4.65 (c)	2.21	3.5
		0.53	5.46-6.02 (c)	4.28	2.02	8.0

(a) Espectros realizados en $CDCl_3$ a 60 MHz.

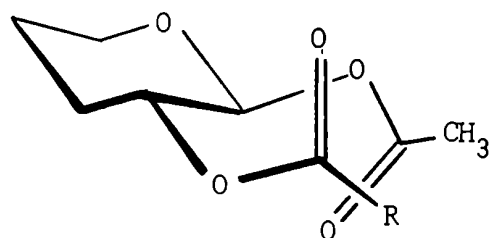
(b) Diferencia entre el desplazamiento químico medido para el anomero α y el observado en el anomero β .

(c) Rango dentro del cual se encuentra la señal de resonancia, cuya posición exacta se desconoce (Tabla IV-18).

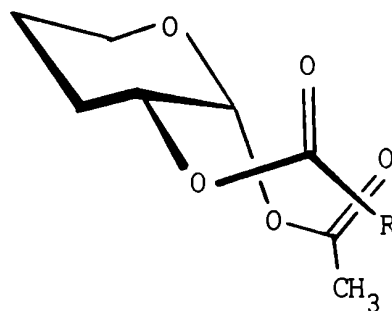
probarse el corrimiento hacia campos bajos de dichas señales en los anómeros α

Una confirmación adicional de la asignación anomérica se logra comparando los desplazamientos químicos de los grupos acetoxi presentes en el C-1 de ambos anómeros.

Es un hecho conocido que el acetoxi unido al C-1 es el que resuena a campos más bajos¹³⁶. Además, en deuterocloroformo como solvente, un grupo acetoxi en posición axial (anómero α) tiende a producir la señal de resonancia a menor campo que el mismo grupo acetoxi presente en posición ecuatorial (anómero β)¹³⁹. Esta tendencia ha sido atribuída, en una primera aproximación, a la orientación preferida de los grupos acetoxi, que determina que el metilo de un grupo acetoxi ecuatorial presente en el C-1 esté protegido como consecuencia de la anisotropía diamagnética del carbonilo del grupo aciloxi ecuatorial presente en el C-2. Este efecto se aprecia comparando las estructuras parciales (IV-29) y (IV-30).



(IV-29)



(IV-30)

En la Tabla IV-22 puede comprobarse que, para ambos pares anoméricos, el acetoxi-C-1 del anómero α está más desprotegido que el correspondiente al anómero β

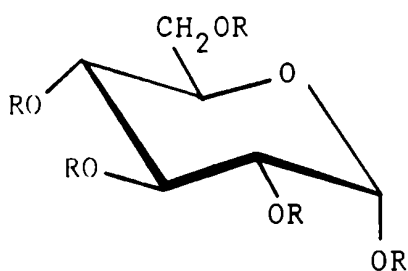
Por último, vale la pena comentar que en el caso particular de la 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-27), cuyo espectro fue realizado en acetona- d_6 , los valores del desplazamiento químico del HO-C-1 (δ 6.04 ppm) y de la constante de acoplamiento $J_{1,0H}$ (4.0 Hz) proporcionan una confirmación adicional de la configuración anomérica α .

Casu et al.⁷⁴ informaron que en DMSO- d_6 , el doblete correspondiente al HO-C-1 de la D-glucopiranososa y otros azúcares relaciona-

dos presenta un desplazamiento químico y una constante de acoplamiento que son característicos de la configuración del carbono anomérico. Para los anómeros α (-OH axial) la señal se observa a δ 5.95-6.30 ppm con $J_{1,OH}$ 4.0-4.5 Hz; en los anómeros β (-OH ecuatorial), se presenta a δ 6.32-6.60 ppm con $J_{1,OH}$ 6.0-7.0 Hz.

Conformaciones.

Las constantes de acoplamiento entre los protones vecinales del anillo piranósico de las α -D-glucopiranosas parcialmente O-benzoiladas y sus derivados, que figuran en la Tabla IV-19 ($J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9.5$ Hz), revelan que los protones H-2, H-3, H-3, H-4 y H-4, H-5 se encuentran en relación trans-diaxial. Este

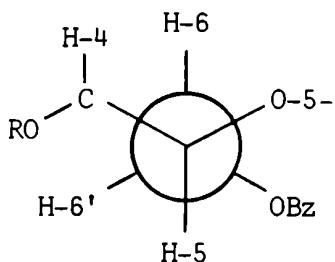


(IV-31)

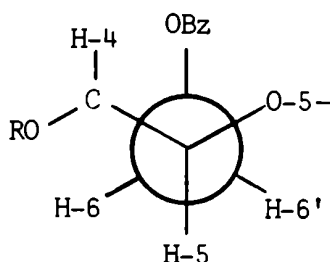
ordenamiento corresponde, como es bien conocido, a la conformación 4C_1 (D) (IV-31), ampliamente favorecida por tener el sustituyente voluminoso del C-5 en orientación ecuatorial, los sustituyentes oxigenados de C-2, C-3 y C-4 también en posición ecuatorial y el sustituyente oxigenado del C-1 en posición axial (efecto anomérico favorable).

La falta de información acerca de las constantes de acoplamiento $J_{5,6}$ y $J_{5,6'}$ en los derivados de α -D-glucopiranososa, impide conocer el estado rotamérico del fragmento C-5—C-6.

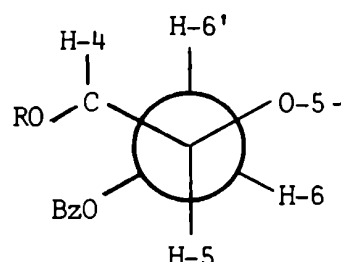
En los dos derivados de β -D-glucopiranososa analizados, (III-35) y (III-36), los valores aproximados obtenidos para $J_{5,6}$ y $J_{5,6'}$ permiten sacar algunas conclusiones al respecto. El valor intermedio de $J_{5,6}$ (5.0 Hz) y el valor bajo de $J_{5,6'}$ (3.5 Hz) indicarían la existencia de una mezcla de estados rotaméricos con una contribu-



(IV-32)



(IV-33)



(IV-34)

R = Ac o Bz

ción significativa del rotámero (IV-32), con H-5,H-6 en relación trans-periplanar y H-5,H-6' en relación oblicua, y una contribución también importante del rotámero (IV-33), con H-5,H-6 y H-5,H-6' ambos en relación oblicua. El tercer rotámero escalonado posible para la unión C-5—C-6 (IV-34) casi no contribuiría al equilibrio conformacional debido al valor bajo de $J_{5,6'}$. La escasa contribución de este rotámero se justifica por la interacción 1,3-paralela desestabilizante entre los sustituyentes oxigenados de C-4 y C-6.

Si se compara la conformación del fragmento C-5—C-6 en los derivados de D-glucopiranosa con la del mismo fragmento en los derivados de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol y N-benzoil-D-glucofuranosilamina, se comprueba que en los tres casos el rotámero desfavorecido es aquel en el cual el O-5 y el O-6 son trans-periplanares.

Sin embargo, existe una diferencia importante que conviene señalar. En los derivados de D-glucopiranosa, se cumple que $J_{5,6} > J_{5,6'}$ y, por lo tanto, las asignaciones del H-6 y del H-6' están invertidas con respecto a las asignaciones de los mismos protones en los derivados de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol y N-benzoil-D-glucofuranosilamina, donde se cumple que $J_{5,6} < J_{5,6'}$. Gagnaire et al.¹⁴⁰ hicieron notar esta diferencia, pero no sugirieron ninguna explicación al respecto.

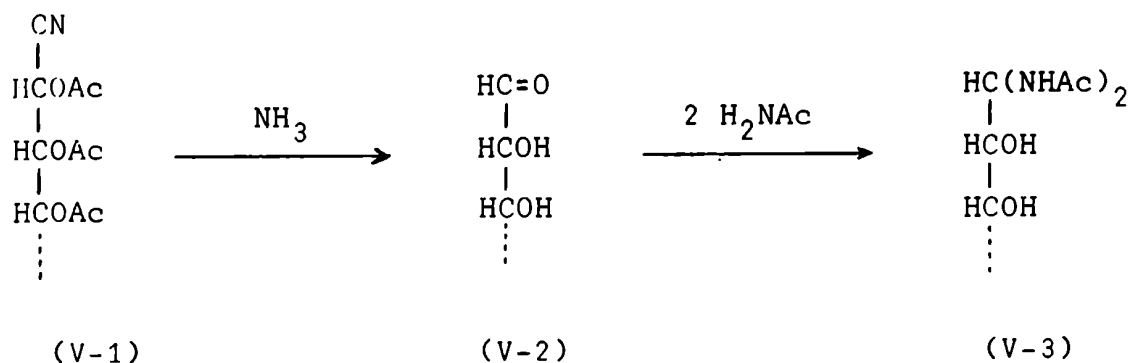
CAPITULO V

ANTECEDENTES MECANISTICOS DE LA REACCION DE WOHL

ANTECEDENTES MECANISTICOS DE LA REACCION DE WOHL

Las primeras interpretaciones de la reacción.

Wohl¹ sugirió implícitamente un mecanismo para explicar la formación de los 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-glicitoles (V-3) que obtenía por amonólisis de los nitrilos per-0-acetilados de los ácidos aldónicos (V-1). Admitió que en una primera etapa, por acción del amoníaco, se producía la eliminación del grupo ciano (como cianuro) y del grupo acetilo del C-2 (como acetamida), formándose una aldehído-aldosa (V-2). En una segunda etapa, se producía la condensación del grupo aldehído de esta última con dos moléculas de la acetamida formada por amonólisis de los grupos acetoxi.



En realidad, Wohl no indicó explícitamente si consideraba a esa condensación relacionada solamente con el aspecto formal de la reacción o si, por el contrario, suponía que realmente tenía lugar.

La idea de que los 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles se formaban por condensación entre dos moléculas de amida presentes en el medio y el grupo aldehído del monosacárido se sustentó en conocidas reacciones de aldehídos simples con acetamida y benzamida, y reaparece, años más tarde, en los trabajos de Brigl⁴.

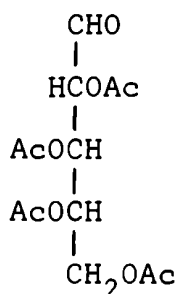
Sin embargo, una condensación de este tipo no se pudo llevar a cabo en varios laboratorios cuando se intentó efectuarla a partir de benzamida y nitrilos de ácidos aldónicos, en presencia de amoníaco metanólico y nitrato de plata⁴, ni tampoco a partir de acetamida y penta-0-acetil-aldehído-D-glucosa, por ebullición prolongada en cloroformo⁸.

La propuesta de Isbell y Frush.

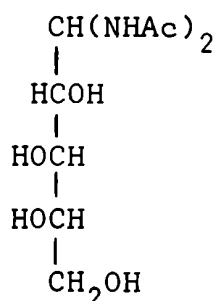
En 1949, Isbell y Frush¹⁴¹ propusieron un mecanismo de tipo intramolecular para explicar la formación de los 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitales que se obtenían por amonólisis de los derivados acilados de monosacáridos.

Consideraron que la reacción de Wohl sólo podía producirse en un monosacárido O-acilado si poseía un grupo aldehído preformado o potencial, es decir, que pudiera generarse durante la reacción.

Los autores basaron su requerimiento de la presencia de un grupo aldehído en dos experiencias similares muy sencillas, que en el fondo sólo confirmaron reacciones ya conocidas. Amonolizaron 2,3,4,5-tetra-O-acetil-aldehído-L-arabinosa (V-4) con metanol saturado con amoníaco y con amoníaco en solución acuosa concentrada, obteniendo en ambos casos 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-L-arabinitol (V-5) con rendimientos del 53% y 40.7% respectivamente.



(V-4)



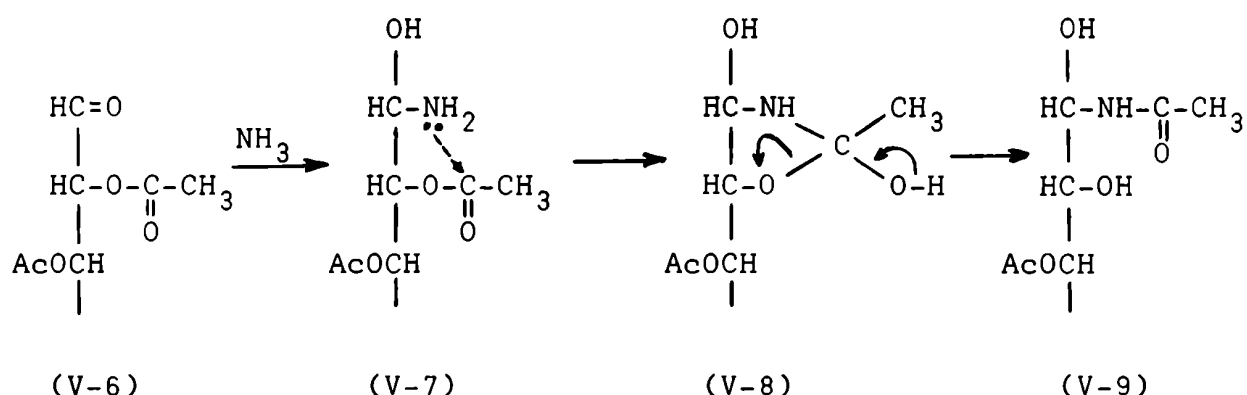
(V-5)

El enantiómero de este último producto (serie D) había sido obtenido por Wohl en su primer trabajo¹ a partir de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-glucononitrilo, y también se había obtenido a partir de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-manononitrilo¹⁴². Esto sugería que el intermediario común en estas amonólisis debía ser una aldehído-arabinosa O-acetilada.

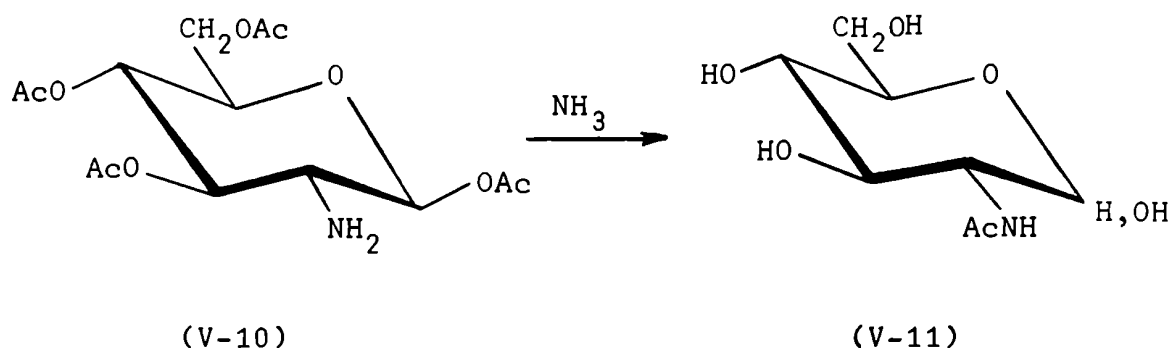
Por otra parte, antes de 1949 ya existían varios antecedentes en la literatura que indicaban que las aldehído-aldosas eran sustratos adecuados para la reacción de Wohl. El primero de ellos fue la amonólisis de 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-aldehído-D-glucosa, que produjo 42% de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol⁴. En ese mismo trabajo, se señaló que la formación del grupo aldehído en un monosacárido a partir, por ejemplo, de un nitrilo, podía ser el primer paso de la reacción.

Basándose en el hecho de que los 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles se forman con buen rendimiento a partir de aldehido-aldosas per-O-aciladas, y teniendo en cuenta la conocida facilidad con que los aldehidos se combinan con el amoníaco, Isbell y Frush¹⁴¹ sugirieron que la reacción comienza con la adición de una molécula de amoníaco al grupo aldehido del monosacárido (V-6), dando un 1-amino-glicitol per-O-acilado (V-7), que denominaremos en adelante "carbinolamina".

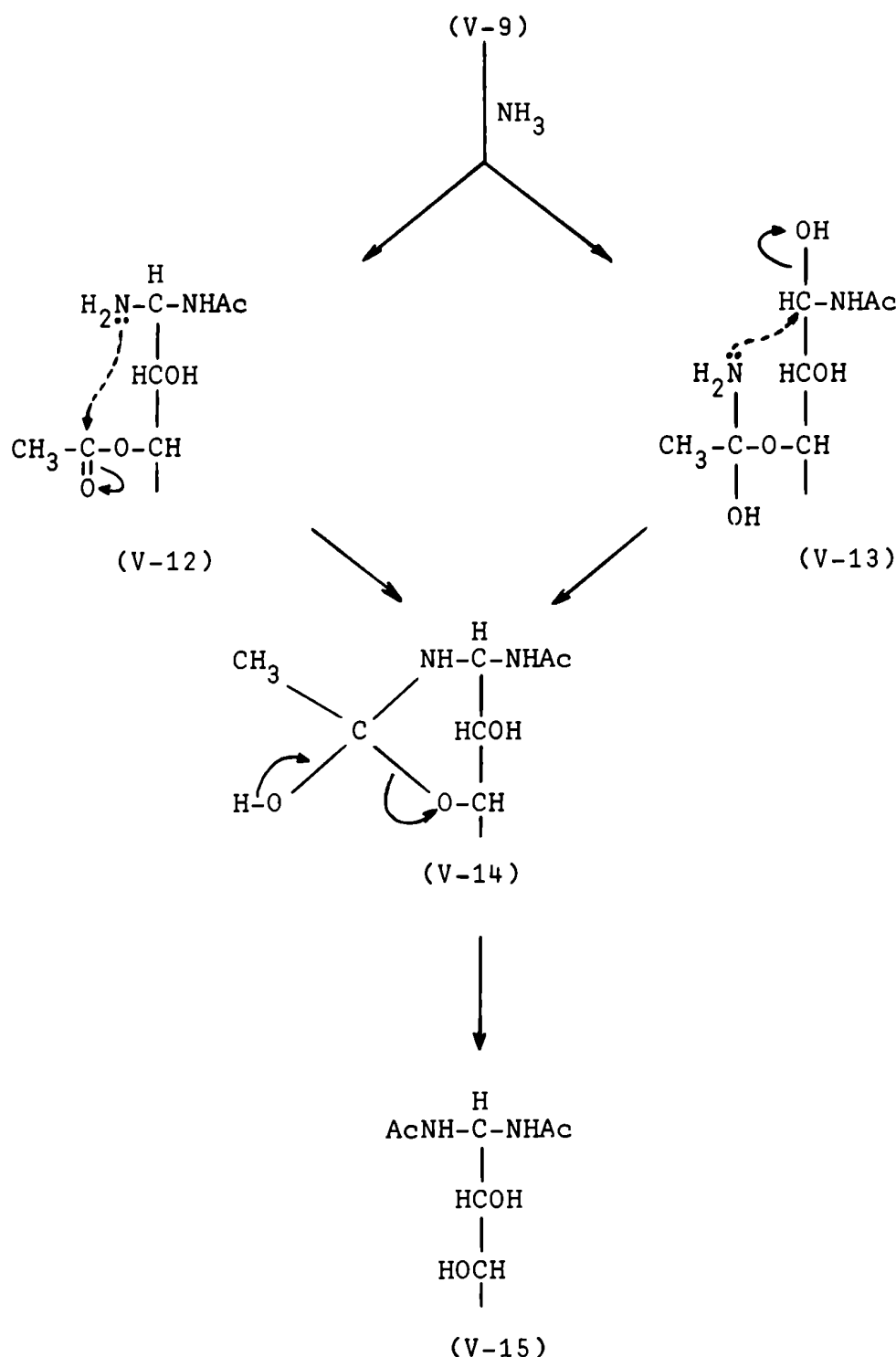
Tomando como ejemplo el caso específico de la 2,3,4,5-tetra-O-acetil-aldehido-L-arabinosa, los autores propusieron que el grupo amino de la carbinolamina formada (V-7) se adiciona nucleofílicamente al carbono carbonílico de un grupo acetoxi presente en el monosacárido, produciéndose un intermediario cíclico (V-8). El reordenamiento de este intermediario lábil determina, como resultado final, una migración intramolecular O→N del acetilo, formándose una N-acetil-carbinolamina (V-9).



En apoyo de esta migración, Isbell y Frush citaron la formación de 2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranososa (V-11) con 65% de rendimiento, por acción del amoníaco sobre 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi-β-D-glucopiranososa (V-10)¹⁴³. La migración de un grupo acetilo al átomo de nitrógeno presente en el C-2 es similar al proceso sugerido para la formación de la N-acetil-carbinolamina (V-9) a partir de la carbinolamina (V-7).



Para explicar la formación del 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-glicitol (V-15) a partir de la N-acetil-carbinolamina, Isbell y Frush propusieron dos mecanismos que conducen a los mismos resultados finales.

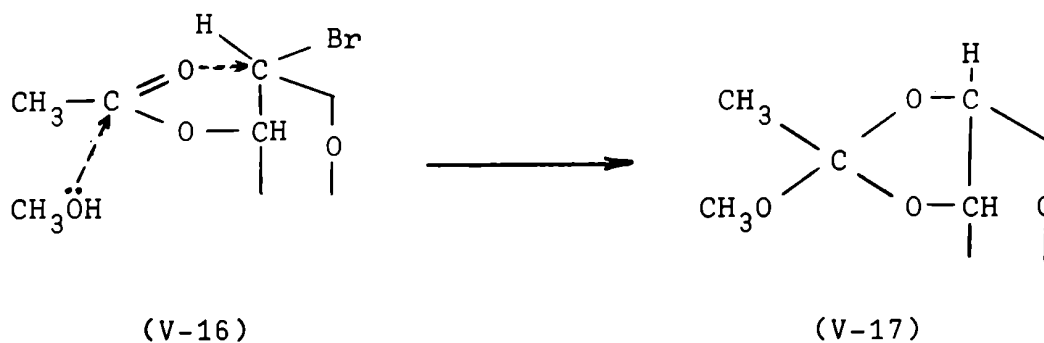


Mencionaron la posibilidad de que, por acción del amoníaco sobre (V-9), se produjera la sustitución del hidroxilo presente en el C-1 por un grupo amino para dar un 1-amino-1-acetamido-1-desoxi-glicitol (V-12). Sin embargo, consideraron algo dudoso que este reemplazo pudiera efectuarse, especialmente en amoníaco acuoso (29%). Si tuviera

ra lugar, debería complementarse con una nueva migración intramolecu- lar $O \rightarrow N$ de un segundo grupo acetilo, a través de un intermediario cíclico (V-14), que por reordenamiento daría el 1,1-bis(acetamido)- 1-desoxi-glicitol (V-15).

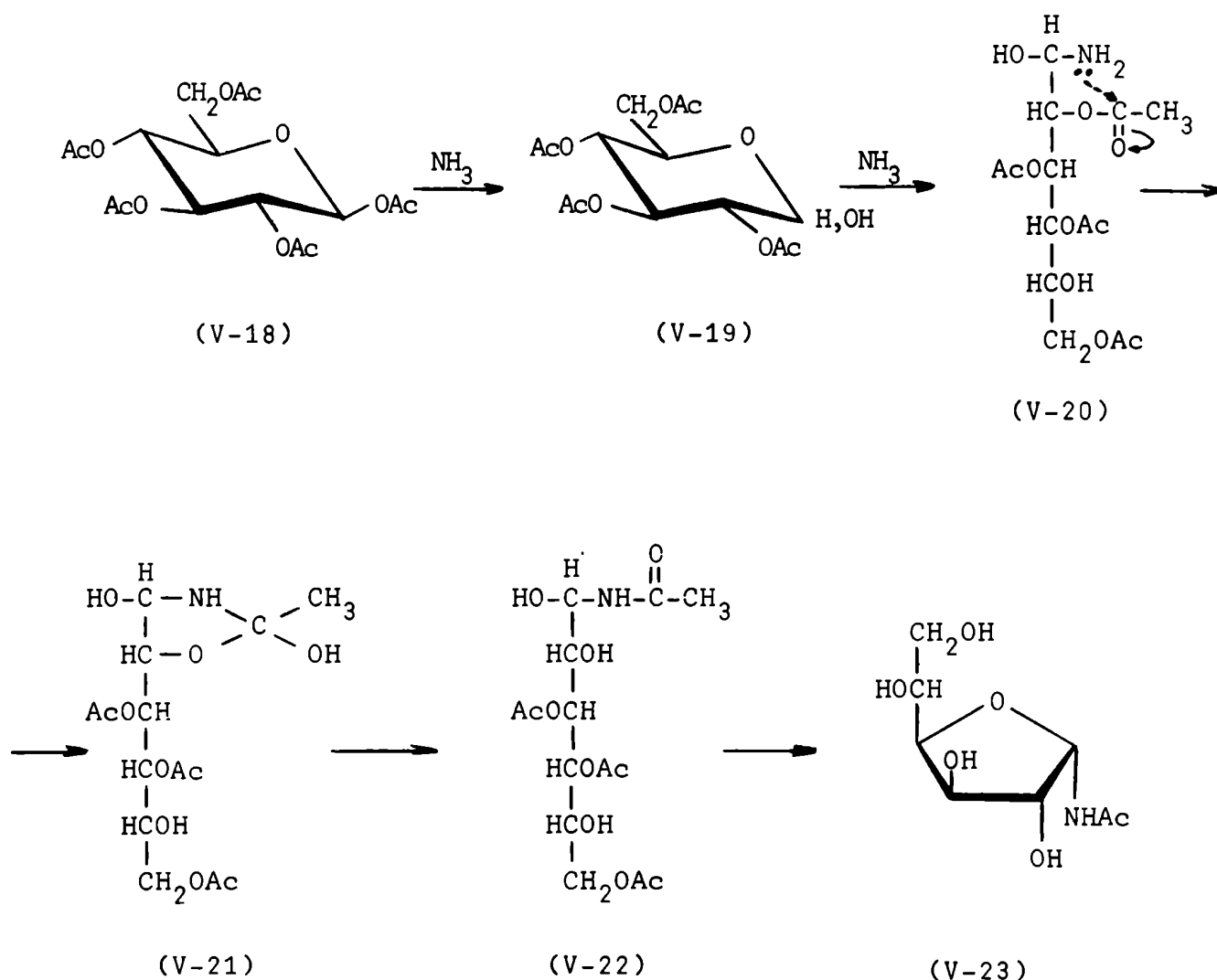
El otro mecanismo para explicar la obtención de este último pro- ducto, que Isbell y Frush consideraron más probable, se basa en la formación inicial de una ortoamida (V-13) por adición del amoníaco al carbonilo de un grupo acetoxilo aún presente en la N-acetil-carbi- nolamina (V-9), "como ocurre -señalaron los autores- en la etapa ini- cial de la amonólisis de un acetato". En este mecanismo, el grupo ami- no de la ortoamida formada es el reactivo nucleofílico que sustituye al hidroxilo presente en el C-1 de la N-acetil-carbinolamina, formán- dose el intermediario cíclico inestable (V-14), que se reordena para dar el 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-glicitol (V-15).

Respecto del mecanismo de esta última sustitución, Isbell y Frush sugirieron que podría tratarse de un reemplazo directo en el cual el grupo nucleofílico vecino se acercara al C-1 por el lado o- puesto al grupo reemplazable, y se combinara cediendo electrones al grupo saliente, con inversión de la configuración del C-1. Formula- ron esta hipótesis basándose en la importancia, enfatizada en aquella época, de los mecanismos de sustitución con "inversión de Walden" en las reacciones de desplazamiento intramoleculares con participación de grupos vecinos en los hidratos de carbono. Un ejemplo era la for- mación de ortoésteres (V-17) en la reacción de Koenigs-Knorr a partir de haluros de glicosilo acetilados con configuración 1,2-trans (V-16), por acción del metanol en presencia de carbonato de plata¹⁴⁴.



En el mismo trabajo¹⁴¹, Isbell y Frush propusieron un mecanismo para explicar la formación de N-acetil- α -D-glucofuranosilamina a par- tir de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glucopiranosa (V-18)¹¹. Supusie- ron que la amonólisis del grupo acetoxi unido al C-1 de (V-18) es más rápida que la de los restantes grupos acetoxi . El carbono gli- cosídico de (V-19) queda así en condiciones de combinarse con el amo-

níaco para dar la carbinolamina (V-20). Luego, un grupo acetilo migra hacia el grupo amino a través del intermediario (V-21) para dar la N-acetil-carbinolamina (V-22). Los autores señalaron que simultáneamente, pero a distintas velocidades, se amonolizan los grupos acetoxi de C-3, C-4 y C-6, de donde podría inferirse que consideraban que el acetilo de C-2 era el único o el que en forma predominante contribuía a la formación de N-acetil- α -D-glucofuranosilamina (V-23). Una vez liberado el hidroxilo del C-4, una ciclización con eliminación de agua conduce a (V-23). Isbell y Frush no dieron opinión acerca del mecanismo de esta ciclación.



El mecanismo de Isbell y Frush contenía, en el momento de su propuesta, una serie de hipótesis, algunas de las cuales fueron confirmadas posteriormente.

La intramolecularidad de la reacción.

La prueba experimental de que la reacción de formación de 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles era de carácter intramolecular,

como lo suponía el mecanismo de Isbell y Frush, fue aportada un año después.

Hockett, Deulofeu y Deferrari¹⁴⁵ amonolizaron 2,3,4,5-tetra-0-acetil-L-arabinonitrilo empleando amoníaco que contenía un cierto porcentaje de ¹⁵N, en una solución etanólica a la cual se había agregado un gran exceso de acetamida-¹⁴N. El 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-L-eritritol que aislaron en esa oportunidad contenía ¹⁵N en una proporción prácticamente igual que el amoníaco utilizado, demostrando que la acetamida normal añadida no había participado en la formación del producto obtenido.

Más pruebas experimentales a favor de un mecanismo intramolecular fueron aportadas por Deulofeu y Deferrari¹⁴⁶, quienes demostraron por otros caminos que amidas extrañas agregadas al medio en el que se realiza una reacción de Wohl no participan en la formación de los 1,1-bis (acilamido)-1-desoxi-glicitoles obtenidos. Entre otras experiencias, amonolizaron en medio metanólico 2,3,4,5-tetra-0-acetil-aldehído-L-arabinosa en presencia de un gran exceso de propionamida, en un caso, y de acetamida, en otro. En ambas amonólisis obtuvieron rendimientos similares de 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-L-arabinitol, comparables al obtenido en ausencia de tales amidas, y no detectaron la formación de 1,1-bis(propionamido)-1-desoxi-L-arabinitol en presencia de propionamida.

La ausencia de incorporación de amidas presentes en el medio de reacción fue confirmada posteriormente por un método más sensible por Gros et al.⁶⁶, quienes amonolizando penta-0-benzoil-D-glucopiranososa con amoníaco metanólico que contenía benzamida-¹⁴C en solución, obtuvieron 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol que carecía de radioactividad.

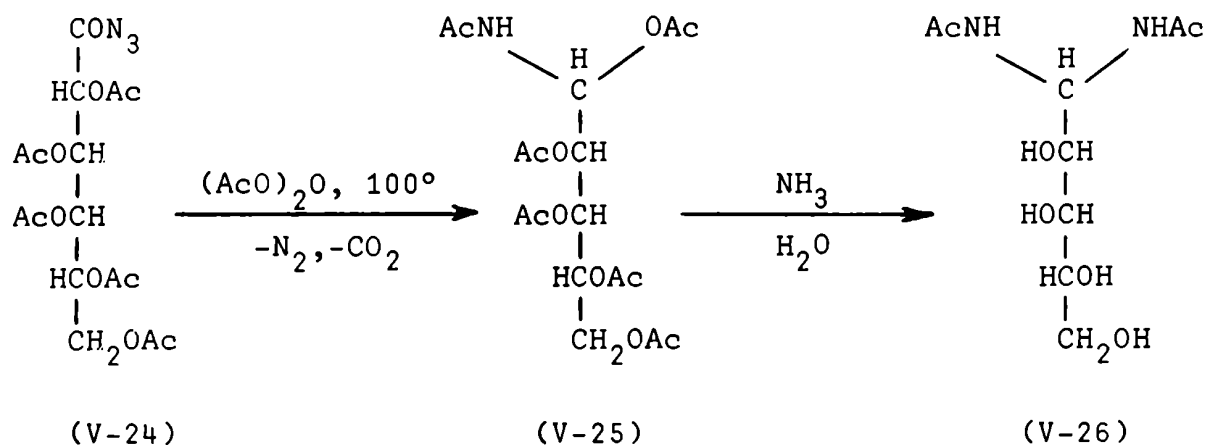
Estas pruebas no dejaron lugar a dudas acerca del carácter intramolecular de la reacción de Wohl.

La N-acil-carbinolamina como intermediario en la formación de 1,1-bis (acilamido)-1-desoxi-glicitoles.

Las experiencias realizadas por Bogner et al.¹⁴⁷ demostraron que las N-acil-carbinolaminas (V-9) se pueden transformar, en las condiciones de la reacción de Wohl, en 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles (V-15).

Estos autores encontraron que si se trata la azida del ácido penta-0-acetil-D-galactónico (V-24) con anhídrido acético en calien-

te, en condiciones que suelen determinar reordenamientos del tipo de la reacción de Curtius, se produce la eliminación de nitrógeno y de dióxido de carbono y se forma 1-acetamido-1,2,3,4,5-penta-0-acetil-D-lixitol (V-25) como un producto cristalino. Puede observarse que se trata de una N-acetil-carbinolamina per-0-acetilada. Esta sustancia, tratada con amoníaco acuoso concentrado, dio con 89% de rendimiento 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-D-lixitol (V-26), de p.f. 225-226°, $[\alpha]_D -9.6^\circ$ (H₂O), coincidentes con los datos de la literatura^{2,148}.



Es bien conocido que las amidas son estables a las soluciones de amoníaco en las condiciones empleadas, mientras que los ésteres se amonolizan con bastante rapidez. Por lo tanto, es evidente que por acción del amoníaco sobre la N,0-diacetil-carbinolamina (V-25) debe formarse la N-acetil-carbinolamina (V-9) como etapa previa, que se transforma en el 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-glicitol. De esta forma, Bognar *et al.* pudieron demostrar que las N-acil-carbinolaminas son intermediarios en la formación de los 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles, como lo propusieran Isbell y Frush.

La mayor velocidad de amonólisis del grupo aciloxi unido al C-1 en las aldosas per-0-aciladas.

El aciloxi unido al C-1 se amonoliza, en realidad, más rápidamente que los restantes grupos aciloxi del monosacárido, tal como lo supusieran Isbell y Frush. Esta mayor velocidad de amonólisis se justifica por tratarse del éster de un hemiacetal (Capítulo VI).

Las primeras evidencias experimentales fueron obtenidas por Gros *et al.*⁶⁶. Amonolizando 2,3,4,6-tetra-0-benzoil-1-0-benzoil(carbonilo ¹⁴C)-D-glucopiranososa, aislaron 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol que carecía de radioactividad. Demostraron así que el benzoiloxi unido al C-1 de la penta-0-benzoil-D-glucopiranososa no participa en la formación de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol.

En el mismo trabajo, amonolizaron 1,2,3,4,6-penta-0-benzoil-D-glucopiranosas y 2,3,4,6-tetra-0-benzoil-D-glucopiranosas cuyos grupos benzoílo estaban selectivamente marcados con ^{14}C en distintos sustratos, y midieron la radioactividad del 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol obtenido en cada oportunidad. Las contribuciones aparentes (en moles) de los grupos benzoiloxi de C-2, C-3, C-4 y C-6 a la formación de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol fueron muy similares para 1,2,3,4,6-penta-0-benzoil-D-glucopiranosas y 2,3,4,6-tetra-0-benzoil-D-glucopiranosas (Tabla VI-3). El hecho de que ambas sustancias reaccionen prácticamente en la misma forma sustentó la hipótesis de que el primer paso de la reacción es la transformación de 1,2,3,4,6-penta-0-benzoil-D-glucopiranosas en 2,3,4,6-tetra-0-benzoil-D-glucopiranosas.

La confirmación experimental definitiva de que la primera etapa de la reacción es la amonólisis del aciloxi unido al C-1, se obtuvo mediante experiencias realizadas en esta tesis.

Cuando se amonolizó 1,2,3,4,6-penta-0-benzoil- α -D-glucopiranosas con la mezcla cloroformo-dioxano-amoníaco líquido durante 100 horas, entre los productos obtenidos se aisló 2,3,4,6-tetra-0-benzoil- α -D-glucopiranosas con un rendimiento del 2.4%. Cuando el tiempo de amonólisis se redujo a 20 horas, el rendimiento de este producto se elevó al 61%, evidenciando que la primera etapa de la reacción es la separación del grupo benzoiloxi unido al C-1.

Por otra parte, en la amonólisis durante 100 horas de 2,3,4,6-tetra-0-benzoil-1-0-benzoil(carbonilo ^{14}C)- α -D-glucopiranosas, se recuperó 91.5% de la radioactividad original en forma de benzamida y sólo 2.5% como benzoato de amonio. De acuerdo con este resultado, debe aceptarse que la separación del grupo benzoiloxi del C-1 se realiza prácticamente por amonólisis.

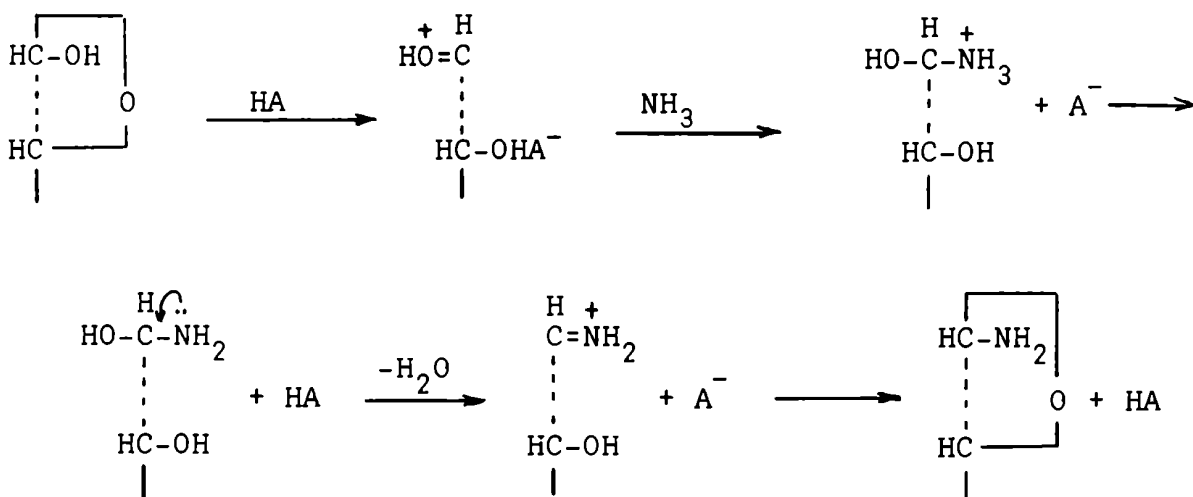
Las sugerencias mecanísticas posteriores a la propuesta de Isbell y Frush.

El mecanismo propuesto por Isbell y Frush fue analizado y discutido por Deulofeu y col. en varias publicaciones y trabajos de tesis ^{66,149,150}. Aceptaron el mecanismo en sus aspectos más generales, pero hicieron notar algunas limitaciones del mismo que se hacían evidentes, sobre todo al intentar aplicarlo a las amonólisis de derivados per-0-acilados de monosacáridos cíclicos.

Gros et al. ⁶⁶ señalaron que, partiendo de una aldehído-aldosa, es razonable admitir que la etapa inicial de la reacción es la for-

mación de una carbinolamina (V-27), pero sugirieron que este intermediario se descompone fácilmente con eliminación de un ion hidroxilo para producir un catión iminio (V-28), estabilizado por resonancia.

Esta suposición se basó en el mecanismo propuesto por Isbell y Frush⁶ para explicar la formación de glicosilaminas por reacción de aldosas con amoníaco:

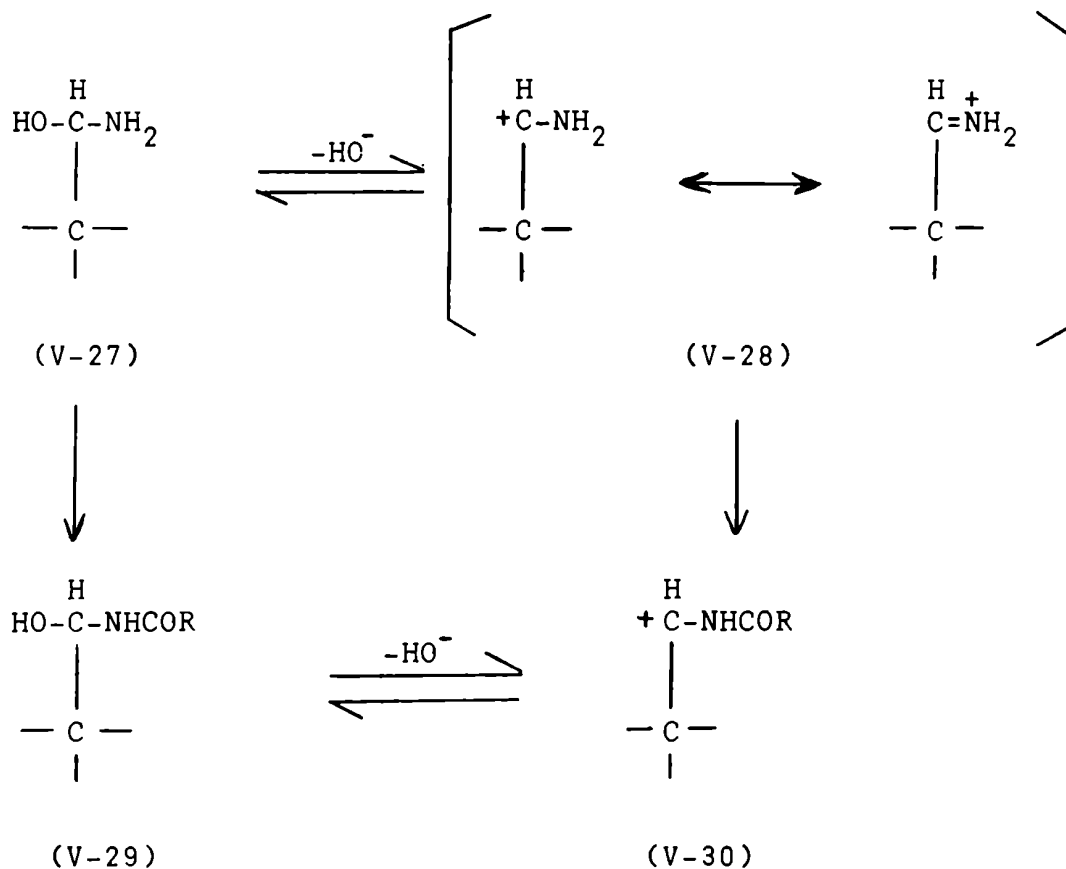


En este mecanismo, el catión iminio es el intermediario que, por ciclación, da origen a la glicosilamina. Como existían evidencias experimentales que indicaban que en la reacción de Wohl, además de 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles y N-acil-glicosilaminas, se producen también glicosilaminas¹⁰, era razonable suponer la formación del catión iminio en el medio de reacción.

Bertiche¹⁵⁰ analizó la posibilidad de que este catión actuara como N-acceptor de un grupo O-acilo, para dar origen al catión N-acil-iminio (V-30). Admitió que la transposición O→N de un acilo en (V-28) no está demasiado favorecida, debido a la carga parcial positiva sobre el nitrógeno, que disminuye su reactividad para adicionarse nucleofílicamente al carbono carbonílico de un grupo aciloxi vecino.

La otra alternativa mecanística para llegar al catión (V-30) consiste en admitir que la migración O→N del grupo acilo tiene lugar en la carbinolamina (V-27), en la cual está mucho más favorecida debido a la mayor nucleofilicidad del grupo amino de este intermediario. Se forma así una N-acil-carbinolamina (V-29), a partir de la cual se genera el catión (V-30) por separación de un hidroxilo. Lezerovich¹⁴⁹ señaló que la eliminación del hidroxilo en la N-acil-carbinolamina (V-29) está menos favorecida que en la carbinolamina

(V-27) , por la menor movilidad de los electrones no apareados del nitrógeno cuando el grupo amino se encuentra acilado; esto determina una menor estabilización por resonancia del catión (V-30) respecto del catión (V-28).

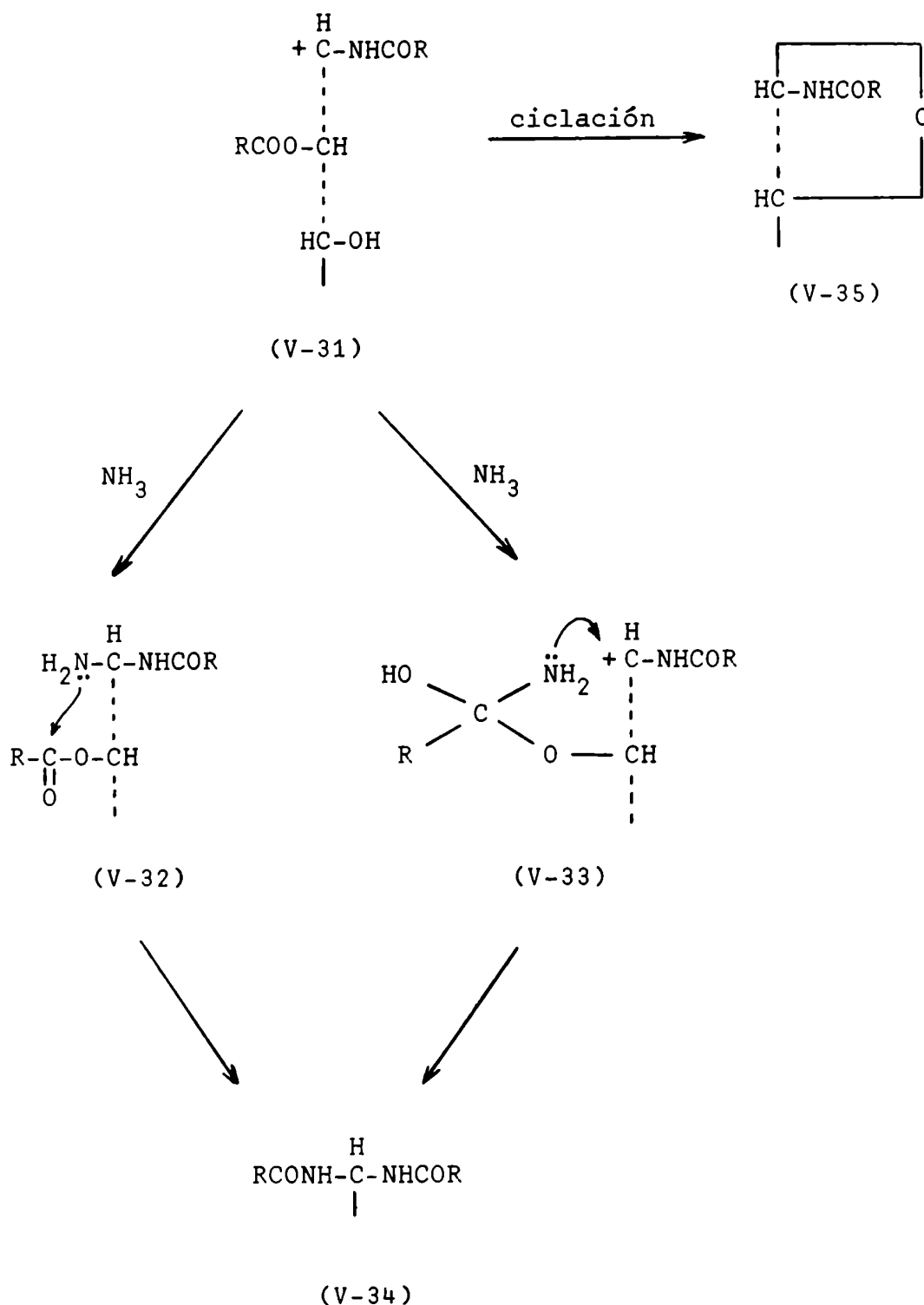


Si se formara el catión (V-30) en el medio de reacción, su alta reactividad frente a cualquier nucleófilo permitiría explicar fácilmente la formación de los productos acíclicos y cíclicos de la reacción de Wohl.

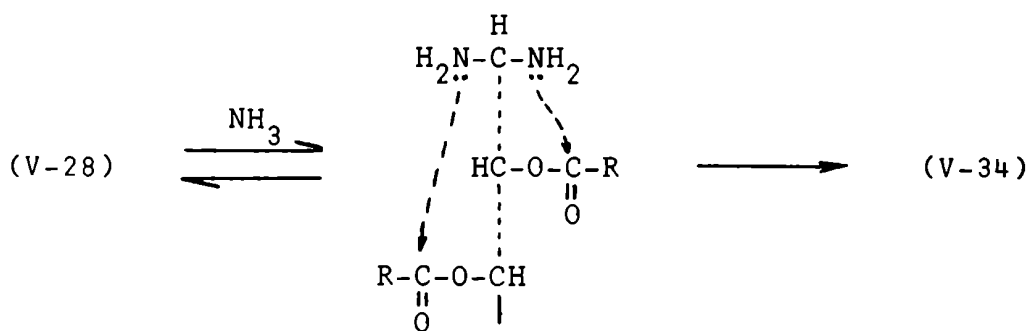
El C-1 del catión (V-31) podría fijar una molécula de amoníaco para dar el intermediario (V-32), que es un 1-acilamido-1-amino-1-desoxi-glicitol parcialmente O-acilado. Este, por migración O→N de un grupo acilo, conduce al 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitol (V-34)

Otra posibilidad es la fijación sobre el C-1 de (V-31) del grupo amino de una ortoamida (V-33), formada por adición del amoníaco a un grupo aciloxi de la cadena, que también conduce a (V-34).

Una tercera alternativa es que el C-1 de (V-31) sea atacado nucleofílicamente por un grupo hidroxilo perteneciente al C-4 o al C-5 del monosacárido, que se encuentre libre en ese momento. Esto conduce a la formación de una N-acil-glicosilamina furanósica o piranósica (V-35).



Se mencionó también la posibilidad de que el catión iminio (V-28) fijara una molécula de amoníaco para dar la gem-diamina (V-36) la cual, por dos migraciones sucesivas O→N de acilos, daría el 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitol (V-34)⁶⁶. Sin embargo, se señaló que la participación del intermediario (V-36) en la formación de este producto es poco probable, porque tales diaminas, preparadas a partir de aldehidos simples¹⁵¹, se descomponen fácilmente para regenerar el catión iminio (V-28).



(V-36)

Si se analiza desde el punto de vista mecanístico la formación de los cationes iminio (V-28) o N-acil-iminio (V-30) a partir de la carbinolamina (V-27) o de la N-acil-carbinolamina (V-29) respectivamente, es razonable admitir que la velocidad de tales transformaciones debe aumentar notablemente por transferencia de un protón de un catalizador ácido al hidroxilo presente en el C-1, con simultánea eliminación de una molécula de agua. Isbell y Frush⁶ reconocieron implícitamente la importancia de esta catálisis ácida al formular las etapas de la reacción de formación de glicosilaminas.

Esto condujo a sugerir¹⁵⁰ que los iones amonio presentes en las soluciones amoniacaes en las que tiene lugar la reacción de Wohl podrían intervenir como catalizadores ácidos en las transformaciones (V-27) → (V-28) y (V-29) → (V-30).

Sin embargo, debe considerarse que, si en el medio de reacción existieran catalizadores ácidos capaces de producir las transformaciones anteriores, también ocasionarían la descomposición, por mecanismos idénticos, de las glicosilaminas y N-acil-glicosilaminas para generar los iones iminio y N-acil-iminio, respectivamente. En consecuencia, las glicosilaminas y N-acil-glicosilaminas per-O-aciladas podrían transformarse en el medio de la reacción de Wohl en 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles. Experiencias realizadas por Sproviero y col.¹⁵² y por Cerezo *et al.*²⁶ demostraron que las glicosilaminas y N-acil-glicosilaminas per-O-aciladas no son intermediarios en la formación de 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles.

CAPITULO VI

ANALISIS DE LOS MECANISMOS DE LAS REACCIONES INDIVIDUALES
QUE CONTRIBUYEN A LA FORMACION DE LOS PRODUCTOS DE LA
, REACCION DE WOHL.

ANALISIS DE LOS MECANISMOS DE LAS REACCIONES INDIVIDUALES QUE CONTRIBUYEN A LA FORMACION DE LOS PRODUCTOS DE LA REACCION DE WOHL.

En los últimos años se ha ampliado notablemente el conocimiento de los mecanismos de las numerosas reacciones, simultáneas o consecutivas, que conducen a la formación de los productos de la reacción de Wohl. Estos progresos logrados en el orden mecanístico, que facilitan la comprensión de las distintas etapas de la reacción en estudio, permiten mejorar su interpretación global.

El análisis del mecanismo de la reacción de Wohl se limitará al caso particular de una penta-O-acil-D-glucopiranosas. Sólo se discutirán resultados obtenidos con otros monosacáridos cuando sean útiles para fines comparativos.

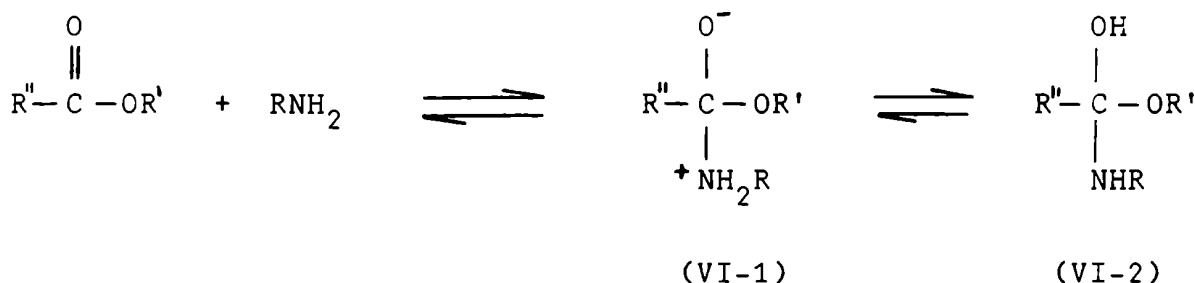
El mecanismo de amonólisis de los grupos aciloxi.

El mecanismo de amonólisis y aminólisis de ésteres de ácidos carboxílicos ha dado lugar a distintas opiniones a través del tiempo.

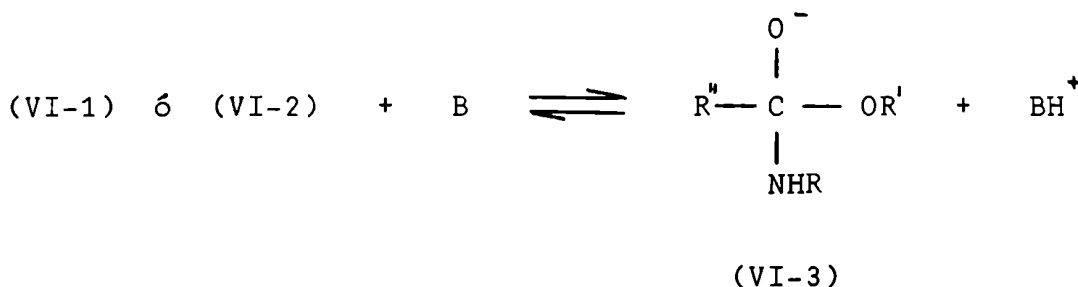
El estudio de esta reacción fue iniciado por Betts y Hammett¹⁵³, quienes investigaron la amonólisis de ésteres metílicos de varios ácidos fenilacéticos, empleando amoníaco en metanol. Encontraron que la reacción era acelerada por bases, mientras que los ácidos disminuían su velocidad.

Un estudio más completo fue realizado posteriormente por Bunnett y Davis¹⁵⁴, empleando formiato de etilo y n-butilamina en etanol. Encontraron que la reacción estaba sujeta a catálisis básica general por una segunda molécula de amina y propusieron para explicar los resultados obtenidos el siguiente mecanismo:

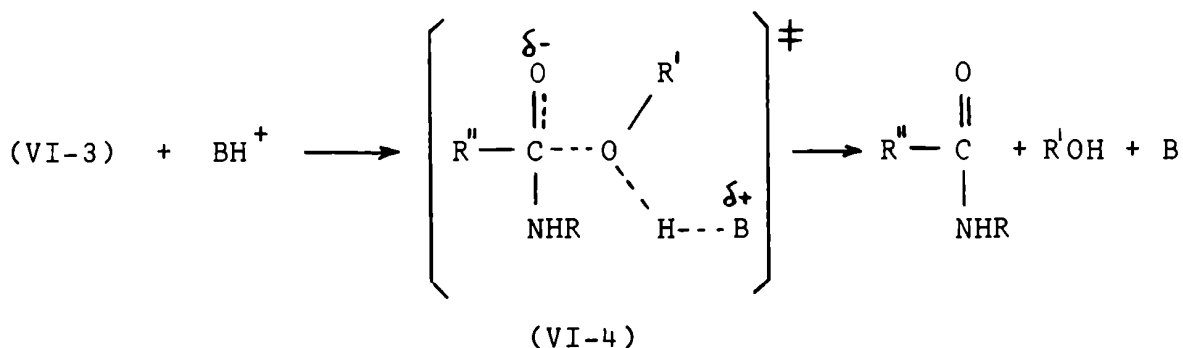
En una primera etapa se produce la adición nucleofílica de la amina al carbono carbonílico del éster. Se forma un intermediario tetrahédrico (VI-1), el cual está en equilibrio con el intermediario (VI-2), que sólo difiere del primero en la disposición del protón y es termodinámicamente más probable.



En una segunda etapa, el intermediario dipolar (VI-1) o el intermediario neutro (VI-2) ceden un protón al catalizador básico B para formar un intermediario aniónico (VI-3). Los autores indicaron que esta transferencia protónica debía ser rápida y reversible.



Finalmente, en una tercera etapa, se produce la salida del ion alcóxido del intermediario (VI-3) para dar la amida. Se señaló que esta última es la etapa lenta de la reacción e implica una catálisis ácida general por el ácido conjugado de la base. Al estado de transición se le asignó la estructura (VI-4).



Este mecanismo estaba de acuerdo con la cinética de la reacción ya que, como señalaron Bunnett y Davis en su trabajo, es lícito que una reacción sujeta a catálisis básica general involucre una catálisis ácida general en su etapa lenta.

