

Tesis de Posgrado

Estudio de la contribución de los grupos O-benzoílo de 1, 2, 3, 4-tetra-O-benzoil-L-arabinopiranosas a la formación del 1, 1-bis, (Benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol

Leicach, Silvia Rosa

1990

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:

Leicach, Silvia Rosa. (1990). Estudio de la contribución de los grupos O-benzoílo de 1, 2, 3, 4-tetra-O-benzoil-L-arabinopiranosas a la formación del 1, 1-bis, (Benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2333_Leicach.pdf

Cita tipo Chicago:

Leicach, Silvia Rosa. "Estudio de la contribución de los grupos O-benzoílo de 1, 2, 3, 4-tetra-O-benzoil-L-arabinopiranosas a la formación del 1, 1-bis, (Benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1990.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2333_Leicach.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

Estudio de la contribución de los grupos O-benzoílo de
1,2,3,4-tetra-Q-benzoil-L-arabinopiranosas a la formación
del 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol

Director de Tesis

Dr. Raúl A. Cadenas

Lugar de Trabajo

Departamento de Química Orgánica

Silvia R. Leicach

Tesis presentada para optar al título de
Doctor en Ciencias Químicas

-1990-

A Mamá.

A Norberto, Marcela, Lorena y Julieta.

Mi homenaje a la memoria del
Dr. Venancio Deulofeu por su
constante interés y por el va-
lioso asesoramiento que me brin-
dara durante el desarrollo de
este trabajo.

Al Dr. Raúl A. Cadenas, mi más profundo reconocimiento por haberme alentado a continuar con este trabajo y por el apoyo moral e intelectual con que me ayudó a concretarlo.

Agradezco al Dr. J.F.Sproviero, quién sugirió el tema de Tesis y me encaminó en el trabajo experimental.

Agradezco al Dr. E.G.Gros por su ayuda en el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear protónica y por su asesoramiento y colaboración en el trabajo con compuestos radiactivos.

Agradezco también:

A Manuel y Mirta Blanco, por su constante apoyo e incondicional amistad.

A María Nélide Mazzini y María Cristina Matulewics por su compañerismo y calidad humana.

A Alicia Pomilio y Amelia E. Salinas por la calidez de muchas horas compartidas durante el trabajo experimental.

Al Sr. Ferrer por los espectros de R.M.N.-¹H.

A la Dra. B. de Deferrari y a la Lic. Z.M.Marcote por los microanálisis realizados.

A todos los integrantes del Departamento de Química Orgánica por su cordialidad.

Y especialmente a los miembros de mi familia por su apoyo, afecto y paciencia.

ABREVIATURAS

Ac	acetilo
Bn	bencilo
Bz	benzoílo
Bz*	benzoílo (carbonilo ^{14}C)
c	concentración
C _{AB}	cuarteto AB
c.c.d.	cromatografía en capa delgada
col.	colaboradores
C*	^{14}C
d	doblete
dd	doble doblete
g	gramo
h.	hora
Hz	Hertz
I.R.	infrarrojo
J	constante de acoplamiento
m	masa
MHz	megahertz
N	normal
pág.	página
p.f.	punto de fusión
p. eb.	punto de ebullición
Ph	fenilo
p.p.m.	partes por millón
R.M.N. - ^1H	resonancia magnética nuclear de protón
R.M.N. - ^{13}C	resonancia magnética nuclear de carbono-13
s	singlete
t	triplete
T.M.S.	tetrametilsilano

I N T R O D U C C I O N

Este trabajo de Tesis tuvo como objetivos:

a) La síntesis de los derivados selectivamente marcados con O-benzoílo (carbonilo ^{14}C) en cada uno de los átomos de la tetra-O-benzoílo-L-arabinopiranososa.

b) El cálculo de las contribuciones individuales y conjuntas de esos grupos a la formación de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol como resultado de las reacciones de amonólisis de los tetra-O-benzoatos adecuadamente marcados.

Para lograr la marcación individual en las diferentes posiciones de la L-arabinopiranososa fue necesario bloquear este azúcar selectivamente.

El bloqueo selectivo se concretó teniendo en cuenta factores relacionados con la reactividad de los distintos grupos hidroxilo presentes en la molécula de monosacárido, y llevando a cabo reacciones de nitratación y denitratación selectiva.

Los antecedentes sobre estos temas se describen en los capítulos I y II de esta Tesis.

C A P I T U L O I

NITRATOS DE AZUCARES

Introducción.

Un aspecto importante de la química orgánica sintética está constituido por el desarrollo de métodos y reactivos que permitan la protección selectiva de grupos funcionales y en particular, por su alta reactividad, ha merecido especial atención la protección de los grupos hidroxilo, amino, carbonilo y carboxilo.

Para conocer la contribución individual de los grupos O-benzoílo de la 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-L-arabinopiranososa a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol, cuando el producto perbenzoilado es sometido a la acción del amoníaco metanólico, fue menester, en esta tesis, marcar selectivamente con benzoílo (carbonilo ^{14}C) los hidroxilos del bencil β -L-arabinopiranosido como paso previo para llegar a los tetrabenzoatos marcados en las distintas posiciones.

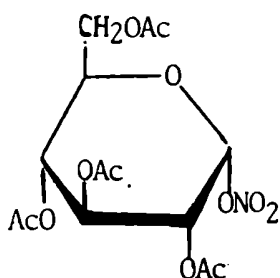
Una revisión cuidadosa de la literatura con el fin de conocer la vía de síntesis más adecuada para lograr las marcaciones selectivas nos condujo a utilizar el ácido nítrico fumante disuelto en anhídrido acético como medio adecuado para obtener O-nitro derivados de azúcares piranósicos, los cuales fueron posteriormente denitratados en forma selectiva.

Conviene recordar que la nitración de los compuestos aromáticos constituyó la base de numerosos logros tecnológicos, en particular en la química de los colorantes y desde el punto de vista mecanístico produjo los modelos más adecuados para el estudio de la sustitución electrofílica.

Las condiciones de reacción utilizadas originalmente en la química de los compuestos aromáticos fueron aplicadas a los azúcares, para dar los correspondientes nitratos.

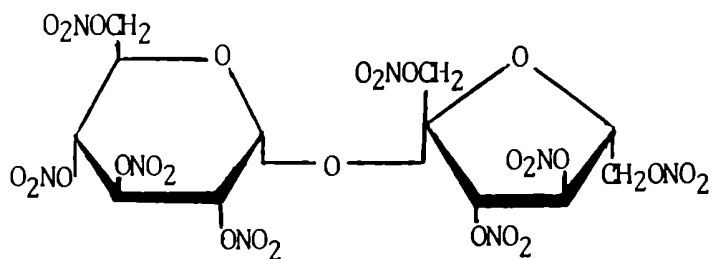
Uno de los precursores de este tema fue A. Colley¹ quien en el siglo pasado sintetizó la 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-nitro-

α -D-glucopiranososa (1) utilizando como reactivo ácido nítrico fumante.



1

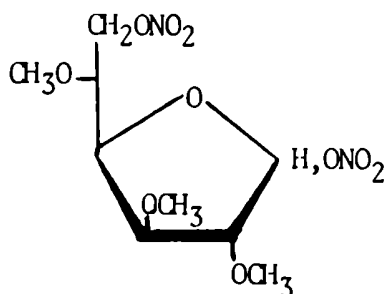
Ya en esta centuria Hoffman y col.² utilizaron una mezcla de ácido nítrico 100% y ácido sulfúrico 100% para obtener cristales del octanitrate de sacarosa (2). El tratamiento de azúcares con mezclas nitrantes tan fuertes da como resultado compuestos totalmente sustituidos.



2

En cambio si se desea nitrar un azúcar parcialmente sustituido, en el que se requiere preservar grupos originalmente existentes, en particular bajo la forma de uniones éster ó éter no se pueden usar condiciones tan drásticas.

En 1925 Oldham³ logró la obtención de la 2,3,5-tri-O-metil-1,6-di-O-nitro-D-glucofuranosa (3) a partir del correspondiente derivado trimetilado, utilizando como agente nitrante una mezcla de ácido nítrico fumante y cloroformo conteniendo pequeñas cantidades de pentóxido de fósforo, sin que fueran afectados los metoxilos presentes en la sustancia de partida en las condiciones de reacción, es decir, a temperatura ambiente.

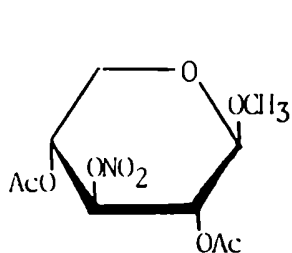


3

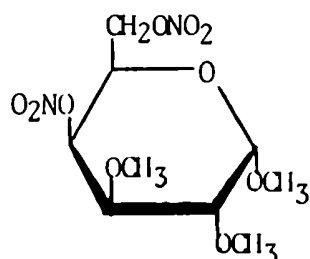
La mezcla de ácido nítrico fumante en cloroformo fue utilizada en las mismas condiciones por Robertson y col.⁴, en la década siguiente, para obtener el metil 2,4-di-O-acetil-3-O-nitro-β-D-xilopiranosido (4) a partir del correspondiente glicósido diacetilado y el metil 2,3-di-O-metil-4,6-di-O-nitro-α-D-galactopiranosido (5) a partir del metilgalactósido dimetilado.

Es interesante destacar en estos ejemplos la estabilidad de los grupos alquilo glicosídicos frente a este reactivo que como

veremos mas adelante, se evidencia también en otros trabajos.



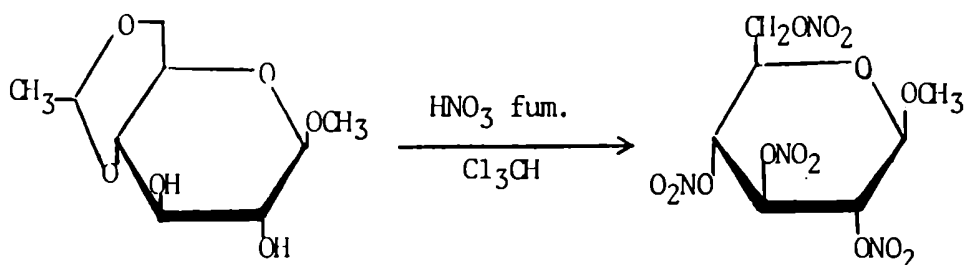
4



5

La acidez de la solución de ácido nítrico en cloroformo alcanza, sin embargo, para labilizar uniones menos estables que la glicosídica como es el caso de los grupos alquilideno.

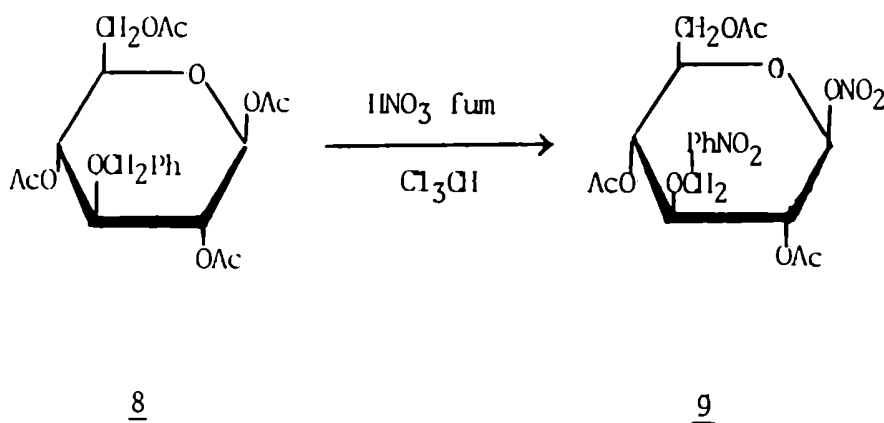
Así Bell y Synge⁶ encontraron que al tratar el metil 4,6-O-etilideno- β -D-glucopiranosido (6) con ácido nítrico fumante en cloroformo se obtenía el metil 2,3,4,6-tetra-O-nitro- β -D-glucopiranosido (7) lo que significaba que durante la reacción de nitración, el grupo O-etilidén era reemplazado por dos grupos O-nitro.



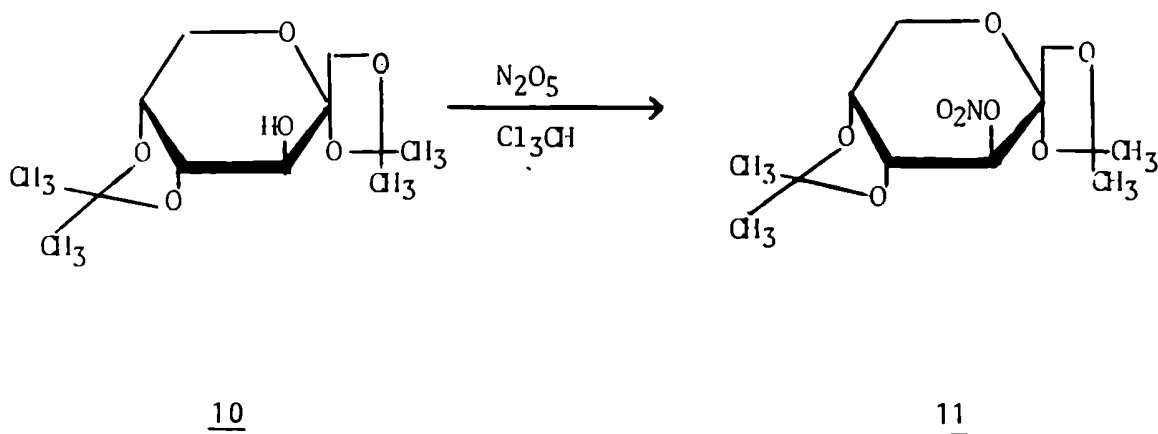
6

7

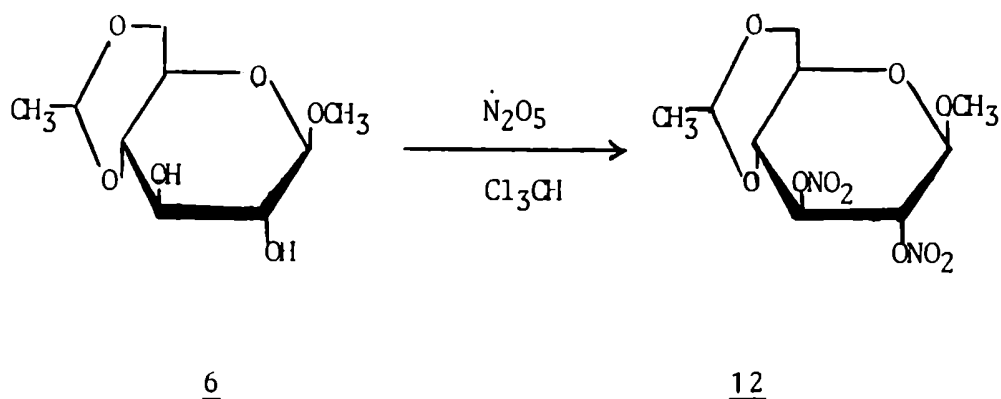
Otro de los inconvenientes que puso de manifiesto el ácido nítrico fumante en solución clorofórmica, como mezcla nitrante es que nitra también el anillo bencénico de ciertos sustituyentes aromáticos, así Freudenberg y col.⁷ obtuvieron la 2,4,6-tri-O-acetil-1-O-nitro-3-O-nitrobencil-β-D-glucopiranososa (9) a partir de la 1,2,4,6-tetra-O-acetil-3-O-bencil-β-D-glucopiranososa (8), confirmando los resultados anteriores.



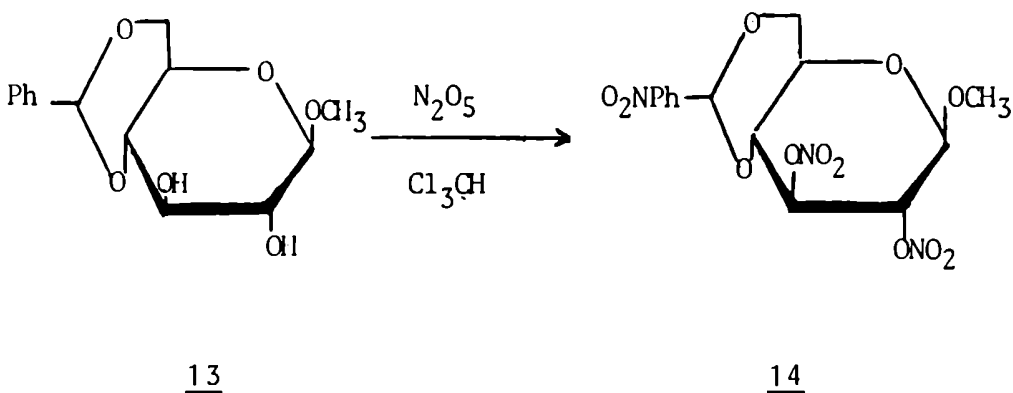
Apareció entonces como un objetivo interesante, la búsqueda de una mezcla nitrante que no hidrolizara los grupos alquílido. Montgomery⁸ encontró que el pentóxido de dinitrógeno disuelto en cloroformo seco era un reactivo adecuado para tal fin y así obtu-



vo la 1,2:4,5-di-O-isopropilidén-3-O-nitro- α -D-fructopiranosu (11) a partir de la 1,2:4,5-di-O-isopropilidén- α -D-fructopiranosu (10) y el metil 4,6-O-etilidén-2,3-di-O-nitro- β -D-glucopiranosido (12) a partir del metil 4,6-O-etilidén- β -D-glucopiranosido (6).

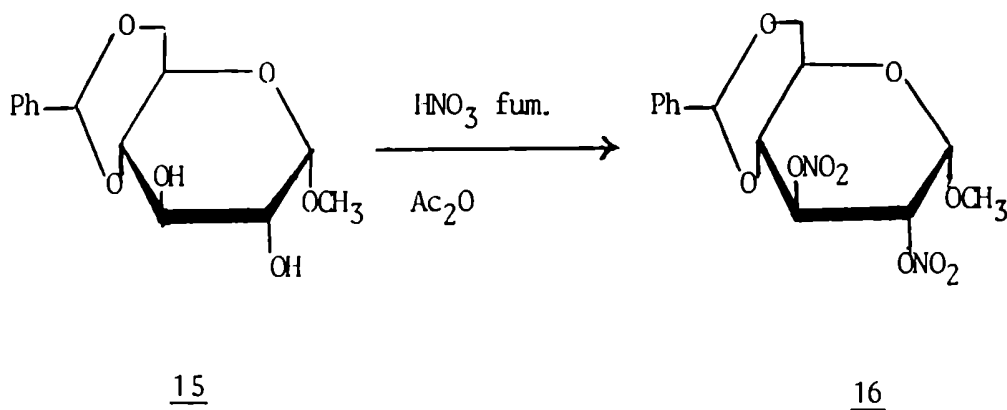


Este reactivo había sido utilizado muchos años antes por Gibson⁹, pero si bien no elimina los grupos alquilideno, nitrta los anillos aromáticos. Oldham¹⁰ da un ejemplo de este comportamiento en la nitración del metil 4,6-O-bencilidén- β -D-glucopiranosido (13) con pentóxido de dinitrógeno en cloroformo, en la que observó que aparte de la introducción de los grupos O-nitro en las posiciones 2 y 3, se producía la nitración del grupo

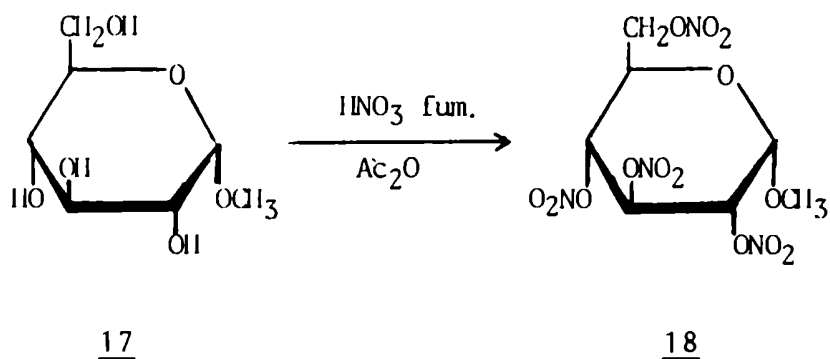


bencilidénico, el cual no pudo remover posteriormente por los procedimientos hidrolíticos normales.

Por otra parte se encontró que el ácido nítrico fumante disuelto en anhídrido acético puede actuar como agente nitrante sin hidrolizar los grupos alquilideno, pero con la ventaja sobre el pentóxido de dinitrógeno en cloroformo, de no nitrar los anillos aromáticos si es usado en condiciones suaves. Así Honeyman y col.¹¹ sintetizaron con este reactivo el metil 4,6-O-bencilidén-2,3-di-O-nitro- α -D-glucopiranosido (16) sin afectar el grupo bencilidénico del glucósido de partida (15). Hay que destacar que la solución



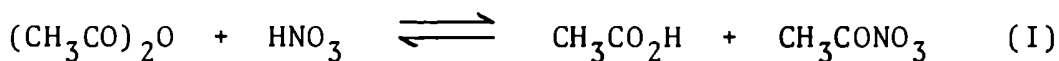
de reactivo debe mantenerse a bajas temperaturas ya que el nitrato de acetilo que se forma en ese medio es térmicamente inestable y puede descomponerse violentamente a temperatura ambiente. Honeyman y Morgan¹² utilizaron por primera vez este reactivo con excelentes



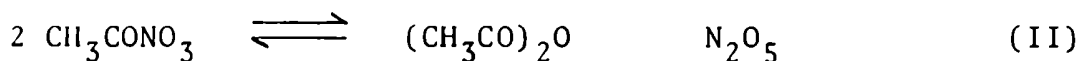
resultados en la obtención del metil 2,3,4,6-tetra-O-nitro- α -D-glucopiranosido (18) a partir del metil- α -D-glucopiranosido (17).

Naturaleza y comportamiento del reactivo.

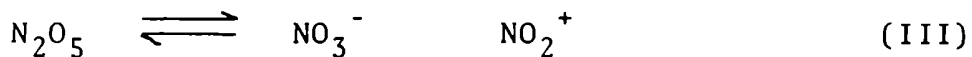
Gillespie y Millen¹³ consideran que al poner en contacto el ácido nítrico fumante con el anhídrido acético se forma, en cierta proporción, el nitrato de acetilo de acuerdo con el siguiente equilibrio:



El nitrato de acetilo es una sustancia poco estable que está en equilibrio con pequeñas cantidades de anhídrido acético y pentóxido de dinitrógeno.

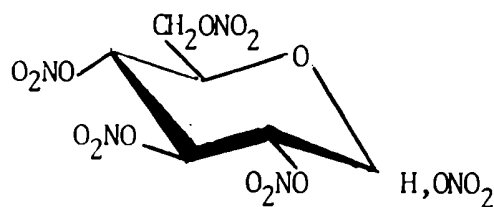


Los autores antes mencionados consideran que el pentóxido de dinitrógeno así formado, ya sea en forma molecular ó ionizado según (III), es el responsable del poder nitrante de la mezcla.



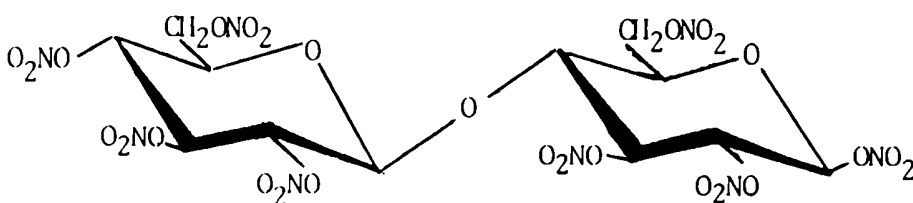
Aunque los nitratos de azúcares son derivados poco frecuentes dentro del campo de los hidratos de carbono, el método desarrollado por Honeyman y Morgan¹² parece haberse adoptado como uno de los más eficaces para obtenerlos.

Así, Fink y Hay¹⁴ lo utilizaron para obtener la penta-O-nitro-D-glucopiranososa (19).



19

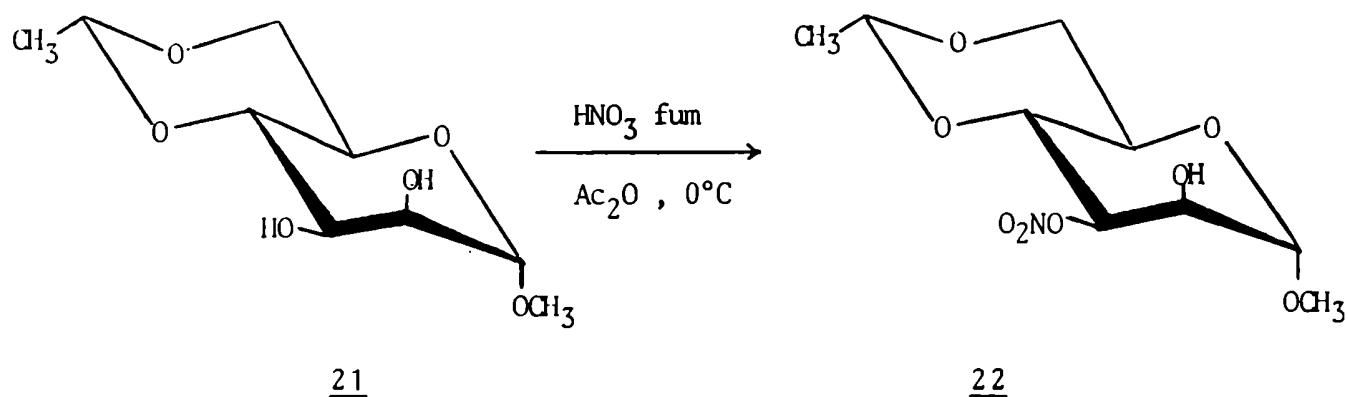
De igual modo, Carignan y col.¹⁵ obtuvieron el metil 2,3,4,6-tetra-O-nitro- β -D-glucopiranoído (7) y el octanitrate de β -celobiosa (20)



20

Es interesante señalar que la reacción de nitratación muestra cierto grado de selectividad. Aspinnall y Zweifel¹⁶, en un estudio sobre esterificación selectiva de hidroxilos ecuatoriales, encontraron que la selectividad del agente nitrante (ácido nítrico fumante mezclado con anhídrido acético a 0°) no es tan marcada como la del cloruro de p-toluenosulfonilo, pero existe. Así a partir del metil 4,6-O-etilidén- α -D-manopiranoído (21), utilizando un exceso considerable de mezcla nitrante a 0° , obtuvieron en forma preferencial el metil 4,6-O-etilidén-3-O-nitro- α -D-manopiranoído-

do (22) sin que se pudiera detectar la presencia de un producto de sustitución sobre el hidroxilo de C-2.

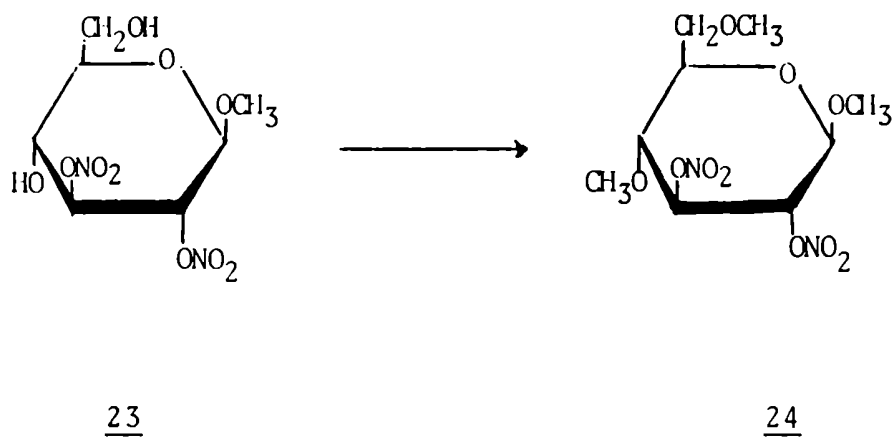


El reactivo de ácido nítrico fumante en anhídrido acético¹², empleado en esta tesis tal como se describe en el capítulo V, fue utilizado con anterioridad como el medio adecuado para bloquear en forma selectiva grupos hidroxilo de la D-manopiranososa. Basándose en los resultados de Honeyman y Morgan¹¹, Bertiche¹⁷ pudo, a través de distintas vías de síntesis, introducir grupos benzoílo (carbonilo ¹⁴C) para estudiar la contribución individual de los distintos grupos O-benzoílo de la penta-O-benzoil-D-manopiranososa a la formación de la N-benzoil-D-manopiranosilamina y del 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-manitol.

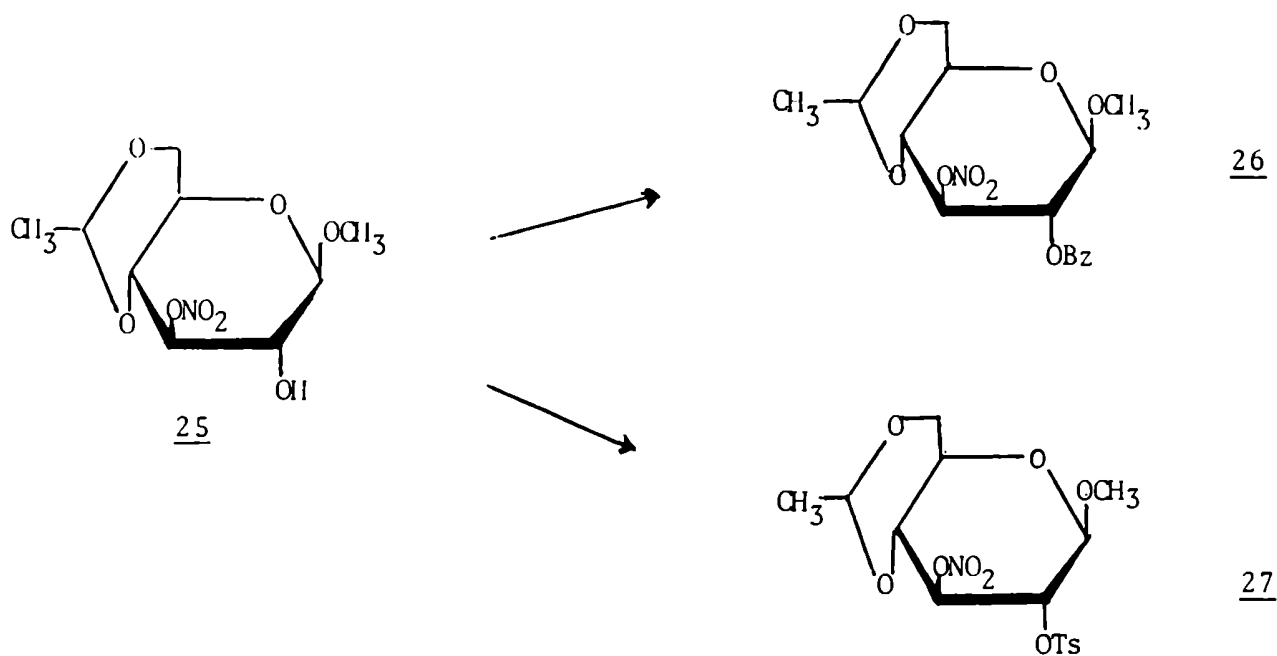
Estabilidad del grupo O-nitro.

El grupo nitrato tiene la ventaja de no ser afectado por la mayoría de los reactivos utilizados en las reacciones de sustitución frecuentemente empleadas en la química de los hidratos de carbono. Las esterificaciones en piridina así como las reacciones de metilación se pueden realizar sin inconvenientes, sin afectar los grupos O-nitro ya presentes en la molécula. Así Bell y Synge⁶ prepararon el metil 4,6-di-O-metil-2,3-di-O-nitro- β -D-glucopira-

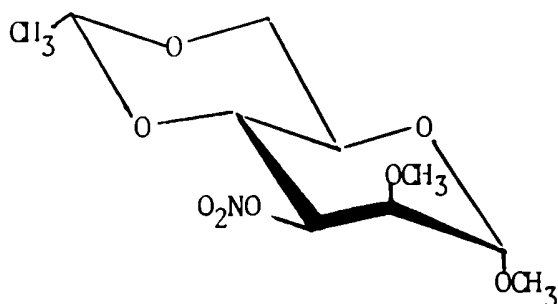
nósido (24) por metilación del metil 2,3-di-O-nitro- β -D-glucopiranosido (23).



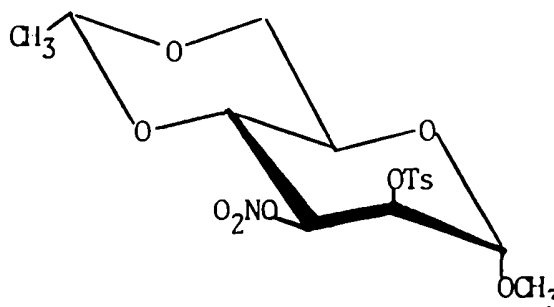
Dewar y Fort¹⁸ prepararon el 2-benzoato (26) y el 2-p-toluenosulfonato (27) del metil 4,6-O-etilidén-3-O-nitro- β -D-glucopiranosido (25) sin que el grupo O-nitro de C-3 se viera afectado.



Aspinall y Zweifel dan ejemplos de ambos tipos de reacción en el trabajo antes mencionado¹⁶, así prepararon el metil 4,6-O-etilidén-2-O-metil-3-O-nitro- α -D-manopiranosido (28) y el metil 4,6-O-etilidén-3-O-nitro-2-O-p-toluenosulfonyl- α -D-manopiranosido (29) a partir del metil 4,6-O-etilidén-3-O-nitro- α -D-manopiranosido (22)



28

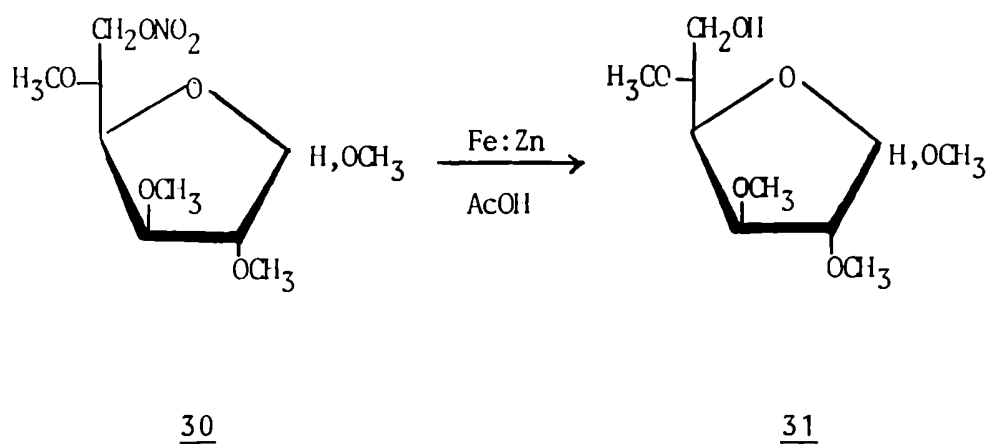


29

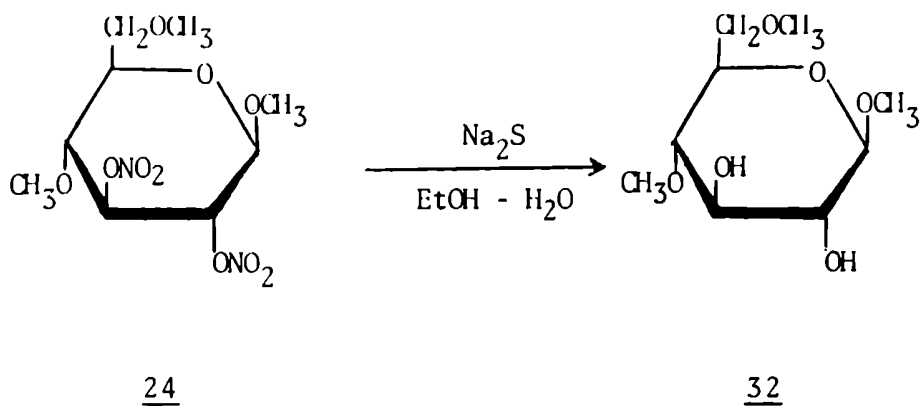
Reacciones de denitratación.

Una de las reacciones típicas del grupo O-nitro unido a un hidrato de carbono en forma de éster, es la denitratación reductiva.

Varios métodos han sido empleados para este fin y en muchos casos se obtuvo como resultado el correspondiente hidroxilo libre en el azúcar. En el siglo pasado Mills¹⁹ utilizó como denitratante yoduro de hidrógeno para obtener el D-manitol a partir de su hexanitrito. Oldham³, en cambio, prefirió utilizar una suspensión de polvo de hierro-cinc en ácido acético hirviente y obtuvo el metil-2,3,5-tri-O-metil-D-glucofuranósido (31) cuando hizo actuar este reactivo sobre el correspondiente 6-nitrito (30).

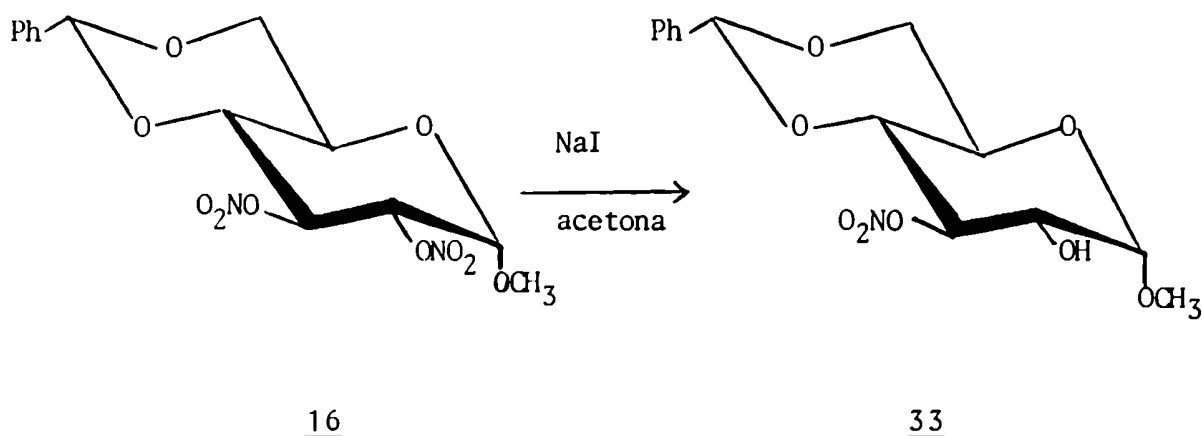


Bell y Synge⁶ usaron, también con buenos resultados, sulfuro de sodio en etanol-agua para denitratar el metil 4,6-di-O-metil-2,3-di-O-nitro- β -D-glucopiranosido (24) al correspondiente metil 4,6-di-O-metil- β -D-glucopiranosido (32).



Estos autores⁶ encontraron que durante la denitratación reductiva el grupo O-nitro no presenta la tendencia migratoria que se evidencia con el grupo aciloxi y además, a diferencia del grupo tosilo, puede ser separado de la molécula sin inversión de Walden.

El mismo comportamiento de los grupos O-nitro unidos a átomos de carbono secundarios, fue observado por Honeyman y Morgan¹¹, quienes utilizaron el ioduro de sodio en acetona en la denitratación reductiva de distintos compuestos. Así por ejemplo, obtuvieron el metil 4,6-O-bencilidén-3-O-nitro- α -D-glucopiranosido (33) a partir del correspondiente 2,3 dinitrato (16), y comprobaron además que el reactivo actuaba en forma selectiva sobre el grupo O-nitro de C-2 sin afectar el de C-3.

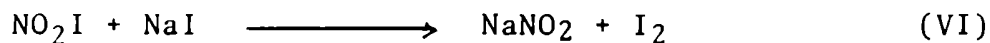
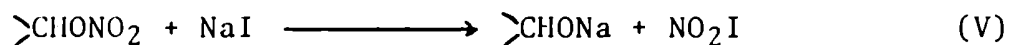


El ioduro de sodio en acetona, denominado también reactivo de Finkelstein²⁰ es uno de los reactivos más difundidos para la denitratación reductiva²¹. Con este reactivo el grupo éster nitrato unido a un átomo de carbono primario es reemplazado por iodo según la ecuación (IV).



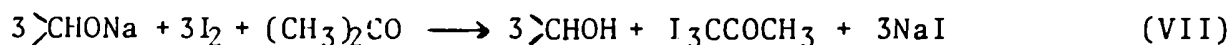
El comportamiento del grupo O-nitro unido a un átomo de carbono secundario es completamente diferente ya que no se sustituye por el átomo de halógeno, sino que se separa el grupo nitro regenerándose el correspondiente hidroxilo secundario.

Considerando que durante la reacción se ha formado iodo y nitrito inorgánico, Honeyman y Morgan¹¹ sugieren como posible mecanismo de hidrólisis para los grupos O-nitro unidos a átomos de carbono secundarios, el siguiente:

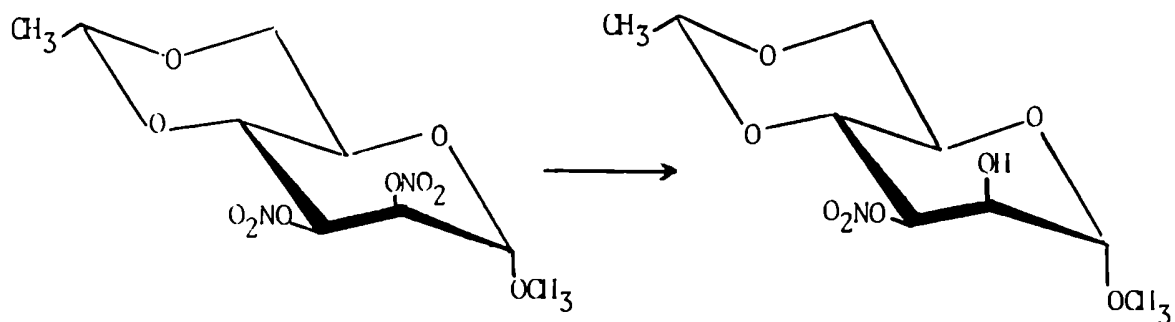


Este mecanismo, aunque no completamente probado explica la formación de iodo y nitrito de sodio, y la invariable retención de la configuración cuando el carbono involucrado es quiral.

El uso de acetona como medio de reacción da lugar a la formación de derivados polihalogenados de la misma que tienen efecto lacrimógeno y cuya formación los autores explican a través de la siguiente ecuación, acoplada a las anteriores:



Respecto del comportamiento selectivo del reactivo, existen otros ejemplos en la literatura^{22,23}. Así Dewar y Fort²² lograron la denitratación selectiva del metil 4,6-O-etilidén-2,3-di-O-nitro- β -D-glucopiranosido (12) obteniendo después de su tratamiento a 100°C con ioduro de sodio en acetona en tubo cerrado, el correspondiente 3-nitrato (25) con un 40% de rendimiento. Honeyman y Stening²⁴ encontraron que la reacción de denitratación también ocurre diferencialmente al tratar el metil 4,6-O-etilidén-2,3-di-O-nitro- α -D-manopiranosido (34) con tres agentes denitratantes distintos: ioduro de sodio en acetona a 100°C, nitrito de sodio en etanol-agua a ebullición, y metóxido de sodio en metanol-cloroformo. Encontraron que el grupo éster, unido al C-2 se convierte en alcohol más rápidamente que el unido a C-3, con cualquiera de los tres agentes denitratantes.



34

22

Honeyman y col. habían obtenido en un trabajo previo¹¹ el metil 4,6-O-bencilidén-3-O-nitro- α -D-glucopiranosido (33) al denitratar el metil 4,6-O-bencilidén-2,3-di-O-nitro- α -D-glucopiranosido (16) con ioduro de sodio en acetona.

En vista de la mayor reactividad del grupo O-nitro unido al C-2 en el 2,3-dinitrato, independientemente de su posición (axial en el derivado mano y ecuatorial en el gluco), Honeyman y Stening²⁴ sostienen que los factores estéricos no son los determinantes de ese comportamiento, siendo posible que los causantes del mismo sean efectos de tipo eléctrico originados por la proximidad del grupo metoxi glicosídico y del átomo de oxígeno del anillo piranosico.

Honeyman y Morgan¹¹ hacen notar, al estudiar los rendimientos de experiencias comparativas, que la presencia de grupos tales como p-toluenosulfonato, metanosulfonato y acetato como sustituyentes en C-2 tiene un efecto activante sobre la denitratación en C-3. Los datos obtenidos en dichas experiencias se reseñan en la Tabla I. Los autores¹¹ extienden esa idea al caso del 2,3-dinitrato, en el cual como ya hemos visto, el grupo O-nitro de C-2 es más reactivo que el de C-3. En esta circunstancia el grupo O-nitro ubicado en C-3 actuaría como activante para la denitratación en C-2.

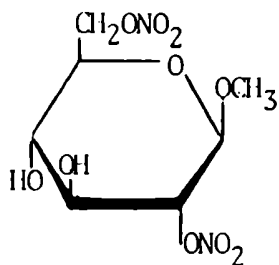
Tabla I.

Efectos activantes de sustituyentes vecinales sobre la denitratación reductiva^a

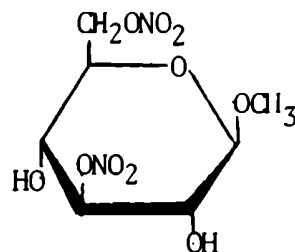
SUSTRATO	PRODUCTO	RENDIMIENTO
metil 4,6-Q-bencilidén-3-Q-nitro- α -D-glucopiranosido.	metil 4,6-Q-bencilidén- α -D-glucopiranosido.	21%
metil 4,6-Q-bencilidén-3-Q-nitro-2-Q-p-toluenosulfonil- α -D-glucopiranosido.	metil 4,6-Q-bencilidén-2-Q-p-toluenosulfonil- α -D-glucopiranosido.	66%
metil 4,6-Q-bencilidén-2-Q-metanosulfonil-3-Q-nitro- α -D-glucopiranosido.	metil 4,6-Q-bencilidén-2-Q-metanosulfonil- α -D-glucopiranosido.	73%
metil 2-Q-acetil-4,6-Q-bencilidén-3-Q-nitro- α -D-glucopiranosido.	metil 3-Q-acetil-4,6-Q-bencilidén- α -D-glucopiranosido. metil 2-O-acetil-4,6-O-bencilidén- α -D-glucopiranosido.	46%

a. Las experiencias se realizaron con ioduro de sodio en acetona a una temperatura de 100° durante 20 horas.

