

Tesis de Posgrado

Estudio sobre algunos nitrilos benzoilados de ácidos aldónicos

Recondo, Eduardo Francisco

1956

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:

Recondo, Eduardo Francisco. (1956). Estudio sobre algunos nitrilos benzoilados de ácidos aldónicos. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0897_Recondo.pdf

Cita tipo Chicago:

Recondo, Eduardo Francisco. "Estudio sobre algunos nitrilos benzoilados de ácidos aldónicos". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1956.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0897_Recondo.pdf

"ESTUDIO SOBRE ALGUNOS NITRILOS BENZOILADOS DE ACIDOS ALDONICOS"

TESIS PRESENTADA A LA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
POR EL EX-ALUMNO

EDUARDO FRANCISCO RECONDO

PARA OPTAR AL TITULO DE DOCTOR EN QUIMICA

TESIS: 897

Buenos Aires

1956

Me es muy grato dejar constancia de mi más amplio reconocimiento al Doctor Venancio Deulofeu por su constante asesoramiento en la realización de este trabajo.

Al Doctor Alfredo Sordelli ,Director de los Laboratorios de Investigaciones de E.R.Squibb and Sons Argentina S.A.,mi agradecimiento por la beca otorgada que me ha permitido la realización práctica de la tesis.

ESTUDIO SOBRE ALGUNOS NITRILOS BENZOILADOS DE ACIDOS ALDONICOS

I.-Resistencia diferencial a la amonólisis de los benzoflos primarios.

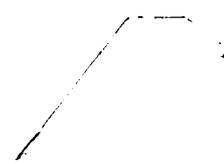
- a) Introducción y consideraciones generales.
- b) Influencia del solvente.
- c) Influencia de otros factores.
- d) Discusión de los resultados.

II.-Transformación de los nitrilos de ácidos hexónicos en las amidas correspondientes.

- a) Consideraciones generales.
- b) Parte experimental.

III.-Transformación de las amidas de ácidos hexónicos en los nitrilos correspondientes.

- a) Consideraciones generales.
- b) Parte experimental.



INTRODUCCION

Es bien conocido desde hace tiempo, que los diversos hidroxilos presentes en las moléculas de los hidratos de carbono, tienen una reactividad variable frente a distintos reactivos.-Principalmente se ha verificado esta diferencia en la formación de éteres,ésteres y en procesos de oxidación;hay además reacciones particulares de ese grupo de sustancias que confirman la distinta reactividad de los grupos alcohólicos;por ejemplo la formación de anhídridos dentro de la misma molécula,la formación de complejos con sustancias de distinta naturaleza,ó la formación de osazonas.-

Otro caso de la diferente reactividad de los grupos alcohólicos se ha observado cuando se efectúa la reacción de Wohl con nitrilos benzollados de ácidos aldónicos,pues,dentro de la misma molécula,algunos de los benzóilos son mas resistentes que otros a la amonólisis.-De esta reacción nos ocuparemos posteriormente en particular.-

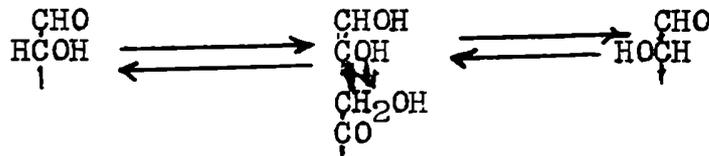
A título de información describiremos primero algunos de los ejemplos que pueden considerarse clásicos y que justifican la afirmación de diferente reactividad,dedicando especial atención a los casos de esterificación,migración de grupos acilos e hidrólisis selectiva,pues estos son los que están mas vinculados al tipo de reacción de amonólisis estudiado por nosotros con mas detalle.-

I.-ETERIFICACION SELECTIVA.-

En lo que a este punto se refiere debemos tener en cuenta ante todo que la reacción típica de eterificación tiene lugar en medio alcalino por lo que,para explicar los hechos experimentales es necesario recordar la influencia de los álcalis sobre los hidratos de carbono.-

La transformación de Lobry de Bruyn y Van Eckenstein (1895) que sufren los hidratos de carbono en un medio ligeramente alcalino se explica usual-

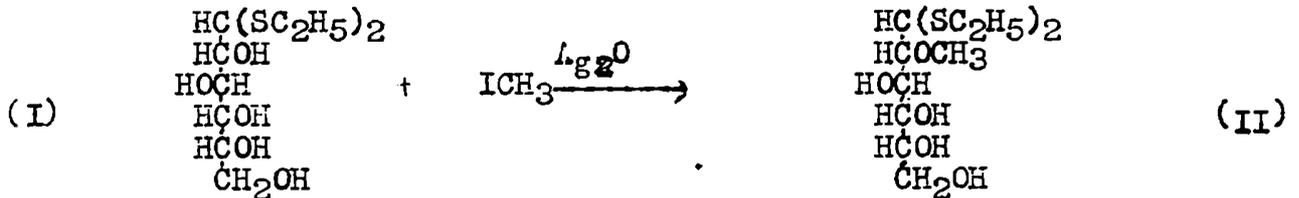
mente por la formación previa de un dienol de acuerdo con el siguiente mecanismo:



Diversos hechos experimentales avalan esta interpretación: en primer lugar las medidas de conductividad nos dicen que los azúcares reductores se comportan como ácidos dibásicos débiles; por otra parte cuando la posición 2 está eterificada no se produce la cetosa correspondiente; estudios recientes de Sowden y Schaffer (1952) que trabajaron con D-glucosa y D-fructosa con carbonos marcados, y con D-glucosa en agua pesada, confirman las experiencias anteriores.-

Independientemente de esta interpretación, lo importante es que se observa una selectividad para ciertos grupos hidroxilos en las reacciones de eterificación de hidratos de carbono, selectividad que está mas o menos acentuada según los reactivos y las condiciones experimentales de cada reacción.

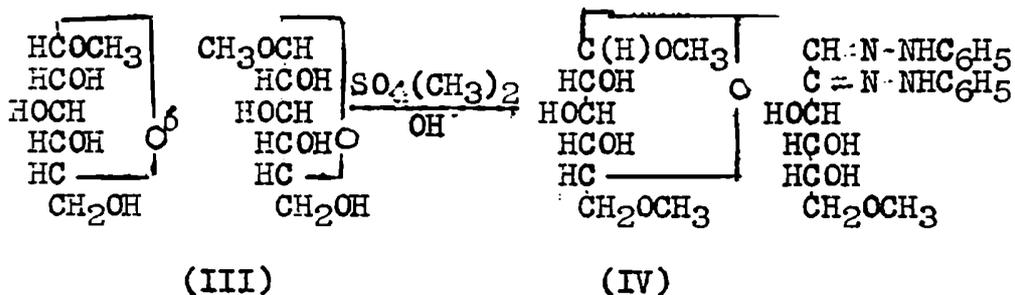
Por ejemplo Lieser y Leckzyck (1934 a) aislaron el 2-O-metil derivado, (II) al hacer actuar el ioduro de metilo y el óxido de plata, sobre la D-glucosa dietil tioacetal: (I)



El mismo resultado obtuvieron con D-glucosa dibencil tioacetal. Cuando Papadakis (1930) trató el derivado monosodado de la D-glucosa dietil tioacetal (obtenido por reacción del tioacetal con etilato de sodio), con ioduro de metilo, logró aislar un éter monometílico que resultó ser

tambien el 2-0-metil derivado.-

Por su parte Percival y colaboradores (1934 b) (1935) (1936) (1938 a) haciendo actuar sulfato de metilo sobre complejos de los azúcares con álcalis, encontraron que los α o β metil-glucopiranosidos (III) producen metil-mono-6- (IV) metilglucopiranosidos, los cuales fueron identificados por conversión en las correspondientes osazonas:



Los mismos autores partiendo de la maltosa y tambien con sulfato de metilo obtuvieron, despues de hidrolizar, una mezcla de 2-0-metil y 2,6 di-0-metil D-glucosa.-

Finalmente Barker, Hirst y Jones (1938 b) confirmaron estos resultados, pues en sus experiencias con α metil D-glucopiranosido, utilizando ioduro de metilo en presencia de hidróxido de talio, predominaba la sustitución en las posiciones 2 y 6.-

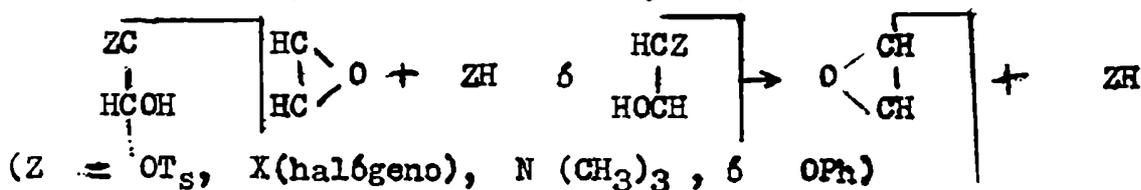
En síntesis, de todos los resultados obtenidos se deduce que la selectividad observada concierne a las posiciones 2 y 6; es fácil de comprender que el grupo hidroxilo unido al carbono primario sea más reactivo, y en lo que respecta a la posición 2 ya hemos analizado anteriormente algunas de las causas que llevarían a exaltar la reactividad del grupo hidroxilo unido a dicho átomo de carbono.-

II.-RELACIONES DE CONFIGURACION Y EFECTOS DE LOS GRUPOS VECINOS EN LA SELECTIVIDAD.-

Estudiaremos aquí ciertas reacciones que, al poner en evidencia la in-

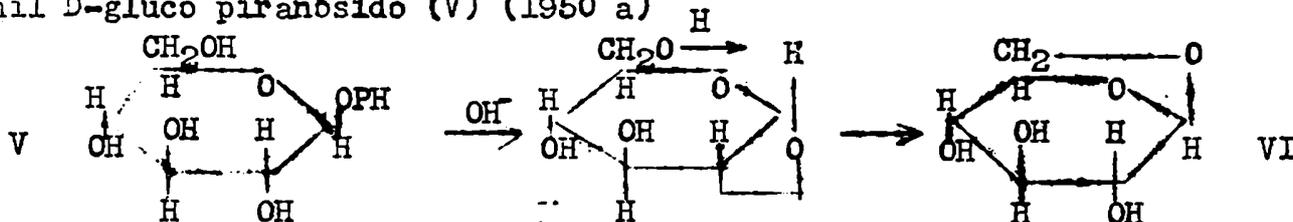
fluencia de la configuración espacial y de los grupos vecinos, nos aclararán algunos aspectos del comportamiento selectivo de los distintos grupos hidroxilos.-

La formación de anhídridos internos en presencia de álcalis es una reacción característica de los azúcares que analizaremos brevemente.-En términos generales consiste en un ataque a un átomo de carbono unido, ya a uno de halógeno, ya a un grupo trimetil amino, ó bien a un grupo tosil ó fenoxi; sea cual sea el sustituyente, éste es eliminado durante la reacción y se forma un puente de oxígeno con un hidroxilo del carbono vecino, cuya posición es opuesta a la del grupo expulsado:



Esta situación relativa del hidroxilo parece ser fundamental para que la reacción se produzca fácilmente.-

Un buen ejemplo es la formación del levoglucosán (VI) a partir del fenil D-gluco piranosido (V) (1950 a)



FENIL D-GLUCOPIRANOSIDO 1 2 ANHIDRO D GLUCOPIRANOSA LEVO GLUCOSÁN.

Una reacción tan conocida y estudiada para la identificación y separación de azúcares (1884), como lo es la formación de osazonas es también un caso de selectividad, aunque no está muy bien aclarado su mecanismo.-

Porqué es el hidroxilo del carbono 2 el incluido en la reacción en forma selectiva y no cualquiera de los otros presentes, ó porqué no continúa la reacción ulteriormente, es una pregunta que todavía no tiene contestación satisfactoria; la explicación de Fieser y Fieser (1950 b) consiste

en la suposición de que se produce una quelación, que detendría la reacción e impediría un ataque posterior sobre los demás hidroxilos:



Estas y otras experiencias semejantes en las que los reactivos atacan selectivamente dos grupos hidroxilos, han arrojado nueva luz en las investigaciones sobre estructura de los hidratos de carbono.-

Los estudios de Reeves (1951 a) demostraron que cuando los dos grupos hidroxilos están colocados a una distancia de 2,51 A (lo que ocurre en la posición cis), las condiciones son óptimas para la formación de compuestos en los cuales participan conjuntamente, y que a medida que aumenta esa distancia, disminuye la facilidad de reacción hasta desaparecer prácticamente cuando se llega a los 3,45 A.

La formación de acetales cíclicos por condensación de los hidratos de carbono con la acetona u otros aldehidos y cetonas estaría determinada por ese factor: la relación espacial de los grupos hidroxilos.

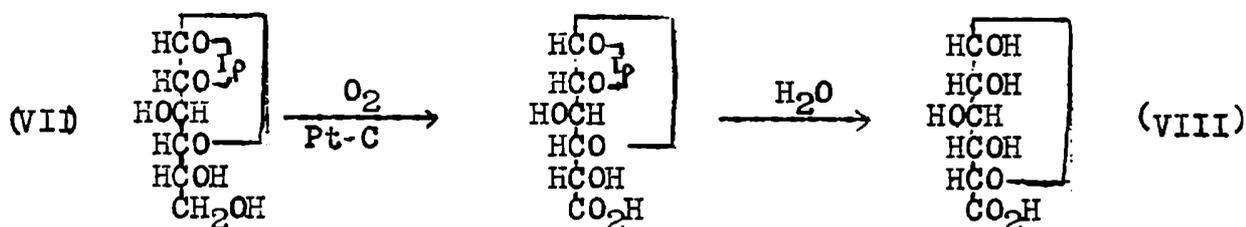


III.-OXIDACION SELECTIVA.-

Tambien en el campo de las reacciones de oxidación se manifiesta una cierta selectividad aunque en general no es muy específica.-

Al oxidar 1,2-O-isopropiliden-D-glucofuranosa (VII), con oxígeno sobre platino-carbono como catalizador, Mehlretter y colaboradores (1951 b) ,

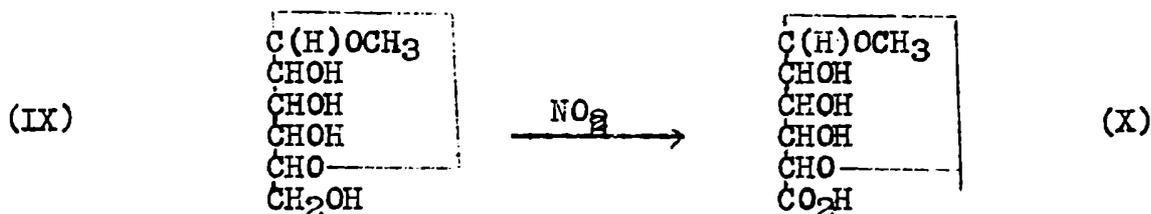
obtuvieron el ácido D-glucurónico (VIII) con buen rendimiento:



Los mismos autores (1949) han obtenido el ácido D-glucosacárico, por oxidación de la D-glucosa con aire u oxígeno sobre platino (Rendimiento: 54 %).

Estos son dos buenos ejemplos de oxidación selectiva de grupos hidroxilos primarios, en presencia de grupos hidroxilos secundarios.

Otro oxidante, bastante selectivo en su acción, es el dióxido de nitrógeno, como lo demostraron Maurer y Drefahl (1942) al obtener ácidos metilurónicos (X) a partir de metil-glicósidos (IX)



Otras reacciones que da la literatura sobre este tema no son tan importantes, pues como los rendimientos son pobres, no se pueden tomar como demostrativas en cuanto a selectividad.