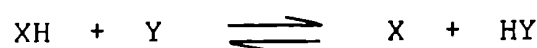
Casi al mismo tiempo, Jencks y col. iniciaron en forma independiente un estudio del mecanismo de aminólisis de ésteres en medio acuoso. En su primer trabajo¹⁵⁵ comprobaron que, en la aminólisis del acetato de fenilo, la constante de velocidad de pseudo primer orden puede expresarse del siguiente modo:

$$k_{\text{obs.}} = k + k_{\text{NH}_3} \left[\text{NH}_3 \right]$$

siendo k la constante de velocidad de la reacción no catalizada y k_{NH_3} la constante de velocidad de la reacción catalizada por una segunda molécula de amoníaco. Desde entonces, se sucedieron numerosas investigaciones sobre el tema, intentando dilucidar algunos aspectos oscuros del mecanismo de esta reacción.

Esto se logró después de la divulgación de los estudios de Eigen^{156,157} acerca de la cinética de los procesos de transferencia de protón. Hasta ese momento se había aceptado siempre como un hecho general que las transferencias protónicas por las cuales un intermedio de adición dipolar (VI-1) se transforma en un intermedio neutro (VI-2) o en un intermedio aniónico (VI-3) eran "instantáneas"¹⁵⁸ y por lo tanto, no podían ser determinantes de la velocidad de la reacción global.

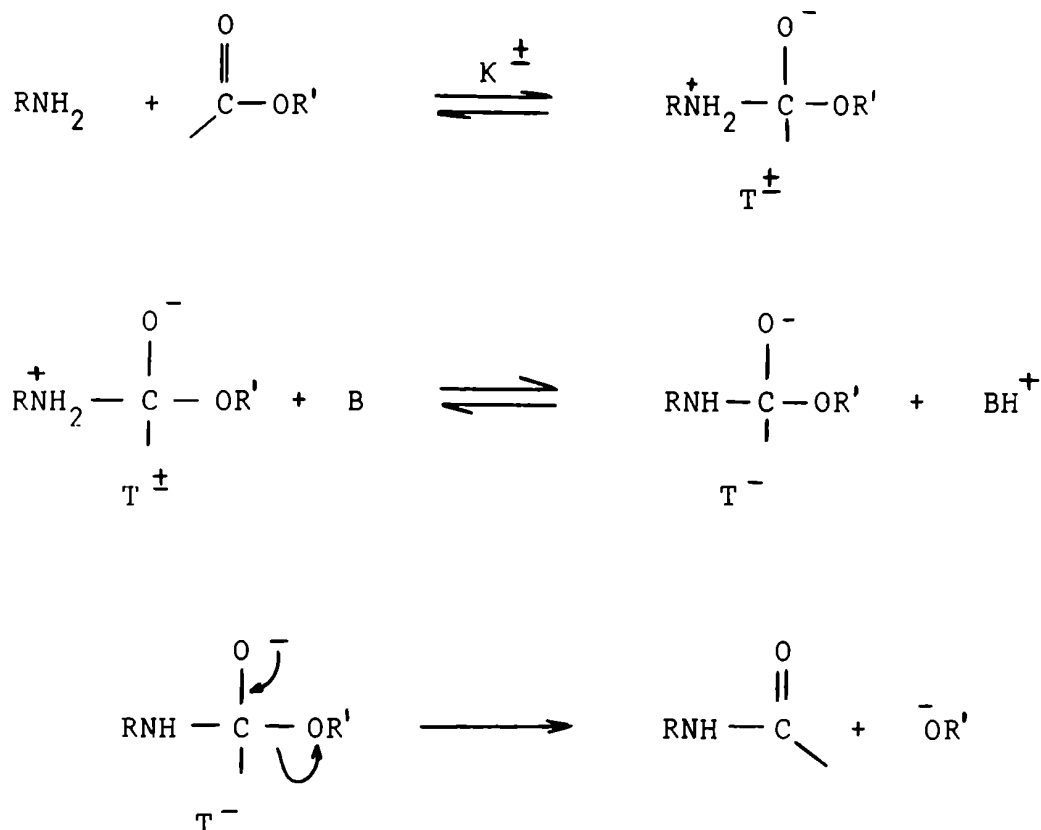
Eigen demostró que no todas las transferencias protónicas son rápidas. Señaló que en una reacción donde se transfiere un protón:



si se produce un aumento de pK_a en la dirección de la transferencia ($\text{pK}_a \text{HY} > \text{pK}_a \text{XH}$), el proceso está termodinámicamente favorecido. La constante de velocidad es independiente de la diferencia de pK_a entre aceptor y dador, y está controlada sólo por difusión, es decir, por la frecuencia de las colisiones que resultan del movimiento térmico de las moléculas. Esto implica que en cada colisión con formación de una unión hidrógeno: $\text{XH} + \text{Y} \rightleftharpoons \text{XH}\cdots\text{Y}$, se produce una transferencia de protón. Para estas reacciones, la constante de velocidad es del orden de $10^{10} \text{M}^{-1} \text{seg}^{-1}$.

La reacción inversa, que implica una disminución de pK_a en la dirección de la transferencia de protón, está termodinámicamente desfavorecida. En este caso, tendrán que producirse muchas colisiones $\text{X} + \text{HY} \rightleftharpoons \text{X}\cdots\text{HY}$ antes de que tenga lugar la transferencia de protón. Para estas reacciones, la constante de velocidad disminuye al aumentar la diferencia de pK_a entre dador y aceptor. Una transferencia de protón termodinámicamente desfavorable puede llegar a ser la etapa determinante de la velocidad de una reacción global.

La aplicación de estas nuevas ideas condujo a Jencks y col.¹⁵⁹ a proponer el siguiente mecanismo para la aminólisis de ésteres poco o moderadamente reactivos:



Para mayor simplicidad se ha formulado solamente el mecanismo de la reacción catalizada por bases generales, ya que para ésteres de reactividad similar a los grupos aciloxi de los monosacáridos, el porcentaje de reacción no catalizada es insignificante¹⁶⁰.

De acuerdo con el mecanismo propuesto, en una primera etapa se produce la adición de la amina al carbonilo del éster para dar un intermediario tetrahédrico dipolar que los autores designaron como T^\pm y que corresponde al intermediario (VI-1) de Bunnett y Davis. Esta etapa es rápida y reversible. Para ésteres poco reactivos, la constante de equilibrio K^\pm es pequeña; el intermediario dipolar tiende a descomponerse para regenerar la amina y el éster, a menos que pueda estabilizarse cediendo el protón del nitrógeno a una base.

La segunda etapa involucra, por consiguiente, la transferencia de un protón del nitrógeno de T^\pm al catalizador básico B para dar un intermediario aniónico que los autores designaron como T^- y que corresponde al intermediario (VI-3) de Bunnett y Davis. La velocidad de esta etapa depende del catalizador básico interviniente. Si B es una segunda molécula de amina, la transferencia de protón está termodinámicamente desfavorecida porque implica una disminución de pK_a en la dirección de la transferencia.

Un cálculo efectuado para el caso particular de la amonólisis

de grupos acetoxi y benzoiloxi indicó que el pK_a del nitrógeno en el intermediario dipolar (VI-5) es 11.21 para $R=CH_3$ y 10.07 para $R=C_6H_5$. El método empleado para estimar valores de pK_a de intermediarios se describe en el Apéndice A.

Comparando el pK_a del nitrógeno en (VI-5) con el del ión amonio ($pK_a = 9.3^{161}$), resulta una disminución de pK_a de 1-2 unidades en la dirección de la transferencia de protón:



(VI-5)

Por lo tanto debe aceptarse que, para la reacción catalizada por una segunda molécula de amoníaco, esta transferencia protónica es la etapa lenta determinante de la velocidad de la reacción global.

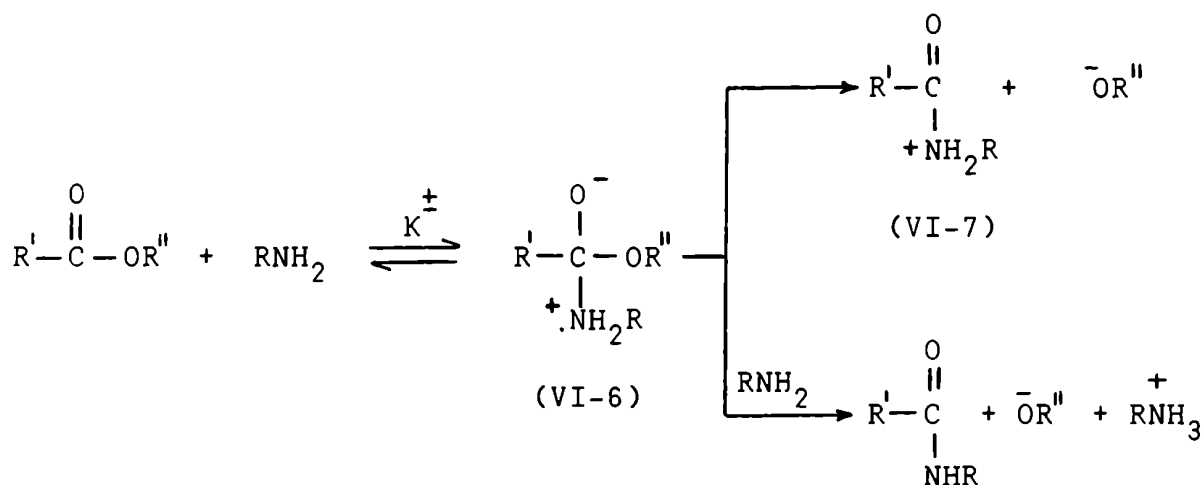
La tercera etapa, que implica la expulsión del ión alcóxido del intermediario aniónico T^- para dar la amida, es una etapa rápida.

Los estudios realizados por Jencks y col. se han limitado, exclusivamente, a las aminólisis de ésteres en medio acuoso.

Es un hecho conocido que la velocidad de esta reacción depende del solvente empleado. Baltzly et al.¹⁶² midieron velocidades de aminólisis de ésteres en varios solventes no acuosos, comprobando que disminuyen en el orden: metanol > 2-propanol > dioxano. Refiriéndose a la lentitud de la amonólisis de ésteres en solventes apróticos, Gordon et al.¹⁶³ señalaron que un éster moderadamente reactivo, como el acetato de fenilo, que se amonoliza en medio acuoso en media hora, tarda 24 horas en completar la amonólisis en dioxano anhidro. En cambio, un éster poco reactivo, como el acetato de metilo, sólo se amonoliza en un pequeño porcentaje en dioxano anhidro durante un período de varios meses.

Los estudios cinéticos dirigidos a esclarecer el mecanismo de aminólisis de ésteres en solventes apróticos fueron iniciados por Menger¹⁶⁴. En un comienzo, las interpretaciones de los resultados obte-

nidos fueron numerosas y muy variadas, pero en 1972 Menger y Smith¹⁶⁵ lograron unificar los distintos criterios demostrando que la reacción está sujeta a catálisis básica general por una segunda molécula de amina. Se propuso entonces la formación inicial de un intermediario de adición dipolar (VI-6), idéntico al postulado por Jencks para la aminólisis en medio acuoso, que se descompone para dar los productos con y sin la ayuda de una segunda molécula de amina:



Menger y Smith¹⁶⁵ señalaron que la formación del intermediario (VI-6) es rápida y reversible, y que la etapa lenta determinante de la velocidad es algún paso posterior a la formación de este intermediario. Menger y Vitale¹⁶⁶ atribuyeron la catálisis por una segunda molécula de amina a que actúa eliminando un protón de (VI-6), evitando así la formación de una amida protonada altamente inestable (VI-7) al descomponerse el intermediario dipolar. Asimismo, opinaron que la lentitud de la aminólisis de ésteres en solventes apróticos debía atribuirse a que la descomposición del intermediario (VI-6) para dar los productos estaba desfavorecida termodinámicamente.

Aun no están bien aclaradas las razones que determinan que la descomposición de (VI-6) sea lenta en solventes apróticos. Tal vez podría ser el resultado de una menor eficiencia catalítica de las aminas en tales medios.

Se ha señalado¹⁶⁷ que el poder catalítico de las bases en solventes apróticos debe correlacionarse con su capacidad para formar uniones hidrógeno y no con su basicidad (pK_a) en solución acuosa. La basicidad de una amina en solventes apróticos puede ser bastante menor que en solución acuosa porque en medios de baja constante dieléctrica no se manifiestan los fuertes efectos de solvatación que, en medio acuoso, estabilizan al ácido conjugado de la amina, aumentando su basici-

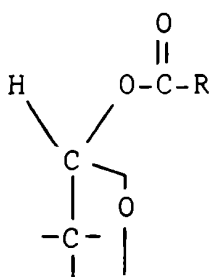
dad¹⁶⁸.

Su y Watson¹⁶⁹ comprobaron que en la aminólisis de ésteres en solventes apróticos las bases oxigenadas son más eficaces para separar un protón del nitrógeno del intermediario dipolar (VI-6) que las bases nitrogenadas, independientemente de su pK_a en medio acuoso. Lo atribuyeron a la mayor fuerza de la unión hidrógeno en el sistema $N-H\cdots O$ comparada con la de la unión hidrógeno en el sistema $N-H\cdots N$.

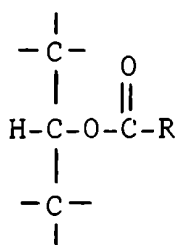
El mecanismo de aminólisis de ésteres propuesto por Jencks y col., que es el aceptado actualmente tanto en medios próticos como en medios apróticos, explica la mayor velocidad de amonólisis del aciloxi unido al C-1 y la menor velocidad de reacción del aciloxi unido al C-6 en las aldopiranosas per-O-aciladas.

De acuerdo con esa propuesta, la etapa determinante de la velocidad es la transferencia de un protón del intermediario T^\pm a la base B. Debe esperarse que la constante de velocidad para la transferencia protonica dependa poco o nada de la naturaleza del grupo saliente $-OR$,¹⁵⁹. Por lo tanto, para una misma base ($B=NH_3$), la velocidad de la reacción dependerá de la concentración de T^\pm , la cual será tanto mayor cuanto mayor sea la constante de equilibrio K^\pm de la primera etapa. El valor de K^\pm aumentará con el número de grupos electronegativos unidos al carbono del monosacárido al cual está ligado el resto aciloxi. Eso se debe a que los sustituyentes electronegativos incrementan la deficiencia electrónica del carbono carbonílico, favoreciendo el ataque nucleofílico por el amoníaco.

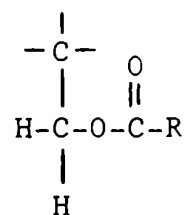
Como se muestra en (VI-8), el C-1 de una aldopiranososa per-O-acilada se encuentra en una situación especial porque tiene como sustituyentes, además del grupo aciloxi, un oxígeno, un carbono y un átomo de hidrógeno. Los carbonos 2, 3 y 4, en cambio, están unidos a dos átomos de carbono y uno de hidrógeno (VI-9). El C-6 se encuentra también en una situación diferente porque está ligado a un carbono y a dos átomos de hidrógeno, como se indica en (VI-10).



(VI-8)



(VI-9)



(VI-10)

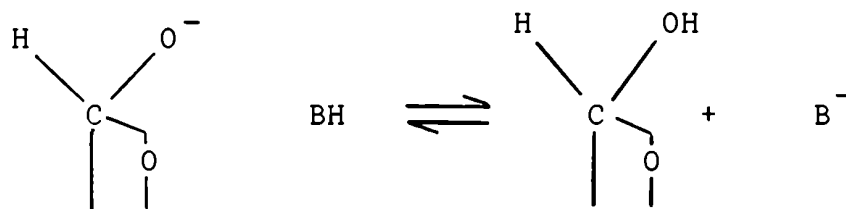
Esto determina un decrecimiento de la constante de equilibrio K^\pm para la adición del amoníaco en el sentido de (VI-8) a (VI-10). La velocidad de amonólisis disminuirá en el mismo orden: aciloxi-C-1 > aciloxi-C-2, C-3, C-4 > aciloxi-C-6.

De una manera análoga puede explicarse la diferente velocidad de amonólisis observada al variar el grupo acilo que esterifica a un mismo hidroxilo alcohólico.

Gordon et al.¹⁷⁰ encontraron que, para distintos ésteres metálicos, decrece en el orden: acetato > propionato > benzoato. Eso se debe a que la constante de equilibrio K^\pm para la adición del amoníaco disminuye en ese mismo orden. Un grupo fenilo unido al carbono carbonílico reduce su deficiencia electrónica porque posibilita que ésta se deslocalice en el anillo aromático.

La ionización del hidroxilo hemiacetálico.

Se ha señalado que el primer paso de la reacción de Wohl sobre una aldopiranososa per-O-acilada es la amonólisis del aciloxi unido al C-1. Al separarse el grupo acilo como acilamida, se genera un anión oxigenado que establece un rápido equilibrio de transferencia protónica con el solvente BH:



Es un hecho conocido que el hidroxilo hemiacetálico es bastante más ácido que los otros hidroxilos de una aldopiranososa¹⁷¹. El valor de la constante de equilibrio de la reacción anterior para un monosacárido determinado, depende de la capacidad del solvente para transferir un protón al oxianión del C-1.

Para los anómeros α y β de la D-glucopiranososa se estimó la fracción molar del hemiacetal que se encuentra ionizado en los distintos medios amoniacaes empleados en las reacciones de amonólisis. Los valores obtenidos se dan en la Tabla VI-1. El método de cálculo se detalla en el Apéndice B.

TABLA VI-1

Grado de ionización del hidroxilo hemiacetálico de la D-glucosa en distintos medios amoniacales.

Medio de reacción	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O}^- \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ \quad \\ \quad \text{O} \end{array}$ (fracción molar)	
	Anómero α	Anómero β
amoníaco acuoso 5 %	0.19	0.32
amoníaco acuoso 25 %	0.34	0.51
metanol amoniacal 16 %	0.79	0.88
2-propanol amoniacal 8 %	0.95	0.97
amoníaco líquido: dioxano:cloroformo (2:1:1)	0.9999996	0.9999998

Dada la naturaleza aproximada del cálculo, los valores estimados han de presentar ciertas diferencias con respecto a los valores reales. Sin embargo, son útiles desde un punto de vista cualitativo, ya que ponen en evidencia el diferente grado de ionización del hidroxilo del C-1 de la D-glucosa en los distintos medios de amonólisis. Comparando los valores de la Tabla VI-1, se concluye que esta ionización es relativamente baja en amoníaco acuoso; en cambio, en la mezcla de amoníaco líquido y solventes apróticos empleada como medio de reacción en este trabajo, el hemiacetal se encuentra altamente ionizado, es decir, se comporta como un ácido fuerte.

Estas conclusiones están avaladas por evidencias experimentales. Es un hecho bien conocido que la naturaleza acídica de los átomos de hidrógeno unidos por enlaces covalentes está notablemente aumentada en soluciones de amoníaco líquido, comparadas con soluciones acuosas. Sustancias que se comportan como ácidos débiles en agua están completamente ionizadas en amoníaco líquido, y otras que tienen muy poca o ninguna acidez en agua presentan propiedades acídicas en aquel solvente¹⁷².

El oxianión del hemiacetal en el medio de la reacción de Wohl puede participar en dos reacciones diferentes:

a) Puede adicionarse nucleofílicamente al carbonilo de un grupo aciloxi vecino.

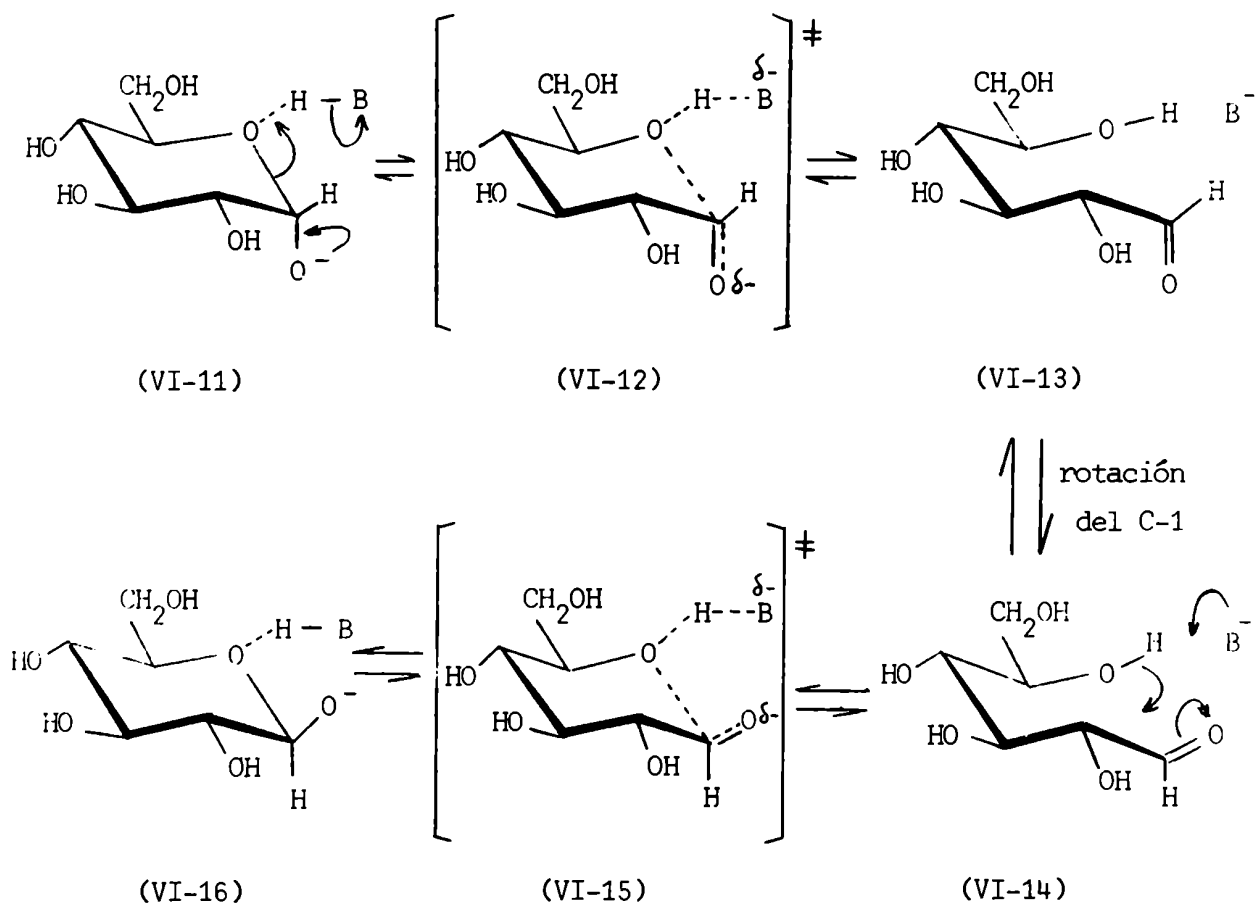
b) Puede ceder electrones hacia el C-1, favoreciendo la apertura del ciclo hemiacetálico.

Los mecanismos clásicos de apertura del ciclo hemiacetálico.

Deulofeu y Deferrari¹⁰ demostraron que, en las amonólisis de monosacáridos cíclicos per-0-acilados, los rendimientos con que se obtienen los productos de amonólisis son independientes de la configuración anomérica del sustrato. Este hecho experimental evidencia indirectamente que la interconversión $\alpha \rightleftharpoons \beta$ se produce en el medio de la reacción de Wohl, una vez amonolizado el aciloxi unido al C-1.

La mutarrotación de la glucosa ha sido investigada desde hace años y se ha aceptado que el intermediario en la interconversión de los anómeros es una forma aldehídica acíclica.

El mecanismo unánimemente preferido para la descomposición reversible de hemiacetales en medios básicos se inicia a partir de la forma ionizada del hemiacetal y puede formularse, en el caso de la D-glucosa, a través de las etapas (VI-11) \rightarrow (VI-16)^{173,174,175}.

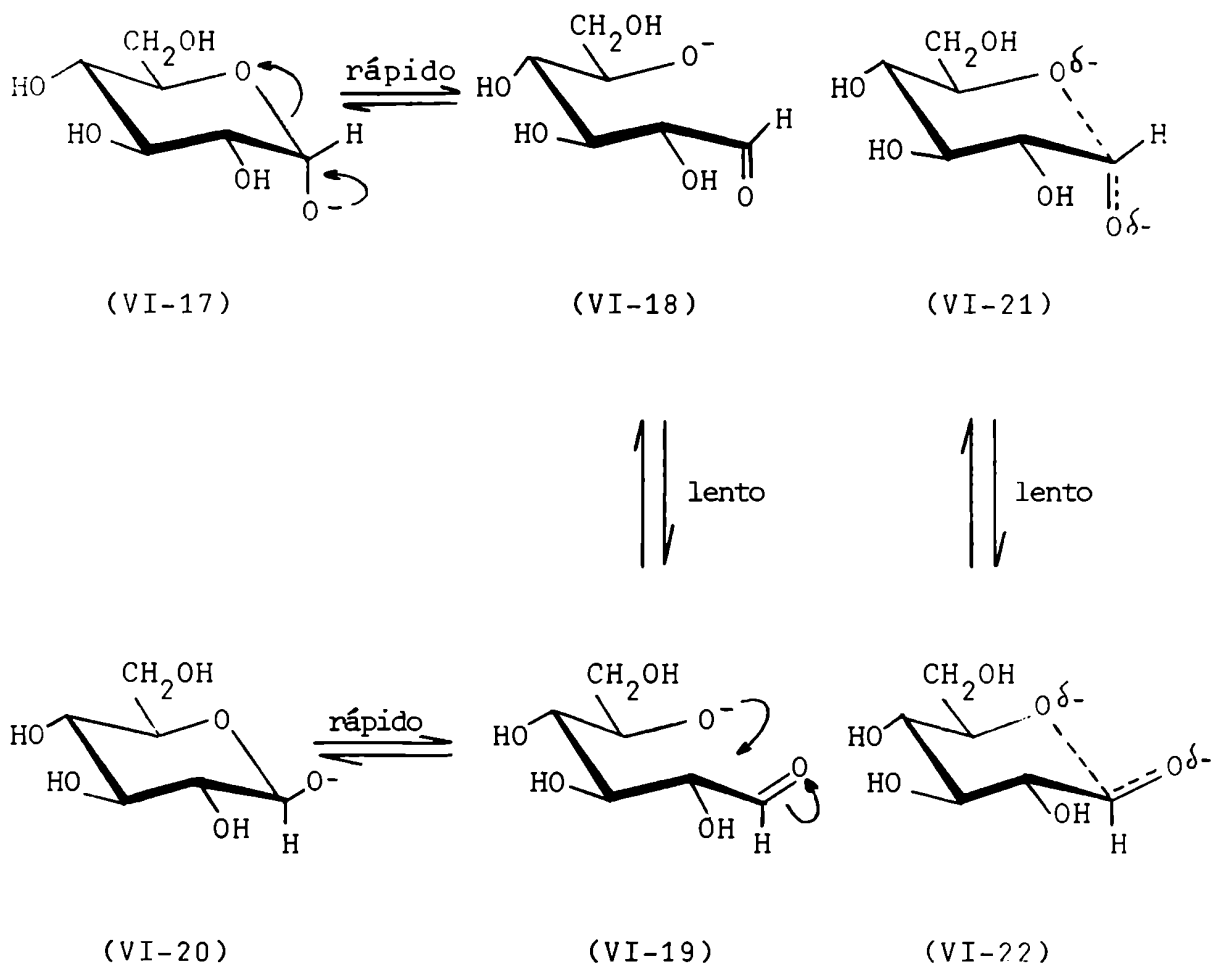


La ruptura de la unión carbono-oxígeno del ciclo se favorece por la cesión de electrones por parte del oxianión del C-1 y por la transferencia de un protón de un catalizador ácido HB al oxígeno del anillo,

previa asociación a través de una unión hidrógeno, como se indica en (VI-11). El estado de transición se representa en (VI-12) y corresponde, desde el punto de vista mecanístico, a una catálisis ácida general¹⁶⁸. La apertura momentánea del anillo origina el intermedio acíclico (VI-13). Por una rotación de 120° del C-1 alrededor del eje de la unión C-1—C-2 se obtiene otro intermedio acíclico (VI-14), y el cierre del anillo conduce al anómero β (VI-16). El estado de transición, representado en (VI-15), implica una catálisis básica general, de acuerdo con el principio de reversibilidad microscópica¹⁶⁸.

El factor más importante que promueve la ruptura de la unión carbono-oxígeno parece ser la cesión de electrones por parte del oxianión del hemiacetal. La velocidad de reacción es poco sensible a la fuerza del catalizador ácido, como se deduce del valor bajo del coeficiente de Brönsted ($\alpha = 0.44$) para la reacción de descomposición del hemiacetal que genera el grupo carbonilo¹⁷⁶.

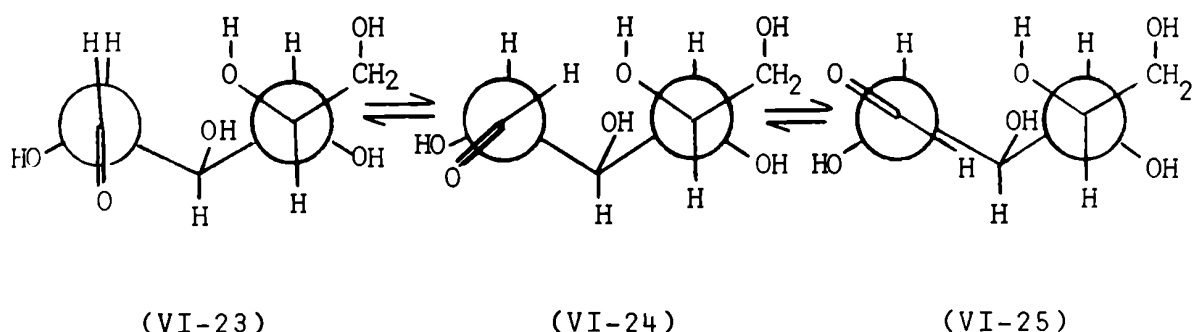
De Wit *et al.*¹⁷⁷, mediante espectroscopía de R.M.N.-¹³C, estudiaron la naturaleza de la especie ionizada formada a partir de α-D-glucopiranososa en una solución de óxido de deuterio alcalinizada



con 1.5-2.5 equivalentes de hidróxido de potasio. Observaron que, al agregar el álcali, las señales correspondientes a C-1 y C-2 se desplazaban hacia campos más bajos, mientras que la señal de C-5 se corría hacia campos más altos. Los resultados obtenidos sólo pueden justificarse si se considera que las especies ionizadas cíclicas (VI-17) y (VI-20) se encuentran en rápido equilibrio con las correspondientes especies acíclicas (VI-18) y (VI-19), o bien admitiendo que estas especies ionizadas existen como aniones no clásicos (VI-21) y (VI-22).

El desplazamiento inducido en el átomo de carbono anomérico por ionización indica que tiene un 5 % de carácter de carbono carbonílico, y constituye la primera evidencia experimental directa de la formación real del grupo carbonilo como intermediario en la reacción de mutarrota-
ción.

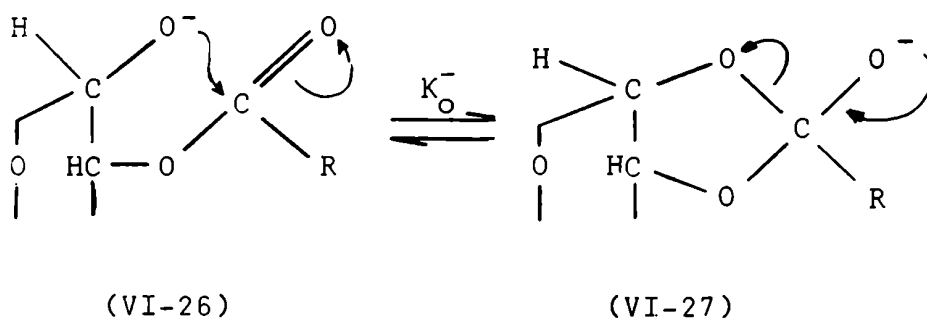
Con respecto a la disposición espacial de la cadena acíclica de los intermediarios (VI-13) y (VI-14), Isbell *et al.*¹⁷⁸ señalaron que, como consecuencia del postulado de Hammond¹⁷⁹, deben tener la misma conformación que el monosacárido cíclico de partida, y diferir solamente en el ordenamiento de los átomos en la vecindad del centro anomérico. Estos intermediarios, que se representan en (VI-23) y (VI-25) empleando las fórmulas conformacionales de Böeseken, se interconvertirían entre sí pasando a través del estado de transición hipotético (VI-24).



La barrera de energía para la interconversión resultaría de la interacción desestabilizante entre los sustituyentes oxigenados del C-1 y del C-2, que es máxima en (VI-24), donde dichos sustituyentes se encuentran eclipsados.

El ataque nucleofílico del oxianión del hemiacetal sobre el aciloxi unido al C-2.

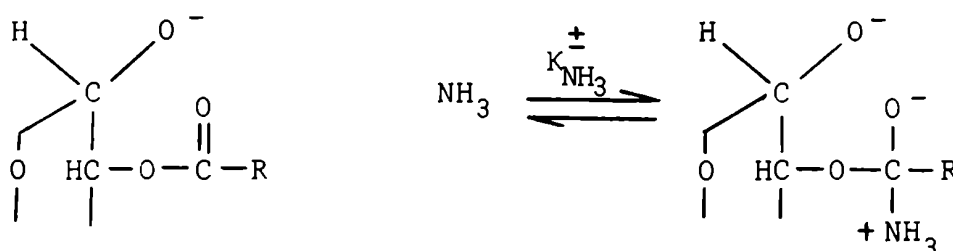
En una tetra-O-acil-D-glucopiranososa en la cual el hidroxilo hemiacetálico esté ionizado, el oxianión del C-1 puede atacar nucleofílicamente al carbono carbonílico del aciloxi unido al C-2, tal como se indica en (VI-26), para dar un intermediario de adición aniónico (VI-27).



Aniones de diésteres de ortoácidos análogos a (VI-27) fueron postulados por Bender¹⁸⁰ como intermediarios en las reacciones de transesterificación en medio alcalino. Además, han sido admitidos como intermediarios en las migraciones O → O de acilos, que se ha comprobado tienen lugar en el medio de la reacción de Wohl, y que son simples transesterificaciones intramoleculares.

La interconversión (VI-26) ⇌ (VI-27) es un equilibrio rápido porque el intermediario de adición tiende a descomponerse expulsando al oxianión del C-1, que es mejor grupo saliente que el oxianión del C-2, por la mayor acidez del HO-C-1 ($pK_a \sim 12.5$ ¹⁷¹) comparada con la del HO-C-2 ($pK_a \sim 14.4$ ¹⁷¹).

En el medio de la reacción de Wohl, el amoníaco también se adiciona al aciloxi del C-2:

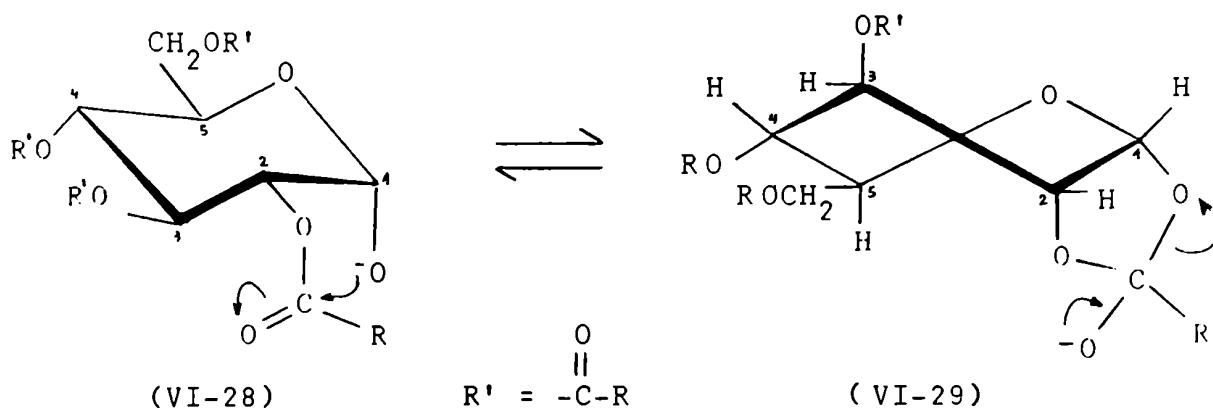


pero es razonable suponer que la constante de equilibrio para la adición del amoníaco ($K_{NH_3}^{\pm}$) sea bastante menor que la correspondiente al oxianión del C-1 (K_O^-), por ser el primero un nucleófilo más débil que el segundo. Hemos comprobado experimentalmente que en los medios amoniacaes de la reacción de Wohl las migraciones $O \rightarrow O$ de acilos son bastante más rápidas que las amonólisis de los grupos aciloxi.

Desde un punto de vista estereoquímico, la constante de equilibrio K_O^- para la forma ionizada de la tetra-O-acil- α -D-glucopiranososa sería bastante mayor que la correspondiente al anómero β , debido a una menor tensión en el intermediario cíclico de adición cuando los sustituyentes oxigenados de los carbonos vecinos están en relación cis que cuando se encuentran en disposición trans diecuatorial¹⁸¹.

Por otra parte, se ha señalado que la fusión del ciclo piranósico de la α -D-glucosa en su conformación silla 4C_1 con un anillo de cinco miembros en posición 1,2-cis, determina una inversión conformacional alrededor de la unión C-2—C-3. El ciclo piranósico adopta una conformación bote twistada que se designa 3S_5 ¹⁸². Una conformación de este tipo ha sido propuesta para 1,2-O-alquili-den derivados de α -D-glucopiranososa en base a datos de R.M.N.-¹H en solución clorofórmica^{183,184} y confirmada por cristalografía de Rayos X¹⁸⁵.

Por lo tanto, el equilibrio (VI-26) \rightleftharpoons (VI-27) implicaría también un equilibrio conformacional ${}^4C_1 \rightleftharpoons {}^3S_5$, por una mayor estabilidad del intermediario de adición en esta última conformación.



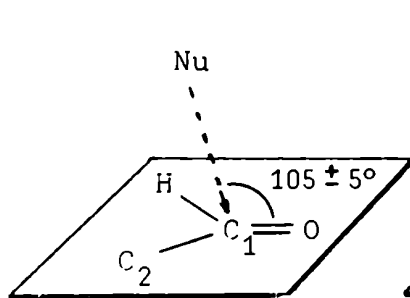
Un intermediario de adición del tipo (VI-27) fue sugerido por primera vez por Deulofeu y col.¹⁸⁶ con el objeto de justificar la baja contribución del benzoiloxi del C-2 a la formación de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol en la amonólisis en metanol amoniacal de penta-O-benzoil-D-glucopiranososa.

El establecimiento del equilibrio (VI-28) \rightleftharpoons (VI-29) a partir de la forma ionizada del hemiacetal podría modificar, al menos en algunos aspectos, el mecanismo clásico de apertura del ciclo hemiacetalico, que se inicia también a partir del oxianión del hemiacetal. La influencia de los grupos aciloxi de una tetra-O-acil-D-glucopiranososa sobre el mecanismo de la reacción de mutarrotación no ha sido aún investigada.

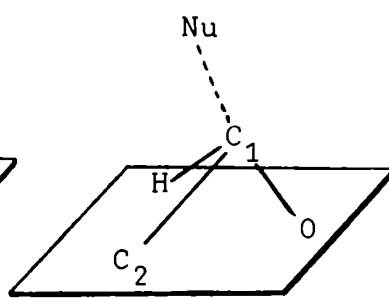
La adición del amoníaco al grupo carbonilo: formación de carbinolaminas.

Al abrirse momentáneamente el ciclo hemiacetalico de la tetra-O-acil-D-glucopiranososa, las moléculas de amoníaco presentes en el medio pueden adicionarse al carbono carbonílico de los intermediarios acíclicos que se forman en la reacción de mutarrotación.

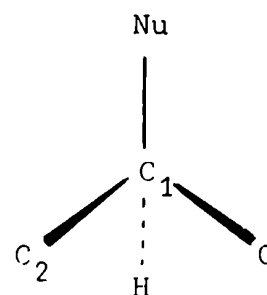
En los últimos años se ha revisado la estereoquímica de la adición de un nucleófilo al carbono electrofílico de un grupo carbonilo. De acuerdo con las investigaciones más recientes, el nucleófilo se aproxima siguiendo una trayectoria lineal que forma un ángulo de $105 \pm 5^\circ$ con la dirección de la unión $C_1=O$, y que está contenida en el plano bisector del ángulo formado por las uniones $H-C_1-C_2$ (VI-30). A medida que se acerca el nucleófilo al carbono carbonílico, llega un momento en que empiezan a aparecer fuerzas de atracción entre los dos átomos, que desplazan al C_1 fuera del plano que contiene al oxígeno, al hidrógeno y al C_2 (VI-31). Estas fuerzas de atracción se intensifican hasta llegar a la formación de una unión covalente entre ambos átomos. El C_1 se transforma en un carbono tetrahédrico (VI-32).



(VI-30)



(VI-31)



(VI-32)

Esta propuesta es el resultado de trabajos experimentales y teóricos de Dunitz et al.^{187,188,189,190,191}.

Anh y Eisenstein¹⁹² hicieron notar que este ataque no perpen-

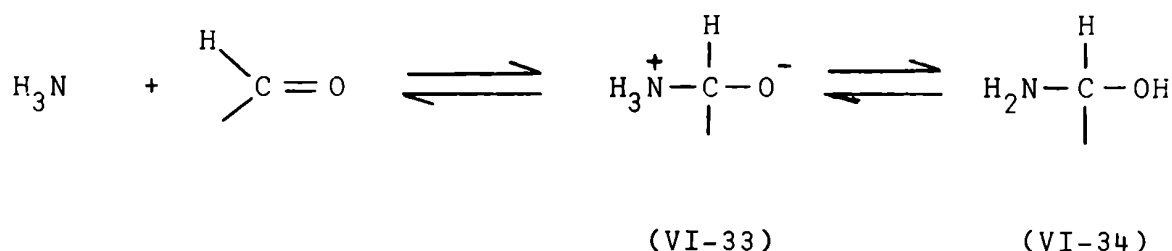
dicular del nucleófilo sobre el carbonilo es una consecuencia del control estereoelectrónico de la reacción que determina que, a igualdad de otras condiciones, la reacción se produzca por el camino que permite la mejor superposición de los orbitales intermoleculares.

base a esta propuesta pueden analizarse, desde el punto de vista estereoquímico, las posibilidades de adición de distintos nucleófilos al carbonilo de los intermediarios acíclicos que resultan de la apertura transitoria del ciclo hemiacetálico.

cuando el grupo aldehído se encuentra en las posiciones límites (VI-23) y (VI-25), el oxígeno del C-5 está en la trayectoria de adición al grupo carbonilo y, por lo tanto, tenderá a producirse el ataque nucleofílico intramolecular que regenera el ciclo hemiacetálico.

En cambio, cuando el grupo aldehído se encuentra en cualquiera de los estados rotaméricos intermedios entre (VI-23) y (VI-25), no puede adicionarse el oxígeno del C-5, y el carbono carbonílico tenderá a ser atacado por otros nucleófilos, por ejemplo, por moléculas de amoníaco presentes en el medio.

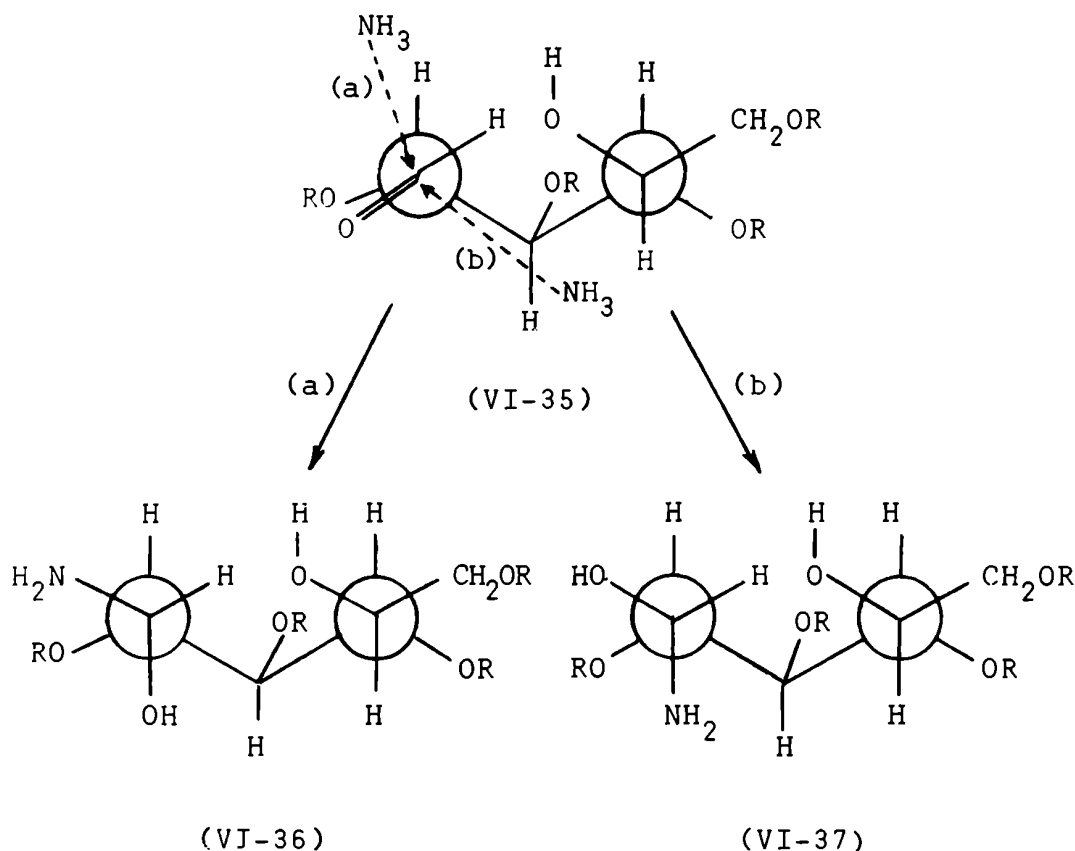
El mecanismo de adición del amoníaco a un aldehído alifático involucra la formación rápida y reversible de un intermediario tetrahédrico dipolar (VI-33), el cual se equilibra con el intermediario neutro (VI-34), que es una carbinolamina, a través de un proceso de transferencia protónica que puede tener lugar con intervención de moléculas de solvente^{193,194,195}.



Como estas dos etapas son equilibrios rápidos, de acuerdo con el postulado de Hammond¹⁷⁹ debe esperarse que la formación de carbinolaminas implique sólo un pequeño reordenamiento de la estructura molecular alrededor del grupo carbonilo.

Si la unión C-1 — C-2 de la aldehído-aldosa se encuentra en el estado rotamérico representado en (VI-24), las dos trayectorias

posibles para la adición del amoníaco al carbonilo, de acuerdo con la propuesta de Dunitz, son las designadas como a) y b) en (VI-35) y dan origen a las carbinolaminas (VI-36) y (VI-37) respectivamente, con configuraciones opuestas en el C-1.

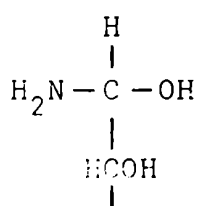


Suponiendo que los grupos aciloxi de una 2,3,4,6-tetra-O-acil-D-glucopiranososa no modificaran el mecanismo de apertura del ciclo hemiacetálico, las fórmulas (VI-35) a (VI-37) (R = acilo) representarían la adición del amoníaco a la tetra-O-acil-aldehído-D-glucosa formada como intermediario transitorio en la reacción de mutarrotación.

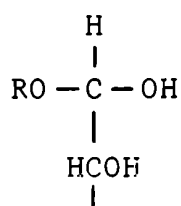
La hipótesis de que la aldehído-aldosa reacciona con el amoníaco en una conformación plegada, y origina una carbinolamina con una disposición de la cadena carbonada en el espacio idéntica a la del monosacárido cíclico de partida fue adelantada por Zanlungo, Deferrari y Cadenas⁶⁷ Las investigaciones más modernas acerca de los mecanismos de estas reacciones confirman esta suposición.

El hidroxilo de una carbinolamina tiene bastante menos tendencia a ionizarse que el hidroxilo de un hemiacetal. Esta acidez disminuída se explica por la menor electronegatividad del nitrógeno del grupo amino respecto del oxígeno del ciclo hemiacetálico.

Una estimación aproximada del pK_a en medio acuoso del hidroxilo de la carbinolamina (VI-38) y del hemiacetal (VI-39) (R = alquilo), dio los valores 13.82 y 12.56, respectivamente. El método empleado para el cálculo se describe en el Apéndice A. El valor experimental del pK_a del hidroxilo hemiacetálico de la D-glucosa es 12.46 para el anómero α y 12.17 para el anómero β ¹⁹⁶. Estos valores son muy similares al estimado para el hemiacetal (VI-39), y revelan una buena concordancia entre valores de pK_a experimentales y calculados.



(VI-38)



(VI-39)

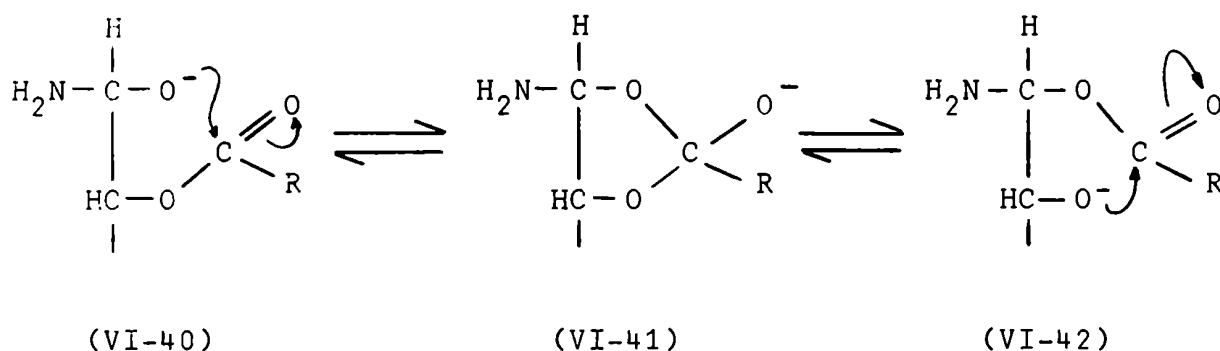
Con el valor estimado para el hidroxilo de la carbinolamina (VI-38), se calculó la fracción molar de dicho hidroxilo que estaría ionizado en los distintos medios amoniacaes empleados en las reacciones de amonólisis. Los valores obtenidos se dan en la Tabla VI-2. Los cálculos se detallan en el Apéndice B.

TABLA VI-2

Grado de ionización del hidroxilo de la carbinolamina en distintos medios amoniacaes.

Medio de reacción	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{O}^- \text{ (fracción molar)} \\ \\ \text{HCOH} \\ \end{array}$
amoníaco acuoso 5%	0.011
amoníaco acuoso 25%	0.025
metanol amoniacal 16%	0.16
2-propanol amoniacal 8%	0.46
amoníaco líquido:dioxano:cloroformo (2:1:1)	0.999993

Como ya se señaló anteriormente, estos cálculos tienen carácter aproximado; sin embargo, son útiles desde un punto de vista cualitativo. La forma ionizada de la carbinolamina (VI-40), de magnitud significativa en 2-propanol amoniacal y aún más en el medio de reacción empleado en esta tesis, podría adicionarse nucleofílicamente al aciloxi del C-2, dando un intermediario de adición aniónico (VI-41). Dado que la acidez del HO-C-1 ($pK_a \sim 13.8$) es ligeramente mayor que la del HO-C-2 ($pK_a \sim 14.4^{171}$), el intermediario cíclico (VI-41) expulsaría de preferencia al oxianión del C-1 para revertir a (VI-40), antes que al oxianión del C-2 para dar (VI-42).



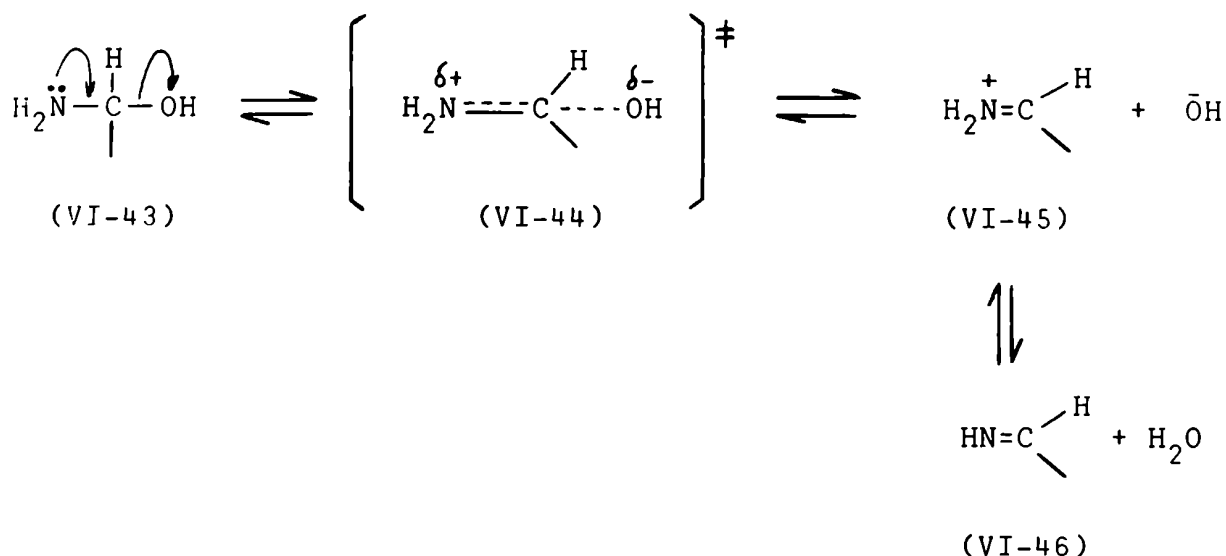
La carbinolamina formada en el medio de la reacción de Wohl tendría la posibilidad de reaccionar por diferentes caminos. Por ejemplo, podría deshidratarse en una reacción reversible para dar una imina. Otra alternativa sería que el grupo amino de la carbinolamina atacara nucleofílicamente al carbono carbonílico de un grupo aciloxi vecino conduciendo a una N-acil-carbinolamina.

La estabilidad de las carbinolaminas en el medio de reacción.

La reacción de deshidratación de las carbinolaminas formadas por adición de aminas primarias alifáticas de pK_a 9-10 a aldehídos alifáticos, ha sido ampliamente investigada por Hine y col.^{197,198}. El amoníaco ($pK_a = 9.3$) se incluye dentro de este grupo de aminas básicas.

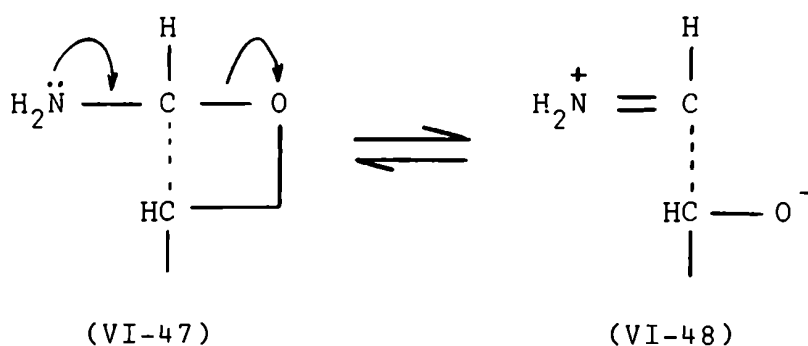
En el medio de la reacción de Wohl debe esperarse que la deshidratación de la carbinolamina (VI-43) sea lenta. A $pH > 10$ el único mecanismo operante es una reacción no catalizada (la velocidad de deshidratación es independiente del pH) que se interpreta como una simple ionización de la unión carbono-oxígeno¹⁹⁷. La separación del hidroxilo estaría favorecida por la cesión de electrones hacia el carbono por parte del átomo de nitrógeno, formándose una unión doble carbono-nitrógeno incipiente en el estado de transición (VI-44). El ion iminio que resulta (VI-45) se equilibra rápidamente con la imina

neutra (VI-46). La posición del equilibrio depende del pK_a del ion iminio y del pH del medio.



Los iones iminio formados por reacción de aminas con aldehidos alifáticos tienen en general valores de pK_a entre 3 y 4 unidades por debajo del pK_a de la correspondiente amina¹⁹⁴. Para el ion iminio (VI-45) podría predecirse un pK_a entre 5.3 y 6.3, dado que el amoníaco tiene $pK_a = 9.3$. Por lo tanto, en el medio básico de la reacción de Wohl existiría una baja concentración del ion iminio en el equilibrio.

Desde un punto de vista mecanístico, la deshidratación de las carbinolaminas (VI-43) y la descomposición de las glicosilaminas (VI-47) para producir los iones iminio (VI-45) y (VI-48), respectivamente, son reacciones análogas. Las glicosilaminas son simple-



mente éteres cíclicos de carbinolaminas, y es un hecho conocido que las carbinolaminas y sus correspondientes éteres se descomponen para dar iminas por mecanismos análogos¹⁹⁹.

Las investigaciones realizadas por Isbell y Frush²⁰⁰ sobre la:

reacciones de mutarrotación e hidrólisis de glicosilaminas, que implican la formación inicial del ion iminio (VI-48)^{6,201}, revelaron que en medios suficientemente básicos (pH > 10), ambas reacciones prácticamente no tienen lugar como consecuencia de la lentitud para la formación del ion iminio en tales medios.

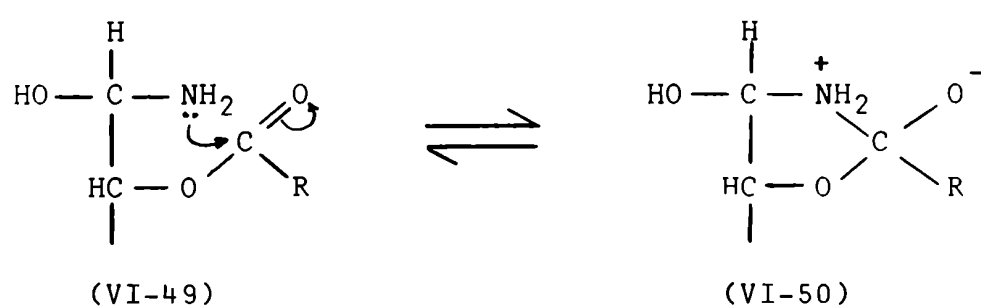
Por lo tanto, debe admitirse como un hecho experimental la estabilidad de las carbinolaminas en el medio básico de la reacción de Wohl, cuyo pH es siempre superior a 12, cualquiera sea el solvente empleado.

El mecanismo de formación de N-acil-carbinolaminas propuesto por Isbell y Frush.

Isbell y Frush sugirieron que la N-acil-carbinolamina podría formarse a partir de la carbinolamina por migración intramolecular O → N de un grupo acilo que estuviera esterificando uno de los hidroxilos del monosacárido.