Dewar y Fort²³ habían estudiado previamente la denitratación selectiva con ioduro de sodio en acetona del metil 2,3,4,6-tetra-O-nitro- β -D-glucopiranosido (7) y encontraron que luego de diferentes intervalos de calentamiento a 100° en tubo cerrado se obtenía siempre (después de tratar el producto de reacción con nitrato de plata en acetonitrilo para reemplazar por nitrato el átomo de iodo de C-6), una mezcla del metil 2,6-di-O-nitro- β -D-glucopiranosido (35) y el metil 3,6-di-O-nitro- β -D-glucopiranosido (36)



35



36

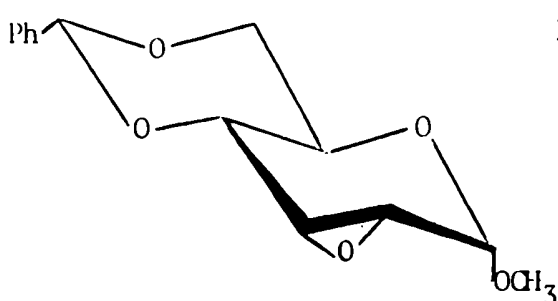
De los resultados anteriores los autores concluyen que el grupo O-nitro de C-4 es notablemente más lábil que los demás siendo, de acuerdo con los rendimientos que obtienen, el grupo O-nitro unido a C-3 el siguiente en orden de reactividad. Llama la atención este resultado que se contrapone a la mayor reactividad del grupo O-nitro de C-2 en los 2,3-dinitratos encontrada más tarde por Honeyman y Morgan¹¹, quienes acotan²¹ que los bajos rendimientos obtenidos por Dewar y Fort²³ en su trabajo impiden sacar conclusiones seguras sobre reactividad diferencial.

En un estudio sobre la separación selectiva de grupos protectores de hidroxilos, Haines²⁵ da numerosos ejemplos de la reactividad

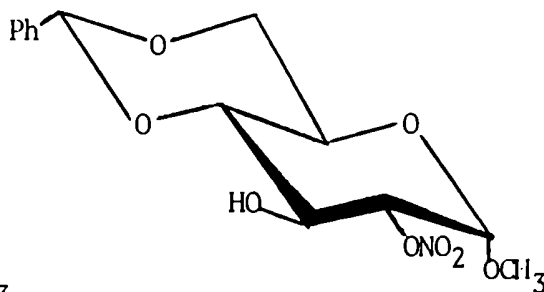
preferencial del O-nitro de C-2 en los 2,3-dinitroderivados de 4,6-O-alquilidén-D-hexopiranosidos tanto frente al ioduro de sodio en acetona como al nitrito de sodio en etanol.

Existen otros agentes denitratantes que también pueden ser utilizados pero tienen la desventaja de dar mezclas complejas de productos, debidas en parte a reacciones de degradación²¹.

En la hidrólisis alcalina aparece otro tipo de comportamiento. Honeyman y Morgan¹¹ encontraron que a partir de metil 4,6-O-bencilidén-2,3-di-O-nitro- α -D-glucopiranosido (16) se obtiene entre otros productos el metil 2,3-anhidro-4,6-O-bencilidén- α -D-alopiranosido (37), cuando es tratado con metóxido de sodio 2,6 N en cloroformo hirviendo, indicando que la separación del grupo nitrato en C-3 ocurre con ruptura de la unión C-O e inversión de la configuración, mientras en C-2, la ruptura es entre el átomo de oxígeno y el de nitrógeno sin inversión de la configuración. En esta reacción obtuvieron también el metil 4,6-O-bencilidén-3-O-nitro- α -D-glucopiranosido (33) y el metil 4,6-O-bencilidén- α -D-glucopiranosido (15), pero el rendimiento total de la reacción fue menor del 10%, debido a reacciones de degradación.



37

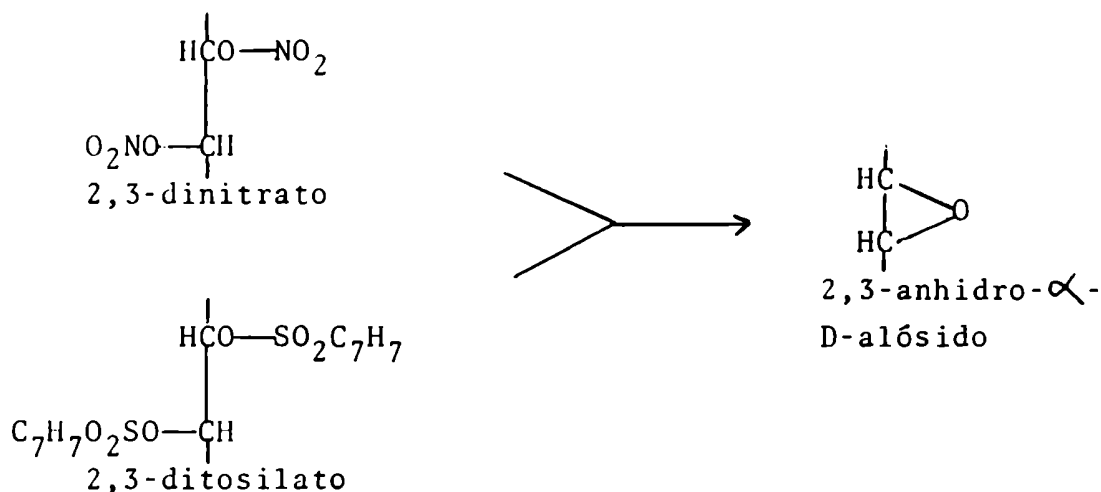


38

La misma reacción llevada a cabo a temperatura ambiente durante 5 días¹¹ daba con bajo rendimiento una mezcla del metil 4,6-O-

-bencilidén-2-O-nitro- α -D-glucopiranosido (38) y el metil 4,6-O-bencilidén-3-O-nitro- α -D-glucopiranosido (33). La cantidad (6%) del 2-nitrato (38) notablemente inferior a la del 3-nitrato (33) (21%) evidenciaba también aquí la mayor reactividad frente a la denitratación, en medio alcalino en este caso, del grupo O-nitro unido al C-2.

Los autores interpretan la formación del anhidro-alósido haciendo un paralelo con el comportamiento de los tosil derivados en el mismo medio de reacción :



Anbar y col²⁶ confirmaron la ocurrencia de ambas formas de fisión heterolítica utilizando agua marcada con ¹⁸O.

En los varios ejemplos mencionados, la denitratación controlada de azúcares polinitrados, aparece como una vía útil para la obtención de derivados selectivamente nitrados. Existen, sin embargo experiencias recientes en la búsqueda de condiciones de nitratación selectiva, como por ejemplo, la de Halliday²⁷, quien compleja azúcares con derivados de Sn ó Tl y los nitra selectivamente con altos rendimientos.

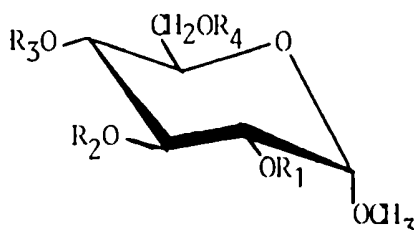
Resonancia Magnética Nuclear aplicada a nitratos de azúcares

A pesar de los alcances de la espectroscopía de resonancia magnética nuclear como método excepcionalmente efectivo para la determinación de estructuras, son muy pocos los trabajos realizados sobre su aplicación a los nitratos de azúcares.

Carignan y col.¹⁵ han hecho un estudio de los espectros de resonancia magnética nuclear del metil 2,3,4,6-tetra-O-nitro- β -D-glucopiranosido (7) y del octanitrate de celobiosa (20), en los que se pone de manifiesto el efecto altamente desapantallante del grupo O-nitro.

Por otro lado, Firgang y col.²⁸ han hecho un valioso aporte al estudio de la espectroscopía de R.M.N. de los nitratos de azúcares. Prepararon los derivados mono y polinitrados en las distintas posiciones del metil α -D-glucopiranosido (17) que se detallan en el Esquema 1.

Esquema 1



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
I	NO ₂	H	H	H
II	H	NO ₂	H	H
III	H	H	NO ₂	H
IV	H	H	H	NO ₂
V	NO ₂	NO ₂	H	H
VI	H	NO ₂	NO ₂	H
VII	H	H	NO ₂	NO ₂
VIII	H	NO ₂	NO ₂	NO ₂
IX	NO ₂	NO ₂	NO ₂	NO ₂

Confirmaron que los cambios en los desplazamientos químicos debidos a la nitratación se correlacionan con la posición de los

grupos Q-nitro destacando la utilidad de este hecho en la determinación de estructuras.

Considerando las dificultades de acceso a esta literatura y dado el trabajo sistemático realizado por los autores rusos²⁸, resulta de interés transcribir con cierto detalle algunos datos espectroscópicos determinados por los mismos para el grupo de derivados representado en el Esquema 1.

En la Tabla II, en la que se especifican estos datos, se puede observar como factor constante el corrimiento a campos más bajos de la señal de cada protón unido a un átomo de carbono portador de un grupo Q-nitro con respecto a la del mismo protón en ausencia de ese grupo, efecto atribuible al fuerte carácter atractor de electrones del grupo Q-nitro.

Los mismos autores²⁸ hacen un análisis de los R.M.N.-¹³C de los derivados ya mencionados cuyos datos espectroscópicos se detallan en la Tabla III. Comparando los valores de los desplazamientos químicos de las señales de los distintos átomos de carbono los autores llegan a las siguientes conclusiones:

- a) El cambio del protón de un hidroxilo por un grupo nitro corre la señal del átomo de carbono unido a él (efecto α del sustituyente) a campos más bajos, dependiendo la magnitud de ese corrimiento de la presencia ó no de grupos Q-nitro en los átomos de carbono vecinos. Las mayores magnitudes de los efectos α no pueden ser atribuídas sólo a la electronegatividad del grupo Q-nitro. Según los autores, es necesario considerar otros factores, algunos de tipo eléctrico, como la influencia de campos fluctuantes de los dipolos creados por los grupos Q-nitro y otros de tipo estérico.
- b) El cambio del protón de un hidroxilo unido a un átomo de carbono por un grupo Q-nitro resulta en el corrimiento de las señales de los átomos de carbono vecinos a campos más altos (efecto β del sustituyente). La presencia ó no de grupos Q-nitro en el átomo de carbono en el que se estudia el efecto β , lógicamente influye sobre el valor del corrimiento. Se explican parcialmente los cambios

Tabla II.

Desplazamientos químicos (p.p.m.) y constantes de acoplamiento* (Hz) en los espectros de R.M.N.-¹H de los α-D-glucopiranosidos.

Sustancia	H-1		H-2		H-3		H-4		H-5		H-6		H-6'	
	δ	J _{1,2}	δ	J _{2,3}	δ	J _{3,4}	δ	J _{4,5}	δ	J _{5,6'}	δ	J _{5,6}	δ	J _{6,6'}
I	5.01 d	3.6	4.94 dd	10	3.88 dd	6.9	3.55 t	6.9	3.70-3.82 m	3.70-3.82 m	3.70-3.82 m	3.70-3.82 m	3.70-3.82 m	
II	4.79 d	3.6	3.67 dd	9.9	5.41 dd	8.5	3.65 t	8.5	3.70 ddd	4	3.84 dd	2	3.76 dd	11.8
III	4.75 d	3.7	3.61 dd	9.6	3.92 t	9.6	5.21 t	9.6	3.70 m		3.70 m		3.70 m	
IV	4.69 d	3.7	3.49 dd	9.7	3.71 t	9.7	3.40 dd	9.0	3.82 ddd	2.2	4.66 dd	6.6	4.86 dd	12
V	5.17	3.4	5.17	10.3	5.52 t	10.3	3.88 m	9.8	3.76 ddd	2.5	3.88 m	4.7	3.88 m	
VI	4.88 d	3.5	3.93 dd	9.4	5.57 t	9.4	5.45 t	9.4	3.95 ddd	3	3.74 dd	3.8	3.80 dd	12
VII	4.71 d	3.8	3.57 dd	9.6	3.86 t	9.6	5.07 dd	10.5	4.01 ddd	3.1	4.7 dd	5.1	4.78 dd	12.3
VIII	4.88 d	3.7	3.97 dd	9.8	5.55 t	9.8	5.37 t	9.8	4.27 ddd	3.1	4.8 dd	5.0	4.87 dd	12.5
IX	5.33 d	3.2	5.73 m		5.73 m		5.73 m	10	4.42 ddd	3.1	4.89 dd	4.8	4.98 dd	12.6

* Los espectros de R.M.N.-¹H fueron realizados en acetona-d₆ con un espectrómetro Brucker W.M. 250.

Tabla III.

Desplazamientos químicos* (p.p.m.) en los espectros de R.M.N.-¹³C de los O-nitro derivados del metil α-D-glucopiranosido²⁸

Sustancia	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	OCH ₃
(17)	100.3	72.4	74.1	70.7	72.6	61.7	55.55
I	92.2	82.8	71.2	72.2	73.2	62.5	55.3
II	100.6	70.6	86.6	68.3	73.3	62.0	55.5
III	100.7	73.8	72.1	81.2	69.6	61.8	55.6
IV	100.8	73.0	74.9	71.4	69.6	73.5	55.5
V	96.9	78.6	81.2	68.6	73.4	61.5	55.5
VI	100.3	70.6	82.2	76.7	69.5	60.95	55.8
VII	100.8	73.3	71.9	80.6	66.0	71.9	55.9
VIII	100.5	70.7	81.8	76.4	66.3	71.3	56.1
IX	96.9	77.8	77.1	76.1	66.4	71.0	56.2

* Los espectros fueron realizados en acetona-d₆ en un espectrómetro Brucker W.M. 250 con una frecuencia de trabajo de 62.89 MHz.

en las señales de los átomos de carbono β desde el punto de vista de las interacciones gauche al reemplazar el hidrógeno del hidroxilo por el voluminoso grupo nitro, aunque admiten que las interacciones estéricas y los efectos inductivos son sólo algunos de los factores que intervendrían en dichos cambios.

c) Los desplazamientos en las señales del átomo de carbono γ respecto del carbono portador del grupo O-nitro, al cambiar el hidrógeno del hidroxilo por el grupo nitro, son irregulares en magnitud para esta serie de compuestos.

C A P I T U L O · I I

REACTIVIDAD SELECTIVA DE LOS GRUPOS HIDROXILO DE
HIDRATOS DE CARBONO EN REACCIONES DE
ESTERIFICACION

Introducción.

En las últimas décadas se han realizado numerosos trabajos referentes a la diferente velocidad de reacción, especialmente durante la esterificación de los hidroxilos de las moléculas de glicopiranósidos, tanto en mono como en polisacáridos.

Es obvio que la utilidad sintética del bloqueo diferencial de estos grupos ha impulsado esta línea de trabajo. La reactividad selectiva de los grupos hidroxilo en hidratos de carbono es un tema difícil de elucidar debido a la variedad de factores que contribuyen a su determinación.

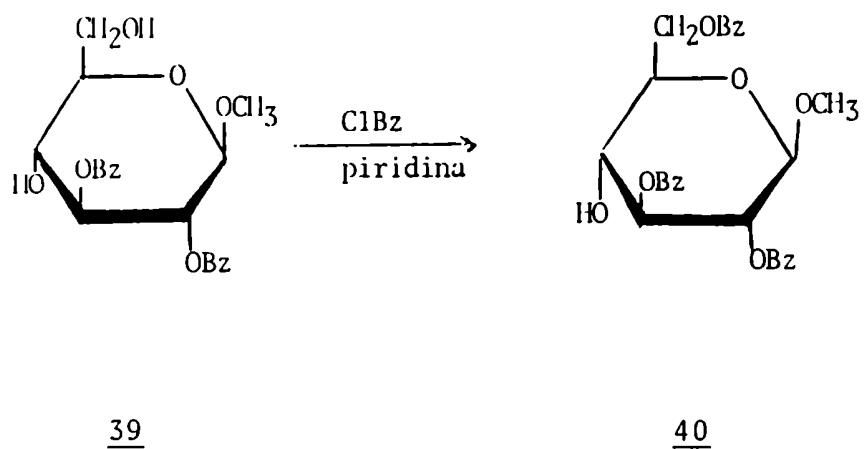
Sin embargo en la acilación selectiva de glicopiranósidos, la esterificación de los grupos hidroxilo sigue un cierto orden estructural. Generalmente se encuentra que, después del hidroxilo hemiacetálico, los hidroxilos unidos a átomos de carbono primarios son esterificados antes que aquellos unidos a átomos de carbono secundarios y que en muchos casos, en los que la influencia de factores estéricos es determinante, los hidroxilos secundarios ecuatoriales son más fácilmente esterificados que los correspondientes axiales.

En reacciones de hidratos de carbono con cloruros de acilo en piridina, la unión puente de hidrógeno intramolecular compitiendo con los factores estéricos, es frecuentemente usada para explicar la selectividad, como ejemplo de los factores eléctricos que también influyen sobre ella.

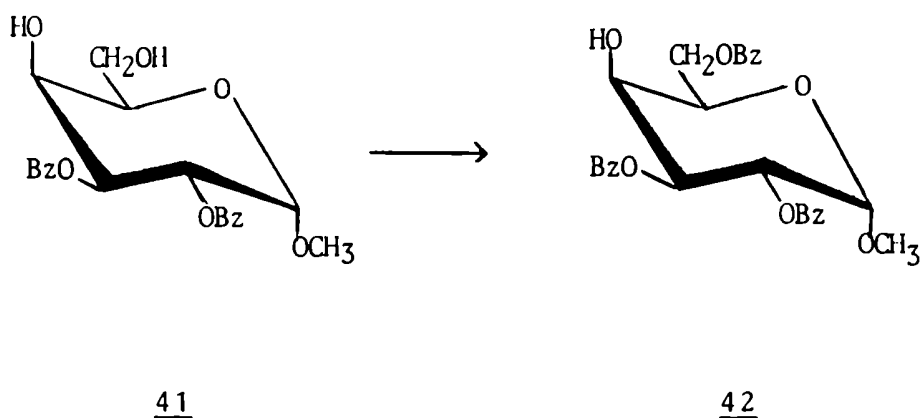
Reactividad de los hidroxilos primarios.

La mayor velocidad de reacción de los hidroxilos primarios ha sido la primera diferencia establecida respecto de la reactividad diferencial de los distintos hidroxilos alcohólicos en hidratos de carbono. Levene y col.²⁹ pueden ser mencionados entre los primeros investigadores que se ocuparon de demostrar esa diferencia, así obtuvieron el metil 2,3,6-tri-O-benzoil- β -D-gluco-

piranósido (40) por benzoilación del metil 2,3-di-O-benzoil- β -D-glucopiranósido (39).



Años más tarde Reist y col.³⁰ obtuvieron con buen rendimiento el metil 2,3,6-tri-O-benzoil- α -D-galactopiranósido (42) a partir del metil 2,3-di-O-benzoil- α -D-galactopiranósido (41).



Reactividad de los hidroxilos secundarios.

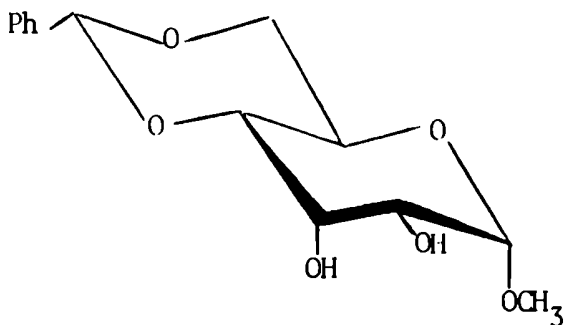
Cuando la esterificación se realiza en condiciones tales que

además del hidroxilo primario, también reaccionan los secundarios aparece, como ya hemos dicho una reactividad diferencial entre ellos.

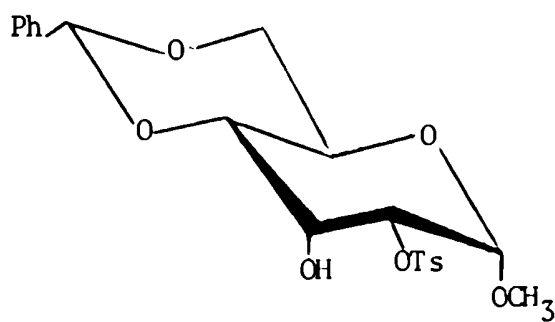
a) Factores estéricos.

Creasey y col.³¹ han trabajado en la tosilación monomolecular de metil 4,6-Q-bencilidén-D-glicopiranosidos encontrando que cuando los factores determinantes de la reactividad diferencial eran preponderantemente estéricos, y existía la posibilidad de elección entre hidroxilos axiales y ecuatoriales, eran estos últimos los esterificados de acuerdo con los principios establecidos por el análisis conformacional.

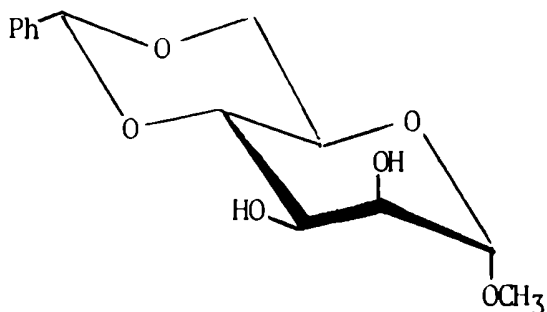
Esto se veía claramente en los derivados obtenidos a partir del metil 4,6-Q-bencilidén- α -D-alopiranosido (43) y del metil 4,6-Q-bencilidén- α -D-manopiranosido (44) en los que existe un hidroxilo axial y uno ecuatorial esterificables. En ambos casos prevalecía la mayor reactividad del hidroxilo ecuatorial como lo prueba la obtención del metil 4,6-Q-bencilidén-2-Q-p-toluenosulfonil- α -D-alopiranosido (45) en el primer caso y del metil 4,6-Q-bencilidén-3-Q-p-toluenosulfonil- α -D-manopiranosido (46) en el segundo.



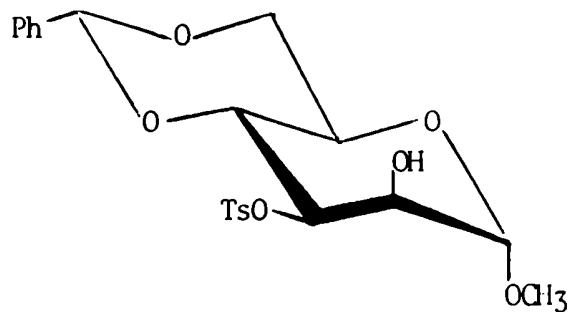
43



45

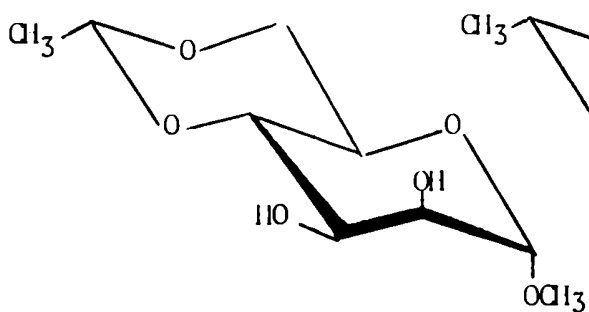


44

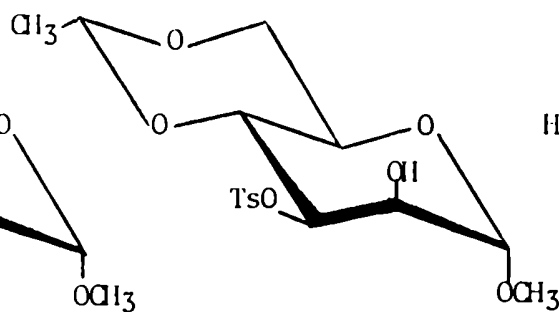


46

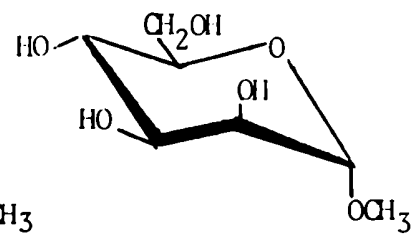
Ya en 1957, Aspinall y Zweifel¹⁶ habían encontrado un comportamiento similar en la tosilación monomolecular del metil 4,6-Q-etilidén- α -D-manopiranosido (21), obteniéndose el 3-tosil derivado (47) correspondiente al hidroxilo ecuatorial.



21



47



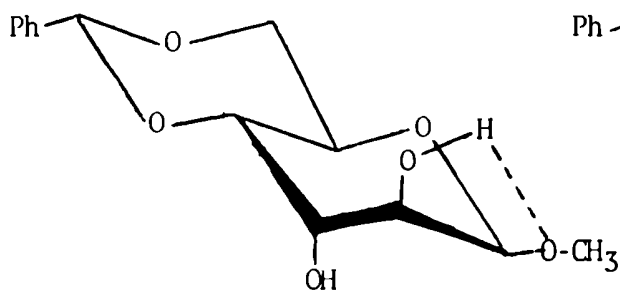
48

Williams y Richardson³² encontraron el mismo patrón de conducta en la benzoilación del metil α -D-manopiranosido (48).

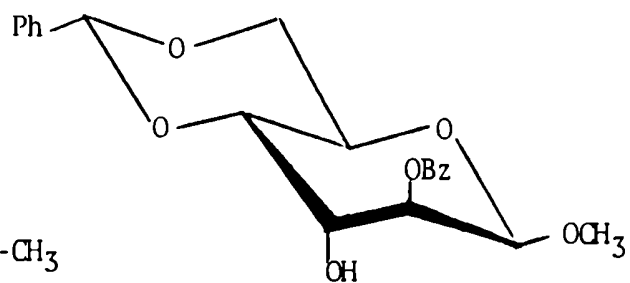
b) Factores eléctricos.

Creasey y col.³¹ trabajaron también con metil 4,6-Q-bencilidén-D-glicopiranosidos en los cuales existían dos hidroxilos axiales (derivado β altro (49)) y dos hidroxilos ecuatoriales (derivado α gluco (15)) y encontraron que en esos casos el comportamiento diferencial podía ser explicado en términos de la posibi-

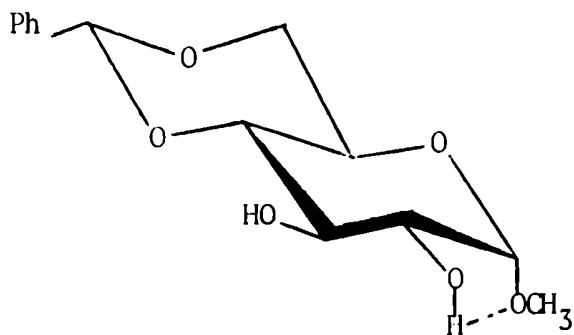
alidad de una unión puente de hidrógeno intramolecular entre el hidrógeno del OH-2 y el átomo de oxígeno del metoxilo unido al C-1 en posición cis respecto de aquel.



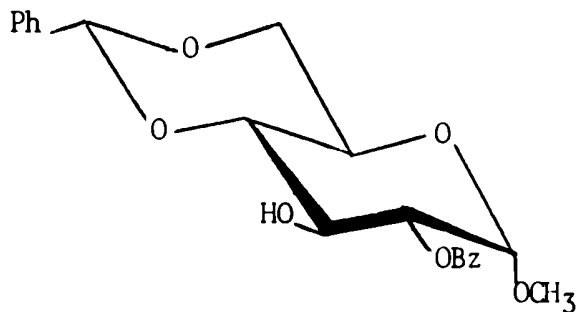
49



50



15



51

La unión puente de hidrógeno, sería responsable, según estos autores³¹ de la obtención preferencial del metil 4,6-Q-bencilidén-2-Q-benzoil- β -D-altropiranoósido (50) a partir de 49 y del metil 4,6-Q-bencilidén-2-Q-benzoil- α -D-glucopiranoósido (51) a partir de 15. La acilación preferencial del OH-2 del metil 4,6-Q-bencilidén- α -D-glucopiranoósido (15) había sido encontrada ya en

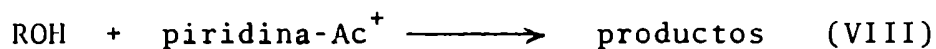
1935 por Robertson y col.³³ La mayor reactividad del OH-2 del metil α -D-glucopiranosido (17) fue atribuída por Wolfrom y col.⁵⁴ a la mayor acidez del hidrógeno del hidroxilo unido a un átomo de carbono adyacente a un grupo carbonilo. Casi simultáneamente Sugihara³⁵ había explicado el hecho de manera similar indicando que se debía al efecto activante del centro anomérico.

En las dos últimas décadas se le ha dado mayor importancia a la unión puente de hidrógeno intramolecular, cuya ocurrencia puede ser comprobada a través de las señales para el estiramiento O-H en el espectro de I.R., que, como es sabido, tiene valores diferentes para los hidroxilos involucrados en uniones puente de hidrógeno.

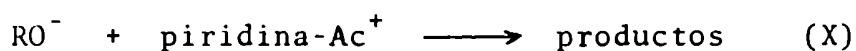
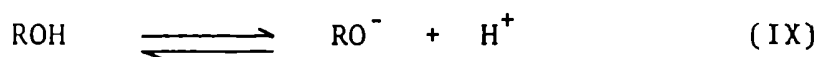
Debe señalarse, no obstante, que la incidencia de la formación de puentes de hidrógeno en la selectividad de la esterificación depende fundamentalmente del tipo de agente acilante.

c) Aspectos mecanísticos.

El comportamiento diferente frente a distintos agentes acilantes fue señalado en forma temprana por Jeanloz y Jeanloz³⁶, quienes encontraron que cuando el agente acilante era un cloruro de acilo en piridina (en proporción monomolar), en el caso de la esterificación parcial del metil 4,6-O-bencilidén- α -D-glucopiranosido (15), el sustrato era esterificado en el OH-2, mientras que si se utilizaba el anhídrido de un ácido carboxílico en piridina (en la misma proporción), la sustitución se producía en el OH-3. Esta diferencia ha sido racionalizada por Buck y col.³⁷ en términos de los probables mecanismos de esterificación. Estos autores, que aceptan como posible la formación de un complejo del tipo piridina-Ac⁺ por interacción del cloruro de acilo ó el anhídrido de ácido con la piridina, suponen que cuando el agente acilante es el cloruro de acilo, el hidroxilo alcohólico reacciona con el catión complejo, sin previa disociación, como se indica en la ecuación VIII.

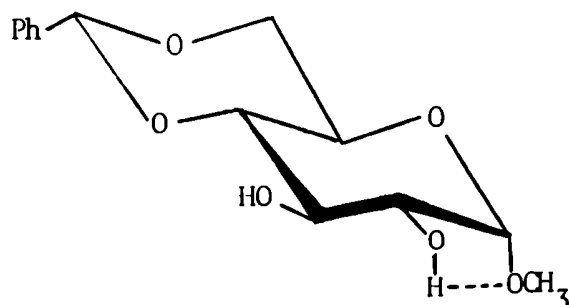


Así la esterificación se verá favorecida por la posibilidad de formación de un puente de hidrógeno intramolecular, el cual aumentará la nucleofilicidad del oxígeno del hidroxilo involucrado en la misma. Por otro lado, cuando el agente acilante se forma a partir del anhídrido de un ácido carboxílico en piridina, primero se disociaría para formar el ión alcóxido, de acuerdo con el equilibrio IX



El agente acilante reaccionaría directamente con el ión alcóxido (ecuación X) y así la reacción de esterificación no se vería afectada por la formación de puentes de hidrógeno.

En el caso del metil 4,6-O-bencilidén- α -D-glucopiranosido (15) se puede observar que cuando la unión puente de hidrógeno intramolecular interviene, el átomo de oxígeno del OH-2, ubicado en posición cis respecto del metoxilo hemiacetálico, será más nucleofílico que el del OH-3 (trans respecto del OH-4), y por lo tanto más fácilmente esterificable.

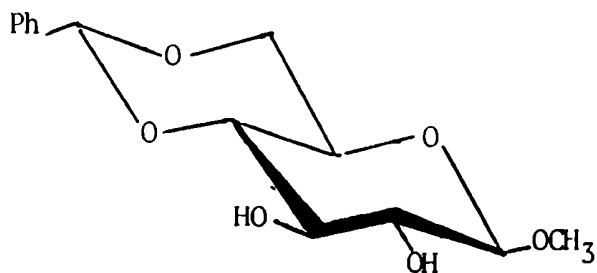


Una consecuencia más de la unión puente de hidrógeno aparece al establecerse una restricción en la rotación alrededor de la unión C-OH lo cual también contribuirá al aumento de la nucleofili-
cidad del átomo de oxígeno del correspondiente hidroxilo³⁸.

Un punto interesante a clarificar es la posibilidad que tiene un alcohol en un medio piridínico de formar puente de hidrógeno intramolecular. Es sabido que la piridina forma puente de hidrógeno con los azúcares que solubiliza oponiéndose así a la formación de puente de hidrógeno intramolecular, no obstante en el estado de transición de una determinada reacción puede no existir unión con la piridina por estar estéricamente impedida³², y en ese caso el puente de hidrógeno intramolecular podría adquirir importancia. La posibilidad de este hecho había sido planteada previamente por Buck y col.³⁷

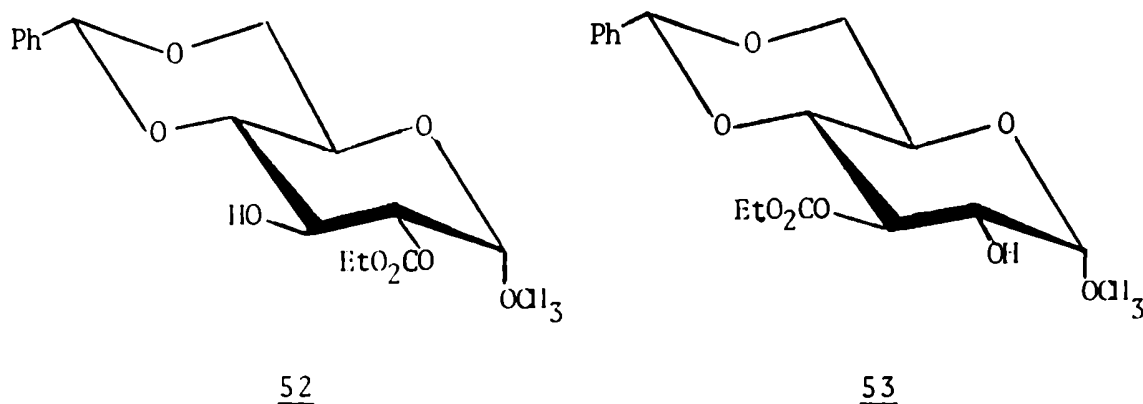
Por otro lado Findlay y Kidman³⁹ han demostrado que para soluciones de alcoholes y piridina en tetracloruro de carbono, puede ocurrir unión puente de hidrógeno intramolecular en los alcoholes que posean una configuración adecuada, aun cuando la mayor parte de las uniones puente de hidrógeno ocurran entre alcohol y piridina.

La importancia de la unión puente de hidrógeno intramolecular en derivados piranósicos de azúcares ha sido bien documentada por Haines⁴⁰ al recopilar la información sobre trabajos realizados estudiando la esterificación del metil 4,6-O-bencilidén- α -D-gluco-



piranósido (15) y del correspondiente anómero β (13) frente a los distintos agentes acilantes. Se cumple en general que el glucósido correspondiente al anómero α (15) es mucho más selectivo que el correspondiente al anómero β (13).

Doane y col.⁴¹ encontraron que cuando se hace reaccionar el metil 4,6-O-bencilidén- α -D-glucopiranósido (15) con un agente acilante menos reactivo que el cloruro de acetilo, como es el cloruro de etoxicarbonilo, se obtienen dos monoésteres 52 y 53 productos de la sustitución en O-2 y O-3 en relación 24:1.



El mismo glucósido (15) presenta un comportamiento similar cuando es tratado mol a mol con cloruro de benciltiocarbonilo en piridina. Willard y col.⁴² obtuvieron así 58% del 2-O-benciltiocarbonil derivado de 15 como producto principal de la reacción más un 10% del 2,3-diéster. La falta de selectividad del correspondiente anómero β (13) fue confirmada por estos autores⁴² quienes al tratarlo con este reactivo en las mismas condiciones obtuvieron como producto principal el 2,3-diéster con un 40% de rendimiento recuperando idéntica cantidad del β -glucósido de partida. Willard y col.⁴² sostienen que la sustitución por benciltiocarbonilo en uno de los hidroxilos activa al otro, lo cual explica la alta proporción de producto disustituído formado a partir

del anómero β (13) y sostienen que en el caso del anómero α (15) en el que la reactividad del OH-2 está notablemente aumentada respecto de la del OH-3 (por la unión puente de hidrógeno con el metoxilo de C-1), la sustitución en el primero no aumenta la reactividad del segundo lo suficiente como para permitirle competir con la suya propia en moléculas aún sin esterificar presentes en el medio de reacción. De ahí la baja proporción de disustitución (10%)

Guthrie y col.⁴³ estudiaron algunos años más tarde la reacción de esterificación del metil 4,6-O-bencilidén- β -D-glucopiranosido (13) con cloruro de mesilo y cloruro de tosilo como agentes acilantes obteniendo mezclas de los 2- y 3-monoésteres junto con el 2,3-diéster, dando una prueba más de la falta de selectividad del anómero β (13).

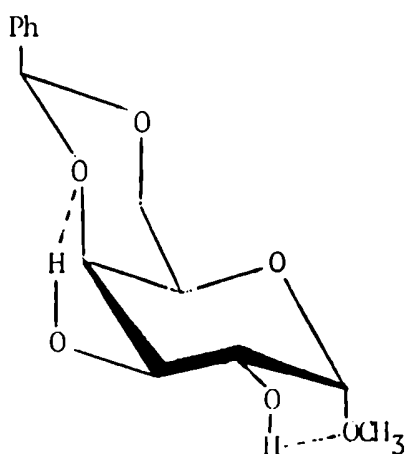
Haines⁴⁰ sostiene que dado que el entorno que rodea al OH-3 es esencialmente igual en ambos anómeros 15 y 13, la diferencia de reactividad que aparece entre el OH-2 y el OH-3 en los mismos debe surgir de un aumento de reactividad del OH-2 en el α -glucósido (15). Este aumento de reactividad es explicado nuevamente en términos de la presencia del metoxilo en el átomo de carbono anomérico en posición cis respecto del OH-2 que da lugar a la formación de un puente de hidrógeno en 15.

La posibilidad de formación de puente de hidrógeno ha sido empleada también para explicar la mayor reactividad del OH-3 de los α (54) y β (55) metil glicósidos de la 4,6-O-bencilidén-D-galactopiranososa.

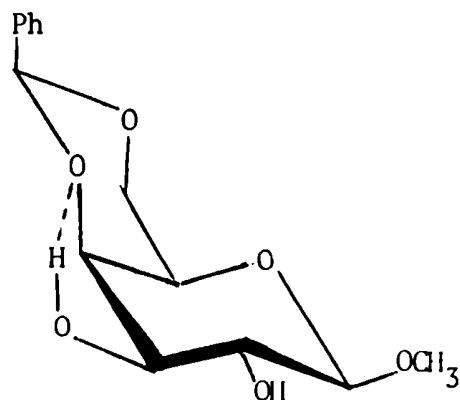
Reacciones de estos compuestos frente a una serie de agentes acilantes, entre los que se incluye el cloruro de benzoílo⁴⁴, el cloruro de p-toluenosulfonilo⁴⁵ y el cloruro de etoxicarbonilo,^{46,47} dan como resultado el predominio del 3-éster.

Chittenden y Buchanan⁴⁸, que obtuvieron resultados similares, sugirieron que la reactividad aumentada del OH-3 ecuatorial en ambos anómeros se puede deber a que está involucrado en una unión puente de hidrógeno con el átomo de oxígeno axial (cis) de C-4.

Observaron que la selectividad de los agentes acilantes era



54



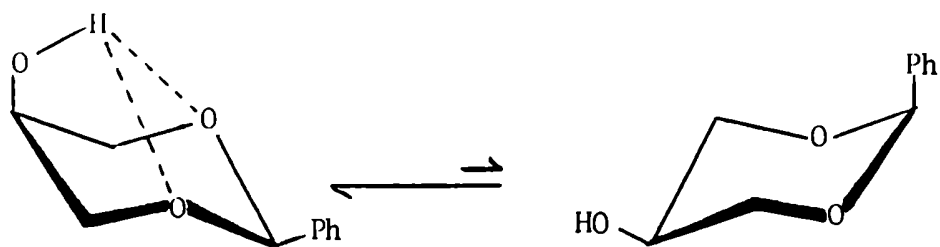
55

mayor en la serie β que en la α . Esto es coherente con los ejemplos vistos anteriormente. En ambas series se producirá una unión puente de hidrógeno intramolecular entre el átomo de hidrógeno del OH-3 y el átomo de oxígeno unido a C-4, pero sólo en la serie α es posible el puente de hidrógeno entre el OH-2 y el metoxilo del carbono anomérico aumentando así la reactividad relativa del OH-2 frente al OH-3 y haciendo en consecuencia que la reacción sea menos selectiva.

Chittenden y Buchanan⁴⁸ también llevaron a cabo la reacción de benzoilación del anómero β (55) utilizando anhídrido benzoico en piridina como agente acilante, obtuvieron una mezcla de los dos monobenzoatos posibles junto con el 2,3-dibenzoato, ilustrando así la falta de selectividad cuando el agente acilante es el anhídrido de un ácido carboxílico.

Buck y col.³⁸ señalaron dos ejemplos interesantes en los que la presencia de la unión puente de hidrógeno determina que el hidroxilo involucrado en la reacción de esterificación sea el estéricamente más impedido. Estudiaron la esterificación del cis (56) y trans (57) 5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxano (1,3-O-bencilidén-glicerol) y la compararon con la correspondiente a la del derivado análogo

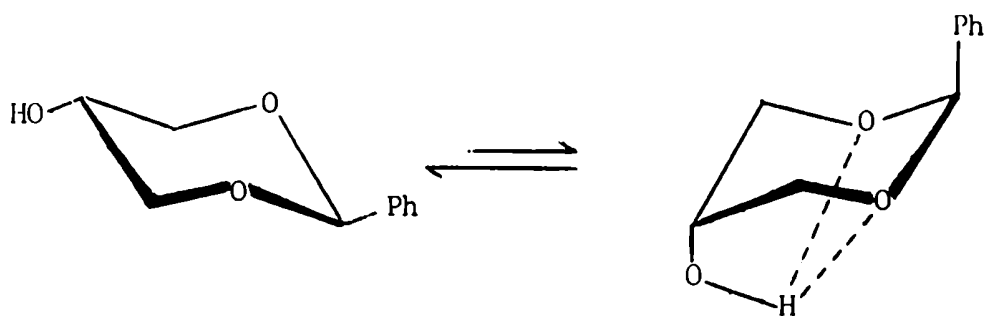
del ciclohexano: cis (58) y trans (59) 4-fenilciclohexanol.



I

II

56



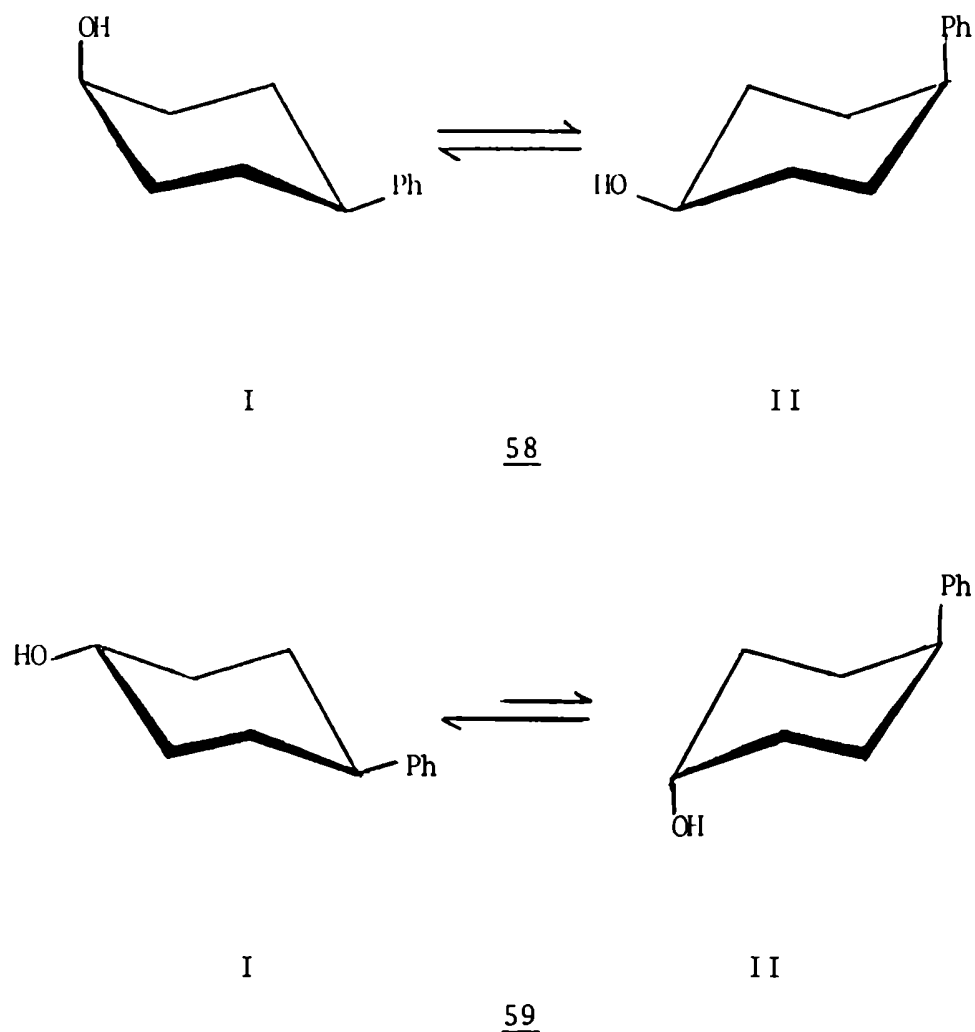
I

II

57

Cada uno de estos compuestos es conformacionalmente flexible. Los autores concluyeron, de acuerdo con los datos del espectro de I.R., que en solución diluida³⁸ de tetracloruro de carbono el isómero cis del 1,3-0-bencilidén-glicerol (56) se encuentra presente en la conformación 56-I mientras que el isómero trans (57) aparece como una mezcla de la conformación más estable 57-I y la más impedida 57-II, con probable predominio de la primera por razones

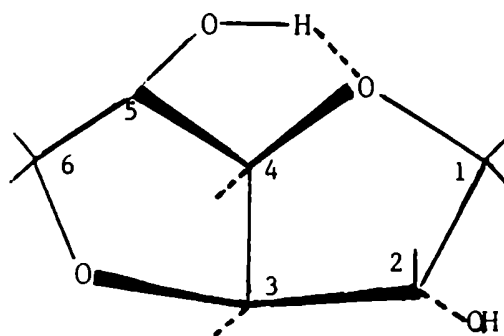
de estabilidad conformacional.