IV. MIGRACION DE GRUPOS ACILOS ESTERIFICACION E HIDROLISIS SELECTIVAS.

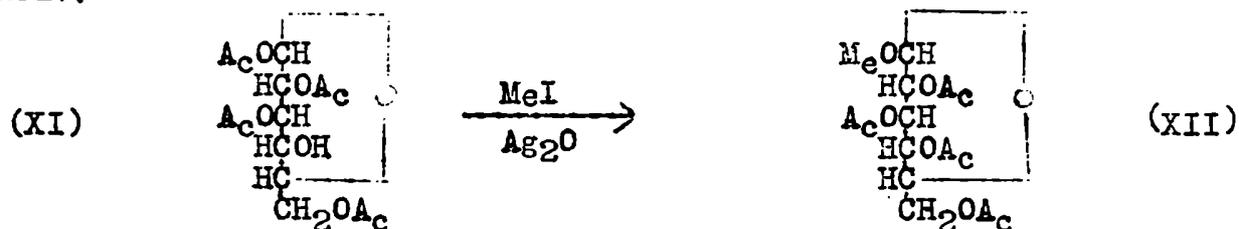
En la migración de grupos acilos se observa una tendencia a que el desplazamiento se produzca hacia el carbono 6, aunque hay algunos ejemplos de migración al carbono 4.

Estos fenómenos de migración fueron estudiados por primera vez por Fisher (1920-), que los atribuyó a un efecto de grupo vecino, y asimismo supuso la formación de un orto éster ácido, como paso intermedio.

Posteriores estudios y experiencias confirmaron estas ideas, pues en la mayoría de los casos en que se producían migraciones de grupos acilos, un estudio de los modelos atómicos mostraba que, generalmente, era posible la formación de un orto éster ácido intermedio, sin forzar mayormente las uniones.-

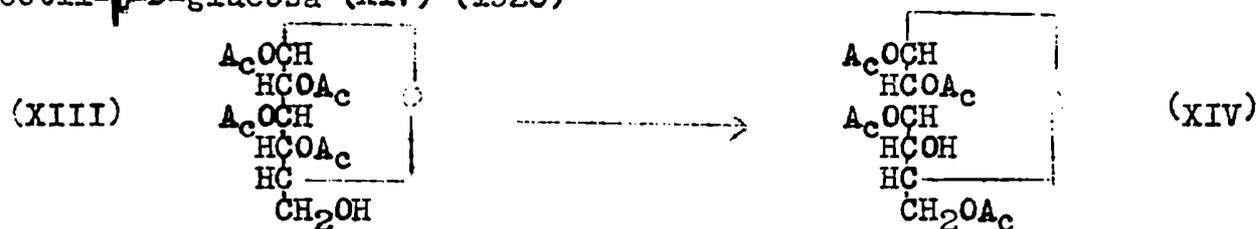
Daremos algunos ejemplos:

Al metilar la 1,2,3,6 tetra-acetil-D-glucosa (XI) con ioduro de metilo y óxido de plata, se obtiene la 2,3,4,6 tetra O-acetil D glucosa (XII) (1927)

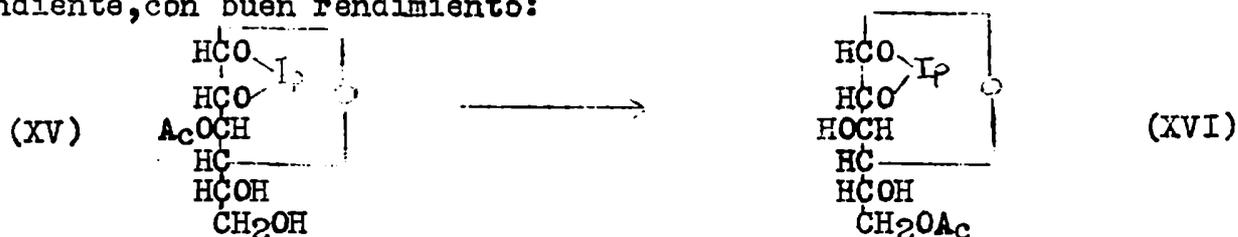


El grupo acetilo migró de la posición 1 a la 4.-

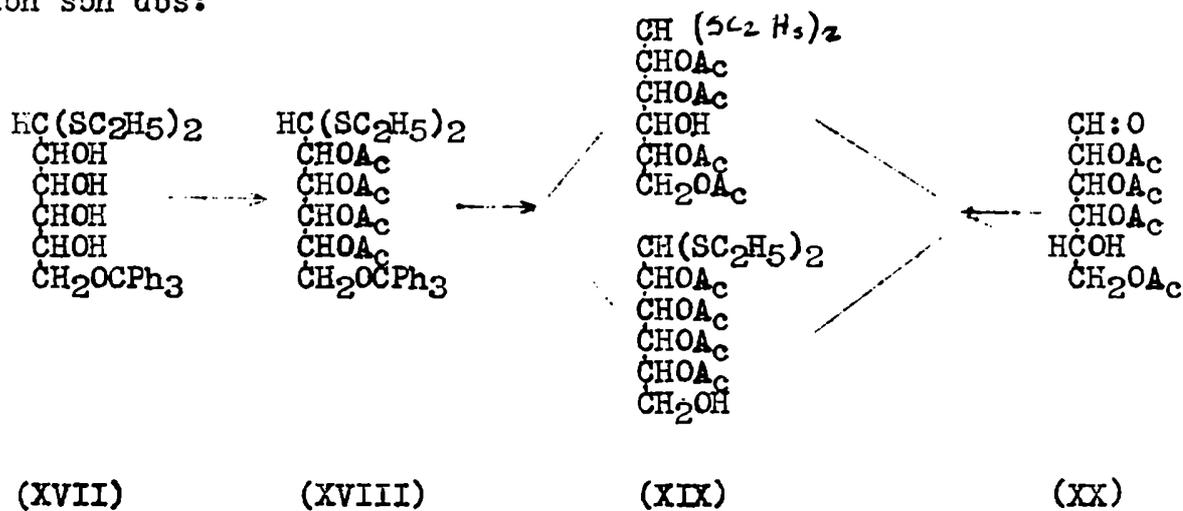
En otro caso bastó la alcalinidad del vidrio para producir la isomerización: la 1,2,3,4 tetra acetil-β-D-glucosa (XIII) dió la 1,2,3,6 tetra acetil-β-D-glucosa (XIV) (1926)



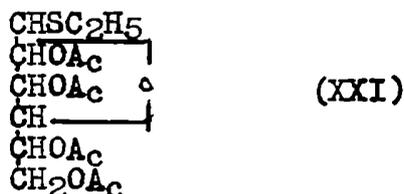
Por otra parte Josephson (1929) obtuvo a partir de la 3-O-acetil 1,2-O isopropiliden-D-glucofuranosa (XV) el 6-O-acetil (XVI) derivado correspondiente, con buen rendimiento:



Finalmente un ejemplo muy curioso es el que dan Wolfrom y colaboradores (1944 a), cuando la 6-tritil glucosa dietilmercaptan (XVII) se acetila (XVIII) y luego se elimina el tritilo, se obtiene un tetra-acetato (XIX) idéntico al obtenido tratando 2,3,4,6-tetraacetil-D-glucosa (XX) de estructura conocida con dietilmercaptan. A priori las posibilidades de migración son dos:

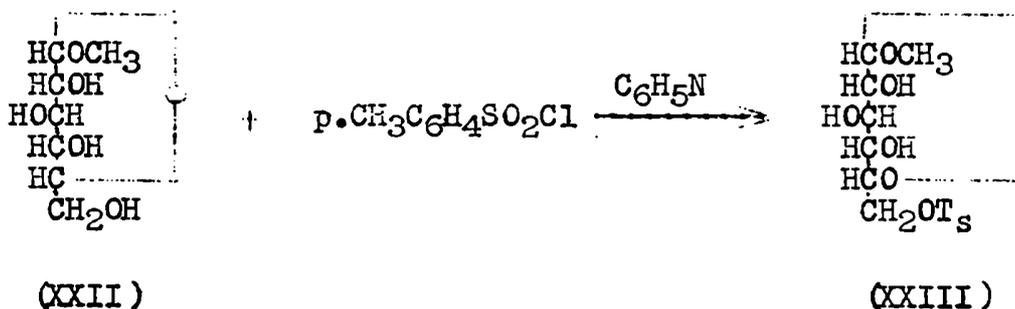


Si ahora se trata el tetraacetato con Cl_2Hg y CO_3Cd se obtiene un tioglucósido tetraacetilado (XXI) que posee un núcleo furanósico, lo que demuestra la migración en (XVIII) de un acetilo del carbono 4 al 6, y en (XX) una migración anormal del carbono 4 al 5.-

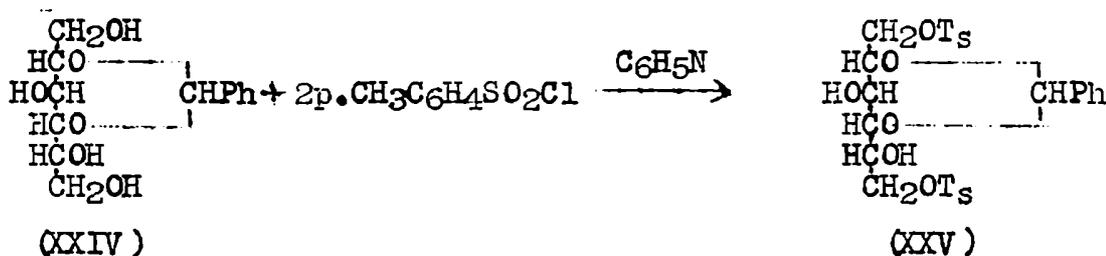


En lo que respecta a la esterificación, experiencias realizadas utilizando diversos cloruros de ácidos y piridina como agente catalítico, demuestran que los grupos hidroxilos primarios son los mas reactivos, esterificándose selectivamente.-

Compton (1938 c) usó el cloruro de ácido p-toluensulfónico sobre los X y B metil-glucopiranosidos (XXII), obteniendo en ambos casos el correspondiente derivado en 6: (XXIII)



Si el mismo reactivo se hace actuar sobre el 2,4 bencilidene D-glucitol, se obtiene el 1,6-ditosil derivado: (1935 b)

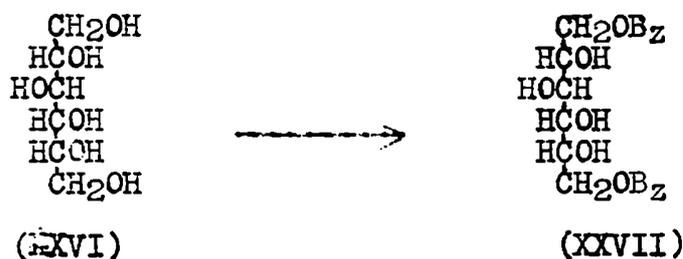


Con azúcares reductores, por ejemplo glucosa y fructosa, se obtienen 6-O-tosilglucosa y 1,6 di-O-tosil-D-fructosa respectivamente.-

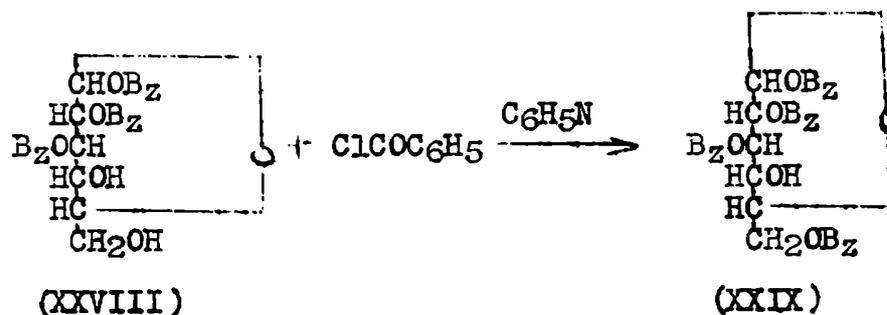
De manera análoga, la mesilación (CISO₂CH₃) y la tritilación (Ph₃CCl) son selectivas hacia los grupos hidroxilos primarios. Helferich y colaboradores (1938 c) (1941) (1948) prepararon el metil 6-O-D-glucopiranosido a partir del metil glucopiranosido, y utilizando el cloruro de trifenilmetilo demostraron también la mayor reactividad de los grupos primarios.-

La benzoilación da también ejemplos muy interesantes de selectividad.- Los polialcoholes se benzoilan selectivamente en los carbonos primarios; así a partir del glucitol (XXVI) (1934 c) (1932) (1947) se llega al 1,6 derivado (XXVII), lo que puede comprobarse por oxidación con tetraacetato

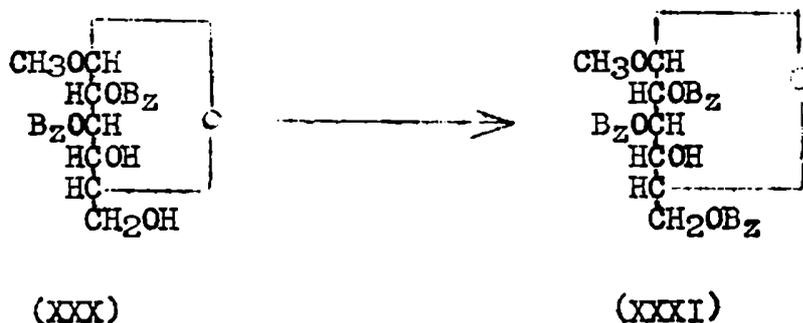
de plomo (1944 b); lo mismo es cierto para el manitol.



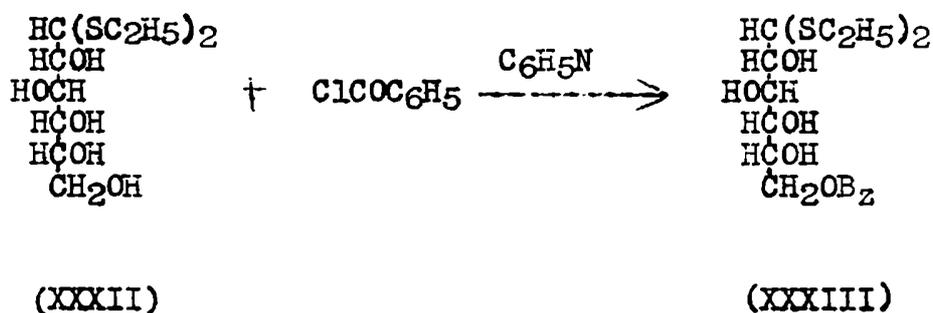
Con hidratos de carbono, Brigl y Gruner (1932 b) al tratar el 1,2,3 tri-benzoil D-glucosa (XXVIII) con cloruro de benzóilo en piridina, obtuvieron el 1,2,3,6 derivado quedando sin esterificar el hidroxilo del carbono 4. (XXIX).