Esta migración sería equivalente a una aminólisis intramolecular del grupo aciloxi; por lo tanto, transcurriría por un mecanismo análogo al de la aminólisis de ésteres.

En una primera etapa el grupo amino de la carbinolamina (VI-49) añadiría reversiblemente al carbonilo del éster dando un intermediario dipolar (VI-50).



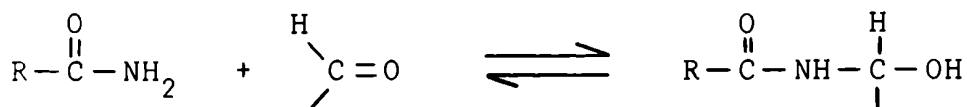
En una segunda etapa se produciría la transferencia de un protón del nitrógeno del intermediario dipolar a un catalizador básico B para dar un intermediario aniónico (VI-51). Como aceptores de protones podrían actuar las moléculas de amoníaco presentes en el medio.

Por eso resultó desconcertante la comprobación experimental de que en la amonólisis en metanol amoniacal de penta-O-benzoil-D-glucopiranososa, el benzoiloxi unido al C-2 era el que menos contribuía a la formación de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol⁶⁶. Resultados similares se obtuvieron con otros monosacáridos benzoilados cíclicos (piranósicos y furanósicos). En cambio, en las amonólisis de monosacáridos benzoilados acíclicos, la contribución del benzoiloxi unido al C-2 resultó ser elevada (Tabla VI-3).

Esto llevó a sugerir¹⁴⁹ que las primeras etapas de la reacción, que conducen a la formación de la N-acil-carbinolamina, debían ser diferentes para los derivados de estructura cíclica hemiacetálica y para los derivados de cadena abierta.

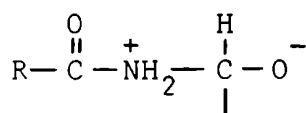
Otro mecanismo que podría conducir a la formación de N-acil-carbinolaminas.

Es un hecho conocido que las amidas se adicionan reversiblemente a los aldehidos en medios básicos para formar N-acil-carbinolaminas (VI-53), llamadas también "carbinolamidas"^{205,206}.



(VI-53)

Con respecto al mecanismo de esta adición, se considera poco probable la formación inicial de un intermediario tetrahédrico dipolar del tipo (VI-54) porque sería demasiado inestable para tener existencia finita, aun cuando pudiera estabilizarse rápidamente por transferencia de un protón a un catalizador básico. Se prefiere un mecanismo de catálisis básica general concertada que conduce directamente al intermediario aniónico (VI-55).



(VI-54)

La función del catalizador básico B es aumentar la nucleofilicidad del nitrógeno de la amida¹⁹⁵.

TABLA VI-3

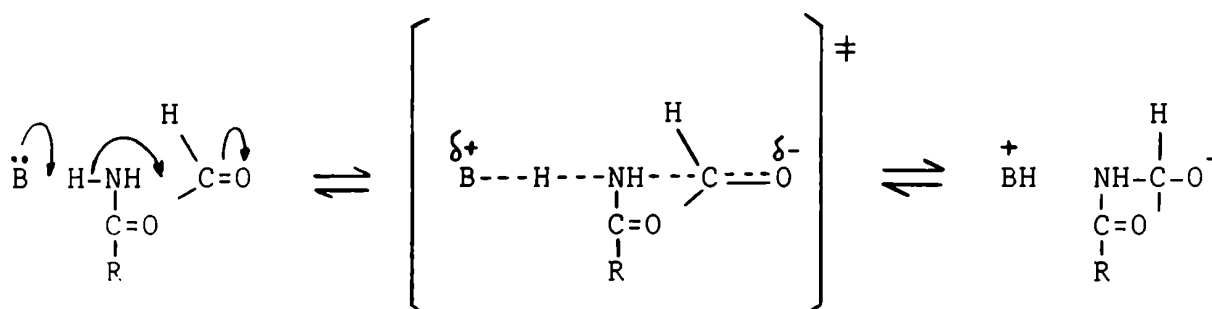
Contribución aparente (en moles) de cada grupo O-benzoílo a la formación de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-glicitol, por amonólisis en metanol amoniacal, salvo indicación especial. (Los errores de medida varían entre ± 0.01 y ± 0.03 en la mayor parte de los casos).

Sustancia amonolizada	C-1	C-2	C-3	C-4	C-6	Ref.
1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucopiranososa	0	0.12	0.76	0.82	0.31	66
1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucopiranososa	-	1.11 ^a		0.82 ^a	0.07 ^a	202
2,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-glucopiranososa		0.12	0.80	0.81	0.27	66
1,2,3,5,6-penta-O-benzoil-D-glucofuranosa	0	0.10	-			186
2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-glucofuranosa		0.11	-			186
2,3,4,5,6-penta-O-benzoil- <u>aldehído</u> -D-glucosa		0.81	-	-		186
2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-glucitol-1-sulfonato de sodio		0.83	-			186
2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-glucitol-1-sulfonato de sodio		0.76 ^a	-	-		202
1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-galactopiranososa		0.13	0.62	1.02	0.18	203
1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-manopiranososa		0.26 ^b 0.15 ^c	0.73 ^b 0.59 ^c	0.74 ^b 0.21 ^c	0.28 ^b 0.03 ^c	50
1,2,3,4-tetra-O-benzoil-L-arabinopiranososa		0.14	0.85	0.98		204

(a) Formación de 6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol por amonólisis en 2-propanol amoniacal.

(b) Formación de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-manitol.

(c) Formación de N-benzoil- β -D-manopiranosilamina.



(VI-55)

La posibilidad de que la N-acil-carbinolamina se formara, en el medio de la reacción de Wohl, por adición directa de una amida, generada por amonólisis de un grupo aciloxi, al grupo aldehído resultante de la apertura del ciclo hemiacetálico, fue descartada y olvidada cuando se comprobó que amidas extrañas agregadas al medio no contribuían a la formación de 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles.

Sin embargo, un análisis más cuidadoso revela que un mecanismo de este tipo para la formación de la N-acil-carbinolamina no es incompatible con la naturaleza intramolecular de la reacción.

Para que la reacción conserve su carácter intramolecular, la separación de la molécula de amida por amonólisis debe producirse en forma más o menos simultánea con la apertura del ciclo hemiacetálico. Esta simultaneidad podría lograrse si ambas reacciones estuvieran, de alguna manera, relacionadas entre sí.

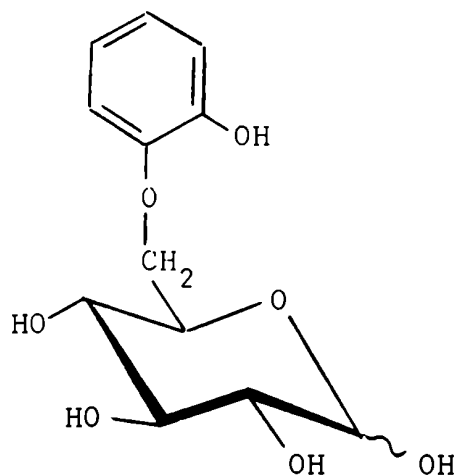
La amonólisis de los ésteres requiere, en su etapa lenta, que el nitrógeno del intermediario de adición dipolar (VI-5) ceda un protón a un catalizador básico. Por otra parte, la apertura del ciclo hemiacetálico a partir de la forma ionizada del hemiacetal (VI-11) requiere que el oxígeno del anillo acepte un protón de un catalizador ácido.

Si el nitrógeno de un intermediario tetrahédrico dipolar (resultante de la adición del amoníaco a un grupo aciloxi del monosacárido) pudiera transferir un protón al oxígeno del ciclo hemiacetálico, se lograría la separación de la amida por amonólisis apenas formado el grupo aldehído en el C-1. Además, el grupo $-\text{NH}_2$ de la amida que se libera se encontraría en la vecindad del carbono carbonílico, y lo atacaría nucleofílicamente en una reacción intramolecular.

mina (VI-60), que se equilibra rápidamente con la forma neutra (VI-61).

El mecanismo propuesto para la formación de la N-acil-carbinolamina implica una catálisis ácida intramolecular en la apertura del ciclo hemiacetalico.

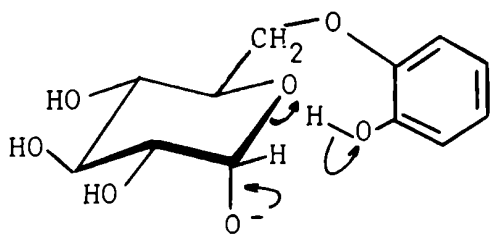
Existen antecedentes en la literatura de catálisis intramoleculares por hidroxilos fenólicos ($pK_a = 9.78$) en la mutarrotación de ciertas D-glucosas sustituidas, tal como la 6-O-(o-hidroxifenil)-D-glucopiranososa (VI-62)¹⁷³.



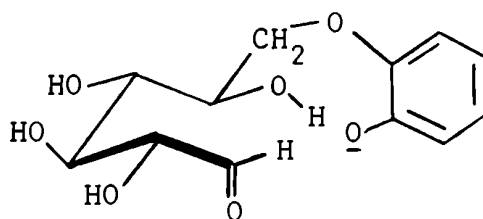
(VI-62)

La sola presencia del hidroxilo fenólico aumenta 2700 veces la velocidad de descomposición de la forma ionizada del hemiacetal. Este pronunciado aumento de velocidad se atribuyó a una catálisis ácida general intramolecular de la apertura del ciclo, representada a través de las fórmulas (VI-63) a (VI-65).

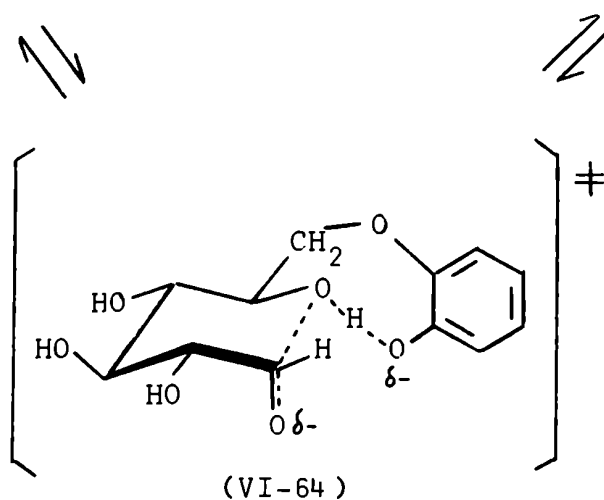
intramolecular de la apertura del ciclo, representada a través de las fórmulas (VI-63) a (VI-65).



(VI-63)



(VI-65)

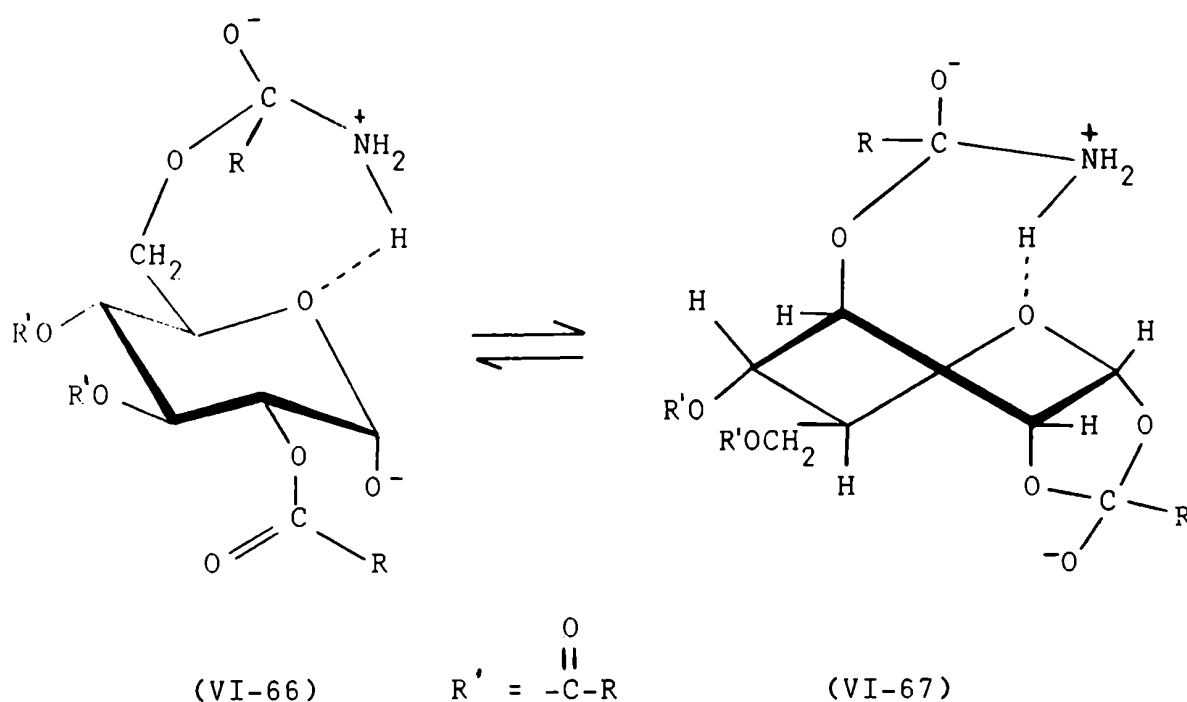


(VI-64)

Aunque la catálisis ácida intramolecular simbolizada por el estado de transición (VI-57) es, por el momento, sólo una hipótesis, nos atrevemos a sugerirla porque los resultados experimentales obtenidos en la reacción de Wohl coinciden de manera notoria con los que serían de esperar si la N-acil-carbinolamina se formara por el mecanismo propuesto.

Para que el nitrógeno de (VI-56) pueda transferir un protón al oxígeno del ciclo hemiacetálico, se requiere una previa asociación entre dador y aceptor a través de una unión hidrógeno^{156,157}.

En la conformación 4C_1 de una tetra-O-acil-D-glucopiranososa (VI-28), esta asociación puede producirse solamente con el grupo $-\overset{+}{N}H_3$ del intermediario tetrahédrico dipolar resultante de la adición del amoníaco al aciloxi del C-6, tal como se representa en (VI-66). En cambio, en la conformación 3S_5 (VI-29), la asociación puede ocurrir también con el grupo $-\overset{+}{N}H_3$ del intermediario tetrahédrico dipolar formado a partir del aciloxi del C-3, como se indica en (VI-67). Es de esperar que, en el equilibrio de adición del amoníaco a los grupos aciloxi de C-3 y C-6, la concentración de T^\ddagger sea mayor en el primer caso que en el segundo, como ya fue discutido.



Por lo tanto, si la N-acil-carbinolamina se formara a través de las etapas (VI-56) a (VI-61), en los derivados acilados de D-glucopiranososa los grupos aciloxi de C-3 y C-6 serían los únicos que podrían contribuir a la formación de este intermediario.

En metanol amoniacal, la fracción molar ionizada del hidroxilo hemiacetálico de la α -D-glucopiranososa, que posibilita la adición al aciloxi del C-2 para dar (VI-67), fue estimada en 0.79 (Tabla VI-1). Por lo tanto, en esas condiciones habría que esperar una contribución importante del aciloxi-C-3 a través de la conformación (VI-67), y también una cierta contribución del aciloxi-C-6 a través de la conformación (VI-66), donde queda excluida la participación del aciloxi-C-3.

En 2-propanol amoniacal, la fracción molar ionizada del hemiacetal fue estimada en 0.95 (Tabla VI-1). Esta mayor ionización determinaría una mayor proporción de (VI-67) en el equilibrio conformacional y, en consecuencia, un aumento de la contribución del aciloxi-C-3 a expensas de una disminución de la contribución del aciloxi-C-6.

Estas especulaciones sobre la base del mecanismo propuesto, concuerdan de una manera bastante aceptable con los resultados experimentales obtenidos en estas reacciones.

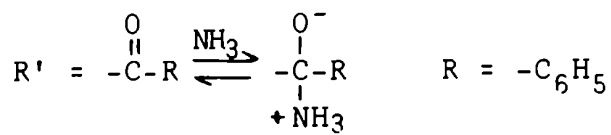
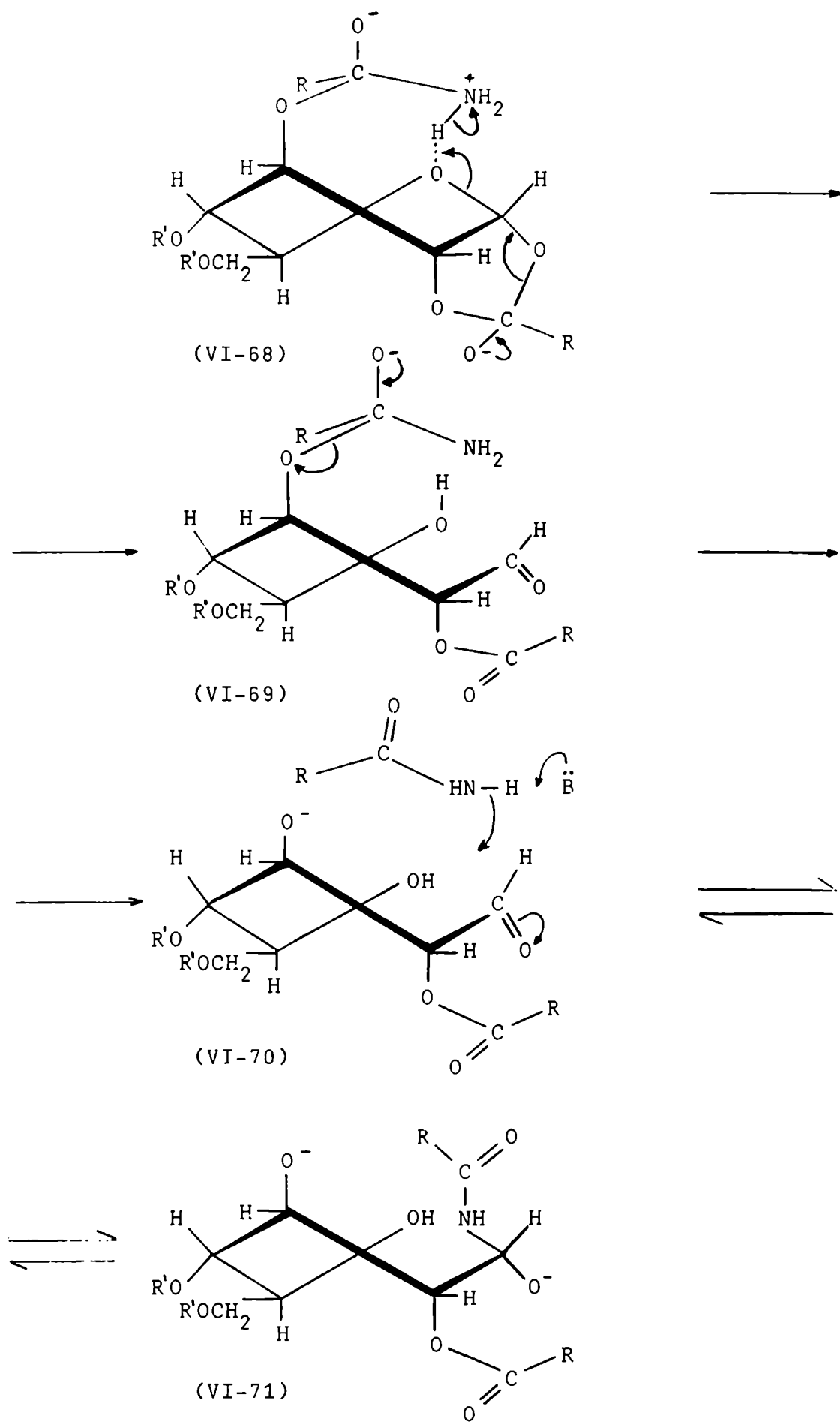
En la amonólisis en metanol amoniacal de penta-O-benzoil-D-glucopiranososa, las contribuciones molares de los grupos benzoiloxi de C-3 y C-6 a la formación de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol resultaron ser 0.76 y 0.31, respectivamente (Tabla VI-3). La suma totaliza 1.07 moles, de modo que puede aceptarse que el grupo benzoílo presente en la N-benzoil-carbinolamina se origine exclusivamente en los grupos benzoiloxi de C-3 y C-6.

Cuando la misma sustancia se amonolizó en 2-propanol amoniacal, la contribución molar del benzoiloxi-C-6 a la formación de los grupos benzamido presentes en el C-1 se redujo a 0.07 (Tabla VI-3), tal como sería de esperar por un desplazamiento del equilibrio hacia (VI-67).

Además, al reemplazar el metanol amoniacal por 2-propanol amoniacal, la suma de las contribuciones molares de los grupos benzoiloxi de C-2 y C-3 aumentó de 0.88 a 1.11 (Tabla VI-3). Este incremento puede razonablemente atribuirse a una mayor contribución del benzoiloxi-C-3, que se aproximaría a 1 mol en 2-propanol amoniacal, dado que la contribución molar del benzoiloxi-C-2 es prácticamente constante para todos los monosacáridos con estructura cíclica hemiacetálica, con excepción del caso particular de la D-manosa.

Si extrapolamos estos resultados a la situación imperante en la mezcla de amoníaco líquido y solventes apróticos, donde la ionización casi total de hidroxilo hemiacetálico (Tabla VI-1) determina

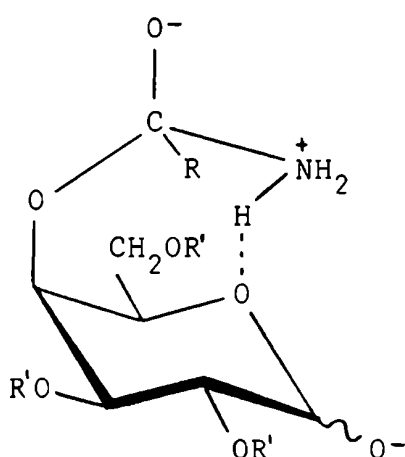
Esquema 1



una alta proporción de (VI-67) en el equilibrio conformacional, puede predecirse que la formación de la N-benzoil-carbinolamina se produciría en forma prácticamente exclusiva a expensas del benzoiloxi unido al C-3, a través de las etapas representadas mediante las fórmulas (VI-68) a (VI-71) (Esquema 1).

Resultados experimentales obtenidos en esta tesis apoyan esta suposición. Cuando se sometió 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa a la acción de la mezcla cloroformo-dioxano-amoniaco líquido, no pudo detectarse la formación de 6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol. Es evidente que la ausencia del benzoiloxi-C-3 es responsable de este resultado.

Con fines comparativos pueden analizarse los resultados que serían de esperar en la amonólisis de derivados acilados de D-galactopiranososa. En este caso, la contribución del aciloxi unido al C-4 a la formación de la N-acil-carbinolamina debería ser elevada, por-



(VI-72)

que en la conformación 4C_1 del monosacárido el grupo $-NH_3^+$ del intermediario de adición dipolar puede asociarse, a través de una unión hidrógeno, con el oxígeno del ciclo hemiacetalico. Esta asociación, representada en (VI-72), puede producirse en virtud de la orientación axial del sustituyente presente en el C-4.

Los resultados obtenidos en la amonólisis en metanol amoniacal de penta-O-benzoil-D-galactopiranososa están de acuerdo con estas especulaciones. La contribución molar del benzoiloxi-C-4 a la formación de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-galactitol resultó ser 1.02 (Tabla VI-3). Esta comprobación condujo a Gros y Deulofeu²⁰³ a afirmar que la N-benzoil-carbinolamina se formaba exclusivamente a expensas del benzoiloxi presente en el C-4.

En amoniaco acuoso, la fracción molar ionizada del hidroxilo hemiacetalico de la α -D-glucopiranososa fue estimada en 0.34 y 0.19 para concentraciones de amoniaco en agua del 25 y 5%, respectivamente (Tabla VI-1). La escasa ionización del hemiacetal en este medio determinaría una baja proporción de (VI-67) en el equilibrio conformacional, de modo que la mayor parte de las moléculas se encontrarían en la conformación 4C_1 en la cual el aciloxi del C-3 no puede

contribuir a la formación de la N-acil-carbinolamina. Por lo tanto, las amonólisis en medio acuoso de derivados acilados de D-glucopiranososa darían el correspondiente 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-D-glucitol con rendimientos más bajos que las amonólisis realizadas en solución metanólica.

Los resultados experimentales obtenidos en estas reacciones (Tabla VI-4) confirman estas predicciones. La amonólisis en medio acuoso de penta-O-nicotinoil-D-glucopiranososa, dio sólo 3.8% de 1,1-bis(nicotinamido)-1-desoxi-D-glucitol, y por tratamiento en iguales condiciones de penta-O-acetil-D-glucopiranososa, no pudo aislarse 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-D-glucitol. En cambio, cuando el derivado pentaacetilado de la D-glucosa se amonolizó con metanol amoniaco, se obtuvo el mencionado alditol con 8% de rendimiento.

Con los derivados acilados de D-galactopiranososa, no cabría esperar una variación importante en el rendimiento del correspondiente 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-D-galactitol al cambiar el medio de amonólisis porque, tanto en solución acuosa como en solución metanólica, la N-acil-carbinolamina se generaría en forma prácticamente exclusiva a expensas del aciloxi-C-4 en la conformación 4C_1 del monosacárido (VI-72).

Estas especulaciones coinciden exactamente con los resultados experimentales obtenidos. Los rendimientos de 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-D-galactitol obtenidos por amonólisis de penta-O-acetil-D-galactopiranososa en medio acuoso y metanólico resultaron ser 28.2% y 26.5%, respectivamente (Tabla VI-4).

En el caso particular de la amonólisis de una penta-O-acil-D-glucopiranososa, el mecanismo propuesto para la formación de la N-acil-carbinolamina a expensas del aciloxi unido al C-3 requiere la presencia de un grupo aciloxi en el C-2, que posibilite la formación de (VI-67). La ausencia del aciloxi-C-2 anularía la contribución del aciloxi-C-3 a la formación de la N-acil-carbinolamina y, por lo tanto, determinaría una disminución sensible en la producción de 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-D-glucitol.

Esto pudo comprobarse en líneas generales mediante experiencias realizadas en esta tesis. Cuando se sometió 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa a la acción de la mezcla cloroformo-dioxano-amoniaco líquido, no pudo detectarse la formación de 6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol, pese a encontrarse presentes en el monosacárido amonolizado los grupos benzoiloxi de C-3 y C-4, que serían los principales contribuyentes a la formación de los grupos benzamido en el C-1 (Tabla VI-3).

TABLA VI-4

Productos obtenidos por amonólisis de per-O-acil-D-glicopiranosas en diferentes condiciones de reacción.

Sustrato	Medio de reacción	Productos. Rend.(%)					Ref.
		1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-D-glicitol	N-acil- α -D-glicopiranosilamina	N-acil- β -D-glicopiranosilamina	N-acil- α -D-glicofuranosilamina	N-acil- β -D-glicofuranosilamina	
Penta-O-acetil- β -D-glicopiranososa	amoníaco acuoso 5%	-	-	-	53	-	27
Penta-O-acetil- β -D-glicopiranososa	amoníaco acuoso 25% (a)	-	-	-	41	-	29 ^(f)
Penta-O-nicotinoil- α -D-glicopiranososa	amoníaco acuoso 25%	3.8	-	-	16	-	28
Penta-O-acetil- β -D-glicopiranososa	metanol amoniacal 16%	8	-	tra- zas	12.1	-	26
Penta-O-propionil-D-glicopiranososa (b)	metanol amoniacal 16%	3.9	-	0.9	5.6	-	26
Penta-O-benzoil- β -D-glicopiranososa	metanol amoniacal 16%	21.4	-	1	-	-	26
Penta-O-benzoil-D-glicopiranososa (b)	2-propanol amoniacal 8%	32 (c,d)	-	-	-	-	202
Penta-O-benzoil- α -D-glicopiranososa	cloroformo:dioxano: amoníaco liq.(1:1:2)	29 (c)	-	-	23.6 (e)	0.2 (e)	Esta tesis
Tetra-O-acetil- β -D-xilopiranososa	metanol amoniacal 16%	-	-	3.1	9.2	-	9
Tetra-O-benzoil- α -D-xilopiranososa	metanol amoniacal 16%	30	-	-	-	-	207
Penta-O-acetil- β -D-galactopiranososa	amoníaco acuoso 25%	28.2	-	-	-	20.7	67
Penta-O-acetil- α -D-galactopiranososa	metanol amoniacal 16%	26.5	-	-	-	-	64
Penta-O-benzoil- α -D-galactopiranososa	metanol amoniacal 16%	35	-	-	-	-	64
Penta-O-acetil- β -D-manopiranososa	amoníaco acuoso 25%	29	4.2	-	8.4	3.9	29
Penta-O-benzoil- β -D-manopiranososa	metanol amoniacal 16%	20	-	8	-	-	5

(a) Dr. Cadenas, comunicación personal.

(b) Los autores no especifican la configuración anomérica del sustrato.

(c) Derivado 6-O-benzoilado de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol.

(d) Este producto fue obtenido por primera vez por Gros et al.²¹, en condiciones de reacción idénticas, con un rendimiento de 25.4%.

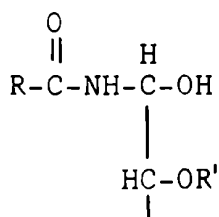
(e) Derivados parcialmente O-benzoilados de N-benzoil-D-glicofuranosilamina.

(f) Referencias allí citadas.

Por último, es interesante destacar que, aunque la transferencia protónica indicada en (VI-57) es sólo una hipótesis, permitiría justificar la mayor velocidad de amonólisis en medios apróticos de los grupos benzoiloxi involucrados en la misma. La lentitud de la amonólisis de los ésteres en solventes apróticos se atribuye, al menos en parte, a que el amoníaco es poco eficiente como catalizador básico en esos medios. En cambio, las bases oxigenadas son más efectivas para separar un protón del nitrógeno del intermediario tetrahédrico dipolar, como ya fue señalado (pág. 162).

La estabilidad de las N-acil-carbinolaminas en el medio de reacción.

El hidroxilo de una N-acil-carbinolamina tiene una acidez comparable a la del hidroxilo de un hemiacetal. Ugelstad y De Jonge²⁰⁶ lo comprobaron experimentalmente para compuestos simples.



(VI-73)

Se estimó el pK_a en medio acuoso del hidroxilo de (VI-73), obteniéndose 12.31 (Apéndice A). Sobre la base de este valor, se calculó la fracción molar del hidroxilo de la N-acil-carbinolamina que estaría ionizado en los distintos medios de las reacciones de amonólisis. Los valores obtenidos se dan en la Tabla VI-5. Los cálculos se detallan en el Apéndice B.

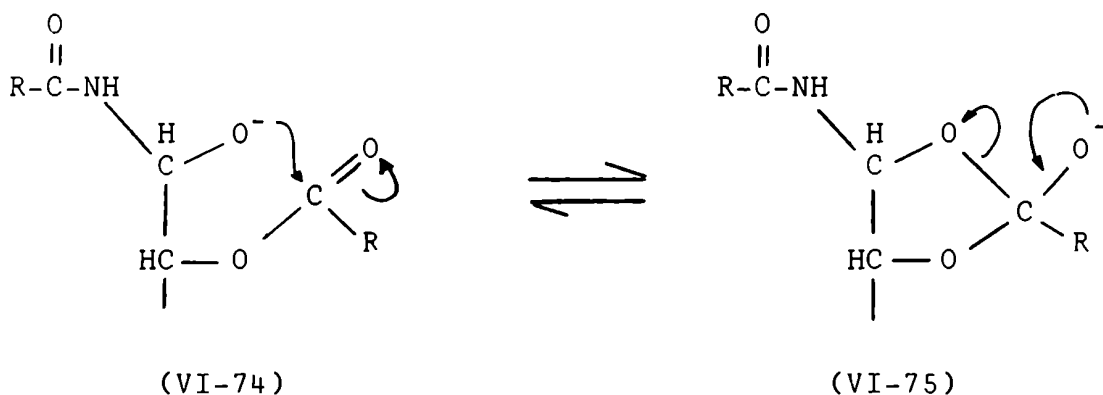
TABLA VI-5

Grado de ionización del hidroxilo de la N-acil-carbinolamina en distintos medios amoniacaes.

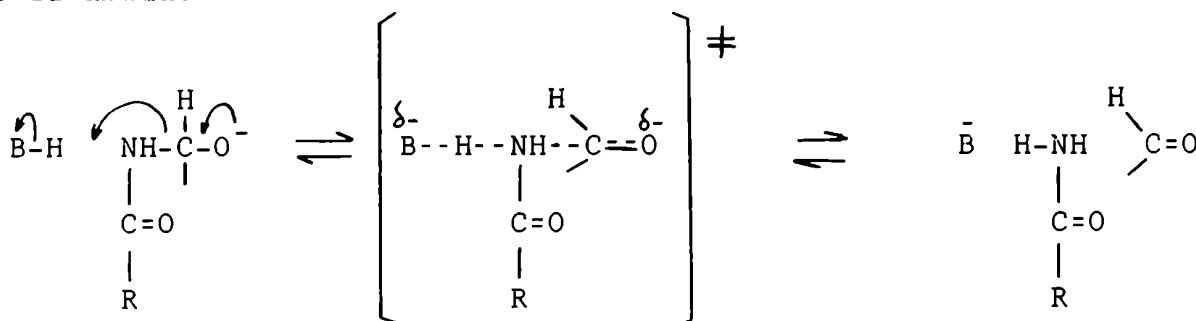
Medio de reacción	$ \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \parallel \quad \\ \text{R}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{O}^- \\ \\ \text{HC}-\text{OR}' \\ \end{array} $ (fracción molar)
amoníaco acuoso 5%	0.26
amoníaco acuoso 25%	0.44
metanol amoniacal 16%	0.86
2-propanol amoniacal 8%	0.96
amoníaco líquido:dioxano:cloroformo (2:1:1)	0.9999998

Comparando los valores de las Tablas VI-5 y VI-1 puede apreciarse que el grado de ionización del hidroxilo de la N-acil-carbinolamina es bastante similar al del hidroxilo hemiacetálico.

El oxianión de la N-acil-carbinolamina en el medio de la reacción de Wohl puede participar en dos reacciones diferentes. Puede adicionarse nucleofílicamente al carbonilo del aciloxi-C-2 (VI-74) para dar el intermediario de adición aniónico (VI-75), que se descompondría expulsando de preferencia al oxianión del C-1, que es mejor grupo saliente que el oxianión del C-2 (pK_a del HO-C-1 ~ 12.3 ; pK_a del HO-C-2 ~ 14.4 ¹⁷¹). Se establecería el siguiente equilibrio:



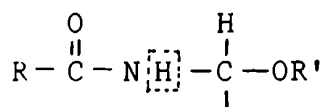
Otra alternativa para el oxianión de la N-acil-carbinolamina es la cesión de electrones hacia el C-1, que favorece la ruptura de la unión carbono-nitrógeno, ayudada por la transferencia de un protón de un catalizador ácido HB al átomo de nitrógeno²⁰⁶. El estado de transición se representa en (VI-76) y corresponde, desde el punto de vista mecanístico, a una catálisis ácida general. Como catalizadores ácidos podrían actuar moléculas de H₂O, o de CH₃OH, o iones NH₄⁺. Se regeneraría así el grupo carbonilo por expulsión de la amida.



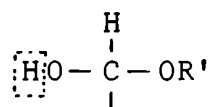
Ugelstad y De Jonge²⁰⁶ hicieron notar que las N-acil-carbinolaminas tienen, además, otro hidrógeno potencialmente activo, que es el unido al nitrógeno, el cual podría ionizarse parcialmente en medios suficientemente básicos.

Se estimó el pK_a en medio acuoso del $-NH-$ de (VI-73) con $R = CH_3$. Se obtuvo un valor comprendido entre 13.88 y 15.18 (Apéndice A). Estas cifras señalan como factible la ionización parcial del $-NH-$ de (VI-73) en medios suficientemente básicos, ya que la transferencia protónica, por ejemplo, a iones hidroxilo (pK_a del $H_2O = 15.7$ ²⁰⁸) estaría termodinámicamente favorecida.

Ugelstad y De Jonge²⁰⁹ comprobaron que los éteres de N-acil-carbinolaminas (VI-77) se descomponen en medios fuertemente alcalinos a una velocidad que aumenta al aumentar el pH. Atribuyeron la facilidad de ruptura de la unión C-O a la presencia de un hidrógeno activo en posición β con respecto al oxígeno del éter, situación similar a la existente en los hemiacetales (VI-78).



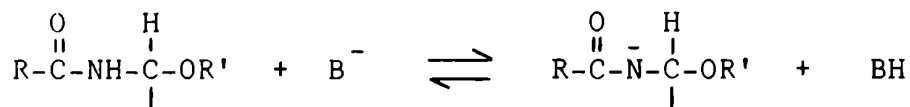
(VI-77)



(VI-78)

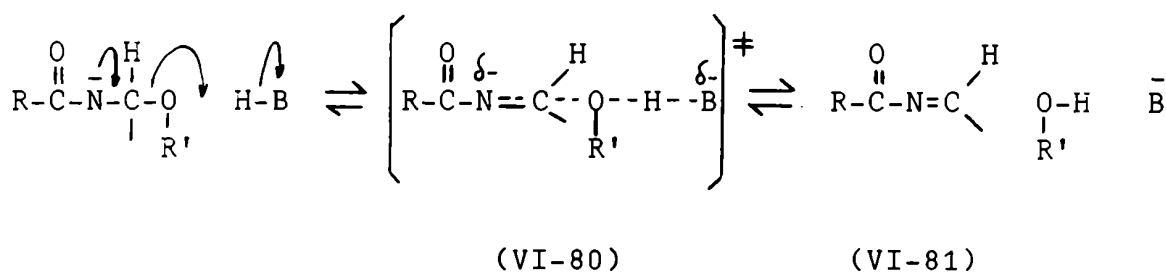
Por analogía con el mecanismo aceptado para la descomposición de hemiacetales en medios básicos, se propuso el siguiente mecanismo para la descomposición de éteres de N-acil-carbinolaminas²⁰⁹.

La primera etapa implica la separación de un protón del $-NH-$ en un preequilibrio rápido para dar el anión nitrogenado (VI-79) (B^- es una base fuerte, por ejemplo, HO^-).



(VI-79)

En la segunda etapa se produce una lenta ruptura de la unión carbono-oxígeno, favorecida por la cesión de electrones por parte del anión nitrogenado y por la transferencia de un protón de un catalizador ácido HB al oxígeno del éter. Pasando por el estado de transición (VI-80) se llega a una N-acil-imina (VI-81).



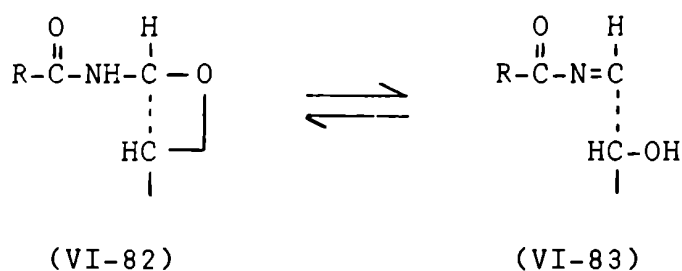
Un mecanismo de este tipo, que implica una catálisis básica específica (primera etapa) y una catálisis ácida general (segunda etapa) ha sido también señalado como el más probable para la deshidratación en medios básicos de aquellas carbinolaminas en las cuales el hidrógeno unido al nitrógeno tiene un cierto carácter ácido, de modo que el anión nitrogenado no resulte demasiado inestable y pueda tener existencia finita²¹⁰.

La velocidad de descomposición de las N-acil-carbinolaminas y sus éteres por este mecanismo dependería fundamentalmente de dos factores:

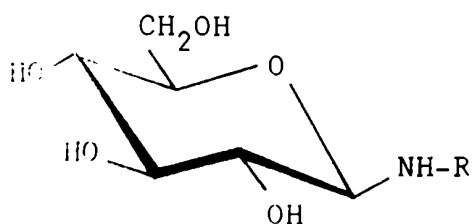
- a) de la concentración de la forma ionizada (VI-79), que aumentaría al aumentar la acidez del -NH- y el pH del medio.
- b) de la eficacia de la catálisis ácida general a través del estado de transición (VI-80).

La factibilidad de que la N-acil-carbinolamina (VI-73) pudiera deshidratarse en el medio de la reacción de Wohl a través de un mecanismo de este tipo, puede ser analizada sobre la base de la información disponible acerca de la estabilidad de las N-acil-glicosilaminas en medio amoniacal.

Las N-acil-glicosilaminas (VI-82) son éteres cíclicos de N-acil-carbinolaminas; por lo tanto, se descompondrán para dar N-acil-iminas (VI-83) en las mismas condiciones y por mecanismos análogos que las N-acil-carbinolaminas.



Cuando se ensayó la estabilidad de varias N-acil- β -D-glucopiranosilaminas (VI-84) frente al metanol amoniacal se comprobó que



(VI-84)

al aumentar la electronegatividad del resto acilo, que determina un aumento de la acidez del hidrógeno del -NH-, se favorecía la descomposición de la N-acil-glucosilamina^{7,211}. Por ejemplo, para R = o-nitrobenzoílo, p-nitrobenzoílo o 2,4-dinitrobenzoílo se detectó por cromatografía, además del producto original, la presencia de β -D-glucopiranosilamina, cuya formación requiere, evidentemente, la descomposición previa de (VI-84)

para dar la N-acil-imina. En cambio, para R = acetilo o benzoílo, no se observó ningún tipo de alteración del producto de partida. La lentitud de la descomposición en estos dos últimos casos sería una consecuencia de la baja concentración del anión nitrogenado (VI-79) en el equilibrio.

La estabilidad comprobada de las N-acetil y N-benzoil-glicosilaminas en el medio de la reacción de Wohl obliga a admitir como un hecho experimental que las N-acetil y N-benzoil-carbinolaminas no sufrirían deshidratación a velocidades significativas en dicho medio.

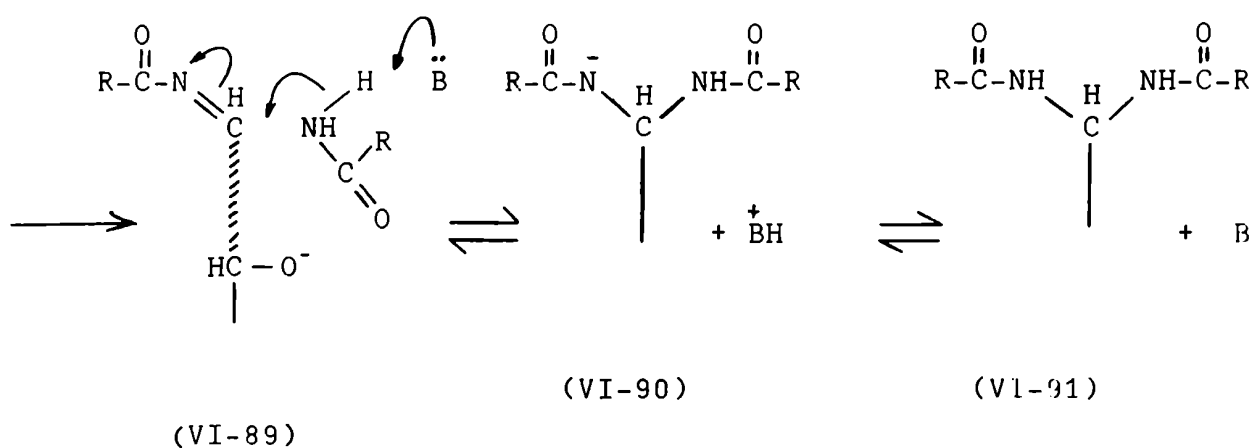
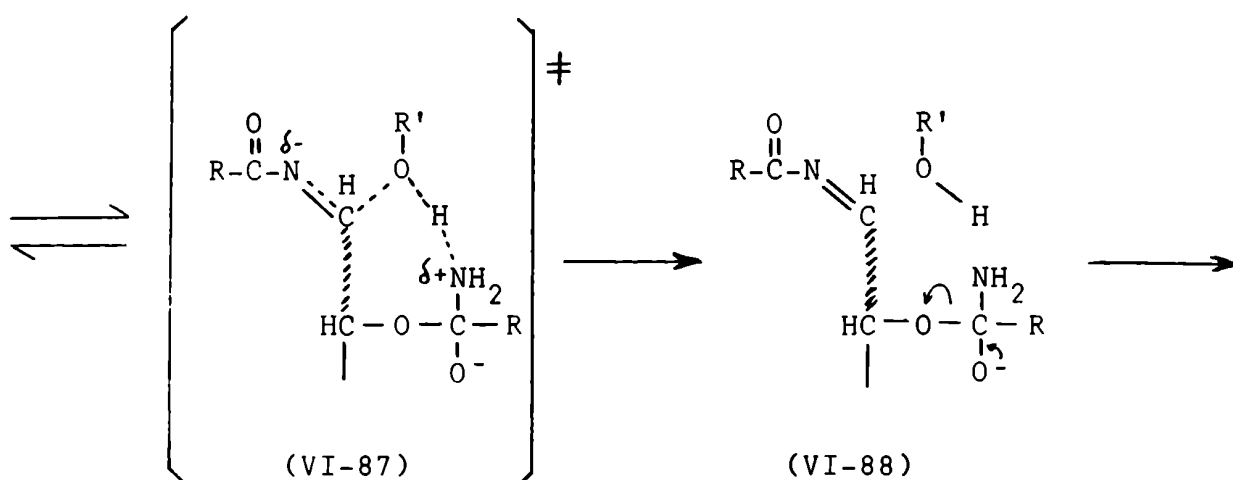
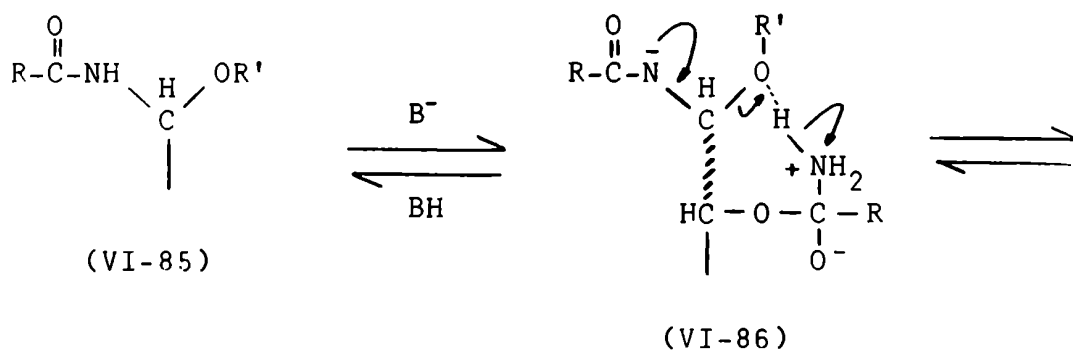
La formación de 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles.

Se ha señalado que la velocidad de deshidratación de N-acil-carbinolaminas por un mecanismo análogo al propuesto por Ugelstad y De Jonge para la descomposición de sus correspondientes éteres, dependería, entre otros factores, de la catálisis ácida general en la etapa lenta.

La velocidad de descomposición del oxianión de un hemiacetal para generar el grupo carbonilo aumenta marcadamente cuando interviene en la reacción un catalizador ácido intramolecular (pág. 182).

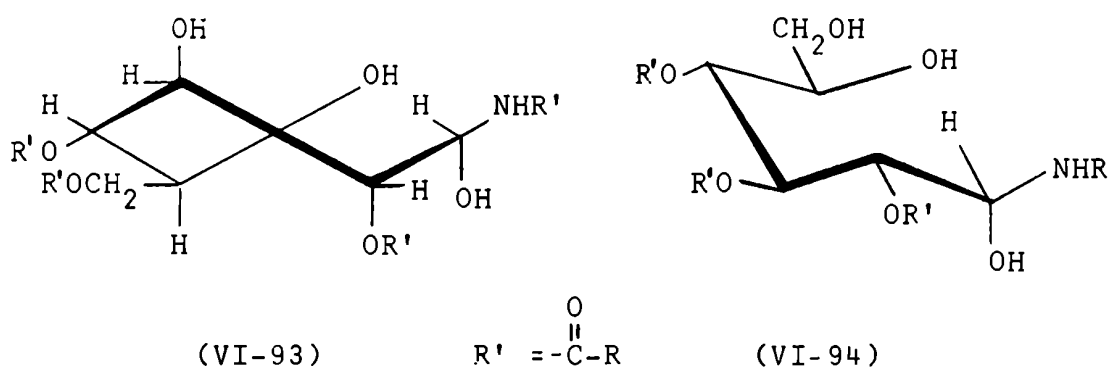
Por analogía podría predecirse que la descomposición del anión nitrogenado de una N-acil-carbinolamina para producir la N-acil-imina, se aceleraría también notablemente si la transferencia protónica representada en (VI-80) tuviera carácter intramolecular.

Si el nitrógeno de un intermediario tetrahédrico dipolar, resultante de la adición del amoníaco a un grupo aciloxi del monosacárido, transfiriera un protón al oxígeno de la N-acil-carbinolamina en su forma N-ionizada (VI-86), se produciría la separación de la amida por amonólisis apenas formada la N-acil-imina en el C-1.



Para que pueda transferirse un protón desde el nitrógeno de (VI-86) hacia el oxígeno unido al C-1, se requiere una previa asociación entre dador y aceptor a través de una unión hidrógeno.

Se ha señalado que las adiciones de amidas a aldehidos en medios básicos para dar N-acil-carbinolaminas son reacciones reversibles. Por lo tanto, de acuerdo con el postulado de Hammond¹⁷⁹, la formación de N-acil-carbinolaminas en la reacción de Wohl no puede determinar cambios importantes en la disposición espacial de la cadena carbonada del monosacárido aldehídico. Las fórmulas (VI-93) y (VI-94) representan las conformaciones de las N-acil-carbinolaminas que se formarían en la amonólisis de una penta-O-acil-D-glucopiranososa, a expensas del aciloxi del C-3 y del aciloxi del C-6, respectivamente.



Mediante el uso de modelos puede comprobarse que, tanto en (VI-93) como en (VI-94), pueden formarse uniones hidrógeno entre el oxígeno unido al C-1 y los grupos $-\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3$ de los intermediarios tetrahédricos dipolares resultantes de la adición del amoníaco a los grupos aciloxi de C-2 y C-4. Por lo tanto, desde un punto de vista puramente estereoquímico, ambos grupos aciloxi están igualmente capacitados para contribuir a la formación del 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-D-glucitol a través de las etapas (VI-85) a (VI-91).

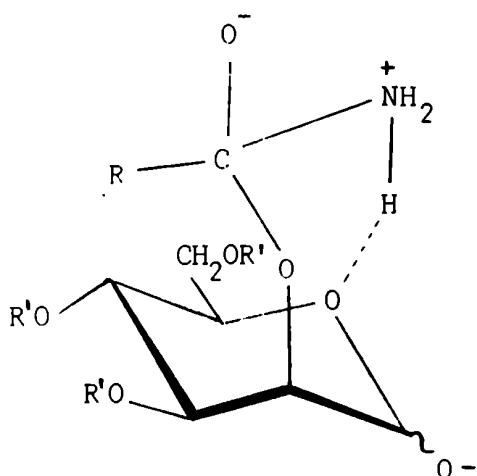
Sin embargo, debe tenerse presente que, en aquellas moléculas en las cuales el hidroxilo de la N-acil-carbinolamina se encuentra ionizado, la adición reversible del oxianión del C-1 al aciloxi del C-2 (VI-74) \rightleftharpoons (VI-75) compite ventajosamente con la adición del amoníaco sobre dicho grupo aciloxi. Esto disminuiría o anularía la participación del aciloxi-C-2 en la formación de 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles a partir de N-acil-carbinolaminas.

Estas especulaciones están de acuerdo con los resultados expe-

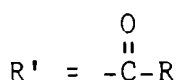
mentales obtenidos en las amonólisis de una serie de derivados benzoilados de monosacáridos cíclicos (Tabla VI-3).

En metanol amoniacoal, la fracción molar ionizada de la N-acil-carbinolamina es elevada (fue estimada en 0.86; Tabla VI-5). Los valores de la Tabla VI-3 indican que la contribución molar del benzoiloxi-C-2 a la formación de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-glicitoles es baja y prácticamente constante en todos los casos (0.10-0.14), exceptuando el derivado benzoilado de D-manopiranososa, donde se eleva a

0.26. Este resultado debe atribuirse a la orientación axial del benzoiloxi-C-2 en la conformación 4C_1 , que posibilita la asociación por unión hidrógeno entre el grupo $-\overset{+}{N}H_3$ del intermediario dipolar resultante de la adición del amoníaco y el oxígeno del ciclo hemiacetalico, como se indica en (VI-95). Por lo tanto, el benzoiloxi-C-2 podría contribuir a la formación de la N-benzoil-carbinolamina a través de las etapas (VI-56) a (VI-61). En cambio, en los monosacáridos que tienen el benzoiloxi-C-2 en orientación ecuatorial, sólo estaría permitida la participación de este grupo benzoiloxi en la formación de



(VI-95)



1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-glicitoles a partir de N-benzoil-carbinolaminas.

En la amonólisis de penta-O-benzoil-D-glucopiranososa en metanol amoniacoal, las contribuciones molares de los grupos benzoiloxi de C-4 y C-2 a la formación de los grupos benzamido presentes en el C-1 resultaron ser 0.82 y 0.12, respectivamente (Tabla VI-3). Cuando la misma sustancia se amonolizó en 2-propanol amoniacoal, la contribución molar del benzoiloxi-C-4 fue idéntica (0.82) y la contribución del benzoiloxi-C-2 debe haber sido como mínimo de 0.11 moles, ya que la suma de las contribuciones molares de los grupos benzoiloxi de C-2 y C-3 resultó ser 1.11 (Tabla VI-3). A estas contribuciones de los grupos benzoiloxi de C-4 y C-2 para formar 6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol a partir de la correspondiente N-benzoil-carbinolamina, podría haberse sumado una pequeña contribución del benzoiloxi-C-6 (0.07 moles). Esta última dejaría libre al hidroxilo del C-6, permitiendo la migración $O \rightarrow O$ de una fracción equivalente (0.09-0.11 moles) del benzoiloxi-C-4 hacia el C-6²⁰². (Las diferencias están dentro del error del método de medida empleado).

Aunque las cifras de la Tabla VI-3 no son concluyentes, parecerían indicar que en la fijación del segundo grupo benzamido sobre el C-1 para dar el correspondiente 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol, las contribuciones molares de los grupos benzoiloxi de C-2, C-4 y eventualmente C-6, serían similares en las amonólisis llevadas a cabo tanto en metanol amoniacal como en 2-propanol amoniacal (0.11, 0.82 y 0.07, respectivamente).

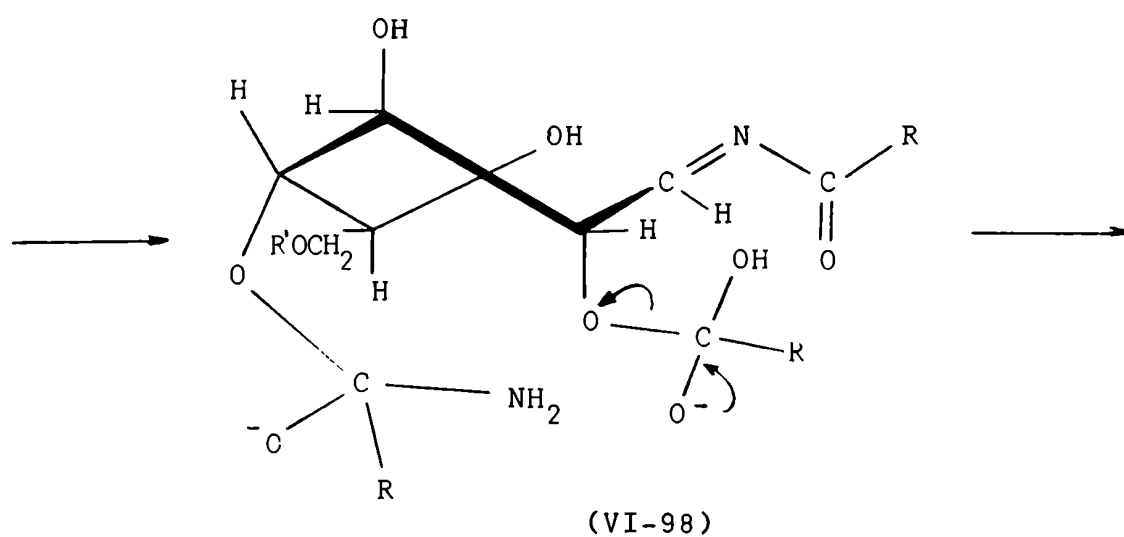
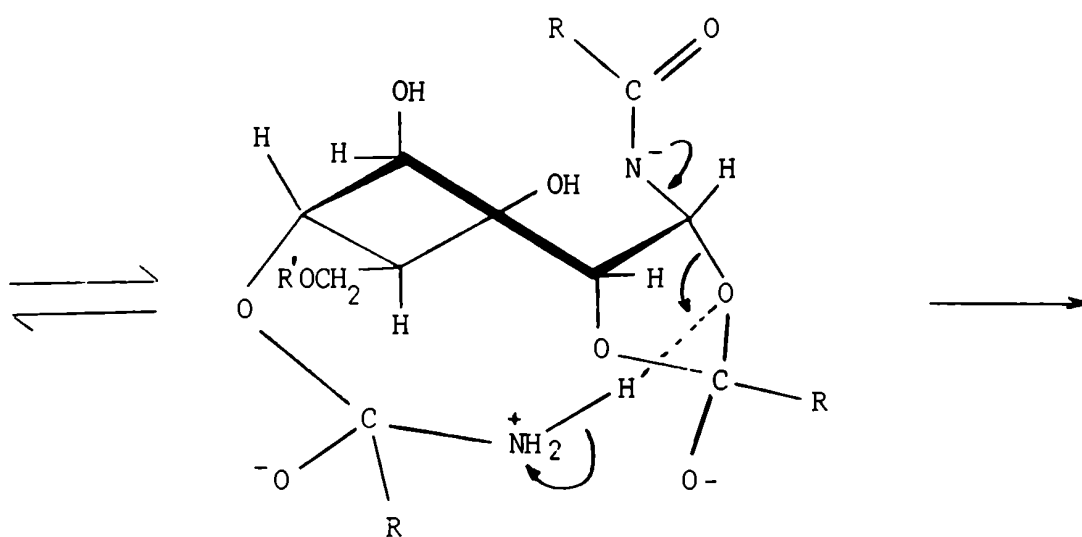
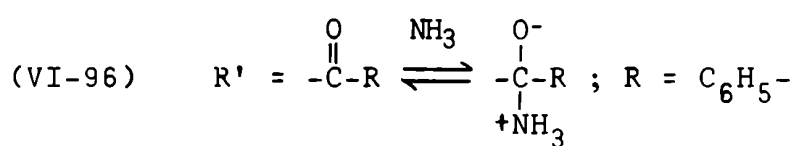
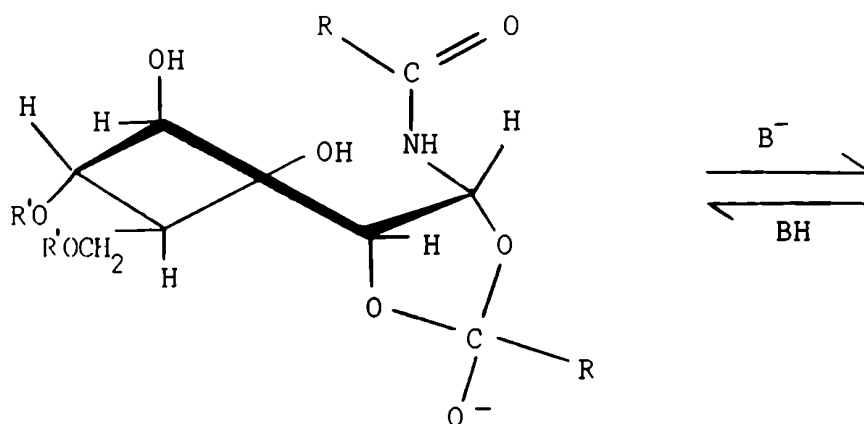
En cambio, en la fijación del primer grupo benzamido sobre el C-1 para dar la correspondiente N-benzoil-carbinolamina, la situación variaría apreciablemente al cambiar el solvente. En metanol amoniacal contribuirían los grupos benzoiloxi de C-3 y C-6 (0.76 y 0.24 moles, respectivamente), mientras que en 2-propanol amoniacal la N-benzoil-carbinolamina se formaría casi exclusivamente a expensas del benzoiloxi-C-3.