Al realizar la esterificación del cis (58) y trans (59) 4-fenilciclohexanol con cloruro de p-fenilazobenzoílo, encontraron que el isómero trans (59) reaccionaba mucho más rápidamente que el cis (58), que es lo esperado desde el punto de vista conformacional. Sin embargo cuando reaccionan los derivados cis (56) y trans (57) del 1,3-O-bencilidén-glicerol frente al mismo reactivo, ocurría exactamente lo contrario, indicando los autores³⁸ que

el que reacciona más rápidamente es el isómero cis (56) debido a la unión puente de hidrógeno intramolecular en la conformación 56-I. Esta aumenta notablemente la basicidad del átomo de oxígeno facilitando la esterificación y demostrando que la posibilidad de formación de puente de hidrógeno intramolecular para el hidroxilo involucrado en la misma, puede cambiar radicalmente los resultados esperados en base al análisis conformacional.

Buck y col.³⁸ también estudiaron la esterificación del 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (60) con el mismo agente acilante. Este es un sistema conformacionalmente rígido que tiene dos anillos tetrahydrofurano condensados en posición cis.



60

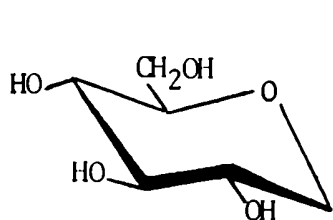
Tres años antes Lemieux y McInnes⁴⁹ habían estudiado la tosificación del mismo sistema.

Los dos grupos de trabajo obtuvieron resultados concordantes. Si desde el punto de vista conformacional era esperable que reaccionara más fácilmente el OH-2, por estar en posición exo menos impedida respecto del sistema de anillos condensados, ocurría precisamente lo contrario. La reactividad del OH-5 endo estaba notablemente aumentada por la formación de un puente de hidrógeno intramolecular con el átomo de oxígeno del ciclo lo cual era confor-

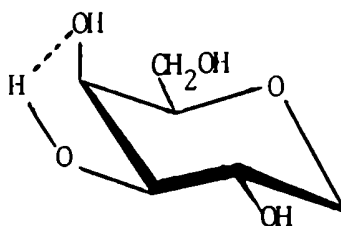
macionalmente imposible para el OH-2. El resultado de ésto era la esterificación preferencial del hidroxilo estéricamente más impedido.

Durante la última década Kondo ha realizado numerosos trabajos de investigación sobre la acilación selectiva de monosacáridos piranósicos, en los que resalta el papel de la unión puente de hidrógeno intramolecular como contribuyente de peso a la reactividad de un determinado hidroxilo.

Tanto en la benzoilación del 1,5-anhidro-D-glucitol (61)⁵⁰ como en la del 1,5-anhidro-D-galactitol (62)⁵¹ confirma la mayor reactividad del OH-6 primario frente a los demás hidroxilos de la molécula.



61



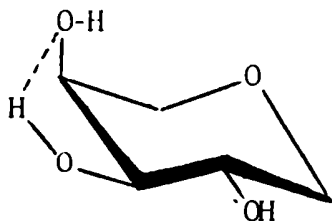
62

Respecto de los hidroxilos secundarios encuentra que en ambos casos el más reactivo es el OH-3, pero esa reactividad es mucho mayor en el 1,5-anhidro-D-galactitol (62) que en el correspondiente derivado del glucitol (61) y racionaliza este resultado en términos de la unión puente de hidrógeno intramolecular entre el OH-3 y el OH-4 que es posible en el primero pero no en el segundo, debido a la posición relativa de ambos, cis y trans respectivamente. Observa por otro lado, que en la dibenzoilación del derivado de galactitol (62)⁵¹ se obtiene además del 3,6-dibenzoato, que es el

producto principal, el 4,6-dibenzoato en mayor proporción que el 2,6-dibenzoato, como productos secundarios; mientras en la dibenzoilación del derivado de glucitol (61)⁵⁰, el 4,6-dibenzoato no se forma.

En monosacáridos piranósicos derivados de hexosas se encuentra en general, que el OH-4 es el estéricamente más impedido y por lo tanto el menos reactivo frente a las acilaciones. En estos compuestos la presencia del hidroximetilo de gran tamaño como sustituyente del C-5 en el ciclo piranósico, parece ser la razón principal de esa falta de reactividad, que será más marcada en el caso del galactitol (62) con el OH-4 axial, en que el hidroximetilo y el OH-4 están en posición cis uno respecto del otro. Consecuentemente se debería observar la formación preferencial del 2,6-dibenzoato. Sin embargo ocurre lo opuesto y se forma preponderantemente, además del 3,6-dibenzoato, el 4,6-dibenzoato. Kondo⁵¹ sugiere que el puente de hidrógeno entre el OH-3 y el OH-4 tiene también un efecto acelerante sobre el OH-4, que aumenta así su reactividad, pero este efecto compite con el impedimento estérico derivado de la presencia del benzoiloximetilo de C-5, por lo que su reactividad relativa respecto del OH-3 es baja. En el derivado del glucitol(61) donde no es posible este tipo de unión intramolecular, el producto 4,6-disustituído no se forma.

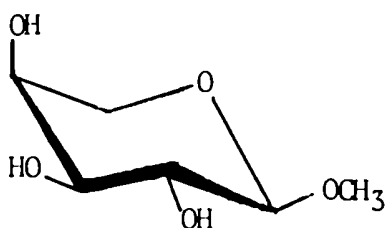
En estudios realizados sobre la reactividad del 1,5-anhidro-L-arabinitol (63), Kondo⁵² encontró que el OH-3 es el más reactivo



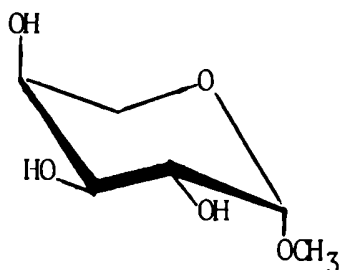
63

en la benzoilación, mientras que en la tosilación⁵³ observó una fuerte preponderancia del derivado correspondiente al OH-4 y nuevamente señaló la importancia de la unión puente de hidrógeno intramolecular en la determinación de ese comportamiento. Explica la mayor reactividad del OH-4 frente a la tosilación considerando que la presencia de dos átomos de hidrógeno como sustituyentes del C-5 producen una disminución en el impedimento estérico que se suma a la activación por puente de hidrógeno con el OH-3.

En un trabajo del mismo autor⁵⁴ sobre la tosilación del metil α -L (64) y β -L-arabinopiranosido (65), los resultados encontrados sobre las reactividades relativas de los distintos grupos hidroxilo son: OH-2 > OH-4 > OH-3 para la monotosilación del derivado β (L) (65) mientras que para su ditosisilación el resultado es: OH-2 > OH-3 > OH-4.



64

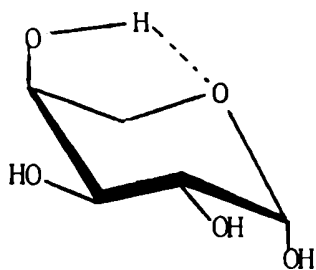


65

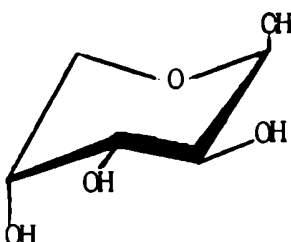
En el caso del anómero α (L) (64) tanto en la mono como en la ditosisilación el orden de reactividades resultó ser: OH-3 > OH-4 > OH-2. Es interesante resaltar como disminuye la reactividad del OH-2 en el anómero α (64) respecto de la del anómero β (L) (65), lo que confirma resultados encontrados previamente ya mencionados, debido a la imposibilidad de formación de puente de hidrógeno intramolecular en el anómero α (L) (64) entre el átomo de hidrógeno del OH-2 y el átomo de oxígeno del metoxilo de C-1, hecho que sí ocurre

en el anómero β (L) (65).

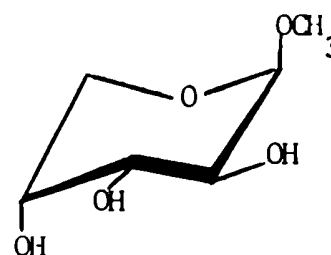
Lee y Wood⁵⁵, habían comprobado unos años antes, la reactividad preferencial del OH-4 en la acetilación parcial de la β -L- (66) y β -D-arabinopiranososa (67) y del metil β -L- (65) y β -D-arabinopiranosido (68) a pesar de su posición axial, aportando un ejemplo más del efecto activante de la unión puente de hidrógeno intramolecular en moléculas con la disposición espacial adecuada.



66



67



68

Así en la acetilación del metil β -L-arabinopiranosido (65) con tres equivalentes de anhídrido acético pudieron aislar el 2,3,4-triacetato y obtuvieron además una mezcla de los 3,4 y 2,4-diacetatos. Los mismos autores obtuvieron resultados similares en la acetilación tetramolar del metil β -D-arabinopiranosido (68).

De todo lo visto hasta aquí se puede concluir que la reactividad de los hidroxilos secundarios de monosacáridos piranosicos frente a distintos agentes acilantes no es fácilmente predecible, dependiendo de factores tales como el medio de reacción, el agente esterificante, la relación molar reactivo a sustrato, además de los dos más frecuentemente mencionados : el estérico y la unión puente de hidrógeno intramolecular.

C A P I T U L O I I I

AMONOLISIS DE ACIL DERIVADOS
DE ALDOSAS

Reacciones involucradas.

La acción del amoníaco sobre acilderivados de hidratos de carbono viene siendo estudiada desde hace ya casi un siglo. Los resultados de la misma varían en función de distintos factores, a saber: medio de reacción, condiciones en que ésta se efectúa, factores estéricos, configuracionales y conformacionales.

La complejidad de la reacción es el resultado de la ocurrencia simultánea de diferentes reacciones competitivas⁵⁶:

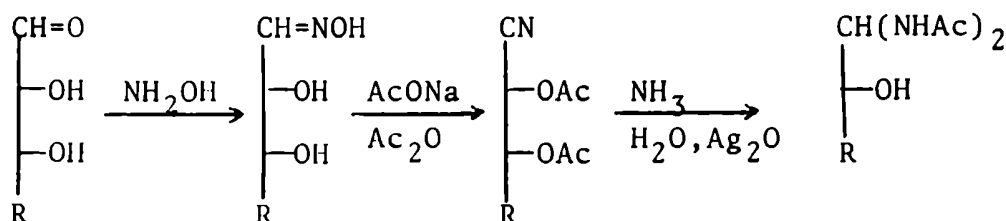
- 1- Migraciones O→N que resultan formalmente de la transposición de un grupo acilo que se encontraba originalmente esterificando un hidroxilo alcohólico del azúcar y que aparece en los productos finales unido al C-1 mediante un átomo de nitrógeno, dando lugar a la formación de productos acíclicos como son los 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-alditoles y cíclicos como las N-acilaldopiranosilaminas y las N-acilaldofuranosilaminas.
- 2- Migraciones O→O en la cadena del azúcar.
- 3- Separación de los grupos acilo que esterifican los hidroxilos del azúcar peracilado por amonólisis.
- 4- Transesterificaciones, si la reacción se efectúa en medio alcohólico.
- 5- Producción de compuestos heterocíclicos que se han detectado sólo en las amonólisis de algunos nicotinos de aldosas y en acetatos y benzoatos de cetosas.

Antecedentes históricos.

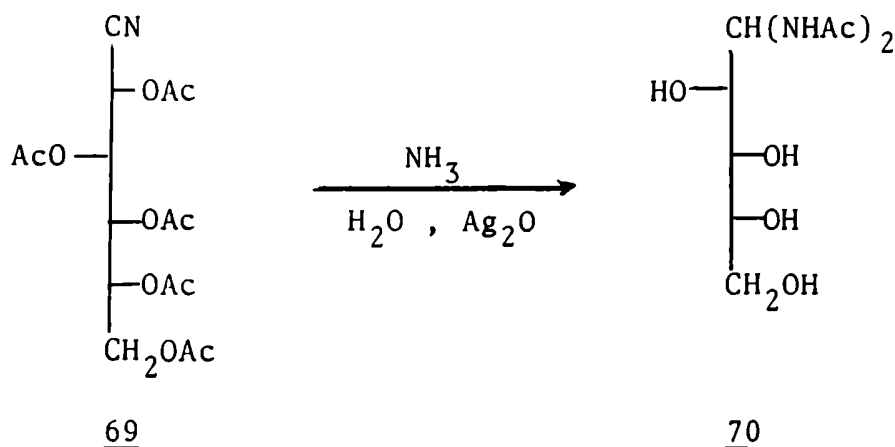
Los trabajos sobre la formación de N-acilglicosilaminas y 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-alditoles tienen su origen en las investigaciones de Wohl⁵⁷, quien pasó de un monosacárido a otro con un átomo de carbono menos, por tratamiento de los ácidos aldónicos correspondientes con amoníaco acuoso conteniendo óxido de plata. Encontró que se producía una sustancia nitrogenada que formalmente era el resultado de la condensación del monosacárido esperado

con dos moléculas de acetamida. En el Esquema 2 se detalla la reacción desarrollada por Wohl.

Esquema 2



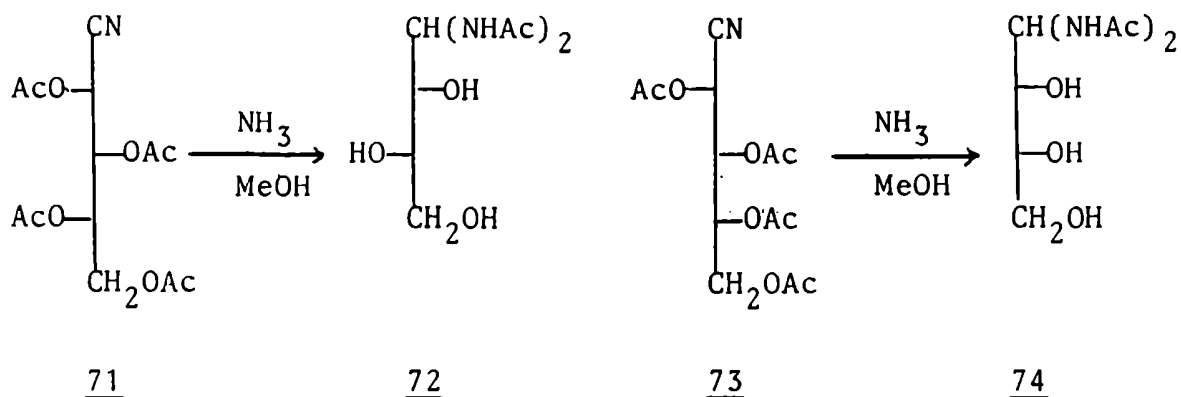
El primer estudio fue efectuado sobre el 2,3,4,5,6-penta-Q-acetil-D-glucononitrilo (69), el cual sometido a la acción de amoníaco acuoso con el agregado de una pequeña cantidad de óxido de plata dió como producto 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-D-arabinitol (70).



Maquenne⁵⁸ demostró posteriormente que los mismos productos se obtenían utilizando sólo amoníaco acuoso, sin ser necesaria la presencia de óxido de plata.

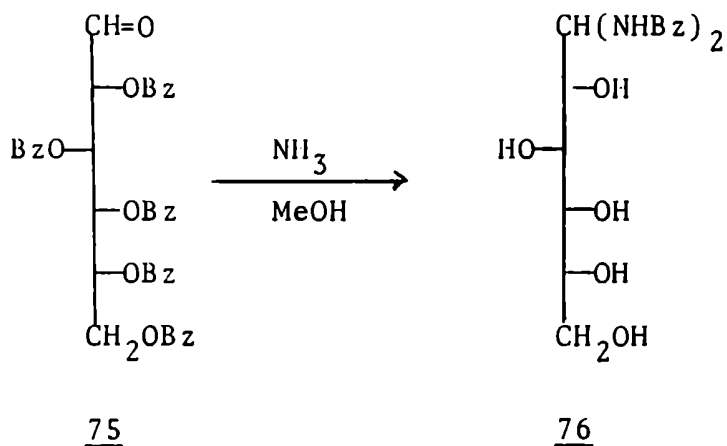
Deulofeu⁵⁹ realizó la reacción de amonólisis utilizando metanol como solvente, así obtuvo 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-L-treitol (72) por tratamiento del 2,3,4,5-tetra-Q-acetil-L-xilononitri-

lo (71) con amoníaco metanólico, y, de la misma manera⁶⁰, 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-D-eritritol (74) a partir de 2,3,4,5-tetra-O-acetil-D-arabinonitrilo (73).

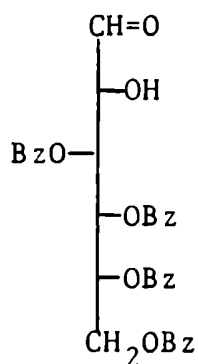


Por algún tiempo estas experiencias se llevaron a cabo utilizando únicamente nitrilos peracilados de ácidos aldónicos dando productos que se conocían bajo la denominación general de aldosa-diamidas.

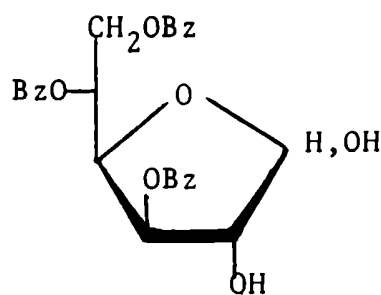
La prueba de que una aldehído-aldosa podía ser intermediario de la reacción fue dada por Brigl y col.⁶¹ tratando 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-aldehído-D-glucosa (75) con amoníaco metanólico para dar 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (76).



Estos autores obtuvieron el mismo producto (76) utilizando como sustrato 3,4,5,6-tetra-O-benzoil-aldehído-D-glucosa (77) y 3,5,6-tri-O-benzoil-D-glucofuranosa (78), que consideraban podía pasar a la forma aldehído libre con mayor facilidad que otras estructuras cíclicas.

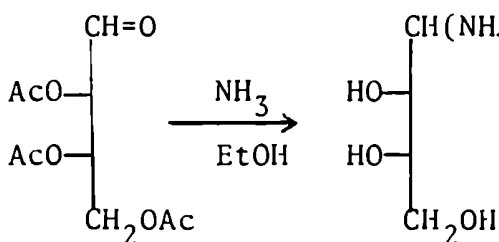


77



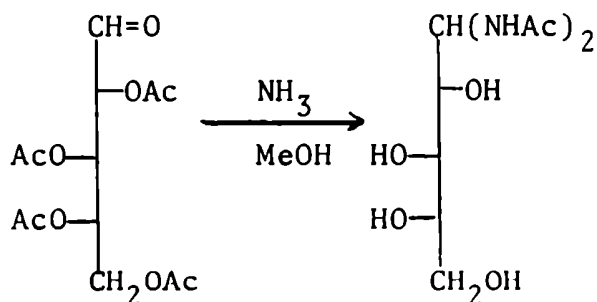
78

Idénticos resultados fueron encontrados por otros investigadores. Así se obtuvo 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-L-eritritol (80), por tratamiento de 2,3,4-tri-O-acetil-aldehído-L-eritrosa (79) con amoníaco etanólico⁶², y 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-L-arabinitol (82) a partir de 2,3,4,5-tetra-O-acetil-aldehído-L-arabinosa(81),⁶³ luego de su tratamiento con amoníaco metanólico.



79

80

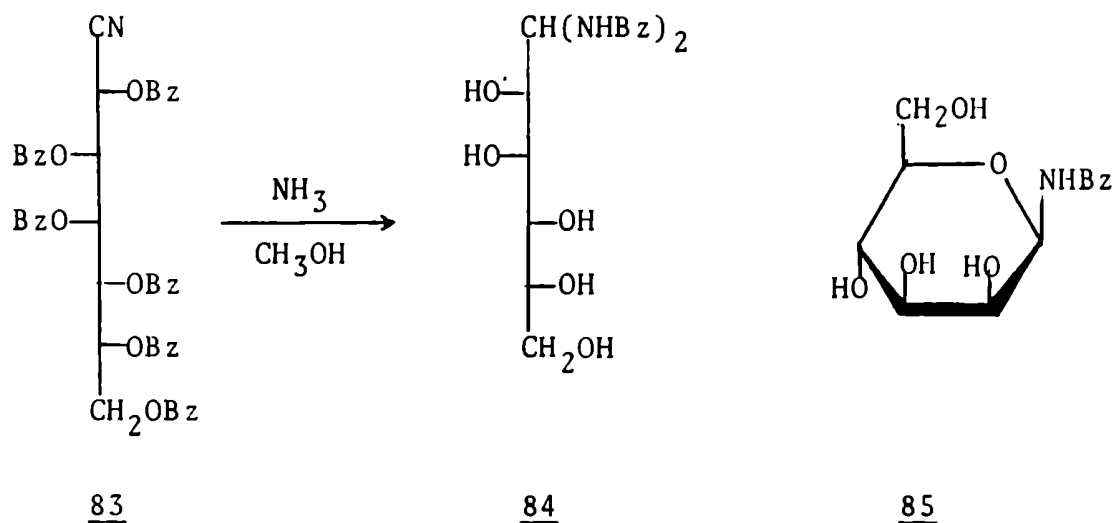


81

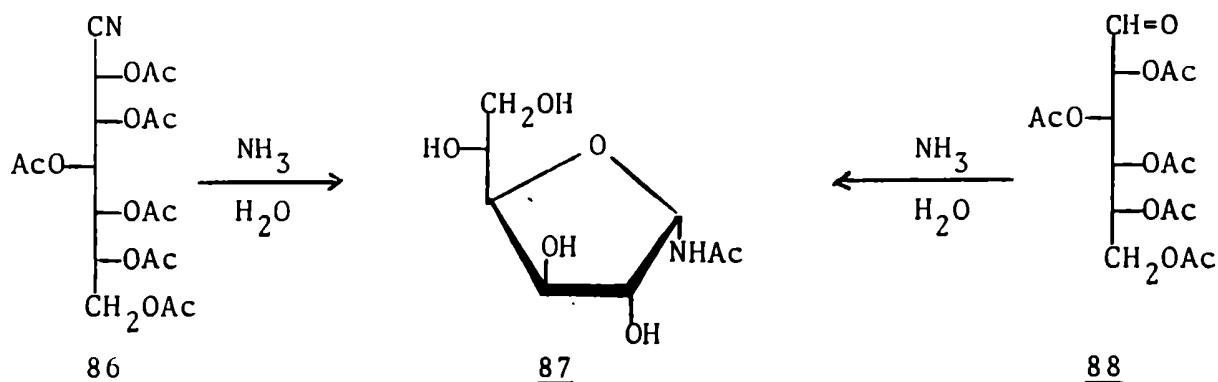
82

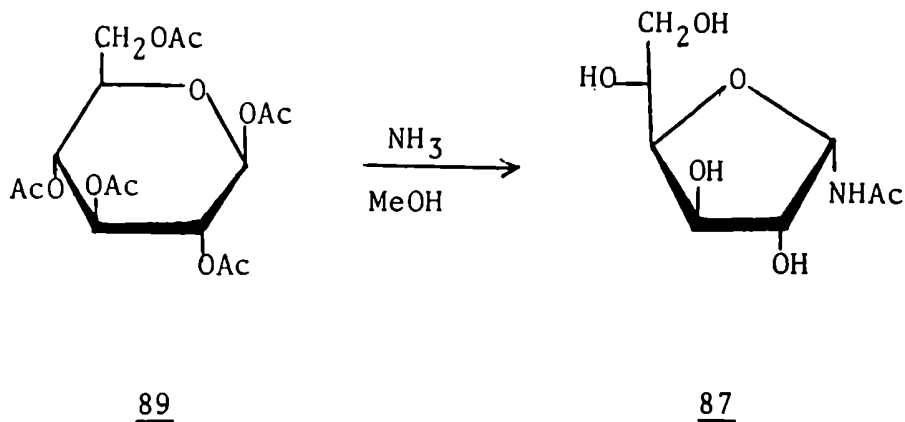
Brigl y col.⁶¹ encontraron además que entre los productos de

la reacción de amonólisis aparecían monoamidas. Así a partir del 2,3,4,5,6,7-hexa-O-benzoil-D-glicero-D-galacto-heptonitrilo (83) obtuvieron, además del ya conocido 1,1-bis(benzamido)1-desoxi-D-manitol (84), la N-benzoil- β -D-manopiranosilamina (85), cuya estructura piranósica ⁶⁴ y configuración anomérica ⁶⁵ fueron determinadas con posterioridad.



La formación de monoamidas cíclicas con estructura furanósica fue puesta de manifiesto por Hockett y Chandler⁶⁶, quienes encontraron que por amonólisis de 2,3,4,5,6,7-hexa-O-acetil-D-glicero-D-gulo-heptonitrilo (86) se obtenía sólo N-acetil- α -D-glucofuranosilamina (87), la cual también obtuvieron a partir de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehído-D-glucosa (88).

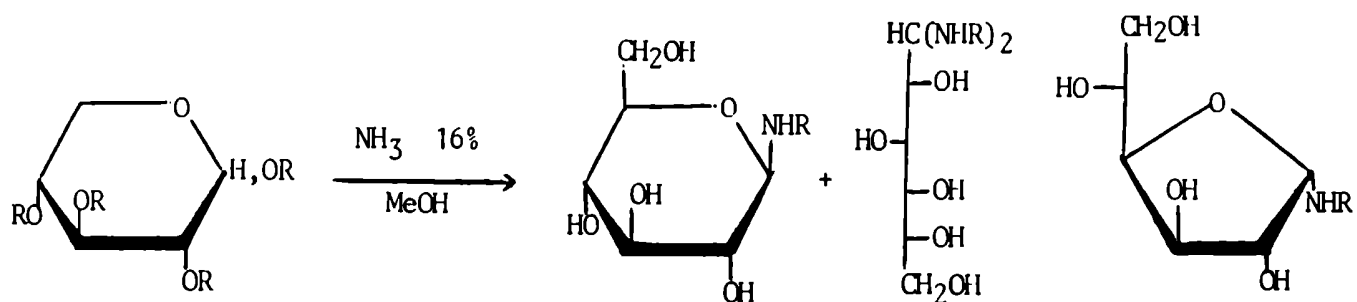




Niemann y Hays⁶⁷ evidenciaron que no es necesaria la presencia de un grupo aldehído libre en el monosacárido de partida ya que por tratamiento con amoníaco metanólico de la 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glucopiranososa (89) obtuvieron la misma N-acetil- α -D-glucofuranosilamina (87) que habían obtenido previamente Hockett y col.⁶⁶

Esto fue confirmado por Cerezo y col.⁶⁸ quienes al realizar la cromatografía en columna de la mezcla de reacción en la amonólisis de la 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glucopiranososa (89) encontraron, además de un 12.1% de rendimiento del producto 87 descrito por Niemann y Hays⁶⁷, un 8% de 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-D-glucitol (90) y trazas de N-acetil- β -D-glucopiranosilamina (91).

La formación simultánea de compuestos cíclicos y acíclicos fue encontrada por los mismos autores también para otros monosacáridos peracilados. Encontraron que la proporción de productos nitrogenados cíclicos respecto del acíclico aumenta cuando el grupo acilo es alifático, así en el caso de la amonólisis de la penta-O-propionil-D-glucosa (92) pudieron aislar 0.9% de N-propionil- β -D-glucopiranosilamina (93) en forma cristalina además de 5.6% de N-propionil- α -D-glucofuranosilamina (94) y 3.8% de 1,1-bis(propionamido)-1-desoxi-D-glucitol (95); mientras que cuando el producto de partida fue la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil- β -D-glucopiranososa (96) obtuvieron sólo 1% de N-benzoil- β -D-glucopiranosilamina (97) como único producto cíclico y 21.4% de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (76).



92 R: C₂H₅C=O

91 R: CH₃C=O

90 R: CH₃C=O

94 R: C₂H₅C=O

96 R: C₆H₅C=O

93 R: C₂H₅C=O

95 R: C₂H₅C=O

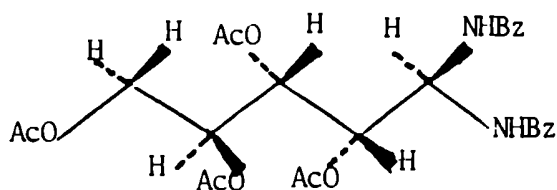
97 R: C₆H₅C=O

La mayor producción de 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-alditales cuando el acilo es benzoílo fue explicada⁶⁹ en términos de velocidad de amonólisis. La reacción ocurre más lentamente frente a grupos benzoílo que acetilo y entonces habrá mayor posibilidad de producción de diamidas ya que habrá mayor proporción de los primeros en la molécula de partida dispuestos para la migración O→N.

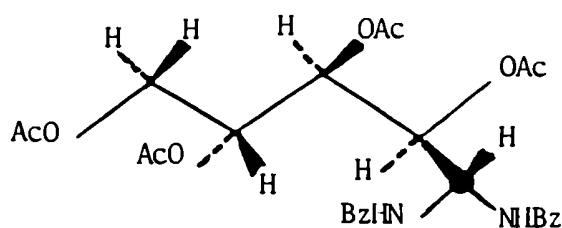
Estructura de los derivados nitrogenados.

El carácter cíclico ó acíclico de los compuestos nitrogenados fue determinado mediante sus derivados acilados⁷⁰. En el caso de los derivados cíclicos, las reacciones de oxidación con periodato de sodio y tetraacetato de plomo dieron la respuesta respecto de su naturaleza furanósica ó piranósica.⁷¹

Las oxidaciones con tetraacetato de plomo también se usaron en los primeros estudios sobre la estructura del 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-alditales⁷². Las conformaciones en solución de estos derivados acíclicos fue estudiada⁷³ por medio de sus espectros de resonancia magnética nuclear de protones, encontrándose que mientras los derivados arabino y lixo presentan una conformación en zig-zag extendida, los correspondientes ribo y xilo evitan interacciones 1-3 de los grupos aciloxi adoptando una conformación sesgada; tal como puede verse en los ejemplos siguientes:



L-arabino

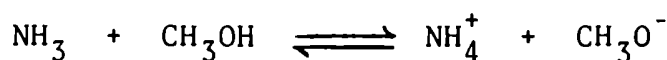


D-ribo

Influencia del solvente.

Se ha encontrado una notoria variación en los rendimientos de los productos de reacción según el solvente empleado. Estos son bastante mayores en medio acuoso que en metanólico.⁷⁰

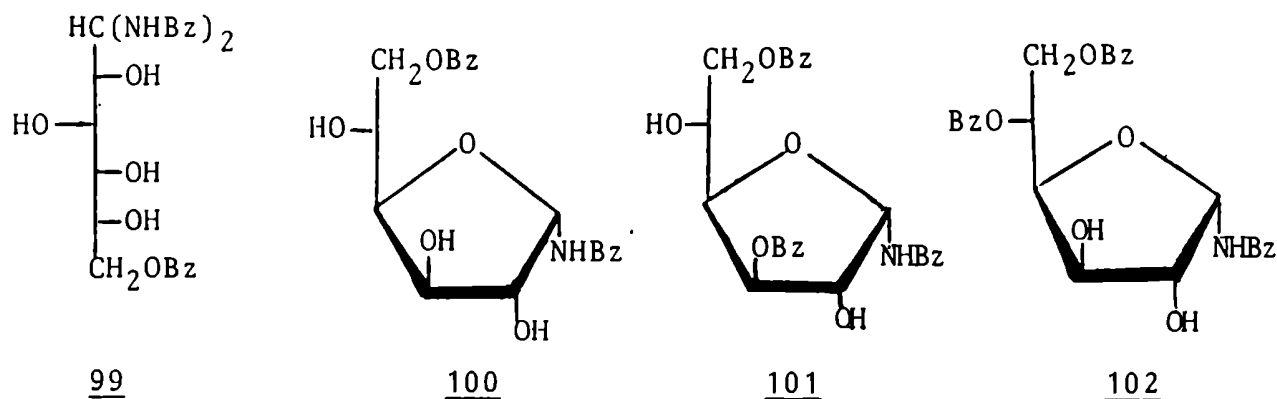
El caso particular del metanol fue interpretado en base a estudios anteriores⁷⁴ sobre amonólisis de ésteres, en los que se demostró que la reacción es catalizada por bases. Dado que el amoníaco reacciona con el metanol de acuerdo con el siguiente equilibrio:



y que el metanol es más ácido que el agua y que otros alcoholes⁷⁵, la concentración del ión alcóxido será mayor en el caso del metanol. Como la presencia del ión metóxido aumenta la velocidad de amonólisis, habrá menos grupos benzoílo dispuestos a la migración O→N. Esto se probó experimentalmente⁷⁶ por agregado de metóxido de sodio al medio de reacción, al efectuar la amonólisis de penta-O-benzoil-D-glucosa, y se encontró una disminución del 11% en el rendimiento de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (76).

La amonólisis de la penta-O-benzoil-α-D-glucopiranososa (98), realizada por Salinas⁷⁷ en cloroformo-1,4-dioxano-amoníaco líquido 1:1:2 aporta nuevos datos sobre como varía la proporción relativa de productos de amonólisis al pasar de un medio prótico a uno aprótico. Obtuvo como productos principales 1,1-bis(benzamido)-6-O-benzoil-1-desoxi-D-glucitol (99) con un rendimiento de 29%; N-benzoil-6-O-benzoil-α-D-glucofuranosilamina (100), rend. 11.9%; además de dos derivados dibenzoilados, la 3,6- (101) y la 5,6-di-O-benzoil-

N-benzoil- α -D-glucofuranosilamina con rendimientos de 9.6% y 2.1% respectivamente. Entre los productos de reacción aparecen también derivados di, tri y tetrabenzoilados de α -D-glicopiranososa.



La formación de productos nitrogenados cíclicos y acíclicos parcialmente benzoilados así como la de derivados parcialmente benzoilados de la α -D-glicopiranososa podría atribuirse tanto a la aproticidad del medio como a las condiciones de temperatura (-60°) en que se realizó la reacción; ambos factores disminuirían la velocidad de separación de los grupos benzoílo por amonólisis.

Dada la aparición de N-benzoil-glicosilaminas parcialmente benzoiladas cabe pensar que factores eléctricos y termodinámicos vinculados al cambio de solvente juegan un papel decisivo en la formación de productos cíclicos nitrogenados más que los factores estéricos, a los que en principio se atribuyera⁷⁸ los bajos rendimientos de dichos productos en la amonólisis de benzoatos en medios próticos.

Mecanismos propuestos para la formación de 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-alditoles y N-acil-glicosilaminas.

La reacción de Wohl⁵⁷ consiste en el tratamiento de un nitrilo aldónico acetilado con amoníaco acuoso. Wohl^{57,79,80} supuso, basándose en reacciones ya conocidas de condensación de aldehídos

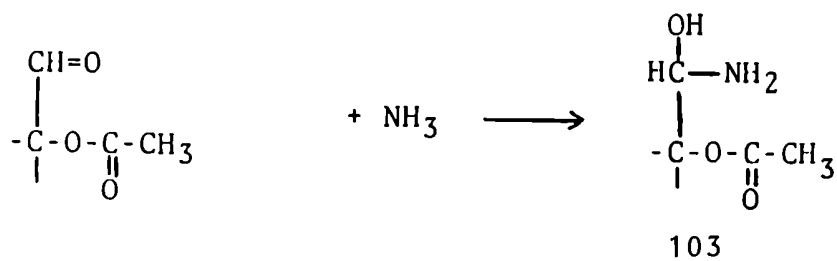
con amidas⁸¹ que primero ocurría la eliminación del grupo ciano y la de los acetilos como acetamida y luego la condensación del aldehído-azúcar con la acetamida del medio. Sin embargo nunca se logró este tipo de condensación sobre hidratos de carbono. Así Brigl y col.⁶¹ trataron sin éxito de obtener 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-manitol (84) a partir de D-glicero-D-galacto-heptono-nitrilo por tratamiento con amoníaco y óxido de plata en presencia de benzamida.

De la misma manera Hockett y Chandler⁶⁶ trataron de condensar aldehído-azúcares con acetamida sin lograrlo.

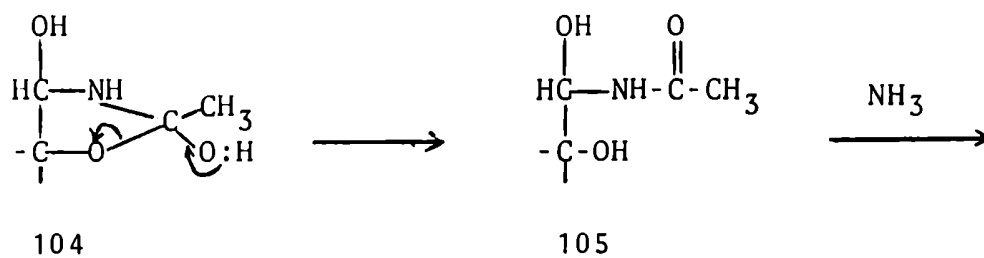
La formación de productos de amonólisis involucraría la migración de grupos O-acilo al grupo amino que se habría formado previamente por fijación del amoníaco sobre el C-1. En todos los casos investigados se ha encontrado que la reacción es intramolecular, tal como fuera propuesto por Isbell y Frush⁶³.

a) Propuesta de Isbell y Frush.

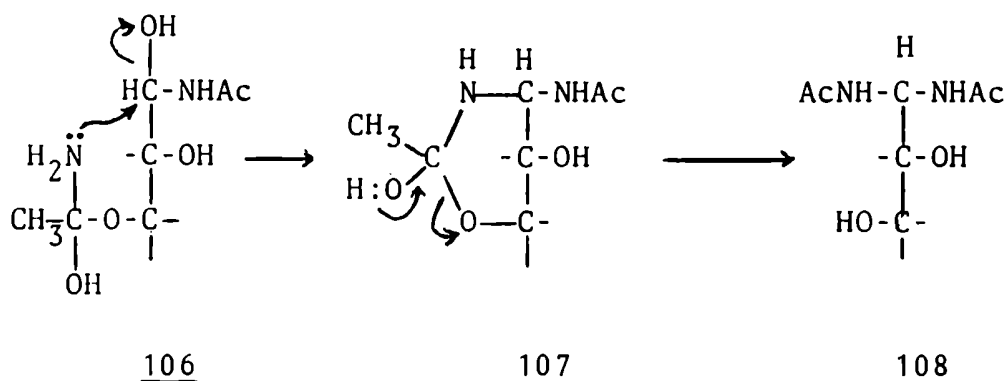
De acuerdo con estos autores⁶³, la facilidad con que los aldehídos se combinan con amoníaco y el hecho de que los N-acetamido derivados se formen especialmente a partir de aldehído-azúcares peracetilados, hace pensar que la reacción comienza con la adición de amoníaco al C-1 del azúcar para dar la correspondiente carbinolamina (103).



El átomo de nitrógeno del grupo amino de la carbinolamina (103) resultante se uniría al grupo acilo más accesible dando lugar a la formación de una ortoamida cíclica (104) que se reordena para dar la correspondiente N-acilcarbinolamina (105).

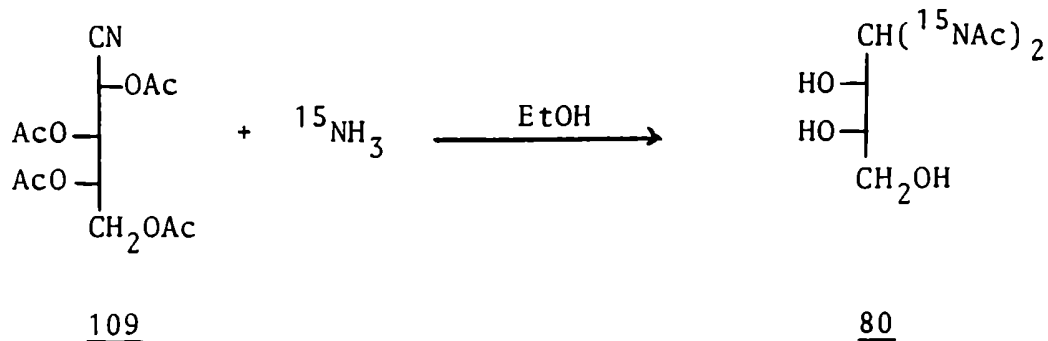


Isbell y Frush⁶³ sostienen que el mecanismo más probable para la formación de una diamida comienza con el ataque de una segunda molécula de amoníaco a un grupo acilo para formar una ortoamida acíclica (106) cuyo amino ataca nucleofílicamente al C-1 y forma nuevamente un intermediario cíclico (107) de cuyo reordenamiento resulta el 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-glicitol (108).



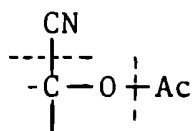
Distintas pruebas experimentales apoyaron la teoría de la intramolecularidad de la reacción. Así Hockett y col.⁸² amonolizaron tetra-O-acetil-L-arabinonitrilo (109) con amoníaco metanólico que contenía cierto porcentaje de ¹⁵N, habiendo agregado acetamida ¹⁴N al medio de reacción. El 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-L-eritritol (80) formado contenía prácticamente el mismo porcentaje de ¹⁵N que el amoníaco de partida.

Se demostró de esta manera que las moléculas de acetamida que se habían agregado al medio de reacción, junto con los reactivos, no intervenían en la misma.



Deulofeu y Deferrari⁸³ obtuvieron idéntico resultado al a-
monolizar 2,3,4,5-tetra-O-acetil-aldehído-L-arabinosa (81) en
presencia de propionamida ya que el 1,1-bis(acetamido)1-desoxi-
L-arabinitol (82) fue el único producto aislado.

El mecanismo propuesto por Isbell y Frush⁶³ parte de una
aldehído-aldosa, que en el caso de los nitrilos se produce en
el medio de reacción al eliminarse el grupo ciano y el grupo
acetilo unido al átomo de oxígeno del carbono adyacente a él.



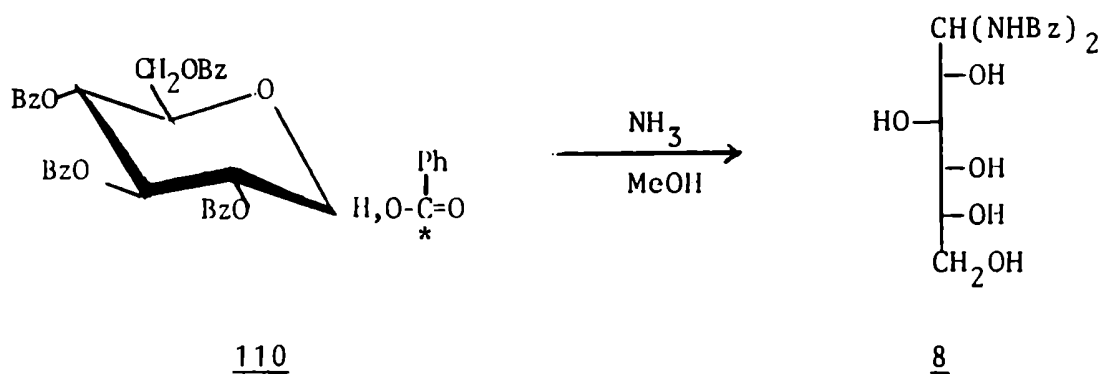
Amonólisis inicial del acilo de C-1 en azúcares cíclicos per- acilados.

En el caso de azúcares cíclicos peracilados hay que acep-
tar la mayor facilidad para la amonólisis del acilo unido a C-1.

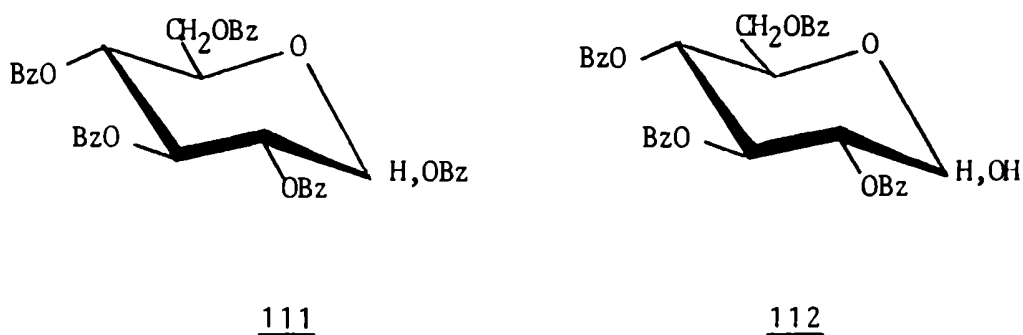
La utilización del cálculo de los índices de carga para
los átomos de oxígeno de un azúcar piranósico⁸⁴ en su correspon-
diente derivado peracilado, suponiendo que la relación entre
dichos índices se mantiene al esterificar todos los hidroxilos
con el mismo grupo acilo, permitiría entender en primera ins-
tancia esa mayor reactividad⁸⁵. Según dichos cálculos el índice
de carga del átomo de oxígeno del hidroxilo hemiacetálico es
menor que el de los demás átomos de oxígeno hidroxílicos, ra-
zón por la cual la reacción de amonólisis sobre el acilo unido

a él sería más rápida. Ese menor valor del índice de carga es fácilmente explicable si se tiene en cuenta que el átomo de oxígeno hemiacetálico se encuentra unido a un átomo de carbono que está unido además al oxígeno del ciclo.