Por otra parte, el metil 2,3 dibenzoil β D-glucopiranosido, da por benzoi-lación el 2,3,6 derivado tribenzoilado: (XXXI) (1932 c)



Otro ejemplo es el de la D-glucosa dietil tioacetal que da con cloruro de benzóilo en piridina, el derivado en el carbono 6: (XXXIII) (1934 d)



Por su parte la D-glucosa dibencil tioacetal (1935 c, 1935 d), la 2-O-metil D-glucosa dietil tioacetal y la L-arabinosa dietil tioacetal, igualmente tratados, dan los derivados benzoilados en los carbonos 6, 6 y 5 respectivamente.-

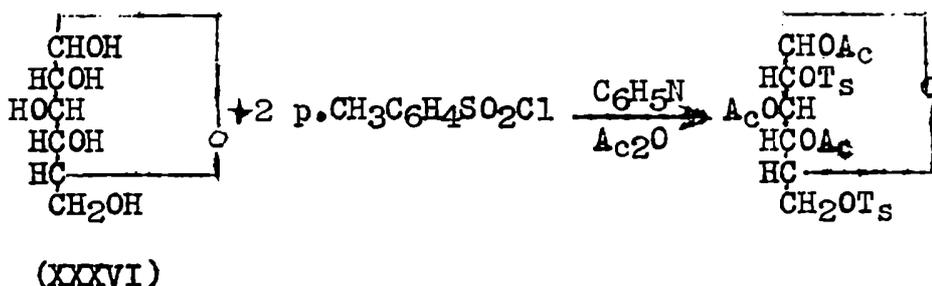
Finalmente el fenil D-glucopiranosido (XXXIV) y el cresil (XXXV) D-glucopiranosido se benzoilan también en el carbono 6:



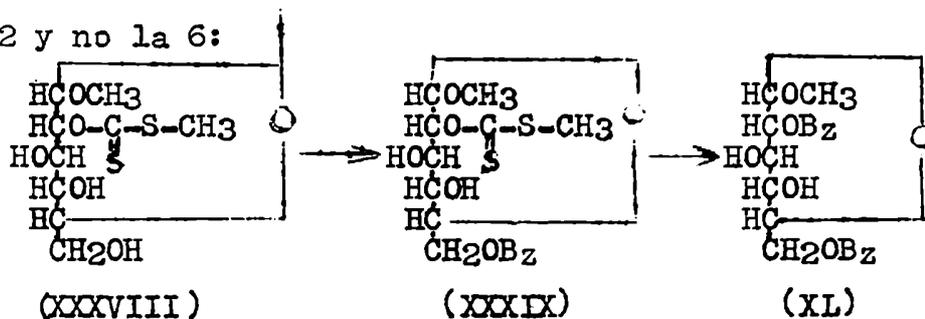
La acetilación no presenta las mismas características de selectividad que las observadas en la benzoilación; en la mayoría de los casos la esterificación es completa, incluyendo grupos primarios y secundarios. Hay por cierto una diferencia en las constantes de equilibrio; pero es evidente que no puede darse este tipo particular de esterificación, como ejemplo de selectividad. Todo lo expresado hasta ahora en el campo de la esterificación así como los numerosos ejemplos que se han dado, demuestran el diferente comportamiento de los grupos hidroxilos primarios con respecto a los secundarios.-

Veremos inmediatamente que también entre los diversos hidroxilos secundarios se observan diferencias en la reactividad, diferencias que se ponen de manifiesto muy claramente en reacciones de esterificación.-

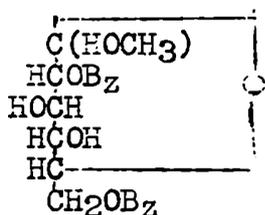
Por ejemplo, si en la tosilación de la D-glucosa se usan dos moles de cloruro de tosilo, se obtiene como producto principal 2,6-ditosil-D-glucosa (XXXVI) (1948 b), lo que puede demostrarse por acetilación y aislamiento del 1,3,4 triacetilo 2,6 ditosil-D-glucosa: (XXXVII)



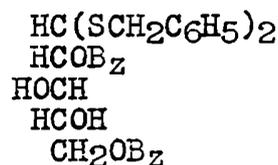
Un caso muy interesante y demostrativo es el indicado por Liese y Leckzyck quienes trataron el metil-D-glucopiranosido con sulfuro de carbono en medio alcalino obteniendo un monoxantato (XXXVIII); era necesario comprobar la posición del grupo $\overset{\text{S}}{\text{C}}\text{-S-Mt}$ (Mt: metal monovalente). Para ello por reacción con yoduro de metilo, dichos autores obtuvieron el metil xantato e inmediatamente procedieron a una benzoilación cuidadosamente controlada para lograr el monobenzoil monoxantato (XXXIX); finalmente por hidrólisis del xantato y nueva benzoilación se aisló el metil-2,6 dibenzoil-D-glucopiranosido. (XL). Como en la benzoilación hay una preferencia para los grupos hidroxilos primarios dedujeron que el grupo $\overset{\text{S}}{\text{C}}\text{-S-Mt}$ ocupaba la posición 2 y no la 6:



En la benzoilación también es posible observar la selectividad para el grupo hidroxilo en el carbono 2; así los metil α y β glucopiranosidos producen 2,6-di-O (XLI) benzoil derivados y la D-xilosa dibencil tioacetato, da un dibenzoato en 2 y 5: (XLII)

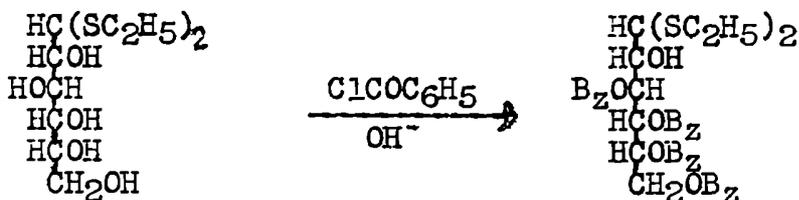


(XLI)



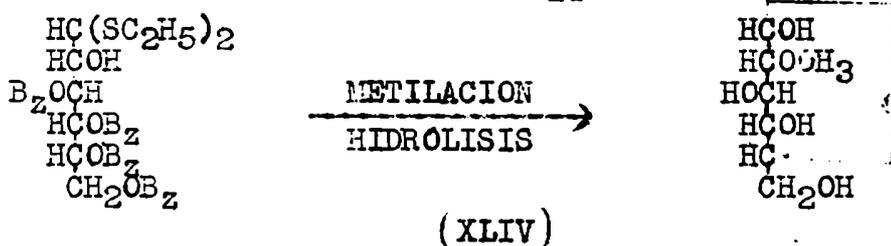
(XLII)

Sin embargo una anomalía y aún una contradicción con los experimentos anteriores se encuentra en la obtención de un tetrabenzoato de la D-glucosa dietil tioacetato (XLIII) por tratamiento con cloruro de benzoilo en solución acuosa de álcali (1930 b).—En ese producto el grupo hidroxilo del carbono 2 estaría libre:



(XLIII)

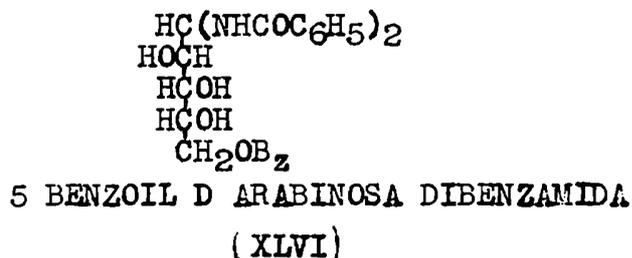
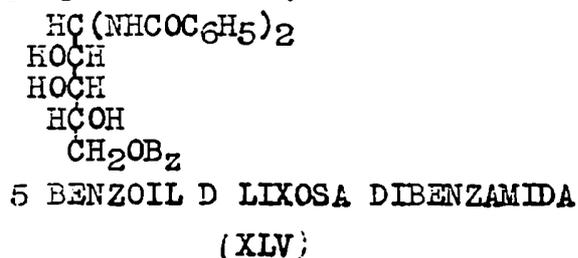
El argumento que avala esa conclusión es que dicho tetrabenzoato se usa como intermediario en la síntesis de la 2-metil D-glucosa (XLIV) (1930 c) aunque no se puede dejar de lado la posibilidad de que existan migraciones de grupos benzóilos que originen ese resultado:



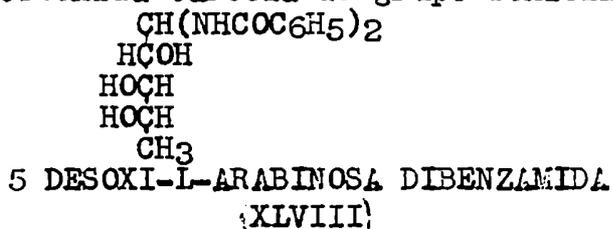
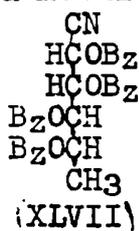
La selectividad hacia los grupos hidroxilos en 2 y en 6, ampliamente establecida con todos los ejemplos que hemos dado de esterificación, puede tambien comprobarse en la distinta resistencia a las hidrólisis correspondientes:

En particular en lo que respecta a los derivados benzoilados, Restelli de Labriola y Deulofeu observaron que la mayor facilidad de benzoilación del hidroxilo en el carbono 6 tiene su correspondencia en la mayor resistencia a la debenzoilación, lo que comprobaron al tratar con amoniaco alcohólico los nitrilos benzoilados de los ácidos aldónicos, donde por una reacción de Wohl obtuvieron las correspondientes aldosas dibenzamidas. 1947 b).

Cuando los nitrilos benzoilados tenían un hidroxilo primario (pentabenzoil galactono nitrilo, pentabenzoil glucono nitrilo y pentabenzoil manono nitrilo) las correspondientes pentosas dibenzamidas obtenidas tenían un grupo benzóilo y sus estructuras eran:



Cuando el hidroxilo primario faltaba (tetrabenzoil ramnono nitrilo) (XLVII) la metil tetrosa dibenzamida obtenida carecia de grupo benzóilo:

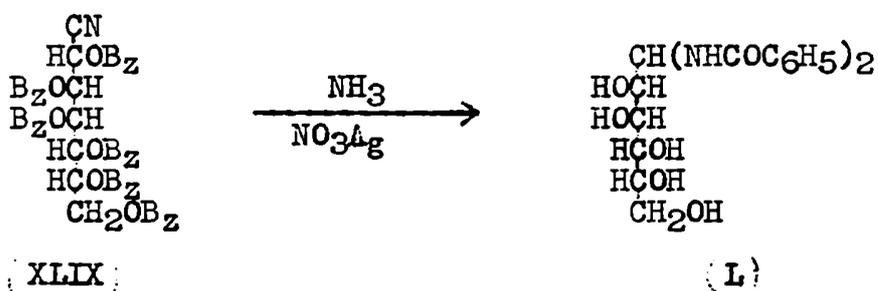


Por esta razón los autores citados admitieron que el grupo benzóilo estaba unido al carbono primario; este hecho experimental que indicaba una mayor resistencia por parte de ese grupo benzóilo a la amonólisis concordaba con su mayor facilidad de formación en la esterificación.-

En nuestro trabajo se ha estudiado con un cierto detalle esta reacción, tratando de establecer la función del solvente y de la concentración del reactivo.-

Su interés fué despertado por algunas experiencias que parecían contradictorias y cuya razón no era clara. Deferrari y Deulofeu en todos los casos en que trataron derivados benzoilados de hexosas con amoníaco metanólico nunca obtuvieron productos con un grupo benzóilo en el carbono 6. (1951 c) (1952 b) (1952 c) (1953 a) (1953 b) (1952 d). Tampoco los obtuvo Deferrari cuando empleó derivados benzoilados de pentosas (1954 a).

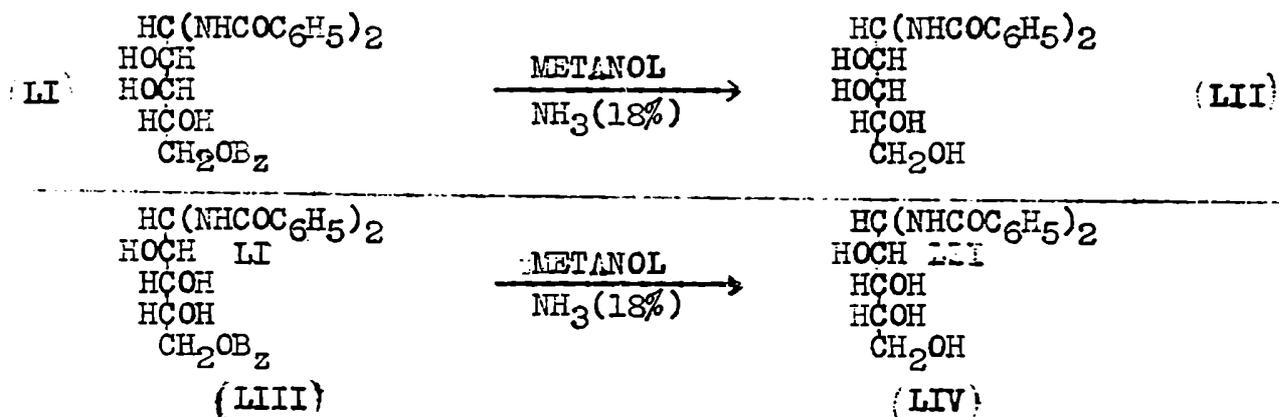
Esto coincidía con las experiencias de Brigl y colaboradores (1931) quienes trataron diversas benzoil-D-glucosas con amoníaco en alcohol y nunca observaron una resistencia particular del benzóilo en el carbono 6, ni tampoco en las degradaciones según Wohl, que llevaron a cabo a partir del nitrilo mano-heptónico hexabenzóilado: (XLIX)



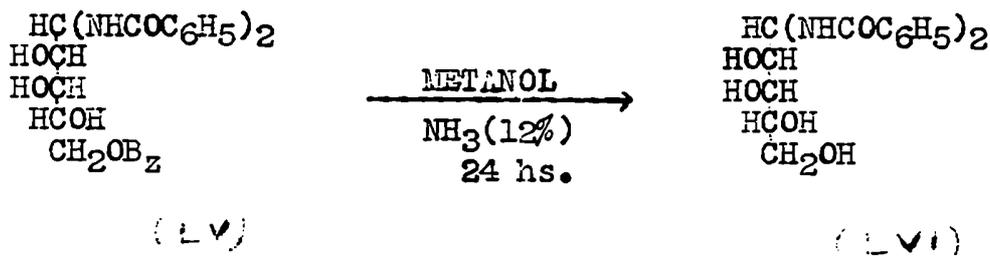
Todo parecía depender a primera vista de una diferencia en la concentración del amoníaco utilizado, pues mientras Restelli De Labriola y Deulofeu emplearon etanol como solvente, donde el amoníaco puede alcanzar como máximo 12% de concentración, a 0°, Deferrari y Deulofeu, y Brigl y colaboradores emplearon metanol, donde el amoníaco llega a 18% de concentración a 0°.-

Que el amoníaco en mayor concentración eliminaba el grupo benzóilo del carbono 6 fué fácil demostrarlo. Deferrari y Deulofeu (1954 b) trataron la 5 benzoil D-lixosa dibenzamida (LI) con metanol saturado de amoníaco (tiempo de reacción: 24 hs.); se produjo la amonólisis del grupo benzóilo del carbono 5 y obtuvieron D-lixosa dibenzamida (LII).