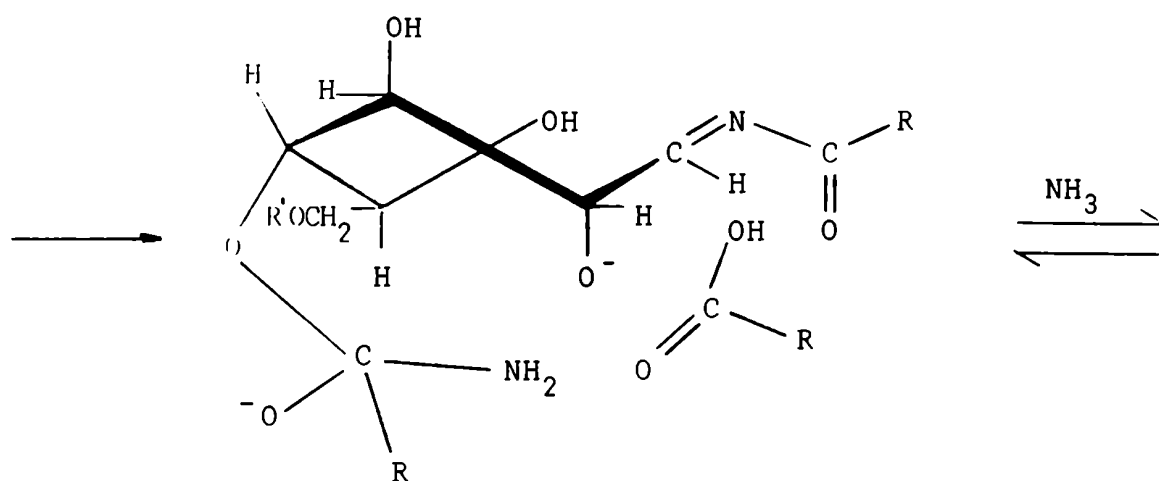
La amonólisis de penta-O-benzoil-D-glucopiranososa con la mezcla de amoníaco líquido y solventes apróticos, no ha sido aún complementada con marcaciones con isótopos radioactivos, que permitan dilucidar el destino de los grupos benzoiloxi de C-2, C-3, C-4 y C-6. Mediante dichas experiencias, que se realizarán con posterioridad a la presentación de esta tesis, podrán conocerse las contribuciones de los distintos grupos benzoiloxi a la formación de los grupos benzamido presentes en el C-1 del 6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol. Sin embargo, evidencias experimentales obtenidas en este trabajo indicarían que en la fijación del segundo grupo benzamido sobre el C-1 prácticamente no participa el benzoiloxi-C-2, tal como podría esperarse por la ionización casi total del hidroxilo de la N-benzoil-carbinolamina en el medio de reacción (Tabla VI-5), que determina una altísima proporción del intermediario de adición (VI-75) en el equilibrio (VI-74) \rightleftharpoons (VI-75).

La transformación de la N-benzoil-carbinolamina en 6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol a expensas del benzoiloxi-C-4, que sería el principal contribuyente a la fijación del segundo grupo benzamido sobre el C-1, podría formularse a través de las etapas (VI-96) a (VI-104) (Esquema 2).

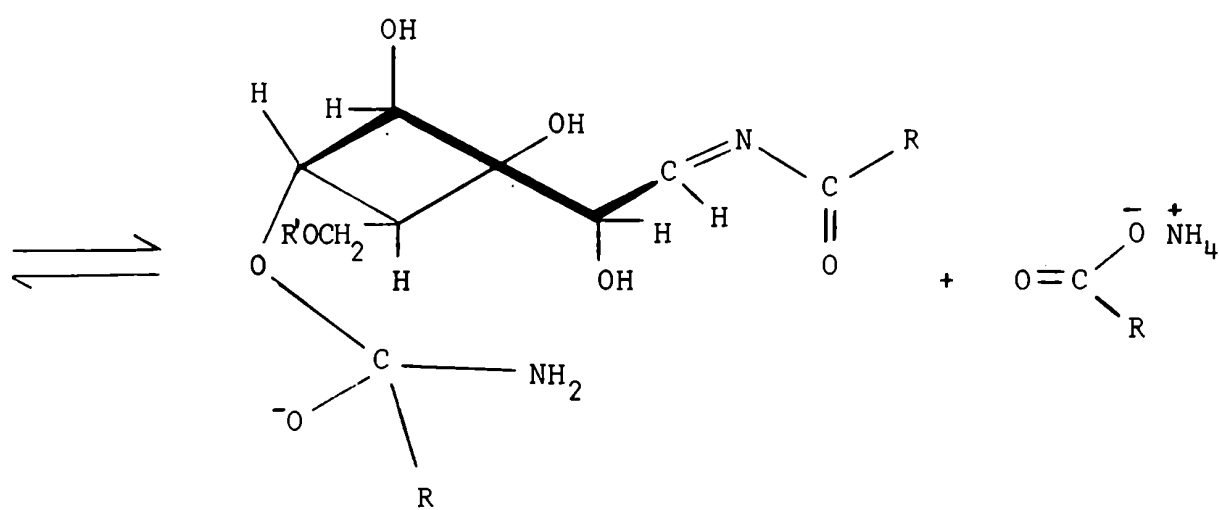
Si la transferencia protónica intramolecular representada en (VI-87) tuviera lugar estando el oxígeno del C-1 formando parte de un intermediario de adición aniónico cíclico, como ocurre en (VI-97), la ruptura de la unión C-1-oxígeno, que forma la N-acil-imina, daría origen simultáneamente al anión del monoéster de un ortoácido (VI-98). Un intermediario de este tipo es análogo al que se forma en la primera etapa de la hidrólisis alcalina de los ésteres, por ata-

Esquema 2

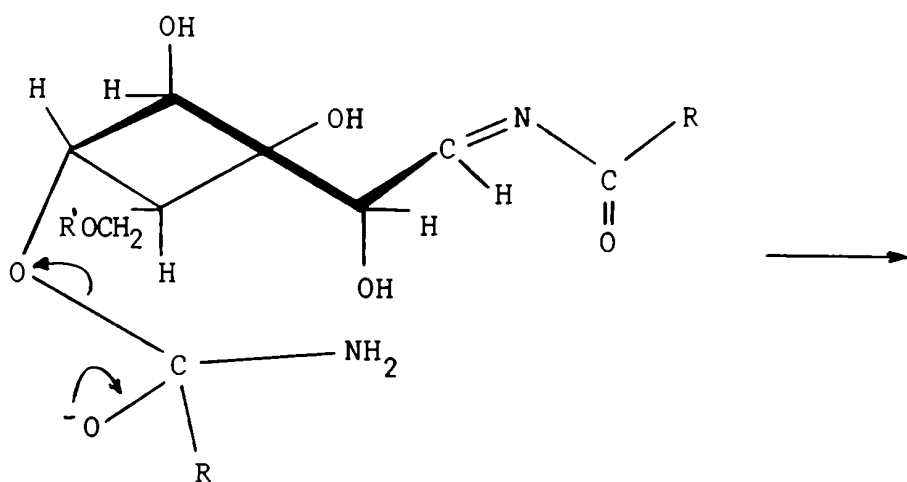




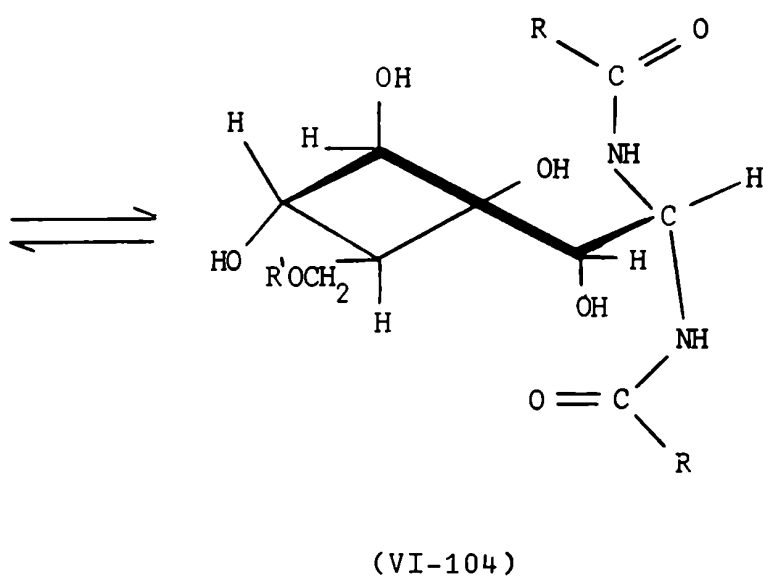
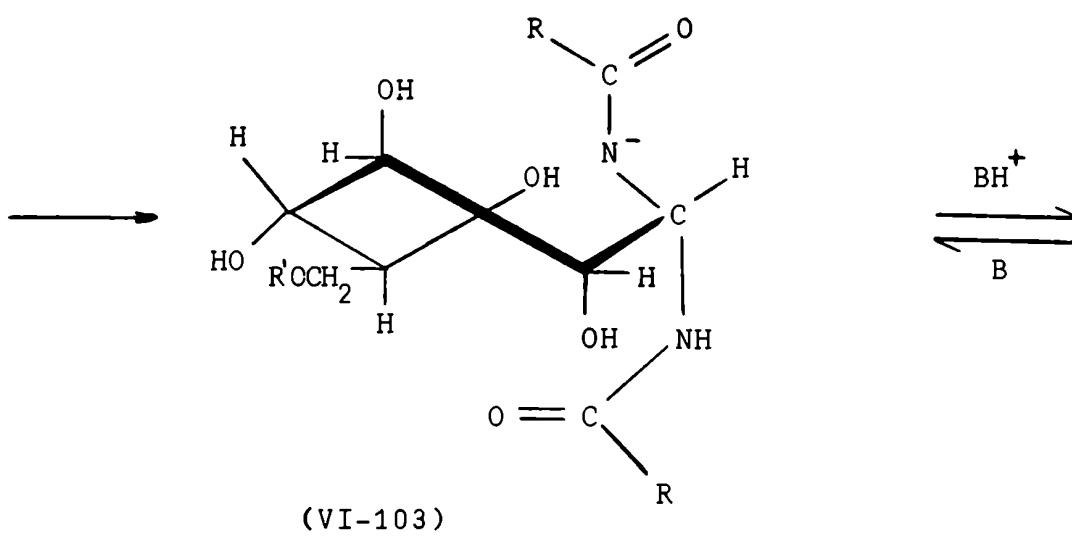
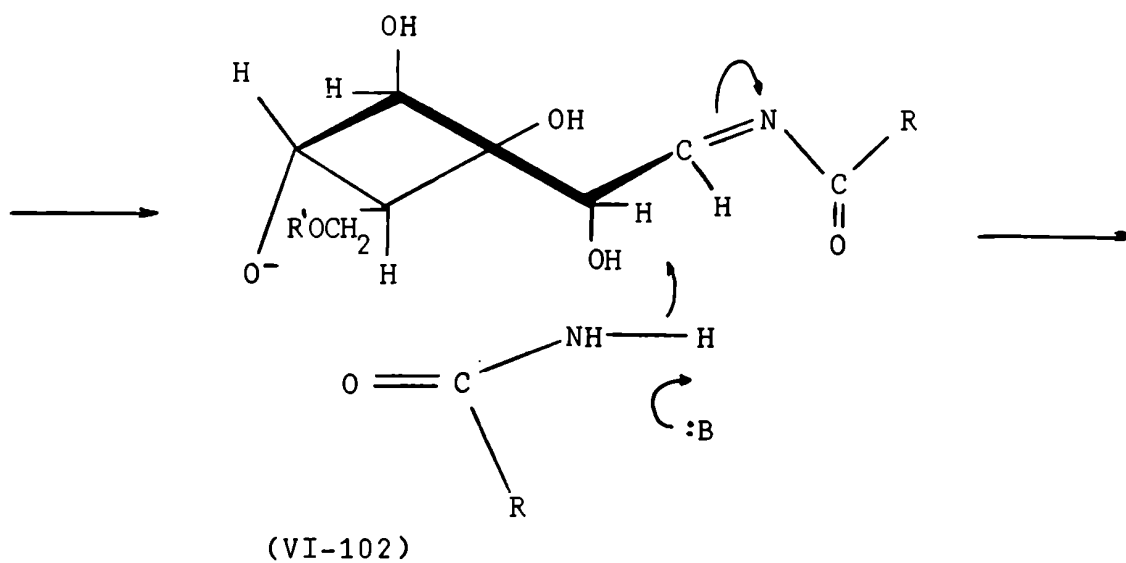
(VI-99)



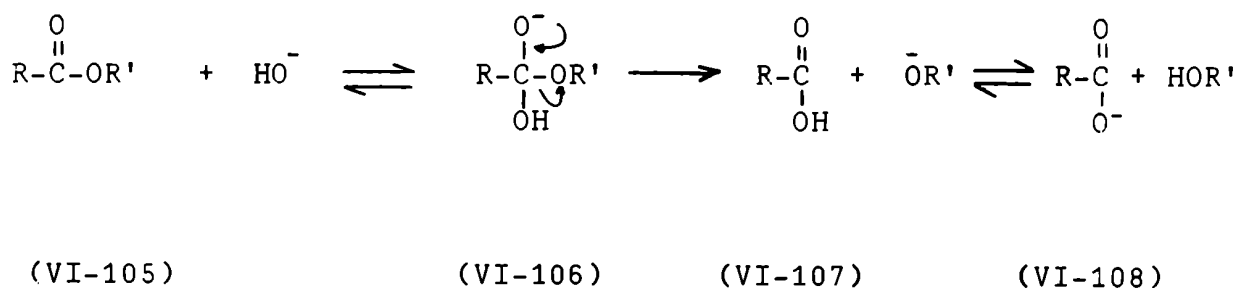
(VI-100)



(VI-101)



que nucleofílico del HO⁻ sobre el carbonilo del éster (VI-105). Estos intermediarios de adición inestables (VI-106) se descomponen irreversiblemente expulsando al ion alcóxido y dando origen al ácido carboxílico (VI-107), que en el medio alcalino de la reacción se encuentra como anión carboxilato (VI-108)²¹³.



Por un mecanismo análogo, a partir de (VI-98) puede liberarse ácido benzoico (VI-99), que en el medio amoniaco de la reacción de Wohl forma benzoato de amonio (VI-100). En la amonólisis de penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa con la mezcla cloroformo-dioxano-amoniaco líquido, este producto fue efectivamente aislado de la mezcla de reacción en una proporción equivalente a 0.972 moles de benzoato de amonio por cada mol de monosacárido amonolizado. Como ya se señaló, una parte del benzoato de amonio formado en la reacción se aisló como ácido benzoico (Tabla III-2).

Aunque la confirmación definitiva sólo podrá lograrse mediante marcaciones con isótopos radioactivos, es una hipótesis razonable admitir que el benzoato de amonio proviene del benzoiloxi-C-2.

Varios hechos experimentales apoyan esta suposición:

a) En una amonólisis con la mezcla cloroformo-dioxano-amoniaco líquido de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -D-glucopiranososa pudo comprobarse que casi todo el benzoiloxi-C-1 se separa como benzamida y sólo 0.034 moles de dicho grupo se transforman en benzoato de amonio.

b) Todos los productos formados en las condiciones de reacción empleadas en esta tesis carecen de grupo benzoiloxi en el C-2, con excepción de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranososa. Con respecto a la 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa y a la 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa, pudo comprobarse experimentalmente que se generan en el medio de reacción a partir de 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa.

c) El aislamiento de sólo 1.047 moles de benzamida por mol de monosacárido amonolizado, que evidentemente provienen de la amonólisis del benzoiloxi-C-1, permite descartar la posibilidad de que el benzoiloxi-C-2 se hubiera separado por amonólisis.

d) Si a los 0.972 moles de benzoato de amonio formados a partir 1 mol de penta-O-benzoil- α -D-glucopiranosa, se suma la obtención de 0.024 moles de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosa, el total es 0.996 moles (prácticamente 1 mol que correspondería al benzoiloxi-C-2 de la penta-O-benzoil- α -D-glucopiranosa).

Por lo tanto, en la amonólisis en solventes apróticos el benzoiloxi-C-2 presumiblemente no contribuiría a la formación de los grupos benzamido presentes en el C-1 de los productos nitrogenados finales de la reacción.

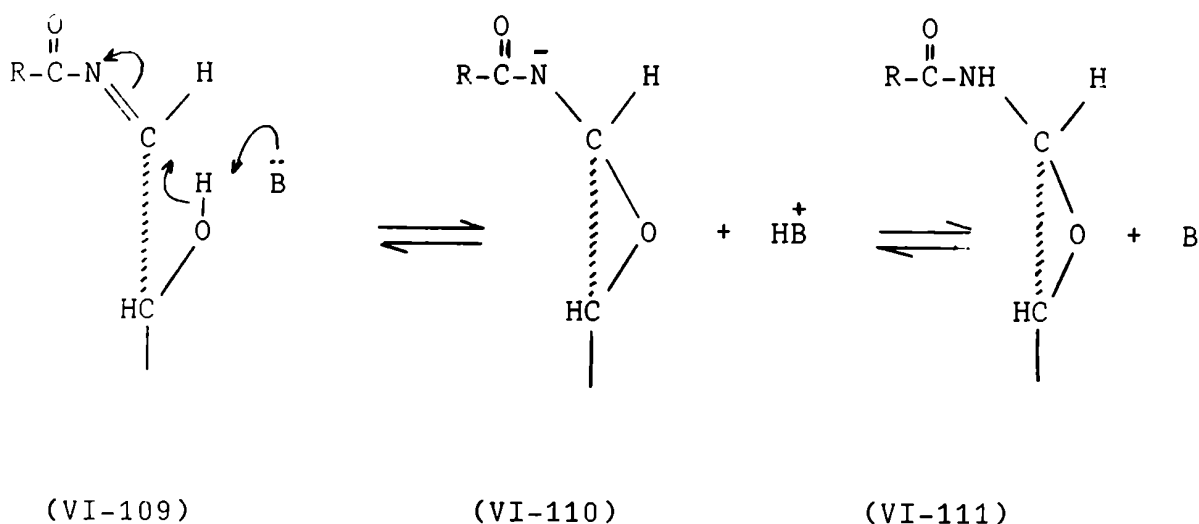
La formación de N-acil- β -D-glicopiranosilaminas.

Las N-acil- β -D-glicopiranosilaminas fueron obtenidas en amonólisis llevadas a cabo en medio metanólico, en general, con bajos rendimientos (Tabla VI-4).

En las amonólisis de los derivados per-O-benzoilados de D-glucopiranosa y D-manopiranososa, las N-benzoil- β -D-glicopiranosilaminas correspondientes fueron los únicos productos nitrogenados cíclicos formados, junto con cantidades relativamente elevadas de los correspondientes 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-glicitoles. Por lo tanto, sería razonable explicar la formación de estas N-acil- β -D-glicopiranosilaminas piranósicas por adición del HO-C-5 sobre el carbono electrofílico de la N-acil-imina (VI-89). Se trataría de una reacción intramolecular de ciclación que competiría con la adición, también intramolecular, de la amida sobre el C-1.

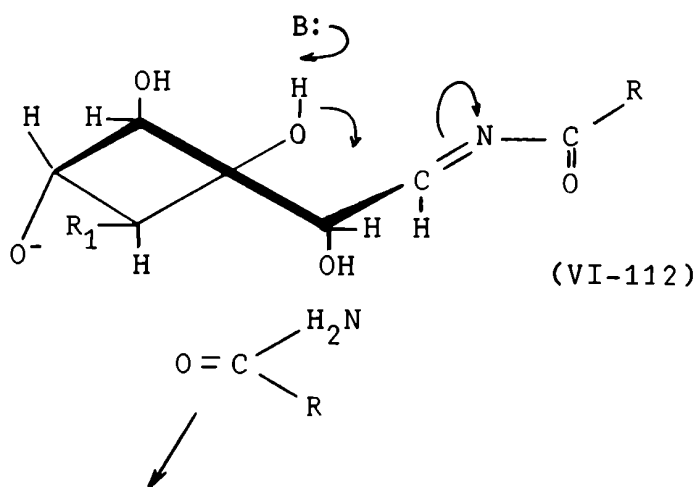
La adición del HO-C-5 sobre la N-acil-imina probablemente ocurriría a través de una catálisis básica general concertada, igual que la adición análoga a un grupo carbonilo, que se ha indicado en (VI-14) a (VI-16). Las adiciones de nucleófilos a N-acil-iminas son mecanísticamente análogas a las adiciones nucleofílicas a grupos carbonilo.

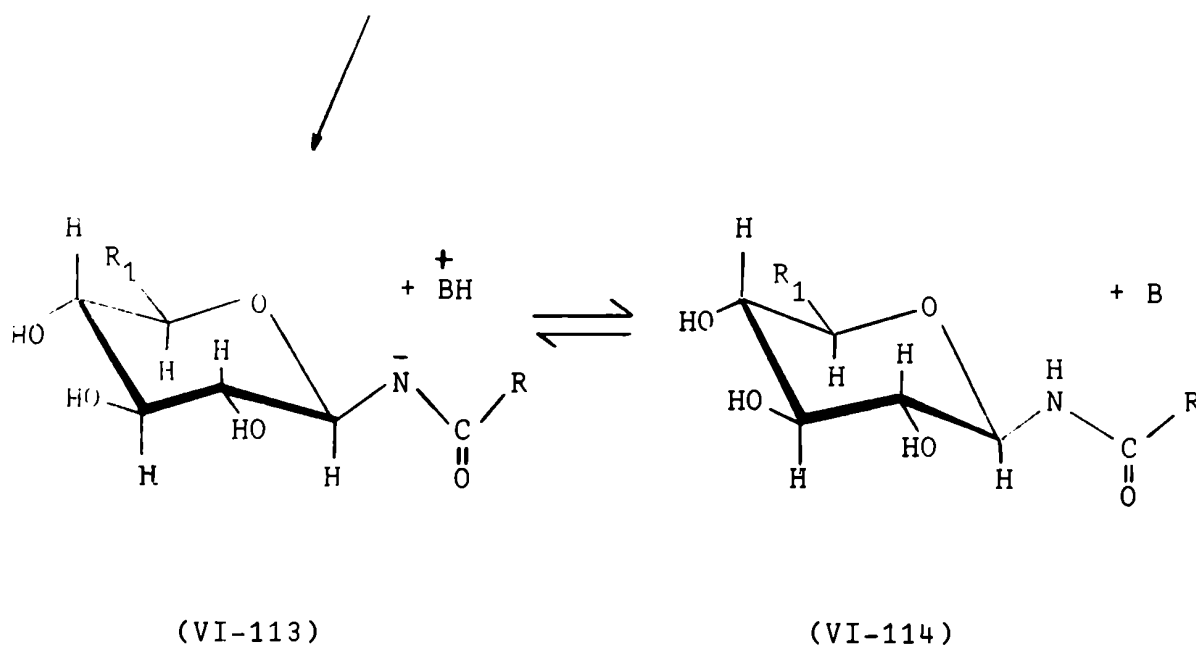
La formación de una N-acil- β -D-glicopiranosilamina a partir de una N-acil-imina podría representarse mediante las fórmulas (VI-109) a (VI-111).



La configuración anomérica β de estos productos se explica de una manera sencilla. Si admitimos que las N-benzoil-carbinolaminas derivadas de D-glucosa y D-manosa se formarían fundamentalmente a expensas del benzoiloxi-C-3, puede predecirse que dicho grupo benzoiloxi sería el principal contribuyente a la formación de las N-benzoil- β -D-glicopiranosilaminas derivadas de dichos monosacáridos. Esto pudo comprobarse en la amonólisis de penta-O-benzoil-D-manopiranososa en metanol amoniacal; la contribución molar del benzoiloxi-C-3 a la formación de N-benzoil- β -D-manopiranosilamina resultó ser 0.59 (Tabla VI-3).

La conformación de la N-acil-imina que se formaría en la amonólisis de una penta-O-acil-D-glucopiranososa a expensas del aciloxi-C-3 se representa en (VI-102). El uso de modelos permite comprobar que la unión $C=N$ de dicho intermediario, si bien se encuentra adecuadamente ubicada para sufrir el ataque nucleofílico intramolecular de la amida que se separa por amonólisis del aciloxi-C-4, también se encuentra en óptima ubicación espacial para sufrir el ataque nucleofílico intramolecular del $HO-C-5$, que se representa en (VI-112). Al formarse el ciclo piranósico, éste adoptará la conformación 4C_1 más estable (VI-113), quedando el grupo acilamido en orientación ecuatorial (anómero β).





El predominio de la formación de 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles sobre N-acil- β -D-glicopiranosilaminas en las amonólisis de derivados acilados de hexopiranosas podría deberse, al menos en parte, a la escasa nucleofilicidad del HO-C-5 en estos derivados. Esta hipótesis se basa en los rendimientos de los productos obtenidos en las amonólisis en metanol amoniacal de los derivados per-0-acetilados de D-glucopiranososa y D-xilopiranososa (Tabla VI-4). Por amonólisis de penta-0-acetil- β -D-glucopiranososa se obtuvo 8% de 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-D-glucitol y sólo trazas de N-acetil- β -D-glucopiranosilamina (VI-114 ; R = CH₃ ; R₁ = CH₂OH) . En cambio, por amonólisis en las mismas condiciones de tetra-0-acetil- β -D-xilopiranososa, se aisló 3.1% de N-acetil- β -D-xilopiranosilamina (VI-114; R = CH₃ ; R₁ = H) y no pudo ni siquiera detectarse la formación de 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-D-xilitol. Estos resultados indican que el aumento del carácter nucleofílico del HO-C-5 en la N-acetil-imina derivada de la D-xilosa, que resulta de reemplazar el sustituyente -CH₂OAc del C-5 de la D-glucosa por un átomo de hidrógeno, podría ser el factor que determina el predominio de la ciclación sobre la formación de la 1,1-bis(acetamida). Es conocida la influencia de los efectos electrónicos de grupos vecinos sobre velocidades de ciclización²¹⁴.

En la amonólisis de penta-0-benzoil- α -D-glucopiranososa con la mezcla de amoníaco líquido y solventes apróticos, no se detectó la formación de ningún derivado de N-benzoil- β -D-glucopiranosilamina.

Con fines comparativos vale la pena recordar que, cuando Zechmeister y Tóth trataron octa-0-acetil - celobiosa con amoníaco líquido a 55°, el producto obtenido con mayor rendimiento fue N-acetil- β -

celobiosilamina (II-2), que cristalizó directamente de la mezcla de reacción (Tabla II-1). El 4-0- β -D-glucopiranosil-1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-D-glucitol (II-6) sólo pudo ser aislado de las aguas madres, después de que las mismas fueron acetiladas, lo cual es un indicio de que se formó con bajo rendimiento.

La octa-0-acetil - celobiosa puede ser considerada como un derivado acilado de D-glucopiranosa carente del grupo aciloxi en C-4 que, de acuerdo con el mecanismo propuesto, sería el principal contribuyente a la formación del 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-D-glucitol a partir de la N-acil-carbinolamina.

En el medio de reacción que utilizaron Zechmeister y Tóth, similar en su poder ionizante al empleado en esta tesis, la N-acetil-carbinolamina se produciría en forma prácticamente exclusiva a expensas del acetoxi-C-3, por un mecanismo análogo al indicado en el Esquema 1. Una vez formado este intermediario, no seguiría reaccionando como se indica en el Esquema 2 por carecer de grupo acetoxi en el C-4.

En la fijación del segundo grupo acetamido sobre el C-1, no puede participar el acetoxi-C-2 por estar comprometido en la formación del intermediario cíclico (VI-75). Por lo tanto, la formación de la 1,1-bis(acetamida) a partir de la N-acetil-carbinolamina sólo podría producirse con intervención del acetoxi-C-6, por un mecanismo similar al detallado en el Esquema 2 para la participación del aciloxi-C-4. Conviene recordar que Zechmeister y Tóth comprobaron la presencia de una abundante cantidad de acetato de amonio en el medio de reacción, que se liberaría en las etapas (VI-98) a (VI-100).

Se ha señalado que, en la amonólisis de una penta-0-acil-D-glucopiranosa, el aciloxi-C-6 participa muchísimo menos que el aciloxi-C-4 en la fijación del segundo grupo acilamido sobre el C-1.

El uso de modelos permite apreciar que el acetoxi-C-6 puede intervenir en la formación de la N-acetil-imina por un mecanismo similar al representado por las etapas (VI-97)-(VI-98). Una vez formada la unión doble C=N, ésta sufriría preferentemente la adición nucleofílica intramolecular del HO-C-5, que se encuentra mejor ubicado, desde un punto de vista estereoquímico, que el grupo -NH₂ de la acetamida que se libera por amonólisis del acetoxi-C-6. La temperatura relativamente elevada (55°), favorecería la difusión de la amida fuera de la "caja" de reacción.

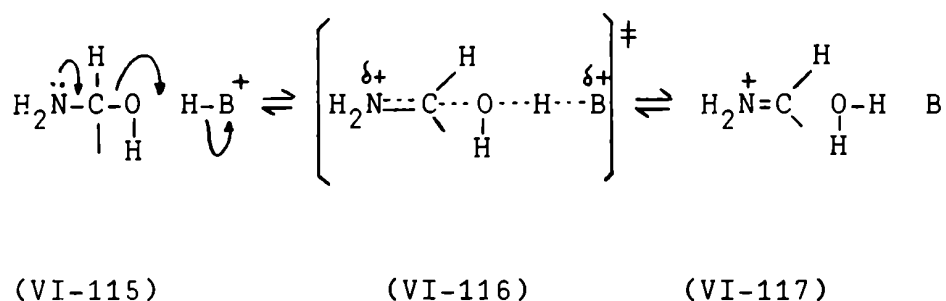
En consecuencia, predominaría la ciclación, que conduce a N-acetil- β - celobiosilamina(II-2), sobre el ataque intramolecular de la amida que forma 4-0- β -D-glucopiranosil-1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-D-glucitol (II-6). Estas predicciones están de acuerdo con los resultados experimentales obtenidos por Zechmeister y Tóth.

La posibilidad de una catálisis ácida intramolecular en la deshidratación de carbinolaminas. Formación de 1-acilamido-1-amino-1-desoxiglicitoles.

Se ha señalado que las carbinolaminas que se formarían por adición del amoníaco al carbonilo de las aldehído-aldosas no pueden deshidratarse a velocidades significativas en el medio de la reacción de Wohl, cuyo pH es siempre mayor que 12.

La reacción de deshidratación de las carbinolaminas formadas por adición de aminas primarias alifáticas de pK_a 9-10 a aldehídos alifáticos, está sujeta a catálisis ácida general por debajo de pH 9. La velocidad de deshidratación aumenta notablemente al disminuir el pH¹⁹⁸.

La ruptura de la unión carbono-oxígeno de la carbinolamina (VI-115) se favorece por la cesión del par de electrones no compartido del nitrógeno hacia el carbono, y por la transferencia de un protón de un catalizador ácido H-B⁺ al oxígeno, previa asociación a través de una unión hidrógeno.

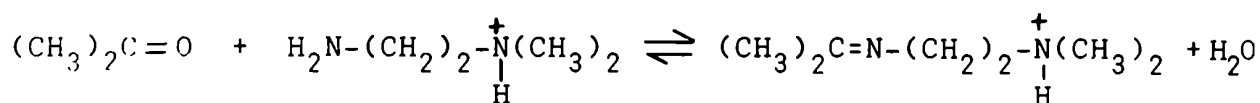


La velocidad de deshidratación es muy sensible a la fuerza del catalizador ácido, como lo evidencia el valor alto del coeficiente de Brönsted ($\alpha = 0.75$) para esta reacción^{215,216}.

En el medio básico de la reacción de Wohl, la deshidratación de la carbinolamina (VI-115) para generar el catión iminio (VI-117) podría acelerarse notablemente por transferencia de un protón desde el nitrógeno de un intermediario tetrahédrico dipolar (resultante de la adición del amoníaco a un grupo aciloxi del monosacárido) hacia el oxígeno de la carbinolamina, a través de un estado de transición del tipo (VI-116).

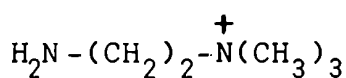
Existen antecedentes en la literatura sobre la participación de grupos amino protonados como catalizadores ácidos intramolecu-

lares en la deshidratación de carbinolaminas. Hine y col.^{217,218}, estudiando la cinética de la formación de iminas a partir de acetona y aminas primarias alifáticas entre pH 6 y 11, hicieron un interesante hallazgo. Encontraron que, para ciertas aminas primarias que poseen un sustituyente dimetilamino protonado, las velocidades de reacción son muchísimo mayores que las correspondientes a aminas primarias de basicidades y condiciones estéricas similares. Como dato ilustrativo puede mencionarse que para la 2-dimetilamonioetilamina (VI-118), la constante de velocidad de la reacción:



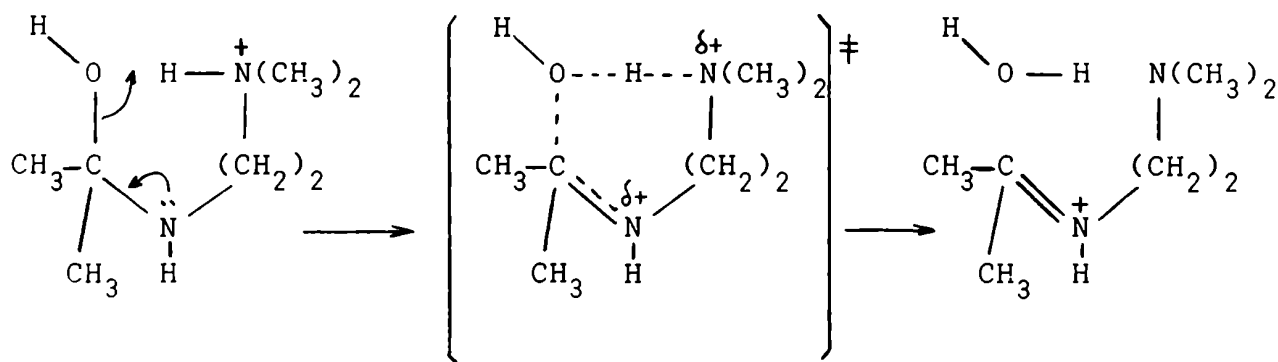
(VI-118)

es 1000 veces mayor que la correspondiente a la reacción análoga de la 2-trimetilamonioetilamina (VI-119), pese a que para ambas aminas el pK_a del ácido conjugado del grupo amino primario es 6.7²¹⁷.



(VI-119)

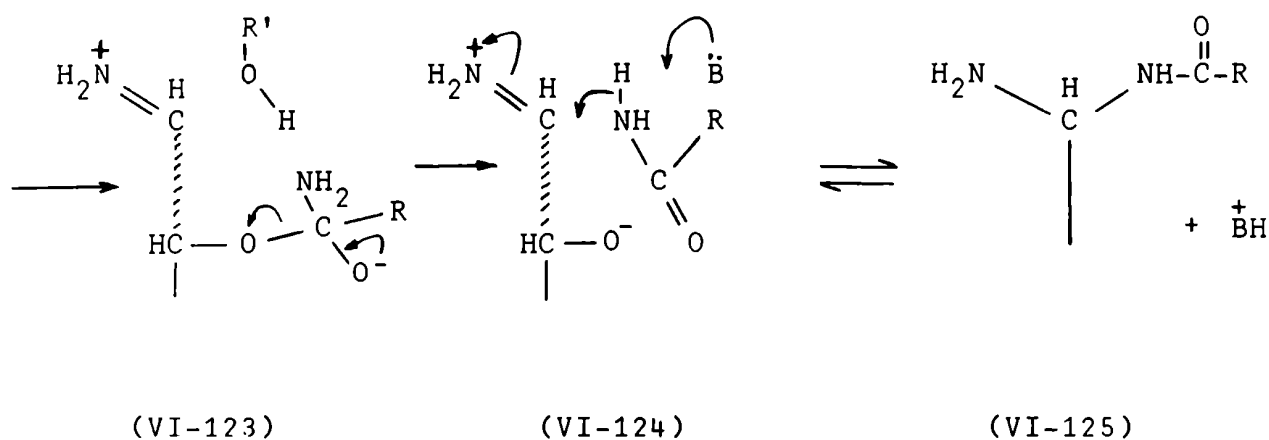
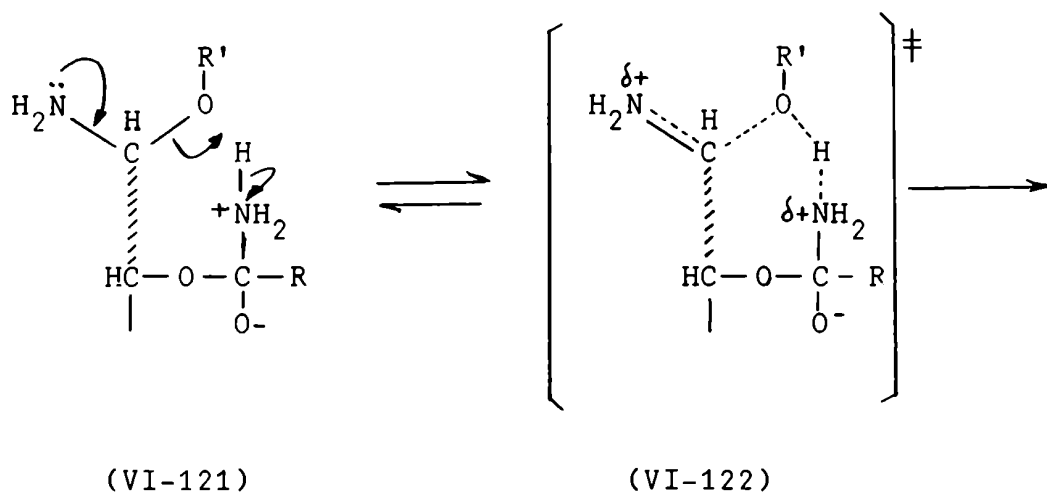
Para explicar estos resultados los autores proponen que, una vez formada la carbinolamina en una etapa rápida y reversible, el sustituyente dimetilamonio actúa como un catalizador ácido interno en la deshidratación de este intermediario, en una etapa lenta determinante de la velocidad. Sugieren para la catálisis ácida intramolecular un mecanismo concertado a través del estado de transición (VI-120).



(VI-120)

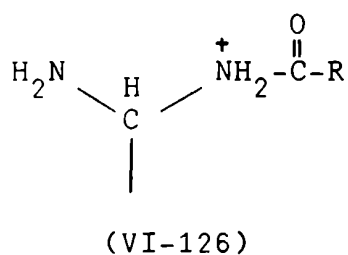
Si, de una manera análoga, pudiera transferirse un protón desde el nitrógeno del intermediario de adición dipolar (VI-121) hacia el oxígeno de la carbinolamina, tal como se indica en (VI-122), se produciría la separación de la amida por amonólisis apenas generado el

cación iminio en el C-1; por lo tanto, el grupo $-NH_2$ de la amida liberada podría atacarlo nucleofílicamente en una reacción intramolecular. Es conocida la alta reactividad de los cationes iminio frente a las adiciones nucleofílicas, muy superior a la de los grupos carbonilo²¹⁹. En el medio de la reacción de Wohl es de esperar una baja concentración de ion iminio en equilibrio con la imina neutra, pero existen numerosas evidencias de que, aun a pH básicos, la especie reactiva frente a la adición nucleofílica es el catión iminio y no la imina neutra presente en alta concentración²²⁰. Se llegaría así a un 1-acilamido-1-amino-1-desoxi-glicitol(VI-125), que fuera también propuesto por Isbell y Frush¹⁴¹ como intermediario en la formación de los productos finales de la reacción (Capítulo V). Las etapas que conducen a este intermediario se indican mediante las fórmulas (VI-121) a (VI-125). Según que el hidroxilo de la carbino-lamina se encuentre o no ionizado, R' corresponde al átomo de carbono unido a tres oxígenos del intermediario de adición cíclico (VI-41) o bien a un átomo de hidrógeno.



En (VI-122) se representa el estado de transición para la descomposición de la carbinolamina, que genera el catión iminio y conduce simultáneamente a la formación de un intermediario de adición aniónico en la reacción paralela de amonólisis del grupo aciloxi. Este intermediario aniónico (VI-123) se descompone rápidamente liberando la amida en la "caja" de reacción.

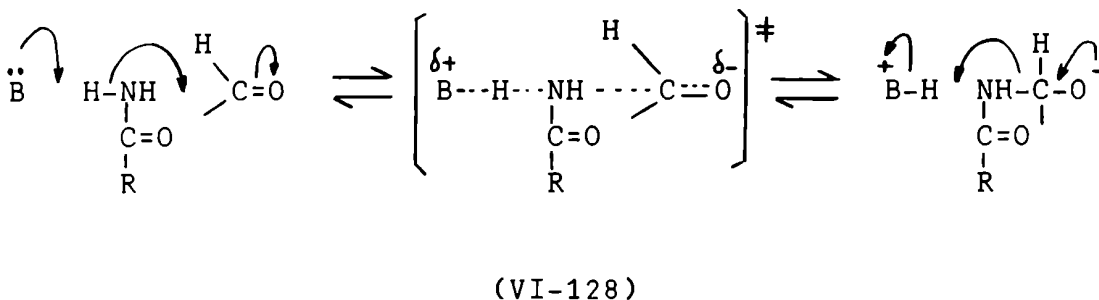
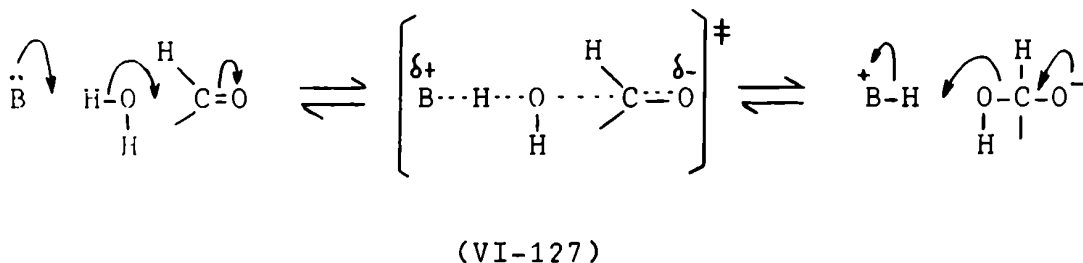
En (VI-124) se indica la adición intramolecular de la amida sobre el catión iminio, asistida por una catalisis básica general concertada. De esta manera se evita



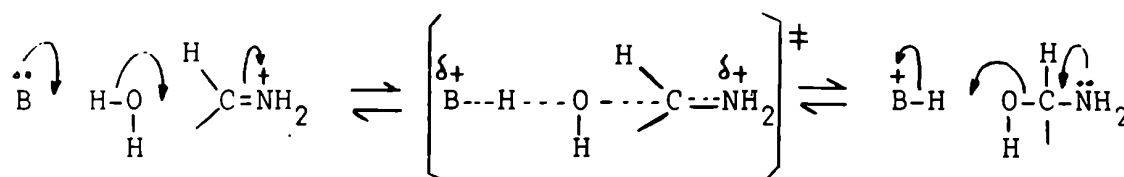
la formación del intermediario catiónico (VI-126), que no podría tener existencia finita en el medio básico de la reacción de Wohl. Se llega así directamente al intermediario neutro (VI-125).

El mecanismo sugerido para la adición es puramente especulativo, ya que las adiciones reversibles de amidas a cationes iminio en medios básicos no han sido aún objeto de estudios cinéticos.

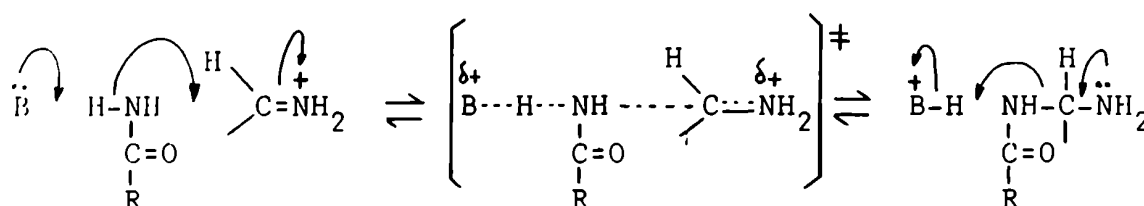
Sin embargo, teniendo en cuenta que en medios básicos el agua y las amidas se adicionan reversiblemente al grupo carbonilo por mecanismos idénticos, representados por los estados de transición (VI-127) y (VI-128) respectivamente:



podría admitirse que la adición reversible a los cationes iminio también transcurriera por mecanismos análogos, a través de los estados de transición (VI-129) y (VI-130) respectivamente:



(VI-129)

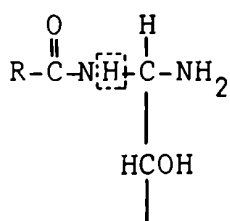


(VI-130)

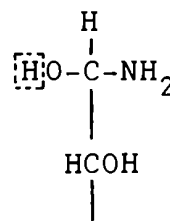
Las adiciones reversibles de agua a cationes iminio han sido extensamente estudiadas, comprobándose que están sujetas a catálisis básica general²²⁰. Esto condujo a proponer para estas adiciones el mecanismo representado por el estado de transición (VI-129)²²¹.

La estabilidad de los 1-acilamido-1-amino-1-desoxi-glicitoles en el medio de reacción.

Los 1-acilamido-1-amino-1-desoxi-glicitoles (VI-131) pueden compararse, en cuanto a su reactividad química, con las carbino-laminas (VI-132).



(VI-131)

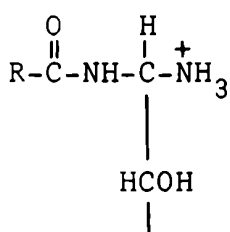


(VI-132)

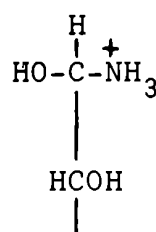
Ambos intermediarios poseen un grupo amino susceptible de fijar un protón y un hidrógeno activo en posición β con respecto al grupo amino.

Los pK_a en medio acuoso correspondientes a los ácidos conjugados de los grupos amino de (VI-131) y (VI-132) son bastante similares. El segundo de estos valores fue estimado anteriormente como 7.37 y un cálculo análogo efectuado para (VI-131) dio el valor 7.12 (Apéndice A).

Se estimó también el pK_a en medio acuoso del -NH- amídico de (VI-133) y del -OH de (VI-134) para dar en ambos casos el anión (Apéndice A). El valor obtenido para el -NH- de (VI-133) (pK_a entre 10.07 y 12.66) no se aleja demasiado del estimado para el -OH de (VI-134) (pK_a 9.62).

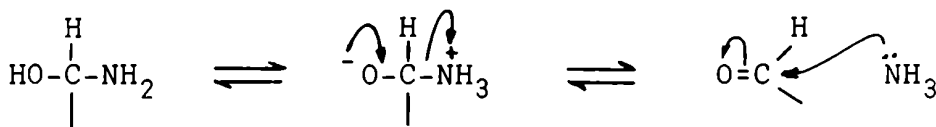


(VI-133)



(VI-134)

En medios básicos, la carbinolamina (VI-135) está en equilibrio con la forma aldehídica (VI-137), por expulsión de amoníaco a través de un intermediario dipolar (VI-136).



(VI-135)

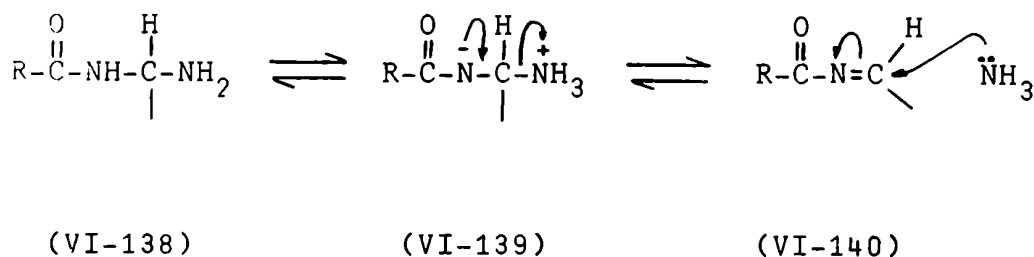
(VI-136)

(VI-137)

Esta descomposición de la carbinolamina es la reacción inversa de la que conduce a su formación. La transferencia protónica (VI-135) \rightleftharpoons (VI-136) es la etapa lenta determinante de la velocidad en ambas direcciones,

y se ha sugerido que tiene lugar con participación de moléculas de solvente.

Por analogía con el comportamiento de las carbinolaminas puede admitirse que, en medios básicos, el 1-acilamido-1-amino-1-desoxiglicitol (VI-138) esté en equilibrio con la N-acil-imina (VI-140), por expulsión de amoníaco a través de un intermediario dipolar (VI-139).



El pasaje por la forma dipolar para descomposición del intermediario (VI-135) es imprescindible, ya que la fuerza impulsora para la expulsión del amoníaco es la cesión de electrones por parte del oxígeno cargado negativamente²²¹. Lo mismo ocurriría en la descomposición de (VI-138), teniendo en cuenta los valores similares de pK_a de ambos intermediarios.

La expulsión de amida a partir de (VI-131) para producir el catión iminio no tendría lugar a velocidades significativas en el medio básico de la reacción de Wohl porque requeriría ser asistida por una catálisis ácida general, igual que la deshidratación de las carbinolaminas (VI-132). Compárense las reacciones inversas que transcurren a través de los estados de transición (VI-129) y (VI-130).

La formación de N-acil-D-glicofuranosilaminas.

Las N-acil-glicofuranosilaminas podrían originarse en los 1-acilamido-1-amino-1-desoxiglicitoles formados a expensas del aciloxi-C-4 a través de las etapas (VI-121) a (VI-125). Si admitimos que estos intermediarios establecen un equilibrio por expulsión de amoníaco con las correspondientes N-acil-iminas, estas últimas podrían sufrir el ataque nucleofílico del HO-C-4 (que estaría sin esterificar) o del HO-C-5 del monosacárido, por un mecanismo idéntico al representado mediante las fórmulas (VI-109) a (VI-111).

Los resultados obtenidos en las amonólisis de glicopiranosas per-O-aciladas (Tabla VI-4) indican que, cuando se presentan las dos

posibilidades de ciclación, ésta se produce de preferencia con el HO-C-4 dando origen a una N-acil-glicofuranosilamina.

Cuando se amonoliza una penta-O-acil-D-glucopiranososa, las dos carbinolaminas que podrían formarse por adición del amoníaco a la 2,3,4,6-tetra-O-acil-aldehído-D-glucosa que se forma como intermediario en la reacción, son las representadas mediante las fórmulas (VI-36) y (VI-37).

Para que el nitrógeno cargado positivamente de (VI-121) pueda transferir un protón al oxígeno de la carbinolamina, se requiere una previa asociación entre dador y aceptor a través de una unión hidrógeno^{156,157}. Mediante el uso de modelos puede comprobarse que en la carbinolamina (VI-36) puede formarse una unión hidrógeno entre el oxígeno unido al C-1 y el grupo $-\overset{+}{N}H_3$ del intermediario tetrahédrico dipolar resultante de la adición del amoníaco al aciloxi-C-4. La formación de la N-acil-imina a expensas del aciloxi-C-4, en condiciones tales que el hidroxilo de la carbinolamina no esté ionizado (Tabla VI-2) se representa mediante las fórmulas (VI-141) a (VI-146) (Esquema 3).

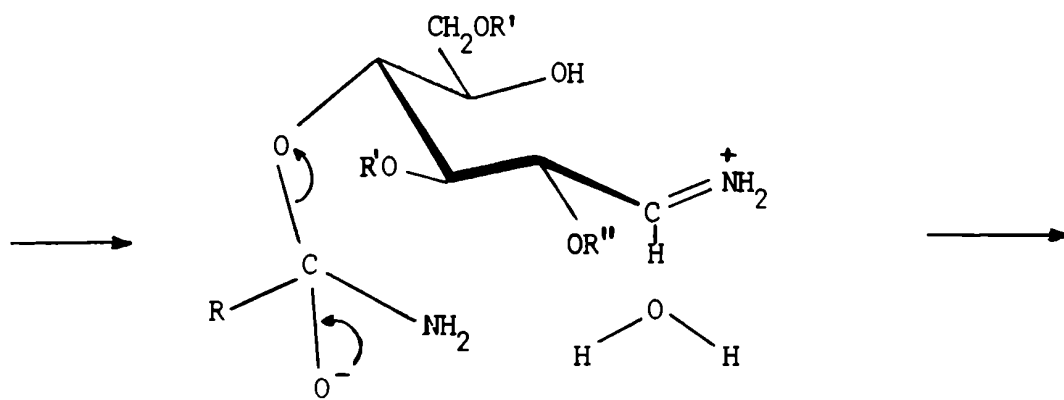
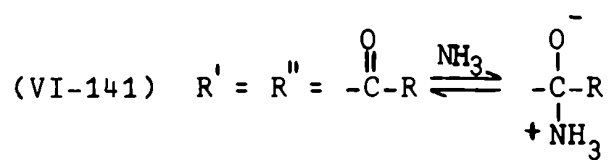
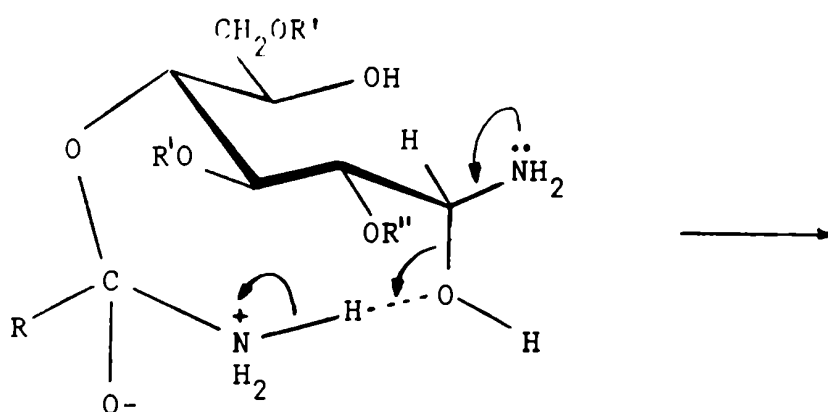
En la amonólisis de penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa con la mezcla de amoníaco líquido y solventes apróticos, la ionización casi total del hidroxilo de la carbinolamina (Tabla VI-2) determina una alta proporción del intermediario de adición (VI-148) en el equilibrio (VI-147) \rightleftharpoons (VI-148). En estas condiciones, el catión iminio se formaría a través de las etapas (VI-148) a (VI-151), y conduciría a la separación del benzoiloxi-C-2 como benzoato de amonio (Esquema 4).

A partir de (VI-151), la reacción transcurriría a través de las etapas (VI-142) a (VI-146) con $R'' = H$, para formar la N-benzoil-imina (Esquema 3).

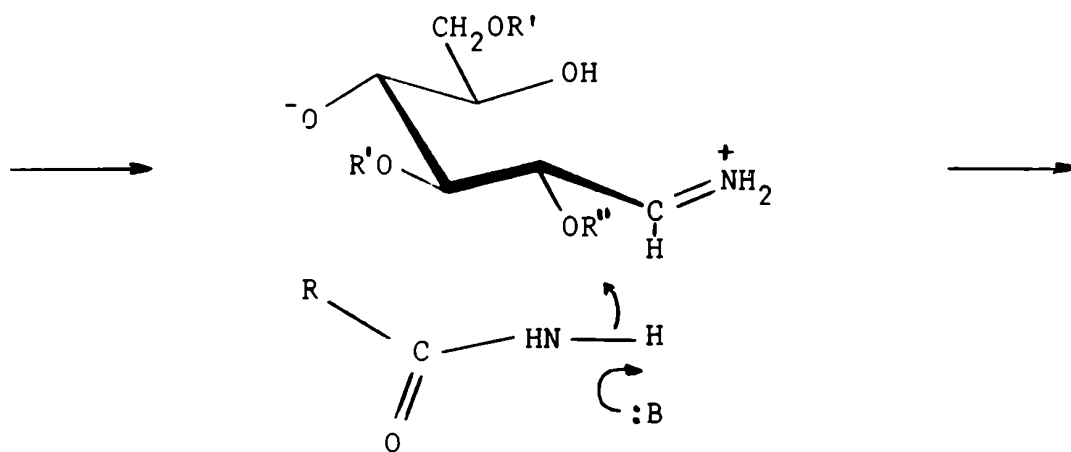
La formación de las N-acil- α -D-glucofuranosilaminas a partir de las N-acil-iminas (VI-146) se representa mediante la secuencia (VI-152) a (VI-154) (Esquema 5).

En la amonólisis de penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa en las condiciones empleadas en esta tesis se llega por este mecanismo a la formación de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (VI-155), debido a la separación del benzoiloxi-C-2 como benzoato de amonio.