Gros y col.⁸⁶ demostraron por dos caminos diferentes la no intervención del aciloxi de C-1 a la formación del correspondiente 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-alditol. Amonolizaron 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-benzoil(carbonilo ¹⁴C)-D-glucopiranososa (110), obteniendo una diamida no radiactiva (76).



Estos autores⁸⁶ estudiaron además las contribuciones aparentes de los grupos O-benzoilo unidos a los diferentes átomos de carbono de la glicopiranososa, a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (76) y encontraron resultados prácticamente idénticos, independientemente de que el sustrato amonolizado fuera 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucopiranososa (111) ó 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-glucopiranososa (112), haciendo pensar



que el primer paso de la reacción en el caso de la amonólisis de 111 es la eliminación del benzoílo de C-1 para dar 112.

Salinas⁸⁷ lo confirmó experimentalmente; así entre los productos obtenidos de la amonólisis de la 1,2,3,4,6-penta-Q-benzoil- α -D-glucopiranososa (98), pudo aislar 2,3,4,6-tetra-Q-benzoil- α -D-glucopiranososa (112, anómero α). Cuando repitió la experiencia disminuyendo el tiempo de la misma a la quinta parte del utilizado en la primera amonólisis, el rendimiento de tetrabenzoato aumentó de 2.4% a 61%, evidenciando así que la primera etapa de la reacción es la amonólisis del Q-benzoílo de C-1.

A partir de este hecho se puede concluir que el carácter anomérico del azúcar de partida no influirá en la formación del 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-alditol, ya que la amonólisis inicial del aciloxi de C-1, liberará el hidroxilo hemiacetálico lo cual permitirá el pasaje de una forma anomérica a la otra.

Deferrari y Deulofeu⁸⁸ estudiaron los rendimientos en 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-alditales para derivados peracilados de la D-galactosa tratados con amoníaco metanólico. Los resultados que obtuvieron se resumen en la Tabla IV.

Tabla IV.

Rendimientos del 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-D-galactitol en la amonólisis de derivados peracetilados de la D-galactosa⁸⁸.

Producto amonolizado	Rendimiento
1,2,3,4,6-penta- <u>Q</u> -acetil- α - <u>D</u> -galactopiranososa.	24%
1,2,3,4,6-penta- <u>Q</u> -acetil- β - <u>D</u> -galactopiranososa.	26%
1,2,3,5,6-penta- <u>Q</u> -acetil- α - <u>D</u> -galactofuranosa.	42%
1,2,3,5,6-penta- <u>Q</u> -acetil- β - <u>D</u> -galactofuranosa.	44%
<u>2,3,4,5,6-penta-<u>Q</u>-acetil-aldehído-<u>D</u>-galactosa.</u>	49%

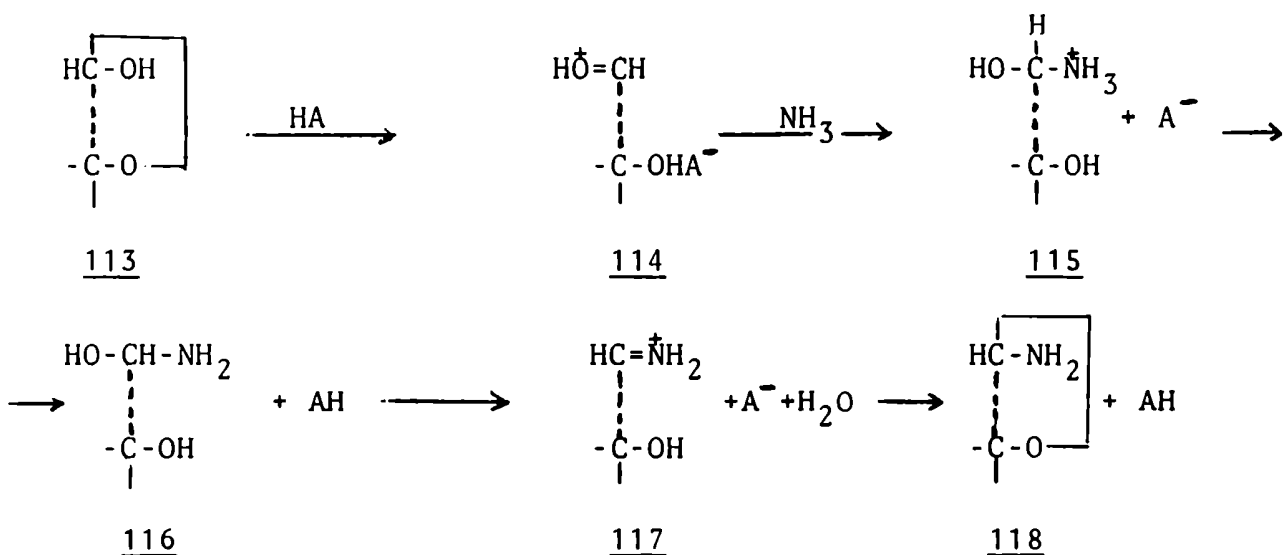
Se observa en la Tabla IV que no existe diferencia notoria entre los rendimientos de cada par de anómeros. Son mayores en el caso de los derivados furanósicos, como es de esperar de la menor estabilidad de su ciclo pentaatómico comparado con el hexaatómico de las formas piranósicas. Tienen un valor máximo cuando se parte de la aldehído-aldosa, ya que el grupo aldehído y todos los acetilos están presentes al iniciarse la reacción.

En el caso de los azúcares cíclicos peracilados, es posible que ocurra la amonólisis de otros grupos acilo de la molécula mientras se amonoliza completamente el de C-1, dejando menos disponibilidad de acilos para la migración O→N, lo cual disminuirá el rendimiento en 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitol.

b) Modificaciones al mecanismo propuesto por Isbell y Frush.

El mecanismo propuesto en 1949 por Isbell y Frush⁶³ ha sido aceptado en líneas generales, aunque se han sugerido algunas variaciones a esa propuesta inicial.

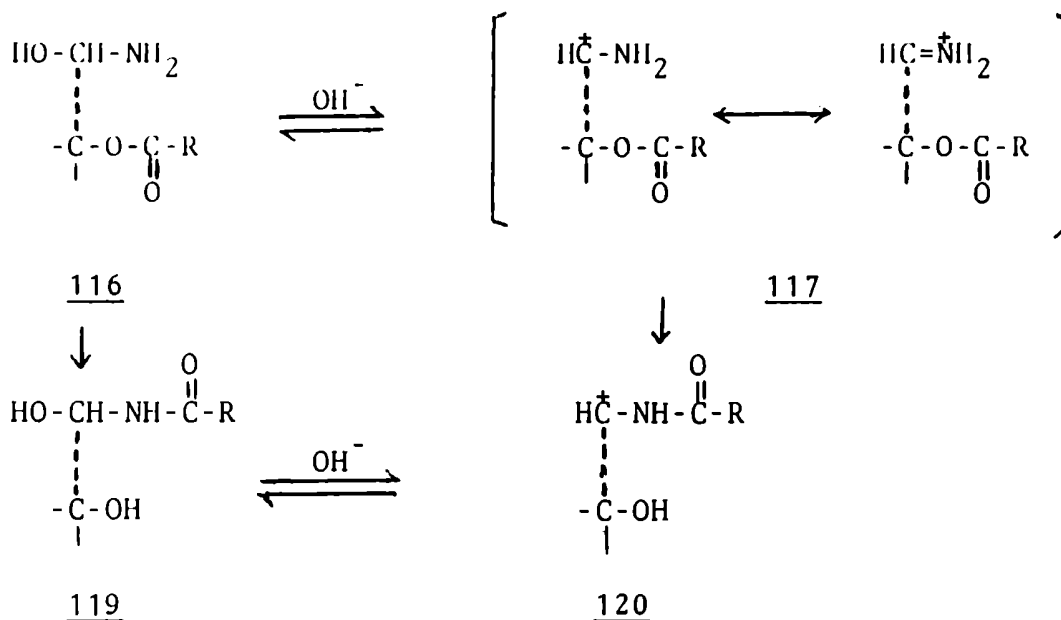
Los mismos autores⁸⁹ plantean una variación al sugerir la posibilidad de una catálisis ácida, a pesar de la basicidad del medio, asistiendo a la formación de glicosilaminas (118) por reacción del azúcar con amoníaco.



Sostienen que la adición de amoníaco será mucho más fácil so-

bre el catión (114) que sobre la aldosa sin protonar. La catálisis ácida es posible porque en el medio de reacción de la amonólisis con metanol amoniacal existen especies como el metanol y los iones amonio que pueden actuar como catalizadores ácidos.

Gros y col.⁸⁶ pensaron que el ion iminio (117) propuesto por Isbell y Frush⁸⁹ podía ser uno de los intermediarios en la formación de 1,1-bis(acilamido)1-desoxi-glicitoles, a través del siguiente mecanismo:



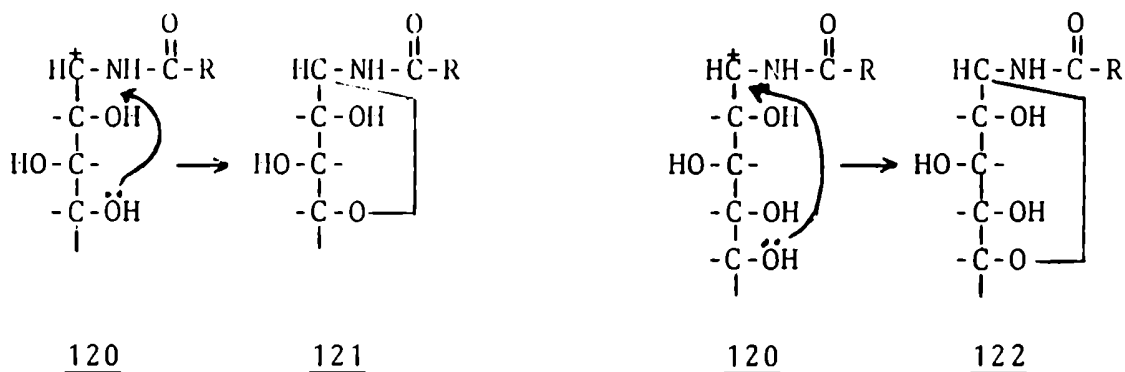
Estos autores⁸⁶ creen más probable que la pérdida del hidroxilo de C-1 ocurra directamente en la carbinolamina (116), para dar el ión 117, a partir del cual por migración O→N de un acilo se obtendrá 120, dado que la capacidad del nitrógeno para contrarrestar la carga positiva que se crea con la eliminación del hidroxilo será mucho menor si se encuentra unido al acilo (como sería el caso si el hidroxilo se eliminara de 119 para dar 120).

Bertiche⁸⁵ acepta la posibilidad de que la migración O→N del acilo ocurra en el catión iminio (117), pero destaca que la carga parcial positiva sobre el átomo de nitrógeno del mismo la desfavorecerá.

El ión iminio (117) podría reaccionar con el amoníaco del medio para dar una diamina. Se ha probado⁹⁰, sin embargo, que tales diaminas son sumamente inestables y se descomponen rápidamente para regenerar el ión iminio, por lo que en general se descarta esa posibilidad.

La existencia del ión intermediario 120, ya sea formado por los caminos 116 → 117 → 120 ó 116 → 119 → 120, permite explicar la formación de distintos productos de reacción:

1) N-acilglicosilaminas 121 y 122.

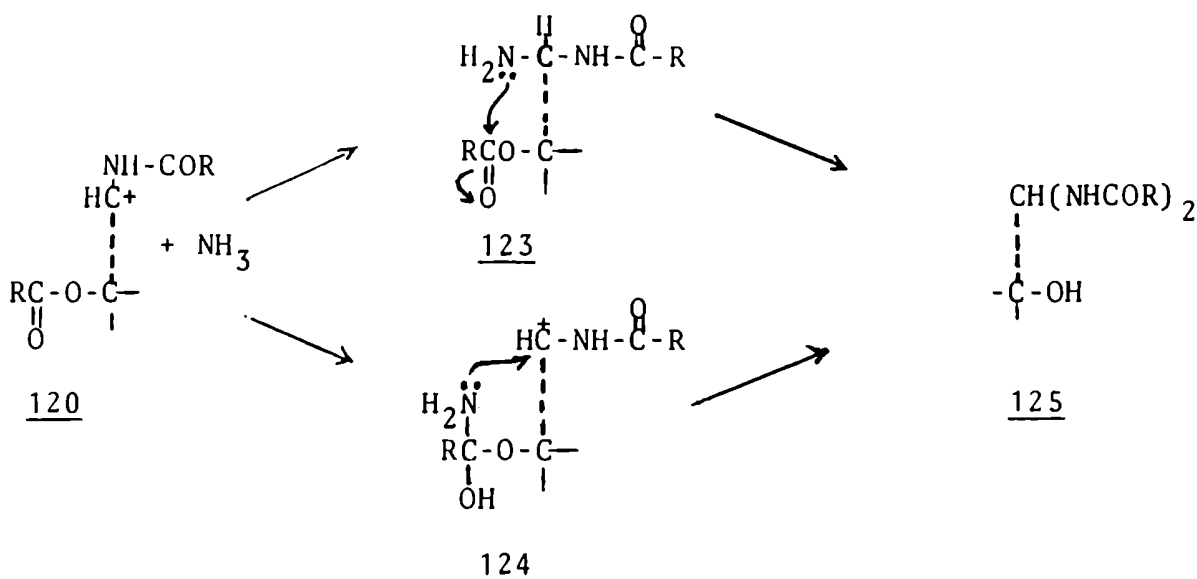


Se formarán N-acilglicofuranosilaminas (121) ó N-acilglicopiranosilaminas (122), según que el C-1 sea atacado nucleofílicamente por el hidroxilo de C-4 ó C-5 respectivamente. Las N-acilglicosilaminas son bastante estables. Se ha probado⁶⁸ que no son intermediarios en la formación de 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles ya que no ha sido posible sintetizar estos últimos por amonólisis de los peracetatos de las N-acilglicosilaminas, reacción en la que sólo se recuperan las N-acilaminas desacetiladas.

2) 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitoles (125).

En el ión 120, el C-1 puede ser atacado nucleofílicamente de dos maneras: i) por una molécula de amoníaco para dar 123 en el que la migración O → N de un grupo acilo de la cadena dará el correspondiente diamido derivado (125); ii) por el grupo amino de

una ortoamida (124) previamente formada por adición de amoníaco sobre un aciloxi de la cadena, con lo que también se obtendrá el 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitol (125).



Contribución de los distintos grupos O-benzoílo a la formación de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-glicitales.

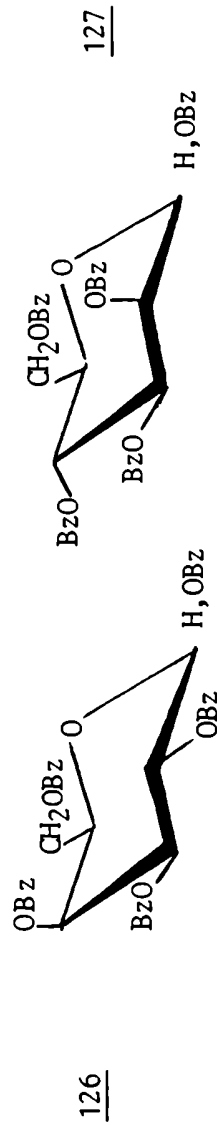
La amonólisis de pentabenoatos de D-glucosa⁸⁶ sustituidos sucesivamente en los distintos átomos de carbono por grupos benzoíloxi (carbonilo ¹⁴C) permitió determinar la contribución aparente de los mismos a la formación de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glicitol. Se hace necesario aclarar que se habla de contribuciones aparentes de cada benzoílo porque no se puede asegurar que en el medio de reacción no hayan ocurrido previamente migraciones O→O de dichos grupos.

Este estudio se extendió a otras glicopiranosas y así fueron determinadas las contribuciones aparentes de los distintos grupos benzoílo de 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-galactopiranosas⁹¹ (126) y de 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-manopiranosas⁸⁵ (127). Los resultados obtenidos figuran en la Tabla V.

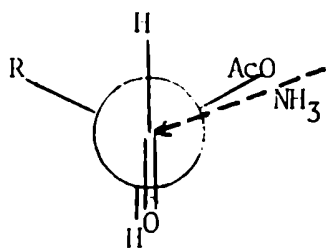
Tabla V.
 * Contribuciones en moles/mol de cada grupo benzóilo a la formación de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glicitol.

Sustrato amonolizado	C-1	C-2	C-3	C-4	C-6
1,2,3,4,6-penta-Q-benzoil- ⁸⁶ D-glucopiranos.	0	0.12	0.76	0.82	0.31
2,3,4,6-tetra-Q-benzoil- ⁸⁶ D-glucopiranos.	0	0.12	0.80	0.81	0.27
1,2,3,5,6-penta-Q-benzoil- ⁹² D-glucofuranosa.	0	0.10			
2,3,5,6-tetra-Q-benzoil- ⁹² D-glucofuranosa.		0.11			
2,3,4,5,6-penta-Q-benzoil- ⁹² aldehído-D-glucosa.		0.81			
1,2,3,4,6-penta-Q-benzoil- ⁹¹ D-galactopiranos. (126)		0.13	0.62	1.02	0.18
1,2,3,4,6-penta-Q-benzoil- ⁸⁵ D-manopiranos. (127)		0.26	0.73	0.74	0.29

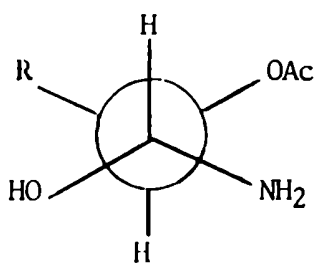
* Los errores en el cálculo de las contribuciones oscilaron en todos los casos entre 0.01 y 0.03.



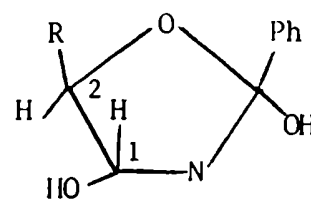
La contribución de los distintos grupos benzoílo fue racionalizada por Zanlungo y col.⁵⁶ en base a factores estéricos y configuracionales analizando en primer término las posibles direcciones de ataque por las moléculas de amoníaco al grupo aldehído presente, ó que se forma en el primer paso de la reacción en el caso de los azúcares cíclicos peracilados. Estudian primero las aldehído-aldosas, en las que el grupo carbonilo ya está presente en la molécula de partida. Los autores postulan que la molécula de amoníaco atacará a la conformación más favorable (128) para los rotámetros de C-1—C-2, la cual según Karabatsos y Hsi⁹³, en base a estudios espectrocópicos con aldehídos simples, sería la que presenta el grupo carbonilo de C-1 eclipsado con el hidrógeno de C-2.



128



129



130

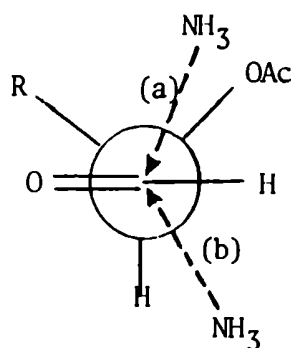
Aceptando como principal dicha conformación, el lado menos impedido para el ataque nucleofílico, tal como surge de los modelos moleculares, sería el opuesto al del resto de la cadena de azúcar (R), que se presenta extendida en el espacio, es decir el mismo lado del grupo aciloxi de C-2, dando como resultado la distribución indicada para el compuesto de adición 129.

Zanlungo y col.⁵⁶ toman como base de discusión esta conformación (128) aunque aclaran que si se consideran otras conformaciones posibles también se observa un predominio en la formación del conformero 129, favorable a una migración desde C-2. Esta acotación reviste cierta importancia dado que es discutible trasladar observaciones hechas sobre moléculas estables a sistemas en reacción,

donde las energías involucradas en los procesos que están ocurriendo cerca del centro de reacción pueden superar las barreras energéticas conformacionales⁹⁴.

Si se analizan en forma ordenada las posibles migraciones de los distintos benzoílos de azúcares acíclicos perbenzoilados y se considera primero la correspondiente al C-2, se observa que el intermediario pentaatómico cíclico 130 para la migración O→N presentará una relación trans entre el hidroxilo de C-1 y el resto R de la molécula unido a C-2. Zanlungo y col.⁵⁶ estiman que la estructura estable α T⁹⁵ de ese intermediario (130), que posee los sustituyentes más voluminosos (OH y R) en relación trans, permitiría explicar, en términos de bajo impedimento estérico, la alta contribución (0.81 moles/mol) del O-benzoílo unido a C-2 en la amonólisis de la 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-aldehído-D-glucosa (75) a la formación de la correspondiente diamida.

Posteriormente, estudios espectrocópicos realizados por Horton y Wander⁹⁶ demostraron que la conformación del rotámero de C-1—C-2 en azúcares acíclicos peracetilados implicaba un ángulo de aproximadamente 90° entre H-1 y H-2 de lo cual surge como más favorecida la conformación siguiente (131) para dicho segmento:



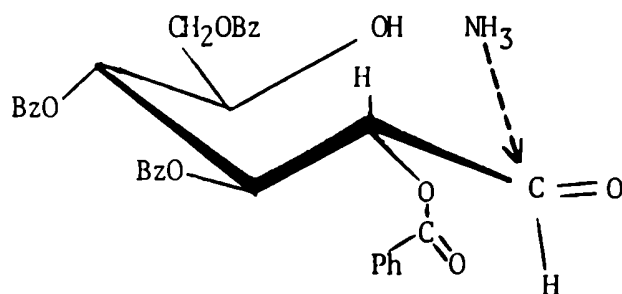
131

Resulta de interés verificar si el enfoque primordialmente estérico discutido más arriba para esta reacción mantiene su consistencia ante estas ulteriores comprobaciones.

Considerando, desde el punto de vista estereoquímico, las dos vías posibles para el ataque al carbonilo por el amoníaco, se puede observar en este caso que el camino (b) sería el menos impedido, del que resultaría el conformero 129 sobre el cual se produciría la migración $O \rightarrow N$ vía el intermediario pentaatómico energéticamente más favorable (130).

La observación de modelos moleculares indica que efectivamente la vía (b) sería la estéricamente más apta para el ataque.

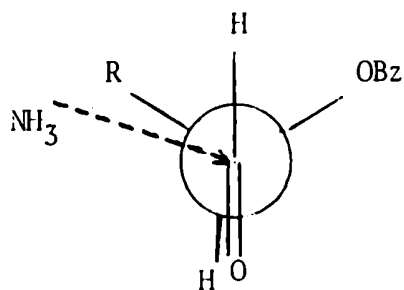
Para azúcares cíclicos con estructuras piranósicas ó furanósicas, la contribución del O-benzoílo de C-2 baja abruptamente. Un análisis similar al anterior plantea como primer paso la amonólisis del grupo O-benzoílo de C-1 seguida por la apertura del anillo hemiacetálico con formación del grupo carbonilo. Zanolungo y col.⁵⁶ consideran que la disposición espacial del resto de la molécula (R) no habrá variado, es decir permanecerá similar a la del monosacárido de partida. Postulan, según Karabatsos y Hsi⁹³, para el rotámero de C-1—C-2 la conformación 128 y plantean para el derivado de D-glucosa la siguiente estructura:



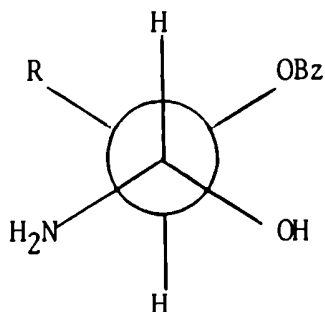
132

Del estudio del modelo molecular de la conformación plegada (132), surge que el lugar más accesible para el ataque por la molécula de amoníaco es el lado opuesto al del grupo O-benzoílo de

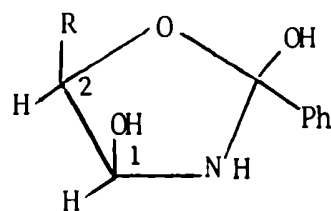
de C-2. El resultado del acercamiento del amoníaco por el lado opuesto al Q-benzoílo de C-2 en 128 será una carbinolamina en la que la distribución espacial para el rotámero de C-1—C-2 se verá según 133.



128



133



134

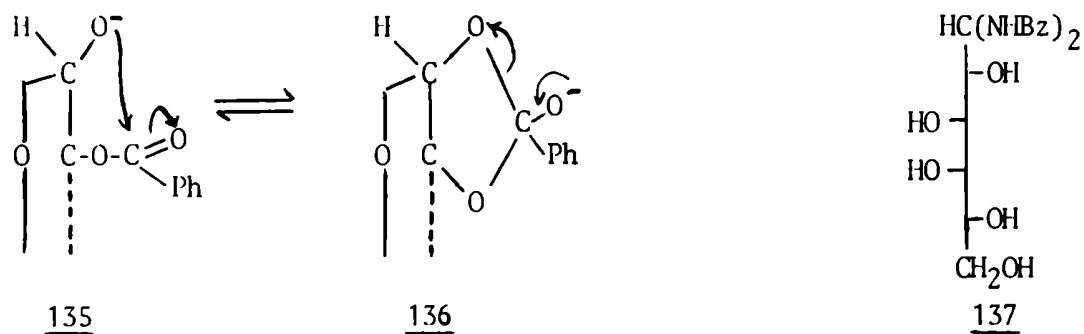
La migración $O \rightarrow N$ del Q-benzoílo de C-2 daría lugar a la formación de un intermediario cíclico pentaatómico (134) inestable⁹⁵ α C debido a la interacción cis entre el resto R de C-2 y el hidroxilo de C-1, lo que disminuiría la contribución de ese benzoílo a la formación de la diamida.

También en este caso cabe considerar de que manera afectaría la consistencia del razonamiento, en lo que a la migración del Q-benzoílo de C-2 respecta, un cambio en la conformación que los autores consideran predominante. Tanto la conformación para el rotámero de C-1—C-2 128 propuesta por Zanlungo y col.⁵⁶ como la determinada por Horton y Wander⁹⁶ para los azúcares acíclicos peracilados (131) no reflejan, a nuestro criterio, la real situación de la molécula en el momento en que se abre el ciclo y ésta se encuentra frente a las opciones de regenerar las dos estructuras anoméricas cíclicas o bien experimentar los procesos de ataque por amoníaco y migración de acilos.

Creemos que los equilibrios conformacionales formulados por Salinas⁸⁷ para esa etapa explican mejor el estado real de la molécula y en base a ellos hemos discutido en el capítulo IV (pág.108)

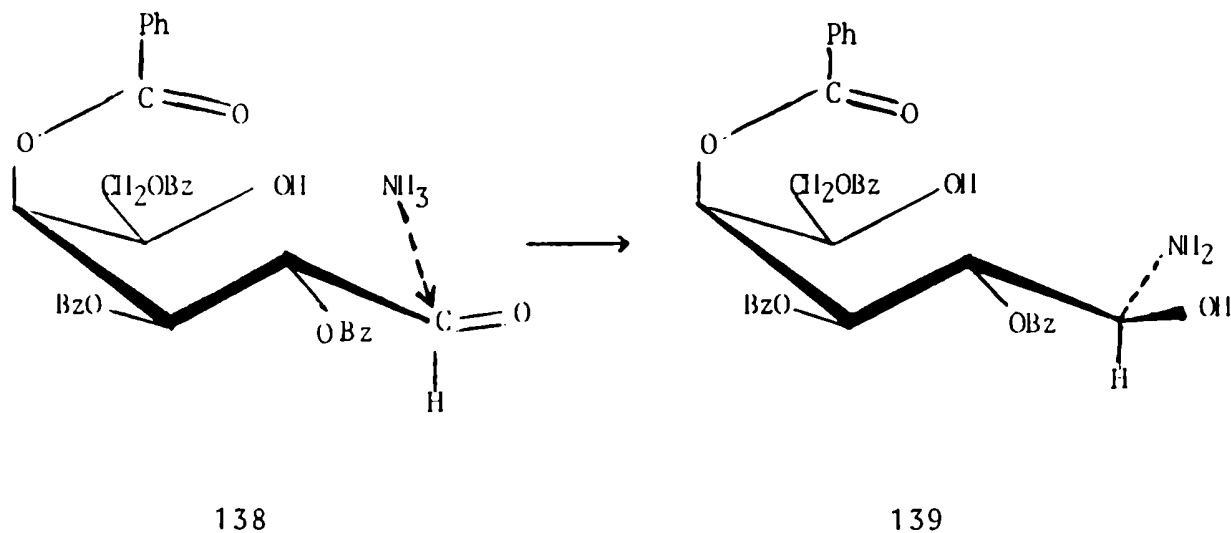
el enfoque de Zanlungo y col.⁵⁶ para explicar la baja contribución del O-benzoílo de C-2 a la formación de la diamida aplicado a nuestras experiencias con los benzoatos de L-arabinosa.

Otra interpretación de esa baja contribución surgiría del hecho de que el O-benzoílo de C-2, en los benzoatos cíclicos, difiere de los demás por su carácter de vecino al átomo de carbono que está unido al hidroxilo hemiacetálico, el cual se encuentra ionizado en una proporción bastante alta (79% para el derivado de D-glucosa en metanol amoniacal⁸⁷). Es posible entonces un ataque nucleofílico del oxianión de C-1 sobre el O-benzoílo de C-2 para formar un intermediario cíclico pentaatómico (136) según el siguiente equilibrio:



Deulofeu y col.⁹² plantearon por primera vez un intermediario cíclico de este tipo para justificar la baja contribución del O-benzoílo de C-2 a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (76) en la amonólisis de la penta-O-benzoil-D-glucopiranososa (111), y esa idea fué posteriormente utilizada por Salinas⁸⁷ en su propuesta mecanística.

La persistencia de una estructura plegada semejante a la del monosacárido de partida, permitiría explicar según Zanlungo y col.⁵⁶, la alta contribución del O-benzoílo de C-4 de la penta-O-benzoil-D-galactopiranososa (126) a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-galactitol (137). El grupo benzoiloxi de C-4 estaría suficientemente cerca del C-1 como para interactuar con el grupo amino unido a él en la correspondiente carbinolamina (139).



Los mismos autores⁵⁶ sostienen que en migraciones desde el C-3 en las que se forman intermediarios cíclicos hexaatómicos, las diferencias de impedimento estérico entre los intermediarios cíclicos posibles (según la dirección inicial de ataque por el amoníaco al carbonilo aldehídico) serán menores que para el anillo pentaatómico que se forma en la migración desde C-2 y entonces la contribución del grupo benzoílo ubicado en C-3 no variará notoriamente al comparar la amonólisis del derivado acíclico con la del cíclico.

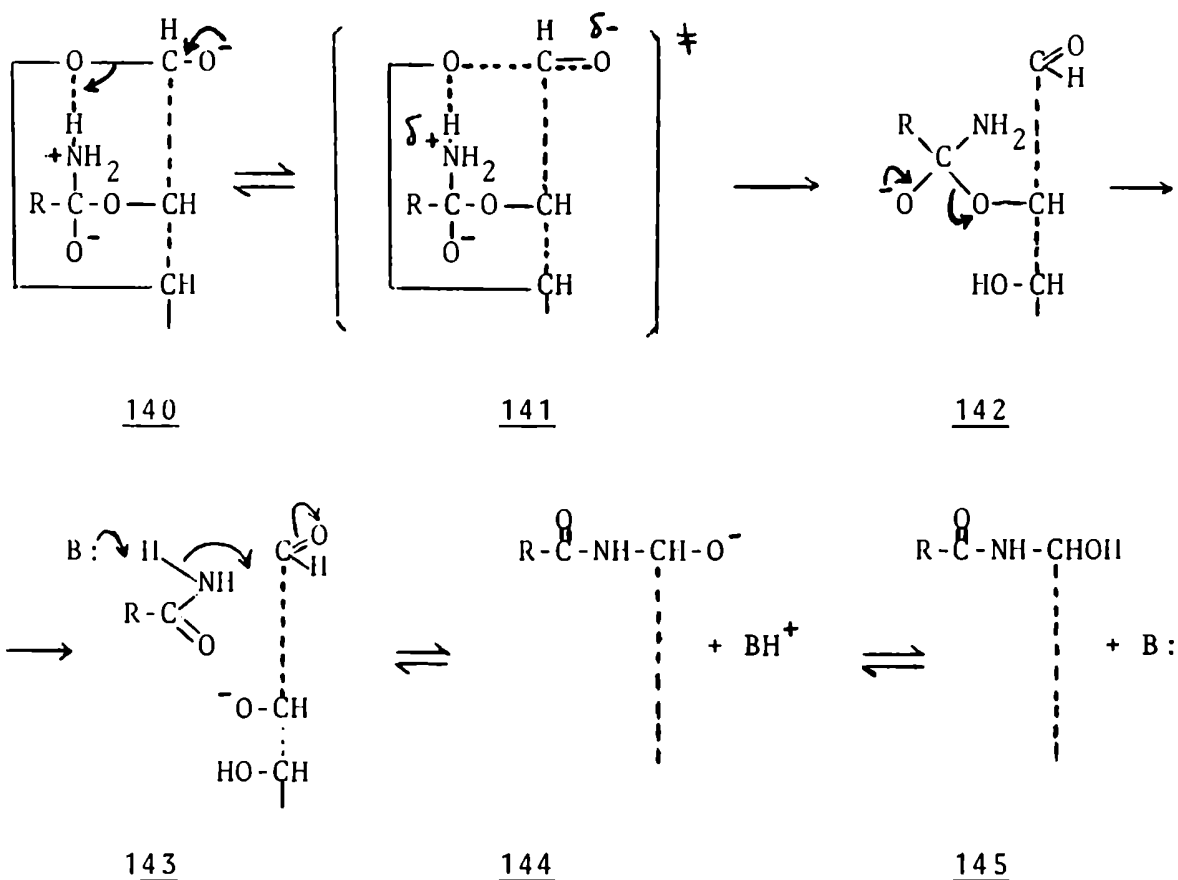
Otra propuesta mecanística para la reacción de amonólisis.

Salinas⁸⁷ explica, para el caso de la penta-O-benzoil-D-glucopiranososa (111), la contribución de los distintos grupos benzoílo a la formación de los productos nitrogenados de amonólisis, proponiendo un mecanismo para la misma en medio aprótico cuya posibilidad de ocurrencia extiende a otros medios, y en el cual el intermediario cíclico 136 desempeña un papel muy importante. Plantea la hipótesis de la existencia simultánea de dos reacciones a partir del momento en que el hidroxilo hemiacetálico se libera: i) la separación de la molécula de amida de la posición desde la cual ocurre la migración $O \rightarrow N$ por amonólisis y ii) la apertura del ciclo hemiacetálico. Esto último sería posible si el ión amonio, que

surge del ataque del amoníaco sobre el benzoílo que migra, actua-
ra como catalizador ácido intramolecular para la apertura del ci-
clo hemiacetálico.

Luego de la separación del Q-benzoílo de C-1 como benzamida,
que se incorpora al medio de reacción, las etapas para la forma-
ción de la N-acilcarbinolamina serían las que se detallan en el
Esquema 3.

Esquema 3

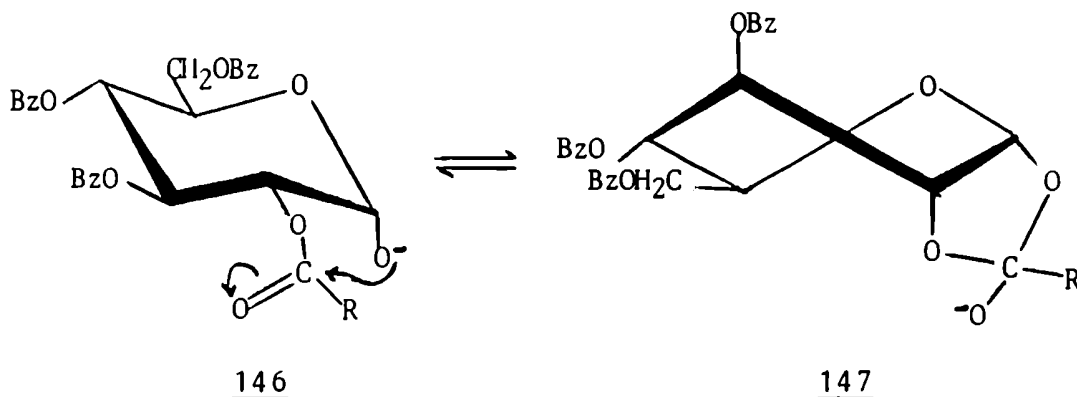


El ataque del amoníaco sobre un grupo Q-benzoílo de la cade-
na daría como resultado un intermediario tetrahédrico (140) desde
cuyo átomo de nitrógeno se transferiría un protón al oxígeno del
ciclo hemiacetálico para dar 142 e inmediatamente se separaría
la amida al mismo tiempo que se formaría el grupo aldehído en C-1.

El grupo amino de la amida quedaría ubicado en la vecindad del carbono carbonílico y lo atacaría nucleofílicamente asistido por una catálisis básica general.

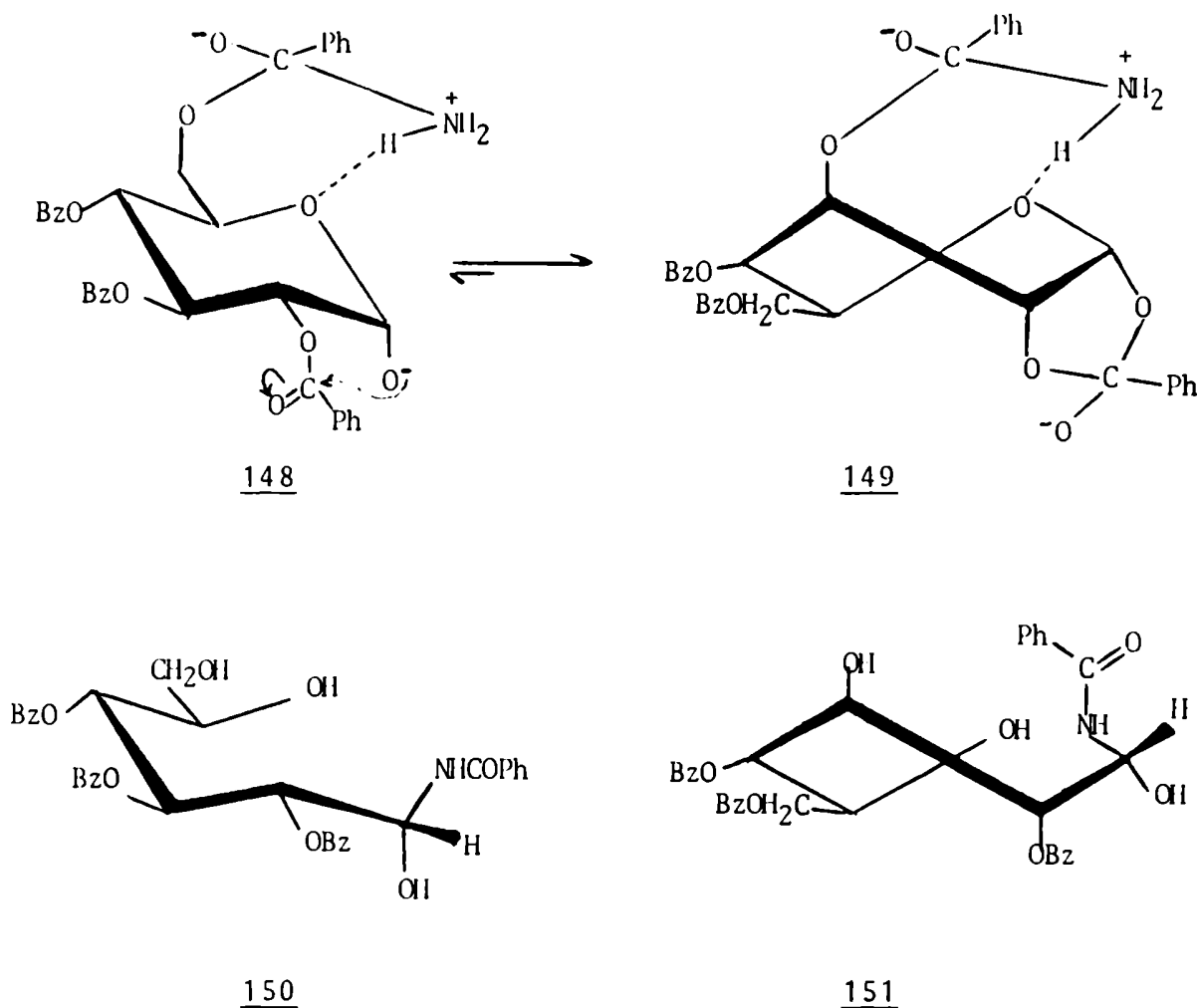
Salinas⁸⁷ sostiene que la reacción es intramolecular porque la adición de la amida se produce sobre el C-1, cuando ésta se encuentra aún en la " caja de reacción " , y dado que la velocidad de reacción dentro de la " caja " es varios órdenes de magnitud mayor que la de una reacción intermolecular, ésta reaccionará instantáneamente sin tener oportunidad de difundir fuera de la " caja " al medio de reacción.

La baja contribución del O-benzoílo de C-2 a la formación de la N-acilcarbinolamina se explica mediante la formación del intermediario cíclico 136 que resulta del ataque del oxianión hemiacetalico sobre el carbonilo del benzoiloxi de C-2, equilibrio que predominaría sobre el que resulta del ataque del amoníaco del medio sobre el mismo carbonilo. La fusión del ciclo piranósico ⁴C₁ de α -D-glucopiranososa con el anillo de cinco miembros (136) en posición 1,2 cis produciría una inversión conformacional alrededor de la unión C-2—C-3 y así el ciclo piranósico adoptaría una conformación bote torsionada ³S₅ (147) que estaría en equilibrio con la conformación ⁴C₁ (73).



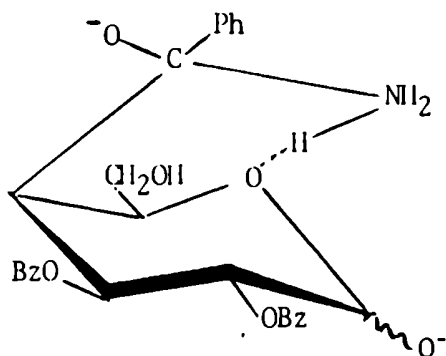
Los dos grupos benzoílo cuyos intermediarios tetrahédricos

ortoamídicos podrían asistir la apertura del ciclo hemiacetálico son por razones de proximidad, el de C-6 en la conformación 4C_1 (148) y el de C-3 en la 3S_5 (149) y así serían los únicos en contribuir a la formación de la N-acilcarbinolamina (150) y (151) a través de las etapas detalladas en el Esquema 3.



Dentro de este contexto, el derivado tetrahédrico del benzoiloxi de C-4 en la conformación 4C_1 de la penta-O-benzoil-D-galactopiranososa (152) estaría ubicado en una posición favorecida para asistir a la apertura del ciclo hemiacetálico, lo cual explicaría la alta contribución de dicho grupo a la formación de la corres-

pondiente N-acilcarbinolamina.



152

A su vez, el hidroxilo de C-1 de la N-acilcarbinolamina (151) que tiene una acidez comparable con la del hidroxilo hemiacetálico⁹⁷, se encontraría disociado (153) en proporciones variables según el solvente, y podría interactuar con el benzoiloxi de C-2, en el caso de la glucosa perbenzoilada, de la misma manera que el oxianión 146, para dar 154.