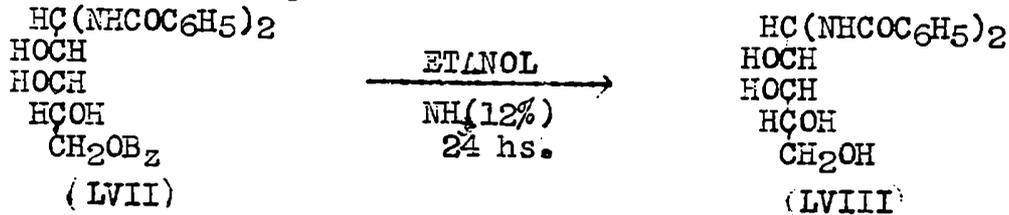
Por su parte Deferrari sometió al mismo tratamiento a la 5 benzoil D-arabinosa dibenzamida (LIII) y obtuvo la D-arabinosa dibenzamida sin ninguna dificultad (LIV):



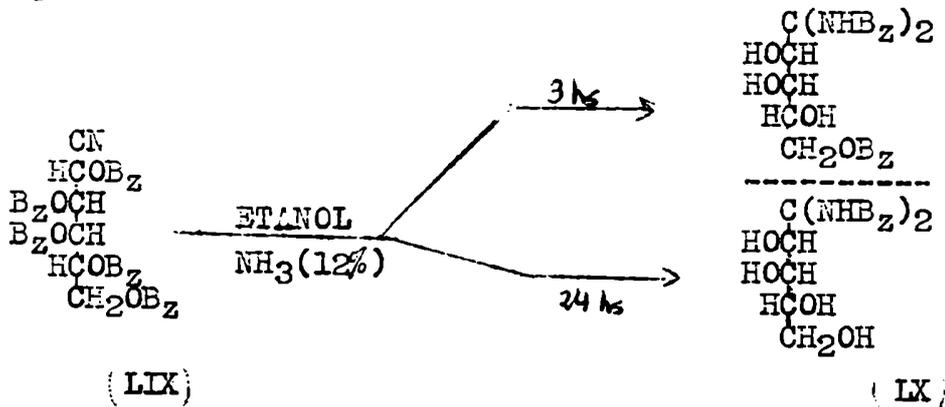
Repetiendo ambas experiencias se llegó a los mismos resultados; pero al proseguir el estudio de los diversos factores que intervienen en este tipo de reacciones para determinar su influencia respectiva y, muy particularmente, la del solvente, se observó que si se disminuía la concentración del amoníaco en metanol, hasta llegar a la que corresponde a la saturación en etanol (o sea 12%) y se hacía actuar entonces sobre el derivado benzoilado en el carbono 5, se eliminaba también ese grupo benzóilo y se obtenía la D-lixosa dibenzamida: (LVI)



Esta experiencia indicaba a primera vista que no era la concentraci6n sino el solvente, el que marcaba el curso de la reacci6n; se pens6 que repiti6ndola, pero usando etanol con 12% de amoniaco no se eliminaría el grupo benzóilo (tiempo de reacci6n: 24 hs.). -En oposici6n a lo previsto tambien el amoniaco en etanol producía la D-lixosa dibenzamida: (LVIII)

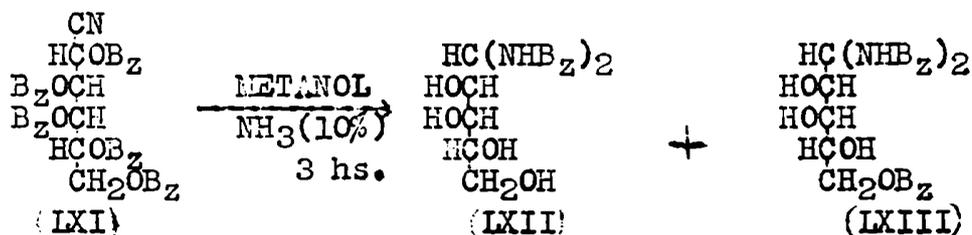


Indudablemente el mayor tiempo de contacto permitía al amoniaco, aún en el etanol, actuar sobre el benzóilo separándolo. Una confirmaci6n de esto se obtuvo haciendo actuar el amoniaco en etanol sobre el pentabenzóil galactono nitrilo (LIX) pero llevando el tiempo de reacci6n a 24 horas. - Aunque con mucho menor rendimiento que en el caso del metanol, se aisl6 tambien la D-lixosa dibenzamida (LX). -Es decir se repiti6 la primitiva experiencia de Restelli de Labriola y Deulofeu pero llevando el tiempo de contacto de 3 horas a 24 horas, o sea colocándose en las condiciones de las experiencias con metanol:



Al realizar nuevas experiencias con los nitrilos benzóilados de los ácidos ald6nicos comenz6 a notarse una diferencia; mientras, de acuerdo con lo ya visto, el etanol con 10% de amoniaco produce la 5 benzóil D-lixosa dibenzamida, (en 3 horas), el metanol amoniacal de la misma concentra-

ción y en el mismo tiempo, da un producto impuro, que en el caso del penta-benzoil galactono nitrilo (LXI) pudo comprobarse por cromatografía sobre papel que se trataba de una mezcla de la D-lixosa (LXII) dibenzamida y la 5 benzoil (LXIII) D-lixosa dibenzamida:



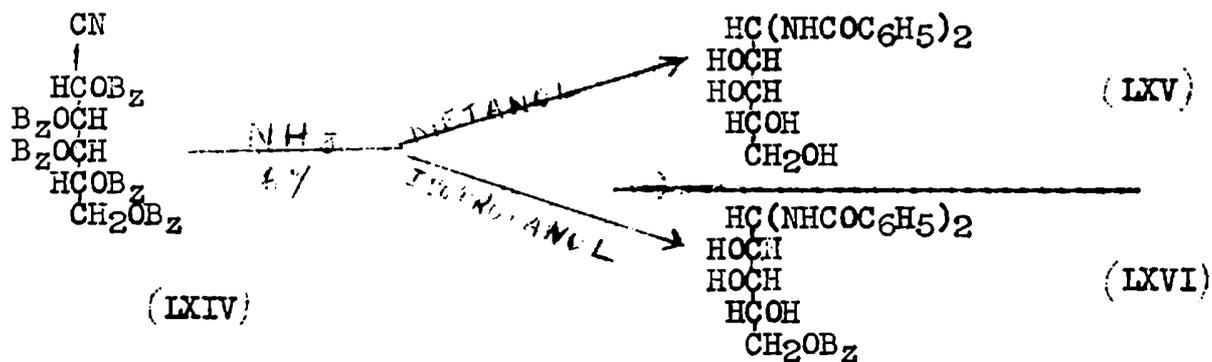
Ni aún reduciendo la concentración del amoníaco en el metanol al 4% se pudo obtener solamente 5 benzoil D-lixosa dibenzamida; siempre estaba acompañada del producto totalmente debenzoilado.-Resultaba pues evidente que el solvente tenía un papel en el curso de la reacción, que era mas decisivo que la concentración del amoníaco.-

Demostrada cualitativamente la influencia del solvente, el paso siguiente fué hallar dos experiencias bien demostrativas mediante las cuales, manteniendo constantes todas las posibles variables menos una-el solvente-se obtuviera como producto principal de la reacción, cuando se usara metanol la pentosa dibenzamida; y cuando se usara etanol, la 5 benzoil pentosadibenzamida.-Para ello se ensayaron diversas condiciones de reacción; a partir del pentabenzoil galactono nitrilo se trabajó con concentraciones iguales de amoníaco en los dos solventes (alrededor del 10%) y se varió el tiempo de reacción en sucesivas experiencias paralelas, siendo por supuesto en cada par de experiencias igual para ambas.-