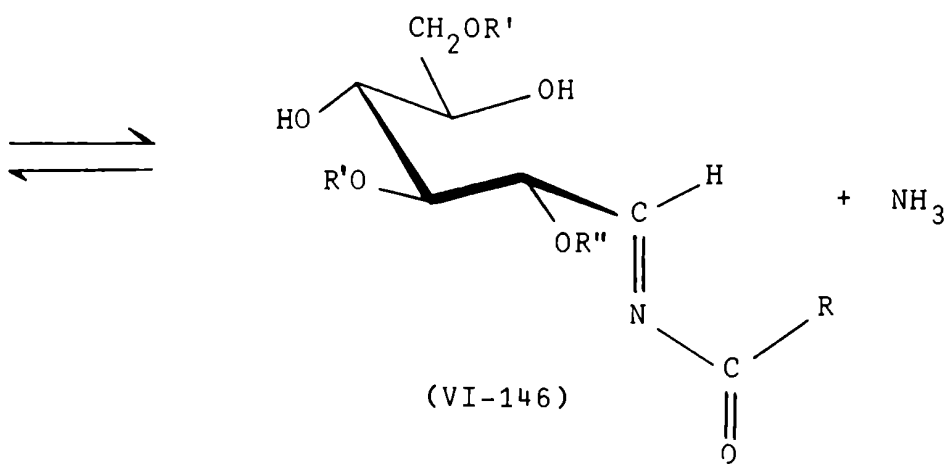
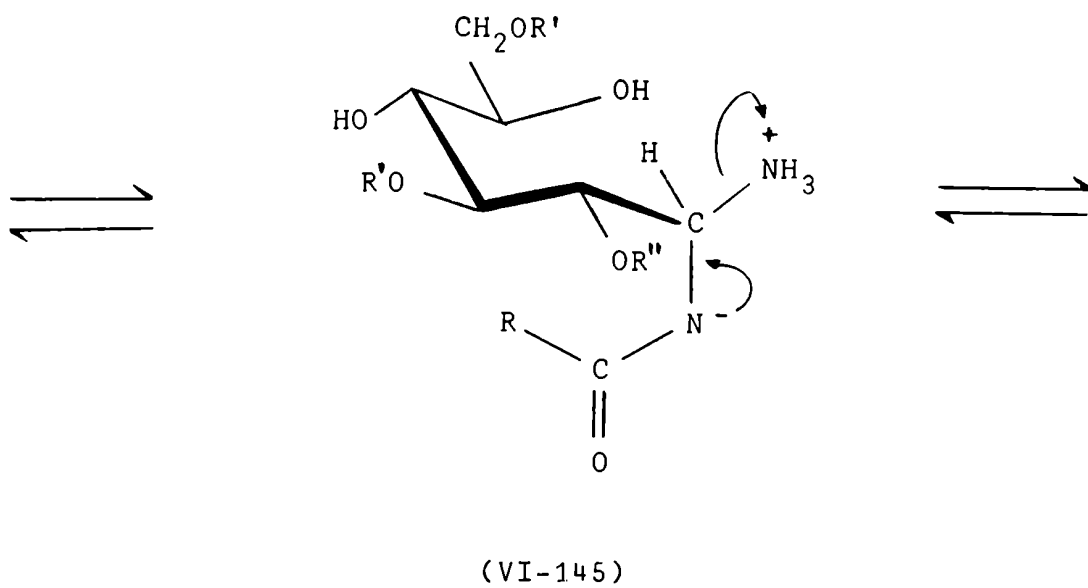
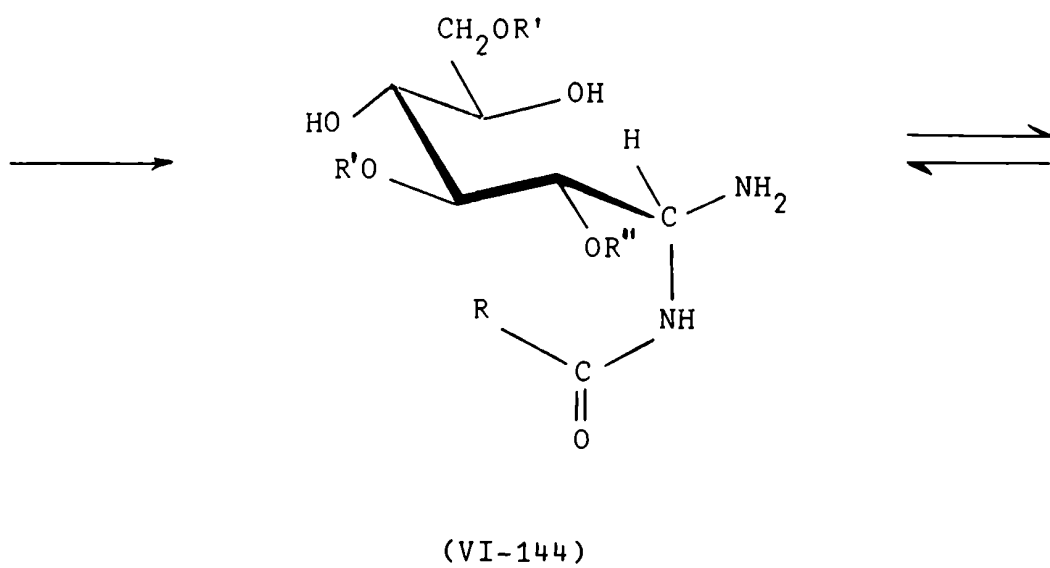
Esquema 3



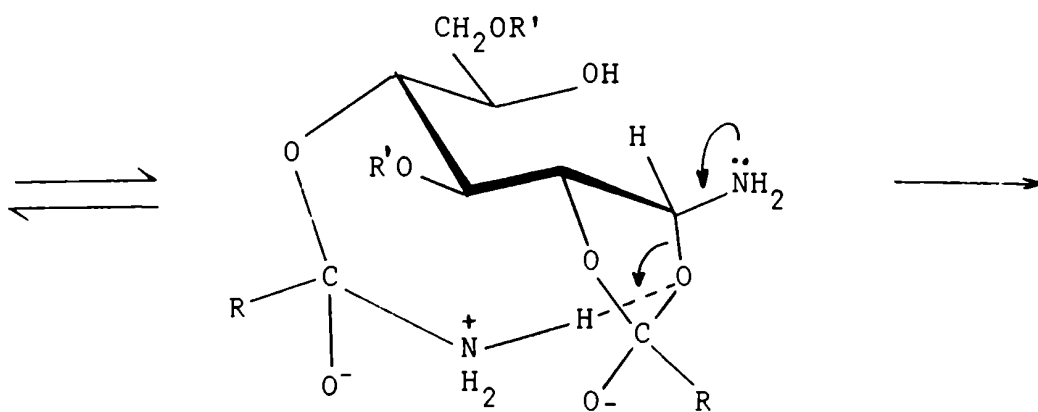
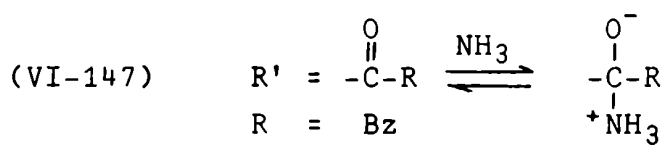
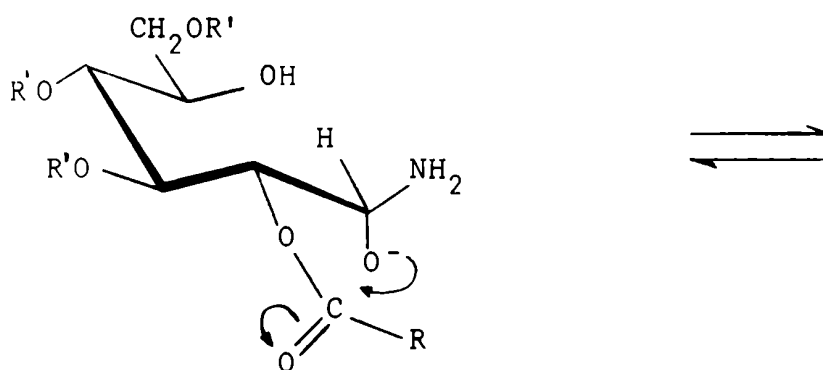
(VI-142)



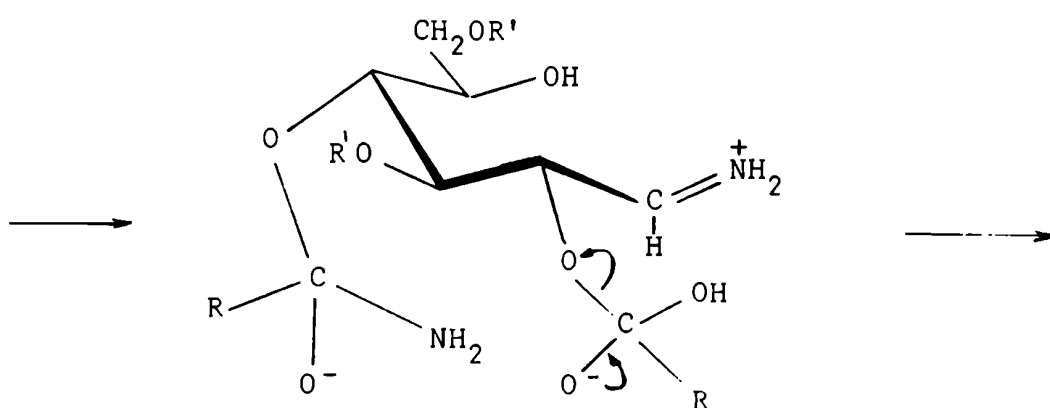
(VI-143)



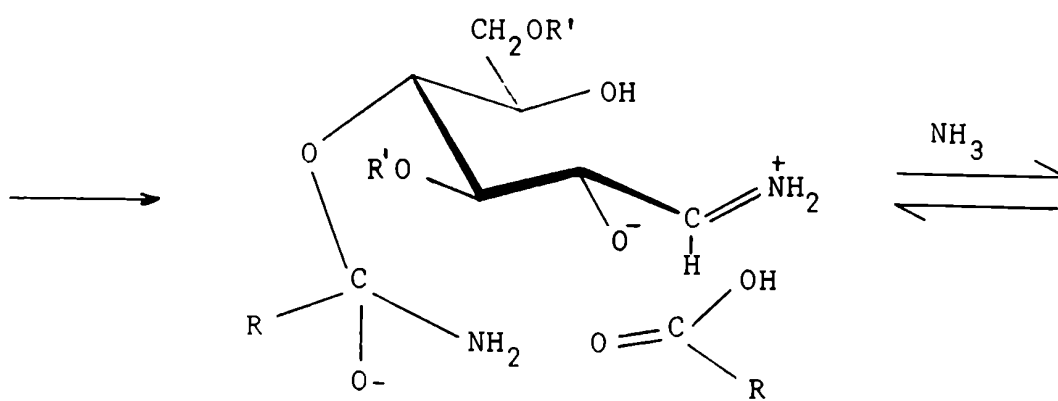
Esquema 4



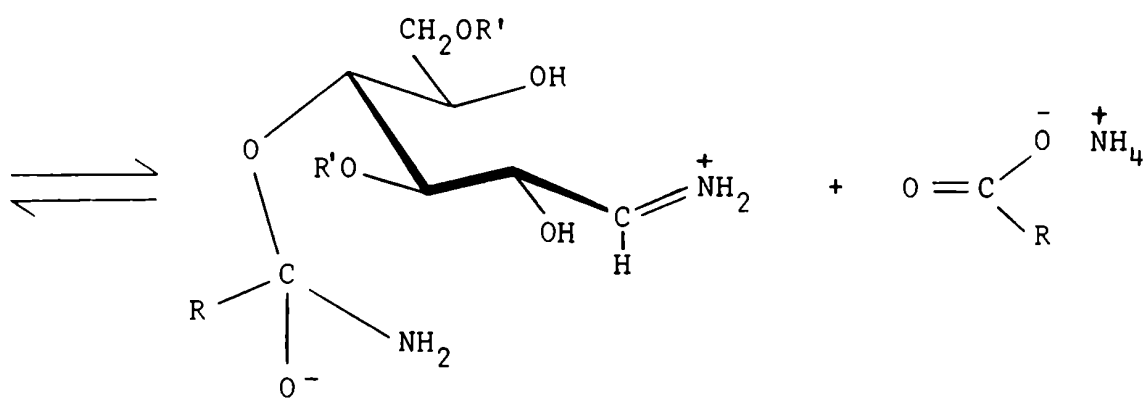
(VI-148)



(VI-149)

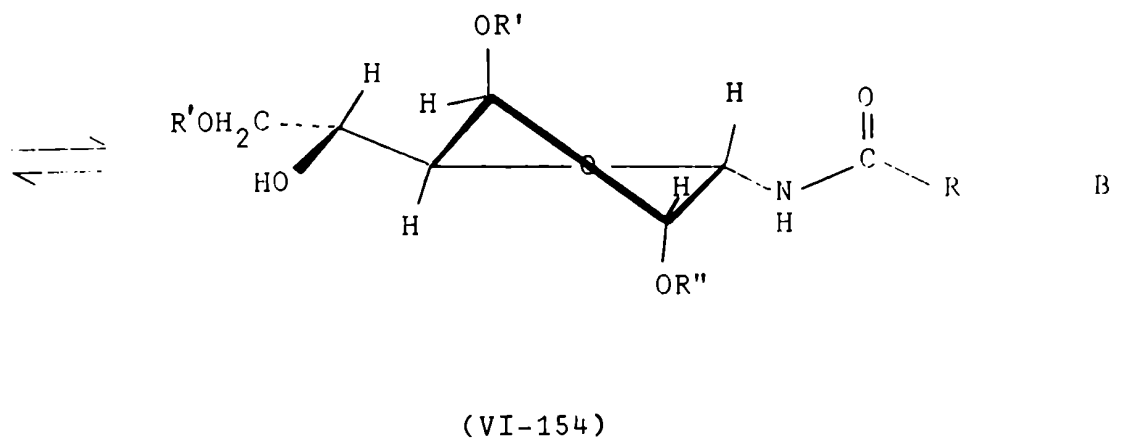
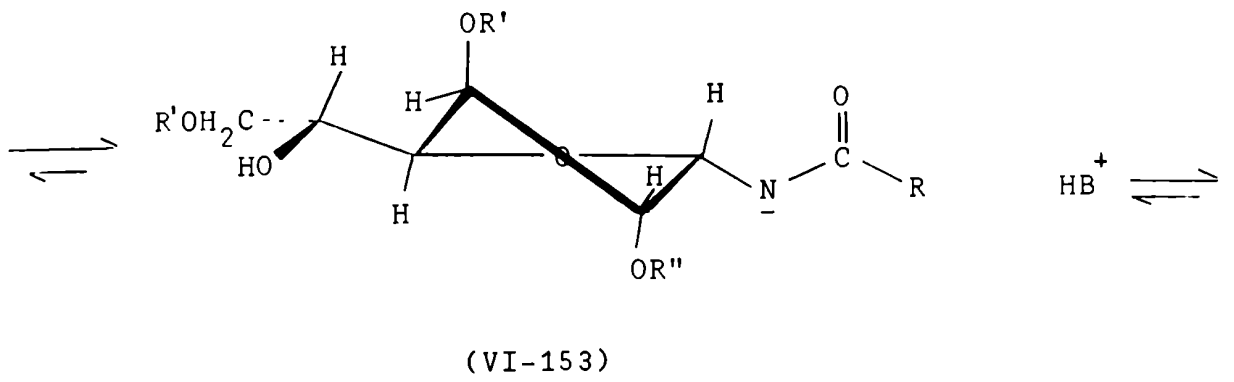
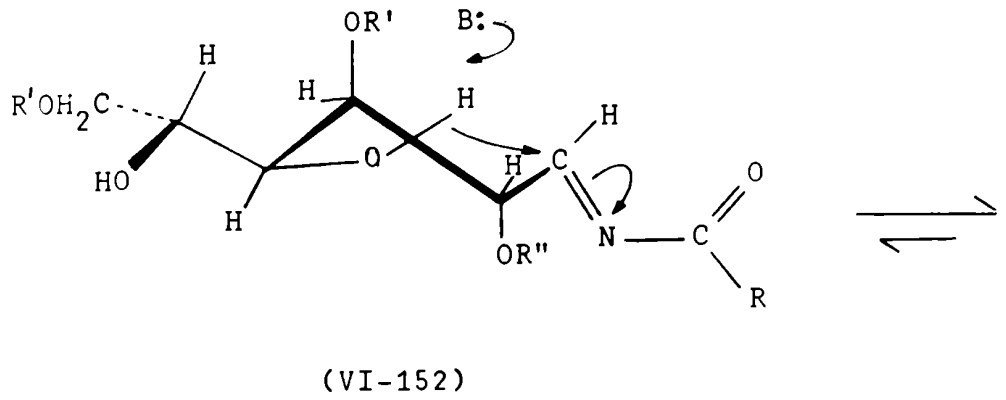


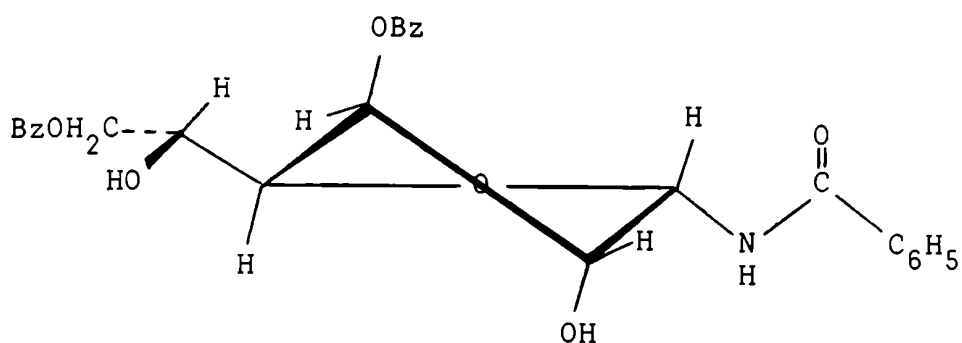
(VI-150)



(VI-151)

Esquema 5



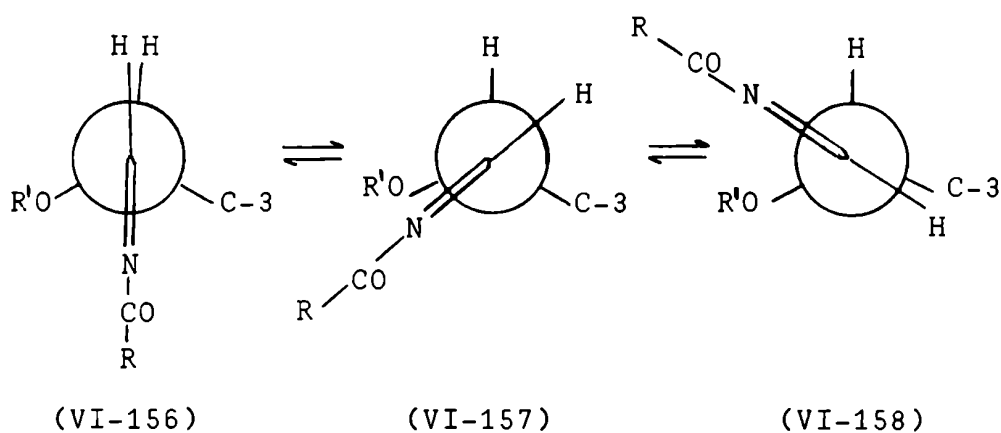


(VI-155)

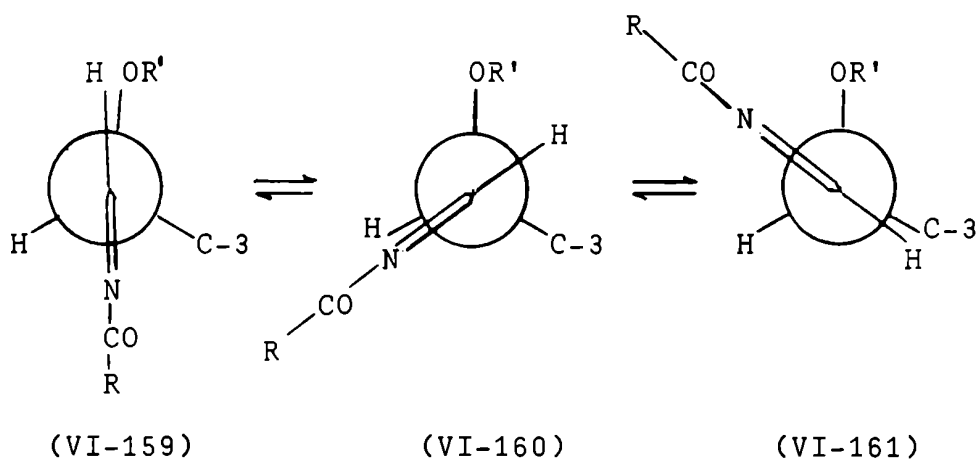
Las N-acil-glicosilaminas son estables en el medio de la reacción de Wohl. No pueden descomponerse expulsando la amida porque carecen del hidrógeno activo en posición β con respecto al grupo acilamido que poseen las N-acil-carbinolaminas (VI-73). Tampoco pueden descomponerse a una velocidad significativa para regenerar las N-aciliminas por las razones ya discutidas (pág. 193).

En realidad, en la N-acil-imina (VI-146) existen dos nucleófilos intramoleculares que estarían en condiciones de adicionarse al C-1: el HO-C-4 y el HO-C-5. En las amonólisis de los derivados acilados de D-glucosa el cierre se produjo exclusivamente con el HO-C-4 para dar N-acil-D-glucofuranosilaminas que tenían, en su casi totalidad, configuración anomérica α (Tabla VI-4). Por tratamiento de penta-O-acetil- β -D-glucopiranosa con amoníaco, tanto en medio acuoso como en solución metanólica, se obtuvo N-acetil- α -D-glucofuranosilamina con rendimientos del 41-53% y 12.1%, respectivamente. En la amonólisis de penta-O-benzoil- α -D-glucopiranosa en solventes apróticos, se obtuvo también un rendimiento relativamente alto de N-benzoil- α -D-glucofuranosilaminas (23.6%) y sólo 0.2% de una N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina.

Dada la ubicación espacial de la unión C=N en la N-acil-imina (VI-146), resulta evidente que, de no producirse una rotación del C-1 alrededor del eje de la unión C-1-C-2, el ataque nucleofílico del HO-C-4 o del HO-C-5 sobre el carbono electrofílico de la N-acil-imina originaría una N-acil-glicosilamina con configuración anomérica α . Es probable que la rotación del C-1 representada por las fórmulas (VI-156) a (VI-158) sea lenta, tal como ocurre en la mutarrotación de la glucosa, porque requiere pasar por el estado de transición (VI-157) donde los sustituyentes voluminosos del C-1 y del C-2 se encuentran eclipsados.



En cambio, en la N-acil-imina que se formaría por un mecanismo análogo a partir de una penta-O-acil-D-manopiranososa (VI-159) (que difiere de la correspondiente a la D-glucosa en la configuración del C-2), la rotación del C-1 alrededor del eje de la unión C-1—C-2 sería más o menos rápida porque implica el pasaje a través de un estado de transición de baja energía (VI-160), donde no hay interacciones eclipsadas entre sustituyentes voluminosos.



Los resultados obtenidos en la amonólisis en medio acuoso de penta-O-acetil-β-D-manopiranososa (Tabla VI-4) corroboran esta hipótesis. Se obtuvo en este caso 8.4% de N-acetil-α-D-manofuranosilamina y 3.9% de N-acetil-β-D-manofuranosilamina las que, evidentemente, se originan por ciclación de las N-acil-iminas (VI-159) y (VI-161), respectivamente, por ataque nucleofílico del HO-C-4 sobre el C-1.

Una primera explicación de la formación preferencial de N-acil-glicosilaminas con estructura furanósica fue dada por Zanlungo, DeFerrari y Cadenas³⁰.

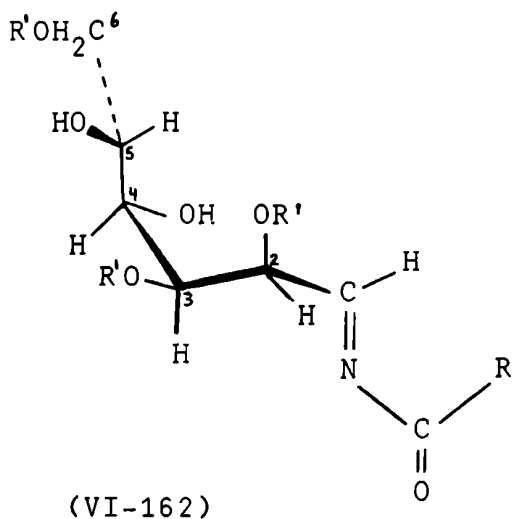
En la formación de hidrocarburos alicíclicos a partir de hidrocarburos alifáticos acíclicos, la pérdida de entropía es mayor en la formación de un anillo de seis miembros que en la formación de uno de cinco miembros, ya que este último implica una pérdida menor de grados de libertad. La variación de entropía que acompaña a la ciclización debe atribuirse principalmente a pérdidas de rotación interna^{222,223}.

Si bien la entropía de activación determina una mayor velocidad de formación de los anillos de cinco miembros, la entalpía de activación, en los hidrocarburos, favorece la formación de anillos de seis miembros. La variación de entalpía que acompaña a la formación del ciclo depende, fundamentalmente, de la energía de tensión del anillo, que es mayor para los ciclos de cinco átomos que para los de seis²²⁴.

Del balance de ambos términos (entrópico y entálpico) depende la velocidad de formación de los ciclos. Por lo tanto, que se forme más rápido un ciclo de cinco o de seis átomos dependerá del tipo de reacción particular que se considere²¹⁴.

Cuando la cadena carbonada tiene sustituyentes distintos de hidrógeno, las interacciones de no unión desempeñan un papel muy importante en la velocidad de formación de anillos²²⁵.

Tal situación se presenta en la ciclización de la N-acil-imina (VI-159) formada a partir de D-manopiranososa. Mediante el uso de modelos se aprecia que, para producir el cierre del ciclo furanósico,



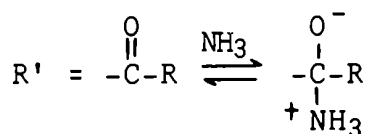
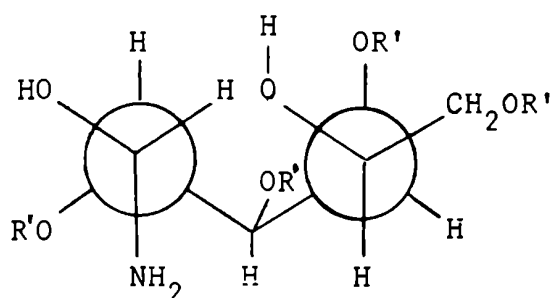
la cadena carbonada debe atravesar por una conformación, que se representa aproximadamente en (VI-162), en la cual existe una interacción 1,3 paralela desestabilizante entre el sustituyente oxigenado del C-2 y el sustituyente voluminoso del C-4 (fragmento C-5—C-6). Esta interacción no se presenta en la N-acil-imina derivada de D-glucosa debido a la configuración opuesta del C-2. Esto determinaría, en los derivados de D-manosa, una mayor lentitud para la

formación del ciclo furanósico, por lo que empezaría a competir la

formación del ciclo piranósico.

Estas especulaciones están de acuerdo con los resultados experimentales obtenidos, ya que en la amonólisis en medio acuoso de penta-O-acetil-β-D-manopiranososa se obtuvo 4.2% de N-acetil-α-D-manopiranosilamina (Tabla VI-4).

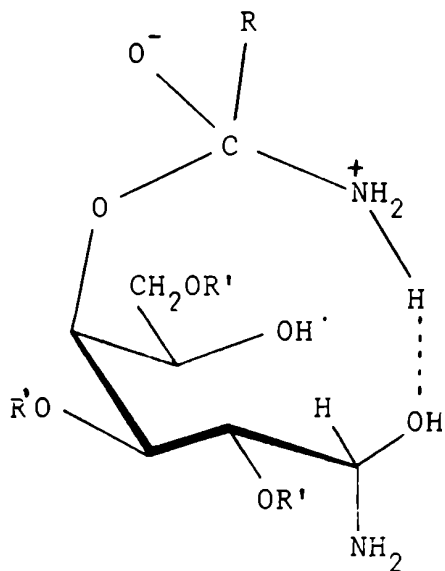
En las amonólisis de derivados acilados de D-galactopiranososa, por adición del amoníaco a la forma aldehídica del monosacárido tetra-O-acilado se formarían también dos posibles carbinolaminas



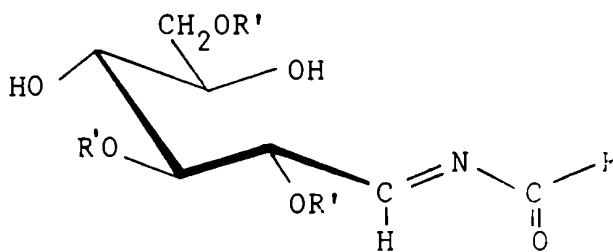
(VI-163)

con configuraciones opuestas en el C-1. En una de ellas, que se representa en (VI-163), el grupo -NH_3^+ del intermediario tetrahédrico dipolar resultante de la adición del amoníaco al aciloxi-C-4 podría asociarse a través de una unión hidrógeno con el oxígeno unido al C-1, tal como se indica en (VI-164). Por lo tanto, por un mecanismo análogo al representado mediante las fórmulas (VI-141) a (VI-146)

se originaría la N-acil-imina (VI-165) a expensas del aciloxi-C-4.

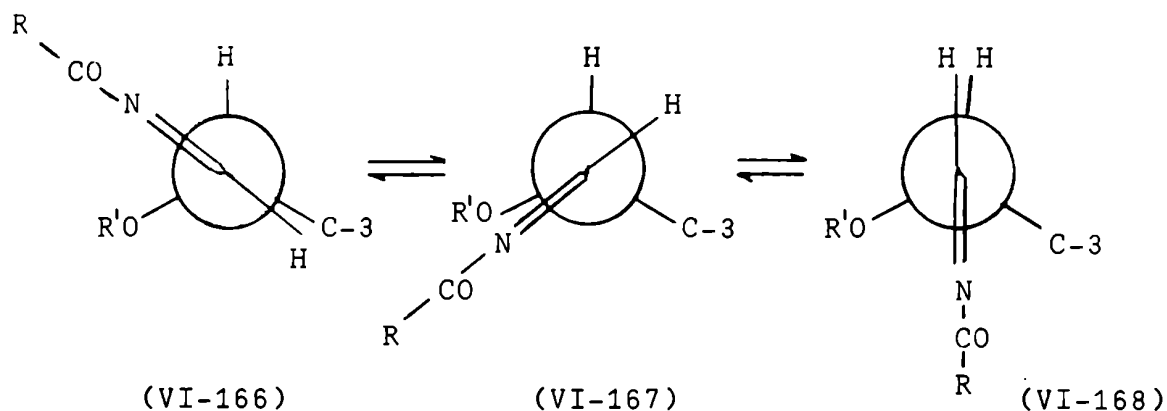


(VI-164)

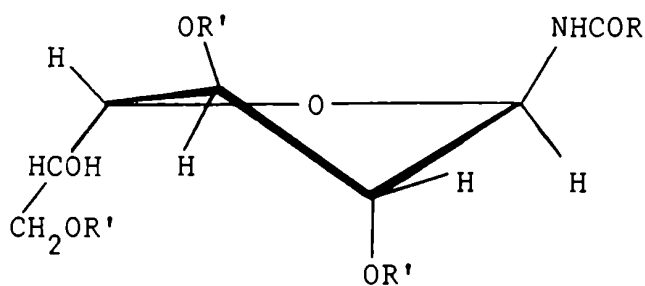


(VI-165)

La rotación del C-1 de este intermediario alrededor del eje de la unión C-1—C-2, representada por las fórmulas (VI-166) a (VI-168) debe ser lenta ya que, tal como ocurre en la N-acil-imina derivada de D-glucosa, requiere pasar por un estado de transición (VI-167), donde se eclipsan los sustituyentes voluminosos del C-1 y del C-2.



Por lo tanto, por ataque nucleofílico del HO-C-4 sobre el carbono electrofílico de la N-acil-imina con la unión C-1—C-2 en el estado rotamérico representado en (VI-166), se originarían exclusivamente N-acil-β-D-galactofuranosilaminas (VI-169).



(VI-169)

Los resultados experimentales obtenidos concuerdan exactamente con estas especulaciones. En la amonólisis en medio acuoso de penta-O-acetil-β-D-galactopiranososa se obtuvo 20.7% de N-acetil-β-D-galactofuranosilamina como único producto nitrogenado cíclico (Tabla VI-4).

Los resultados de la Tabla VI-4 indican que:

a) La formación de N-acetil-D-glucofuranosilaminas se favorece en las amonólisis en medio acuoso comparadas con aquellas efectuadas en medio metanólico.

b) Empleando como solvente metanol, las N-acil-D-glucofuranosilaminas se forman cuando se amonoliza un derivado acetilado de D-glucosa, pero no cuando el sustrato es un derivado benzoilado.

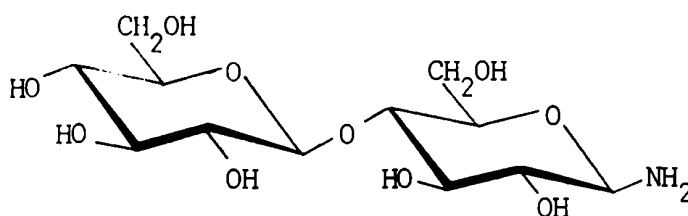
c) Cuando la amonólisis se efectúa en solventes apróticos, productos furanósicos mencionados se forman, aun a partir de penta-O-benzoil-D-glucopiranosa.

Sobre la base del mecanismo propuesto, los motivos que determinan estas diferencias resultan aún oscuros. Sin embargo, el continuo avance del conocimiento de los efectos del solvente sobre los mecanismos de catálisis podría, tal vez, posibilitar la explicación de estos hechos en el futuro.

La formación de D-glicopiranosilaminas. El aislamiento de D-glicopiranosas.

Si bien existen evidencias experimentales de su formación¹⁰, las D-glicopiranosilaminas no pudieron en general ser aisladas como tales en las amonólisis de derivados per-O-acilados de hidratos de carbono.

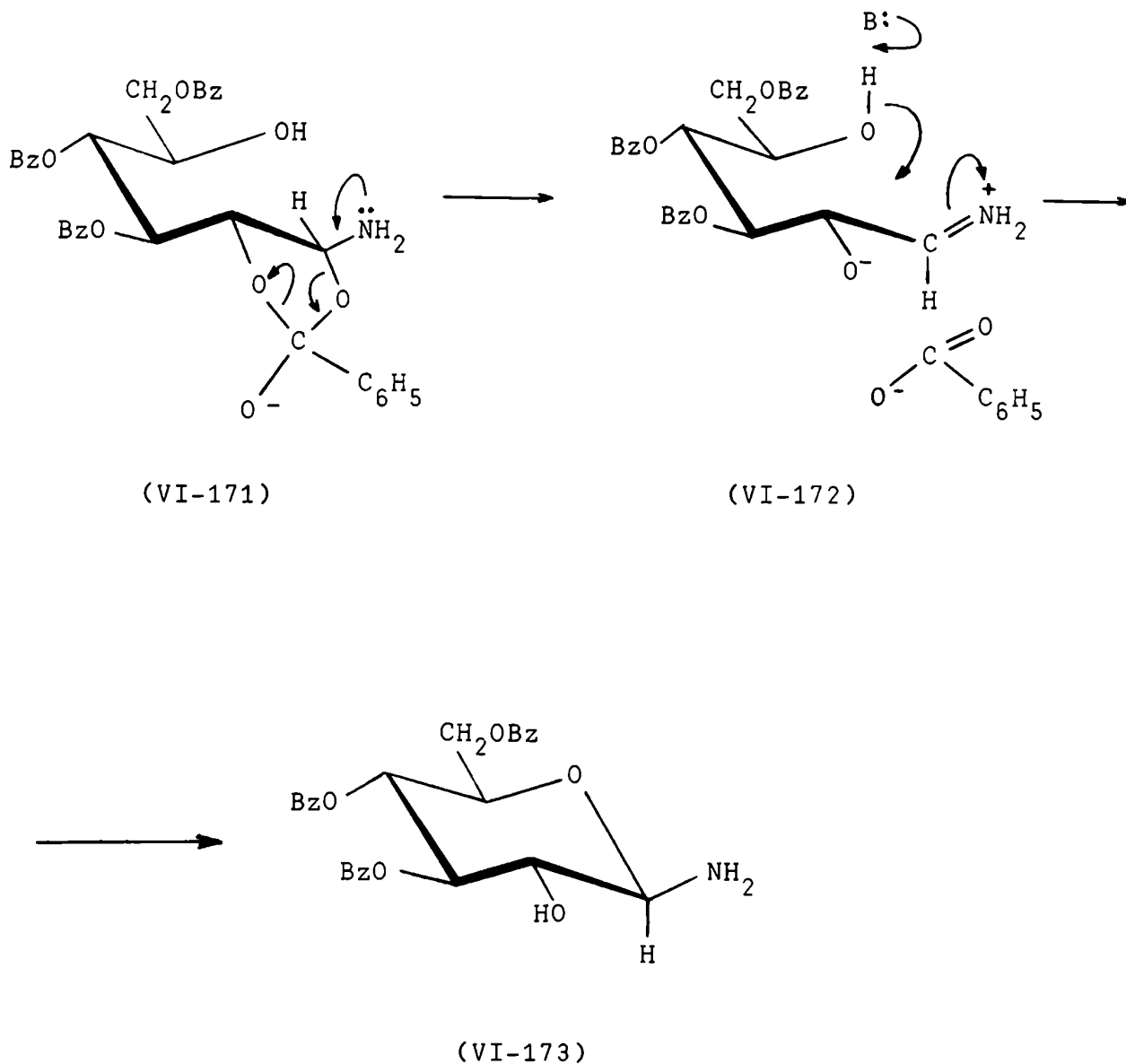
La única excepción la constituye una experiencia descrita por Micheel y col.²⁰, quienes trataron octa-O-acetil-D-celobiosa con amoníaco metanólico 40% a 50° durante 120 horas. En esas condiciones, no detectaron la fijación de grupos acetamido sobre el C-1 de la unidad reductora del disacárido, y aislaron β -celobiosilamina (VI-170) con 10% de rendimiento, junto con una cantidad relativamente importante de dicelobiosilaminas.



(VI-170)

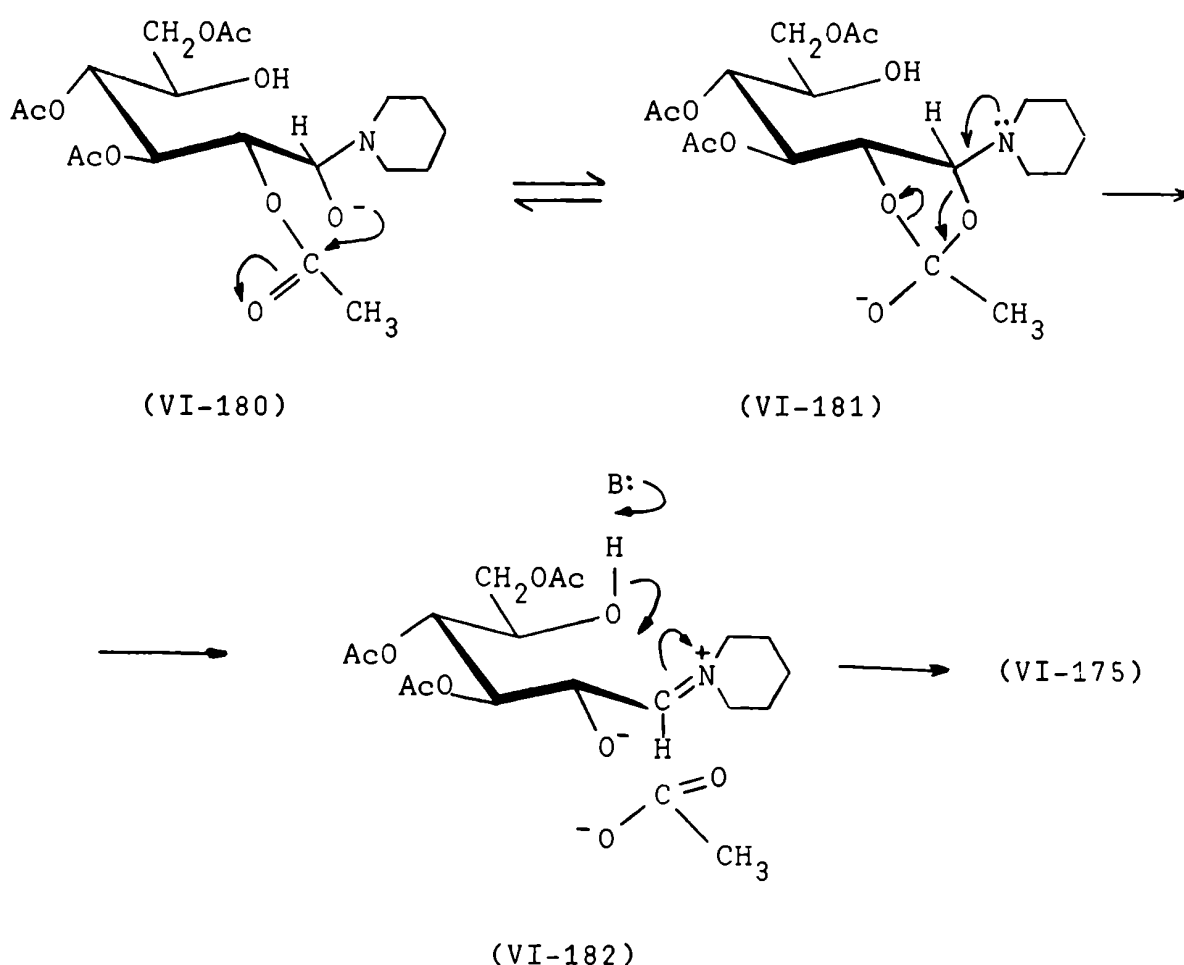
De acuerdo con la interpretación que hemos propuesto para la reacción de Wohl, sería factible que las D-glicopiranosilaminas se formaran a partir de las carbinolaminas por una lenta deshidratación no catalizada, (VI-43) a (VI-45), seguida por ataque nucleofílico del HO-C-5 sobre el catión iminio generado.

En la amonólisis de penta-0-benzoil-D-glucopiranososa con la mezcla de amoníaco líquido y solventes apróticos, esta serie de reacciones conduciría a la formación de 3,4,6-tri-0-benzoil- β -D-glucopiranosilamina, a través de las etapas (VI-171) a (VI-173). En (VI-172) se produce la separación del benzoiloxi-C-2 como anión benzoato, que en el medio de reacción forma benzoato de amonio.



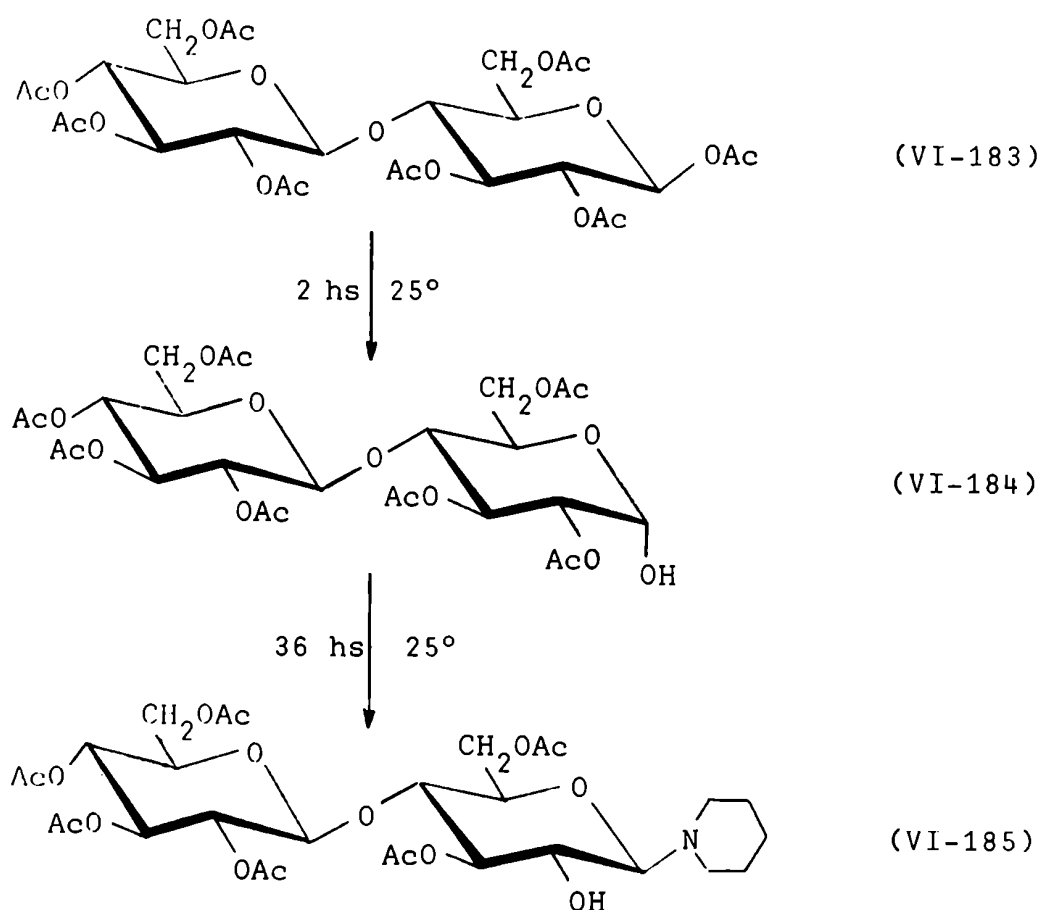
Esta reacción es análoga, desde todo punto de vista, a la encontrada por Hodge y Rist²²⁶ al tratar penta-0-acetil-D-glucopiranososa (VI-174) con piperidina en éter a 25°. De la mezcla de reacción aislaron un producto cristalino que fue caracterizado como N-(3,4,6-tri-0-acetil- β -D-glucopiranosil)piperidina (VI-175), con rendimientos que oscilaban entre 25 y 36%. Como los rendimientos óptimos se obtenían empleando tres o más moles de piperidina por cada mol

al grupo aldehído formado como intermediario transitorio en la apertura del ciclo hemiacetálico de (VI-178) para dar las correspondientes carbinolaminas. En el medio aprótico de la reacción el hidroxilo de las carbinolaminas debe estar ionizado en un alto grado; por lo tanto, el oxianión del C-1 de (VI-180) se adicionaría al acetoxi-C-2. La descomposición no catalizada del intermediario de adición (VI-181) sería más rápida que la del intermediario análogo (VI-171), debido a la mayor cesión de electrones hacia el carbono por parte del átomo de nitrógeno en el primero (pK_a de la piperidina = 11.42²²⁷; pK_a del amoníaco = 9.3¹⁶¹). Se genera así el catión iminio (VI-182), produciéndose simultáneamente la separación del acetoxi-C-2 como anión acetato. Este forma con el tercer mol de piperidina la sal correspondiente (VI-176). Finalmente, el ataque nucleofílico del HO-C-5 sobre el catión iminio origina el producto aislado (VI-175).

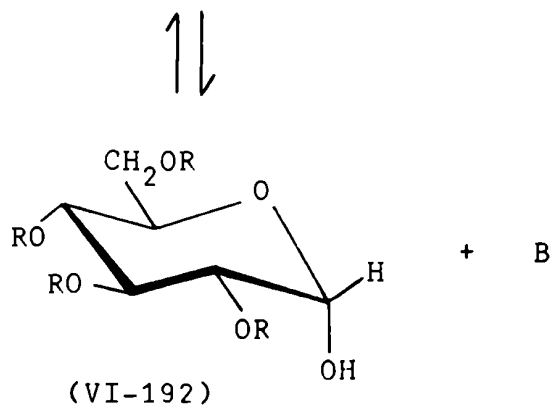
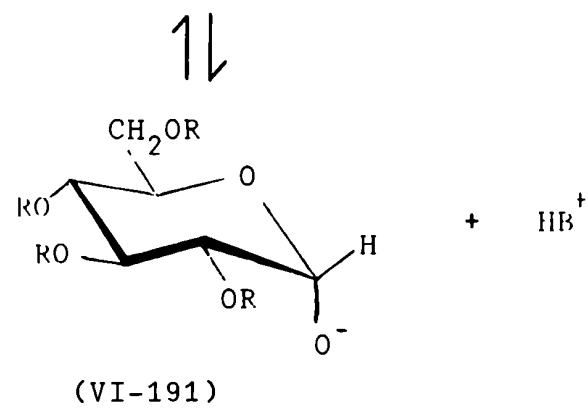
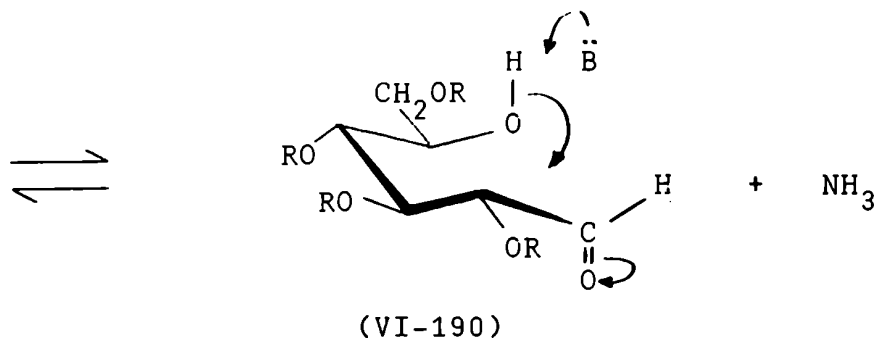
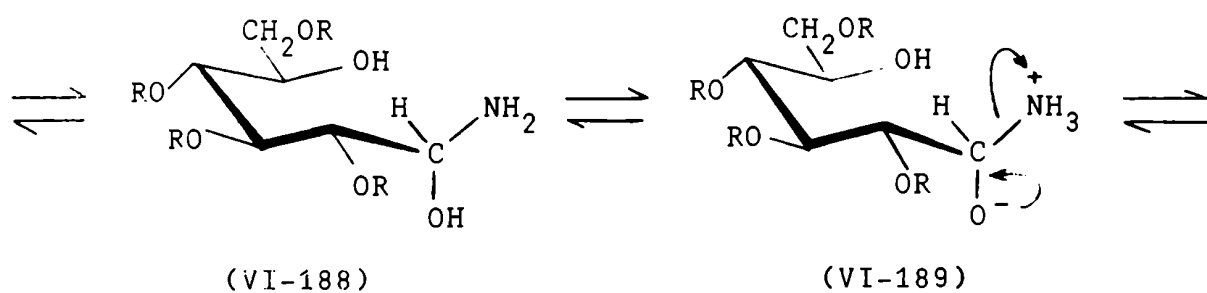
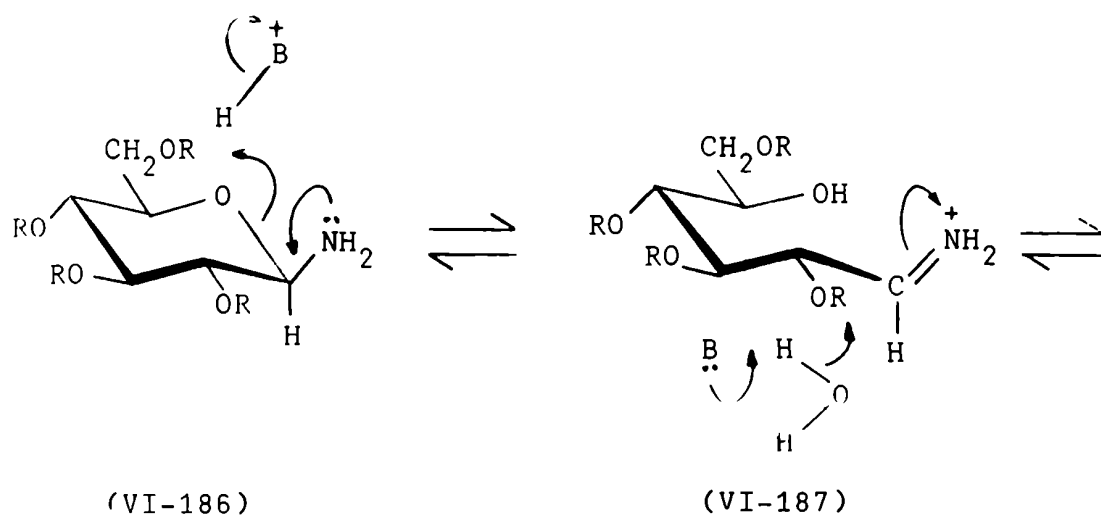


Los resultados obtenidos por Hodge y Rist constituyen una prueba química adicional a favor de la hipótesis de que el benzoato de amonio aislado en la amonólisis realizada en esta tesis se origina en forma prácticamente exclusiva en el benzoiloxi-C-2.

Resultados análogos a los informados por Hodge y Rist fueron obtenidos por Powell y Feather²²⁸ al tratar octa-O-acetil- β -celobiosa (VI-183) con piperidina en tetrahidrofurano a 25°. Al cabo de 2 horas se aisló de la mezcla de reacción 4-O-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-2,3,6-tri-O-acetil- α -D-glucopiranososa (VI-184) con 81% de rendimiento, como resultado de la aminólisis del acetoxi-C-1. Prolongando el tratamiento durante 36 horas, se obtuvo N-(3,6,2',3',4',6'-hexa-O-acetil- β -celbiosil)piperidina (VI-185) con 6.2% de rendimiento.



Las glicosilaminas son estables en el medio amoniacal de la reacción de Wohl cuyo pH es siempre mayor que 12, cualquiera sea el solvente empleado. Pero cuando se lleva a cabo la evaporación del amoníaco, previa al proceso de aislamiento de los productos de reacción, se inicia la descomposición de las glicosilaminas. En medio acuoso, entre pH 2 y 9, las glicosilaminas se hidrolizan para dar las correspondientes glicopiranosas por el mecanismo representado mediante la secuencia (VI-186) a (VI-192)²⁰⁰. La velocidad de hidrólisis es máxima a pH 5.



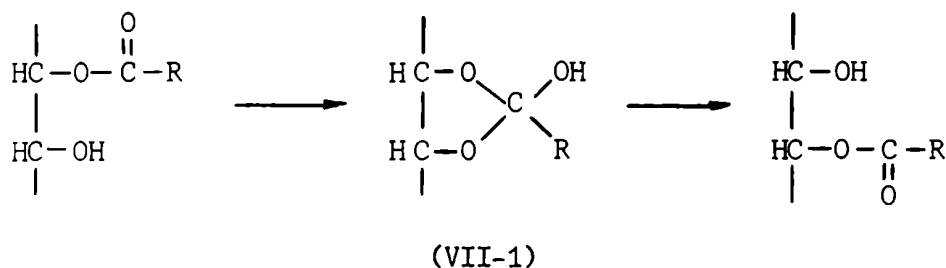
La facilidad con que se descomponen las glicosilaminas es sin duda la causa por la cual estos productos no fueron aislados de las mezclas de reacción. En la amonólisis realizada en esta tesis se obtuvo un rendimiento importante de 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa. Este producto se formaría por hidrólisis de (VI-173), como consecuencia de los tratamientos sufridos durante el proceso de aislamiento.

CAPITULO VII

MIGRACIONES INTRAMOLECULARES O → O
DE BENZOILOS DURANTE LA REACCION

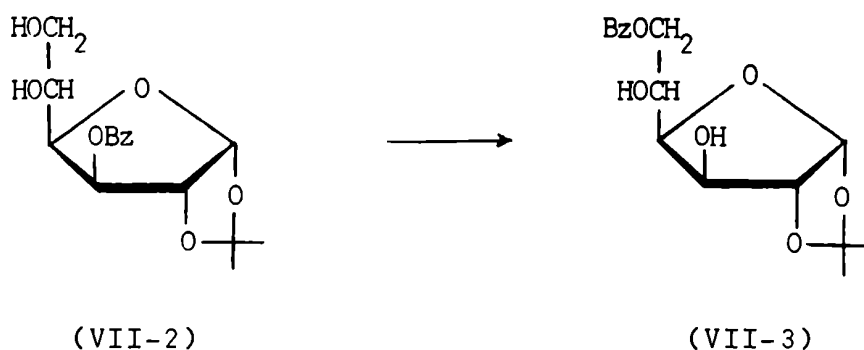
MIGRACIONES INTRAMOLECULARES O → O DE BENZOILOS DURANTE LA REACCION.

La migración de grupos acilo en polialcoholes parcialmente acilados fue descubierta en 1920 por Fischer²²⁹ quien propuso para esta reacción un mecanismo intramolecular, basado en la formación de un ortoéster cíclico como intermediario (VII-1).



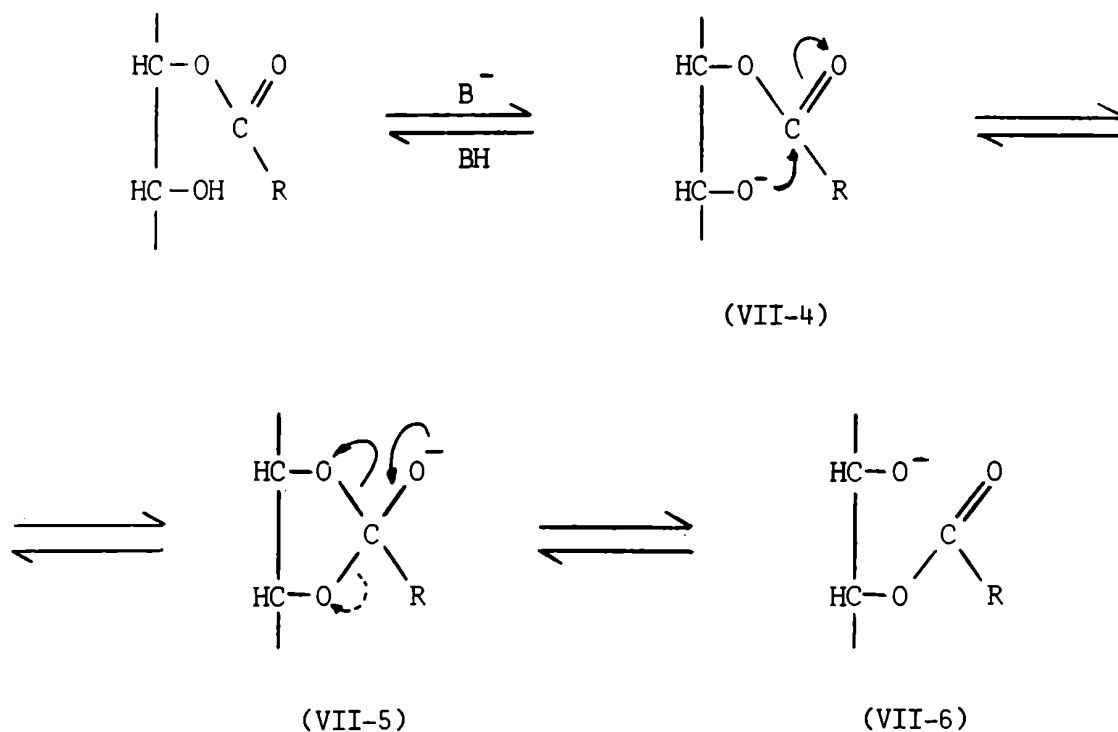
Años después, Doerschuk²³⁰ comprobó la intramolecularidad del mecanismo mediante un estudio con marcaciones radioactivas.