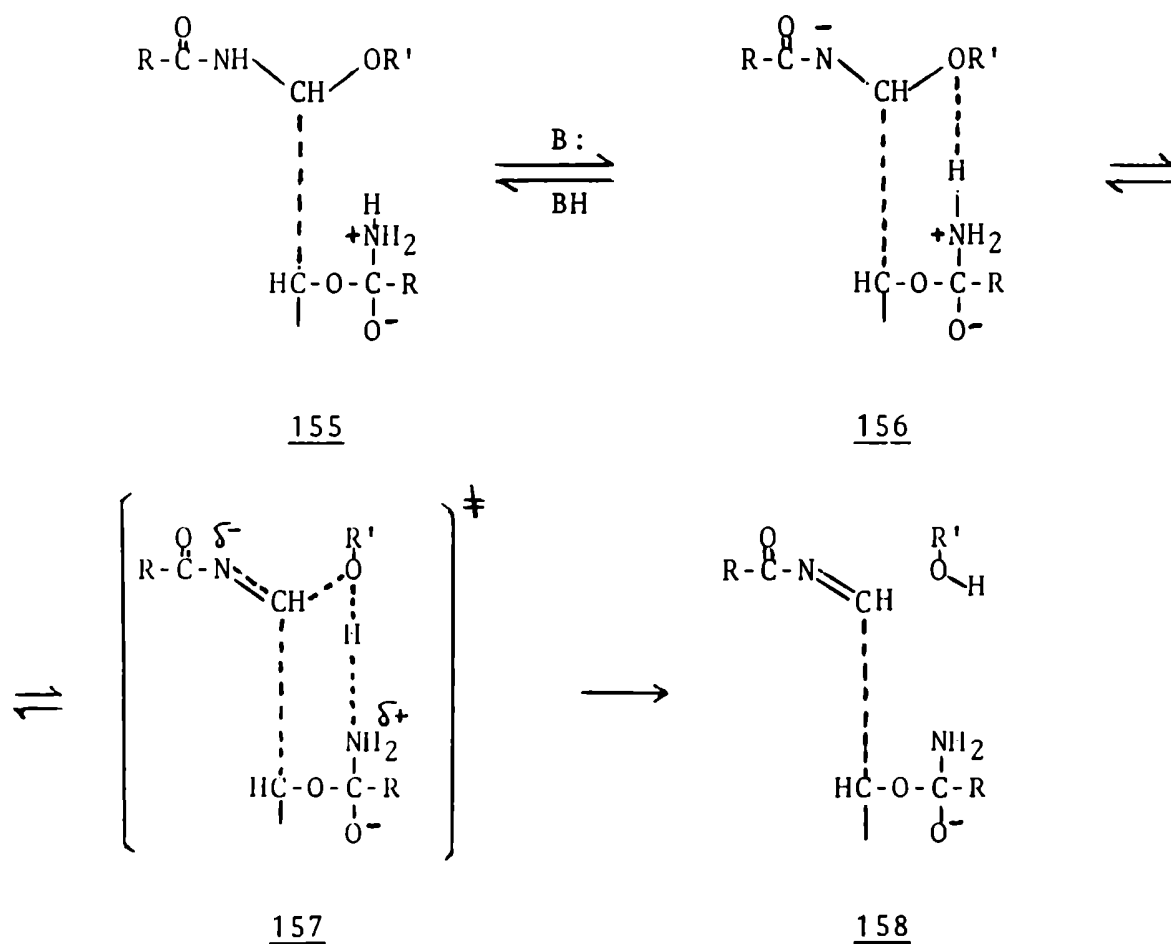
153

154

Ugelstad y De Jonge⁹⁷ llamaron la atención sobre el carácter ácido del átomo de hidrógeno unido al nitrógeno de las N-acilcar-

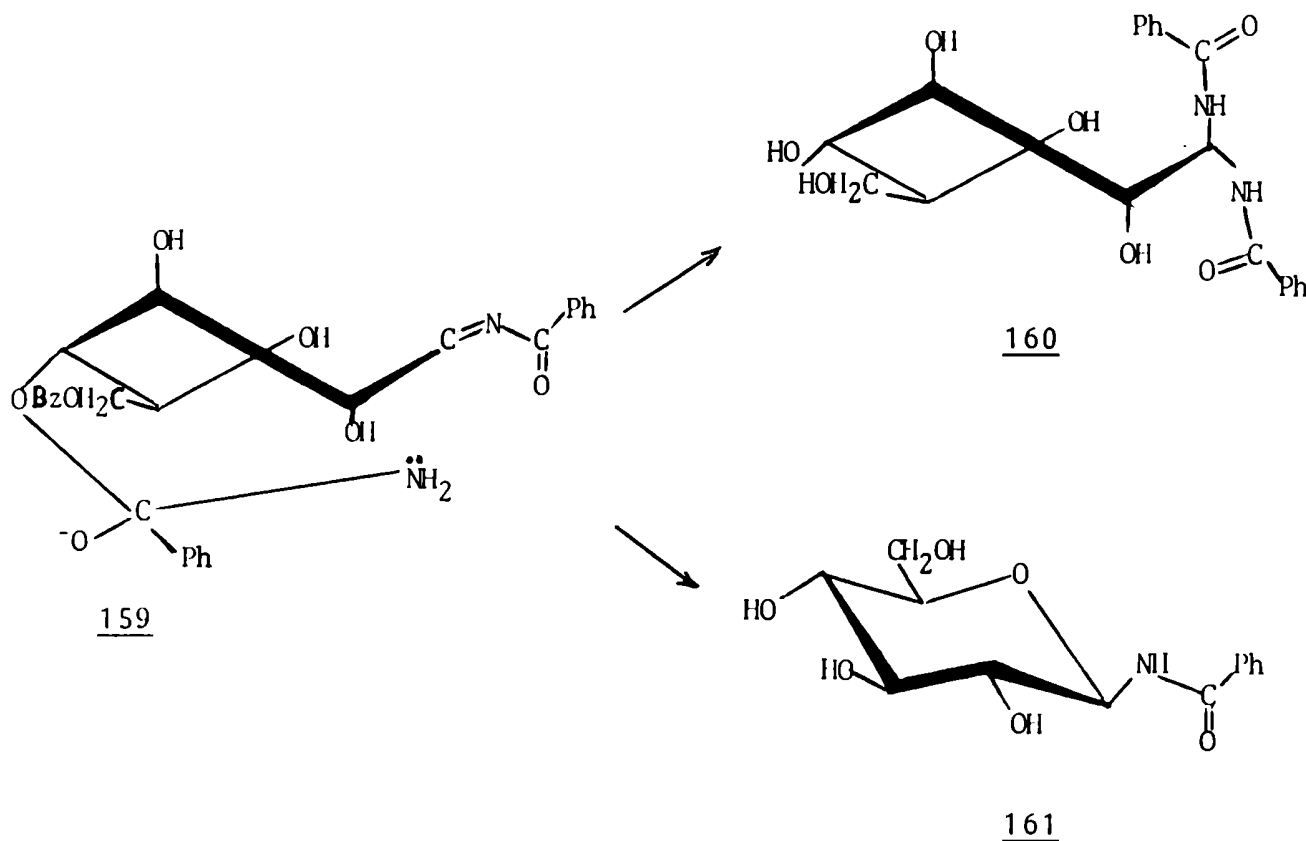
binolaminas, el cual se pondría de manifiesto en el medio básico de la reacción de amonólisis. La separación de ese hidrógeno como protón por catálisis básica sería el primer paso para la transformación de la N-acilcarbinolamina en la correspondiente imina (158) proceso durante el cual se produciría la separación del O-benzoílo de C-2 como benzoato de amonio. En el Esquema 4 se formulan los pasos planteados para esa transformación.

Esquema 4



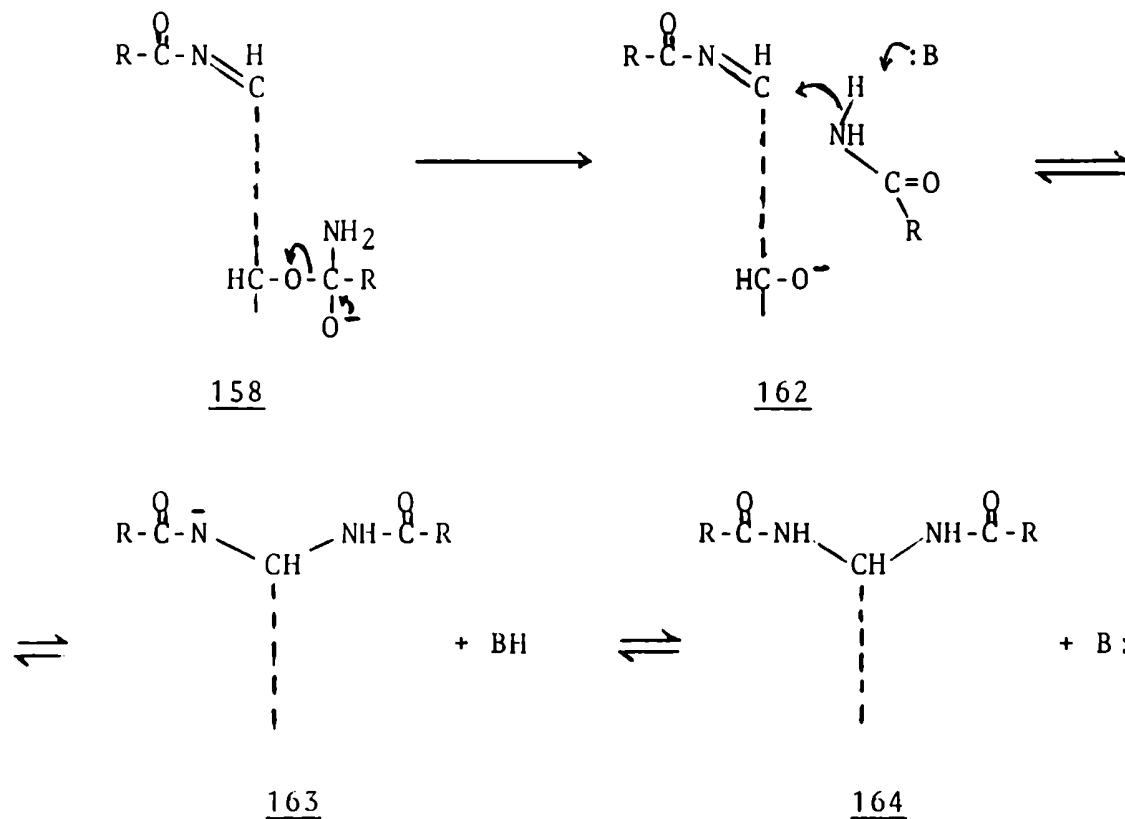
R' corresponde⁸⁷ al átomo de carbono unido a tres oxígenos del intermediario de adición cíclico 136 ó bien a un átomo de hidrógeno.

A partir del amino derivado de la D-glucosa benzoilada (159) Salinas⁸⁷ propone caminos alternativos que conducirían a la formación de distintos productos de reacción: 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (160) y N-benzoil- β -D-glucopiranosilamina (161).



La formación del 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-glicitol ocurriría a partir de la imina (158) a través de las etapas que figuran en el Esquema 5. La separación de la amida por amonólisis en 158 se produciría al mismo tiempo que se forma la N-acilimina. La amida recién liberada, que se encuentra en la "caja de reacción" atacaría nucleofílicamente al C-1 de la imina en una reacción, que como ocurriría dentro de la "caja" podría considerarse intramolecular.

Esquema 5



El grupo benzoiloxi que intervendría primordialmente en esta etapa, en el caso de los derivados de glucosa, sería el de C-4, ya que el de C-2 estaría involucrado en el intermediario de adición cíclico 154. Así el O-benzoílo de C-4 formaría una ortoamida (159) a partir de la cual y mediante la secuencia descrita en el esquema anterior formaría el 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glucitol (160).

En la conformación 159 el hidroxilo de C-5 también se encuentra en posición cercana a la unión $-C=N$, en la ubicación adecuada para atacarla nucleofílicamente. Como resultado de ese ataque se obtendría la *N*-benzoil- β -D-glucopiranosilamina (161).

Para la formación de las *N*-benzoil-*D*-glucofuranosilaminas Salinas⁸⁷ propone un mecanismo más elaborado.

En este capítulo se han resumido las múltiples facetas mecánicas de la amonólisis de derivados peracilados de monosacári-

dos. En este aspecto es posible considerar globalmente tres enfoques: el primero involucra la fundamentación de la intramolecularidad de la reacción, la propuesta del mecanismo básico de Isbell y Frush⁶³ y la introducción de ciertas modificaciones a dicho mecanismo^{86,92}; el segundo comprende el análisis de los factores estéricos y configuracionales⁵⁶ que influirían en la formación de los distintos productos de reacción. Finalmente, el tercero implica la propuesta de un mecanismo alternativo basado en factores eléctricos y conformacionales⁸⁷ en el cual se realizan consideraciones cinéticas y se enfatiza la importancia de los procesos de catálisis ácida intramolecular.

C A P I T U L O I V

DESCRIPCION Y DISCUSION DE LOS
RESULTADOS OBTENIDOS

Introducción.

La elección del tema de trabajo desarrollado en esta tesis obedeció a la idea de complementar el conocimiento previamente adquirido^{85,86,91} sobre las aptitudes migratorias $O \rightarrow N$ de los grupos O-benzoílo en monosacáridos perbenzoilados cuando éstos son sometidos a la acción del amoníaco metanólico⁵⁷.

El hecho de haber sido la L-arabinosa (165) el sustrato de partida, permitió estudiar por primera vez el comportamiento de los diferentes grupos O-benzoílo de una aldopentopiranososa perbenzoilada a la formación del correspondiente 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-glicitol. Por otra parte siendo la L-arabinopiranososa homomorfa con la D-galactosa resultó de interés la comparación de los valores obtenidos para cada par de grupos benzoílo correspondientes en ambos azúcares, teniendo en cuenta la ausencia del hidroximetilo en C-5 en el caso de la pentopiranososa.

La primera etapa del trabajo consistió en encontrar los caminos que permitieran el bloqueo selectivo de los distintos hidroxilos de la L-arabinopiranososa, dejando libre el ó los que se intentaba marcar con benzoílo(carbonilo ¹⁴C).

La marcación con cloruro de benzoílo(carbonilo ¹⁴C) y posterior transformación en las correspondientes tetra-O-benzoil-L-arabinopiranosas marcadas constituyó la segunda etapa del trabajo que finalizó con la amonólisis de cada una de ellas y el cálculo de la contribución de cada benzoílo a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol (166). Los datos de los espectros de R.M.N-¹H de los compuestos sintetizados aparecen en la Tabla VI.

Bloqueo Selectivo.

Los pasos utilizados para la obtención del derivado de L-arabinopiranososa (165) con el hidroxilo de C-2 libre se detallan en el Esquema 6.

Tabla VI.
Desplazamientos químicos (p.p.m) y constantes de acoplamiento (Hz) en los espectros de R.M.N.-¹H de derivados de L-arabinopiranosos.

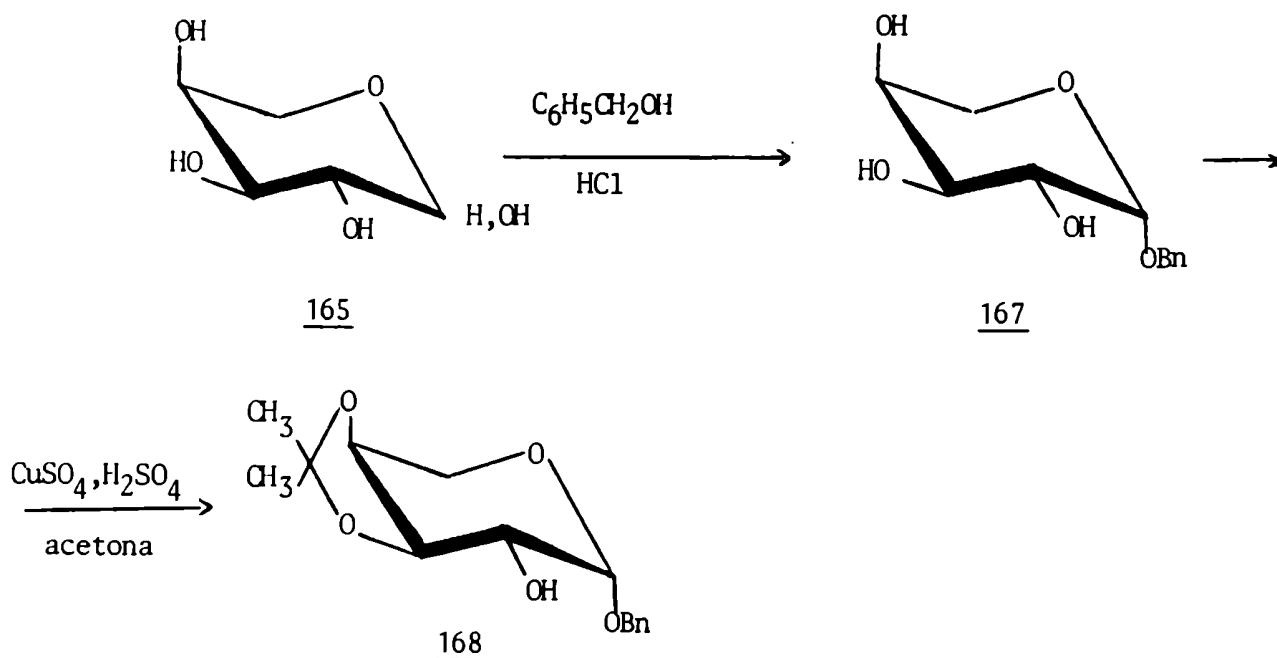
Compuesto	H-1		H-2		H-3		H-4		H-5		H-5'		CH ₂ (Bn)		CH ₃	
	δ	J _{1,2}	δ	J _{2,3}	δ	J _{3,4}	δ	J _{4,5}	δ	J _{5,5'}	δ	J _{5',4}	δ	J _{A,B}	δ	J _C
167	5.40 d	3.0			4.50-4.90					4.12s			4.66 4.92	12.0		
168	(e) 5.40 d (a) 5.28 d	3.0			4.25-4.70					4.12s			4.69 4.95	12.5	1.43 s	1.58 s
169	5.44 d	3.0	5.63 dd	8.0	4.31 dd	5.5	4.44 m			4.21			4.57 4.90	12.5	1.4 s	1.64 s
170	5.62 d	3.5	6.08 dd	10.0	4.33- 1.90m		4.48 m			4.20			4.62 4.90	12.5		
171	5.66 d	3.0	5.76 dd	10.5	4.1 dd	3.0	6.22 m	1.5	4.38	13.5	4.34	1.5	4.67 4.88	12.0		
172	5.58 d	3.5	5.82 dd	10.0	3.3 dd	3.0	5.93 m	2.0	4.26	13.0	4.22	2.0	4.56 4.87	12.0		
173	5.70 d	3.5	6.03 dd	10.5	4.31 dd	3.4	6.19 m	2.0	4.38	13.5	4.34	2.0	4.65 4.93	12.0		
174	5.73 d	3.0	6.22 dd	10.5	4.53 dd	3.0	4.83 m	1.5	4.32	12	4.13	2.0	4.71 4.82	12.5		
186	5.82 d	3.0	6.22 dd	11.0	4.31 dd	3.0	6.24 m			4.10- 4.60 m			4.70 5.00	12		
188**	6.31 d	5.0			5.70-6.0					4.00- 4.60						
180***	6.94 d	3.0	6.03 dd	10.0	4.25 dd	3.0	6.01 m	1.5	4.71	13	4.27	2.0				

* Los protones aromáticos aparecen en todos los casos dentro del intervalo entre 7.10 y 8.35 p.p.m.

** En Cl₃CD.

*** En acetona-d₆.

Esquema 6



Se partió de la L-arabinopiranososa (**165**) que por reacción con alcohol bencílico en medio ácido se transformó en el correspondiente bencil β -L-arabinopiranosido (**167**). Para tal fin se usó la técnica desarrollada por Ballou⁹⁸ para la síntesis de su enantiómero. El punto de fusión y el poder rotatorio coincidieron con los descritos en la literatura⁹⁹. La presencia de una banda a 3200 cm^{-1} en el espectro de I.R. indicó la existencia de grupos hidroxilo.

En el espectro de R.M.N.-¹H aparece la señal del protón anomérico como un doblete con $J_{1,2} = 3\text{Hz}$ confirmando así que se trata del anómero β en el cual el H-1 (ecuatorial) y el H-2 (axial) están en posición gauche. El grupo metileno del bencilo aparece como un cuarteto AB, a δ_A 4.92 y δ_B 4.66. Por otra parte los protones H-2, H-3 y H-4 resuenan como un multiplete entre 4.30 y 4.90 p.p.m., que integra para tres protones, en el que no es posible efectuar asignaciones individuales.

Por último, los dos protones metilénicos de C-5 originan un

singulete a 4.12 p.p.m. que aparece como la señal a campo más alto del espectro. En la zona aromática aparece el multiplete típico del anillo bencénico.

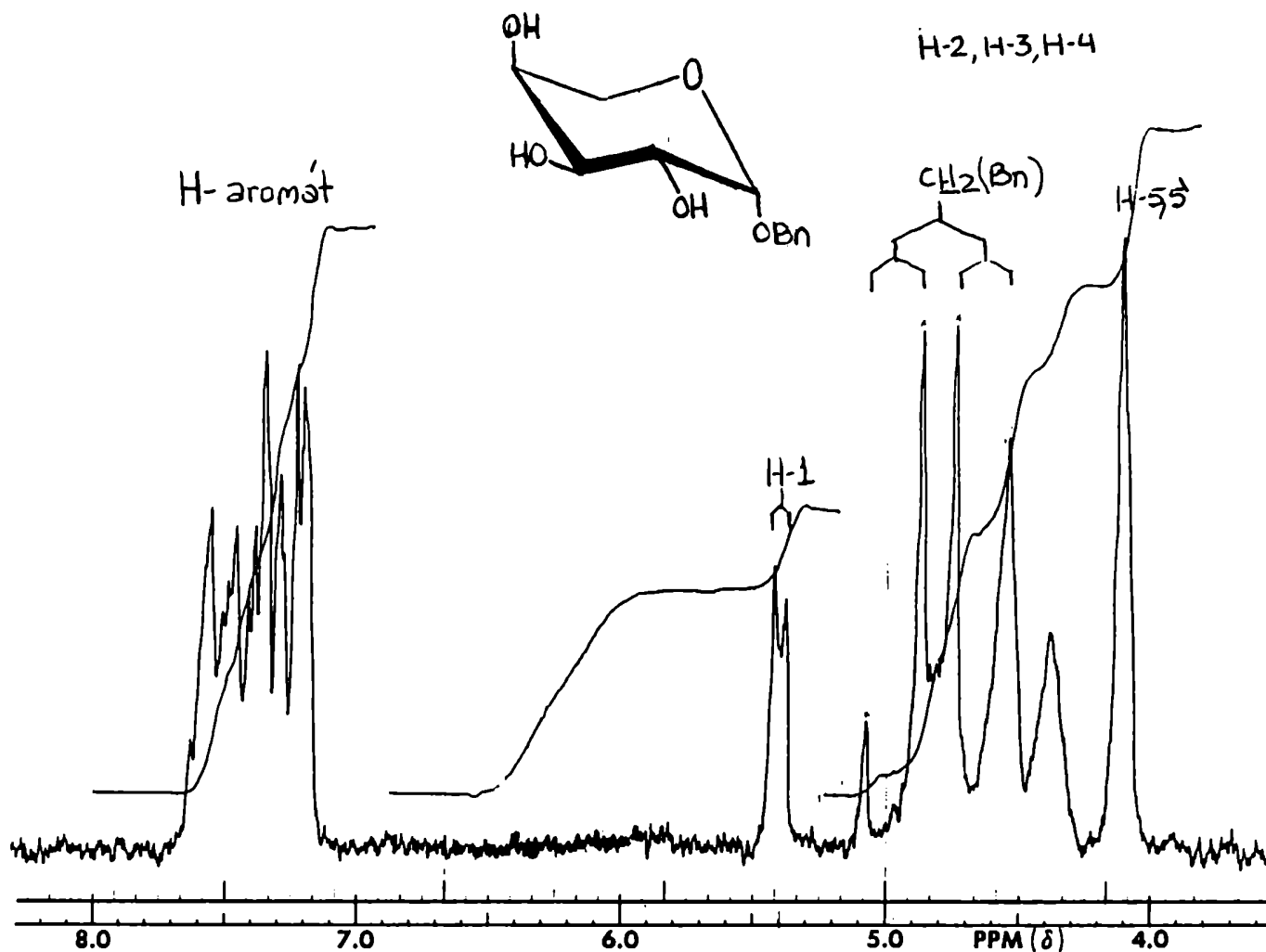


Figura 1. Espectro de R.M.N.-¹H del bencil β-L-arabinopiranosido (167).

Con el fin de dejar libre el hidroxilo de C-2 se utilizó una reacción de acetalización particularmente favorable para pares de hidroxilos vecinos en posición cis. Así por reacción del

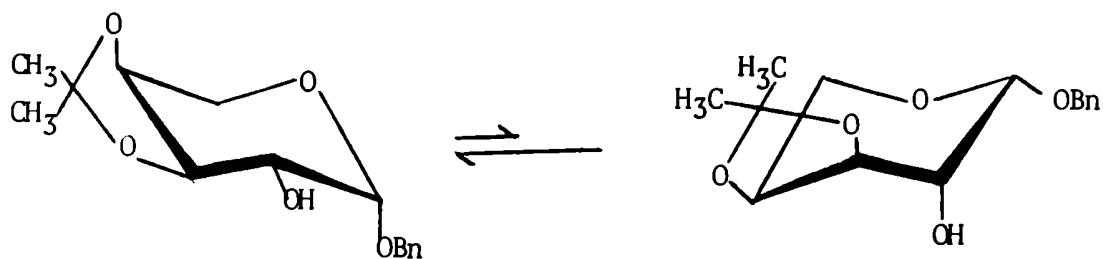
bencil β -L-arabinopiranosido (167) con acetona en presencia de ácido sulfúrico y sulfato de cobre anhidro se obtuvo el correspondiente bencil 3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (168).

La absorción a 3300 cm^{-1} en el espectro de I.R. indica la presencia del grupo hidroxilo.

El espectro de R.M.N.- ^1H de 168 en $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ hace pensar que en ese medio la sustancia se encuentra probablemente como una mezcla de conformeros $^4\text{C}_1$ $^1\text{C}_4$ en relación 3:1 tal como lo indica la relación entre las curvas de integración para H-1(e) y H-1(a).

Asimismo se observa la superposición de las señales de los otros protones de ambos conformeros. Entre ellas es posible asignar el cuarteto AB debido a los protones del metileno bencílico a δ_A 4.95 y δ_B 4.69 cuyo pico a campos más altos se superpone con un multiplete ubicado entre 4.70 y 4.25 p.p.m. que incluye las señales superpuestas de H-2, H-3 y H-4 de ambos conformeros.

El desdoblamiento de la señal correspondiente a H-5 y H-5' a δ 4.12, comparada con la del compuesto 167 (Figura 1), sugiere también la presencia de ambos conformeros.



168

Los detalles del R.M.N.- ^1H del compuesto 168 se pueden apreciar en la Figura 2.

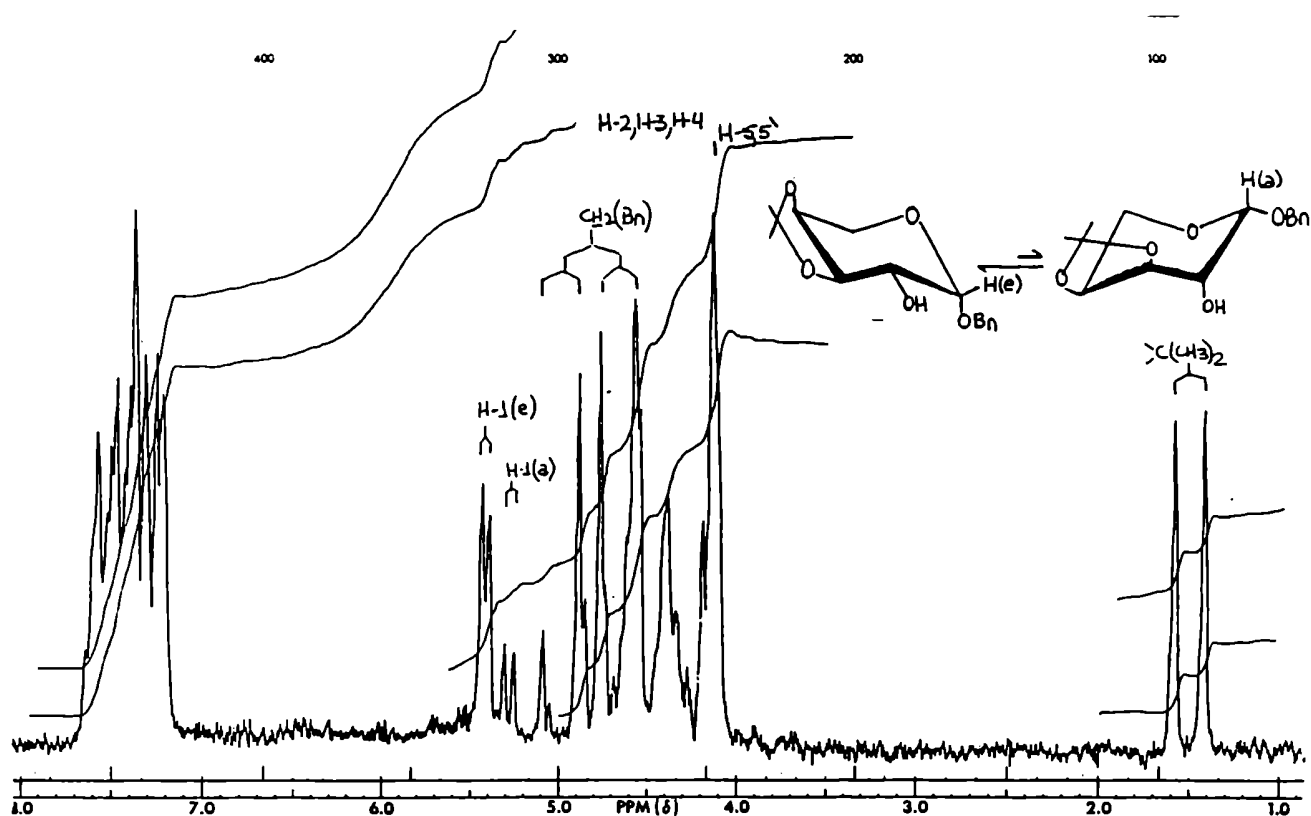
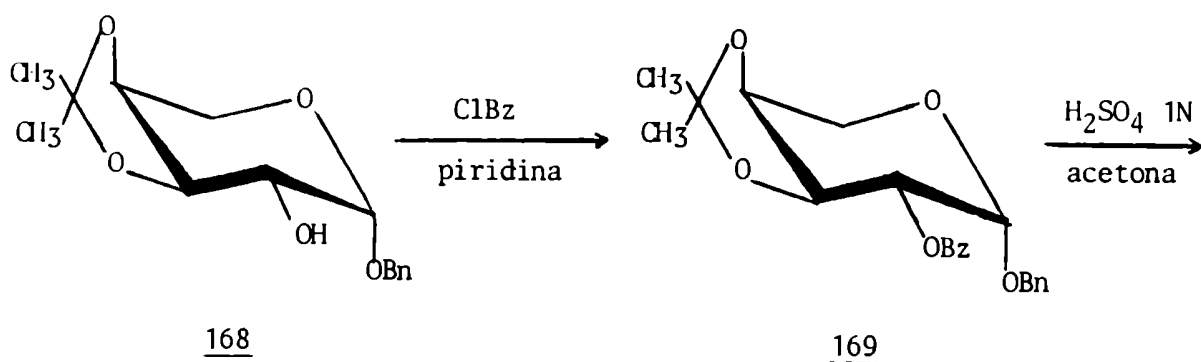


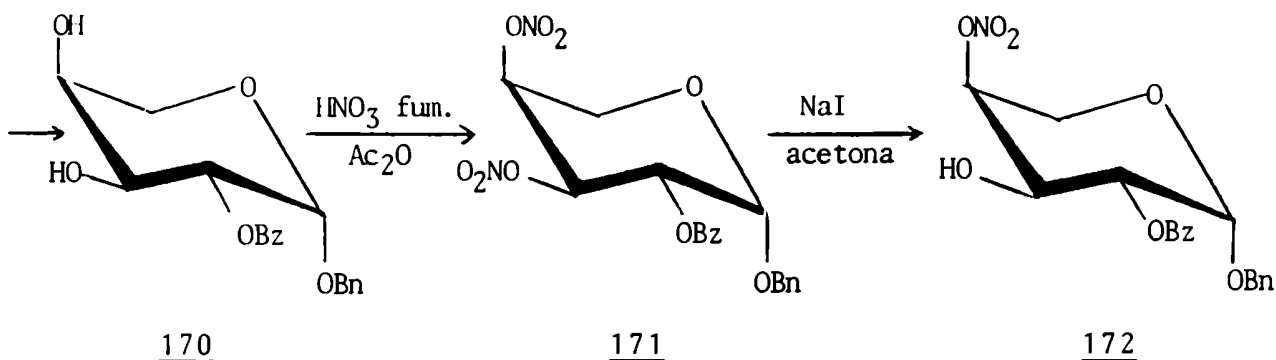
Figura 2. Espectro de R.M.N. - ^1H del bencil 3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranósido (168).

Síntesis del sustrato para la marcación en C-3.

Con el fin de dejar el hidroxilo de C-3 como el único no bloqueado en el correspondiente derivado de la L-arabinopiranososa se efectuaron los pasos de síntesis que se formulan en el Esquema 7.

Esquema 7





Por benzoilación del bencil 3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (168) en las condiciones que se especifican en la parte experimental se obtuvo el bencil 2-O-benzoil-3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (169) cuyas constantes físicas coincidieron con las de literatura¹⁰⁰.

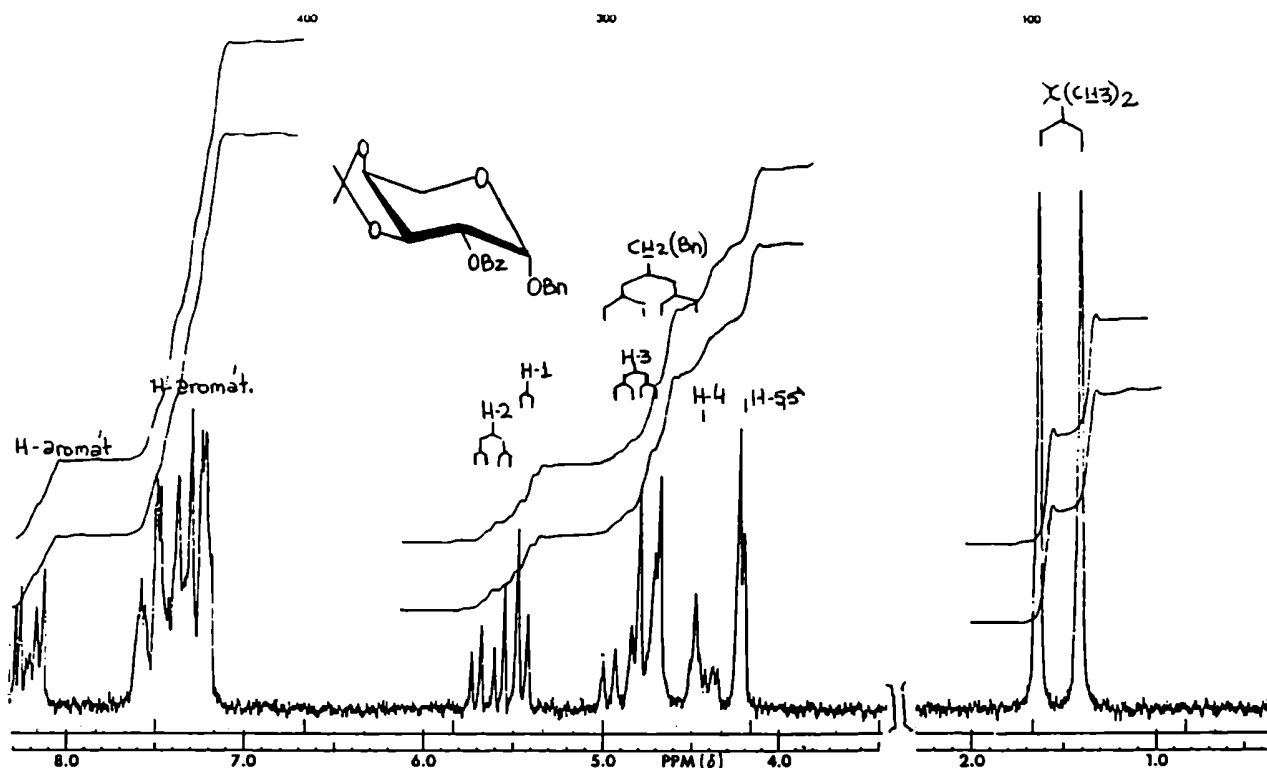


Figura 3. Espectro de R.M.N.-¹H del bencil 2-O-benzoil-3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (169).

Tanto el espectro de I.R. como el de R.M.N.- ^1H confirmaron la presencia del grupo benzoiloxi. En el espectro de I.R. desapareció la señal típica del hidroxilo que señaláramos para 168 y apareció en cambio una señal a 1705 cm^{-1} indicando la presencia de la unión C=O del grupo benzoílo. En el espectro de R.M.N.- ^1H en $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ aparece la señal del H-2 corrida respecto de la correspondiente en el compuesto 168, a campos aún más bajos que la del protón anomérico debido al efecto fuertemente atractor de electrones del grupo benzoílo.

Por desacetilización de 169 se obtuvo bencil 2-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (170), cuyo espectro de I.R. evidenció la presencia de grupos hidroxilo (3300 cm^{-1}) y benzoílo (1700 cm^{-1}).

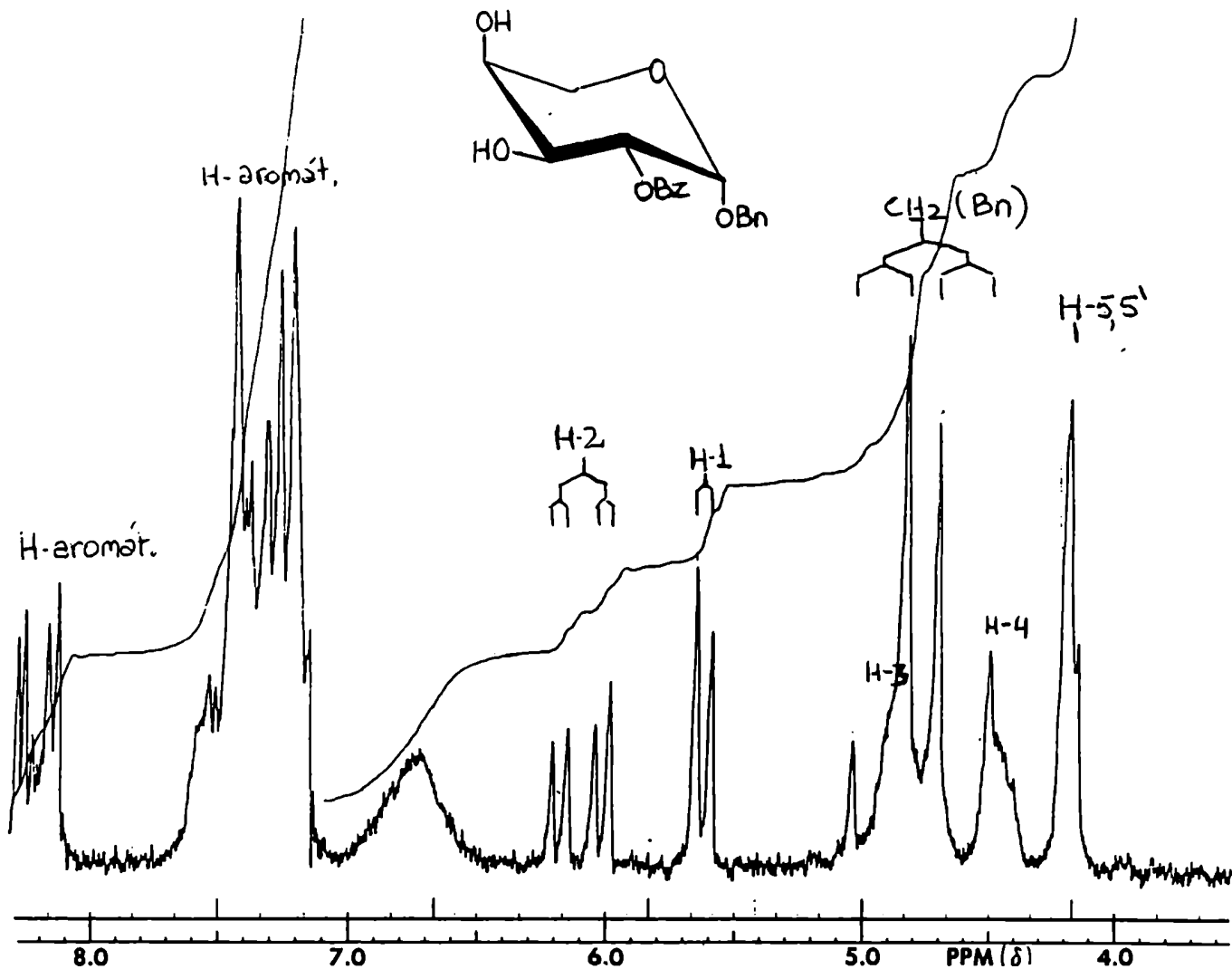


Figura 4. Espectro de R.M.N.- ^1H de 170.

En el espectro de R.M.N.-¹H se observa la señal correspondiente al H-2 como un cuarteto a δ 6.08. El doblete correspondiente a H-1 aparece a δ 5.62 con $J_{1,2} = 3.5\text{Hz}$, predecible para una configuración anomérica $\beta(\underline{\underline{L}})$

Las señales debidas a H-3 y H-4 se encuentran superpuestas con el cuarteto AB del metileno bencílico entre 5.1 y 4.4 p.p.m. mientras los protones H-5 y H-5' resuenan a δ 4.20.

A partir de este punto se planteó la búsqueda de un método que permitiera el bloqueo selectivo de uno de los dos hidroxilos libres de 170. Se realizaron varios intentos de benzoilación selectiva siguiendo en líneas generales la técnica desarrollada por Sivakumaran y Jones¹⁰⁰. La complejidad de las mezclas de reacción obtenidas determinó que no fuera aconsejable su utilización con fines sintéticos.

Se pensó entonces en emplear el método de Q-nitratación selectiva siguiendo la técnica de Aspinall y Zweifel¹⁶ (ácido nítrico fumante en anhídrido acético a 0°) como vía alternativa. Los intentos de nitratar selectivamente el compuesto 170 no tuvieron éxito, ya que a pesar de la variedad de condiciones probadas, se obtuvo siempre como producto principal el bencil 2-Q-benzoil-3,4-di-Q-nitro- β -L-arabinopiranosido (171).

La denitratación selectiva de 171, surgió así como posible camino para lograr el bloqueo parcial de 170. Se realizó de acuerdo con la técnica desarrollada por Honeyman y Morgan¹¹. En la Tabla VII se presenta un resumen de las experiencias realizadas para lograrla. Solamente se obtuvieron resultados positivos cuando se utilizó yoduro de sodio en acetona, en tubo cerrado, durante 24 hs. , a 100°. De esa manera se logró la separación selectiva del grupo Q-nitro de C-3 en el compuesto 171.

El bencil 2-Q-benzoil-3,4-di-Q-nitro- β -L-arabinopiranosido (171), no descrito en la literatura, se preparó utilizando la técnica desarrollada por Honeyman y Morgan¹² para la preparación de nitratos de azúcares.

Tabla VII.

Intentos de denitratación selectiva del bencil 2-O-benzoil-3,4-di-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (171).

Reactivo (R)	Relac. Molar (<u>171</u>):(R)	Solvente	Temperatura	Tiempo de Reacción	Resultados
NO ₂ Na	0.16: 0.56	EtOH:H ₂ O 4:1	reflujo	2 hs.	Se obtuvo el producto de partida. I.R.: no aparece OH
NO ₂ Na	0.16: 0.62	EtOH:H ₂ O: dioxano 4:1:5	reflujo	5 hs.	La c.c.d (solv.A) muestra una alta proporción de (171). I.R.: señal de OH muy débil.
NO ₂ Na	0.16: 0.56	Dimetil sulfóxido agua	reflujo	4 hs.	C.c.d.(solv.A): mezcla de <u>171</u> (mancha ppal.) y otro prod.(mancha débil). I.R.: señal de OH muy débil.
NO ₂ Na	0.16: 0.56	EtOH:H ₂ O: dioxano 4:1:4	reflujo	19 hs.	La mezcla de reacción contiene principalmente <u>171</u> .
INa		acetona	reflujo	20 hs.	Se obtuvo producto de partida (<u>171</u>)
INa		acetona	tubo cerrado-100°	24 hs.	C.c.d.(solv.A) Mancha débil de <u>171</u> y cinco manchas, una muy intensa que da reacción de nitrato(+)

La presencia del grupo O-NO_2 se evidenció en el espectro de I.R. por la aparición de las bandas a 1630 y 1275 cm^{-1} y en el espectro de R.M.N.- ^1H por el notorio corrimiento de las señales correspondientes a H-3 y H-4 a campos más bajos comparadas con las de los mismos protones en $170.$, debido al fuerte poder atractor de electrones del grupo O-nitro .

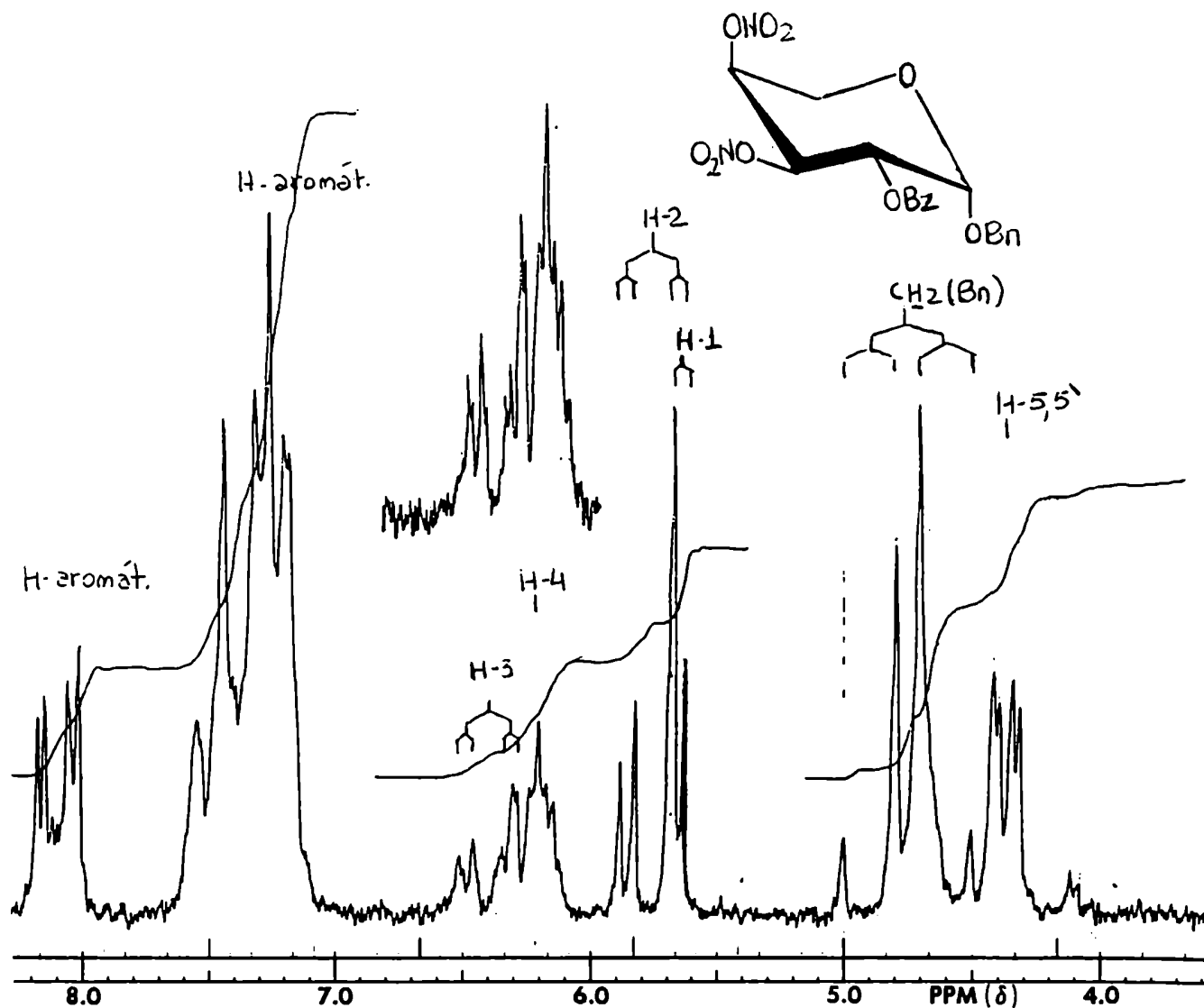
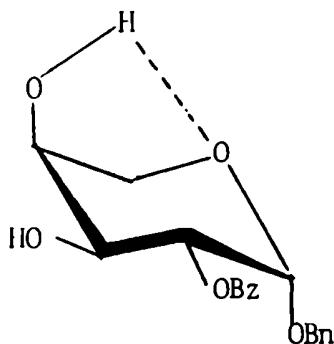


Figura 5. Espectro de R.M.N.- ^1H del bencil 2-O-benzoil-3,4-di-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (171)

Además del dinitrato (171) , que debió ser aislado de la mezcla de reacción por cromatografía en columna, se obtuvo durante la reacción de nitratación el bencil 2-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (172), no descrito en la literatura, en una proporción muy pequeña. El aislamiento de este último compuesto, aunque con muy bajo rendimiento, sugiere que el hidroxilo de C-4 del bencil 2-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (170) en la conformación 4C_1 en que se encuentra la molécula, es más reactivo que el ecuatorial de C-3 a pesar de su posición axial. Este comportamiento puede ser interpretado fundamentalmente en términos de dos factores: la ausencia de un impedimento estérico apreciable que surge de la falta de sustituyentes voluminosos en C-5 y la posibilidad de formación de una unión puente de hidrógeno entre el hidroxilo de C-4 y el átomo de oxígeno del anillo piranósico.