En el campo de los hidratos de carbono, la primera migración O → O de un grupo acilo fue descrita en 1924 por Ohle²³¹, quien comprobó la transformación de 3-O-benzoil-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (VII-2) en el correspondiente isómero 6-O-benzoi-lado (VII-3). La migración tenía lugar en solución acuosa, por añadido de trazas de álcali (1 gota de hidróxido de sodio o de amoníaco concentrados), o bien por agregado de grandes cantidades de piridina. En piridina anhidra (VII-2) era estable.



Desde entonces, se han descrito numerosos casos de migraciones intramoleculares O → O de acilos en monosacáridos cíclicos, furanósicos y piranósicos, y también en derivados acíclicos^{232,233,234}.

Estas migraciones son procesos reversibles y están catalizadas por bases. La catálisis básica se interpreta fácilmente, ya que favorece la ionización del hidroxilo. El oxianión generado (VII-4) ataca nucleofílicamente al carbono carbonílico de un grupo aciloxi vecino para dar un intermediario de adición aniónico cíclico (VII-5), que tiene la posibilidad de descomponerse para regenerar (VII-4) o para dar (VII-6).



Uno de los factores más importantes que determinan la posición del equilibrio en las transferencias de acilo intramoleculares es la acidez relativa de los grupos hidroxilo dadores y aceptores, tal como ocurre en las transferencias de acilo intermoleculares. Se ha señalado²³⁵ que, cuanto menor es la acidez del grupo aceptor, mayor es la velocidad de transferencia del acilo.

En los monosacáridos parcialmente acilados, los grupos acilo tienden a migrar en general alejándose del O-1 en dirección al O-6²³⁶. Eso se debe a que la acidez de los hidroxilos de los carbonos de la cadena, que depende del número de sustituyentes electronegativos unidos al carbono correspondiente, es máxima para el HO-C-1 y mínima para el HO-C-6.

Cuando la acidez del grupo hidroxilo dador es similar a la del hidroxilo aceptor, la posición del equilibrio en la transferencia de acilo depende sobre todo de factores estéricos. El componente para el cual las interacciones de Van der Waals intramoleculares²³⁷ son mínimas, es más estable y predominará en el equilibrio.

Migraciones 0→0 de benzoílos en N-benzoil- α -D-glucofuranosilaminas parcialmente benzoiladas. El equilibrio N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina \rightleftharpoons N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina.

Durante el curso de este trabajo pudo comprobarse que, en medios básicos, dos productos aislados de la mezcla de amonólisis, la N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12) y la N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13), se interconvierten entre sí por migración de un grupo benzoílo desde el oxígeno del C-3 hacia el oxígeno del C-5, y viceversa.

Las primeras evidencias de esta interconversión se obtuvieron en la amonólisis de (III-12) en 2-propanol amoniaco. El análisis por cromatografía en capa delgada de la mezcla de reacción reveló que, junto con el producto original, coexistían (III-13) y N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11), resultante de la desbenzoilación parcial de (III-12) y (III-13).

Cuando se amonolizaron (III-12) y (III-13) con metanol amoniaco controlando por cromatografía el curso de las reacciones, pudo comprobarse que, al cabo de 5 minutos, coexistían en la mezcla de reacción las dos sustancias anteriores, junto con (III-11). Con el tiempo, se amonolizaban todos los grupos benzoiloxi para dar N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10) como único producto.

Resultó de interés verificar si la interconversión (III-12) \rightleftharpoons (III-13) se producía también en el medio aprótico de la reacción de amonólisis. Cuando estas sustancias se sometieron a la acción de la mezcla cloroformo-dioxano-amoniaco líquido a -60° durante 100 horas, se comprobó por cromatografía la presencia en ambas mezclas de reacción de los productos (III-12), (III-13) y (III-11).

Las cantidades relativas de ambos componentes en el equilibrio (III-12) \rightleftharpoons (III-13) se determinaron por polarimetría.

Para el estudio del equilibrio se empleó como solvente una mezcla de piridina:agua (1:1; v/v). Este solvente había sido usado por Angyal y Melrose²³⁸ para determinar la posición del equilibrio en migraciones 0→0 de grupos acetilo en ciclitoles parcialmente acetilados.

El empleo de esta mezcla de solventes presenta dos ventajas

fundamentales:

a) Disuelve fácilmente un gran número de derivados parcialmente acilados de hidratos de carbono²³⁸.

b) Por su naturaleza básica débil, cataliza las migraciones $O \rightarrow O$ de grupos acilo, pero no los hidroliza. El análisis de las mezclas de reacción por cromatografía en capa delgada reveló en todos los casos la ausencia de productos de hidrólisis.

Angyal y Melrose²³⁸ señalaron que la velocidad de la migración depende de la composición de la mezcla de piridina-agua empleada. En piridina anhidra a temperatura ambiente no se producen transferencias de acilos, pero la presencia de agua, aun en cantidades pequeñas, promueve estas transposiciones. La velocidad de migración aumenta al aumentar el porcentaje de agua en la solución piridínica. Cuando éste llega al 50% la velocidad de reacción es máxima y ya no se modifica por ulteriores incrementos en el porcentaje de agua.

Los resultados obtenidos por nosotros coincidieron con los descritos por Angyal y Melrose. Las sustancias (III-12) y (III-13) resultaron estables en piridina anhidra; no se observó variación del poder rotatorio con el tiempo ni modificación alguna revelable por cromatografía. Además, mediante ensayos comparativos realizados con mezclas de piridina:agua (99:1), (9:1) y (1:1) se comprobó que la velocidad de migración aumenta con la proporción de agua en la solución piridínica. La relación (1:1) dio una velocidad de reacción adecuada para el estudio del equilibrio.

Para lograr una mayor exactitud en las medidas de las rotaciones ópticas, se trabajó con concentraciones altas de (III-12) y (III-13) (4 g/100 ml). Las celdas polarimétricas se termostataron a 20°. Las rotaciones ópticas se midieron a distintos tiempos, hasta que alcanzaron un valor constante. Las lecturas se hicieron a dos longitudes de onda diferentes: 589 nm y 365 nm.

En la Tabla VII-1 se detalla la mutarrotación de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12). La rotación óptica se estabilizó al cabo de 4 horas.

TABLA VII-1

Mutarrotación de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12) (c 4; piridina:agua 1:1).

Tiempo	$\left[\alpha \right]_{589}^{20}$	$\left[\alpha \right]_{365}^{20}$
5 min.	+9.6°	+14.3°
20 min.	+10.1°	+15.4°
30 min.	+10.2°	+15.9°
1 h.	+10.4°	+16.8°
2 hs.	+10.5°	+17.4°
3 hs.	+10.5°	+17.6°
4 hs.	+10.6°	+17.8°
5 hs.	+10.6°	+17.8°
6 hs.	+10.6°	+17.8°

En la Tabla VII-2 se indica la mutarrotación de N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13). En este caso, la rotación óptica llegó a un valor constante al cabo de 48 horas.

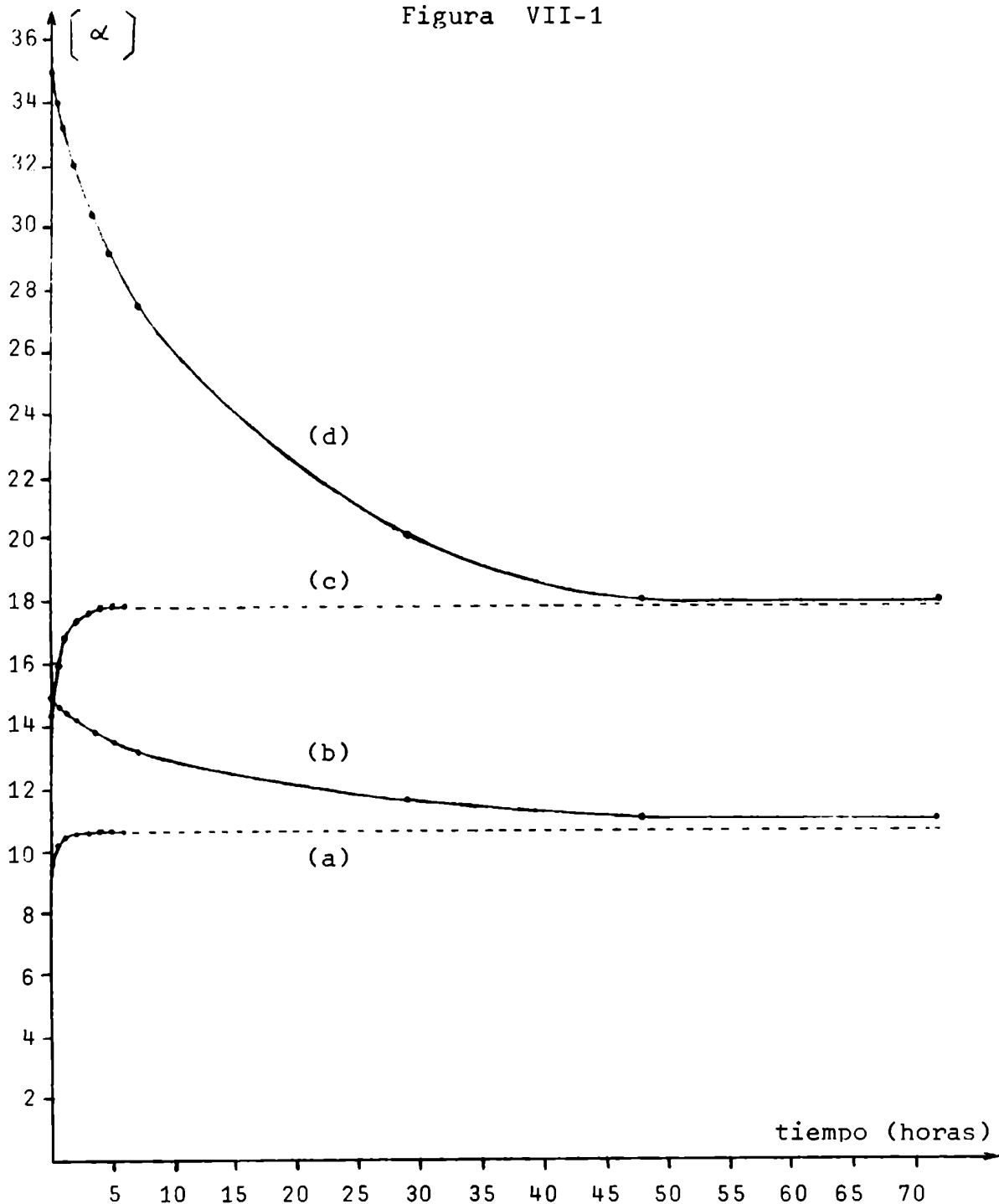
TABLA VII-2

Mutarrotación de N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13) (c 4; piridina:agua 1:1).

Tiempo	$[\alpha]_{589}^{20}$	$[\alpha]_{365}^{20}$
5 min.	+14.8°	+35.0°
20 min.	+14.7°	+34.3°
30 min.	+14.6°	+34.0°
1 h.	+14.4°	+33.2°
2 hs.	+14.2°	+32.0°
3.5 hs.	+13.8°	+30.4°
5 hs.	+13.5°	+29.2°
7 hs.	+13.2°	+27.5°
29 hs.	+11.6°	+20.0°
48 hs.	+11.0°	+17.9°
72 hs.	+11.0°	+17.9°

Los valores finales de las Tablas VII-1 y VII-2 son muy similares; esto indica que se alcanza un estado de equilibrio. Representando las rotaciones ópticas en función del tiempo (Figura VII-1) resultan curvas típicas de una transformación que llega a un estado de equilibrio.

Figura VII-1



- (a) Mutarrotación de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucosilamina (III-12) a 589 nm.
 (b) Mutarrotación de N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucosilamina (III-13) a 589 nm.
 (c) Mutarrotación de (III-12) a 365 nm.
 (d) Mutarrotación de (III-13) a 365 nm.

Para calcular las proporciones de ambos componentes en el equilibrio se emplearon los valores obtenidos a 365 nm, ya que a esa longitud de onda la diferencia entre los poderes rotatorios de (III-12) y (III-13) es mayor que a 589 nm.

Las rotaciones ópticas de (III-12) y (III-13) en el medio empleado se determinaron extrapolando al tiempo $t=0$ los valores de las Tablas VII-1 y VII-2, respectivamente. Se obtuvo $[\alpha]_{365}^{20} +13.9^\circ$ para (III-12) y $[\alpha]_{365}^{20} +35.2^\circ$ para (III-13). Con estos datos, y el valor de la rotación óptica de la mezcla en equilibrio ($[\alpha]_{365}^{20} +17.85^\circ$) se calcularon los porcentajes de (III-12) y (III-13).

Los cálculos indican que en el equilibrio coexisten 81.5% de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12) y 18.5% de N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13).

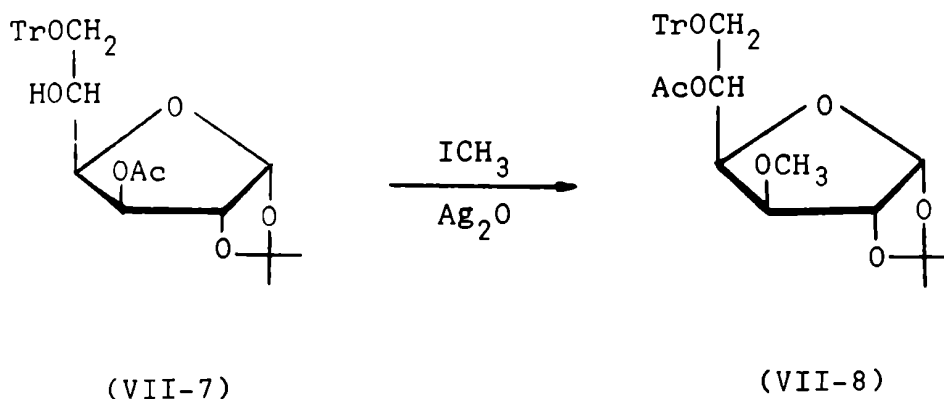
Se determinó la constante de equilibrio K para la reacción reversible (III-12) \rightleftharpoons (III-13) como el cociente $18.5/81.5 = 2.27 \times 10^{-1}$. De la misma se puede calcular la diferencia de energía libre entre ambos isómeros aplicando la ecuación $\Delta G = -RT \ln K$. Los cálculos indican que (III-12) es 0.86 Kcal/mol (3.6 Kjoules/mol) más estable termodinámicamente que (III-13). La diferencia de estabilidad podría deberse a un mayor número de interacciones de Van der Waals en la molécula cuando existe un grupo benzoiloxi en el C-5 que cuando el mismo se encuentra en el C-3.

La transformación parcial de (III-12) en (III-13) y viceversa, fue confirmada mediante dos experiencias de tipo preparativo que se describen en la parte experimental.

Por tratamiento de (III-12) con piridina:agua (1:1) durante 5 horas, y sometiendo la mezcla de reacción a una separación cromatográfica, se aisló (III-13) con 15% de rendimiento y se recuperó 66% del producto original (III-12). La relación entre los rendimientos es $15/66 = 2.27 \times 10^{-1}$.

En otra experiencia similar, por tratamiento de (III-13) con piridina:agua (1:1) durante 48 horas, se aisló (III-12) con 77% de rendimiento.

Una migración semejante a la encontrada en esta tesis fue descrita por Vargha²³⁹. Al intentar metilar 3-O-acetil-1,2-O-isopropiliden-6-O-tritil- α -D-glucofuranosa (VII-7) por el método de Purdie (ioduro de metilo, óxido de plata) obtuvo 5-O-acetil-1,2-O-isopropiliden-3-O-metil-6-O-tritil- α -D-glucofuranosa (VII-8). En este caso, la alcalinidad del medio produjo una migración del acetilo del O-C-3 al O-C-5, previa a la metilación.

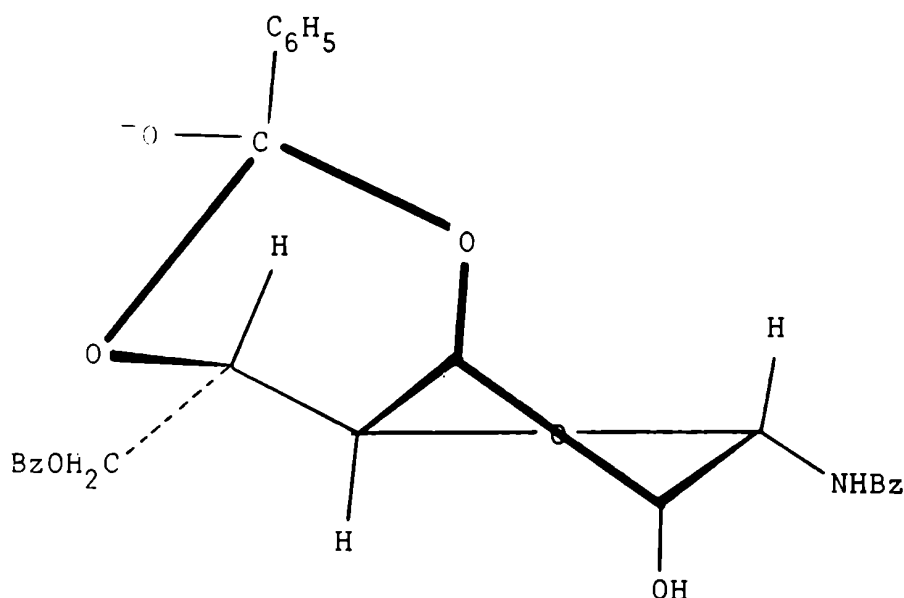


Tr = tritilo

Vale la pena recordar que en la amonólisis de penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa, los productos (III-12) y (III-13) se aislaron con 9.5% y 2.1% de rendimiento, respectivamente (Tabla III-1). La relación entre ambas cantidades es $2.1/9.5 = 2.21 \times 10^{-1}$, y se aproxima bastante a la constante de equilibrio K determinada en piridina:agua (1:1). Esta similitud evidencia que el equilibrio (III-12) \rightleftharpoons (III-13) se establece durante la reacción de amonólisis.

Si se admite que la N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12) se forma como producto primario en la reacción, con participación del benzoiloxi-C-4 (Capítulo VI), la N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13) sería un producto secundario formado a partir de (III-12) por migración del benzoílo unido al O-C-3 hacia el O-C-5.

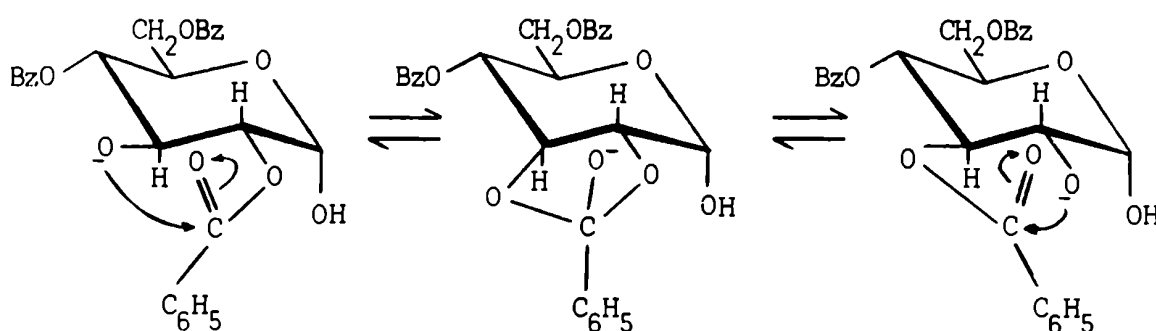
En la conformación que los compuestos (III-12) y (III-13) adoptan en solución, con el ciclo furanósico en la forma promedio 3T_2 y con un alto predominio para la unión C-4—C-5 del estado rotamérico en el cual el H-4 y el H-5 son trans-periplanares (Capítulo IV), puede formarse sin tensiones un intermediario de adición cíclico del tipo (VII-5), con participación de los oxígenos de C-3 y C-5. En este intermediario, que se representa en (VII-9), el ciclo de seis átomos que posibilita la migración adopta una conformación de tipo bote-twistada relativamente estable, que se aprecia claramente mediante el uso de modelos moleculares.



(VII-9)

Migraciones O→O de benzoílos en α -D-glucopiranosas parcialmente benzoiladas.

Durante el curso de este trabajo se comprobó que, en medios básicos, los dos derivados tri-O-benzoilados de D-glucosa aislados de la mezcla de amonólisis, 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-28) y 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-29), se interconvierten entre sí por migración de un grupo benzoílo desde el oxígeno del C-2 hacia el oxígeno del C-3 y viceversa. El intermediario cíclico que posibilita la migración se representa en (VII-10).



(VII-10)

Se tuvieron evidencias de esta interconversión al ensayar el comportamiento de (III-28) y (III-29) en 2-propanol amoniacal. En los dos casos se comprobó por cromatografía en capa delgada que,

al cabo de unos minutos, coexistían en la mezcla de reacción el producto original y su isómero. Posteriormente se detectó la formación de productos de desbenzoilación parcial, entre otros, 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-27).

Se verificó que la interconversión (III-28) \rightleftharpoons (III-29) se produce también en el medio aprótico de la reacción de amonólisis. Cuando estas sustancias se sometieron a la acción de la mezcla cloroformo-dioxano-amoníaco líquido a -60° durante 100 horas, se comprobó por cromatografía la presencia en ambas mezclas de reacción de los compuestos (III-28) y (III-29), junto con productos de desbenzoilación parcial.

En una mezcla de piridina:agua (1:1) que, como se ha señalado, no produce eliminaciones de O-benzoílos, sólo se observó que se establece un equilibrio entre las dos tri-O-benzoil-D-glucosas.

Aunque no se hizo un estudio cuantitativo de las proporciones de ambos componentes en el equilibrio, existen evidencias de que la 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-29) es más estable que la 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-28) y, por lo tanto, predomina en el equilibrio.

a) La velocidad con que (III-28) se transforma en (III-29) en piridina:agua (1:1) es mayor que la velocidad con que se produce la transformación inversa. A partir de (III-28) se detecta la formación de su isómero al cabo de 5 minutos, mientras que partiendo de (III-29) se detectan trazas del isómero sólo al cabo de 2 horas.

b) En la amonólisis de penta-O-benzoil- α -D-glucopiranosa, los productos (III-28) y (III-29) se aislaron con 1.4% y 5.4% de rendimiento, respectivamente (Tabla III-1).

El predominio de (III-29) en el equilibrio se justifica porque el intermediario de adición cíclico (VII-10) se descompone expulsando de preferencia al oxianión del C-2, que es mejor grupo saliente que el oxianión del C-3. Eso se debe a que la acidez del HO-C-2, vecino al centro anomérico atractor de electrones, es mayor que la del HO-C-3²⁴⁰.

Si se admite que la 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-29) se forma como producto primario en la reacción de amonólisis (Capítulo VI), la 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-28) sería un producto secundario formado a partir de (III-29) por migración del benzoílo unido al O-C-3 hacia el O-C-2.

Cuando la 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-27) se trató con una mezcla de piridina:agua (1:1), produjo con rapidez una sustancia con Rf 0.18 y, más lentamente, otra con Rf 0.28.

Casinovi et al.²⁴⁰ estudiaron las migraciones de un grupo acetilo entre los oxígenos de los carbonos 2, 3 y 4 del metil 6-O-tritilo- α -D-glucopiranosido en un medio bifásico constituido por benceno y solución acuosa de carbonato de hidrógeno y sodio 0.2 M. Comprobaron que la migración del acetilo se producía en la dirección O-C-2 \rightarrow O-C-3 \rightarrow O-C-4.

En la 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-27), el benzoílo del O-C-6, sumamente estable en piridina:agua (1:1), sería equivalente al grupo tritilo. La migración del grupo benzoílo restante se produciría desde el O-C-2 hacia el O-C-3, y de allí hacia el O-C-4. Por lo tanto, por analogía con los resultados obtenidos por Casinovi et al. podría suponerse que las sustancias no identificadas con Rf 0.18 y 0.28 son la 3,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa y la 4,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa, respectivamente.

Estabilidad de los grupos O-benzoílo.

A pesar de la reconocida inercia del amoníaco en solventes apróticos y a baja temperatura (-60°) para producir la amonólisis de los grupos benzoiloxi que no están unidos al C-1, tiempos de reacción prolongados (100 horas) dan lugar a que se produzcan desbenzoilaciones parciales.

Existen evidencias de que la N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11) se forma por amonólisis del benzoiloxi-C-3 de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12) o del benzoiloxi-C-5 de N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13) ya que, cuando el tiempo de reacción se reduce a 20 horas, no se detecta por cromatografía la presencia de (III-11) en la mezcla de amonólisis.

La 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-27) se originaría de una manera similar, por amonólisis del benzoiloxi-C-4 de 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-28).

En experiencias realizadas en esta tesis se comprobó que, cuando (III-27) se somete a la acción del 2-propanol amoniacal o de la mezcla cloroformo-dioxano-amoníaco líquido, se forma una sus-

tancia con Rf 0.10, además de los productos de migración 0→0 (Rf 0.18 y 0.28). La mancha de Rf 0.10, que no se detecta cuando (III-27) se trata con piridina:agua (1:1), probablemente correspondería a 6-O-benzoil- α -D-glucopiranososa, dada la conocida resistencia a la amonólisis del benzoiloxi-C-6 en estos compuestos.

CAPITULO VIII

PARTE EXPERIMENTAL

METODOS GENERALES.

Los puntos de fusión (p.f.) fueron determinados en un aparato Fisher-Jones y no han sido corregidos. Cuando se emplearon tubos capilares, especialmente para la determinación de puntos de fusión mezcla, se indica en cada caso particular.

Los poderes rotatorios fueron medidos en un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 141, en celdas de 1 dm de longitud. La temperatura, longitud de onda, solvente y concentración (expresada en gramos por 100 ml de solución) se especifican en cada caso.

Para medidas de absorbancia se utilizó un espectrofotómetro Beckman-DU.

Los espectros de absorción en el infrarrojo (I.R.) se realizaron con un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 681, en pastillas de bromuro de potasio, o con un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 137-B Infracord, en suspensiones de nujol. En el segundo caso, las bandas en el rango $4000-1800\text{ cm}^{-1}$ fueron corregidas sobre la base de la curva de calibración del aparato, realizada con un testigo de poliestireno. Las bandas en el rango $1800-667\text{ cm}^{-1}$ no fueron corregidas por ser en todos los casos las desviaciones menores de 10 cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (R.M.N.- ^1H) se determinaron a 60 MHz con un espectrómetro Varian A-60 o a 100 MHz con un espectrómetro Varian XL-100. Los solventes deuterados se indican en cada caso. En todas las determinaciones se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en δ (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. En la descripción de los espectros se emplean las siguientes abreviaturas: s:singulete, d:doblete, t:triplete, dd:doble doblote, c:cuarteto, m:multiplete y ba: banda ancha. Las constantes de acoplamiento fueron medidas aplicando en todos los casos un análisis de primer orden.

Las mediciones de radioactividad de soluciones se realizaron en un espectrómetro de centelleo líquido Packard Tri-Carb 3003. En el caso de soluciones acuosas se emplearon alícuotas de 1 ml; para soluciones etanólicas se tomaron alícuotas de 0.1 ml y se llevaron a 1 ml con agua. En todos los casos se mezclaron con 14 ml de solución centelladora de dioxano que contenía 10 g de naftaleno, 0.7 g de 2,5-difeniloxazol y 30 mg

de 1,4-bis-2-(4-metil-5-feniloxazolil)-benceno por cada 100 ml.

Los solventes se purificaron por los métodos convencionales²⁴¹. Se empleó éter de petróleo de p.e. 60-70° y ligroína de p.e. 100-120°.

Las evaporaciones se efectuaron en evaporadores rotatorios a presión reducida y temperaturas menores de 45°. Los extractos de solventes orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro antes de su evaporación.

El secado en desecador se llevó a cabo a presión reducida, sobre ácido sulfúrico e hidróxido de potasio.

Las muestras para microanálisis se secaron al vacío sobre pentóxido de fósforo, durante 2 horas, a temperaturas comprendidas entre 60 y 100°, dependiendo del punto de fusión de las mismas.

Las soluciones de metanol amoniacal y 2-propanol amoniacal se prepararon en la forma habitual haciendo burbujear amoníaco seco en los solventes correspondientes a 0°. Su concentración se expresa en gramos de amoníaco por 100 ml de solución (p/v).

En todas las experiencias en las que se empleó amoníaco líquido, el material de vidrio utilizado se secó previamente en estufa a 110° y se dejó enfriar a temperatura ambiente en condiciones anhidras.

Cuando se emplearon métodos diferentes de los anteriores, se describen en cada caso particular.

MÉTODOS CROMATOGRAFICOS.

Cromatografía en columna:

Se utilizó como adsorbente silicagel grado 923, malla 100-200 (Davison Chemical, Estados Unidos).

Para la separación de mezclas complejas las columnas se prepararon suspendiendo la silicagel en benceno y anadiéndola lentamente a la columna.

Para separar mezclas de pocos componentes o para la purifi-

cación de ciertos productos se utilizaron columnas secas preparadas por adaptación de la técnica desarrollada originalmente por Loev y Snader²⁴² y mejorada por Loev y Goodman²⁴³. Las dimensiones de estas columnas guardaban una relación aproximada de 1:6 entre su diámetro interno y la altura del adsorbente. En todos los casos el producto bruto a cromatografiar se sembró disuelto o suspendido en benceno. Se eluyó inicialmente con un volumen de benceno igual al volumen de silicagel utilizado y se continuó la elución con mezclas de polaridad creciente. Se recogieron fracciones cuyo volumen era aproximadamente igual a la tercera parte del volumen de silicagel empleado.

Para controlar la elución de las columnas se empleó la cromatografía en capa delgada.

Cromatografía en capa delgada (c.c.d.).

Se empleó siempre la técnica ascendente de desarrollo. Como fase fija se utilizó silicagel G (Merck, Alemania), extendida sobre placas de vidrio de 10 x 20 cm. Para c.c.d. analítica se empleó una capa de adsorbente de 250 micrones de espesor.

Los sistemas de solventes que se usaron para el desarrollo se indican en la Tabla VIII-1. En el texto de la parte experimental, se utilizan las abreviaturas s.A, s.B, etc., para designar el sistema de solventes empleado en cada caso.

TABLA VIII-1
Sistemas de solventes empleados en c.c.d.

Sistema (s.)	Benceno:2-propanol (v/v)
A	97:3
B	96:4
C	90:10
D	80:20
E	60:40
F	50:50

Los cromatogramas se revelaron con vapores de yodo, que dan la conocida coloración parda. El ácido benzoico, que no se colorea con este revelador, pudo detectarse en las placas por dar una mancha blanca sobre el fondo amarillento que produce el yodo.

En la Tabla VIII-2 se indican las sustancias que se caracterizaron y los R_f correspondientes en uno o más solventes, según los casos.

TABLA VIII - 2

Rf en c.c.d. de las sustancias caracterizadas

Rf	Solvente	Sustancia
0.15	C	6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol
0.20	C	N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina
0.25	D	6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol
0.27	C	benzamida
0.35	C	2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranosa
0.40	A	2,4,6-tri-O-benzoil-3-O-metil- α -D-glucopiranosa
0.40	C	N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina
0.48	A	metil 3,4,6-tri-O-benzoil-2-O-metil- α -D-glucopiranosido
0.50	B	2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa
0.50	C	N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina
0.50	C	3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa
0.50	F	metil 2-O-metil- α -D-glucopiranosido
0.58	B	N-benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina
0.60	D	N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina
0.60	E	N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina
0.60	E	N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina
0.65	C	N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina
0.70	B	2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosa
0.80	A	metil 2,4,6-tri-O-benzoil-3-O-metil- β -D-glucopiranosido
0.80	C	2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa
0.90	B	1,2,3,4,6-penta-O-benzoil- α -D-glucopiranosa
0.90	C	2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosa

DESCRIPCION DE LAS EXPERIENCIAS.1,2,3,4,6-Penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa.

Se adoptó el método de Ness et al.²⁴⁴ sin emplear diluyentes. Setenta gramos de α -D-glucosa anhidra, $[\alpha]_{589}^{20} +112^{\circ} \rightarrow +52.5^{\circ}$ (c 1, agua) se disolvieron en 420 ml de piridina y se enfrió a -20° . Se añadieron lentamente 365 ml de cloruro de benzoílo previamente enfriado a -20° , manteniendo la temperatura durante el agregado por debajo de 0° . Se dejó 1 hora a 0° , luego 24 horas en la heladera y finalmente 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se volcó sobre 5 litros de agua-hielo y se dejó en reposo durante varias horas. La masa sólida se desmenuzó y se filtró, lavando con agua. El producto se maceró con metanol, se filtró y, una vez seco, pesó 270 g. Recristalizado cuatro veces de metanol:acetona (3:1), rindió 129 g (47%) de penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa de p.f. $191-192^{\circ}$, $[\alpha]_{589}^{20} +138.4^{\circ}$ (c 1, CHCl_3), coincidentes con los datos de la literatura: Levene y Meyer²⁴³ informan p.f. 187° , $[\alpha]_{\text{D}} +138.5^{\circ}$ (CHCl_3); Ness et al.²⁴⁴, p.f. $190-191^{\circ}$, $[\alpha]_{\text{D}} +136.8^{\circ}$ (CHCl_3).

AMONOLISIS DE 1,2,3,4,6-PENTA-O-BENZOIL- α -D-GLUCOPIRANOSA.

Un balón de tres bocas (2 litros), provisto de un agitador con buje esmerilado, se enfrió en un baño de acetona conteniendo dióxido de carbono sólido (-60°) y se hizo condensar en el mismo amoníaco gaseoso, secado previamente por pasaje a través de una columna de hidróxido de potasio anhidro. Todo otro contacto del contenido del balón con el ambiente estaba protegido por tubos que contenían también hidróxido de potasio.

Se condensaron aproximadamente 700 ml de amoníaco. A continuación se agregaron, con agitación, en el término de 10 minutos, 50 g de penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa disuelta en 700 ml de una mezcla de dioxano:cloroformo (1:1;v/v), previamente enfriada en acetona-dióxido de carbono sólido. La solución añadida daba una sola fase con el amoníaco líquido; la agitación se mantuvo durante una hora. Se dejó luego en reposo en la mezcla frigorífica durante 100 horas. Se formó lentamente un precipitado cristalino, que no se modificó aun después de la evaporación del amoníaco. Esta se llevó a cabo retirando la mezcla frigorífica y agitando a temperatura ambiente (2 horas); durante esta operación se formó sobre la pared exterior del balón una capa de hielo, que permitió una evaporación suave y sin sobresaltos. Se obtuvo así una suspensión de la masa de cristales en la mezcla de dioxano-cloroformo.

Benzoato de amonio.

El precipitado cristalino se filtró y lavó con una mezcla de dioxano:cloroformo (1:1); se obtuvieron 8.6 g de un producto de p.f. 188-192° (d). Después de dos cristalizaciones de etanol, fundió a 191-193° (tubo capilar, calentamiento lento) y fue identificado como benzoato de amonio. Su espectro I.R. resultó idéntico al de una muestra auténtica. Escales y Koepke²⁴⁶ informaron para esta sustancia p.f. 190°.

Los líquidos de lavado se añadieron al filtrado original y el conjunto se estacionó a temperatura ambiente.

6-O-Benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-3).

Después de 24 horas se separaron nuevos cristales, que se filtraron y lavaron con cloroformo:dioxano (1:1). Se obtuvieron 9 g de un producto de p.f. 215-216° (d), $[\alpha]_{589}^{22} +2.5^\circ$ (c 1, piridina), Rf 0.25 (c.c.d., s.D). Recristalizado dos veces de etanol, dio p.f. 219-220°(d); en tubo capilar, calentando lentamente, p.f. 207-208° (d); $[\alpha]_{589}^{26} +3.0^\circ$ (c 1, piridina). Lit., p.f. 208-209°, $[\alpha]_D^{25} +6.3^\circ$ (piridina)²¹. Su espectro I.R. resultó idéntico al de una muestra auténtica facilitada por el Dr. Gros, y no hubo depresión en el punto de fusión mezcla.

Los líquidos de filtrado se evaporaron a sequedad dando 34.1 g de un residuo friable que, estudiado por c.c.d. (s.C), reveló contener numerosas sustancias: Rf 0.90, 0.80, 0.65, 0.50, 0.40, 0.35, 0.27, 0.20 y 0.15. El s.B dio un conjunto de manchas no resueltas de Rf bajo y solamente dos manchas bien separadas de Rf 0.70 y 0.50, que se comprobó correspondían a las de Rf 0.90 y 0.80 de la c.c.d. anterior.

La amonólisis fue repetida con otros 50 g de 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil- α -D-glucopiranosa con resultados idénticos. Se obtuvieron 8.6 g de benzoato de amonio y 8.8 g de (III-3). Remanente no separado: 33.6 g.

Los residuos friables obtenidos en las dos operaciones anteriores se mezclaron y pulverizaron bien (67.7 g). El sólido resultante fue sometido a una cromatografía en columna.

Se empleó una columna de silicagel (4200 g, 170 x 8 cm) preparada como se ha indicado en Métodos Cromatográficos. En su parte superior se colocó un disco de papel de filtro y luego el producto mezclado de las dos operaciones de amonólisis. Se recogieron fracciones de 500 ml.

Las eluciones empleando benceno, benceno:cloroformo (70:30 y 40:60) y cloroformo solo (en total 67 fracciones) no contenían producto alguno. Se observó que, al terminar esta etapa, parte del material inicial colocado en la columna se había desplazado lentamente por la misma, dando varias bandas. En la parte superior de la columna quedaban sustancias sólidas que habían sido limpiadas por los solventes y estaban parcialmente cristalizadas. Se resolvió separar este producto en forma mecánica y estudiarlo independientemente. Pesaba 12.5 g y en adelante se designará mezcla A. Al mismo tiempo, se prosiguió con la separación de las sustancias adsorbidas en la columna, que denominaremos mezcla B.

Sustancias aisladas de la mezcla A.

6-O-Benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-3).

La mezcla A (12.5 g) daba por c.c.d. (s.D) dos manchas de Rf 0.60 y 0.25. Se disolvió en etanol a ebullición; por enfriamiento se separaron 3.3 g de cristales incoloros con Rf 0.25 (s.D), p.f. 217-219° (d), $[\alpha]_{589}^{22} +2.9^\circ$ (c 1, piridina). Recristalizados del mismo solvente, dieron p.f. 219-220° (d), $[\alpha]_{589}^{20} +3.8^\circ$ (c 1, piridina). Fueron identificados por comparación con una muestra auténtica (p.f. mezcla sin depresión y espectros I.R. idénticos). Rendimiento total: 21.1 g (29%).

R.M.N.-¹H (60 MHz, DMSO-d₆): δ 6.12 (m, J_{1,2} 4.5 Hz, J_{1,NH} 8.0 Hz, J_{1,NH'} 8.0 Hz, H-1; d después de intercambiar con D₂O), 3.72-4.53 (señal compleja, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6'), 8.68 (d, NH; intercambia con D₂O), 8.40 (d, NH'; intercambia con D₂O), 7.47-8.20 (15 H, Ar), 4.63 (d, J 6.5 Hz, OH; intercambia con D₂O), 4.78, 5.01 y 5.28 (3d, J 5.0 Hz, 3 OH; intercambian con D₂O).

2,3,4,5-Tetra-O-acetil-6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-5).

Se trataron 500 mg de (III-3) con 10 ml de una mezcla (1:1) de piridina:anhidrido acético a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se volcó sobre 100 ml de agua-hielo; se separó

un precipitado que se filtró, lavó con agua y secó. Recristalizado de etanol, rindió 520 mg de cristales que ablandaban a 194-195° y fundían a 209-210° (tubo capilar, calentamiento lento), $[\alpha]_{589}^{20} -44.0^\circ$ (c 1, CHCl_3).

Análisis. Calc. para $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_{12}\text{N}_2$: C, 62.13; H, 5.32; N, 4.14. Enc.: C, 61.94; H, 5.48; N, 4.28.

I.R. (BrK): $\bar{\nu}$ máx 3430-3240 (OH y NH), 1750 (CO, éster Ac), 1730 (CO, éster Bz), 1655 (Amida I), 1558 y 1507 (Amida II), 1275 cm^{-1} (Amida III).

R.M.N.- ^1H (60 MHz, CDCl_3): δ 5.78 (\underline{m} , $J_{1,2}$ 9.0 Hz, $J_{1,\text{NH}}$ 7.0 Hz, $J_{1,\text{NH}'}$ 9.0 Hz, H-1; \underline{d} después de intercambiar con D_2O), 6.35 (\underline{c} , $J_{2,3}$ 2.0 Hz, H-2), 5.70 (\underline{c} , $J_{3,4}$ 7.5 Hz, H-3), 5.45 (\underline{t} , $J_{4,5}$ 7.5 Hz, H-4), 5.23 (\underline{m} , $J_{5,6}$ 3.0 Hz, $J_{5,6'}$ 5.0 Hz, H-5), 4.62 (\underline{c} , $J_{6,6'}$ -12.0 Hz, H-6), 4.34 (\underline{c} , H-6'), 8.23 (\underline{d} , NH; intercambia con D_2O), 7.32-8.15 (16 H, Ar y NH'), 1.97, 2.07, 2.10 y 2.16 (4 \underline{s} , 12 H, 4 OAc).

N-Benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11).

Las aguas madres etanólicas residuales de la separación de (III-3), analizadas por c.c.d. (s.D), revelaron contener el producto de Rf 0.60 y sólo trazas de la sustancia de Rf 0.25. Se concentraron hasta la décima parte de su volumen y estacionaron 24 horas a temperatura ambiente. Se separó un producto cristalino con Rf 0.60 (6.6 g; 11.9%), p.f. 176-178°, $[\alpha]_{589}^{22} +28.5^\circ$ (c 1, piridina). Recristalizado de etanol, dio p.f. 177-178° (p.f. 174-175°, capilar), $[\alpha]_{589}^{22} +30.2^\circ$ (c 1, piridina).

Análisis. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_7$: C, 62.01; H, 5.46; N, 3.62. Enc.: C, 61.89; H, 5.43; N, 3.78.

I.R. (BrK): $\bar{\nu}$ máx. 3520-3150 (OH y NH), 1705 (CO, éster Bz), 1655 (Amida I), 1510 cm^{-1} (Amida II).

R.M.N.- ^1H (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): δ 7.00 (\underline{dd} , $J_{1,2}$ 3.5 Hz, $J_{1,\text{NH}}$ 9.0 Hz, H-1; \underline{d} después de intercambiar con D_2O), 4.66-5.24 (señal compleja, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6'), 8.77 (\underline{d} , NH; intercambia con D_2O), 7.26-8.24 (10 H, Ar), 5.24-5.68 (\underline{ba} , OH; intercambian con D_2O).

N-Benzoil-2,3,5-tri-O-acetil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-19).

Se disolvieron 200 mg de (III-11) en 2 ml de piridina y se

añadieron a temperatura ambiente 2 ml de anhídrido acético. Se dejó reposar 24 horas y se volcó sobre 150 ml de agua-hielo. Se separó un precipitado que se filtró, lavó con agua y secó. Recristalizado de etanol, rindió 228 mg de cristales de p.f. 151-152°, $[\alpha]_{589}^{21} +53.9^\circ$ (c 0.5, CHCl_3).

Análisis. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_{10}$: C, 60.81; H, 5.30; N, 2.73. Enc.: C, 61.09; H, 5.42; N, 3.02.

I.R. (BrK): $\bar{\nu}$ máx. 3350 (NH), 1750 (CO, éster Ac), 1725 (CO, éster Bz), 1670 (Amida I), 1520 cm^{-1} (Amida II).

R.M.N.- ^1H (60 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): δ 6.95 (dd, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, $J_{1,\text{NH}}$ 9.5 Hz, H-1; d después de intercambiar con D_2O), 5.69 (c, $J_{2,3}$ 1.4 Hz, H-2), 5.97 (c, $J_{3,4}$ 3.8 Hz, H-3), 4.88 (c, $J_{4,5}$ 9.0 Hz, H-4), 5.68 (m, $J_{5,6}$ 2.7 Hz, $J_{5,6'}$ 5.5 Hz, H-5), 5.06 (c, $J_{6,6'}$ -12.2 Hz, H-6), 4.59 (c, H-6'), 9.63 (d, NH; intercambia con D_2O), 7.34-8.28 (10 H, Ar), 2.01 (x2), 2.07 (2s, 9 H, 3 OAc); (100 MHz, CDCl_3): δ 6.39 (c, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, $J_{1,\text{NH}}$ 9.7 Hz, H-1), 5.23 (c, $J_{2,3}$ 0.9 Hz, H-2), 5.56 (c, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 4.50 (c, $J_{4,5}$ 9.6 Hz, H-4), 5.36 (m, $J_{5,6}$ 2.8 Hz, $J_{5,6'}$ 5.0 Hz, H-5), 4.76 (c, $J_{6,6'}$ -12.1 Hz, H-6), 4.44 (c, H-6'), 6.69 (d, NH), 7.42-8.07 (10 H, Ar), 1.99, 2.14 y 2.22 (3s, 9 H, 3 OAc).

Amonólisis de N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11).
N-Benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10).

Se disolvió 1 g de (III-11) en 40 ml de metanol amoniacal 16% y se dejó a temperatura ambiente 18 horas. Por evaporación de la solución se obtuvo un residuo sólido que cristalizó de 2-propanol. Rindió 550 mg (75.2%) de cristales con Rf 0.60 (c.c.d, s.E), p.f. 171-172°, $[\alpha]_{589}^{20} +44.0^\circ$ (c 1, EtOH). Recristalizados del mismo solvente, dieron p.f. 171-173°, $[\alpha]_{589}^{20} +45.0^\circ$ (c 1, EtOH), $[\alpha]_{589}^{23} +41.6^\circ$ (c 0.6, H_2O).

Análisis. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_6$: C, 55.12; H, 6.05; N, 4.95. Enc.: C, 55.21; H, 6.25; N, 5.00.

I.R. (BrK): $\bar{\nu}$ máx. 3520-3150 (OH y NH), 1655 (Amida I), 1515 cm^{-1} (Amida II).

R.M.N.- ^1H (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): δ 6.89 (dd, $J_{1,2}$ 3.5 Hz, $J_{1,\text{NH}}$ 9.0 Hz, H-1; d después de intercambiar con D_2O), 4.79 (dd, $J_{2,3}$ 1.0 Hz, H-2), 5.09 (c, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, H-3), 4.98 (c, $J_{4,5}$ 7.5 Hz, H-4), 4.76 (m, $J_{5,6}$ 3.5 Hz, $J_{5,6'}$ 5.5 Hz, H-5), 4.43 (c, $J_{6,6'}$ -11.0 Hz, H-6), 4.26 (c, H-6'), 8.54 (d, NH; intercambia con D_2O), 7.28-8.12 (5 H, Ar),

5.26-5.70 (ba , OH ; intercambian con D₂O); (100 MHz, D₂O): δ 6.00 (d, J_{1,2} 3.8 Hz, H-1), 4.30 (c, J_{2,3} 0.6 Hz, H-2), 4.38 (c, J_{3,4} 3.0 Hz, H-3), 4.15 (c, J_{4,5} 8.6 Hz, H-4), 3.92 (m, J_{5,6} 2.7 Hz, J_{5,6'} 6.0 Hz, H-5), 3.84 (c, J_{6,6'} -12.5 Hz, H-6), 3.62 (c, H-6'), 7.49-7.81 (5 H, Ar).

Oxidación con periodato de N-benzoil-α-D-glucofuranosilamina (III-10). Determinación espectrofotométrica de formaldehído. Se empleó la técnica desarrollada por Mac Fadyen²⁴⁷, con la modificación de Lambert y Neish²⁴⁸.

Se disolvieron 7.07 mg de (III-10) en 10 ml de solución 0.015 M de periodato de sodio en agua y se dejó en la oscuridad a 35°. Al cabo de 24 horas, se tomó 1 ml de la solución, se redujo el iodato formado y el exceso de periodato por adición de 1 ml de ácido sulfúrico 1 N y 0.5 ml de arsenito de sodio 1M y, después de 10 minutos, se diluyó a 10 ml con agua destilada.

Se preparó también, en estas condiciones, una solución de formaldehído de título conocido por oxidación de 4.4 mg de eritritol. En una alícuota de esta solución se redujeron los iones iodato y periodato presentes y se hicieron diluciones apropiadas de la solución resultante para disponer de testigos con concentraciones de formaldehído entre 0.058 y 0.346 μmoles por ml, que se utilizaron para construir la curva de calibración.

A 1 ml de la solución obtenida por oxidación de (III-10) y a 1 ml de cada uno de los testigos se añadieron 10 ml de la solución de ácido cromotrópico²⁴⁷. Se preparó un blanco mezclando 1 ml de agua destilada con 10 ml del reactivo.

Los tubos se calentaron en un baño de agua hirviente en la oscuridad durante 30 minutos, se enfriaron y se leyeron las absorbancias a 570 nm, usando el blanco como referencia.

Se construyó la curva de calibración con los datos de la Tabla VIII-3. La absorbancia de la muestra fue de 0.425, la cual corresponde a una concentración de formaldehído de 0.256 μmoles por ml, equivalente a la formación de 1.02 moles de formaldehído por mol de sustrato.

TABLA VIII-3

Oxidación de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina. Determinación espectrofotométrica de formaldehído.

(a) Tubo	Concentración de formaldehído (μ moles/ml)	Absorbancia a 570 nm
1	0.058	0.105
2	0.115	0.200
3	0.173	0.285
4	0.230	0.370
5	0.288	0.490
6	0.346	0.570
7	0.256 (b)	0.425

(a) Tubos 1 a 6: testigos; tubo 7: muestra.

(b) Calculado por regresión lineal; coeficiente de correlación: 0.9988.

Determinación de la configuración del carbono anomérico de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10).

a) Método químico: Se aplicó el método de Frush e Isbell³¹, con la modificación de Cerezo y Deulofeu⁹. Se empleó solución acuosa de metaperiodato de sodio 0.075 M y se mantuvo a una temperatura de 4°. En estas condiciones, la solución se mantenía incolora.

A 17.7 mg (0.063 mmoles) de (III-10) se agregaron 1.76 ml (0.132 mmoles) de periodato de sodio 0.075 M. El poder rotatorio de la solución se estabilizó a las 48 horas: $[\alpha]_{589}^{20} +21.3^\circ$. Se añadieron luego 6 mg de carbonato de hidrógeno y sodio y 6 mg de borohidruro de sodio. Después de 24 horas, el poder rotatorio de la solución se mantuvo constante: $[\alpha]_{589}^{20} -4.3^\circ$. (Las rotaciones ópticas se calcularon tomando como base el peso del producto de partida).

Los valores obtenidos son similares a los informados por Delpy y Cerezo³² empleando N-benzoil- α -D-galactopiranosilamina: $[\alpha]_D^{20} +17.3^\circ$ (polialdehído) y $[\alpha]_D^{20} -5.1^\circ$ (polialcohol).

b) Aplicación de las Reglas de Isorrotación de Hudson: La rotación molecular de (III-10) $[M]$ experimental $+117.7^\circ$ está de

acuerdo, en su signo y orden de magnitud, con el valor calculado para el anómero α . Cálculo: $[M]_{\alpha}$ calculado = $+A + B = 184.5^{\circ} + 12.5^{\circ} = 197^{\circ}$. Los valores de A y B se obtuvieron de los datos de rotación óptica en agua de los pares anómericos de N-benzoil-D-galactopiranosilaminas⁷ y etil D-glucofuranósidos⁴², respectivamente. Para el anómero β se obtuvo $[M]_{\beta}$ calculado = $-A + B = -184.5^{\circ} + 12.5^{\circ} = -172^{\circ}$.

N-Benzoil-2,3,5,6-tetra-O-acetil- α -D-glucofuranosilamina (III-18).

Se disolvieron 100 mg de (III-10) en 1 ml de piridina y se añadió a temperatura ambiente 1 ml de anhídrido acético. Después de 24 horas, se volcó sobre 80 ml de agua-hielo. Se separó un precipitado que se filtró, lavó con agua y secó. Recristalizado de 2-propanol: éter de petróleo (1:2), rindió 125 mg de cristales de p.f. 136-137°, $[\alpha]_{589}^{22} +44.1^{\circ}$ (c 0.6, $CHCl_3$).

Análisis. Calc. para $C_{12}H_{25}NO_{10}$: C, 55.87; H, 5.58; N, 3.10. Enc.: C, 56.10; H, 5.84; N, 3.15.

I.R. (BrK): $\bar{\nu}$ máx. 3350 (NH), 1735-1765 (CO, éster Ac), 1670 (Amida I), 1520 cm^{-1} (Amida II).

R.M.N.-¹H (100 MHz, C_5D_5N): δ 6.92 (dd, J_{12} 4.0 Hz, J_{1NH} 9.5 Hz, H-1; \underline{d} después de intercambiar con D_2O), 5.67 (\underline{c} , J_{23} 1.4 Hz, H-2), 5.90 (dd, J_{34} 3.6 Hz, H-3), 4.80 (\underline{c} , J_{45} 9.0 Hz, H-4), 5.50 (\underline{m} , J_{56} 2.7 Hz, $J_{56'}$ 5.5 Hz, H-5), 4.88 (\underline{c} , $J_{66'}$ -12.2 Hz, H-6), 4.31 (\underline{c} , H-6'), 9.65 (\underline{d} , NH; intercambia con D_2O), 7.30-8.20 (5 H, Ar), 1.98, 2.00 (x2) y 2.04 (3s, 12 H, 4 OAc); (100 MHz, $CDCl_3$): δ 6.36 (\underline{c} , J_{12} 3.7 Hz, J_{1NH} 9.7 Hz, H-1), 5.20 (\underline{c} , J_{23} 0.9 Hz, H-2), 5.52 (dd, J_{34} 3.5 Hz, H-3), 4.43 (\underline{c} , J_{45} 9.6 Hz, H-4), 5.19 (\underline{m} , J_{56} 2.7 Hz, $J_{56'}$ 4.9 Hz, H-5), 4.60 (\underline{c} , $J_{66'}$ -12.1 Hz, H-6), 4.12 (\underline{c} , H-6'), 6.72 (\underline{d} , NH), 7.44-7.82 (5 H, Ar), 1.99, 2.06, 2.11 y 2.23 (4s, 12 H, 4 OAc).

Cromatografía de la mezcla B.

Una vez separada la mezcla A de la columna (pág.251), se continuó la elución de las sustancias adsorbidas en la misma empleando cloroformo : 2-propanol (99:1) y (98:2). Se recogieron las fracciones 68-101, que por evaporación no dejaron residuo.

Cuando se empleó cloroformo : 2-propanol (97:3) (fracciones 102-103) se comprobó por c.c.d. la separación de un producto con

Rf 0.70 (s.B). La elución se continuó en las condiciones indicadas en la Tabla VIII-4 en la cual se consignan, además, las características cromatográficas de las fracciones obtenidas.

TABLA VIII-4
Cromatografía de la mezcla B

Fracciones Nº	Solvente de elución de la columna. cloroformo:2-propanol (v/v)	Análisis de las fracciones por c.c.d.	
		Rf	Solvente
102-103	97:3	0.70	B
104-107	97:3	0.70 ^(a)	B
108-110	97:3	0.50 ^(a)	B
111-112	97:3	0.50	B
113-157	97:3	0.65 y 0.50	C
158-167	97:3	0.27	C
168-208	97:3	0.40 y 0.27	C
209-229	95:5	0.40 y 0.35	C
230-262	90:10	0.40, 0.35, 0.27 y 0.20	C

(a) Se observó, además, una mancha blanca de Rf errático (ácido benzoico).

Fracciones 102-107 (Tabla VIII-4).

Todas contenían un producto principal de Rf 0.70 (s.B); las fracciones 104-107 contenían, además, ácido benzoico.

2,3,4,6-Tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-30).

a) Las fracciones 102-103 se evaporaron a sequedad, obteniéndose un sólido amorfo transparente (1.95 g) que, dejado en desecador durante varios días, cristalizó. Recristalizado de ligroína dio 1.7 g de cristales con Rf 0.70 (s.B), p.f. 118-120°, $[\alpha]_{589}^{22} +72.2^\circ$ (c 0.5, CHCl₃), $[\alpha]_{589}^{22} +70.2^\circ$ (c 0.5, EtOH). Fischer y Noth⁵² dan para (III-30) p.f. 119-120°, $[\alpha]_D^{21} +70.6^\circ$ (EtOH); Douglas y Honeyman⁵³, p.f. 117-120°, $[\alpha]_D +72.4^\circ$ (CHCl₃).

b) Las fracciones 104-107 dieron por evaporación un residuo (1.8 g) que se disolvió en CHCl₃ (10 ml); la solución se extrajo con carbonato de hidrógeno y sodio 5%; por acidificación del extracto acuoso con ácido clorhídrico 2 N se separaron 0.84 g de ácido benzoico de p.f. 121-122°, identificado por p.f. mezcla e I.R. La capa clorofórmica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. Se obtuvo un jarabe que cristalizó en desecador. Por recristalización de ligroína, se obtuvieron 0.35 g de cristales con Rf 0.70 (s.B), p.f. 118-120°, $[\alpha]_{589}^{22} +70.8^\circ$ (EtOH).

Ambas cosechas de cristales se reunieron, previa identificación por comparación con una muestra auténtica facilitada por el Dr. Gros (p.f. mezcla sin depresión e identidad de los espectros I.R.). Rendimiento total: 2.05 g (2.4%).

R.M.N.-¹H (60 MHz, CDCl₃): δ 5.74 (ba, H-1; d, J_{1,2} 3.5 Hz después de intercambiar con D₂O), 5.30 (c, J_{2,3} 9.5 Hz, H-2), 6.27 (t, J_{3,4} 9.5 Hz, H-3), 5.71 (t, J_{4,5} 9.5 Hz, H-4), 4.23-4.77 (3 H, H-5, H-6, H-6'), 7.17-8.12 (20 H, Ar), 3.96 (ba, OH; intercambia con D₂O).