170

Ya ha sido señalado^{38,53,55} que la posibilidad de formación de un puente de hidrógeno intramolecular aumenta la reactividad de grupos hidroxilo axiales en las reacciones de esterificación. Dado que en 170 el átomo de hidrógeno del OH-4 puede interactuar con el átomo de oxígeno del anillo piranósico mediante una unión puente de hidrógeno, la susceptibilidad de ese hidroxilo frente

al ión nitronio se verá incrementada.

El espectro de I.R. de 172 presenta una señal a 3300 cm^{-1} correspondiente al grupo hidroxilo, además de las señales características del grupo O-NO_2 (1620 cm^{-1} y 1280 cm^{-1}) y del benzoílo (1720 cm^{-1}). En el R.M.N.- ^1H se observa el consecuente corri-

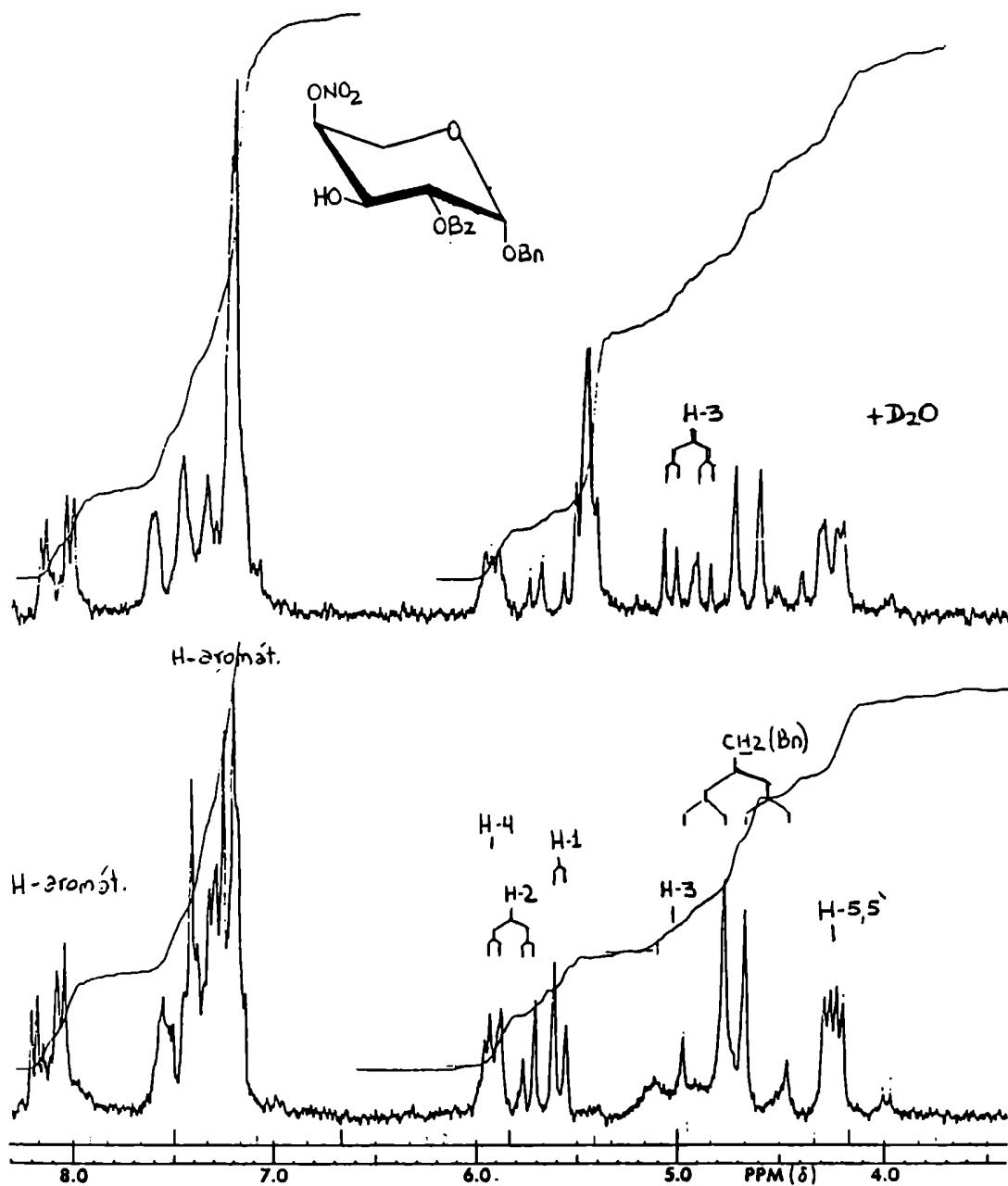
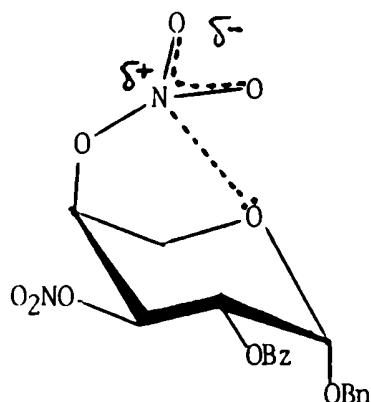


Figura 6. Espectro de R.M.N.- ^1H del bencil 2-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (172)

miento de la señal de H-3 a campos mayores respecto de su señal en el dinitrato (171). La señal de H-3 aparece claramente, al intercambiar con D₂O, como un doble doblete a δ 5.02 con $J_{3,2} = 10.0\text{Hz}$, típica de la posición trans diaxial de los protones H-2 y H-3, y $J_{3,4} = 3\text{Hz}$.

El bencil 2-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (172) se obtuvo también por denitratación selectiva del bencil 2-O-benzoil-3,4-di-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (171). La observación del modelo molecular de 171 sugiere la posibilidad de una interacción entre el átomo de nitrógeno del grupo O-nitro de C-4, fuertemente electrofílico y el par de electrones no compartidos del oxígeno del anillo piranosico.



171

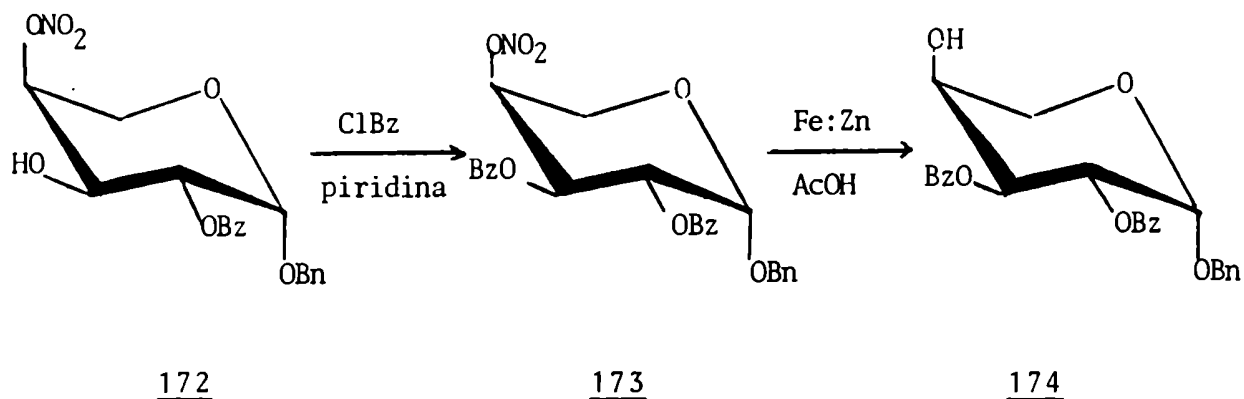
El resultado de esta interacción sería la disminución de la reactividad del grupo O-nitro de C-4 frente al ataque nucleofílico del ión yoduro. Por otra parte ya ha sido probado que ésteres axiales del ciclohexano^{101,102} reaccionan más lentamente que los ecuatoriales frente a la hidrólisis.

Síntesis del sustrato para la marcación en C-4.

La obtención del derivado de L-arabinopiranososa (165) con el hidroxilo de C-4 sin bloquear se logró a partir de 172, vía dos

pasos de síntesis, según se formula en el Esquema 8.

Esquema 8



La benzoilación del bencil 2-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranoósido (172) con cloruro de benzoílo en piridina a -15° condujo al bencil 2,3-di-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranoósido (173), no descrito anteriormente en la literatura. El espectro de I.R. evidenció la presencia de grupos carbonilo (1705 cm^{-1}) y nitrato (1620 cm^{-1} y 1270 cm^{-1}).

En el espectro de R.M.N.- ^1H de 173 se pudo observar el corrimiento de la señal de H-3 a campos menores respecto de la señal correspondiente en el espectro de 172, debido a la fuerte atracción de electrones ejercida por el grupo benzoílo de C-3.

La comparación de los espectros de R.M.N.- ^1H de 172 y 173 facilita la asignación de la señal de H-3 en el último, ya que las señales correspondientes a H-1, H-2 y H-4 dan un esquema similar en ambos espectros aunque con un pequeño corrimiento a campos menores para el multiplete correspondiente a H-4 y para el doble doblete correspondiente a H-2 en el espectro de 173 respecto del de 172. Estos corrimientos podrían explicarse por la presencia del grupo O-benzoílo, atractor de electrones, que se encuentra unido a C-3.

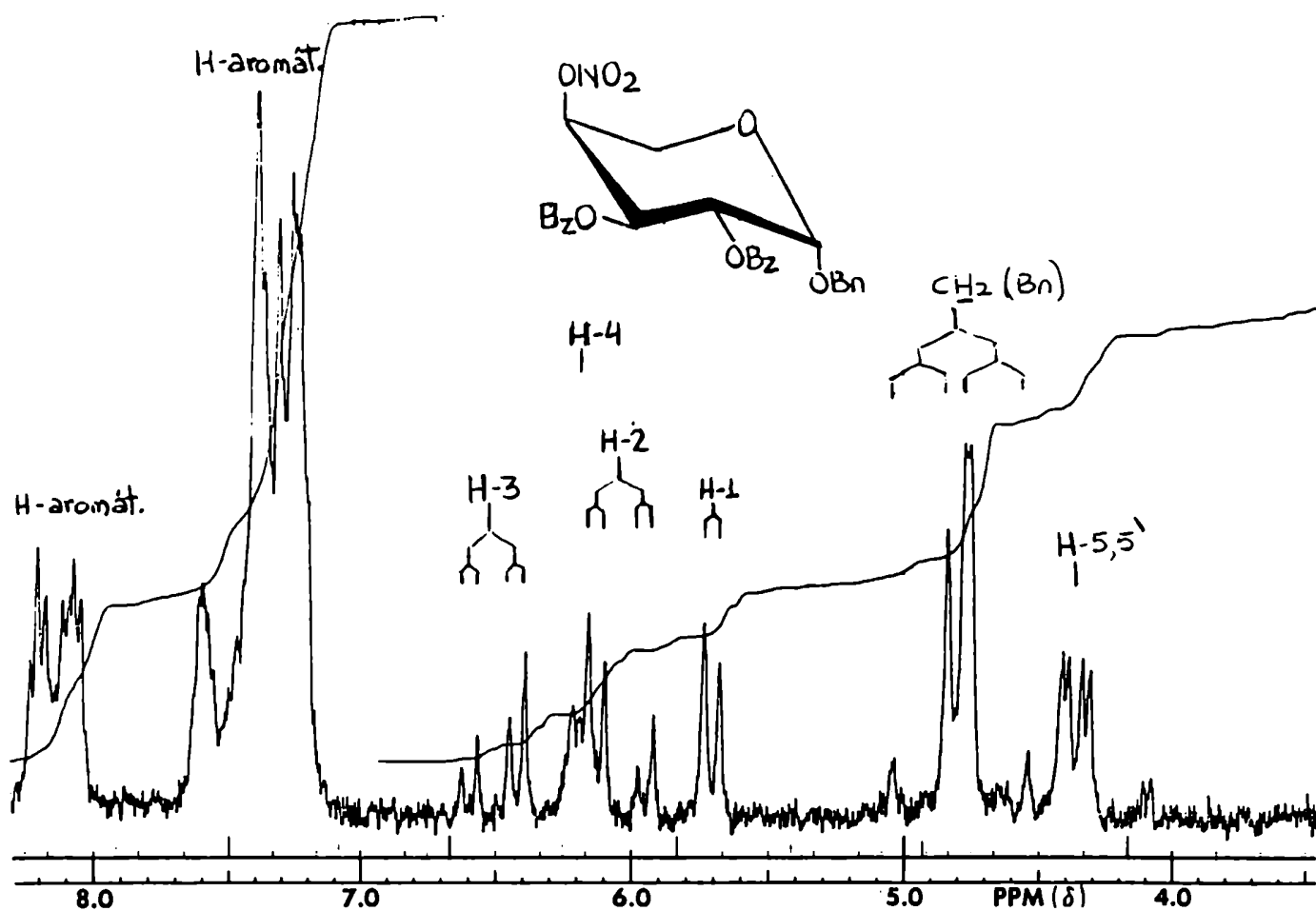


Figura 7. Espectro de R.M.N.- ^1H del bencil 2,3-di-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (173)

El tratamiento del bencil 2,3-di-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (173) con una mezcla en partes iguales de hierro y cinc en ácido acético glacial, de acuerdo con la técnica desarrollada por Dewar y Fort²² dió como resultado bencil 2,3-di-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (174) cuyas constantes coincidieron con las de literatura¹⁰⁰.

El espectro de I.R. de 174 presenta las absorciones típicas del grupo hidroxilo (3340 cm^{-1}) y carbonilo (1720 cm^{-1}).

El espectro de R.M.N.- ^1H presenta la señal correspondiente

a H-4 a δ 4.83 superpuesta con la del metileno del grupo bencilo y notablemente corrida a campos mayores respecto de su señal en el compuesto de partida (173), lo cual es congruente con la pérdida del grupo O-nitro de C-4 durante el transcurso de la reacción.

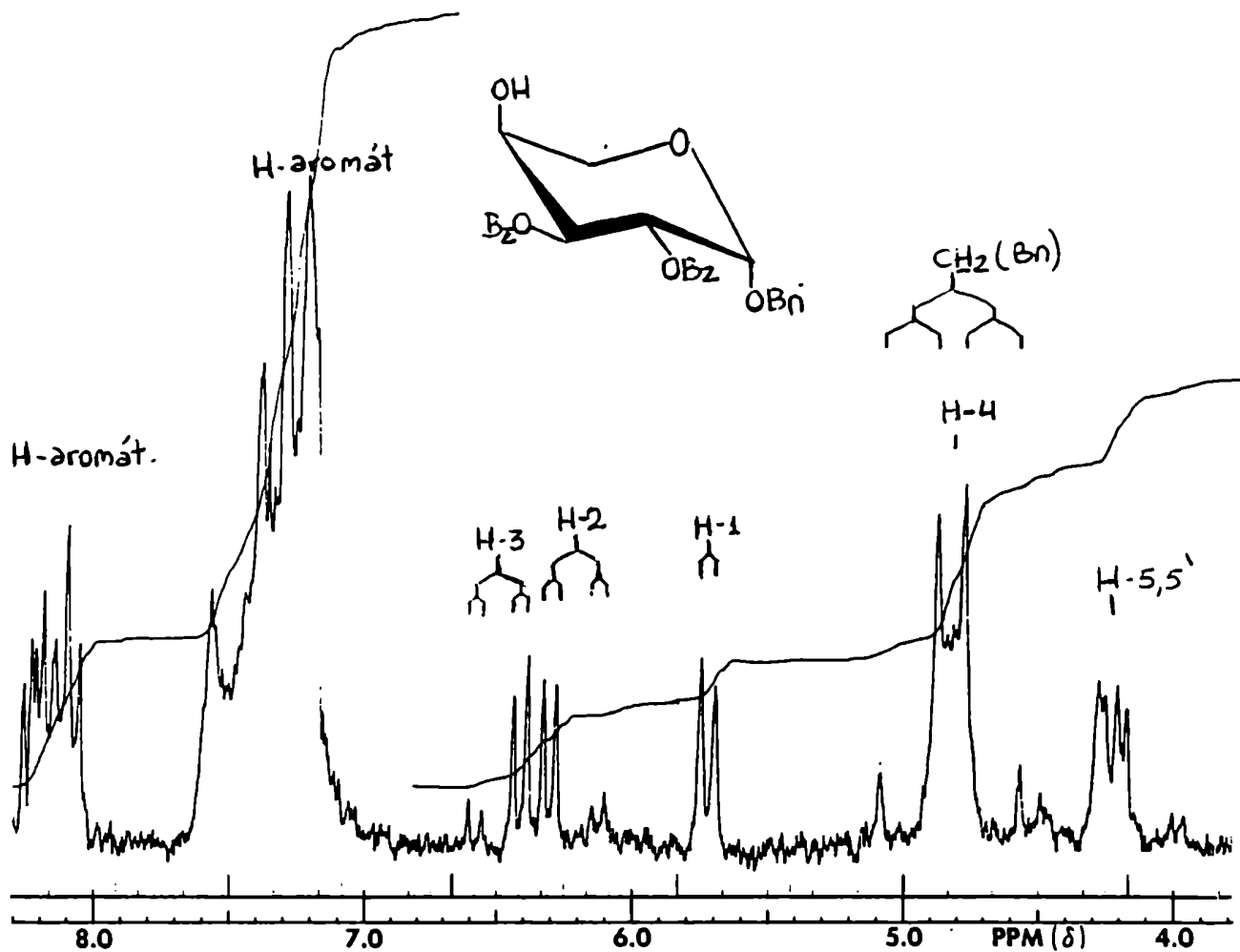


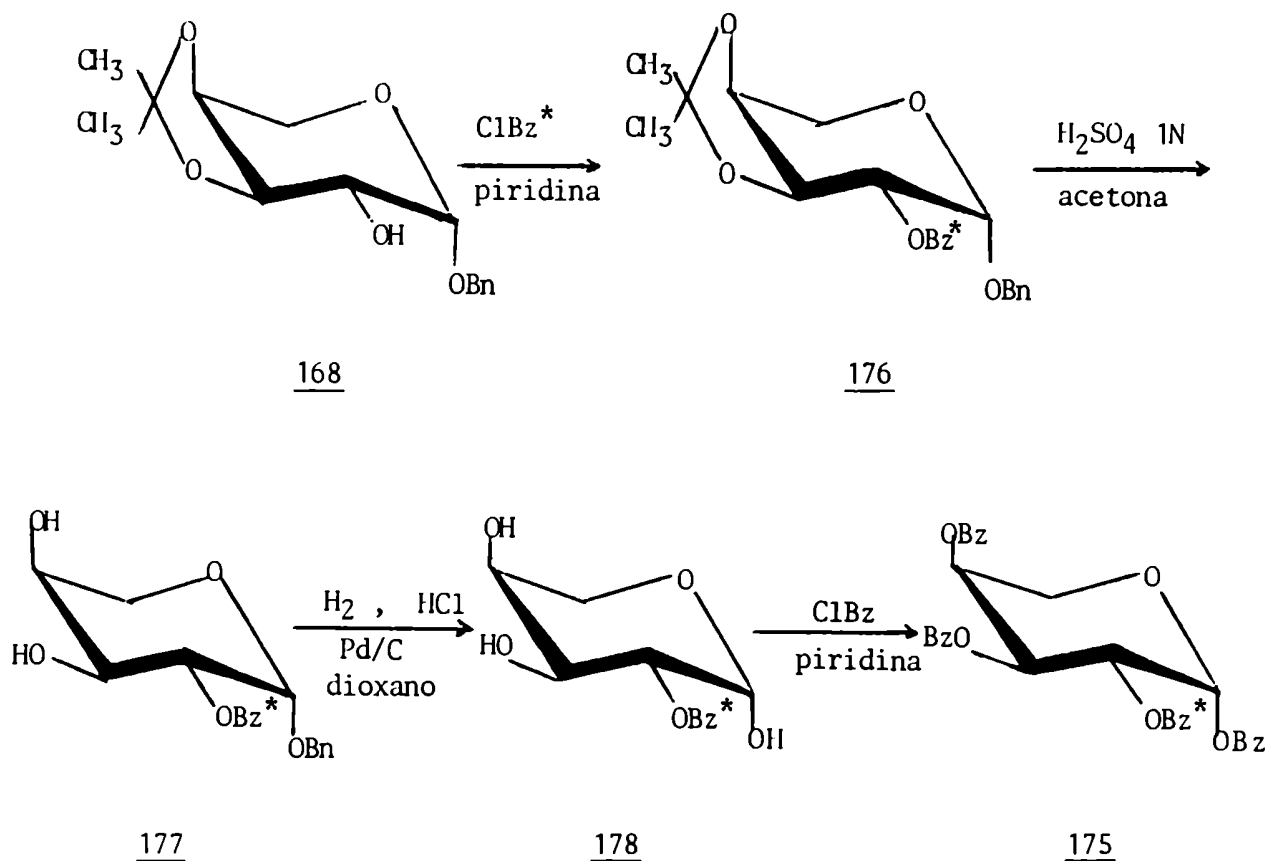
Figura 8. Espectro de R.M.N.-¹H del bencil 2,3-di-O-benzoil-β-L-arabinopiranosido (174)

Obtención de las tetra-O-benzoil-L-arabinopiranosas marcadas selectivamente.

1,3,4-tri-O-benzoil-2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-β-L-arabinopiranososa (175).

En el Esquema 9 se detallan los pasos de síntesis realizados para la obtención de la 1,3,4-tri-O-benzoil-2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-β-L-arabinopiranososa (175).

Esquema 9

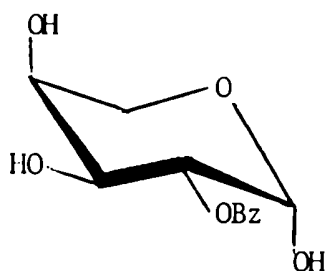


Utilizando cloruro de benzoílo(carbonilo¹⁴C) se benzoiló el

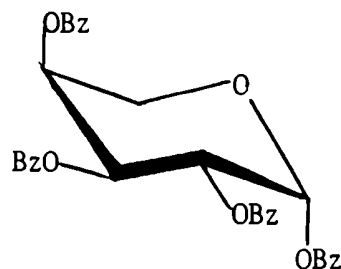
bencil 3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (168) obteniéndose el bencil 2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (176) el cual fue entonces desacetalizado para dar bencil 2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranosido (177). La hidrogenolisis de este último produjo la 2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranososa (178) que se convirtió por benzoilación en el correspondiente tetra-O-benzoato marcado en C-2 (175).

El espectro de I.R. del idéntico no radiactivo (179) de la 2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranososa (178), que habíamos sintetizado con anterioridad, presentó las absorciones correspondientes a los grupos hidroxilo (3300 cm⁻¹) y carbonilo (1700 cm⁻¹). En el espectro de R.M.N.-¹H de la 2-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (179) en C₅D₅N sólo fue posible asignar la señal correspondiente al protón anomérico que se presentó como un doblete a δ 5.35 con J_{1,2}=7Hz, haciendo presumir que se trata de la mezcla de anómeros, a la que se puede llegar en un medio adecuado para la mutarrotación como es la piridina. Las señales del resto de los protones están agrupadas en multipletes complejos.

El espectro de R.M.N.-¹H de la tetra-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa no radiactiva (180), que habíamos preparado previamente a las marcaciones, presenta la señal del protón anomérico como un doblete a δ 6.94 con J_{1,2}= 3Hz, mientras las señales de H-2, H-3 y H-4 se unen en un multiplete en el que resulta difícil efectuar



179



180

un análisis de primer orden debido a que los tres tienen valores de δ muy cercanos y están fuertemente acoplados; sin embargo considerando los valores de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento dadas por Durette y Horton¹⁰³ para la misma sustancia, es factible discernir en nuestro espectro valores de espaciamiento para el acoplamiento H-1-H-2 = 3Hz y para H-2-H-3 = 10 Hz, y asignar los valores de δ para H-3 : 6.25, H-2 : 6.03 y H-4 : 6.01. Las señales para H-5 y H-5' aparecen, de acuerdo a lo esperado para la parte AB de un sistema ABX a 4.71 y 4.27 respectivamente.

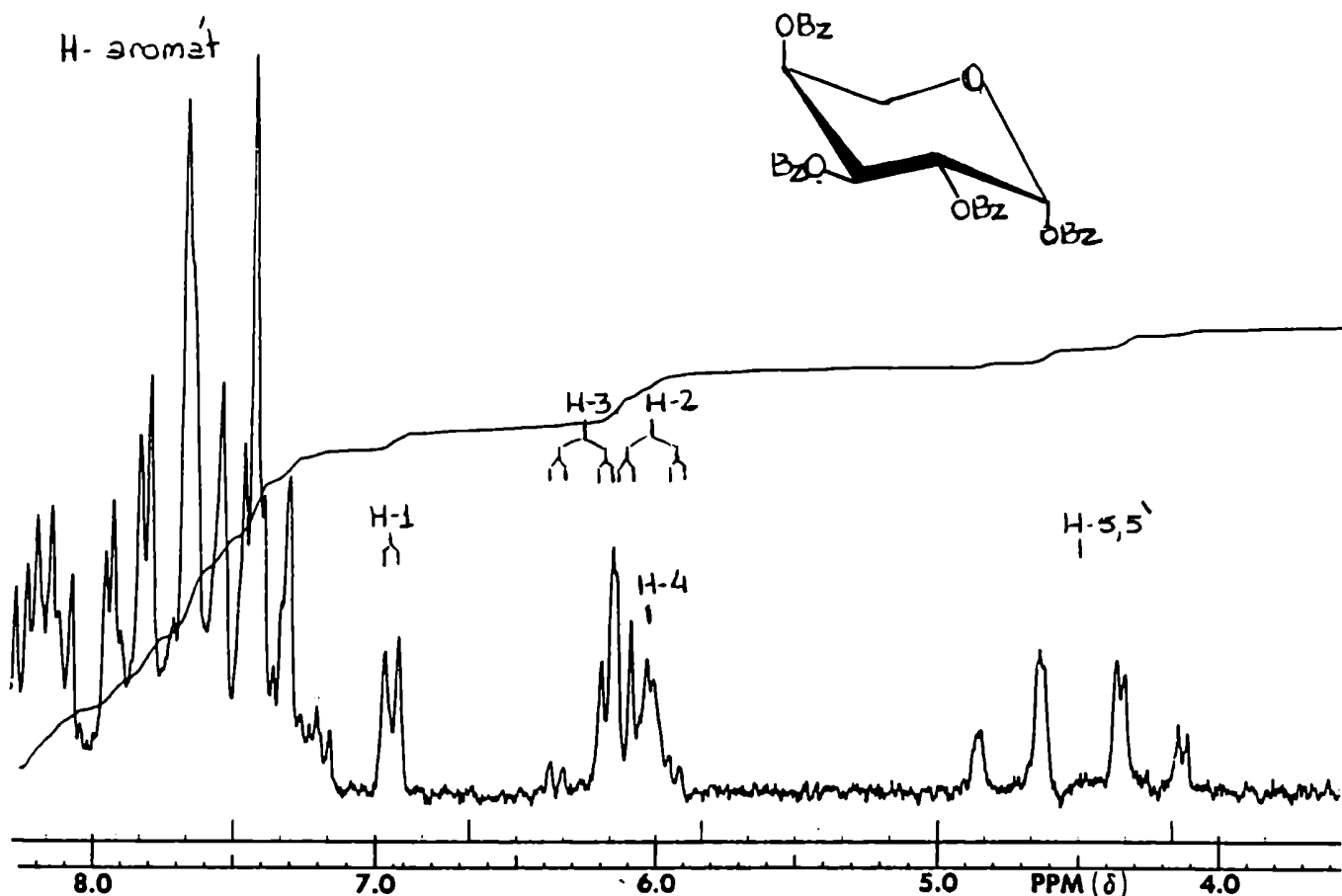
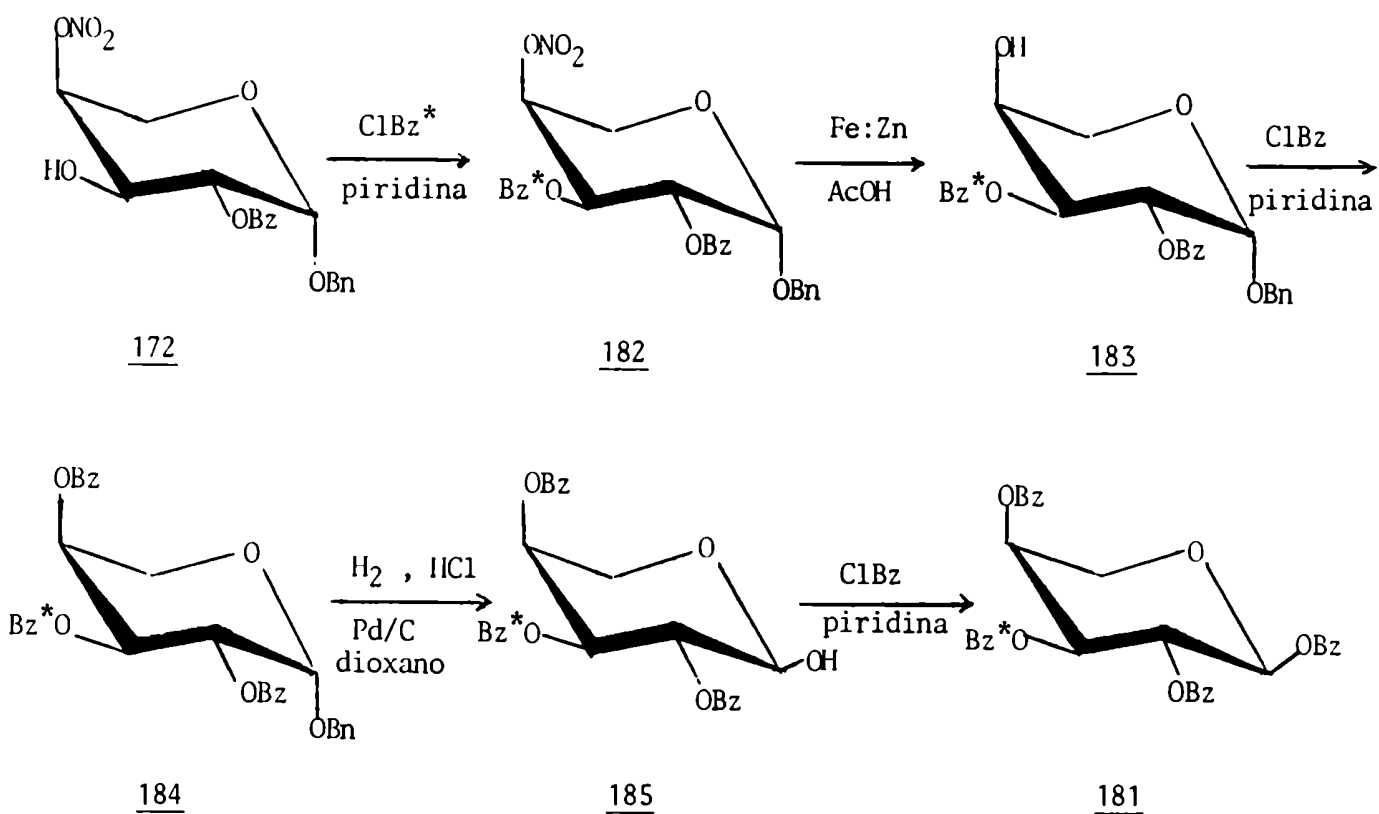


Figura 9. Espectro de R.M.N-¹H de la 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-β - L-arabinopiranososa (180), realizado en acetona-d₆.

1,2,4-tri-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranososa (181).

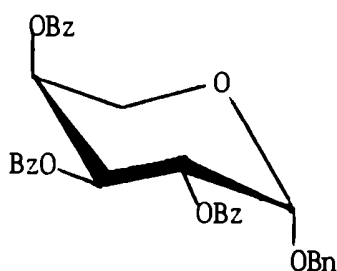
Para obtener la tetra-O-benzoil- α -L-arabinopiranososa marcada en C-3 (181) se eligió un camino que incluía cinco etapas de síntesis, tal como se detalla en el Esquema 10.

Esquema 10



Se partió del bencil 2-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (172) cuya benzoilación con cloruro de benzoílo(carbonilo¹⁴C) condujo al bencil 2-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (182). Por denitratación de 182

se obtuvo el bencil 2-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranosido (183) cuya benzoilación dió lugar al bencil-2,4-di-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranosido (184), jarabe cuyas constantes físicas coincidieron con las dadas para el bencil 2,3,4-tri-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (186) por Sivakumaran y Jones¹⁰⁰.



186

El espectro de I.R. del compuesto 186 preparado por nosotros muestra la absorción a 1710 cm^{-1} correspondiente al estiramiento de la unión C=O de los grupos benzoílo. Su espectro de R.M.N.-¹H en C₅D₅N presenta el doblete correspondiente a H-1 a δ 5.82 con $J_{1,2} = 3\text{ Hz}$. Las señales propias de H-2, H-3 y H-4 se superponen dificultando el análisis de primer orden. No obstante, si se comparan los espectros del bencil 2,3,4-tri-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (186) y del bencil 2,3-di-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (174), se puede observar una gran analogía en las resonancias correspondientes a H-2 y H-3 con picos emergentes idénticos en ambos casos, de donde podrían asignarse en el espectro de 186 los espaciamientos correspondientes a los acoplamientos entre H-2 y H-3 = 11Hz y entre H-3 y H-4 = 3Hz, y los valores de δ serían para H-2: 6.22, para H-3: 6.51 y para H-4: 6.24.

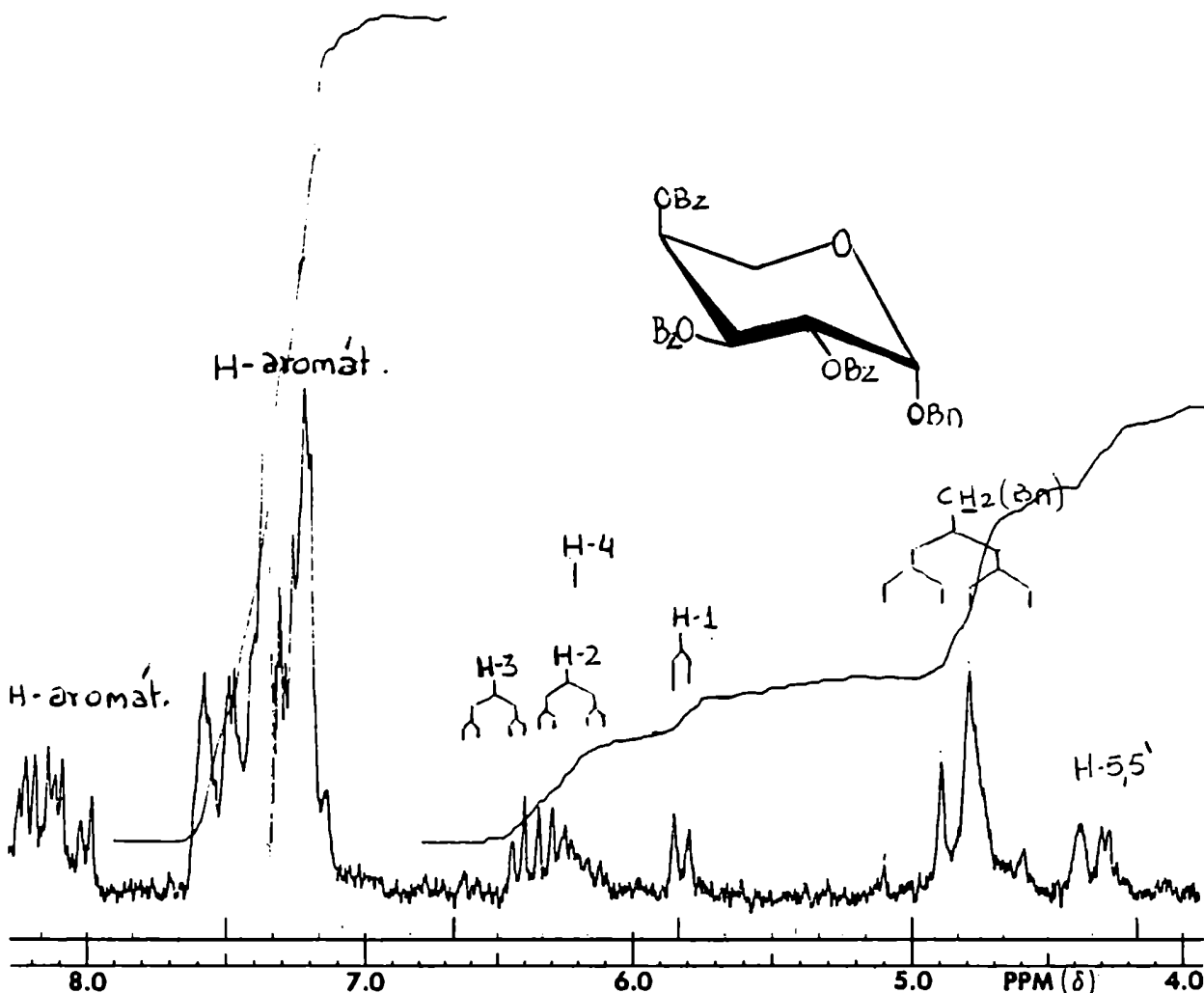


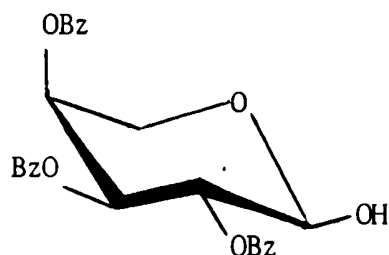
Figura 10. Espectro de R.M.N.- ^1H del bencil 2,3,4-tri-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (186).

Por hidrogenolisis del bencil 2,4-di-O-benzoil-3-O-benzoil (carbonilo ^{14}C)- β -L-arabinopiranosido (184) se obtuvo la 2,4-di-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo ^{14}C)- α -L-arabinopiranososa (185), cuyas constantes físicas coinciden con las dadas en la literatura¹⁰⁴ para la 2,3,4-tri-O-benzoil- α -L-arabinopiranososa (187).

El cambio de configuración anomérica al pasar de 184 a 185 se explica si se tiene en cuenta que la reacción se realiza en medio ácido, lo cual favorece la mutarrotación.

El espectro de I.R. de la 2,3,4-tri-O-benzoil- α -L-arabinopiranososa (187), que habíamos sintetizado previamente, confirma la presencia de los grupos hidroxilo (3320 cm^{-1}) y carbonilo (1720 cm^{-1}).

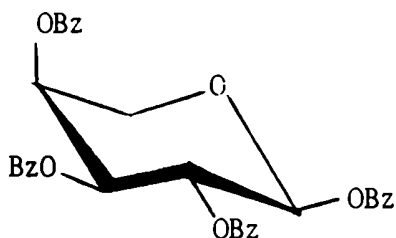
El espectro de R.M.N.- ^1H en $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ presenta una gran superposición de señales, debida probablemente a la presencia de ambos conformeros en la solución piridínica, que no permite un análisis de primer orden.



187

Por benzoilación de la 2,4-di-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo ^{14}C)- α -L-arabinopiranososa (185) se obtuvo la 1,2,4-tri-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo ^{14}C)- α -L-arabinopiranososa (181).

En el espectro de I.R. de la 1,2,3,4-tetra-O-benzoil- α -L-arabinopiranososa (188), idéntico no radiactivo de 181, que preparáramos antes de iniciar las marcaciones, está presente la señal típica del carbonilo (1720 cm^{-1}).



188

En el espectro de R.M.N.- ^1H de 188, en Cl_3CD , se observa concordancia con el descrito en la literatura¹⁰³, la señal para

H-1 aparece como un doblete a δ 6.31 con $J_{1,2} = 5\text{Hz}$, valor éste que resultaría, según Durette y Horton de la presencia simultánea de ambos conformeros 4C_1 y 1C_4 .

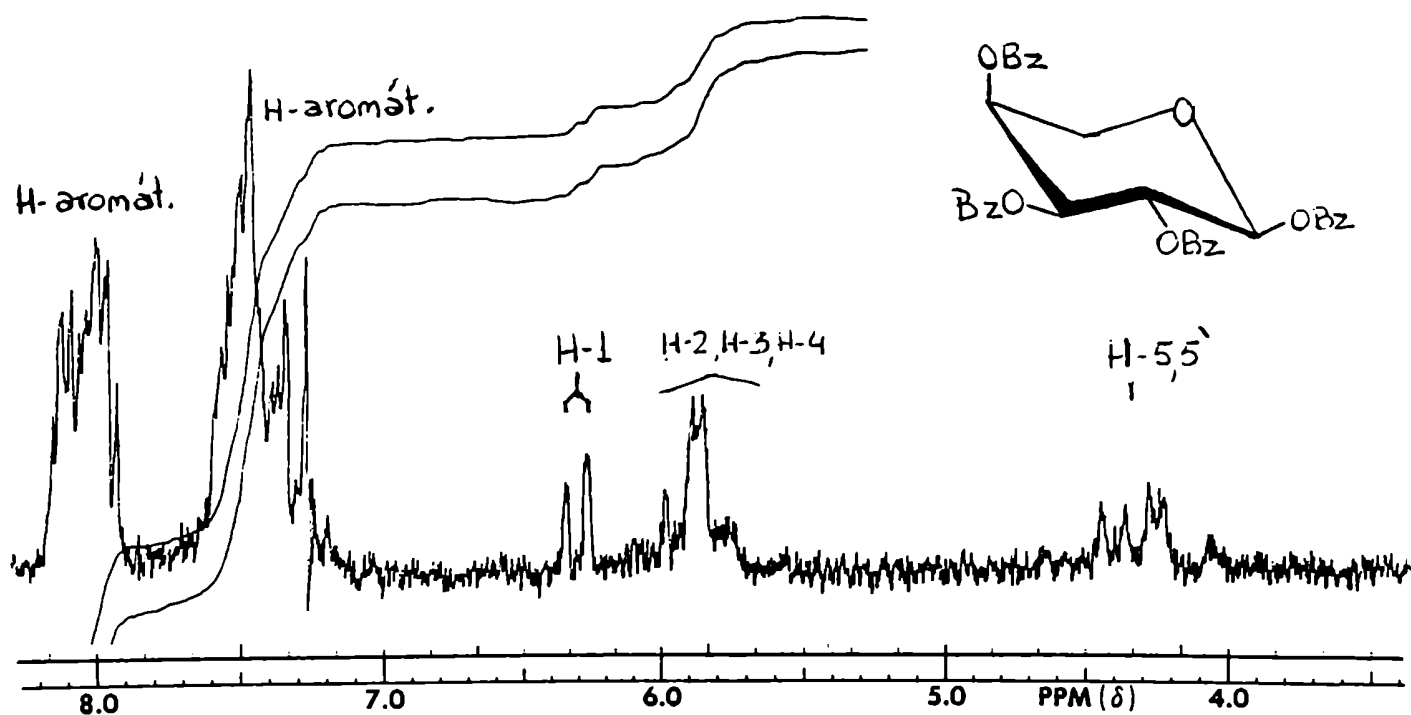


Figura 11. Espectro de R.M.N- ^1H de la 1,2,3,4-tetra-O-benzoil- α -L-arabinopiranosa (188), en Cl_3CD .

Las señales correspondientes a H-2, H-3 y H-4 están superpuestas en un multiplete ubicado a valores de δ entre 6.10 y 5.70, y las señales para H-5 y H-5' aparecen como un multiplete que integra para dos hidrógenos a valores de δ entre 4.6 y 4.0.