1-O-Acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-34).

Se disolvieron 200 mg de (III-30) en 2 ml de piridina a 0° y se añadieron 2 ml de anhídrido acético. La solución se dejó en la heladera durante 24 horas, y se evaporó posteriormente en desecador, sobre ácido sulfúrico e hidróxido de potasio. Se obtuvo un jarabe que, tratado con etanol, cristalizó (180 mg). Recristalizado, dio p.f. 161-161.5°, $[\alpha]_{589}^{21} +90.2^\circ$ (CHCl₃). Brigl y Gruner⁵⁴ informaron p.f. 160-161°, $[\alpha]_D +91.3^\circ$ (CHCl₃). Comparado con una muestra auténtica no dio depresión en el p.f. mezcla; los espectros I.R. resultaron idénticos.

R.M.N.-¹H (60 MHz, CDCl₃): δ 6.65 (d, J₁₂ 3.5 Hz, H-1), 5.55 (c, J₂₃ 9.5 Hz, H-2), 6.23 (t, J₃₄ 9.5 Hz, H-3), 5.78 (t, J₄₅ 9.5 Hz, H-4), 4.33-4.65 (3 H, H-5, H-6, H-6'), 7.18-8.17 (20 H, Ar), 2.21 (s, 3 H, OAc).

1-O-Acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glucopiranososa (III-36).

Se trataron 200 mg de (III-30) con anhídrido acético (2 ml) y acetato de sodio (120 mg) a 100° durante 3 horas. La mezcla de reacción se volcó sobre agua-hielo; se separó un producto sólido que cristalizó de etanol. Por recristalización del mismo solvente, se obtuvieron 180 mg de cristales de p.f. 189-190°, [α]_D²⁰ +56.0° (c 0.5, CHCl₃).

Análisis. Calc. para C₃₆H₃₀O₁₁: C, 67.71; H, 4.70. Enc.: C, 67.86; H, 4.68.

I.R. (nujol) $\bar{\nu}$ máx. 1740 (CO, éster Ac), 1720 cm⁻¹ (CO, éster Bz).

R.M.N.-¹H (60 MHz, CDCl₃): δ 6.12 (d, J₁₂ 8.0 Hz, H-1), 5.46-6.02 (3 H, H-2, H-3, H-4), 4.28 (m, J₄₅ ~ 10.0 Hz, J₅₆ ~ 5.0 Hz, J_{56'} ~ 3.5 Hz, H-5), 4.63 (c, H-6), 4.47 (c, H-6'), 7.18-8.17 (20 H, Ar), 2.02 (s, 3 H, OAc).

Fracciones 108-112 (Tabla VIII-4).

Todas contenían un producto principal de Rf 0.50 (s.B), acompañado de pequeñas impurezas. Las fracciones 108-110 contenían también ácido benzoico.

2,4,6-Tri-O-benzoil-α-D-glucopiranososa (III-28).

a) Las fracciones 108-110 dieron por evaporación un residuo (2.1 g) que se disolvió en cloroformo (10 ml); la solución se extrajo con carbonato de hidrógeno y sodio 5%. Del extracto acuoso, por acidificación con ácido clorhídrico 2 N, se separaron 1.01 g de ácido benzoico (p.f. 122°). Sumados a los 0.84 g provenientes de las fracciones 104-107, se obtuvieron en total 1.85 g. La capa clorofórmica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. Quedó un residuo siruposo que cristalizó de benceno (0.85 g; Rf 0.50, s.B; p.f. 115-119°).

b) Las fracciones 111-112 dieron por evaporación un residuo siruposo (0.72 g), que cristalizó de benceno (0.60 g; Rf 0.50, s.B; p.f. 115-118°).

Ambas cosechas de cristales se reunieron (1.45 g) y se purificaron por cromatografía en columna de silicagel (150 g, 40 x 3.5 cm). Se recogieron fracciones de 100 ml. La elución se inició con benceno y se continuó con mezclas de benceno-cloroformo de polaridad creciente. El producto de Rf 0.50 se eluyó empleando benceno:cloroformo (70:30). Se reunieron las fracciones que daban sólo la mancha de Rf 0.50 (fracciones 19-60). Por evaporación de las mismas se obtuvieron cristales de p.f. 120-123° (1.0 g; 1.4%); recristalizados de benceno, p.f. 124-126°, $[\alpha]_{589}^{28} +81.6^\circ$ (c 0.5, EtOH).

Análisis. Calc. para $C_{27}H_{24}O_9$: C, 65.85; H, 4.91. Enc.: C, 65.68; H, 4.97.

I.R. (nujol): $\bar{\nu}$ máx. 3460 (OH), 1720 cm^{-1} (CO, éster Bz).

R.M.N.- 1H (60 MHz, $CDCl_3$): δ 5.62 (H-1; \underline{d} , $J_{1,2}$ 3.5 Hz después de intercambiar con D_2O), 5.13 (\underline{c} , $J_{2,3}$ 9.5 Hz, H-2), 5.42 (\underline{t} , $J_{3,4}$ 9.5 Hz, $J_{4,5}$ 9.5 Hz, H-4), 4.30-4.75 (H-3, H-5, H-6, H-6'), 7.20-8.17 (15 H, Ar), 2.03-2.97 (OH; intercambian con D_2O).

1,3-Di-O-acetil-2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-32).

Se disolvieron 60 mg de (III-28) en 0.8 ml de piridina a 0° y se añadieron 0.8 ml de anhídrido acético. La solución se dejó reposar 24 horas en la heladera y se evaporó posteriormente en desecador sobre ácido sulfúrico e hidróxido de potasio. El jarabe obtenido, por repetidas disoluciones en metanol y evaporaciones a baja temperatura, cristalizó (50 mg). Recristalizado del mismo solvente, dio p.f. 129-131°, $[\alpha]_{589}^{23} +107.4^\circ$ (c 0.5, $CHCl_3$).

Análisis. Calc. para $C_{31}H_{28}O_{11}$: C, 64.56; H, 4.90. Enc.: C, 64.34; H, 5.11.

I.R. (nujol): $\bar{\nu}$ máx. 1740 (CO, éster Ac), 1720 cm^{-1} (CO, éster Bz).

R.M.N.- 1H (60 MHz, $CDCl_3$): δ 6.63 (\underline{d} , $J_{1,2}$ 3.5 Hz, H-1), 5.40 (\underline{c} , $J_{2,3}$ 9.5 Hz, H-2), 5.99 (\underline{t} , $J_{3,4}$ 9.5 Hz, H-3), 5.61 (\underline{t} , $J_{4,5}$ 9.5 Hz, H-4), 4.30-4.65 (3 H, H-5, H-6 y H-6'), 7.27-8.15 (15H,

Ar), 1.88 y 2.19 (2s, 6 H, 2 OAc).

2,4,6-Tri-O-benzoil-3-O-metil- α -D-glucopiranososa (III-37).

Se aplicó la técnica descrita por Deferrari, Gros y Thiel⁵⁵. Se disolvieron 150 mg de (III-28) en 2 ml de cloruro de metileno, enfrió por debajo de 0° y se añadieron 0.2 ml de una solución de trifluoruro de boro etileterato en cloruro de metileno (3%; v/v), enfriada en las mismas condiciones. A continuación se añadió una solución de diazometano en cloruro de metileno, evitando aumentos de temperatura, hasta que persistió el color amarillo del reactivo por un corto tiempo. Después de 30 minutos se filtró una fracción insoluble que se había formado. El filtrado se lavó con carbonato de hidrógeno y sodio al 10%, luego con agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. Se obtuvo un jarabe que cristalizó fácilmente por disolución en etanol. Por recristalización de etanol:agua (4:1) se obtuvieron 85 mg de cristales con Rf 0.40 (s.A), p.f. 184-186°, $[\alpha]_{589}^{20} +94.6^\circ$ (c 0.5, CHCl₃). Recristalizados del mismo solvente, dieron p.f. 187-188° (p.f. 181-182°, capilar, calentamiento lento), $[\alpha]_{589}^{20} +96.0^\circ$ (c 0.5, CHCl₃).

Análisis. Calc. para C₂₈H₂₆O₉: C, 66.39; H, 5.17. Enc.: C, 66.10; H, 5.03.

Esta sustancia resultó ser idéntica a la 2,4,6-tri-O-benzoil-3-O-metil- α -D-glucopiranososa obtenida por Lundt, Pedersen y Tronier⁵⁶, de p.f. 180-182°, $[\alpha]_D^{20} +93.6^\circ$ (CHCl₃). No dio depresión en el punto de fusión (p.f. 181-182°, capilar) mezclada con una muestra remitida por el Dr. Pedersen. Los espectros I.R. resultaron idénticos.

R.M.N.-¹H (60 MHz, CDCl₃): δ 5.59 (t, J₁₂ 3.5 Hz, J_{10H} 3.5 Hz, H-1; d después de intercambiar con D₂O), 5.08 (c, J_{2,3} 9.5 Hz, H-2), 4.12 (t, J_{3,4} 9.5 Hz, H-3), 5.45 (t, J_{4,5} 9.5 Hz, H-4), 4.22-4.69 (3H, H-5, H-6 y H-6'), 7.19-8.15 (15 H, Ar), 3.45 (s, 3 H, OMe), 3.61 (d, OH; intercambia con D₂O).

Metil 2,4,6-tri-O-benzoil-3-O-metil- β -D-glucopiranosido (III-38).

Por evaporación de las aguas madres de la primera cristalización de (III-37) se obtuvieron 63 mg de un residuo siruposo. Analizado por c.c.d. (s.A), se comprobó que contenía dos sustancias: una de Rf 0.40, que correspondía a (III-37), y otra de Rf 0.80.

El jarabe fue cromatografiado en una columna seca de sílica-

gel (6 g; 10 x 1.4 cm; fracciones de 4 ml). Se comenzó eluyendo con benceno y se continuó con mezclas de benceno-acetato de etilo de polaridad creciente. El producto de Rf 0.80 se eluyó con benceno:acetato de etilo (95:5) (fracciones 6-9) y el componente de Rf 0.40, con benceno:acetato de etilo (90:10) (fracciones 11-18).

Las fracciones 11-18 dieron por evaporación un residuo que, tomado con etanol:agua (4:1), rindió 33 mg de cristales de 2,4,6-tri-O-benzoil-3-O-metil- α -D-glucopiranosas, de p.f. 186-187°, $[\alpha]_{589}^{20} +95.5^\circ$ (c 0.5, CHCl₃). Rendimiento total: 118 mg; 76.5%).

Las fracciones 6-9 dejaron, al ser evaporadas, un residuo que cristalizó de etanol. Se obtuvieron 15 mg (9.5%) de cristales de p.f. 130-132° (ligero ablandamiento a 124°), $[\alpha]_{589}^{20} +16.3^\circ$ (c 0.19, CHCl₃). Las constantes de este producto coinciden con las del metil 2,4,6-tri-O-benzoil-3-O-metil- β -D-glucopiranosido. Oldham⁵⁷ informa p.f. 125-126°, $[\alpha]_D +14.7^\circ$ (CHCl₃); Reeves⁵⁸, p.f. 132-134°, $[\alpha]_D^{25} +16^\circ$ (CHCl₃).

Fracciones 113-157 (Tabla VIII-4).

Estas fracciones, analizadas por c.c.d. (s.C), mostraron dos manchas principales de Rf 0.65 y 0.50.

N-Benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12).

Por evaporación de las fracciones 113-157 se obtuvo un residuo semicristalino (13.1 g). Recristalizado de benceno, rindió 6.7 g (9.6%) de cristales con Rf 0.65 (s.C), p.f. 186-187°, $[\alpha]_{589}^{22} +42.8^\circ$ (c 0.5, acetona). Por recristalización de tolueno, se obtuvo p.f. 187-188° (p.f. 181-182°, capilar); $[\alpha]_{589}^{20} +45.5^\circ$ (c 0.5, acetona), $[\alpha]_{589}^{20} +2.0^\circ$ (c 1, piridina), $[\alpha]_{365}^{20} -15.0^\circ$ (c 1, piridina). Las rotaciones ópticas no variaron con el tiempo.

Análisis. Calc. para C₂₇H₂₅NO₈: C, 65.98; H, 5.13; N, 2.85. Enc.: C, 65.89; H, 5.07; N, 2.98.

I.R. (BrK): $\bar{\nu}$ máx. 3520-3200 (OH y NH), 1720, 1705 (CO, éster Bz), 1655 (Amida I), 1515 cm⁻¹ (Amida II).

R.M.N.-¹H (100 MHz, C₅D₅N): δ 6.88 (dd, J_{1,2} 3.7 Hz, J_{1,NH} 9.1 Hz, H-1; \underline{d} después de intercambiar con D₂O), 6.35 (\underline{c} , J_{2,3} 0.8 Hz, J_{3,4} 2.8 Hz, H-3), 4.70-5.30 (señal compleja, H-2, H-4, H-5, H-6, y OH) 8.90 (\underline{d} , NH; intercambia con D₂O), 7.28-8.24 (15 H, Ar).

N-Benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-20).

Se disolvieron 200 mg de (III-12) en 2 ml de piridina y se agregaron, a temperatura ambiente, 2 ml de anhídrido acético. Después de 24 horas, la solución se volcó sobre 150 ml de agua-hielo; se separó un precipitado que se filtró, lavó con agua y secó. Recristalizado de etanol, rindió 215 mg de cristales de p.f. 121-123°, $[\alpha]_{589}^{20} +30.0^\circ$ (c 1, CHCl_3).

Análisis. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{NO}_{10}$: C, 64.69; H, 5.04; N, 2.43.
C, 64.84; H, 5.05; N, 2.59.

I.R. (BrK): $\bar{\nu}$ máx. 3350 (NH), 1750 (CO, éster Ac), 1725 (CO, éster Bz), 1670 (Amida I), 1520 cm^{-1} (Amida II).

R.M.N.- ^1H (60 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): δ 7.10 (c , $J_{1,2}$ 4.5 Hz, $J_{1,\text{NH}}$ 9.0 Hz, H-1; d después de intercambiar con D_2O), 5.93 (c , $J_{2,3}$ 1.7 Hz, H-2), 6.30 (dd , $J_{3,4}$ 3.8 Hz, H-3), 5.09 (c , $J_{4,5}$ 9.0 Hz, H-4), 5.83 (m , $J_{5,6}$ 2.5 Hz, $J_{5,6'}$ 5.2 Hz, H-5), 5.14 (c , $J_{6,6'}$ -12.5 Hz, H-6), 4.68 (c , H-6'), 9.73 (d , NH; intercambia con D_2O), 7.27-8.28 (15 H, Ar), 1.88 y 2.05 ($2s$, 6H, 2 OAc); (100 MHz, CDCl_3): δ 6.48 (c , $J_{1,2}$ 3.8 Hz, $J_{1,\text{NH}}$ 9.7 Hz, H-1), 5.40 (dd , $J_{2,3}$ 1.2 Hz, H-2), 5.79 (dd , $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 4.66 (c , $J_{4,5}$ 9.6 Hz, H-4), 5.42 (m , $J_{5,6}$ 2.5 Hz, $J_{5,6'}$ 4.9 Hz, H-5), 4.81 (c , $J_{6,6'}$ -12.2 Hz, H-6), 4.48 (c , H-6'), 6.78 (d , NH), 7.38-8.11 (15 H, Ar), 1.90 y 2.25 ($2s$, 6 H, 2 OAc).

Amonólisis de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12).

1. N-Benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11).

Se disolvieron 200 mg de (III-12) en 10 ml de 2-propanol amoniacal 8% y se estacionó la solución a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se observó por c.c.d. (s.C) que, además del producto de partida (Rf 0.65), coexistían en la solución dos productos, uno de Rf 0.40 y otro de Rf 0.20. La mancha de Rf 0.40 se identificó como N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13) (ver pág.269) y la de Rf 0.20, que tenía una intensidad mayor que las restantes, como N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (pág. 252). Al evaporar la solución se obtuvo un residuo siruposo incoloro que cristalizó de etanol (65 mg; p.f. 175-177°; Rf 0.20). Por recristalización fundió a 177-178°, $[\alpha]_{589}^{20} +30.5^\circ$ (c 0.5, piridina). Fue identificado como N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofurano-

silamina por p.f. mezcla y espectro I.R. De las aguas madres se recuperaron por estacionamiento 50 mg de cristales del producto de partida.

2. N-Benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-10).

Se disolvieron 200 mg de (III-12) en 8 ml de metanol amoniacal 16% y se estacionó la solución a temperatura ambiente, controlando por c.c.d. (s.C) el curso de la reacción. A los 5 minutos se detectaron tres manchas, una principal de Rf 0.65, que correspondía al producto de partida, y otras dos de Rf 0.40 y 0.20 que correspondían a N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina y N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina, respectivamente. Después de 18 horas, se observó sólo una mancha principal (Rf 0.60, s.E.). Por evaporación de la solución se obtuvo un residuo sólido que, recristalizado de 2-propanol, dio 86 mg (74.6%) de un producto de p.f. 171-173°, $[\alpha]_{589}^{23} +45.5^\circ$ (c 1, EtOH), que se identificó por p.f. mezcla y espectro I.R. como N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (pág. 253).

N-Benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-17).

Las aguas madres bencénicas residuales de la obtención de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina, analizadas por c.c.d. (s.C), mostraron entre otras, una mancha principal de Rf 0.50. Por estacionamiento durante 24 horas, se separó un producto cristalino (Rf 0.50; 0.15 g; 0.2%) de p.f. 171-173°. Recristalizado de tolueno, dio p.f. 173-174°, $[\alpha]_{589}^{20} -5.0^\circ$ (c 0.6, acetona), $[\alpha]_{589}^{20} -9.5^\circ$ (c 0.5, piridina), $[\alpha]_{365}^{20} -42.5^\circ$ (c 0.5, piridina). Las rotaciones ópticas no variaron con el tiempo.

Análisis. Calc. para $C_{27}H_{25}NO_8$: C, 65.98; H, 5.13; N, 2.85.
Enc.: C, 65.70; H, 5.42; N, 2.86.

I.R. (nujol): $\bar{\nu}$ máx. 3520-3240 (OH y NH), 1700, 1680 (CO, éster Bz), 1630 (Amida I), 1520 cm^{-1} (Amida II).

R.M.N.- 1H (100 MHz, C_5D_5N): δ 6.71 (dd, $J_{1,2}$ 2.0 Hz, $J_{1,NH}$ 8.7 Hz, H-1), 6.35 (c , $J_{2,3}$ 1.0 Hz, $J_{3,4}$ 4.0 Hz, H-3), 4.72-5.26 (señal compleja, H-2, H-4, H-5, H-6, H-6' y OH), 9.28 (d , NH), 7.26-8.26 (Ar).

N-Benzoil-2,5-di-O-acetil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-22).

Se disolvieron 30 mg de (III-17) en 0.3 ml de piridina y se añe-

cieron, a temperatura ambiente, 0.3 ml de anhídrido acético. La solución se dejó reposar 24 horas, y luego se evaporó en desecador sobre ácido sulfúrico e hidróxido de potasio. Se obtuvo un jarabe que, secado a temperatura ambiente a alto vacío, se transformó en una masa vítrea que no pudo cristalizarse. El producto mostró por c.c.d. una sola mancha (Rf 0.58, s.B); $[\alpha]_{589}^{25} -36.4^\circ$ (c 0.5, CHCl_3). Su espectro de masas, realizado a 70 e.v. en un espectrómetro Varian-MAT GH-7, reveló la presencia del pico molecular a m/z 575 (P.M. calculado 575.18).

I.R. (nujol): $\bar{\nu}$ máx. 3350 (NH), 1750-1680 (CO, éster Ac y Bz), (Amida I), 1510 cm^{-1} (Amida II).

R.M.N.- ^1H (60 MHz, CDCl_3): δ 6.13 (dd, $J_{1,2}$ 1.8 Hz, $J_{1,\text{NH}}$ 9.0 Hz, H-1), 5.40 (t, $J_{2,3}$ 1.8 Hz, H-2), 5.82 (dd, $J_{3,4}$ 4.0 Hz, H-3), 4.67 (c , $J_{4,5}$ 9.7 Hz, H-4), 5.60 (m, $J_{5,6}$ 2.7 Hz, $J_{5,6'}$ 5.2 Hz, H-5), 4.96 (c , $J_{6,6'}$ -12.5 Hz, H-6), 4.48 (c , H-6'), 7.07 (d, NH), 7.41-8.21 (15 H, Ar), 1.93, 2.20 (2s, 6 H, 2 OAc).

Amonólisis de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-17). N-Benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-16).

Se disolvieron 30 mg de (III-17) en 1.2 ml de metanol amoniacal 16% y se estacionó la solución a temperatura ambiente durante 18 horas. Por evaporación se obtuvo un residuo cristalino que, recristalizado de etanol, dio agujas incoloras (10 mg; 57.8%) de p.f. 171-174°, Rf 0.60 (c.c.d., s.E.). Por secado a 90° a alto vacío, se obtuvo p.f. 173-174°, $[\alpha]_{589}^{20} -84.9^\circ$ (c 0.2, H_2O), $[\alpha]_{589}^{20} -101.8^\circ$ (c 0.2, EtOH).

Análisis. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_6$: C, 55.12; H, 6.05. Enc.: C, 55.98; H, 6.26. El espectro de masas reveló la presencia del pico molecular a m/z 283 (P.M. calculado 283.11).

I.R. (nujol): $\bar{\nu}$ máx. 3520-3200 (OH y NH), 1640 (Amida I), 1510 cm^{-1} (Amida II).

R.M.N.- ^1H (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): δ 6.69 (dd, $J_{1,2}$ 1.0 Hz, $J_{1,\text{NH}}$ 9.0 Hz, H-1), 4.95 (t, $J_{2,3}$ 1.0 Hz, H-2), 5.09 (c , $J_{3,4}$ 3.5 Hz, H-3), 4.96 (c , $J_{4,5}$ 7.5 Hz, H-4), 4.86 (m, $J_{5,6}$ 3.0 Hz, $J_{5,6'}$ 5.5 Hz, H-5), 4.51 (c , $J_{6,6'}$ -11.3 Hz, H-6), 4.33 (c , H-6'), 8.90 (d, NH), 7.29-8.13 (Ar), 4.74-5.20 (OH).

Oxidación con periodato de N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-16). Determinación espectrofotométrica de formaldehído. Se empleó el método indicado para oxidar N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (pág. 254), utilizando 0.67 mg de (III-16) y 1 ml de solución 0.015 M de periodato de sodio en agua.

Se prepararon seis tubos testigo por oxidación de eritritol, que contenían entre 0.058 y 0.346 μ moles de formaldehído por ml. Las absorbancias, medidas a 570 nm, se dan en la Tabla VIII-5.

TABLA VIII-5

Oxidación de N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina. Determinación espectrofotométrica de formaldehído.

(a) Tubo	Concentración de formaldehído (μ moles/ml)	Absorbancia a 570 nm
1	0.058	0.092
2	0.115	0.198
3	0.173	0.289
4	0.230	0.405
5	0.288	0.487
6	0.346	0.589
7	0.232 (b)	0.395

(a) Tubos 1 a 6 : testigos; tubo 7: muestra.

(b) Calculado por regresión lineal; coeficiente de correlación: 0.99926

La absorbancia del tubo que contenía el compuesto analizado fue de 0.395, y corresponde, de acuerdo con la curva de calibración, a una concentración de 0.232 μ moles por ml, equivalente a la formación de 0.98 moles de formaldehído por mol de sustrato.

Configuración del carbono anomérico de N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (III-16). Aplicación de las reglas de Hudson (ver pág. 255). Para el anómero β de N-benzoil-D-glucofuranosilamina el valor de $[M]_{\beta}$ calculado en agua es -172° . Este valor está de acuerdo, en su signo y orden de magnitud, con el valor de la rotación molecular en agua medido para (III-16): $[M]$ experimental -240.3° .

Determinación de los valores de A y B del par anomérico α - β de N-benzoil-D-glucofuranosilaminas.

Se calcularon los valores de A y B sobre la base de las rotaciones moleculares en agua de los anómeros, aplicando las relaciones de Hudson³³ : $[M]_{\alpha} - [M]_{\beta} = 2A$ y $[M]_{\alpha} + [M]_{\beta} = 2B$. Se obtuvo $A = +179^{\circ}$, $B = -61.3^{\circ}$.

3,4,6-Tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-29).

Las aguas madres bencénicas residuales de la separación de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina se evaporaron a sequedad. Se obtuvo un residuo siruposo (5.5 g) que por c.c.d. (s.C) mostró, entre otras, una mancha principal de Rf 0.50. Este residuo se purificó por cromatografía empleando una columna seca de silicagel (500 g, 45 x 6 cm). Se recogieron fracciones de 250 ml. Se inició la elución con benceno y se continuó con mezclas de benceno-acetato de etilo de polaridad creciente. El producto de Rf 0.50 se eluyó empleando benceno:acetato de etilo (70:30). Se reunieron las fracciones de elución que daban por c.c.d. solamente la mancha de Rf 0.50 (fracciones 19-32). Por evaporación de las mismas se obtuvo una masa vítrea incolora (4.2 g), que cristalizó de tolueno. Se obtuvieron 3.8 g (5.4%) de cristales de p.f. 163 - 164°, $[\alpha]_{589}^{21} +51.2^{\circ}$ (c 0.5, EtOH). Recristalizando se obtuvo p.f. 164-165° (p.f. 162-163°, capilar), $[\alpha]_{589}^{20} +55.0^{\circ}$ (c 0.5, EtOH).

Análisis. Calc. para $C_{27}H_{24}O_9$: C, 65.85; H, 4.91. Enc.: C, 66.07 ; H, 5.22.

I.R. (nujol): $\bar{\nu}$ máx. 3460 (OH), 1720 cm^{-1} (CO, éster Bz).

R.M.N.-¹H (60 MHz, $CDCl_3$): δ 5.42 (ba, H-1; d, $J_{1,2}$ 3.5 Hz después de intercambiar con D_2O), 3.88 (ba, H-2; c, $J_{2,3}$ 9.5 Hz después de intercambiar con D_2O), 5.78 (t, $J_{3,4}$ 9.5 Hz, H-3), 5.57 (H-4), 4.22-4.72 (3 H, H-5, H-6 y H-6'), 7.17- 8.12 (15 H, Ar), 3.02 y 4.14 (ba, OH; intercambian con D_2O).

1,2-Di-O-acetil-3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-33).

Se disolvieron 100 mg de (III-29) en 1 ml de piridina, se enfrió a 0° y se añadió 1 ml de anhídrido acético. La solución se dejó en la heladera durante 24 horas y se evaporó luego en desecador sobre ácido sulfúrico e hidróxido de potasio. El jarabe resultante, disuelto en metanol, cristalizó fácilmente (75 mg; p.f. 190-191°). Recristalizado del mismo solvente, dio p.f. 191-192°

(p.f. 189-190°, capilar), $\left[\alpha \right]_{589}^{23} +42.0^\circ$ (c 0.5, CHCl₃).

Análisis. Calc. para C₃₁H₂₈O₁₁: C, 64.56; H, 4.90. Enc.: C, 64.36; H, 5.10.

I.R. (nujol): $\bar{\nu}$ máx. 1740 (CO, éster Ac), 1720 cm⁻¹ (CO, éster Bz).

R.M.N.-¹H (60 MHz, CDCl₃): δ 6.46 (d, J_{1,2} 3.5 Hz, H-1), 5.35 (c, J_{2,3} 9.5 Hz, H-2), 6.00 (t, J_{3,4} 9.5 Hz, H-3), 5.66 (t, J_{4,5} 9.5 Hz, H-4), 4.27-4.62 (3 H, H-5, H-6 y H-6'), 7.17-8.15 (15 H, Ar), 1.88 y 2.19 (2s, 6 H, 2 OAc).

Metil 2-O-metil- α -D-glucopiranosido (III-44).

Se metilaron 200 mg de (III-29) en las condiciones descriptas para la metilación de 2,4,6 - tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (pág. 261). Se obtuvo un jarabe que por c.c.d. (s.A) mostró una mancha principal de Rf 0.48. Este jarabe fue cromatografiado en una columna seca de silicagel (20 g; 15 x 2 cm; fracciones de 15 ml). Se inició la elución con benceno y se continuó con mezclas de benceno-acetato de etilo de polaridad creciente. El producto de Rf 0.48 se eluyó con benceno:acetato de etilo (95:5). Se reunieron las fracciones de elución que mostraban por c.c.d. exclusivamente la mancha de Rf 0.48 (fracciones 10-18). Por evaporación de las mismas se obtuvieron 110 mg de un residuo siruposo que no fue posible cristalizar. Su espectro de R.M.N.-¹H indicó la presencia de dos metoxilos.

R.M.N.-¹H (60 MHz, CDCl₃): δ 5.03 (d, J_{1,2} 3.5 Hz, H-1), 3.65 (c, J_{2,3} 9.5 Hz, H-2), 5.95 (t, J_{3,4} 9.5 Hz, H-3), 5.51 (t, J_{4,5} 9.5 Hz, H-4), 4.22-4.70 (3 H, H-5, H-6 y H-6'), 7.17-8.12 (15 H, Ar), 3.42 y 3.50 (2s, 6 H, 2 OMe).

Se disolvieron 60 mg de este producto en 1 ml de metanol y se añadieron 0.05 ml de metóxido de sodio 2 M en el mismo solvente. La solución se estacionó 6 horas a temperatura ambiente y luego se neutralizó con resina Dowex-50W. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. Se obtuvo un jarabe que mostró por c.c.d. (s.F) una sola mancha de Rf 0.50. Se purificó por c.c.d. preparativa empleando silicagel GF₂₅₄ (10 x 20 cm, 1 mm de espesor); se eluyó con s.F. La banda de Rf 0.50 se separó y se extrajo con metanol. El extracto metanólico se filtró y evaporó a sequedad; quedó un residuo semicristalino (20 mg) que cristalizó de butanona. Se obtuvieron rombos regulares de p.f. 146-148°, $\left[\alpha \right]_{589}^{25} +159.2^\circ$ (c, 0.2, H₂O),

constantes físicas que coincidieron con las de metil 2-O-metil- α -D-glucopiranosido. Haworth, Hirst y Teece⁵⁹ informan p.f. 147-148°, $[\alpha]_D^{19} +155.0^\circ$ (H₂O); Kováč y Longauerová⁶⁰, p.f. 147-148°, $[\alpha]_D^{24} +162.2^\circ$ (H₂O). La sustancia no dio depresión en su p.f. mezclada con una muestra auténtica (atención del Dr. Kováč). Los espectros resultaron idénticos.

Fracciones 158-208 (Tabla VIII-4).

Todas contenían un producto principal de Rf 0.27 (s.C); las fracciones 168-208 mostraban, además, una mancha de Rf 0.40 (s.C).

Benzamida.

a) Las fracciones 158-167 dieron por evaporación un residuo cristalino (10.8 g). Recristalizado de benceno, rindió 8.2 g de un producto de p.f. 129-130°, Rf 0.27 (s.C), que fue identificado como benzamida por p.f. mezcla y espectro I.R.

b) Las fracciones 168-208 dejaron por evaporación un residuo parcialmente cristalizado (13.5 g). Se disolvió en benceno a ebullición; por enfriamiento se separaron cristales, que se filtraron. Se obtuvieron 9.9 g de un producto de p.f. 128-130° y un filtrado (F). El sólido, recristalizado de benceno, dio p.f. 129-130° y se identificó como benzamida (p.f. mezcla y espectro I.R.). Rendimiento total: 18.1 g.

N-Benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13).

El filtrado F (fracciones 168-208) se evaporó a sequedad, y el residuo obtenido se recristalizó de benceno. Rindió 1.5 g (2.1%) de un producto cristalino con Rf 0.40 (s.C), p.f. 162-163°, $[\alpha]_{589}^{22} +45.8^\circ$ (c 0.5, acetona). Por recristalización de tolueno (carbón), se obtuvo p.f. 163-164° (p.f. 161-162°, capilar), $[\alpha]_{589}^{20} +49.0^\circ$ (c 0.5, acetona), $[\alpha]_{589}^{20} -5.0^\circ$ (c 1, piridina), $[\alpha]_{365}^{20} -28.5^\circ$ (c 1, piridina). No se observó variación de la rotación óptica con el tiempo.

Análisis. Calc. para C₂₇H₂₅NO₈: C, 65.98; H, 5.13; N, 2.85. Enc.: C, 65.83; H, 5.21; N, 3.02.

I.R. (BrK): $\bar{\nu}$ máx. 3520-3200 (OH y NH), 1720, 1705 (CO, éster Bz), 1655 (Amida I), 1515 cm⁻¹ (Amida II).

R.M.N.-¹H (100 MHz, C₅D₅N): δ 7.02 (dd, J₁₂ 3.5 Hz, J_{1NH} 9.0 Hz, H-1; d después de intercambiar con D₂O), 4.82 (c, J₂₃ 1.0 Hz, H-2), 5.25 (c, J₃₄ 3.2 Hz, H-3), 5.29 (c, J₄₅ 8.2 Hz, H-4), 6.39 (m, J₅₆ 2.5 Hz, J_{56'} 5.7 Hz, H-5), 5.45 (c, J_{66'} -12.0 Hz, H-6), 5.03 (c, H-6'), 8.68 (d, NH; intercambia con D₂O), 7.26-8.24 (15 H, Ar), 4.70-5.20 (OH; intercambian con D₂O).

N-Benzoil-2,3-di-O-acetil-5,6-di-O-benzoil-α-D-glucofuranosilamina (III-21).

Se disolvieron 200 mg de (III-13) en 2 ml de piridina y se añadieron a temperatura ambiente 2 ml de anhídrido acético. Después de 24 horas, la solución se volcó sobre 150 ml de agua-hielo; se separó un sólido que se filtró, lavó y secó. Por recristalización de etanol, se obtuvieron 190 mg de cristales de p.f. 81-83°, [α]₅₈₉²⁰ +32.0° (c 1, CHCl₃).

Análisis. Calc. para C₃₁H₂₉NO₁₀: C, 64.69; H, 5.04; N, 2.43. Enc.: C, 64.57; H, 5.28; N, 2.53.

I.R. (BrK): $\bar{\nu}$ máx. 3440-3320 (NH), 1750 (CO, éster Ac), 1725 (CO, éster Bz), 1670 (Amida I), 1520 cm⁻¹ (Amida II).

R.M.N.-¹H (60 MHz, C₅D₅N): δ 7.03 (c, J₁₂ 4.5 Hz, J_{1NH} 9.1 Hz, H-1; d después de intercambiar con D₂O), 5.78 (c, J₂₃ 1.7 Hz, H-2), 6.10 (c, J₃₄ 4.0 Hz, H-3), 5.18 (c, J₄₅ 9.2 Hz, H-4), 6.04 (m, J₅₆ 2.5 Hz, J_{56'} 6.0 Hz, H-5), 5.23 (c, J_{66'} -12.2 Hz, H-6), 4.81 (c, H-6'), 9.63 (d, NH; intercambia con D₂O), 7.32-8.33 (15 H, Ar), 2.04 (s, 6 H, 2 OAc); (100 MHz, CDCl₃): δ 6.40 (c, J₁₂ 3.8 Hz, J_{1NH} 9.7 Hz, H-1), 5.28 (c, J₂₃ 1.1 Hz, H-2), 5.55 (dd, J₃₄ 3.7 Hz, H-3), 4.67 (c, J₄₅ 9.1 Hz, H-4), 5.69 (m, J₅₆ 2.5 Hz, J_{56'} 5.6 Hz, H-5), 4.87 (c, J_{66'} -12.1 Hz, H-6), 4.59 (c, H-6'), 6.72 (d, NH), 7.38-8.03 (15 H, Ar), 2.08 y 2.22 (2s, 6 H, 2 OAc).

Amonólisis de N-benzoil-5,6-di-O-benzoil-α-D-glucofuranosilamina (III-13). N-benzoil-α-D-glucofuranosilamina (III-10).

Se disolvieron 100 mg de (III-13) en 4 ml de metanol amoniacal y se estacionó la solución a temperatura ambiente. A los 5 min. la c.c.d. (s.C) indicó que, junto con el producto de partida (Rf 0.40), coexistían N-benzoil-3,6-di-O-benzoil-α-D-glucofuranosilamina (Rf 0.65) y N-benzoil-6-O-benzoil-α-D-glucofuranosilamina (Rf 0.20). Al cabo de 60 min. comenzó a notarse la formación de N-benzoil-α-D-

glucofuranosilamina (Rf 0.60, s.E). Dieciocho horas después fue la única sustancia detectada en el sistema. Por evaporación se obtuvo un residuo que se recristalizó de 2-propanol. Se obtuvieron 40 mg (69.4%) de un producto de p.f. 171-172°, $[\alpha]_{589}^{25} +44.6^\circ$ (c 0.5, EtOH), que se identificó como N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina por p.f. mezcla y espectro I.R.

Fracciones 209-229 (Tabla VIII-4).

Estas fracciones, analizadas por c.c.d. (s.C), mostraron dos manchas, una intensa de Rf 0.35 y otra más tenue de Rf 0.40.

2,6-Di-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-27).

La evaporación de las fracciones 209-229 dio un sólido amorfo (0.78 g). Tratado repetidamente con benceno a ebullición, una buena parte del material quedó insoluble (0.45 g). El extracto bencénico se descartó. El sólido insoluble (Rf 0.35, s.C) se disolvió en 3 ml de etanol absoluto y, agregando en caliente éter de petróleo hasta turbidez (6 ml), cristalizó. Se obtuvieron 0.36 g de cristales (0.7%) de p.f. 184-186°, $[\alpha]_{589}^{22} +57.1^\circ$ (c 0.5, EtOH). Por recristalización dieron p.f. 187-188° (p.f. 181-182°, capilar), $[\alpha]_{589}^{23} +57.6^\circ$ (c 0.5 EtOH). Se identificaron como 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranosa. Brigl y Grüner⁵¹ informan p.f. 182°, $[\alpha]_D^{19} +56.3^\circ$ (EtOH). El p.f. mezcla con una muestra auténtica facilitada por el Dr. Gros no dio depresión (p.f. 181-182°, capilar). Los espectros I.R. resultaron idénticos.

R.M.N.-¹H (60 MHz, acetona-d₆): δ 5.50 (c, J₁₂ 3.5 Hz, J_{10H} 4.0 Hz, H-1; d después de intercambiar con D₂O), 4.93 (c, J₂₃ 9.5 Hz, H-2), 3.65-4.75 (señal compleja, H-3, H-4, H-5, H-6 y H-6'), 7.33-8.22 (10 H, Ar), 3.10 (ba, 2 OH; intercambian con D₂O), 6.04 (d, HO-C-1; intercambia con D₂O).

1,3,4-Tri-O-acetil-2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (III-31).

Se disolvieron 100 mg de (III-27) en 1 ml de piridina a 0° y se añadió 1 ml de anhídrido acético. La solución se estacionó 24 horas en la heladera y se evaporó luego en desecador. Se obtuvo un jarabe que, disuelto en metanol, cristalizó (110 mg, p.f. 118-120°). Recristalizado del mismo solvente, dio p.f. 119-120°, $[\alpha]_{589}^{24} +150^\circ$ (c 0.5, CHCl₃).

Análisis. Calc. para $C_{26}H_{26}O_{11}$: C, 60.70; H, 5.09. Enc.: C, 60.67; H, 5.38.

I.R. (nujol) $\bar{\nu}$ máx 1740 (CO, éster Ac), 1720 cm^{-1} (CO, éster Bz).

R.M.N.- 1H (60 MHz, $CDCl_3$): δ 6.53 (d, $J_{1,2}$ 3.5 Hz, H-1), 5.30 (c, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, H-2), 5.77 (t, $J_{3,4}$ 9.5 Hz, H-3), 5.35 (t, $J_{4,5}$ 9.5 Hz, H-4), 4.23-4.63 (3 H, H-5, H-6 y H-6'), 7.33-8.17 (10 H, Ar), 1.93, 2.02 y 2.12 (3s, 9 H, 3 OAc).

1,3,4-Tri-O-acetil-2,6-di-O-benzoil- β -D-glucopiranososa (III-35).

Se trataron 100 mg de (III-27) con anhídrido acético (1 ml) y acetato de sodio (60 mg) a 100° durante 3 horas. La mezcla de reacción se volcó sobre agua-hielo; se separó un producto sólido que, disuelto en metanol a ebullición, cristalizó (94 mg; p.f. 180-182°). Recristalizado, dio p.f. 182-183° (p.f. 181-182°, capilar), $[\alpha]_{589}^{20} +63.6^\circ$ (c 0.5, acetona). Brigl y Gruner⁵¹ obtuvieron p.f. 176°, $[\alpha]_D^{22} +64.7^\circ$ (acetona).

Análisis. Calc. para $C_{26}H_{26}O_{11}$: C, 60.70; H, 5.09. Enc.: C, 60.95; H, 5.26.

I.R. (nujol) $\bar{\nu}$ máx. 1740 (CO, éster Ac), 1720 cm^{-1} (CO, éster Bz).

R.M.N.- 1H (60 MHz, $CDCl_3$): δ 5.93 (d, $J_{1,2}$ 8.0 Hz, H-1), 5.10-5.67 (3 H, H-2, H-3 y H-4), 4.07 (m, $J_{4,5} \sim 10.0$ Hz, $J_{5,6} \sim 5.0$ Hz, $J_{5,6'} \sim 3.5$ Hz, H-5), 4.57 (c, H-6), 4.36 (c, H-6'), 7.33-8.17 (10 H, Ar), 1.92, 2.02 (x2) (2s, 9 H, 3 OAc).

Fracciones 230-262 (Tabla VIII-4).

Estas fracciones, analizadas individualmente por c.c.d. (s.C), revelaron la presencia de cuatro sustancias (Rf 0.40, 0.35, 0.27 y 0.20). Reunidas y evaporadas, proporcionaron un material siruposo (100 mg), del cual no fue posible obtener cristales.

Estabilidad del benzoato de amonio en presencia de silicagel. Formación de ácido benzoico.

Se agitaron durante 24 horas 100 mg de benzoato de amonio (p.f. 191-193°) con 10 g de silicagel suspendida en 30 ml de benceno. Se evaporó el benceno y con el material sólido obtenido se llenó una columna (22 x 1.5 cm). El producto adsorbido en la silicagel se eluyó con cloroformo:2-propanol (97:3). Por evaporación de los eluidos se obtuvieron 83 mg (95.4%) de cristales de p.f. 120-122°. Recristalizados de agua dieron p.f. 122° y fueron identificados como ácido benzoico por p.f. mezcla e identidad del espectro I.R con el de una muestra auténtica.

Transformación de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12) en N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13).

Se disolvieron 200 mg de (III-12) en 5 ml de piridina:agua (1:1) y se mantuvieron 5 horas a temperatura ambiente. La solución final, analizada por c.c.d. (s.C), reveló contener dos sustancias de Rf 0.65 y 0.40. La mancha de Rf 0.65 correspondía al producto original (III-12) y la de Rf 0.40, a N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13).

Se aislaron por cromatografía en una columna seca de silicagel (20 g; 15 x 2 cm). Se inició la elución con benceno y se continuó con mezclas de benceno-acetato de etilo de polaridad creciente. Se recogieron fracciones de 15 ml. El producto de Rf 0.65 se eluyó con benceno:acetato de etilo (70:30) (fracciones 10-15) y el componente de Rf 0.40, con benceno:acetato de etilo (60:40) (fracciones 18-26).

Por evaporación de las fracciones 10-15 quedó un residuo que se recristalizó de tolueno. Se obtuvieron 132 mg (66%) de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12), de p.f. 186-187°, $[\alpha]_{589}^{20} +2.6^\circ$ (\underline{c} 1, piridina), $[\alpha]_{365}^{20} -15.8^\circ$ (\underline{c} 1, piridina).

Las fracciones 18-26 dejaron, al ser evaporadas, un residuo que, por un tratamiento análogo, rindió 30 mg (15%) de N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13), de p.f. 162-163°, $[\alpha]_{589}^{20} -4.4^\circ$ (\underline{c} 0.5, piridina), $[\alpha]_{365}^{20} -28.0^\circ$ (\underline{c} 0.5, piridina).

Ambas sustancias se identificaron por p.f. mezcla y espectro I.R.

Transformación de N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13) en N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12).

Se disolvieron 40 mg de (III-13) en 1 ml de piridina:agua (1:1) y se mantuvo la solución a temperatura ambiente durante 48 horas. La c.c.d. (s.C) reveló que, junto con el producto original (III-13) (Rf 0.40), coexistía N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12) (Rf 0.65).

La solución se evaporó a temperatura ambiente; quedó un residuo amorfo que cristalizó de tolueno. Se obtuvieron 31 mg (77.5%) de (III-12), de p.f. 187-188°, $[\alpha]_{589}^{20} +2.0^\circ$ (c 0.5, piridina), $[\alpha]_{365}^{20} -15.0^\circ$ (c 0.5, piridina). Se identificó por p.f. mezcla e identidad del espectro I.R. con el de una muestra auténtica.

Acción de la mezcla cloroformo-dioxano-amoníaco líquido sobre los derivados parcialmente O-benzoilados de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina.

Se emplearon en los ensayos 20 mg de muestra, 1 ml de dioxano:cloroformo (1:1; v/v) y 1 ml de amoníaco líquido. Las soluciones se estacionaron a -60° durante 100 horas, y luego a temperatura ambiente hasta evaporación del amoníaco. Los productos formados se analizaron por c.c.d. (s.C). Los resultados obtenidos con los distintos sustratos ensayados se describen a continuación.

N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12).

En la solución resultante se comprobó la presencia de N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13; Rf 0.40) y de N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11; Rf 0.20), junto con el producto original (III-12; Rf 0.65).

N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13).

Se observó que en la solución coexistían, junto con el producto original (III-13; Rf 0.40), N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12; Rf 0.65) y N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11; Rf 0.20).

N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11).

En la solución resultante se observó sólo la presencia del producto original (III-11; Rf 0.20).

Acción de la mezcla cloroformo-dioxano-amoniaco líquido sobre los derivados parcialmente O-benzoilados de α -D-glucopiranosas.

Se emplearon en los ensayos 20 mg de muestra, 1 ml de dioxano:cloroformo (1:1; v/v) y 1 ml de amoniaco líquido. Las soluciones se estacionaron a -60° durante 100 horas. Después de evaporado el amoniaco, los productos formados se investigaron por c.c.d. (s.C). Se usaron como reveladores: vapores de iodo (general) y clorhidrato de p-anisidina (específico de azúcares reductores)²⁴⁹. Los resultados obtenidos con los distintos sustratos ensayados se describen a continuación.

2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-30).

En la mezcla de reacción se observó la separación de un precipitado (benzoato de amonio) que, analizado por c.c.d. con vapores de iodo como revelador, dio una mancha blanca de Rf errático típica del ácido benzoico. En la solución se detectaron, además del producto original (III-30; Rf 0.90), la mayoría de las sustancias aisladas en la amonólisis de penta-O-benzoil- α -D-glucopiranosas: 6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-3; Rf 0.15), N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-12; Rf 0.65), N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-13; Rf 0.40) y N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (III-11; Rf 0.20). También se comprobó la presencia de 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-29; Rf 0.50) y trazas de 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-28; Rf 0.80).

2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-28).

En la solución resultante se comprobó la presencia de 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-29; Rf 0.50) y de 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-27; Rf 0.35), junto con el producto original (III-28; Rf 0.80). Se detectó también la existencia de tres sustancias con Rf 0.28, 0.18 y 0.10, todas revelables con clorhidrato de p-anisidina, que no se identificaron.

3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-29).

Se observó que en la solución coexistían, junto con el producto original (III-29; Rf 0.50), 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-28; Rf 0.80), 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-27; Rf 0.35) y las sustancias con Rf 0.28, 0.18 y 0.10.

2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-27).

En la solución resultante se observó la presencia del producto original (III-27; Rf 0.35) y de las sustancias con Rf 0.28, 0.18 y 0.10.

Acción del 2-propanol amoniaco sobre los derivados parcialmente O-benzoilados de α -D-glucopiranosas.

Las muestras (20 mg) se disolvieron en 2 ml de 2-propanol amoniaco 8%; las soluciones resultantes se analizaron por c.c.d. (s.c) a distintos tiempos, empleando como reveladores vapores de iodo y clorhidrato de p-anisidina. Los resultados obtenidos en cada caso se detallan a continuación.

2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-30).

Al cabo de unos minutos, se observó la separación de cristales de 6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (III-3; Rf 0.15). En la solución se comprobó la presencia de 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-29; Rf 0.50) y trazas de 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-28; Rf 0.80). Empleando como revelador vapores de iodo, se observó también la mancha blanca típica del ácido benzoico.

2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-28).

A los 5 minutos, se detectó en la solución la presencia de 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-29; Rf 0.50) junto con el producto original (III-28; Rf 0.80). Posteriormente (30 minutos) se comprobó la formación de 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-27; Rf 0.35) y de tres sustancias con Rf 0.28, 0.18 y 0.10.

3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-29).

A los 5 minutos se observó que, además del producto original (III-29; Rf 0.50), estaba presente en la solución 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-28; Rf 0.80). Después de 30 minutos, se comprobó la presencia de 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-27; Rf 0.35) y de las sustancias con Rf 0.28, 0.18 y 0.10.

2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranosas (III-27).

A los 5 minutos se comprobó que, con el producto original (III-27; Rf 0.35), coexistían las sustancias con Rf 0.28 y 0.18. Al cabo de 30 minutos, se encontraba también presente la sustancia con Rf 0.10.

Acción de una mezcla de piridina-agua sobre los derivados parcialmente O-benzoilados de α -D-glucopiranososa.

Las muestras (20 mg) se trataron con 2 ml de piridina:agua (1:1; v/v). La 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranososa resultó insoluble en el medio de reacción ensayado y no se modificó en 24 horas. Los restantes derivados se disolvieron inmediatamente. Las soluciones se analizaron por c.c.d. (s.C) a distintos tiempos, empleando como revelador vapores de yodo. Los resultados obtenidos en cada caso se indican a continuación.

2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-28).

A los 5 minutos se detectó la presencia de 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-29; Rf 0.50), junto con el producto original (III-28; Rf 0.80). La intensidad de la mancha de Rf 0.50 aumentó rápidamente con el tiempo. No se observó la formación de 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-27; Rf 0.35).

3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-29).

A los 5 minutos se comprobó que en la solución estaba presente sólo el producto original (III-29; Rf 0.50). Al cabo de 2 horas, se detectaron trazas de 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-28; Rf 0.80). Después de 24 horas, la mancha de Rf 0.80 siguió siendo mucho menos intensa que la de Rf 0.50. No se detectó la formación de 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-27; Rf 0.35).

2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa (III-27).

A los 5 minutos se observó, junto con el producto original (III-27; Rf 0.35), la presencia de una sustancia con Rf 0.18. A las 2 horas, se encontraba también en la solución una sustancia con Rf 0.28.

AMONOLISIS DE 2,3,4,6-TETRA-O-BENZOIL-1-O-BENZOIL(CARBONILO¹⁴C)- α -D-GLUCOPIRANOSA. OBTENCION DE BENZAMIDA(CARBONILO¹⁴C) Y DE BENZOATO DE AMONIO(CARBONILO¹⁴C).

Se disolvieron 3.5 g de 2,3,4,6-tetra-0-benzoil-1-0-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -D-glucopiranososa, de p.f. 191-192°, $[\alpha]_{589}^{20} +137.4^{\circ}(\underline{c} 1, \text{CHCl}_3)$ y actividad específica 253 dpm/mg, en 50 ml de una mezcla de dioxano:cloroformo (1:1;v/v) y se trataron con 50 ml de amoníaco líquido siguiendo el procedimiento y las condiciones descriptos en la pág. 249 (-60°, 100 horas).

Después de evaporado el amoníaco, el precipitado de benzoato de amonio se filtró y lavó con la mezcla de dioxano:cloroformo (1:1). Se obtuvieron 518 mg de cristales de p.f. 188-191°. Los líquidos de filtrado y de lavado se reunieron y por estacionamiento dieron 600 mg (23.6%) de 6-0-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol, de p.f. 216-218°(d).

El nuevo filtrado se evaporó dando un residuo sólido (2.7 g), que fue cromatografiado en una columna de silicagel (200 g; 45 x 3 cm; fracciones de 50 ml cada una) con objeto de separar la benzamida formada. Se inició la elución con benceno y se continuó con mezclas de benceno-acetato de etilo de polaridad creciente. La benzamida se eluyó empleando benceno: acetato de etilo (70:30). En las fracciones 71-77 apareció como único componente (Rf 0.27, s.C), mientras que en las fracciones 78-98 estaba acompañada de N-benzoil-5,6-di-0-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (Rf 0.40, s.C).

Radioactividad del benzoato de amonio.

El producto obtenido (518 mg) se disolvió en 50 ml de agua y se midió la actividad sobre 1 ml de la solución. La actividad total (21950 dpm) correspondió a 2.5 % de la actividad presente en la 2,3,4,6-tetra-0-benzoil-1-0-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -D-glucopiranososa original.

Radioactividad de las fracciones que contienen benzamida.

a) Por evaporación de las fracciones 71-77 se obtuvieron cristales (530 mg; p.f. 129-130°). Se disolvieron en 5 ml de etanol y se midió la actividad sobre 0.1 ml de la solución. Actividad total: 523150 dpm (59 % de la actividad presente en el producto de partida).

b) El residuo obtenido por evaporación de las fracciones 78-98 (352 mg) se disolvió en 5 ml de etanol y se midió la actividad sobre una alícuota de la solución (0.1 ml). Actividad total: 287750 dpm (32.5 % de la presente en el producto de partida).

Actividad recuperada en la benzamida: 91.5 %.

Actividad recuperada en el benzoato de amonio: 2.5 %.

Actividad total recuperada: 94.0 %.

VARIACION DE LA NATURALEZA DE LOS PRODUCTOS DE AMONOLISIS EN FUNCION DEL TIEMPO DE REACCION. OBTENCION DE 2,3,4,6-TETRA-O-BENZOIL- α -D-GLUCOPIRANOSA.

Se disolvieron 2.5 g de penta-O-benzoil- α -D-glucopiranosa en 30 ml de una mezcla de dioxano:cloroformo (1:1;v/v) y se trataron con 30 ml de amoníaco líquido siguiendo el método descrito en la pág. 249, reduciendo el tiempo de reacción a 20 horas.

Una vez evaporado el amoníaco, se filtró el precipitado de benzoato de amonio obtenido (127 mg). Los líquidos de filtrado, estacionados a temperatura ambiente, rindieron 47 mg (2.6 %) de cristales de 6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol, que se separaron por filtración.

El nuevo filtrado se evaporó a sequedad dando un residuo sólido (2.53 g). La c.c.d. reveló que este residuo contenía dos productos principales: 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (Rf 0.70, s.B; Rf 0.90, s.C) y benzamida (Rf 0.27, s.C). Además, se detectaron manchas de mucho menor intensidad con Rf 0.90, s.B (penta-O-benzoil- α -D-glucopiranosa), Rf 0.65, s.C (N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina), Rf 0.50, s.C (3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa), Rf 0.40, s.C (N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina) y Rf 0.15, s.C (6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol).

Esta mezcla fue cromatografiada en una columna seca de sílica-gel (200 g; 30 x 4.5 cm; fracciones de 100 ml cada una). Se comenzó la elución con benceno y se continuó con mezclas de benceno-acetato de etilo de polaridad creciente. La 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosa se eluyó con benceno:acetato de etilo (90:10), junto con pequeñas cantidades de ácido benzoico (fracciones 14-19). Por evaporación de estas fracciones se obtuvo un residuo amorfo, que se disolvió en cloroformo y se extrajo con carbonato de hidrógeno sodio 5 %. La capa clorofórmica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad, dando un jarabe que cristalizó en desecador. Recristalizado de ligroína, se obtuvo 1 g (61 %) de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosa; p.f. 118-120°, $[\alpha]_{589}^{20} +70.5^\circ$ (c 0.5, EtOH).

APENDICE A

ESTIMACION DE VALORES DE pK_a
DE INTERMEDIARIOS EN MEDIO ACUOSO.

ESTIMACION DE VALORES DE pK_a DE INTERMEDIARIOS EN MEDIO ACUOSO.

Los cálculos se hicieron sobre la base del método desarrollado por Fox y Jencks²⁵⁰. Este método, que permite la estimación de pK_a de intermediarios de reacción, ha sido empleado en numerosos estudios mecanísticos.

Estimación de pK_a de iones amonio sustituidos.

De acuerdo con el método de Fox y Jencks, se toma como base para el cálculo el pK_a en agua del catión metilamonio $CH_3NH_3^+$ ($pK_a = 10.31$ ²⁵¹) y se aplica un ΔpK por cada sustituyente distinto de hidrógeno presente en posición α , que se evalúa mediante la expresión:

$$\Delta pK = \rho_I \sigma_I$$

donde ρ_I es la constante de reacción, que correlaciona la disociación de los iones amonio sustituidos y σ_I es la constante del sustituyente definida por Taft y Lewis^{252,253}, que tiene en cuenta el efecto inductivo del sustituyente en las series alifáticas.

Fox y Jencks usaron el valor $\rho_I = -8.4$ y las constantes σ_I tabuladas por Ritchie y Sager²⁵⁴. Las constantes σ_I empleadas en nuestros cálculos se han reunido en la Tabla A-1.

TABLA A-1

Constantes inductivas "alifáticas" de algunos sustituyentes.

Sustituyente	σ_I
-OH	0.25
-OR	0.25
-C ₆ H ₅	0.10
>CHOR	0.10
-NHCOR	0.28
-NH ₂	0.10
+ -NH ₃	0.60

Cuando el sustituyente presente en posición α es un grupo $-\text{CH}_3$, Fox y Jencks aplican directamente $\Delta\text{pK} = +0.30$.

Si el sustituyente en posición α es un hidroxilo ionizado, se aplica una corrección por efecto electrostático en la ionización ($\Delta\text{pK} = +4.80$).

En la Tabla A-2 se detallan los cálculos efectuados.

Estimación de pK_a de alcoholes sustituidos.

De acuerdo con el método de Fox y Jencks, se toma como base para el cálculo el pK_a en agua del metanol ($\text{pK}_a = 15.5^{208}$) y se aplica un ΔpK por cada sustituyente distinto de hidrógeno en posición α :

$$\Delta\text{pK} = \rho_I \sigma_I$$

donde ρ_I es el parámetro que correlaciona la disociación de los alcoholes sustituidos ($\rho_I = -8.4^{250}$) y σ_I es la constante inductiva "alifática" del sustituyente (Tabla A-1).

En la Tabla A-3 se detallan los cálculos efectuados.

Estimación de pK_a de amidas para dar el anión nitrogenado.