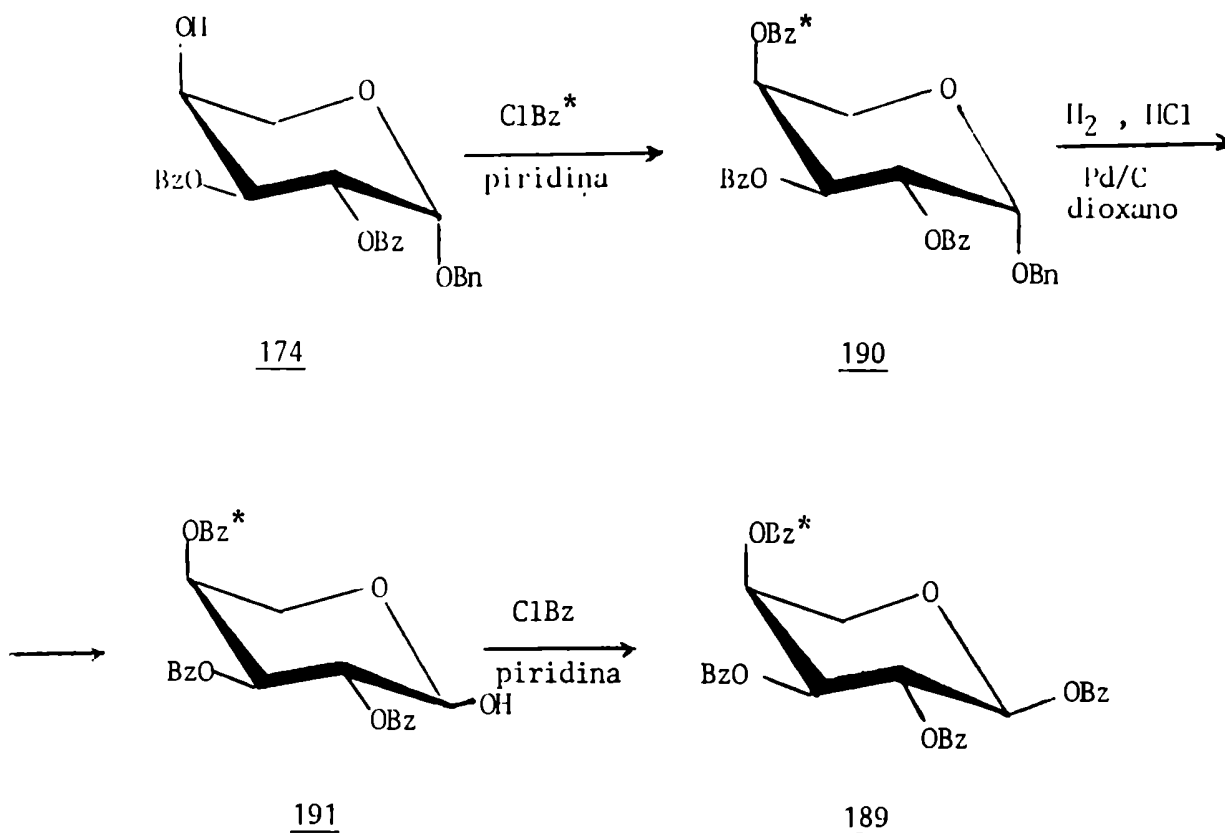
1,2,3-tri-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo ^{14}C)- α -L-arabinopiranosa (189).

Se obtuvo a partir del sustrato para la marcación en C-4 mediante los tres pasos de síntesis que se detallan en el Esquema 11.

La benzoilación del bencil 2,3-di-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (174) con cloruro de benzoílo(carbonilo ^{14}C) condujo al

bencil 2,3-di-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-β-L-arabino-
piranósido (190).

Esquema 11

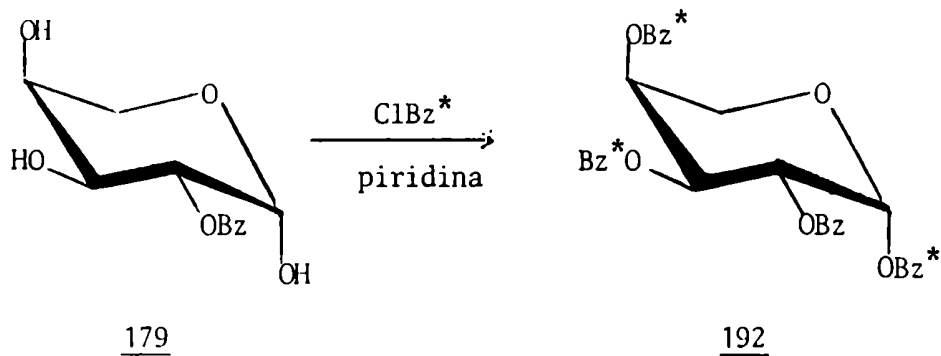


La separación del grupo bencilo de 190 por hidrogenolisis dió como resultado la 2,3-di-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-α-L-arabinopiranososa (191) de cuya benzoilación se obtuvo la 1,2,3-tri-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-α-L-arabinopiranososa (189).

1,3,4-tri-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-2-O-benzoil-β-L-arabinopiranososa (192).

Se obtuvo por benzoilación con cloruro de benzoílo(carbonilo¹⁴C) de la 2-O-benzoil-β-L-arabinopiranososa (179), según se formula en el Esquema 12.

Esquema 12



Amonólisis.

Se realizaron las amonólisis de las siguientes tetra-O-benzoil-L-arabinopiranosas, previa dilución isotópica (Apéndice I) de las mismas.

- 1) 1,3,4-tri-O-benzoil-2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranososa (175).
- 2) 1,2,4-tri-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranososa (181).
- 3) 1,2,3-tri-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranososa (189).
- 4) 1,3,4-tri-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-2-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (192).

Los valores de las contribuciones de los distintos grupos benzoílo de la tetra-O-benzoil-L-arabinopiranososa a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol (166) se resumen en la Tabla VIII.

Tabla VIII.

Contribución individual y conjunta de los grupos O-benzoílo de la tetra-O-benzoil-L-arabinopiranososa a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol.

Sustancia amonolizada	Contribuc.(moles/mol) de los <u>O</u> -benzoílo de			
	C-2	C-3	C-4	C-1,3,4
1,2,3,4-tetra- <u>O</u> -benzoil β - <u>L</u> -arabinopiranososa	0.14 \pm 0.01			1.82 \pm 0.01
1,2,3,4-tetra- <u>O</u> -benzoil α - <u>L</u> -arabinopiranososa		0.85 \pm 0.03	0.98 \pm 0.02	

Los resultados son coherentes con los valores obtenidos previamente para otras glicopiranosas perbenzoiladas sometidas a la

acción del amoníaco metanólico (Tabla V).

La contribución del O-benzoílo de C-2 de la tetra-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (180) a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol (166) es baja, apenas 0.14 moles/mol, coincidiendo así con el comportamiento observado en los derivados gluco y galacto.

Habiéndose probado ya en todos los casos estudiados previamente que la contribución del grupo O-benzoílo de C-1 a la formación de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-D-glicitol es nula, podemos suponer que en el caso de la amonólisis del 1,3,4-tri-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-2-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (192) los únicos grupos que contribuirán a la formación de la diamida serán los de C-3 y C-4, siendo su contribución conjunta de 1.82 moles/mol. Si, por otro lado, sumamos las contribuciones individuales de los grupos O-benzoílo de C-3 y C-4 (0.85 moles/mol y 0.98 moles/mol), que se obtienen separadamente en las amonólisis de la 1,2,4-tri-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranososa (181) y de la 1,2,3-tri-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranososa (189) obtenemos un total de 1.83 moles/mol.

Estos resultados indican que la suma de ambas contribuciones es independiente del carácter anomérico del perbenzoato de partida.

Un dato interesante surge del cálculo de la contribución del O-benzoílo de C-2 de la tetra-O-benzoil- α -L-arabinopiranososa (188) como diferencia entre el total de moles que migra (2) y la suma de las migraciones individuales de los grupos O-benzoílo de C-3 y C-4 (1.83 moles/mol). Se puede decir que el valor así obtenido, 0.17 moles/mol, coincide (dentro del margen de error con que se realizan los cálculos) con el obtenido para la contribución del mismo grupo en el anómero β (180). (Tabla VIII).

Conclusiones.

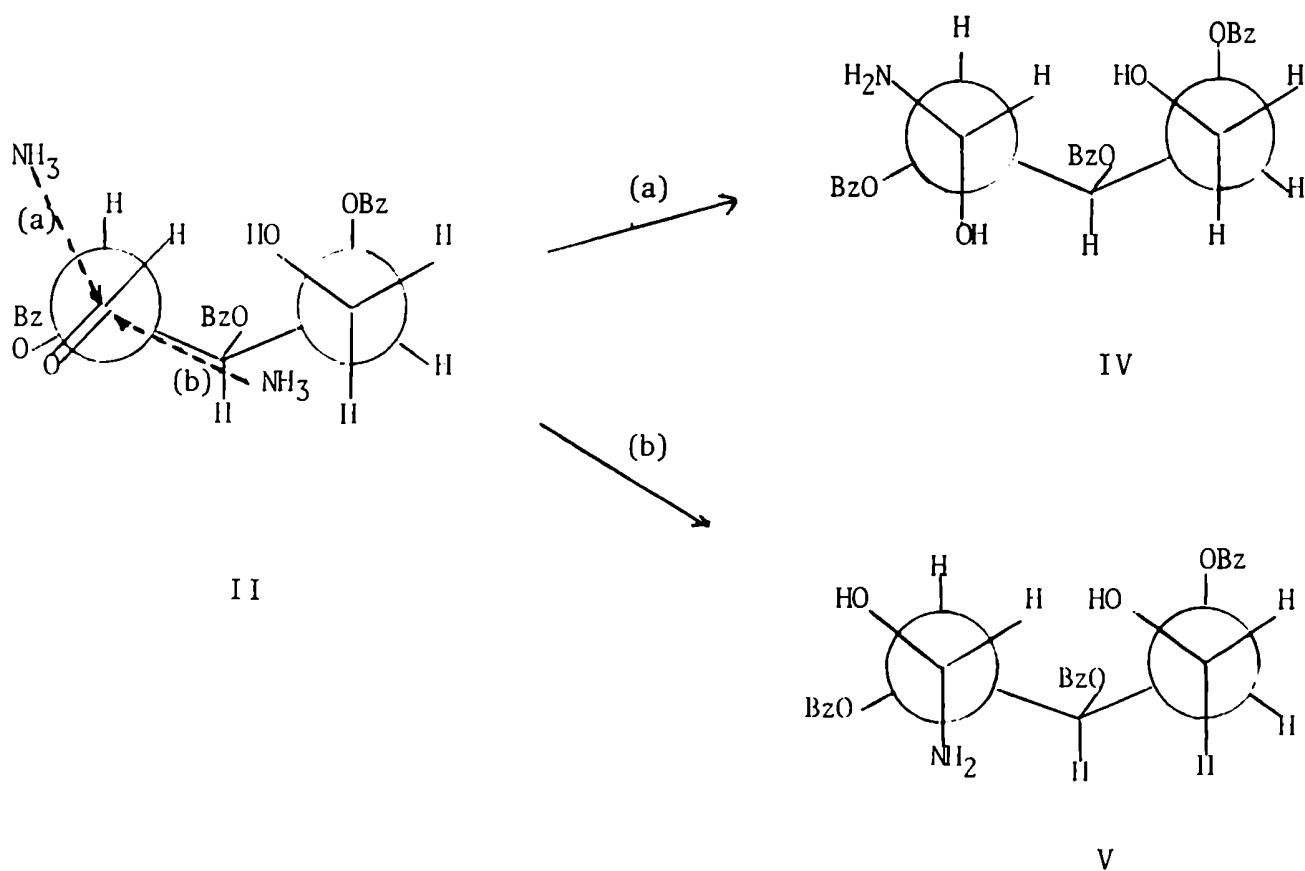
Los resultados obtenidos pueden interpretarse en base a cier-

tos aspectos de las diversas hipótesis postuladas acerca de la variación de las contribuciones de los grupos Q-benzoílo diferentemente situados en la cadena del azúcar, que se han discutido en el capítulo III.

Por tratarse de la amonólisis de la tetra-Q-benzoil-L-arabinosa diferencialmente marcada, con estructura piranósica, consideraremos en primer lugar que al producirse la rápida amonólisis del Q-benzoílo de C-1, que se separa como benzamida, tiene lugar la formación del oxianión en C-1, el cual se encontraría, en el medio básico de la reacción, en rápido equilibrio con la forma aldehídica¹⁰⁵. La prueba experimental de ese rápido equilibrio fue obtenida en esta tesis, a través de la igualdad de las contribuciones del grupo Q-benzoílo de C-2 a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol (166) independientemente de cual sea el anómero de la tetra-Q-benzoil-L-arabinopiranososa que se someta a amonólisis.

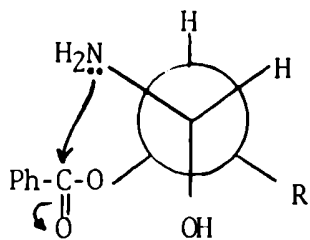
Si la velocidad de interconversión de anómeros fuera lenta comparada con el ataque del oxianión de C-1 al Q-benzoílo de C-2, la amonólisis de pares anoméricos debería generar resultados diferentes, dado que desde el punto de vista de la formación del intermediario cíclico 136, no es lo mismo en términos cinéticos el ataque del oxianión de C-1 del anómero β (L) (cis respecto del Q-benzoílo de C-2) que el del anómero α (L) (trans respecto de ese benzoílo). La diferencia de velocidades debería justificar diferencias en la contribución del Q-benzoílo de C-2 a la formación de la diamida (166). Así en el caso del anómero β (L) el grupo Q-benzoílo de C-2, involucrado en la formación del ciclo pentaatómico 136, estaría menos libre para migrar que en el anómero α (L), para el cual el ataque del oxianión del C-1 sobre el Q-benzoílo de C-2 estaría estéricamente desfavorecido. En apoyo de este enfoque podemos considerar la alta contribución del Q-benzoílo de C-4 en los derivados de galactosa, que se considera debida a la posición muy favorable^{56,87} de ese Q-benzoílo con respecto al centro de reacción. También para

nos permiten plantear, tomando como base de discusión la conformación II, dos trayectorias posibles para la adición del amoníaco al carbonilo:

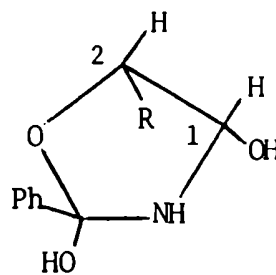


En lo que respecta a nuestros resultados, para explicar la baja contribución del O-benzoílo de C-2 discutiremos en primer lugar la hipótesis estérica de Zanlungo y col⁵⁶. Dichos autores postulan como hemos visto en el capítulo III, una conformación de partida estable⁹³ para el rotámero de C-1—C-2 diferente de II. Nos parece, sin embargo, preferible el rotámero II, el cual si bien es menos estable, es más probable como estado de transición entre I y III además de permitir un ataque más competitivo del amoníaco, respecto de un eventual ataque al carbonilo por parte del hidroxilo de C-5.

La consideración de los modelos moleculares evidencia como de mayor probabilidad un ataque según el camino (a) para dar la carbinolamina IV. Esto conduciría a un intermediario pentaatómico VI, en el cual la cadena del azúcar aparece representada por el resto R.

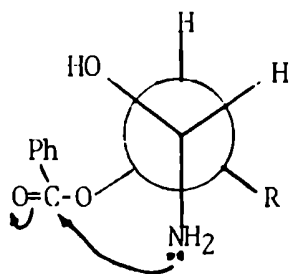


IV

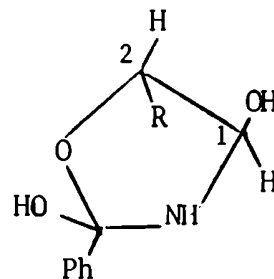


VI

En este intermediario hipotético aparece una estructura α C desfavorable energéticamente^{95,56}, debido a la existencia de una relación cis entre el hidroxilo de C-1 y el voluminoso resto R de C-2. La eventual contribución del O-benzoílo de C-2 estaría basada en una baja proporción de moléculas que seguiría el camino (b) para dar el rotámero V, el cual a su vez conduciría a un intermediario (VII) con una estructura pentaatómica α T estéricamente favorable a la migración^{95,56}.



V

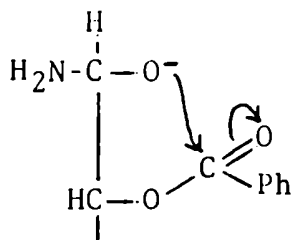


VII

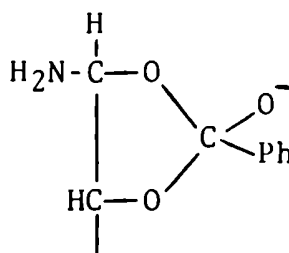
Por lo tanto desde el punto de vista de la hipótesis de Zanolungo y col.⁵⁶, la baja contribución del O-benzoílo de C-2 está determinada por las barreras energéticas que imponen los estados de transición más probables. Si se acepta la conformación de partida postulada por los autores se llega a resultados análogos.

A su vez el rotámero IV permitiría una buena interacción de la carbinolamina de C-1 con el O-benzoílo axial de C-4, lo cual explicaría su alta contribución e indicaría que es el primer benzoílo en migrar.

Un segundo enfoque en lo que respecta a la baja contribución del O-benzoílo de C-2 se basa en la capacidad de ionización del hidroxilo de la carbinolamina en C-1. Salinas⁸⁷ da un valor de 0.16 para la fracción molar ionizada de la carbinolamina en metanol amoniacal 16%.

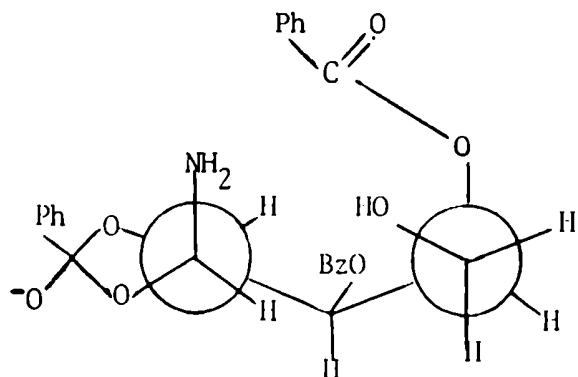


193

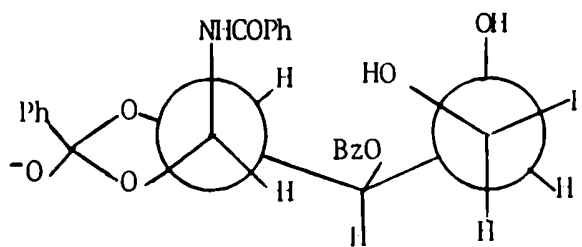


194

El oxianión así formado (193) podría adicionarse nucleofílicamente al O-benzoílo de C-2 dando un intermediario de adición aniónico (194). La formación de este intermediario (194) en el rotámero IV, que hemos postulado como predominante, no solamente inhibiría la participación del O-benzoílo de C-2 sino que favorecería la migración del O-benzoílo de C-4 según se formula en VIII, para dar IX.



VIII



IX

A partir de este punto la entrada del segundo grupo benzamido en C-1 se vería favorecida por el proceso de desplegamiento de la cadena (ya que la molécula no va a permanecer indefinidamente en forma plegada) para adoptar una conformación zig-zag que ubicaría al O-benzoílo de C-3 en posición favorable para una interacción con el C-1, independientemente de la hipótesis que se acepte para su inserción, es decir vía previa formación de una ortoamida en C-3 ó por el ataque del amoníaco al C-1.

Existe un tercer punto de vista, aún, respecto de la baja contribución del O-benzoílo de C-2 a la formación de la diamida, que como ya hemos planteado en el capítulo III, se basa en la capacidad de disociación del hidroxilo hemiacetalico, una vez hidrolizado el O-benzoílo de C-1. Esa capacidad de disociación (0.79 de fracción molar)⁸⁷ mucho mayor en amoníaco metanólico que la de la carbinolamina, permitiría la formación del oxianión 135 que por ataque al O-benzoílo de C-2 formaría el oxianión 136 con el cual estaría en equilibrio, disminuyendo así la cantidad de grupos O-benzoílo de C-2 dispuestos a la migración.

Respecto del O-benzoílo de C-2 hemos visto que su contribución a la formación de la diamida es prácticamente la misma en ambos números.

Si esa contribución no depende de la configuración anomérica y aceptamos que su escaso valor se debe en parte a la formación del compuesto cíclico 136, cabe suponer que en el medio de reacción, el equilibrio entre anómeros, al producirse la eliminación del benzoílo de C-1 se desplaza rápidamente hacia la forma β que facilita, por su posición relativa cis respecto del benzoiloxi de C-2, su ataque al mismo para formar 136

Otro aspecto a considerar es la magnitud de las otras contribuciones en nuestro caso. Siendo la L-arabinopiranososa homomorfa con la D-galactosa, comparemos los valores de la contribución de los distintos grupos O-benzoílo de ambos azúcares a la formación de la correspondiente diamida (Tabla IX)

Tabla IX.

Contribución de los distintos grupos O-benzoílo a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-glicitol.

Perbenzoato amonolizado	C-2	C-3	C-4	C-6
penta-O-benzoil-D-galactopiranososa ⁹¹	0.13	0.62	1.02	0.18
tetra-O-benzoil-L-arabinopiranososa	0.14	0.85	0.98	—

Las contribuciones del grupo O-benzoílo de C-4 son prácticamente idénticas en ambos azúcares, lo cual era de esperar considerando la similitud de las posiciones relativas de ambos respecto del C-1 en la conformación 4C_1 . Obviamente no es posible un aumento de esa contribución (que podría resultar de una mayor facilidad de migración $O \rightarrow N$ en el caso de la pentosa al desaparecer un eventual impedimento estérico debido a la presencia del grupo benzoiloximetilo de C-5 en la hexosa), ya que aún en presencia de ese gru-

po, el O-benzoílo de C-4 en la penta-O-benzoil-D-galactopiranososa tiene una posición tan favorecida que su contribución a la formación de la correspondiente dibenzamida es la máxima posible.

Respecto de la contribución del O-benzoílo de C-3, se observa que es notablemente mayor para el derivado de L-arabinosa , (0.85 moles/mol comparado con 0.62 moles/mol para el caso de la hexosa). Esto es explicable si se tiene en cuenta que en el caso de la pentosa el grupo O-benzoílo de C-3 es el único disponible (después del de C-4) para la migración $O \rightarrow N$, mientras en el derivado de D-galactosa el O-benzoílo de C-3 compite en esa tarea con el de C-6, repartiéndose así la contribución entre ambos,

C A P I T U L O V

PARTE EXPERIMENTAL

INSTRUMENTAL Y METODOS GENERALES

1. Punto de fusión:

Los puntos de fusión (p.f.) fueron determinados en un aparato Fisher-Johns y no han sido corregidos.

2. Poder rotatorio:

Los poderes rotatorios fueron medidos en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 141, en celdas de 1 dm de longitud y a temperatura ambiente. El solvente y la concentración utilizada (expresada en gramos por 100 mL de solución) se especifican en cada caso.

3. Espectros de I.R.:

Los espectros de absorción en el infrarrojo (I.R.) se realizaron con un espectrofotómetro Perkin-Elmer 137-B Infracord, en suspensiones de Nujol.

4. Espectros de R.M.N.-¹H:

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (R.M.N.-¹H) se realizaron a 60 MHz con un espectrometro Varian A-60. Se corrieron usando tubos de 5 mm y trabajando en onda continua, empleando tetrametilsilano (T.M.S.) como referencia interna y piridina como solvente, salvo en los casos que se indica expresamente. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (p.p.m.) respecto del T.M.S. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz y fueron obtenidas por análisis de primer orden a partir de la medida directa del espaciamento entre los picos. En algunos casos en que las resonancias se encuentran perturbadas por la proximidad de otros protones, los valores de J son aproximados.

5. Mediciones de radiactividad:

Fueron realizadas en un espectrómetro de centelleo líquido Packard Tri-Carb 3003 de tres cana-

les, utilizando el método de referencia externa. En general las muestras se disolvieron en un mL de agua; cuando ésto no fue posible, por razones de solubilidad, se tomó una alícuota de 0.1 mL de solución etanólica y se llevó a 1 mL con agua. En ambos casos se mezcló el mililitro de solución de sustancia cuya actividad se quería medir con 14 mL de solución centelleadora de dioxano que contenía 100 g de naftaleno, 7.0 g de 2,5-difeniloxazol (P.P.O.) y 0.3 g de 1,4-bis-2-(4-metil-5-feniloxazolil)-benceno (dimetil-P.O.P.O.P.) por litro.

6. Solventes:

Fueron purificados por los métodos convencionales¹¹². Las evaporaciones se efectuaron a presión reducida en evaporador rotatorio a temperaturas inferiores a 50°C. Los extractos de solventes orgánicos fueron previamente secados sobre sulfato de sodio anhidro.

El secado en desecador se realizó a presión reducida sobre ácido sulfúrico ó hidróxido de potasio.

Las muestras para microanálisis se secaron al vacío sobre pentóxido de fósforo.

Las soluciones de metanol amoniacal se prepararon haciendo burbujear amoníaco seco sobre metanol a 0°C. Su concentración se expresa en g de amoníaco por 100 mL de solución (p/v).

7. Métodos cromatográficos:

a) Cromatografía en capa delgada (c.c.d.): Se utilizó la técnica ascendente de desarrollo empleando una capa de 0.25 mm de Silica gel G (Merck) como fase fija extendida sobre placas de vidrio de 10cm x 20 cm.

Para su desarrollo se utilizaron los siguientes sistemas de solventes (v/v) : A- benceno:cloroformo 1:1, B- benceno: 2-propanol 95:5, C- benceno:2-propanol 8:2 y D- benceno:cloroformo:2-propanol 5:5:0.1

b) Cromatografía en columna: Se utilizó la técnica denominada columna seca desarrollada por Loev y col.¹¹³ empleando como soporte una columna de 60 cm de largo por 10 cm de diámetro y como fase fija Silica gel (Davison) grado 923, malla 100-200. Los sistemas de solventes empleados (v/v) se indican en cada caso.

SINTESIS DE DERIVADOS DE L-ARABINOPIRANOSA BLOQUEADOS SELECTIVAMENTE.

Bencil β -L-arabinopiranosido (167)

Este compuesto, sintetizado por primera vez por Fischer y Beensch⁹⁹, fue preparado en nuestro caso de acuerdo a la técnica desarrollada por Ballou y col.⁹⁸

En 180 mL de alcohol bencílico se suspendieron 40 g (0.26 moles) de L-arabinosa; se enfrió la mezcla a -10°C en baño de hielo-sal y se hizo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno seco hasta saturación. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 48 hs. en el transcurso de las cuales apareció una masa cristalina muy abundante.

Se agregaron 160 mL de éter etílico con el fin de completar la cristalización y se dejó en la heladera a -5°C durante otras 48 hs.

Se filtró, lavó con éter etílico y secó en desecador, al vacío.

Se recrystalizó dos veces de etanol absoluto obteniéndose 53 g (80%) de cristales cromatográficamente puros (c.c.d., solvente C) de bencil β -L-arabinopiranosido (167), p.f. 173-174°C; $[\alpha]_D^{28} = +214^\circ$ (c 0.5 agua).

Fischer y Beensch⁹⁹ dan para este compuesto p.f. 172-173°C; $[\alpha]_D^{20} = +215.2^\circ$ (c 1.03 agua); Ballou⁹⁸ da para el isómero β -D p.f. 169-171°C; $[\alpha]_D^{25} = -212.0^\circ$ (c 0.5 agua).

I.R. : ν máx (cm⁻¹) 3200 (O-H).

R.M.N.-¹H (C₅D₅N-D₂O) δ 7.70-7.20 (5H, grupo fenilo); 5.40 (d, 1H, J_{1,2} = 3 Hz, H-1); 4.92 y 4.66 (c_{AB}, 2H, J_{AB} = 12 Hz, C₆H₅CH₂); 4.90-4.30 (m, 3H, H-2, H-3, H-4); 4.12 (s, 2H, H-5 y H-5').

Bencil 3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (168)

Este compuesto fue preparado por primera vez por Aspinall y Ferrier¹¹⁴. Para sintetizarlo utilizamos la técnica desarrollada por Ballou¹¹⁵ para el isómero β -D.

A 2150 mL de acetona pura enfriada a 0°C se agregaron lentamente con agitación 2 mL de ácido sulfúrico concentrado, luego 40 g (0.16 moles) de bencil β -L-arabinopiranosido (167) y finalmente 116 g de sulfato de cobre anhidro.

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 hs.

Terminada esta operación se hizo pasar una corriente de amoníaco seco hasta neutralidad y se filtró el insoluble por lecho de celite obteniéndose una solución amarillenta que se evaporó a sequedad. El jarabe resultante se dejó en desecador durante 20 hs., en el transcurso de las cuales aparecieron cristales que aumentaron con el tiempo.

Se añadieron 200 mL de éter etílico que disolvieron el jarabe y la mayor parte de la masa cristalina dejando en suspensión una pequeña cantidad de cristales. Estos se separaron por filtración dando 3.68 g de producto de p.f. 165-170°C. De su recristalización de etanol absoluto se obtuvieron 3,52 g de cristales de p.f. y p.f. mezcla 173-174°C, $[\alpha]_D^{28} = +213.6^\circ$ (c 0.9 agua) que se identificaron como bencil β -L-arabinopiranosido (167) (c.c.d., solvente C).

La solución etérea se evaporó a sequedad; el residuo siruposo se disolvió en 30 mL de éter etílico y se cristalizó añadiendo lentamente 300 mL de éter de petróleo (60-70°) y raspando las paredes. Se enfrió en baño de agua helada y se filtró obteniéndose 35 g (75%) de bencil 3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (168) de p.f. 56-57°C, $[\alpha]_D^{25} = +210.8^\circ$ (c 0.9 etanol).

Ballou¹¹⁵ da para el isómero β -D p.f. 55-58°C, $[\alpha]_D^{25} = -209$ (c 2 etanol).

Aspinall y Ferrier¹¹⁴ dan para este compuesto p.f. 57-58°C,

$$[\alpha]_D^{25} = +187^\circ \text{ (c 0.9 cloroformo).}$$

I.R. : $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3300 (O-H).

R.M.N. -¹H (C₅D₅N-D₂O) : δ 7.70-7.20 (m, 5H, grupo fenilo); 5.40 y 5.28 (2d, 1H, J_{1,2} = 3 Hz, H-1(e) y H-1(a); 4.95 y 4.69 (c_{AB}, 2H, J_{A,B} = 12.5 Hz, C₆H₅CH₂); 4.70-4.25 (3H, H-2, H-3, H-4); 4.12 (2H, H-5 y H-5'); 1.58 y 1.43 (2s, 6H, (CH₃)₂C).

Bencil 2-O-benzoil-3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (169)

Se preparó de acuerdo con la técnica desarrollada por Rammler y Mac Donald¹¹⁶ para la síntesis del correspondiente enantiómero.

En 20 mL de piridina anhidra se disolvieron 9.3 g (0.033 moles) de bencil 3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (168) y se enfrió la solución a -5°C en baño de hielo-sal.

Se agregaron entonces, gota a gota, 6.2 mL de cloruro de benzoílo enfriados a la misma temperatura, manteniendo la temperatura constante a -5°C durante la adición.

La mezcla de reacción permaneció en reposo durante 20 hs a temperatura inferior a 0°C; se volcó luego sobre un exceso de agua-hielo separándose un producto gomoso que por raspado se volvió totalmente friable.

Se filtró, lavó con agua y secó en desecador al vacío. El producto bruto se disolvió en 50 mL de etanol hirviendo, se filtró en caliente y por enfriamiento precipitó una masa cristalina que se separó por filtración, p.f. 108-109°C.

Después de dos recristalizaciones del mismo solvente se obtuvieron 11.7 g (92%) de bencil 2-O-benzoil-3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (169), p.f. 110-111°C, $[\alpha]_D^{28} = +209^\circ$ (c 0.9 cloroformo).

Rammler y Mac Donald¹¹⁶ dan para el isómero β -D p.f. 108-109°C, $[\alpha]_D^{24} = -202^\circ$ (c 1 cloroformo).

Sivakumaran y Jones¹⁰⁰ dan para este enantiómero p.f. 110.5-112°C, $[\alpha]_D^{23} = +212.0^\circ$ (c 1.13 cloroformo).

I.R. : $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 1705 (C=O).

R.M.N.-¹H (C₅D₅N) : δ 8.35-8.10 y 7.70-7.20 (2m, 10H, grupos fenilo); 5.63 (dd, 1H, J_{2,3} = 8 Hz, J_{2,1} = 3 Hz, H-2); 5.44 (d, 1H, J_{1,2} = 3 Hz, H-1); 4.81 (dd, 1H, J_{3,4} = 5.5 Hz, J_{3,2} = 8 Hz, H-3); 4.90 y 4.57 (c_{AB}, 2H, J_{A,B} = 12.5 Hz, C₆H₅CH₂); 4.44 (m, 1H, H-4); 4.21 (2H, H-5 y H-5'); 1.64 y 1.40 (2s, 6H, (CH₃)₂C).

Bencil 2-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (170)

Se obtuvo según la técnica descrita por Sivakumaran y Jones¹⁰⁰. Se suspendieron 5.46 g (0.014 moles) de bencil 2-O-benzoil-3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (169) en 50 mL de acetona y se añadió luego 90 mL de ácido sulfúrico 1N.

La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 1 h. y se dejó luego en heladera hasta el día siguiente. Precipitó una masa cristalina abundante que se separó por filtración, se lavó con agua helada hasta pH neutro de las aguas de lavado y se secó en desecador al vacío.

El producto sólido seco se disolvió en cloroformo y precipitó por agregado de éter de petróleo (p. eb. 60-70°C) y raspado.

Se obtuvieron 4.5 g (92%) de bencil 2-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (170) p.f. 131-132°C, $[\alpha]_D^{22} = +175.5^\circ$ (c 0.6 cloroformo).

Sivakumaran y Jones¹⁰⁰ dan para este producto p.f. 131-132°C, $[\alpha]_D^{22} = +176^\circ$ (c 0.6 cloroformo).

I.R. : $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3300 (O-H), 1700 (C=O).

R.M.N.-¹H (C₅D₅N-D₂O) : δ 8.35-8.10 y 7.70-7.20 (2m, 10H, grupos

fenilo); 6.08 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10$ Hz, $J_{2,1} = 3.5$ Hz, H-2); 5.62 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1); 4.90-4.65 (1H, H-3); 4.9 y 4.62 (c_{AB} , 2H, $J_{A,B} = 12.5$ Hz, $C_6H_5CH_2$); 4.48 (m, 1H, H-4); 4.20 (2H, H-5 y H-5').

2-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (179)

Se sintetizó por adaptación de la técnica utilizada por Rammler y Mac Donald¹¹⁶ para la preparación del correspondiente enantiómero.

En 60 mL de dioxano se disolvieron 0.99 g (2.9 mmoles) de bencil 2-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (170) y a esa solución se agregaron 0.5 g de paladio sobre carbón (10%) y 0.15 mL de ácido clorhídrico concentrado.

La mezcla se agitó durante 24 hs. a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno.

Se filtró luego por lecho de celite y el filtrado se evaporó a sequedad obteniéndose un jarabe que se cristalizó de acetato de etilo. Por recristalización del mismo solvente se obtuvieron 0.48g (66%) de 2-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (179), p.f. 133-134°C, $[\alpha]_D^{28} = +154^\circ \rightarrow +102^\circ$ (c 0.7 metanol).

Rammler y Mac Donald¹¹⁶ dan para el isómero β -D p.f. 132-133°C, $[\alpha]_D^{23} = -152^\circ \rightarrow -100^\circ$ (c 0.83 metanol).

I.R. : $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) 3300 (O-H) , 1700 (C=O).

R.M.N. -¹H ($C_5D_5N-D_2O$) : δ 8.20-8.00 y 7.70-7.15 (grupos fenilo); 5.35 (d, 1H, $J_{1,2} = 7$ Hz, H-1); el resto de los protones aparece como multipletes complejos.

Bencil 2-O-benzoil-3,4-di-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (171)

Se preparó por adaptación de la técnica descrita por Honey-

man y Morgan¹².

A una suspensión de 5 g (14.5 mmoles) de bencil 2-Q-benzoil- β -L-arabinopiranosido (170) en 24 mL de anhídrido acético, enfriada a -20°C, se agregó gota a gota con agitación una solución de 3.2 mL (0.076 moles) de ácido nítrico fumante (densidad 1.5 g/mL) en 12 mL de anhídrido acético, a la misma temperatura.

La temperatura se mantuvo constante durante toda la operación y por otros 10 minutos una vez finalizada la misma.

La masa de reacción se volcó entonces lentamente sobre 250 mL de agua-hielo separándose un aceite que se hizo friable luego de dos horas, por raspado. El sólido resultante se filtró y secó obteniéndose 6.1 g de un producto amorfo de p.f. 113-119°C.

Una c.c.d. (solvente D) indicó que se trataba de una mezcla compleja de productos. Como no fuera posible la separación de los mismos por recristalización se realizó una cromatografía en columna seca¹¹³. Se utilizaron para su elución distintos sistemas de solventes de polaridad creciente comenzando por benceno:ciclohexano (95:5) y finalizando con benceno:acetato de etilo (92:8).

Las fracciones que demostraron contener el mismo componente (c.c.d., solvente D, Rf 0.80) fueron evaporadas a sequedad. La masa cristalina resultante de la evaporación se recristalizó tres veces de etanol obteniéndose 3.7 g (58%) de bencil 2-Q-benzoil-3,4-di-Q-nitro- β -L-arabinopiranosido (171) p.f. 123-124°C, $[\alpha]_D^{25} = +201.0^\circ$ (c 0.6 cloroformo).

I.R. : $\nu_{\text{m\acute{a}x}}$ (cm⁻¹) 1700 (C=O) , 1630 y 1275 (ONO₂).

R.M.N. -¹H (C₅D₅N) : δ 8.20-8.00 y 7.60-7.10 (grupos fenilo); 6.40 (dd, 1H, J_{3,4} = 3 Hz, J_{3,2} = 10.5 Hz, H-3), 6.22 (m, 1H, H-4); 5.76 (dd, 1H, J_{2,3} = 10.5 Hz, J_{2,1} = 3 Hz, H-2); 5.66 (d, 1H, J_{1,2} = 3 Hz, H-1); 4.88 y 4.67 (c_{AB}, 2H, J_{A,B} = 12 Hz, C₆H₅CH₂); 4.38 (dd, 1H, J_{5,5'} = 13.5 Hz, J_{5,4} = 1.5 Hz, H-5); 4.34 (dd, 1H, J_{5',5} = 13.5 Hz, J_{5',4} = 1.5 Hz, H-5').

Análisis : Calculado para $C_{19}H_{18}N_2O_{10}$: %C 52.54, %H 4.18, %N 6.46
Encontrado: %C 52.30, %H 4.30, %N 6.20

Por evaporación de las fracciones eluidas con benceno:acetato de etilo (98:2) que contenían el mismo producto (c.c.d., solvente D Rf 0.50) se obtuvo un residuo cristalino que recristalizado de etanol 90% dió 0.180 g (3.2%) de bencil 2-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (172). p.f. 120-121°C, $[\alpha]_D^{25} = +191.0^\circ$ (c 0.5 cloroformo).

I.R. : $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) 3300 (O-H) , 1720 (C=O) , 1620 y 1280 (ONO₂).

R.M.N.-¹H ($C_5D_5N-D_2O$) : δ 8.20-8.00 y 7.60-7.10 (grupos fenilo); 5.93 (m, 1H, H-4); 5.82 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10$ Hz, $J_{2,1} = 3.5$ Hz, H-2) 5.58 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1); 5.00 (dd, 1H, $J_{3,4} = 3$ Hz, $J_{3,2} = 10$ Hz, H-3); 4.87 y 4.56 (c_{AB} , 2H, $J_{A,B} = 12$ Hz, $C_6H_5CH_2$); 4.26 (dd, 1H, $J_{5,5'} = 13$ Hz, $J_{5,4} = 2$ Hz, H-5); 4.22 (dd, 1H, $J_{5',5} = 13$ Hz, $J_{5',4} = 2$ Hz, H-5').

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{19}NO_8$: %C 58.61, %H 4.92, %N 3.60
Encontrado: %C 58.57, %H 5.04, %N 3.69

Bencil 2-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (172)

En un tubo cerrado se calentó a 100°C durante 24 hs. una solución de 2.5 g (6 mmoles) de bencil 2-O-benzoil-3,4-di-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (171) y 5 g (33 mmoles) de ioduro de sodio en 25 mL de acetona. La solución resultante de color marrón, se evaporó a sequedad y el residuo sólido se extrajo con cloroformo (3x10 mL). La solución clorofórmica, de color violeta, se lavó una vez con 10 mL de agua y luego con igual volumen de solución saturada de tiosulfato de sodio que la decoloró al eliminar el yodo liberado durante la reacción.

El extracto clorofórmico se lavó una vez más con agua, se secó y evaporó a sequedad obteniéndose un residuo sólido. Una c.c.d. (solvente D) indicó que el producto principal (Rf 0.50) estaba acompañado por varios subproductos, incluyendo trazas del compuesto de partida (Rf 0.80).

Su aislamiento se realizó cromatográficamente mediante la técnica de columna seca¹¹³. Para la elución se utilizaron mezclas de benceno:acetato de etilo de polaridad creciente comenzando por benceno:acetato de etilo (98:2).

La evaporación de las fracciones eluidas con benceno:acetato de etilo (92:8) dió como resultado un sólido cristalino que se recrystalizó de etanol 90% obteniéndose 1.20 g (53.5%) de bencil 2-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (172) $[\alpha]_D^{25} = +190.7^\circ$ (c 0.5 cloroformo). El p.f. y p.f. mezcla con 172 (obtenido previamente en la preparación de 171 dió 120-121°C. La comparación de los espectros de I.R. y de R.M.N.-¹H confirmó que se trataba de la misma sustancia.

Bencil 2,3-O-di-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (173)

A una solución de 1.04 g (2.7 mmoles) de bencil 2-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (172) en 3.5 mL de piridina enfriada a -15°C se agregó gota a gota y con agitación 0.7 mL de cloruro de benzoílo. Se dejó reposar a -10°C durante 2 hs. y luego a 0°C durante 24 hs..

Se volcó entonces sobre agua-hielo separándose una masa aceitosa que se hizo friable por estacionamiento y por raspado intermitente.

Se filtró y una vez seco se recrystalizó de etanol obteniéndose 1.19 g (90%) de bencil 2,3-di-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (173) p.f. 95-96°C, $[\alpha]_D^{25} = +211.0^\circ$ (c 0.6 cloroformo).

I.R. : $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 1703 (C=O), 1620 y 1270 (ONO₂).

R.M.N. -¹H (C₅D₅N) δ 8.30-8.00 y 7.68-7.12 (grupos fenilo);
6.51 (dd, 1H, J_{3,4} = 3.4 Hz, J_{3,2} = 10.5 Hz, H-3); 6.19 (m, 1H,
H-4); 6.03 (dd, 1H, J_{2,3} = 10.5 Hz, J_{2,1} = 3.5 Hz, H-2); 5.70 (d,
1H, J_{1,2} = 3.5 Hz, H-1); 4.93 y 4.65 (C_{AB}, 2H, J_{A,B} = 12 Hz,
C₆H₅CH₂); 4.38 (dd, 1H, J_{5,5'} = 13.5 Hz, J_{5,4} = 2 Hz, H-5);
4.34 (dd, 1H, J_{5',5} = 13.5 Hz, J_{5',4} = 2 Hz, H-5').

Análisis: Calculado para C₂₆H₂₃NO₉: %C 63.28, %H 4.70, %N 2.84
Encontrado: %C 63.53, %H 4.98, %N 3.06

Bencil 2,3-di-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (174)

A una solución de 1.69 g (3.4 mmoles) de bencil 2,3-di-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (173) en 50 mL de ácido acético glacial, agitada a temperatura ambiente, se agregaron, en pequeñas porciones, 5 g de una mezcla por partes iguales de polvo de hierro y de cinc²². Se siguió agitando hasta reacción negativa de nitratos con difenilamina¹¹⁷.

La suspensión resultante se filtró por lecho de celite y el residuo sólido se lavó varias veces con cloroformo.

La solución acético-clorofórmica obtenida se lavó con agua (2x20 mL), luego con solución saturada de bicarbonato de sodio (2x20 mL) y finalmente una vez más con agua. Las aguas de lavado se extrajeron con cloroformo (2x15 mL) que se sumó a la fase orgánica inicial y el total se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Al jarabe resultante se le añadió etanol absoluto y se repitieron las evaporaciones hasta eliminar todo el cloroformo, obteniéndose de esta manera un sólido cristalino que recristalizado tres veces de etanol absoluto dió 1.02 g (67%) de bencil 2,3-di-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (174) p.f. 122-123°C,

$[\alpha]_D^{25} = +205.7^\circ$ (c 0.6 cloroformo). Sivakumaran y Jones¹⁰⁰ dan p.f. 122-123.5°C, $[\alpha]_D^{23} = +204^\circ$ (c 0.55 cloroformo).

Se confirmó la identidad de 174 preparando el bencil 2,3-di-O-benzoil-4-O-metanosulfonil- β -L-arabinopiranosido de p.f. 131-132°C, $[\alpha]_D^{25} = +176^\circ$ (c 0.66 cloroformo), que coincidió en los valores de sus constantes físicas con los dados para este derivado por los mismos autores¹⁰⁰.

I.R. : $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3340 (O-H) , 1720 (C=O).

R.M.N. -¹H (C₅D₅N-D₂O) δ 8.30-8.00 y 7.65-7.10 (grupos fenilo); 6.50 (dd, 1H, J_{3,4} = 3 Hz, J_{3,2} = 10.5 Hz, H-3); 6.22 (dd, 1H, J_{2,3} = 10.5 Hz, J_{2,1} = 3 Hz, H-2); 5.73 (d, 1H, J_{1,2} = 3 Hz, H-1); 4.82 y 4.71 (c_{AB}, 2H, J_{A,B} = 12.5 Hz, C₆H₅CH₂); 4.83 (m, 1H, H-4); 4.32 (dd, 1H, J_{5,5'} = 12 Hz, J_{5,4} = 1.5 Hz, H-5); 4.13 (dd, 1H, J_{5',5} = 12 Hz, J_{5',4} = 2Hz, H-5').

1,2,3,4-tetra-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (180)

1) A partir de L-arabinosa (165). A una suspensión de 3.5 g (0.023 mmoles) de L-arabinosa (165) en 36 mL de piridina previamente enfriados a -5°C se agregaron lentamente y manteniendo la temperatura constante, 19 mL (0.16 moles) de cloruro de benzoílo enfriados a esa temperatura.

La masa de reacción se mantuvo durante 24 hs. a -5°C y se volcó luego sobre agua-hielo separándose una masa aceitosa que se hizo friable por raspado, luego de tres horas.

Se filtró, secó y recristalizó dos veces de etanol obteniéndose 11.4 g (86.3%) de 1,2,3,4-tetra-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (180) p.f. 174-175°C, $[\alpha]_D^{25} = +325.2^\circ$ (c 3.9 cloroformo).

Wolfrom y Christman¹⁰⁴ dan para el mismo producto p.f. 173-174°C, $[\alpha]_D^{26} = +325^\circ$ (c 4 cloroformo).

I.R. : $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 1720 (C=O).