Se tomó como base para el cálculo el pK_a en agua de la N-metil-acetamida ($\text{pK}_a = 17.7^{255}$) y se aplicó un $\Delta\text{pK} = \rho_I \sigma_I$ por cada sustituyente distinto de hidrógeno en posición α .

Las constantes σ_I son las indicadas en la Tabla A-1. ρ_I es, en este caso, el parámetro que correlaciona la disociación de las amidas sustituidas para dar el anión. Sobre la base de que

$\rho_I = -8.4$ correlaciona la disociación de los iones amonio sustituidos, y teniendo en cuenta que la sensibilidad relativa a los efectos de los sustituyentes de la acidez de una amina neutra comparada con la de la correspondiente amina protonada varía entre 0.86 y 1.3^{210} , se tomó un valor de ρ_I entre -7.2 y -10.9 para correlacionar la disociación de las amidas sustituidas.

En la Tabla A-4 se detallan los cálculos efectuados.

TABLA A-2
 Estimación de pKa de iones amonio sustituidos (valor base: pKa = 10.31 para CH₃NH₃⁺).

Intermediario	Δ pK por sustituyentes en posición α						Δ pK por ionización del -OH	Δ pK total	pKa calculado
	-CH ₃	-OR	-OH	-C ₆ H ₅	-CHOR	-NHCOR			
$\begin{array}{c} \text{O}^- \\ \\ \text{RO}-\text{C}-\text{NH}_3^+ \\ \\ \text{CH}_3 \\ \text{(VI-5)} \end{array}$	+0.30	-2.10	-2.10				+4.80	+0.90	11.21
$\begin{array}{c} \text{O}^- \\ \\ \text{RO}-\text{C}-\text{NH}_3^+ \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{(VI-5)} \end{array}$		-2.10	-2.10	-0.84			+4.80	-0.24	10.07
$\begin{array}{c} \text{H}^+ \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{NH}_3^+ \\ \\ \text{HCO} \\ \text{(VI-49)} \\ \text{(ácido conjugado)} \end{array}$			-2.10					-2.94	7.37
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}_3^+ \\ \\ \text{HCO} \\ \text{(VI-131)} \end{array}$								-3.19	7.12

TABLA A-3

Estimación de pKa de alcoholes sustituidos (Valor base: pKa = 15.5 para CH₃OH).

Intermediario	ΔpK por sustituyentes en posición α						ΔpK total	pKa calculado
	-OR	>CHOR	-NHCOR	-NH ₂	+ -NH ₃			
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}\text{COR} \\ \text{(VI-38)} \end{array}$		-0.84		-0.84			-1.68	13.82
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{RO}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}\text{COR} \\ \text{(VI-39)} \end{array}$	-2.10	-0.84					-2.94	12.56
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}\text{COR} \\ \text{(VI-73)} \end{array}$		-0.84	-2.35				-3.19	12.31
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}\text{COR} \\ \text{(VI-134)} \end{array}$		-0.84				-5.04	-5.88	9.62

TABLA A-4

Estimación de pKa de amidas sustituidas para dar el anión nitrogenado (Valor base: pKa = 17.7 para $\text{R}-\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_3$; $\text{R} = \text{CH}_3$).

Intermediario	Δ pK por sustituyentes en posición α				Δ pK total	pKa calculado
	-OH	>CHOR	-NHCOR	$^+\text{NH}_3$		
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{HCO} \\ \\ \text{R} \end{array}$ (VI-73)	-1.8 a -2.73	-0.72 a -1.09			-2.52 a -3.82	15.18 a 13.88
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{R} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{HCO} \\ \\ \text{R} \end{array}$ (VI-91)		-0.72 a -1.09	-2.02 a -3.05		-2.74 a -4.14	14.96 a 13.56
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}_3^+ \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{HCO} \\ \\ \text{R} \end{array}$ (VI-133)		-0.72 a -1.09		-4.32 a -6.54	-5.04 a -7.63	12.66 a 10.07

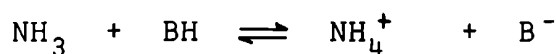
APENDICE B

ESTIMACION DE LA FRACCION MOLAR IONIZADA
DEL HIDROXILO DEL C-1
DE INTERMEDIARIOS EN DISTINTOS MEDIOS AMONIACALES.

ESTIMACION DE LA FRACCION MOLAR IONIZADA DEL HIDROXILO DEL C-1 DE INTERMEDIARIOS EN DISTINTOS MEDIOS AMONIACALES.

Estimación de las concentraciones molares de los aniones hidroxilo, metoxilo, 2-propanóxido y amiduro en los diferentes medios de amonólisis.

Cuando se disuelve amoníaco en un solvente prótico BH, se establece el siguiente equilibrio de protólisis:



La constante de equilibrio de esta reacción es, por definición, la constante de basicidad del amoníaco en el solvente BH:

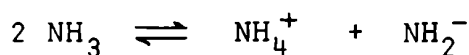
$$K_{\text{bNH}_3}^{\text{BH}} = \left[\text{NH}_4^+ \right] \left[\text{B}^- \right] \left[\text{NH}_3 \right]^{-1} = \left[\text{B}^- \right]^2 \left[\text{NH}_3 \right]^{-1}$$

La concentración molar del anión B^- ($\left[\text{B}^- \right]$) puede evaluarse mediante la expresión:

$$\left[\text{B}^- \right] = \left(K_{\text{bNH}_3}^{\text{BH}} \left[\text{NH}_3 \right] \right)^{1/2}$$

En la Tabla B-1 se indican los valores estimados para las concentraciones molares de los aniones HO^- , CH_3O^- y $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}^-$ en las soluciones de amoníaco en solventes próticos empleadas en las reacciones de amonólisis.

En amoníaco líquido, existe un equilibrio de autoprotólisis:



Si se admite que la posición de este equilibrio no se afecta apreciablemente por dilución de un volumen de amoníaco líquido con un volumen igual de solventes apróticos, de la constante de autoprotólisis del amoníaco líquido:

$$K_{\text{S NH}_3} = \left[\text{NH}_4^+ \right] \left[\text{NH}_2^- \right] = \left[\text{NH}_2^- \right]^2$$

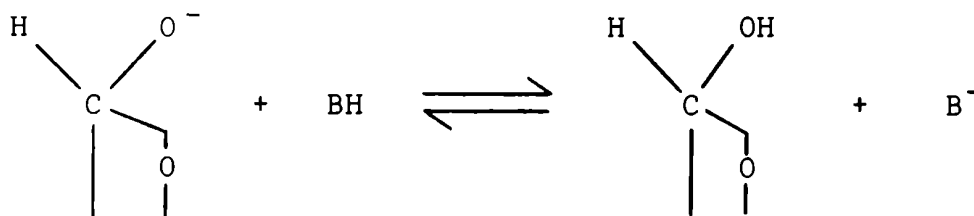
puede evaluarse la concentración molar del anión NH_2^- en el medio de reacción empleado en este trabajo, mediante la expresión:

$$\left[\text{NH}_2^- \right] = \left(K_{\text{S NH}_3} \right)^{1/2}$$

El valor estimado a -60° se da en la Tabla B-1.

Estimación de la fracción molar ionizada del hidroxilo del hemiacetal en distintos medios amoniacaes.

En un dado solvente BH, el anión del hidroxilo hemiacetálico participa del siguiente equilibrio:



La constante de equilibrio es, por definición, la constante de basicidad del anión del hemiacetal en el solvente BH:

$$K_b^{\text{BH}} = [\text{hemiacetal}] [\text{B}^-] [\text{anión del hemiacetal}]^{-1}$$

Si se designa como x a la fracción molar ionizada del hemiacetal en el solvente BH, la constante K_b^{BH} puede expresarse del siguiente modo:

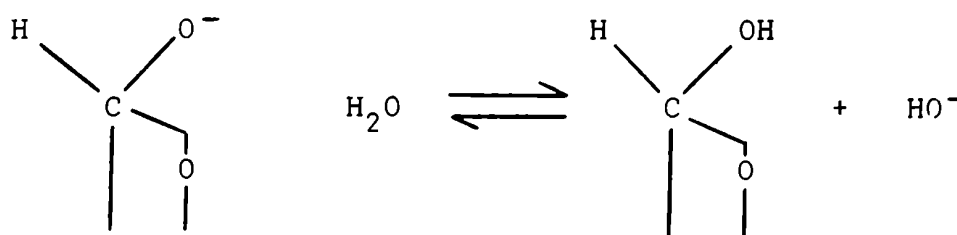
$$K_b^{\text{BH}} = (1 - x) [\text{B}^-] x^{-1}$$

de donde resulta:

$$x = [\text{B}^-] (K_b^{\text{BH}} + [\text{B}^-])^{-1}$$

Los valores de $[\text{B}^-]$ en los distintos medios amoniacaes figuran en la Tabla B-1.

La constante K_b^{BH} para $\text{BH} = \text{H}_2\text{O}$, que corresponde al equilibrio:

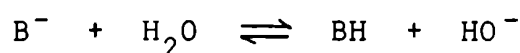


y está definida por la expresión:

$$K_b^{H_2O} = \left[\text{hemiacetal} \right] \left[\text{HO}^- \right] \left[\text{anión del hemiacetal} \right]^{-1}$$

fue determinada experimentalmente para los anómeros α y β de la D-glucosa (Tabla B-2).

En otros solventes (metanol, 2-propanol, amoníaco líquido) no se han efectuado medidas experimentales de K_b^{BH} . Sin embargo, estos valores pueden evaluarse aproximadamente sobre la base de $K_b^{H_2O}$, si se conoce la constante de basicidad del anión B^- en agua (K_{B^-}) que corresponde al equilibrio:



y está definida por la expresión:

$$K_{B^-} = \left[BH \right] \left[HO^- \right] \left[B^- \right]^{-1}$$

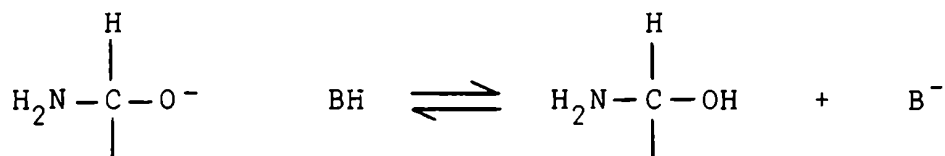
Dividiendo las expresiones de $K_b^{H_2O}$ y K_{B^-} se obtiene la expresión de la constante de basicidad del anión del hemiacetal en el solvente BH:

$$K_b^{H_2O} / K_{B^-} = K_b^{BH}$$

En la Tabla B-2 se detallan los datos utilizados y los cálculos efectuados para estimar la fracción molar ionizada del hidroxilo hemiacetálico en distintos medios amoniacaes.

Estimación de la fracción molar ionizada del hidroxilo de la carbinolamina en distintos medios amoniacaes.

El anión de la carbinolamina participa del siguiente equilibrio con el solvente BH:



La constante de basicidad del anión de la carbinolamina en el solvente BH está dada por:

$$K_b^{BH} = \left[\text{carbinolamina} \right] \left[B^- \right] \left[\text{anión de la carbinolamina} \right]^{-1}$$

Si se designa como x a la fracción molar ionizada del hidroxilo de la carbinolamina en el solvente BH, resulta:

$$K_b^{BH} = (1 - x) \left[B^- \right] x^{-1}$$

de donde:

$$x = \left[B^- \right] \left(K_b^{BH} + \left[B^- \right] \right)^{-1}$$

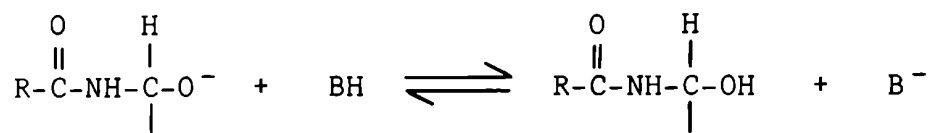
Los valores de $\left[B^- \right]$ en los distintos medios amoniacaes se dan en la Tabla B-1.

Los valores de K_b^{BH} en los distintos solventes se calculan por un procedimiento análogo al empleado para evaluar las constantes de basicidad del anión del hemicacetal en dichos solventes.

En la Tabla B-3 se consignan los datos utilizados y los cálculos efectuados para estimar la fracción molar ionizada del hidroxilo de la carbinolamina en distintos medios amoniacaes.

Estimación de la fracción molar ionizada del hidroxilo de la N-acil-carbinolamina en distintos medios amoniacaes.

El anión de la N-acil-carbinolamina participa del siguiente equilibrio con el solvente BH:



La constante de basicidad del anión de la N-acil-carbinolamina en el solvente BH está dada por:

$$K_b^{BH} = \left[\text{N-acil-carbinolamina} \right] \left[B^- \right] \left[\text{anión de la N-acil-carbinolamina} \right]^{-1}$$

Si se expresa en función de la fracción molar ionizada (x) del hidroxilo de la N-acil-carbinolamina en el solvente BH, resulta:

$$K_b^{BH} = (1 - x) [B^-] x^{-1}$$

de donde:

$$x = [B^-] (K_b^{BH} + [B^-])^{-1}$$

Los valores de $[B^-]$ en los distintos medios amoniacaes se toman de la Tabla B-1.

Los valores de K_b^{BH} en los distintos solventes se calculan por el procedimiento descrito para evaluar las constantes de basicidad del anión del hemiacetal en dichos solventes.

En la Tabla B-4 se indican los datos utilizados y los cálculos efectuados para estimar la fracción molar ionizada del hidroxilo de la N-acil-carbinolamina en distintos medios amoniacaes.

TABLA B-1

Estimación de las concentraciones molares de los aniones B^- (HO^- , CH_3O^- , $(CH_3)_2CHO^-$ y NH_2^-) en los medios empleados en las reacciones de amonólisis.

Medio de reacción	BH	B^-	K_{b,NH_3}^{BH}	Ref.	Concentración de NH_3 en el solvente BH (g/100 ml)	$[NH_3]$ (moles/litro) (a)	$[B^-]$ (moles/litro)
amoníaco acuoso	H_2O	HO^-	1.8×10^{-5}	256	5	2.94	0.7×10^{-2}
					25	14.70	1.6×10^{-2}
metanol amoniacal	CH_3OH	CH_3O^-	1.2×10^{-6}	256	16	9.41	3.4×10^{-3}
2-propanol amoniacal	$(CH_3)_2CHOH$	$(CH_3)_2CHO^-$	$\sim 2.2 \times 10^{-9}$ (b)	256	8	1.33	5.4×10^{-5}
amoníaco líquido:dioxano:cloroformo (2:1:1)	NH_3	NH_2^-	10^{-32} a -60° (K_{s,NH_3})	257			10^{-16}

(a) Se considera aproximadamente igual a la concentración analítica de NH_3 , ya que los valores de K_{b,NH_3}^{BH} son pequeños.

(b) El valor tabulado corresponde a la constante de basicidad del amoníaco en etanol, que puede considerarse del mismo orden que la constante de basicidad del amoníaco en 2-propanol, ya que la acidez del etanol es casi idéntica a la del 2-propanol. Hine y Hine²⁵⁸ informaron que la constante correspondiente al equilibrio $CH_3CH_2OH + (CH_3)_2CHO^- \rightleftharpoons CH_3CH_2O^- + (CH_3)_2CHOH$ es casi igual a 1 ($K = 0.95$).

TABLA B-2
 Estimación de la fracción molar ionizada (x) del hidroxilo hemiacetálico en distintos medios amoniacaies.

Medio de reacción	BH	B ⁻	[B ⁻] (a) (moles/litro)	K _{B⁻}	K _b ^{BH}		x	
					Anómero α	Anómero β	Anómero α	Anómero β
amoníaco acuoso 5%	H ₂ O	HO ⁻	0.7 x 10 ⁻²		(b) 3.07 x 10 ⁻²	(b) 1.55 x 10 ⁻²	0.19	0.32
amoníaco acuoso 25%	H ₂ O	HO ⁻	1.6 x 10 ⁻²		(b) 3.07 x 10 ⁻²	(b) 1.55 x 10 ⁻²	0.34	0.51
metanol amoniacal 16%	CH ₃ OH	CH ₃ O ⁻	3.4 x 10 ⁻³	(c) 34.7	8.84 x 10 ⁻⁴	4.47 x 10 ⁻⁴	0.79	0.88
2-propanol amoniacal 8%	(CH ₃) ₂ CHOH	(CH ₃) ₂ CHO ⁻	5.4 x 10 ⁻⁵	(d) 10 ⁴	3.07 x 10 ⁻⁶	1.55 x 10 ⁻⁶	0.95	0.97
amoníaco líquido: dioxano: cloroformo (2:1:1)	NH ₃	NH ₂ ⁻	10 ⁻¹⁶	(e) 10 ²¹	(f) 3.07 x 10 ⁻²³	(f) 1.55 x 10 ⁻²³	0.9999996	0.9999998

(a) Datos tomados de la Tabla B-1.

(b) Valores medidos experimentalmente a 25°196.

(c) Valor calculado a partir del pK_a del metanol en agua (pK_a = 15.5208).

(d) Valor calculado a partir del pK_a del 2-propanol en agua (pK_a = 18.259).

(e) Valor calculado a partir del pK_a del amoniaco en agua (pK_a = 35260).

(f) Valores del mismo orden que los determinados experimentalmente por Herlem 257, quien informó pK_a = 9.5 para el etilenglicol en amoniaco líquido a -60°, equivalente a una constante de basicidad para el anión de 3.16 x 10⁻²³ en dicho solvente.

TABLA B-3

Estimación de la fracción molar ionizada (x) del hidroxilo de la carbinolamina en distintos medios amoniacales.

Medio de reacción	BH	B ⁻	[B ⁻] (moles/litro)	(a)	K _{B⁻}	K _b ^{BH}	x
amoníaco acuoso 5%	H ₂ O	HO ⁻	0.7 x 10 ⁻²			6.3 x 10 ⁻¹ (c)	0.011
amoníaco acuoso 25%	H ₂ O	HO ⁻	1.6 x 10 ⁻²		-	6.3 x 10 ⁻¹ (c)	0.025
metanol amoniacal 16%	CH ₃ OH	CH ₃ O ⁻	3.4 x 10 ⁻³		34.7	1.8 x 10 ⁻² (d)	0.16
2-propanol amoniacal 8%	(CH ₃) ₂ CHOH	(CH ₃) ₂ CHO ⁻	5.4 x 10 ⁻⁵		10 ⁴	6.3 x 10 ⁻⁵ (d)	0.46
amoníaco líquido: dioxano: cloroformo (2:1:1)	NH ₃	NH ₂ ⁻	10 ⁻¹⁶		10 ²¹	6.3 x 10 ⁻²² (d)	0.999993

(a) Datos tomados de la Tabla B-1.

(b) Datos tomados de la Tabla B-2.

(c) Valor calculado a partir del pK_a del hidroxilo de la carbinolamina en agua (pK_a = 13.82 ; Tabla A-3).

(d) Valor calculado como el cociente $K_b^{H_2O} / K_B^-$.

TABLA B-4

Estimación de la fracción molar ionizada (x) del hidroxilo de la N-acil-carbinolamina en distintos medios amoniacales.

Medio de reacción	BH	B ⁻	[B ⁻] (a) (moles/litro)	K _{B⁻} (b)	K _b ^{BH}	x
amoníaco acuoso 5%	H ₂ O	HO ⁻	0.7 x 10 ⁻²		2 x 10 ⁻² (c)	0.26
amoníaco acuoso 25%	H ₂ O	HO ⁻	1.6 x 10 ⁻²		2 x 10 ⁻² (c)	0.44
metanol amoniacal 16%	CH ₃ OH	CH ₃ O ⁻	3.4 x 10 ⁻³	34.7	5.7 x 10 ⁻⁴ (d)	0.86
2-propanol amoniacal 8%	(CH ₃) ₂ CHOH	(CH ₃) ₂ CHO ⁻	5.4 x 10 ⁻⁵	10 ⁴	2 x 10 ⁻⁶ (d)	0.96
amoníaco líquido: cloroformo (2:1:1)	NH ₃	NH ₂ ⁻	10 ⁻¹⁶	10 ²¹	2 x 10 ⁻²³ (d)	0.9999998

(a) Datos tomados de la Tabla B-1.

(b) Datos tomados de la Tabla B-2.

(c) Valor calculado a partir del pK_a del hidroxilo de la N-acil-carbinolamina en agua (pK_a = 12.31 ; Tabla A-3).

(d) Valor calculado como el cociente K_b^{H₂O} / K_{B⁻}.

RESUMEN Y CONCLUSIONES.

El objeto principal de este trabajo fue estudiar la acción del amoníaco líquido en un medio aprótico sobre derivados acilados de monosacáridos cíclicos, en particular 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil- α -D-glucopiranosa, con el fin de evitar reacciones competitivas frente a la de amonólisis.

En estas condiciones se obtuvieron una serie de productos con distintas características estructurales, los cuales se describen en el Capítulo III y se detallan a continuación:

6-O-benzoil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (29.0%).
 N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (11.9%).
 N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (9.6%).
 N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (2.1%).
 N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (0.2%).
 2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (0.7%).
 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (1.4%).
 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (5.4%).
 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosa (2.4%).
 benzamida (1.047 moles / mol de sustrato).
 benzoato de amonio (0.866 moles / mol de sustrato).
 ácido benzoico (0.106 moles / mol de sustrato).

Los monosacáridos aislados corresponden al 62.7% del sustrato empleado. Todos están benzoilados en C-6, confirmando la conocida resistencia a la amonólisis del grupo benzoílo que esterifica el carbinol primario.

El bajo rendimiento de N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina (0.2%) frente a la alta producción de derivados parcialmente O-benzoilados de N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina (23.6%) corrobora que en la amonólisis de penta-O-acil-D-glucofuranosilas no está favorecida la formación de N-acil- β -D-glucofuranosilaminas.

Los cuatro derivados de N-benzoil-D-glucofuranosilamina obtenidos no habían sido descriptos hasta el presente. Por amonólisis metanólica los tres primeros produjeron N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina y el cuarto originó N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina. La estructura furanósica de los dos anómeros de la N-benzoil-

D-glucofuranosilamina se demostró por oxidación con periodato; la configuración del C-1 se estableció por métodos químicos y/o espectroscópicos.

Se ensayó la aplicación de las reglas de isorrotación de Hudson al par anomérico de N-benzoil-D-glucofuranosilaminas. Se analizaron las limitaciones de dichas reglas y se discutió la influencia de factores polares y conformacionales sobre la correlación entre valores calculados y experimentales.

Las posiciones de los grupos benzoiloxi en los derivados parcialmente O-benzoilados de las N-benzoil-D-glucofuranosilaminas se determinaron por espectroscopía de R.M.N.-¹H.

Se comprobó que, en el medio de reacción, la N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina y la N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina se interconvierten entre sí y se transforman parcialmente en N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina. Se estudió el equilibrio entre ambas N-benzoil-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilaminas.

Dos de los derivados de α -D-glucopiranososa obtenidos, la 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa y la 3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-gluco-
piranososa, no estaban descriptos en la literatura. Sus estructuras se determinaron por métodos químicos, transformándolos en sustancias conocidas, y se confirmaron por espectroscopía de R.M.N.-¹H. Ambas tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosas se interconvierten entre sí en el medio de reacción y se transforman parcialmente en 2,6-di-O-benzoil- α -D-gluco-
piranososa.

En esta tesis se describen los siguientes compuestos nuevos:

N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina y su peracetato.

N-benzoil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina y su peracetato.

N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina y su peracetato.

N-benzoil-5,6-di-O-benzoil- α -D-glucofuranosilamina y su peracetato.

N-benzoil- β -D-glucofuranosilamina.

N-benzoil-3,6-di-O-benzoil- β -D-glucofuranosilamina y su peracetato.

2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-gluco-
piranososa y su peracetato.

3,4,6-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranososa y su peracetato.

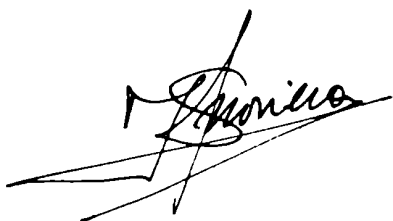
1,3,4-tri-O-acetil-2,6-di-O-benzoil- α -D-glucopiranososa.

Se determinaron y analizaron los espectros de R.M.N.- ^1H de las sustancias aisladas y de los derivados acetilados preparados, los cuales permitieron establecer y/o confirmar las posiciones de los grupos benzoiloxi y las configuraciones anoméricas.

Sobre la base de la información proporcionada por la espectroscopía de R.M.N.- ^1H , se estudiaron las conformaciones en solución de los compuestos obtenidos.

Por amonólisis de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-benzoil(carbonilo ^{14}C)- α -D-glucopiranososa en las condiciones empleadas en esta tesis se demostró que el benzoiloxi-C-1 forma principalmente benzamida (91.5%) y muy poco benzoato de amonio (2.5%). El benzoato de amonio y el ácido benzoico aislados (en total 0.972 moles) se formarían a expensas del benzoiloxi-C-2, como se argumenta en el Capítulo VI.

Sobre la base de los resultados experimentales obtenidos en esta tesis, y teniendo en cuenta los progresos logrados en los últimos tiempos en el conocimiento de los mecanismos de las transformaciones que dan origen a los productos de la reacción de Wohl, se intenta una interpretación distinta de la propuesta inicialmente por Isbell y Frush. La interpretación que se adelanta permite sistematizar no sólo los resultados obtenidos en este trabajo sino una gran parte de los descriptos en la literatura relacionados con esta reacción.



Aurelia Salinas

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 - A. Wohl, Ber. 26, 730-744 (1893).
- 2 - A. Wohl y E. List, Ber. 30, 3101-3108 (1897).
- 3 - A. Wohl, Ber. 32, 3666-3672 (1899).
- 4 - P. Brigl, H. Mühlischlegel y R. Schinle, Ber. 64, 2921-2934 (1931).
- 5 - J. O. Deferrari y V. Deulofeu, J. Org. Chem. 17, 1093-1096 (1952).
- 6 - H. S. Isbell y H. L. Frush, J. Org. Chem. 23, 1309-1319 (1958).
- 7 - S. M. Delpy, Tesis, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires (1962).
- 8 - R. C. Hockett y L. B. Chandler, J. Amer. Chem. Soc. 66, 957-960 (1944).
- 9 - A. S. Cerezo y V. Deulofeu, Carbohyd. Res. 2, 35-41 (1966).
- 10 - V. Deulofeu y J. O. Deferrari, J. Org. Chem. 17, 1087-1092 (1952).
- 11 - C. Niemann y J. T. Hays, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1302-1304 (1945).
- 12 - V. Deulofeu, Advan. Carbohyd. Chem. 4, 119-151 (1949).
- 13 - M. E. Gelpi y R. A. Cadenas, Advan. Carbohyd. Chem. and Biochem. 31, 81-134 (1975).
- 14 - I. E. Muskat, J. Amer. Chem. Soc. 56, 693-695 (1934).
- 15 - C. A. Lobry de Bruyn, Rec. Trav. Chim. 14, 93-100 (1895).
- 16 - I. E. Muskat, J. Amer. Chem. Soc. 56, 2449-2454 (1934).
- 17 - L. Zechmeister y G. Tóth, Naturwissenschaften 23, 35 (1935).
- 18 - L. Zechmeister y G. Tóth, Ann. 525, 14-24 (1936).
- 19 - J. O. Deferrari y R. A. Cadenas, J. Org. Chem. 28, 1070-1072 (1963).
- 20 - F. Micheel, R. Frier, E. Plate y A. Hiller, Ber. 85, 1092-1096 (1952).
- 21 - E. G. Gros, A. Lezerovich, E. F. Recondo, V. Deulofeu y J. O. Deferrari, Anales Asoc. Quím. Argentina 50, 185-197 (1962).
- 22 - E. Restelli de Labriola y V. Deulofeu, J. Org. Chem. 12, 726-730 (1947).
- 23 - R. S. Tipson, A. S. Cerezo, V. Deulofeu y A. Cohen, J. Res. Natl. Bur. Std. 71A, 53-79 (1967).

- 24 - R. Tipson y F. S. Parker en "The Carbohydrates" (W. Pigman y D. Horton, edit.) Vol 1B, Academic Press, New York, 1980, p. 1402, 1404.
- 25 - K. Nakanishi y P. H. Solomon, "Infrared Absorption Spectroscopy", Holden-Day, Inc., San Francisco, 1977, p. 42.
- 26 - A. S. Cerezo, J. F. Sproviero, V. Deulofeu y S. Delpy, Carbohyd. Res. 7, 395-404 (1968).
- 27 - M. E. Gelpi y R. A. Cadenas, Carbohyd. Res. 28, 147-149 (1973).
- 28 - E. A. Forlano, J. O. Deferrari y R. A. Cadenas, Carbohyd. Res. 23, 111-119 (1972).
- 29 - A. B. Zanlungo, J. O. Deferrari y R. A. Cadenas, Carbohyd. Res. 14, 245-254 (1970).
- 30 - A. B. Zanlungo, J. O. Deferrari y R. A. Cadenas, J. Chem Soc. (C) 1908-1911 (1970).
- 31 - H. L. Frush y H. S. Isbell, J. Res. Natl. Bur. Std. 47, 239-247 (1951).
- 32 - S. Delpy y A. S. Cerezo, Anales Asoc. Quím. Argentina 61, 59-65 (1973).
- 33 - C.S. Hudson, J. Amer. Chem. Soc. 31, 66-86 (1909).
- 34 - J. Staněk, M. Černý, J. Kocourek y J. Pacák, "The Monosaccharides", Academic Press, New York, 1963, p. 53.
- 35 - J. F. Stoddart, "Stereochemistry of Carbohydrates", Wiley-Interscience, New York, 1971, p. 153.
- 36 - R. J. Ferrier en "The Carbohydrates" (W. Pigman y D. Horton, edit.) Vol. 1B, Academic Press, New York, 1980, p. 1357.
- 37 - W. A. Bonner, M. M. J. Kubitshek y R. W. Drisko, J. Amer. Chem. Soc. 74, 5082-5086 (1952).
- 38 - W. Korytnyk, J. Chem. Soc. 650-656 (1959).
- 39 - A. Lipták y R. Bognár, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 72, 309-316 (1972).
- 40 - S. J. Angyal, Carbohyd. Res. 77, 35-50 (1979).
- 41 - W. N. Haworth, C. R. Porter y A. C. Waine, J. Chem. Soc. 2254-2258 (1932).
- 42 - W. N. Haworth y C. R. Porter, J. Chem. Soc. 2796-2806 (1929).
- 43 - M. Sundaralingam, Biopolymers 7, 821-860 (1969).
- 44 - C. Altona y M. Sundaralingam, J. Amer. Chem. Soc. 94, 8205-8212 (1972).

- 45 - I. M. E. Thiel, J. O. Deferrari y R. A. Cadenas, *J. Org. Chem.* 31, 3704-3707 (1966).
- 46 - I. M. E. Thiel, J. O. Deferrari y R. A. Cadenas, *Ann.* 723, 192-197 (1969).
- 47 - J. O. Deferrari, I. M. E. Thiel y R. A. Cadenas, *J. Org. Chem.* 30, 3053-3055 (1965).
- 48 - I. M. Vazquez, I. M. E. Thiel y J. O. Deferrari, *Carbohydr. Res.* 47, 241-244 (1976).
- 49 - J. O. Deferrari, I. M. E. Thiel y R. A. Cadenas, *Carbohydr. Res.* 29, 141-146 (1973).
- 50 - I. M. Vazquez, I. M. E. Thiel y J. O. Deferrari, *Carbohydr. Res.* 26, 351-356 (1973).
- 51 - P. Brigl y H. Grüner, *Ann.* 495, 60-83 (1932).
- 52 - E. Fischer y H. Noth, *Ber.* 51, 321-352 (1918).
- 53 - J. G. Douglas y J. Honeyman, *J. Chem. Soc.* 3674-3681 (1955).
- 54 - P. Brigl y H. Grüner, *Ber.* 65B, 1428-1434 (1932).
- 55 - J. O. Deferrari, E. G. Gros y I. M. E. Thiel en "Methods in Carbohydrate Chemistry" (R. L. Whistler y J. N. Be Miller, edit.), Vol. VI, Academic Press, New York, 1972, p. 365.
- 56 - I. Lundt, C. Pedersen y B. Tronier, *Acta Chem. Scand.* 18, 1917-1922 (1964).
- 57 - J. W. H. Oldham, *J. Amer. Chem. Soc.* 56, 1360-1362 (1934).
- 58 - R. E. Reeves, *J. Biol. Chem.* 154, 49-55 (1944).
- 59 - W. N. Haworth, E. L. Hirst y E. G. Teece, *J. Chem. Soc.* 2858-2860 (1931).
- 60 - P. Kováč y Z. Longauerová, *Chem. Zvesti* 27, 415-420 (1973).
- 61 - H. Hashimoto, T. Sekiyama, H. Sakai y J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Japan* 44, 235-239 (1971).
- 62 - E. G. Gros, Tesis, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires (1960).
- 63 - *Chem. Abstracts* 87: 128766t (1977). R. Riemschneider y H. Pehlmann, *Bochu-Kagaku* 41, 99-106 (1976).
- 64 - J. O. Deferrari y V. Deulofeu, *J. Org. Chem.* 17, 1097-1101 (1952).
- 65 - J. O. Deferrari y V. Deulofeu, *J. Org. Chem.* 22, 802-805 (1957).

- 66 - E. G. Gros, M. A. Ondetti, J. F. Sproviero, V. Deulofeu y J. O. Deferrari, *J. Org. Chem.* 27, 924-929 (1962).
- 67 - A. B. Zanlungo, J. O. Deferrari y R. A. Cadenas, *Carbohydr. Res.* 10, 403-416 (1969).
- 68 - R. A. Cadenas y J. O. Deferrari, *J. Org. Chem.* 28, 2613-2616 (1963).
- 69 - R. Allerton y W. G. Overend, *J. Chem. Soc.* 35-36 (1952).
- 70 - M. C. Teglia, Tesis, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires (1973).
- 71 - R. A. Cadenas, comunicación personal.
- 72 - M. C. Teglia y R. A. Cadenas, *Anales Asoc. Quím. Argentina* 61, 153-160 (1973).
- 73 - O. L. Chapman y R. W. King, *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 1256-1258 (1964).
- 74 - B. Casu, M. Reggiani, G. G. Gallo y A. Vigevani, *Tetrahedron* 22, 3061-3083 (1966).
- 75 - H. S. El Khadem, D. Horton y T. F. Page, *J. Org. Chem.* 33, 734-740 (1968).
- 76 - P. L. Durette y D. Horton, *Advan. Carbohydr. Chem. and Biochem.* 26, 49-125 (1971).
- 77 - D. Horton y J. D. Wander, *J. Org. Chem.* 39, 1859-1863 (1974).
- 78 - M. Blanc-Muesser, J. Defaye y D. Horton, *Carbohydr. Res.* 87, 71-86 (1980).
- 79 - S. J. Angyal, D. Greeves y J. A. Mills, *Aust. J. Chem.* 27, 1447-1456 (1974).
- 80 - J. B. Lee y B. F. Scanlon, *Tetrahedron* 25, 3413-3428 (1969).
- 81 - S. J. Angyal y K. James, *Aust. J. Chem.* 23, 1223-1228 (1970).
- 82 - H. El Khadem, D. Horton y J. D. Wander, *J. Org. Chem.* 37, 1630-1635 (1972).
- 83 - B. Coxon, R. S. Tipson, M. Alexander y J. O. Deferrari, *Carbohydr. Res.* 35, 15-31 (1974).
- 84 - D. Horton y J. D. Wander, *Carbohydr. Res.* 15, 271-284 (1970).
- 85 - M. Blanc-Muesser, J. Defaye y D. Horton, *Carbohydr. Res.* 68, 175-187 (1979).
- 86 - S. Hirano, *Agr. Biol. Chem.* 36, 1071-1073 (1972).
- 87 - A. S. Cerezo, *Chem. and Ind.* 96-97 (1971).

- 88 - Z. Smiatacz, Carbohyd. Res. 38, 117-123 (1974).
- 89 - B. Coxon, Carbohyd. Res. 8, 125-134 (1968).
- 90 - R. J. Abraham, L. D. Hall, L. Hough y K. A. McLauchlan, J. Chem. Soc. 3699-3705 (1962).
- 91 - J. D. Stevens y H. G. Fletcher, J. Org. Chem. 33, 1799-1805 (1968).
- 92 - F. E. Hruska, A. A. Grey y I. C. P. Smith, J. Amer. Chem. Soc. 92, 4088-4094 (1970).
- 93 - A. S. Cerezo, Anales Asoc. Quím. Argentina 65, 173-176 (1977).
- 94 - R. U. Lemieux y D. R. Lineback, Ann. Rev. Biochem. 32, 155 (1963).
- 95 - B. Capon y D. Thacker, Proc. Chem. Soc. 369 (1964).
- 96 - K. S. Pitzer y W. E. Donath, J. Amer. Chem. Soc. 81, 3213-3218 (1959).
- 97 - J. B. Hendrickson, J. Amer. Chem. Soc. 83, 4537-4547 (1961).
- 98 - J. C. P. Schwarz, Chem. Commun. 505-508 (1973).
- 99 - L. D. Hall, P. R. Steiner y C. Pedersen, Can. J. Chem. 48, 1155-1165 (1970).
- 100 - S. J. Angyal, Angew. Chem. Int. Ed. 8, 157-166 (1969).
- 101 - R. U. Lemieux y R. Nagarajan, Can. J. Chem. 42, 1270-1278 (1964).
- 102 - M. Sundaralingam, J. Amer. Chem. Soc. 87, 599-606 (1965).
- 103 - J. F. Stoddart, "Stereochemistry of Carbohydrates" , Wiley-Interscience, New York, 1971, p. 97-102.
- 104 - M. Karplus, J. Amer. Chem. Soc. 85, 2870-2871 (1963).
- 105 - A. A. Bothner-By, Advan. Magn. Res. 1, 195-316 (1965).
- 106 - P. L. Durette y D. Horton, Org. Magn. Res. 3, 417-427 (1971).
- 107 - J. R. Cavanaugh y B. P. Dailey, J. Chem. Phys. 34, 1099-1107 (1961).
- 108 - D. G. Streefkerk, M. J. A. De Bie y J.F.G. Vliegthart, Tetrahedron 29, 833-844 (1973).
- 109 - R. A. Austin y C. P. Lillya, J. Org. Chem. 34, 1327-1333 (1969).
- 110 - D. G. Streefkerk, M. J. A. De Bie y J. F. G. Vliegthart, Carbohyd. Res. 33, 249-261 (1974).
- 111 - D. G. Streefkerk, M. J. A. De Bie y J. F. G. Vliegthart Carbohyd. Res. 33, 339-349 (1974).

- 112 - D. G. Streefkerk, M. J. A. De Bie y J. F. G. Vliegenthart, Carbohyd. Res. 33, 350-354 (1974).
- 113 - M. E. Gelpi y R. A. Cadenas, Carbohyd. Res. 88, 277-289 (1981).
- 114 - M. L. Huggins, J. Amer. Chem. Soc. 75, 4123-4126 (1953).
- 115 - B. Coxon en "Methods in Carbohydrate Chemistry" (R. L. Whistler y J. N. BeMiller, edit.), Vol. VI, Academic Press, New York, 1972, p. 525.
- 116 - R. J. Abraham y K. A. McLauchlan, Mol. Phys. 5, 513-523 (1962).
- 117 - A. A. Akhrem, G. V. Zaitseva, A. S. Fridman y I. A. Mikhailopulo, Spectroscopy Letters 7, 1-8 (1974).
- 118 - A. De Bruyn, D. Danneels, M. Anteunis y E. Saman, J. Carbohydrates Nucleosides Nucleotides 2, 227-240 (1975).
- 119 - L. D. Hall, S. A. Black, K. N. Slessor y A. S. Tracey, Can. J. Chem. 50, 1912-1924 (1972).
- 120 - K. Bock y C. Pedersen, Acta Chem. Scand. 26, 2360-2366 (1972).
- 121 - G. Strahs, Advan. Carbohyd. Chem. and Biochem. 25, 53-107 (1970).
- 122 - R. Parthasarathy y R. E. Davis, Acta Cryst. 23, 1049-1057 (1967).
- 123 - G. A. Jeffrey y M. Sundaralingam, Advan. Carbohyd. Chem. and Biochem. 30, 445-466 (1974).
- 124 - E. J. Snyder, J. Amer. Chem. Soc. 88, 1165-1171 (1966).
- 125 - J. O. Deferrari, I. M. E. Thiel y R. A. Cadenas, Anales Asoc. Quím. Argentina 61, 107-112 (1973).
- 126 - R. U. Lemieux y J. D. Stevens, Can. J. Chem. 43, 2059-2070 (1965).
- 127 - T. D. Inch y P. Rich, J. Chem. Soc. (C) 1784-1790 (1968)
- 128 - R. M. Silverstein, G. C. Bassler y T. C. Morrill, "Spectrometric Identification of Organic Compounds", J. Wiley and Sons, Inc., New York, 1974, p. 175.
- 129 - T. D. Inch, Ann. Rev. NMR Spectroscopy 2, 35-82 (1969), p. 46.
- 130 - Y. Ishido, L. Sakairi, M. Sekiya y N. Nakazaki, Carbohyd. Res. 97, 51-79 (1981).
- 131 - M. C. Teglia y R. A. Cadenas, Carbohyd. Res. 19, 223-230 (1971).

- 132 - R. U. Lemieux y J. D. Stevens, *Can. J. Chem.* 44, 249-262 (1966).
- 133 - K. Izumi, *J. Biochem.* 81, 1605-1611 (1977).
- 134 - T. D. Inch, J. R. Plimmer y H. G. Fletcher, *J. Org. Chem.* 31, 1825-1830 (1966).
- 135 - J. F. Stoddart, "Stereochemistry of Carbohydrates" Wiley-Interscience, New York, 1971, p. 139.
- 136 - M. Vicendon, *Bull. Soc. Chim. France* 3501-3511 (1973).
- 137 - J. F. Stoddart, "Stereochemistry of Carbohydrates", Wiley-Interscience, New York, 1971, p. 136.
- 138 - J. O. Deferrari, I. M. E. Thiel y R. A. Cadenas, *Carbohyd. Res.* 26, 244-246 (1973).
- 139 - G. Kotowycz y R. U. Lemieux, *Chem. Rev.* 73, 669-698 (1973).
- 140 - D. Gagnaire, D. Horton y F. R. Taravel, *Carbohyd. Res.* 27, 363-372 (1973).
- 141 - H. S. Isbell y H. L. Frush, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 1579-1581 (1949).
- 142 - V. Deulofeu, *J. Chem. Soc.* 2602-2607 (1930).
- 143 - T. White, *J. Chem. Soc.* 1498-1500 (1938).
- 144 - H. L. Frush y H. S. Isbell, *J. Res. Natl. Bur. Std.* 27, 413-428 (1941).
- 145 - R. C. Hockett, V. Deulofeu y J. O. Deferrari, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 1840-1841 (1950).
- 146 - V. Deulofeu y J. O. Deferrari, *Anales Asoc. Quím. Argentina* 38, 241-251 (1950).
- 147 - R. Bognár, I. Farkas y I. F. Szabó, *Ann.* 680, 118-124 (1964).
- 148 - R. C. Hockett, V. Deulofeu, A. L. Sedoff y J. R. Mendive, *J. Amer. Chem. Soc.* 60, 278-280 (1938).
- 149 - A. Lezerovich, Tesis, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires (1963).
- 150 - E. S. Bertiche, Tesis, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires (1969).
- 151 - H. Hellmann y G. Opitz, *Angew. Chem.* 68, 265-272 (1956).
- 152 - J. F. Sproviero, A. Salinas y E. S. Bertiche, *Carbohyd. Res.* 19, 81-86 (1971).
- 153 - R. L. Betts y L. P. Hammett, *J. Amer. Chem. Soc.* 59, 1568-1572 (1937).

- 154 - J. F. Bunnett y C. T. Davis, J. Amer. Chem. Soc. 82, 665-674 (1960).
- 155 - W. P. Jencks y J. Carriuolo, J. Amer. Chem. Soc. 82, 675-681 (1960).
- 156 - M. Eigen, Angew. Chem. Int. Ed. 3, 1-19 (1964).
- 157 - M. Eigen, Discuss. Faraday Soc. 39, 7-15 (1965).
- 158 - C. K. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", Cornell University Press, Ithaca, New York, 1953, p. 768.
- 159 - A. C. Satterthwait y W. P. Jencks, J. Amer. Chem. Soc. 96, 7018-7031 (1974).
- 160 - T. C. Bruice y M. F. Mayahi, J. Amer. Chem. Soc. 82, 3067-3071 (1960).
- 161 - T. C. Bruice, A. Donzel, R. W. Huffman y A. R. Butler, J. Amer. Chem. Soc. 89, 2106-2121 (1967).
- 162 - R. Baltzly, I. M. Berger y A. A. Rothstein, J. Amer. Chem. Soc. 72, 4149-4152 (1950).
- 163 - M. Gordon, J. G. Miller y A. R. Day, J. Amer. Chem. Soc. 71, 1245-1250 (1949).
- 164 - F. M. Menger, J. Amer. Chem. Soc. 88, 3081-3084 (1966).
- 165 - F. M. Menger y J. H. Smith, J. Amer. Chem. Soc. 94, 3824-3829 (1972).
- 166 - F. M. Menger y A. C. Vitale, J. Amer. Chem. Soc. 95, 4931-4934 (1973).
- 167 - P. W. Arana, C. W. Su y J. W. Watson, Chem. Commun. 363-364 (1970).
- 168 - W. P. Jencks, "Catalysis in Chemistry and Enzymology", McGraw-Hill, New York, 1969, Capítulo 3, p. 178, 179, 182.
- 169 - C. W. Su y J. W. Watson, J. Amer. Chem. Soc. 96, 1854-1857 (1974).
- 170 - M. Gordon, J. G. Miller y A. R. Day, J. Amer. Chem. Soc. 70, 1946-1953 (1948).
- 171 - C. Degani, Carbohyd. Res. 18, 329-332 (1971).
- 172 - J. J. Lagowski, Pure Appl. Chem. 25, 429-456 (1971).
- 173 - B. Capon y R. B. Walker, J. Chem. Soc. Perkin II, 1600-1610 (1974).
- 174 - L. H. Funderburk, L. Aldwin y W. P. Jencks, J. Amer. Chem. Soc. 100, 5444-5459 (1978).
- 175 - J. L. Palmer y W. P. Jencks, J. Amer. Chem. Soc. 102, 6472-6481 (1980).

- 176 - A. L. Mori, M. A. Porzio y L. L. Schaleger, J. Amer. Chem. Soc. 94, 5034-5039 (1972).
- 177 - G. De Wit, A. P. G. Kieboom y H. Van Bekkum, Tetrahedron Letters 3943-3946 (1975).
- 178 - H. S. Isbell, H. L. Frush, C. W. R. Wade y C. E. Hunter, Carbohyd. Res. 9, 163-175 (1969).
- 179 - G.S. Hammond, J. Amer. Chem. Soc. 77, 334-338 (1955).
- 180 - M. L. Bender, J. Amer. Chem. Soc. 75, 5986-5990 (1953).
- 181 - S. J. Angyal y C. G. Macdonald, J. Chem. Soc. 686-695 (1952).
- 182 - L. Hough y A. C. Richardson, "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", Vol. 1F, Elsevier, Amsterdam, 1967, p. 91.
- 183 - B. Coxon y L. D. Hall, Tetrahedron 20, 1685-1694 (1964).
- 184 - C. Peciar, J. Alföldi, R. Palovčík y P. Kováč, Chem. Zvesti 27, 90-93 (1973).
- 185 - J. A. Heitmann y G. F. Richards, Carbohyd. Res. 28, 180-182 (1973).
- 186 - V. Deulofeu, E. G. Gros y A. Lezerovich, Anales Real Soc. Españ. Fís. Quím. Ser. B, 60, 157-166 (1964).
- 187 - H. B. Bürgi, J. D. Dunitz y Eli Shefter, J. Amer. Chem. Soc. 95, 5065-5067 (1973).
- 188 - H. B. Bürgi, J. M. Lehn y G. Wipff, J. Amer. Chem. Soc. 96, 1956-1957 (1974).
- 189 - H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn y G. Wipff, Tetrahedron 30, 1563-1572 (1974).
- 190 - H. B. Bürgi, Angew. Chem.Int. Ed. 14, 460-473 (1975).
- 191 - J. D. Dunitz, "X-Ray Analysis and the Structure of Organic Molecules", Cornell University Press, Ithaca, New York, 1979, p. 337-384.
- 192 - N. T. Anh y O. Eisenstein, Nouveau J. de Chimie 1, 61-70 (1977).
- 193 - W. E. Hull, B. D. Sykes y B. M. Babior, J. Org. Chem 38, 2931-2939 (1973).
- 194 - J. Hine, J. C. Craig, J. G. Underwood y F. A. Via, J. Amer. Chem. Soc. 92, 5194-5199 (1970).
- 195 - J. M. Sayer y W. P. Jencks, J. Amer. Chem. Soc. 95, 5637-5649 (1973).
- 196 - J. M. Los y L. B. Simpson, Rec. Trav. Chim. 76, 267-285 (1957).

- 197 - J. Hine, F. A. Via, J. K. Gotkis y J. C. Craig, J. Amer. Chem. Soc. 92, 5186-5193 (1970).
- 198 - J. Hine y F. A. Via, J. Amer. Chem. Soc. 94, 190-194 (1972).
- 199 - J. M. Sayer y W. P. Jencks, J. Amer. Chem. Soc. 99, 464-474 (1977).
- 200 - H. S. Isbell y H. L. Frush, J. Res. Natl. Bur. Std. 46, 132-144 (1951).
- 201 - H. S. Isbell y W. Pigman, Adv. Carbohyd. Chem. and Biochem. 24, 13-65 (1969).
- 202 - A. Lezerovich, E. G. Gros, J. F. Sproviero y V. Deulofeu, Carbohyd. Res. 4, 1-6 (1967).
- 203 - E. G. Gros y V. Deulofeu, J. Org. Chem. 29, 3647-3654 (1964).
- 204 - S. R. Leicach y J. F. Sproviero, resultados no publicados.
- 205 - J. I. De Jong y J. De Jonge, Rec. Trav. Chim. 71, 643-660 (1952).
- 206 - J. Ugelstad y J. De Jonge, Rec. Trav. Chim. 76, 919-945 (1957).
- 207 - J. O. Deferrari, M. A. Ondetti y V. Deulofeu, J. Org. Chem. 84, 183-186 (1959); Anales Asoc. Quím. Argentina 47, 293-304 (1959).
- 208 - E. M. Arnett, Prog. Phys. Org. Chem. 1, 223-403 (1963), p. 353.
- 209 - J. Ugelstad y J. De Jonge, Acta Chem. Scand. 10, 1475-1487 (1956).
- 210 - J. M. Sayer, M. Peskin y W. P. Jencks, J. Amer. Chem. Soc. 95, 4277-4287 (1973).
- 211 - S. Delpy y A. S. Cerezo, Anales Asoc. Quím. Argentina 63, 49-55 (1975).
- 212 - J. E. Banfield, G. M. Brown, F. H. Davey, W. Davies y T. H. Ramsay, Aust. J. Sci. Res. Ser. A 1, 330-342 (1948).
- 213 - M. L. Bender, Chem. Rev. 60, 53-113 (1960), p. 74.
- 214 - B. Capon, Quart. Rev. 18, 45-111 (1964), p. 105.
- 215 - L. do Amaral, W. A. Sandstrom y E. H. Cordes, J. Amer. Chem. Soc. 88, 2225-2233 (1966).
- 216 - J. E. Reimann y W. P. Jencks, J. Amer. Chem. Soc. 88, 3973-3982 (1966).
- 217 - J. Hine, M. S. Cholod y W. K. Chess, J. Amer. Chem. Soc. 95, 4270-4276 (1973).
- 218 - J. Hine y W. S. Li, J. Org. Chem. 40, 2622-2626 (1975).

- 219 - E. H. Cordes y W. P. Jencks, J. Amer. Chem. Soc. 84, 826-831 (1962).
- 220 - K. Koehler, W. Sandstrom y E. H. Cordes, J. Amer. Chem. Soc. 86, 2413-2419 (1964).
- 221 - W. P. Jencks, "Catalysis in Chemistry and Enzymology"; McGraw-Hill, New York, 1969, Capítulo 10, p. 493-494.
- 222 - M. I. Page y W. P. Jencks, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 68, 1678-1683 (1971).
- 223 - M. I. Page, Chem. Soc. Reviews 2, 295-323 (1973), p. 305.
- 224 - S. W. Benson, F. R. Cruickshank, D. M. Golden, G. R. Haugen, H. E. O'Neal, A. S. Rodgers, R. Shaw y R. Walsh, Chem. Rev. 69, 279-324 (1969), p. 317-318.
- 225 - N. L. Allinger y V. Zalkow, J. Org. Chem. 25, 701-704 (1960).
- 226 - J. E. Hodge y C. E. Rist, J. Amer. Chem. Soc. 74, 1498-1500 (1952).
- 227 - W. P. Jencks y M. Gilchrist, J. Amer. Chem. Soc. 90, 2622-2637 (1968).
- 228 - R. M. Rowell y M. S. Feather, Carbohyd. Res. 4, 486-491 (1967).
- 229 - E. Fischer, Ber. 53, 1621-1633 (1920).
- 230 - A. P. Doerschuk, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4202-4203 (1952).
- 231 - H. Ohle, Ber. 57, 403-409 (1924).
- 232 - J. M. Sugihara, Advan. Carbohyd. Chem. 8, 1-44 (1953).
- 233 - W. A. Bonner, J. Org. Chem. 24, 1388-1390 (1959).
- 234 - A. H. Haines, Advan. Carbohyd. Chem. and Biochem. 33, 11-109 (1976).
- 235 - J. Gerstein y W. P. Jencks, J. Amer. Chem. Soc. 86, 4655-4663 (1964).
- 236 - F. Brown, L. Hough y J.K.N. Jones, J. Chem. Soc. 1125-1127 (1950).
- 237 - E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal y G. A. Morrison, "Conformational Analysis, Wiley, New York, 1965, p. 449.
- 238 - S. J. Angyal y G. J. H. Melrose, J. Chem. Soc. 6494-6500 (1965).
- 239 - L. Vargha, Ber. 67 B, 1223-1229 (1934).
- 240 - C. G. Casinovi, M. Framondino, G. Randazzo y F. Siani, Carbohyd. Res. 36, 67-73 (1974).

- 241 - A. I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", Longman, Londres, 1957.
- 242 - B. Loev y K. M. Snader, Chem. and Ind. 15-16 (1965).
- 243 - B. Loev y M. M. Goodman, Chem. and Ind. 2026-2032 (1967).
- 244 - R. K. Ness, H. G. Fletcher y C. S. Hudson, J. Amer. Chem. Soc. 72, 2200-2203 (1950).
- 245 - P. A. Levene y G. M. Meyer, J. Biol. Chem. 76, 513-519 (1928).
- 246 - R. Escales y H. Koepke, J. fur Praktische Chemie 87, 258-279 (1913).
- 247 - D. A. Mac Fadyen, J. Biol. Chem. 158, 107-133 (1945).
- 248 - M. Lambert y A. C. Neish, Can. J. Research 28B, 83-89 (1950).
- 249 - L. Hough, J. K. N. Jones y W. H. Wadman, J. Chem. Soc. 1702-1706 (1950).
- 250 - J. P. Fox y W. P. Jencks, J. Amer. Chem. Soc. 96, 1436-1449 (1974).
- 251 - J. Hine, C. Y. Yeh y F. C. Schmalstieg, J. Org. Chem. 35, 340-344 (1970).
- 252 - R. W. Taft y I. C. Lewis, J. Amer. Chem. Soc. 80, 2436-2443 (1958).
- 253 - R. W. Taft y I. C. Lewis, J. Amer. Chem. Soc. 81, 5343-5352 (1959).
- 254 - C. D. Ritchie y W. F. Sager, Progr. Phys. Org. Chem. 2, 323-400 (1964).
- 255 - R. S. Molday y R. G. Kallen, J. Amer. Chem. Soc. 94, 6739-6745 (1972).
- 256 - L. D. Goodhue y R. M. Hixon, J. Amer. Chem. Soc. 56, 1329-1333 (1934).
- 257 - M. Herlem, Bull. Soc. Chim. France 1687-1692 (1967).
- 258 - J. Hine y M. Hine, J. Amer. Chem. Soc. 74, 5266-5271 (1952).
- 259 - W. K. Mc Ewen, J. Amer. Chem. Soc. 58, 1124-1129 (1936).
- 260 - R. P. Bell, "The Proton in Chemistry", Cornell University Press, Ithaca, New York, 1959, p.87.

INDICE DE TABLAS

Tabla N°	Página
II-1 .	9
III-1 .	12
III-2 .	11
III-3 . .	14
III-4 .	15
III-5	17
III-6 .	21
III-7	23
III-8 .	25
III-9 .	33
III-10.	37
III-11.	43
III-12.	45
III-13.	49
III-14.	52
IV-1 .	61
IV-2 .	62
IV-3 .	71
IV-4 .	72
IV-5 .	89
IV-6 .	91
IV-7	94
IV-8 .	99
IV-9	. 100
IV-10.	102
IV-11.	103
IV-12.	104
IV-13. 106
IV-14.	. . 107
IV-15. .	. . 110-111
IV-16.	. . . 114

Tabla N°	Página
IV-17.	116
IV-18.	119
IV-19.	120
IV-20.	136
IV-21.	137
IV-22.	139
VI-1 .	164
VI-2 .	173
VI-3	179
VI-4	188
VI-5	189
VII-1.	236
VII-2.	237
VIII-1 .	247
VIII-2	248
VIII-3	255
VIII-4	257
VIII-5	266
A-1	280
A-2	282
A-3	283
A-4	284
B-1	290
B-2	291
B-3	292
B-4	293

INDICE DE FIGURAS

Figura N°	Página
III-1 .	16
III-2	18
III-3 .	30
III-4 .	31
III-5 .	31
III-6 .	31
III-7	32
III-8 .	32
III-9 .	32
III-10.	34
IV-1 .	58
IV-2	58
IV-3 .	60
IV 4 . .	60
IV 5 .	74
IV-6 .	74
IV-7	76
IV-8 .	76
IV 9 .	77
IV-10.	77
IV-11.	81
IV-12.	81
IV-13.	81
IV-14.	82
IV-15.	82
IV-16.	83
IV-17.	84
IV-18.	84
IV-19.	84
IV-20.	85

Figura N°	Página
IV-21.	86
IV-22.	122
IV-23. .	122
IV-24.	124
IV-25. .	124
IV-26. .	126
IV-27.	126
IV-28.	129
IV-29.	129
IV-30. .	130
IV-31.	130
IV-32.	131
IV-33.	131
VII-1	238