R.M.N.-¹H (acetona-d₆) : δ 8.3-7.17 (grupos fenilo); 6.94 (d, 1H, J_{1,2} = 3 Hz, H-1); 6.25 (dd, 1H, J_{3,2} = 10 Hz, J_{3,4} = 3 Hz, H-3); 6.03 (dd, 1H, J_{2,1} = 3 Hz, J_{2,3} = 10 Hz, H-2); 6.01 (m, 1H, H-4); 4.71 (dd, 1H, J_{5,5'} = 13 Hz, J_{5,4} = 1.5 Hz, H-5); 4.27 (dd, 1H, J_{5',5} = 13 Hz, J_{5',4} = 2 Hz, H-5').

II) A partir de 2-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (179). Se usó la técnica aplicada en el caso anterior con la misma relación molar de cloruro de benzoílo a hidroxilos libres (1.4 moles de cloruro de benzoílo por mol de hidroxilo libre).

A partir de 2.1 g de 2-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (179) se obtuvieron 3.4 g (76%) de 1,2,3,4-tetra-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (180) p.f. 174-175°C, $[\alpha]_D^{25} = +325^\circ$ (c 4 cloroformo).

Bencil 2,3,4-tri-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (186)

I) A partir del bencil β -L-arabinopiranosido (167). Una solución de 0.5 g (6 mmoles) de bencil β -L-arabinopiranosido (167) en 4 mL de piridina a -5°C se trató con 1.2 mL de cloruro de benzoílo (10.4 mmoles).

Luego de volcar sobre agua helada se separó un aceite que se extrajo con cloroformo. La solución clorofórmica se lavó sucesivamente con ácido sulfúrico 2N, solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. Se secó y evaporó a sequedad obteniéndose 1.1 g (91%) de bencil 2,3,4-tri-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (186) en forma de jarabe cromatográficamente puro (solvente B), $[\alpha]_D^{25} = +276^\circ$ (c 0.8 cloroformo).

Sivakumaran y Jones¹⁰⁰ dan para este jarabe $[\alpha]_D^{23} = +277^\circ$ (c 1 cloroformo).

I.R. : $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 1710 (C=O).

R.M.N. - ^1H ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 8.40-7.95 y 7.55-7.10 (grupos fenilo);
 6.51 (dd, 1H, $J_{3,4} = 3$ Hz, $J_{3,2} = 11$ Hz, H-3); 6.24 (m, 1H, H-4);
 6.22 (dd, 1H, $J_{2,3} = 11$ Hz, $J_{2,1} = 3$ Hz, H-2); 5.82 (d, 1H,
 $J_{1,2} = 3$ Hz, H-1); 5.00 y 4.70 (c_{AB}, 2H, $J_{A,B} = 12$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$);
 4.60-4.10 (m, 2H, H-5 y H-5').

II) A partir del bencil 2,3-di-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (174). Se utilizó como en el caso anterior 1.73 moles de cloruro de benzoílo por mol de hidroxilo libre.

A partir de 1.1 g (2.45 mmoles) de bencil 2,3-di-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (174) se obtuvieron 1.2 g (88%) de jarabe cromatográficamente puro (solvente B) con $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +275^\circ$ (c 0.6 cloroformo).

2,3,4-tri-O-benzoil- α -L-arabinopiranososa (187)

Se sintetizó por adaptación de la técnica desarrollada por Rammler y Mac Donald¹¹⁶ para la preparación de la 2-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (179).

En 130 mL de dioxano se disolvieron 1.5 g (2.7 mmoles) de bencil 2,3,4-tri-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (186). A esta solución se agregaron 0.3 mL de ácido clorhídrico concentrado y 0.5 g de paladio al 10% sobre carbon. La mezcla de reacción se agitó durante 24 hs. en atmósfera de hidrógeno.

Terminada esta operación se filtró por lecho de celite, se evaporó el filtrado a sequedad y el jarabe así obtenido se secó en desecador.

Después de tres recristalizaciones de benceno-éter de petróleo, se obtuvieron 0.5 g (40%) de cristales cromatográficamente puros (solvente B) de 2,3,4-tri-O-benzoil- α -L-arabinopiranososa (187) p.f. 164-165°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +240^\circ$ (c 4 cloroformo), mutarrota en piridina $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +143.8^\circ \longrightarrow +194.6^\circ$ (c 4).

Wolfrom y Christman¹⁰⁴ dan para este producto p.f. 162-163°C, $[\alpha]_D^{23} +236^\circ$ (c 4 cloroformo), mutarrota en piridina $[\alpha]_D +143^\circ \longrightarrow +196^\circ$ (c 4).

I.R. : $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3320 (O-H) , 1720 (C=O).

1,2,3,4-tetra-O-benzoil- α -L-arabinopiranososa (188)

A una solución de 0.32 g (0.7 mmoles) de 2,3,4-tri-O-benzoil- α -L-arabinopiranososa (187) en 3 mL de piridina previamente enfriada a -5°C se agregó lentamente y cuidando que no aumentara la temperatura, 0.4 mL (3.4 mmoles) de cloruro de benzoílo y se dejó reposar durante 24 hs. a la misma temperatura.

Se volcó sobre agua helada separándose una masa aceitosa que se hizo rápidamente friable. Se filtró, secó y recrystalizó dos veces de etanol. Se obtuvieron 0.33 g (85%) de 1,2,3,4-tetra-O-benzoil- α -L-arabinopiranososa (188) p.f. 162-163°C, $[\alpha]_D^{25} = +112.2^\circ$ (c 1.2 cloroformo).

Wolfrom y Christman¹⁰⁴ dan para este producto p.f. 160-161°C, $[\alpha]_D^{23} = +112.5^\circ$ (c 4 cloroformo).

I.R. : $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 1720 (C=O).

R.M.N.-¹H (Cl₃CD) δ 8.2-7.8 y 7.6- 7.2 (grupos fenilo); 6.31 (d, 1H, J_{1,2} = 5 Hz, H-1); 6.00-5.7 (m, 3H, H-2, H-3, H-4); 4.6-4.0 (m, 2H, H-5 y H-5')

AMONOLISIS DE 1,2,3,4-TETRA-O-BENZOIL-L-ARABINOPIRANOSA :
OBTENCION DE 1,1-BIS(BENZAMIDO)-1-DESOXI-L-ARABINITOL

1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol (166)

El método que se describe a continuación fue empleado para todas las amonólisis de las tetra-O-benzoil-L-arabinopiranosas radiactivas y es el habitualmente utilizado para perbenzoatos de monosacáridos.

En 250 mL de metanol conteniendo 16% de amoníaco se suspendieron 10 g (17.6 mmoles) de tetra-O-benzoil-L-arabinopiranosas.

Luego de agitar durante 2 horas la disolución fue total y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 hs. más. Terminada esta operación se evaporó a sequedad y el residuo se secó en desecador.

El producto sólido así obtenido se lavó por suspensión con 50 mL de acetato de etilo y se decantó el líquido sobrenadante. Esta operación se repitió dos veces más con el mismo volumen de acetato de etilo y luego con éter de petróleo (2x30 mL).

Finalmente se eliminó al vacío el resto de solvente y se secó en desecador.

El sólido resultante se suspendió en 20 mL de etanol frío, se filtró y lavó con 10 mL del mismo solvente. El insoluble se recristalizó dos veces de etanol y se obtuvieron 2.36 g (36.3%) de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol (166) p.f. 199-200°C, $[\alpha]_D^{28} = -5.3^\circ$ (c 0.9 piridina).
Deferrari y col.¹¹⁸ dan para este producto p.f. 197-198°C , $[\alpha]_D^{30} = -5.2^\circ$ (c 1.2 piridina).

Tetra-O-acetil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol.

En 3.4 mL de solución por partes iguales en volumen de piridina y anhídrido acético se disolvieron 0.1 g de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol (166). La solución permaneció en reposo a temperatura ambiente por 24 hs..

La mezcla de reacción se volcó sobre agua helada separándose un sólido amorfo que se filtró y secó. Se recrystalizó dos veces de etanol y se obtuvieron 0.12 g (84%) de tetra-O-acetil-1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol p.f. 144-145°C, $[\alpha]_D^{25} = -72.8^\circ$ (c 0.6 cloroformo).

Deferrari y col.¹¹⁸ dan para este producto p.f. 143-145°C, $[\alpha]_D^{16} = -73.3^\circ$ (c 0.74 cloroformo).

SINTESIS DE COMPUESTOS RADIATIVOS

Cloruro de benzoílo (carbonilo¹⁴C)

El cloruro de benzoílo(carbonilo¹⁴C) necesario para este trabajo se preparó según la técnica de Schmid y Banholzer¹¹⁹.

Durante 2 hs. se calentó a reflujo cloruro de tionilo (60 mL) con una mezcla de 0.195 g de ácido benzoico(carbonilo¹⁴C) de actividad 2.82×10^9 dpm/mM y 54.805 g de ácido benzoico no radiactivo.

Terminada esta operación se destiló el exceso de cloruro de tionilo a 400 mm de Hg. La eliminación total del cloruro de tionilo se logró por agregado de benceno y posterior destilación, proceso que hubo de repetirse tres veces.

El producto crudo resultante se destiló al vacío obteniéndose 58 g (92%) de cloruro de benzoílo(carbonilo¹⁴C).

Una muestra del mismo fue hidrolizada a ácido benzoico y éste recristalizado hasta constancia de actividad: 10.08×10^6 dpm/mM. El cálculo de la actividad (Apéndice I) para la mezcla de ácido benzoico empleada en esta preparación dió 10.00×10^6 dpm/mM, coincidente con el valor hallado experimentalmente, luego de la hidrólisis.

El cloruro de benzoílo así obtenido y con la actividad indicada, fue utilizado para todas las preparaciones de compuestos radiactivos efectuadas en esta tesis.

Preparación de las tetra-O-benzoil-L-arabinopiranosas

Los métodos utilizados en todas las etapas de la síntesis de tetra-O-benzoil-L-arabinopiranosas marcadas con benzoílos(carbonilo¹⁴C) que se han utilizado en las amonólisis y que se describen a continuación, son idénticos a los que se han descrito anteriormente para los mismos compuestos inactivos.

Todos los productos radiactivos intermedios como los finales fueron purificados hasta constancia de actividad, verificando que sus propiedades físicas tales como punto de fusión y poder rotatorio coincidieran con las de sus iguales no radiactivos.

El p.f. mezcla confirmó en cada caso, con excepción de los jarabes, la identidad de los mismos.

Como las muestras radiactivas de las tetra-O-benzoil-L-arabinopiranosas tenían una actividad relativamente elevada, se diluyeron (Apéndice 1) con el producto inactivo y se recristalizó la mezcla hasta actividad constante. La dilución se efectuó tratando de tener en todos los casos muestras con actividad del mismo orden.

Síntesis de 1,3,4-tri-O-benzoil-2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranososa (175).

Bencil 2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (176)

Se partió de 5 g de bencil 3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (168) p.f. 56-57°C, $[\alpha]_D^{25} = +217.8^\circ$ (c 0.9 etanol), que fueron benzoilados con el cloruro de benzoílo(carbonilo¹⁴C) de actividad 10.10×10^6 dpm/mM.

Se obtuvieron, luego de tres recristalizaciones, 4.8 g (70.5%) de cristales de p.f. 110-111°C, $[\alpha]_D^{25} = +211.0^\circ$ (c 0.9 cloroformo)

Actividad: 10.5×10^6 dpm/mM.

Moles de benzoílo(carbonilo¹⁴C) por mol de sustancia: 1.04

Bencil 2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranosido (177)

A partir de 4.6 g de bencil 2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (176) p.f. 110-111°C, $[\alpha]_D^{25} = +211^\circ$ (c 0.9 cloroformo) y actividad 10.5×10^6 dpm/mM se obtuvieron 3.5 g (85.4%) de producto de p.f. 131-132°C, $[\alpha]_D^{25} = +176.3^\circ$ (c 0.8 cloroformo).

Actividad: 9.8×10^6 dpm/mM

Moles de benzoílo(carbonilo¹⁴C) por mol de sustancia: 0.97

2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranososa (178)

Se hidrogenolizaron 3.3 g de bencil 2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranosido (177) de actividad 9.8×10^6 dpm/mM obte-

niéndose 1.2 g (49.5%) de cristales de p.f. 133-134°C, $[\alpha]_D^{25} = +153.0^\circ \rightarrow +101.5^\circ$ (c 0.8 metanol).

Actividad: 10.3×10^6 dpm/mM

Moles de benzoílo(carbonilo¹⁴C) por mol de sustancia: 1.02

1,3,4-tri-O-benzoil-2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranos (175)

La benzoilación de 0.42 g de 2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranos (178) de actividad 10.3×10^6 dpm/mM dió como resultado 0.668 g (75%) de producto cristalino de p.f. 174-175°C, $[\alpha]_D^{25} = +326.0^\circ$ (c 3.5 cloroformo).

Actividad: 10.39×10^6 dpm/mM.

Moles de benzoílo(carbonilo¹⁴C) por mol de sustancia: 1.03

Este producto fue diluído con aproximadamente ocho veces su peso del tetrabenzoato inactivo y recristalizado luego hasta actividad constante. Se obtuvieron cristales de p.f. 174-175°C, $[\alpha]_D^{28} = +325^\circ$ (c 2.6 cloroformo) y actividad 1.17×10^6 dpm/mM (175')

Amonólisis de la 1,3,4-tri-O-benzoil-2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranos (175')

Por tratamiento de 1 g de 1,3,4-tri-O-benzoil-2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranos (175') p.f. 174-175°C, $[\alpha]_D^{28} = +325^\circ$ (c 2.6 cloroformo) y actividad 1.17×10^6 dpm/mM con 26 mL de metanol amoniaco (16%) en la forma habitual se obtuvieron 0.205 g (31.5%) de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol de p.f. 199-200°C, $[\alpha]_D^{25} = -5.2^\circ$ (c 0.8 piridina).

Actividad: 1.62×10^5 dpm/mM

Fracción de moles transpuestos (n_t) : 0.14 ± 0.01

Síntesis de 1,2,4-tri-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranososa (181).

Bencil 2-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (182)

En 8 mL de piridina se disolvieron 2 g de bencil 2-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (172) p.f. 120-121°C, $[\alpha]_D^{25} = +190.7^\circ$ (c 0.5 cloroformo) y se benzoilaron con cloruro de benzoílo(carbonilo¹⁴C) de actividad 10.08×10^6 dpm/mM.

Recristalizando hasta constancia de actividad se obtuvieron 2.39 g (95%) de producto cristalino de p.f. 95-96°C, $[\alpha]_D^{25} = +210.2^\circ$ (c 0.8 cloroformo).

Actividad: 10.0×10^6 dpm/mM

Moles de benzoílo(carbonilo¹⁴C) por mol de sustancia: 0.99

Bencil 2-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranosido (183).

Una solución de 2.31 g de bencil 2-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (182) de actividad 10.0×10^6 dpm/mM en 70 mL de ácido acético glacial fue tratada con 8 g de mezcla por partes iguales de polvo de hierro y de cinc.

Se obtuvieron 1.62 g (77.5%) de cristales (183) de p.f. 122-123°C, $[\alpha]_D^{25} = +205^\circ$ (c 0.7 cloroformo).

Actividad: 10.1×10^6 dpm/mM

Moles de benzoílo(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia: 1.00

Bencil 2,4-di-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo ^{14}C)- β -L-arabino-
piranósido (184)

Por benzoilación de 1.5 g de bencil 2-O-benzoil-3-O-benzoil (carbonilo ^{14}C)- β -L-arabinopiranósido (183) de actividad 10.1×10^6 dpm/mM se obtuvieron 1.5 g (81%) de un jarabe (184) cromatográficamente puro $[\alpha]_D^{25} = +276.8^\circ$ (c 0.8 cloroformo).

Actividad: 9.91×10^6 dpm/mM

Moles de benzoílo(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia: 0.98

2,4-di-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo ^{14}C)- α -L-arabinopiranos
(185).

Una solución de 1.2 g de bencil 2,4-di-O-benzoil-3-O-benzoil (carbonilo ^{14}C)- β -L-arabinopiranósido (184) de actividad 9.91×10^6 dpm/mM en 100 mL de dioxano purificado p.a. fue sometida a hidrogenolisis.

Luego de recrystalizar hasta actividad constante se obtuvieron 0.5 g (50%) de cristales (185) de p.f. 164-165°C, $[\alpha]_D^{25} = +239.0^\circ$ (c 3 cloroformo).

Actividad: 10.12×10^6 dpm/mM

Moles de benzoílo(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia: 1.00

1,2,4-tri-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo ^{14}C)- α -L-arabinopira-
nosa (181)

Una solución de 0.32 g de 2,4-di-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranososa (185) de actividad 10.12×10^6 dpm/mM en 3 mL de piridina pura fue tratada con 0.4 mL de cloruro de benzoílo.

Después de cuatro recrystalizaciones se obtuvieron 0.33 g (85%) de producto (181) de p.f. 162-163°C, $[\alpha]_D^{25} = +113.0^\circ$ (c 2 cloroformo).

Actividad: 10.3×10^6 dpm/mM

Moles de benzoílo(carbonilo¹⁴C) por mol de sustancia: 1.02

Por dilución isotópica se obtuvieron cristales (181') de p.f. 162-163°C, $[\alpha]_D^{25} = +113.0^\circ$ (c 1 cloroformo), Act.: 1.79×10^6 dpm/mM

Amonólisis de la 1,2,4-tri-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranososa (181')

Se amonolizó 1 g de 1,2,4-tri-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranososa (181') p.f. 162-163°C, $[\alpha]_D^{25} = +113.0^\circ$ (c 1 cloroformo) y actividad 1.79×10^6 dpm/mM, obteniéndose 0.199 g (30.6%) de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol p.f. 199-200°C, $[\alpha]_D^{25} = -5.4$ (c 0.9 piridina).

Actividad: 1.53×10^6 dpm/mM

Fracción de moles transpuestos (n_t) : 0.85 ± 0.02

Síntesis de 1,2,3-tri-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranososa (189)

Bencil 2,3-di-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranosido (190)

En 5 mL de piridina se disolvieron 1.13 g de bencil 2,3-di-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (174) p.f. 122-123°C, $[\alpha]_D^{25} = +205.7^\circ$ (c 0.6 cloroformo).

La solución se trató con 1 mL de cloruro de benzoílo(carbonilo ^{14}C) de actividad 10.08×10^6 dpm/mM.

Se obtuvieron 1.05 g (77%) de un jarabe cromatográficamente puro $[\alpha]_D^{25} = +277.0^\circ$ (c 0.6 cloroformo).

Actividad: 10.4×10^6 dpm/mM

Moles de benzoílo(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia: 1.02

2,3-di-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo ^{14}C)- α -L-arabinopiranososa (191)

En 73 mL de dioxano puro se disolvieron 0.8 g de bencil-2,3-di-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo ^{14}C)- β -L-arabinopiranosido (190) de actividad 10.4×10^6 dpm/mM y el grupo bencilo se hidrogenolizó en la forma que ya se ha indicado para el compuesto no radiactivo.

El producto así obtenido se recrystalizó hasta constancia de actividad. Se obtuvieron 0.3 g (45.4%) de cristales (191) de p.f. 164-165°C, $[\alpha]_D^{25} = +238.2^\circ$ (c 3 cloroformo); mutarrota en piridina $[\alpha]_D^{25} = +143.8^\circ \rightarrow +194.6^\circ$

Actividad: 10.02×10^6 dpm/mM

Moles de benzoílo(carbonilo ^{14}C) por mol de sustancia: 0.99

1,2,3-tri-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo ^{14}C)- α -L-arabinopiranososa (189)

Por benzoilación de 0.24 g de 2,3-di-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo ^{14}C)- α -L-arabinopiranososa (191) de actividad 10.02×10^6

dpm/mM, en las condiciones indicadas para el compuesto no radiactivo, se obtuvieron 0.26 g (88%) de producto cristalino (189) p.f. 162-163°C, $[\alpha]_D^{25} = +112.8^\circ$ (c 1.6 cloroformo).

Actividad: 10.05×10^6 dpm/mM

Moles de benzoílo(carbonilo¹⁴C) por mol de sustancia: 1.00

Por dilución isotópica de este tetrabenzoato se obtuvo una masa cristalina (189') p.f. 162-162°C, $[\alpha]_D^{28} = +113.5^\circ$ (c 1.2 cloroformo). Actividad: 1.1×10^6 dpm/mM.

Amonólisis de la 1,2,3-tri-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranososa (189')

Por amonólisis de 1 g de 1,2,3-tri-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranososa (189') p.f. 162-163°C, $[\alpha]_D^{28} = +113.5$ (c 1.2 cloroformo) y actividad 1.1×10^6 dpm/mM se obtuvieron 0.190 g (29.2%) de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol p.f. 199-200°C, $[\alpha]_D^{25} = -5.2^\circ$ (c 1 piridina).

Actividad: 1.07×10^6 dpm/mM

Fracción de moles transpuestos (n_t) : 0.98 ± 0.02

Síntesis de 1,3,4-tri-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-2-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (192)

En 5 mL de piridina se disolvieron 0.53 g de 2-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (179) de p.f. 133-134°C, $[\alpha]_D^{28} = +154^\circ \rightarrow +102.5^\circ$ (c 0.7 metanol) a temperatura ambiente y se trataron con 1.2 mL de cloruro de benzoílo(carbonilo¹⁴C) de actividad 10.08×10^6 dpm/mM, a -5°C según la técnica general de benzoilación.

Se obtuvieron 0.88 g (75%) de cristales (192) de p.f. 174-175°C, $[\alpha]_D^{28} = +324.8^\circ$ (c 3 cloroformo).

Actividad: 3.01×10^7 dpm/mM

Moles de benzoílo(carbonilo¹⁴C) por mol de sustancia: 2.99

Una vez realizada la dilución isotópica de este producto se obtuvieron cristales (192') de p.f. 174-175°C, $[\alpha]_D^{28} +326.0^\circ$ (c 3 cloroformo). Actividad: 2.8×10^6 dpm/mM

Amonólisis de la 1,3,4-tri-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-2-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (192')

A partir de 1 g de 1,3,4-tri-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-2-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (192') p.f. 174-175°C, $[\alpha]_D^{28} +326.0^\circ$ (c 3 cloroformo) y actividad 2.8×10^6 dpm/mM se obtuvieron 0.195 g (30%) de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol p.f. 199-200°C, $[\alpha]_D^{28} = -5.3^\circ$ (c 1.1 piridina).

Actividad: 1.7×10^6 dpm/mM

Fracción de moles transpuestos (n_t) 1.82 ± 0.01

R E S U M E N

La idea general que es base de este trabajo, es el estudio de las contribuciones de los distintos grupos O-benzoílo de la 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-L-arabinopiranososa a la formación, a través de la reacción de amonólisis, del 1,1-bis(benzamido)-1-de-soxi-L-arabinitol.

Para lograr este objetivo, fue menester marcar selectivamente con O-benzoílo(carbonilo¹⁴C) cada una de las posiciones del perbenzoato de L-arabinopiranososa, y para hacer esto último era indispensable encontrar los caminos de síntesis que permitieran el bloqueo selectivo de los diferentes hidroxilos de la molécula del azúcar.

Así, en el presente trabajo se exponen:

I. Un resumen de los trabajos realizados sobre nitratos de azúcares, poniendo especial énfasis en su utilidad como intermediarios en la síntesis de distintos derivados de los hidratos de carbono. Se describen los diferentes métodos de nitratación de azúcares, evaluando cada uno de ellos, y también las formas de denitratación.

II. Una reseña de los estudios realizados sobre la reactividad selectiva de los diferentes hidroxilos de una molécula de azúcar, en especial, frente reacciones de esterificación. En este aspecto se presta particular atención a la influencia de los factores estéricos y eléctricos (puente de hidrógeno intramolecular) ; además de la de otros factores como son el agente esterificante, el solvente, etc.

III. Un resumen de las investigaciones realizadas sobre amonólisis de azúcares peracilados. Aquí se enumeran las variaciones sobre los diferentes sustratos, reactivos y solventes utilizados en la misma. Asimismo se discute la evolución de las distintas hipótesis sobre el mecanismo de la reacción.

IV. Una descripción de los resultados obtenidos durante la realización de este trabajo y la discusión de los mismos según los siguientes ítems:

A) Bloqueo selectivo

Síntesis del sustrato para la marcación en C-2:

Se logró mediante un sencillo camino de síntesis cuyos pasos dieron lugar a sustancias que ya estaban descritas en la literatura. Se partió de L-arabinopiranososa (165) que se transformó en bencil β -L-arabinopiranosido (167). La acetalización de éste resultó en el bencil 3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (168), que es el sustrato adecuadamente bloqueado para la marcación selectiva en C-2.

Síntesis del sustrato para la marcación en C-3:

Se probaron distintos métodos de bloqueo selectivo de uno de los dos hidroxilos libres del bencil 2-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (170). Este compuesto había sido obtenido previamente a partir del bencil 3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (168) mediante dos pasos: el primero, una benzoilación, convertía a 168 en el bencil 2-O-benzoil-3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (169) y el segundo, una desacetilización, transformaba este último en 170.

La obtención del sustrato para la marcación selectiva sobre C-3 se consiguió a partir del bencil 2-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (170) a través de dos transformaciones sucesivas: la nitratación de 170 que resultó en el bencil 2-O-benzoil-3,4-di-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (171) seguida por la denitratación selectiva del mismo para dar bencil 2-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (172).

Síntesis del sustrato para la marcación en C-4:

Este objetivo se materializó vía dos pasos de síntesis a

partir del bencil 2-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (172) el cual fue primero benzoilado para ser convertido en el bencil 2,3-di-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (173). La denitratación de este último resultó en el bencil 2,3-di-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (174); el cual fue utilizado para la marcación con benzoílo(carbonilo¹⁴C) en C-4.

B) Obtención de las tetra-O-benzoil-L-arabinopiranosas marcadas selectivamente.

1,3,4-tri-O-benzoil-2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranosida (175).

Fueron necesarios cuatro pasos de síntesis para transformar el sustrato para la marcación en C-2 en 175.

La benzoilación con cloruro de benzoílo(carbonilo¹⁴C) del bencil 3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (168) resultó en el bencil 2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-3,4-O-isopropilidén- β -L-arabinopiranosido (176) a partir del cual por desacetilización se obtuvo el bencil 2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranosido (177). La hidrogenólisis de 177 condujo a la 2-O-benzoil- β -L-arabinopiranosida (178) a través de cuya benzoilación se obtuvo la 1,3,4-tri-O-benzoil-2-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranosida (175).

1,2,4-tri-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranosida (181).

La secuencia de reacciones elegida para llegar a 181 a partir del bencil 2-O-benzoil-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (172) constó de cinco etapas.

En la primera se obtuvo el bencil 2-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-4-O-nitro- β -L-arabinopiranosido (182) por benzoilación de 172 con cloruro de benzoílo(carbonilo¹⁴C). El bencil 2-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranosido (183) obtenido por denitratación de 182 fue tratado con clo-

ruro de benzoílo en piridina para dar bencil 2,4-di-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴)- β -L-arabinopiranosido (184).

La ruptura del enlace glicosídico de 184 por hidrogenolisis condujo a la 2,4-di-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranososa (185) de cuya benzoilación resultó la 1,2,4-tri-O-benzoil-3-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranososa(181).

1,2,3-tri-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranososa (189).

Se obtuvo a partir del sustrato para la marcación en C-4. El bencil 2,3-di-O-benzoil- β -L-arabinopiranosido (174) fue benzoilado con cloruro de benzoílo(carbonilo¹⁴C) dando como resultado el bencil 2,3-di-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- β -L-arabinopiranosido (190). La hidrogenolisis del grupo bencilo de 190 condujo a la 2,3-di-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranososa (191) que posteriormente benzoilada se transformó en la 1,2,3-tri-O-benzoil-4-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)- α -L-arabinopiranososa (189).

1,3,4-tri-O-benzoil(carbonilo¹⁴C)-2-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (192).

Se obtuvo por benzoilación de la 2-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa (179) con cloruro de benzoílo(carbonilo¹⁴C).

C) Amonólisis

Se amonolizaron los derivados perbenzoilados de L-arabinopiranososa cuya obtención se detalló en el punto anterior y se calcularon las contribuciones individuales ó conjuntas de los siguientes grupos O-benzoílo a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-deoxi-L-arabinitol (166)

- Individual del de C-2 en la tetra-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa.
- Conjunta de los de C-3 y C-4 en la tetra-O-benzoil- β -L-arabinopiranososa.

- Individual del de C-3 en la tetra-Q-benzoil- α -L-arabinopiranososa.
- Individual del de C-4 en la tetra-Q-benzoil- α -L-arabinopiranososa.

Los resultados obtenidos en este trabajo permitieron afirmar que la contribución individual de cada grupo Q-benzoílo no depende del carácter anomérico del perbenzoato de partida.

Se realizó además una discusión valorativa sobre las distintas hipótesis mecanísticas acerca de la reacción de amonólisis.

Los compuestos 171, 172, 173, 175, 176, 177, 178, 181, 182, 183, 184, 189, 189, 190, 191 y 192 no habían sido descriptos en la literatura, aunque las técnicas para preparar los derivados marcados en C-2 (175, 176, 177, 178) habían sido estudiadas previamente por Sproviero (com. personal).

V. Se describe la labor experimental realizada durante el desarrollo del presente trabajo.

Parte de este trabajo constituye el tema de las siguientes publicaciones:

- Synthesis of some sugar nitrates.

Silvia R. Leicach y Jorge F. Sproviero. Carbohydrate Research (en prensa)

Contribution of the Q-benzoyl groups of tetra-Q-benzoyl- α , β - L-arabinopiranosose to the formation of 1,1-bis(benzamido)-1-deoxy-L-arabinitol. (en redacción)



SILVIA LEICACH

A P E N D I C E I

Dilución isotópica

Dada la alta actividad de la mayoría de las muestras obtenidas fue necesario efectuar diluciones con la misma sustancia inactiva. La actividad de la muestra diluída isotópicamente se calcula de la siguiente manera:

$$A' = \frac{m \cdot A}{m + m_i}$$

donde A' actividad de la sustancia diluída
 m masa de sustancia radiactiva original
 m_i masa de sustancia no radiactiva agregada
 A actividad de la sustancia radiactiva original

Cálculo de la contribución individual de los distintos grupos O-benzoílo a la formación del 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol

Para lograr este fin es necesario conocer la actividad específica molar de la tetra-O-benzoil-L-arabinopiranososa marcada (A_t) y la del correspondiente 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol (A_d), obtenido por amonólisis de la anterior.

Si A_t es la actividad específica molar de la tetra-O-benzoil-L-arabinopiranososa que tiene n grupos benzoílo radiactivos, A_t/n será la actividad correspondiente a cada uno de ellos.

De la misma manera siendo A_d la actividad específica molar del 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol y considerando que como máximo fueron transferidos dos grupos benzoílo, $A_d/2$ será la actividad de cada una de ellos si se toma como hipótesis que el carbonilo ^{14}C se distribuye en forma equivalente en las dos posiciones.

Así, para una transferencia total se cumplirá:

$$\frac{A_t}{n} = \frac{A_d}{2}$$

es decir que la actividad máxima posible para el 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol será:

$$\Lambda_{d100\%} = \frac{2 \cdot A_t}{n} \quad (3)$$

Siendo Λ_d la actividad específica molar del 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol obtenido en una determinada reacción de amonólisis, el porcentaje de actividad transferida en la misma será:

$$T\% = \frac{\Lambda_d \cdot 100}{\Lambda_{d100\%}} \quad (4)$$

Reemplazando (3) en (4)

$$T\% = \frac{\Lambda_d \cdot n \cdot 100}{2 \cdot A_t} \quad (5)$$

y la correspondiente fracción de moles transpuestos (n_t) se expresará como cociente entre la actividad específica molar del 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-L-arabinitol y la actividad de cada benzoílo en la tetra-O-benzoil-L-arabinopiranososa en cuestión.

$$n_t = \frac{\Lambda_d}{\Lambda_t/n} \qquad n_t = \frac{n \cdot \Lambda_d}{\Lambda_t}$$

B I B L I O G R A F I A

1. A. Colley, *Compt. rend.*, 76, 436 (1873).
2. E.J.Hoffman y V.P.Hawse, *J.Amer.Chem.Soc.*, 41, 235 (1919).
3. J.W.H.Oldham, *J.Chem.Soc.*, 127, 2840 (1925).
4. G.J.Robertson y T.H.Speedie, *J.Chem.Soc.*, 824 (1934).
5. G.J.Robertson y R.A.Lamb, *J.Chem.Soc.*, 1321 (1934).
6. D.J.Bell y R.L.M.Synge, *J.Chem.Soc.*, 1711 (1937).
7. K.Freudenberg y E.Plankenhorn, *Ann.*, 536, 257 (1938).
8. T.N.Montgomery, *J.Amer.Chem.Soc.*, 56, 419 (1934).
9. G.E.Gibson, *Proc.Roy.Soc.Edinburgh*, A28, 705 (1908).
10. J.W.H.Oldham, *J.Soc.Chem.Ind.*, 53, 236T (1934).
11. J.Honeyman y J.W.W.Morgan, *J.Chem.Soc.*, 3660 (1955).
12. J.Honeyman y J.W.W.Morgan, *Chemistry & Industry*, 1035 (1953).
13. R.J.Gillespie y D.J.Millen, *Quart. Rev.*, II, 277 (1948).
14. A.L.Fink y G.W.Hay, *Can.J.Chem.*, 47, 845 (1969).
15. Y.P.Carignan y E.R.Malinowski, *Carbohydr.Res.*, 58, 281 (1977).
16. G.O.Aspinall y G.Zweifel, *J.Chem.Soc.*, 2271 (1957).
17. E.S.Bertiche, Tesis, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (1969), pág. 2.
18. J.Dewar y G.Fort, *J.Chem.Soc.*, 496 (1944).
19. E.J.Mills, *J.Chem.Soc.*, 17, 153 (1864).
20. H.Finkelstein, *Ber.*, 43, 1528 (1910).
21. J.Honeyman y J.W.W.Morgan, *Adv.Carbohydr.Chem.Biochem.*, 12, 117 (1957).
22. J.Dewar y G.Fort, *J.Chem.Soc.*, 492 (1944).
23. J.Dewar y G.Fort, *J.Chem.Soc.*, 499 (1944).
24. J.Honeyman y T.C.Stening, *J.Chem.Soc.*, 2278 (1957).

25. A.H.Haines, Adv.Carbohydr.Chem.Biochem.,39,13 (1981).
26. M.Anbar, I.Dostrovsky, D.Samuel y A.D.Yoffe, J.Chem.Soc. 3603 (1954).
27. P.S.J.Halliday y C.W.Holzapfel, P.S.African Z.A.81 04,724 (1982); C.A. 98:P 126565e.
28. S.I.Firgang, A.S.Shashkov y A.I.Usov.,Bioorg.Khim.,9(8), 1802 (1983); C.A. 100:34750t.
29. P.A.Levene y A.L.Raymond, J.Biol.Chem.,97,763 (1932).
30. E.J.Reist, R.R.Spencer y B.R.Baker,J.Org.Chem.,24,1618 (1959).
31. S.E.Creasey y R.D.Guthrie, Carbohydr.Res.,22,487 (1972).
32. J.M.Williams y A.C.Richardson, Tetrahedron,23,1369 (1967).
33. G.J.Robertson y C.F.Griffith, J.Chem.Soc.,1193 (1935).
34. M.L.Wolfrom y M.A.ElTaraboulsi,J.Am.Chem.Soc.,75,5350 (1953).
35. J.M.Sugihara, Adv.Carbohydr.Chem.,8,1 (1953).
36. R.W.Jeanloz y D.A.Jeanloz, J.Am.Chem.Soc.,79,2579 (1957).
37. K.W.Buck, J.M.Duxbury, A.B.Foster,A.R.Perry y J.M.Webber, Carbohydr.Res.,2,122 (1966).
38. K.W.Buck, A.B.Foster, A.R.Perry y J.M.Webber, J.Chem.Soc., 4171 (1963).
39. T.J.V.Findlay y A.D.Kidman, Aus.J.Chem.,18,521 (1965).
40. A.H.Haines, Adv.Carbohydr.Chem.Biochem.,33,11 (1976).
41. W.M.Doane, B.S.Shasha, E.I.Stout, C.R.Russell y C.E.Rist, Carbohydr.Res.,4,445 (1967).
42. J.J.Willard, J.S.Brimacombe y R.P.Brueeton, Can.J.Chem.,42, 2560 (1964).
43. R.D.Guthrie, A.M.Prior y S.E.Creasey, J.Chem.Soc.C,1961 (1970).
44. M.Gyr y T.Reichstein, Helv.Chim.Acta,28,226 (1945).
45. E.Sorkin y T.Reichstein, Helv.Chim.Acta,28,1 (1945).

46. A.C.Maehly y T. Reichstein, *Helv. Chim.Acta*, 30, 496 (1947).
47. F.Reber y T.Reichstein, *Helv.Chim.Acta*, 28, 1164 (1945).
48. G.J.F.Chittenden y J.G.Buchanan, *Carbohydr. Res.*, 11, 379 (1969).
49. R.U.Lemieux y A.G.McInnes, *Can.J.Chem.*, 38, 136 (1960).
50. Y.Kondo, K.Yabuuchi y S.Hirano, *Carbohydr. Res.*, 82, 398 (1980).
51. Y.Kondo, *Carbohydr.Res.*, 121, 324 (1983).
52. Y.Kondo, *Carbohydr.Res.*, 134, 167 (1984).
53. Y.Kondo, *Carbohydr.Res.*, 128, 175 (1984).
54. Y.Kondo, *Carbohydr.Res.*, 162, 159 (1987).
55. E.Lee y J.O.Wood, *Carbohydr.Res.*, 89, 329 (1981).
56. A.B.Zanlungo, J.O.Deferrari y R.A.Cadenas, *Carbohydr.Res.*, 10, 403 (1969).
57. A.Wohl, *Ber.*, 26, 730 (1893).
58. L.Maquenne, *Compt. rend.* 130, 1402 (1900).
59. V.Deulofeu, *J.Chem.Soc.*, 2458 (1929).
60. V.Deulofeu, *J.Chem.Soc.*, 2602 (1930).
61. P.Brigl, H.Mühlschlegel y R.Schinle, *Ber.*, 64, 2921 (1931).
62. V.Deulofeu, *J.Chem.Soc.*, 2973 (1932).
63. H.S.Isbell y H.L.Frush, *J.Amer. Chem.Soc.*, 71, 1579 (1949).
64. J.O.Deferrari y V.Deulofeu, *J.Org.Chem.*, 22, 802 (1957).
65. A.S.Cerezo y V.Deulofeu, *Carbohydr.Res.*, 2, 35 (1966).
66. R.C.Hockett y L.B.Chandler, *J.Amer.Chem.Soc.*, 66, 957 (1944).
67. C.Niemann y J.T.Hays, *J.Amer.Chem.Soc.*, 67, 1302 (1945).
68. A.S.Cerezo, J.F.Sproviero, V.Deulofeu y S.Delpi, *Carbohydr. Res.*, 7, 395 (1968).
69. V.Deulofeu y J.O.Deferrari, *J.Org.Chem.*, 17, 1087 (1952).

70. M.E.Gelpi y R.A.Cadenas, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 31, 81 (1975).
71. C.Niemann y J.T.Hays, *J. Amer. Chem. Soc.*, 62, 2960 (1940).
72. R.C.Hockett, M.T.Dienes, H.G.Fletcher, Jr. y H.E.Ramsden, *J. Amer. Chem. Soc.*, 66, 467 (1944).
73. B.Coxon, R.S.Tipson. M.Alexander y J.O.Deferrari, *Carbohydr. Res.* 35, 15 (1974).
74. H.L.Betts y L.J.Hammet, *J. Amer. Chem. Soc.*, 59, 1568 (1937).
75. J.Hine y M.Hine, *J. Amer. Chem. Soc.*, 74, 5266 (1952).
76. R.A.Cadenas y J.O.Deferrari, *J. Org. Chem.*, 28, 2613 (1963).
77. A.E.Salinas, J.F.Sproviero y V.Deulofeu, *Carbohydr. Res.*, 170, 71 (1987).
78. A.B.Zanlungo, J.O.Deferrari y R.A.Cadenas, *Carbohydr. Res.*, 14, 245 (1970).
79. A.Wohl y E.List, *Ber.*, 30, 3101 (1897).
80. A.Wohl, *Ber.*, 32, 3666 (1899).
81. E.Roth, *Ann.* 154, 72 (1870).
82. R.C.Hockett, V.Deulofeu y J.O.Deferrari, *J. Amer. Chem. Soc.*, 82, 1840 (1950).
83. V.Deulofeu y J.O.Deferrari, *Anales Asoc. Quím. Arg.*, 38, 241 (1950).
84. Y.Zhdanov, V.I.Minkin, A.Ostroumov y G.N.Dorofeenko, *Carbohydr. Res.*, 7, 156 (1968).
85. E.S.Bertiche, Tesis, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires, (1969), pág. 41 a 63.
86. E.G.Gros, M.A.Ondetti, J.F.Sproviero, V.Deulofeu y J.O.Deferrari, *J. Org. Chem.*, 27, 924 (1962).
87. A.E.Salinas, Tesis, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires, (1983).
88. J.O.Deferrari y V.Deulofeu, *J. Org. Chem.*, 17, 1093 (1952).
89. H.S.Isbell y H.L.Frush, *J. Org. Chem.*, 23, 1309 (1958).
90. H.Hellmann y G.Opitz, *Angew. Chem.*, 68, 265 (1956).
91. E.G.Gros y V.Deulofeu, *J. Org. Chem.*, 29, 3647 (1964).

92. V.Deulofeu, E.G.Gros y A.Lezerovich, *Anales Real Soc.Españ. Fís.Quím., Ser. B*, 60,157 (1964).
93. G.J.Karabatsos y N.Hsi, *J.Amer.Chem.Soc.*,87,2864 (1965).
94. D.Y.Curtin, *Rec.Chem.Progr.*, 15,111 (1954).
95. S.A.Barker, E.J.Bourne y D.H.Whiffen, *J.Chem.Soc.*,3865 (1952).
96. D.Horton y J.D.Wander, *Carbohydr.Res.*, 15,271 (1970).
97. J.Ugelstad y J.DeJonge, *Rec.Trav.Chim.*, 76,916 (1957).
98. C.E.Ballou, S.Roseman y K.P.Link, *J.Amer.Chem.Soc.*,73,1140 (1951).
99. E.Fisher y L.Beensch, *Ber.*, 27,1355 (1894).
100. T.Sivakumaran y J.N.K.Jones, *Can.J.Chem.*, 45,2493 (1967).
101. E.A.S.Cavell, N.B.Chapman y M.D.Johnson, *J.Chem.Soc.*,1413 (1960).
102. E.L.Eliel, H.Hansburstock y R.V.Acharya, *J.Amer.Chem.Soc.*, 83, 2351 (1961).
103. P.L.Durette y D.Horton, *J.Org.Chem.*, 36, 2658 (1971).
104. M.L.Wolfrom y C.C.Christman, *J.Amer.Chem.Soc.*, 58,39 (1936).
105. G.De Wit, A.P.G.Kieboom y H.Van Bekkum, *Tetrahedron Letters*, 3943 (1975).
106. H.S.Isbell, H.L.Frush,C.W.R.Wade y C.E.Hunter, *Carbohydr.Res.*, 9,163 (1969).
107. H.B.Bürgi, J.D.Dunitz y Eli Shefter, *J.Amer.Chem.Soc.*, 95, 5065 (1973).
108. H.B.Bürgi, J.M.Lehn y G.Wipff, *J.Amer.Chem.Soc.*, 96,1956 (1974).
109. H.B.Bürgi, J.D.Dunitz, J.M.Lehn y G.Wipff, *Tetrahedron*, 30, 1563 (1974).
110. H.B.Bürgi, *Angew.chem.Int.Ed.*, 14,460 (1975).
111. J.D.Dunitz, "X-Ray Analysis and the Structure of Organic Molecules", Cornell University Press, Ithaca, N.Y. (1979), pág. 337 a 384.
112. A.I.Vogel, "Practical Organic Chemistry",Longman,Londres (1957).

113. B.Loev y K.M.Snader, Chem.Ind.,15 (1965).
114. G.O.Aspinal1 y R.J.Ferrier, J.Chem.Soc., 1501 (1958).
115. C.E.Ballou, J.Amer.Chem.Soc.,79,165 (1957).
116. D.H.Rammler y D.L.MacDonald,Arch.Biochem.Biophys.,78,359 (1958).
117. F.Feigl, "Spot Tests in Organic Analysis",Elsevier Publishing Company, Amsterdam (1966), pág. 302.
118. J.O.Deferrari, M.A.Ondetti y V.Deulofeu, J.Org.Chem.,24,183, (1959).
119. H.Schmid y K.Banholzer, Helv.Chim.Acta,37,1706 (1954).

I N D I C E

INTRODUCCIONCAPITULO INitratos de azúcares

Introducción	1
Naturaleza y comportamiento del reactivo	8
Estabilidad del grupo <u>Q</u> -nitro	10
Reacciones de denitratación	12
Resonancia magnética nuclear aplicada a nitratos de azúcares.	21

CAPITULO IIReactividad selectiva de los grupos hidroxilo de hidratos de carbono en reacciones de esterificación.

Introducción	26
Reactividad de los hidroxilos primarios	26
Reactividad de los hidroxilos secundarios	27

CAPITULO IIIAmonólisis de acil-derivados de aldosas

Reacciones involucradas	44
Antecedentes históricos	44
Estructura de los derivados nitrogenados	50
Influencia del solvente	51
Mecanismos propuestos para la formación de 1,1-bis(acilamido)-1-desoxi-alditales y N-acil-glicosilaminas	52
Contribución de los distintos grupos <u>Q</u> -benzoílo a la formación de 1,1-bis(benzamido)-1-desoxi-glicitales	61

CAPITULO IVDescripción y discusión de los resultados obtenidos

Introducción	77
Bloqueo selectivo	77

Obtención de las tetra- <u>O</u> -benzoil- <u>L</u> -arabino- piranosas marcadas selectivamente	94
Amonólisis	104
Conclusiones	105
<u>CAPITULO V</u>	
<u>Parte Experimental</u>	
Instrumental y métodos generales	114
Síntesis de derivados de <u>L</u> -arabinopiranosas bloqueados selectivamente	117
Síntesis de compuestos radiactivos	132
<u>RESUMEN</u>	142
<u>APENDICE I</u>	147
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	149