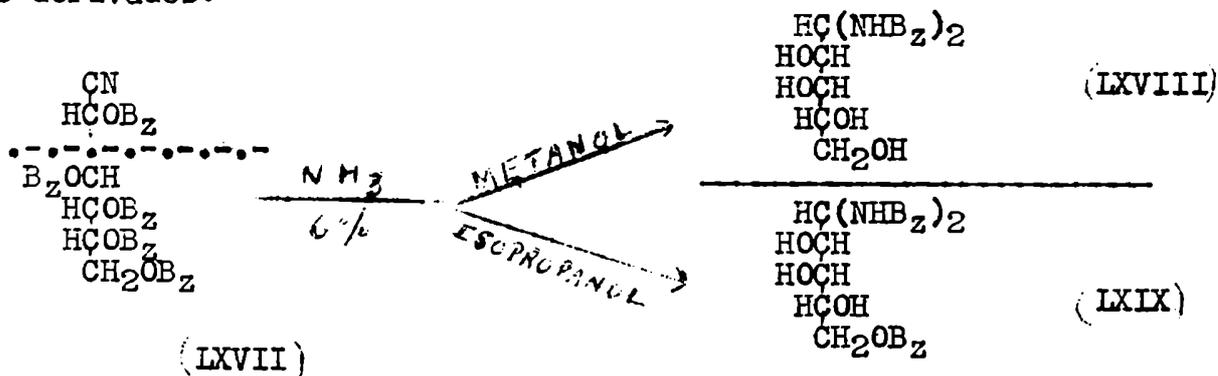
Mientras se utilizó el etanol como solvente de comparación con el metanol, no pudo llegarse a ningun resultado neto. Se ensayó entonces el alcohol isopropílico como solvente con la idea que la presencia de un grupo metilo mas , vecino al carbono conteniendo el hidroxilo alcohólico, favorecería la diferenciación de su acción con la del metanol, que sería mas neta

que entre metanol y etanol.-

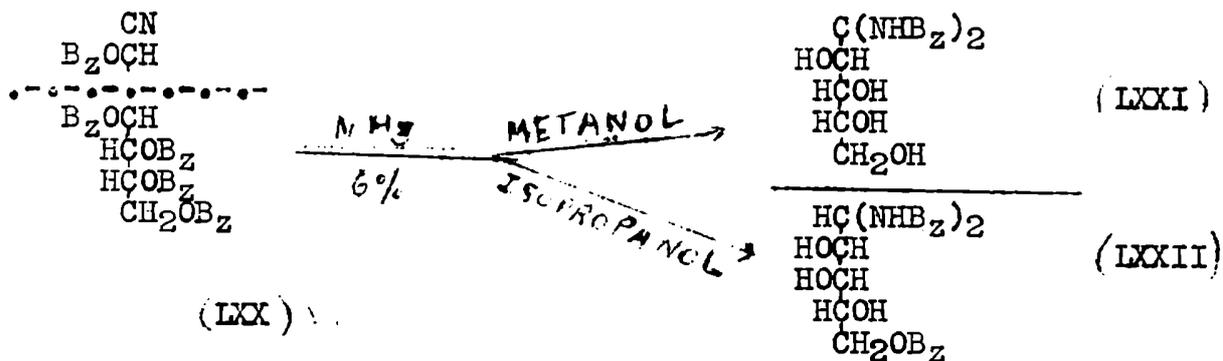
Efectivamente, empleando metanol y alcohol isopropílico con 6% de amoníaco (en volumen) y haciéndolos reaccionar con pentabenzoil galactono nitrilo (LXIV) durante 16 horas, se obtuvo de la acción del metanol amoniacal D-lixosa (LXV) dibenzamida, mientras que con el isopropílico se obtuvo 5 benzoil D-lixosa dibenzamida (LXVI):



Resultados similares se obtuvieron con el pentabenzoil D-glucono nitrilo (LXVII); con metanol e isopropanol con 6% de amoníaco dió los siguientes derivados:



Y lo mismo vale para el pentabenzoil manono nitrilo (LXX)

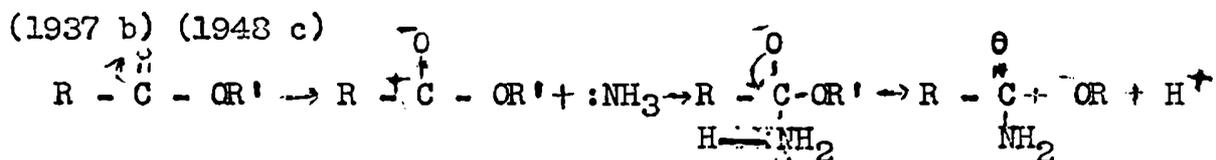


En este último caso se encontró que el rendimiento en el derivado benzoylado en el carbono 5 era aún mas pequeño que cuando se trabajaba con los otros nitrilos isómeros; pese a ello quedó demostrada una diferencia neta en la acción de los dos disolventes pues en las dos experiencias, con iguales concentraciones de amoníaco e iguales tiempos de reacción, se aislaron los dos productos diferentes arriba mencionados que se identificaron perfectamente.-

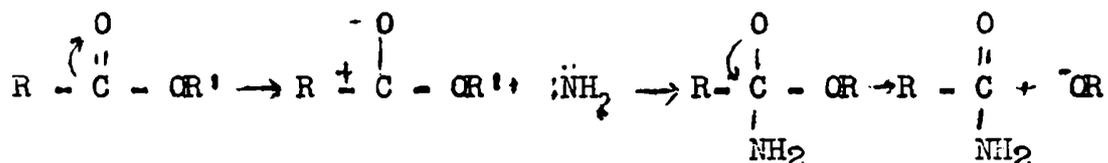
En síntesis se han estudiado detenidamente las diversas variables que intervienen en la reacción de amonólisis de los nitrilos benzoylados de ácidos aldónicos, llegando a conclusiones bien claras en lo que respecta a la influencia del solvente, concentración del amoníaco y tiempo de reacción.-

En lo que respecta al solvente se ha puesto bien en evidencia, su papel facilitando la amonólisis, a medida que se pasa del alcohol isopropílico al etanol y al metanol.-

Es difícil explicar las razones de la diferente actividad de los solventes. La reacción de amonólisis de un éster con formación de amidas, en nuestro caso dibenzamidas, parece producirse por dos mecanismos: en uno de ellos actúa amoníaco molecular de acuerdo con el siguiente esquema :



en el otro intervendría el ion amido: $NH_3 \rightarrow :NH_2 + H^+$



Como en todos los casos hace falta el empleo de un solvente polar, y como la reacción es acelerada por bases, se considera que el ion amido tiene una función más importante en la reacción, que la molécula de amoníaco.-

No es indispensable que el ion amido se forme en alta concentración, sino que basta la formación de complejos que lo produzcan facilmente en el medio de la reacción.-

La estructura de esos complejos sería en el caso de los alcoholes la de la fórmula (LXXIII) (1949 b), y en el caso del agua la de la fórmula (LXXIV) (1945 a):



Ambos ceden facilmente el ion amido, nucleofílico, que tiende a unirse a un átomo con deficit de cargas negativas como es el carbono carboxílico en el caso de los ésteres sometidos a amonólisis.-

El estudio de la cinética de la amonólisis de ésteres simples ha permitido estudiar la relación entre la velocidad de reacción y la estructura, y además la influencia catalítica de diversas substancias.-

Aunque las condiciones experimentales son tan diferentes que excluyen un traslado de las conclusiones a nuestro trabajo, son de interés los estudios de Gordon, Miller y Day quienes encontraron que los ésteres de alcoholes primarios se hidrolizan mas rapidamente que los^{ds} alcoholes secundarios, y éstos a su vez mas facilmente que los terciarios. Por otra parte los acetatos se amonolizan mas rapidamente que los benzoatos.-

Este último hecho es bien conocido cualitativamente y explica porque nunca se han encontrado productos de amonólisis parcial cuando se trata con soluciones amoniacaes, derivados acetilados de los hidratos de carbono.-

Ahora bien; la mayor velocidad de amonólisis de los ésteres de alcoholes primarios estaría en contradicción con nuestras experiencias donde la resistencia del benzoílo primario es mayor que la de los benzoílos secundarios.-

Se pueden hacer algunas objeciones a esta comparación.

En primer lugar los rendimientos en producto benzoilado son bajos, lo que indica la posibilidad de la existencia de otros productos con benzoilos esterificando alcoholes secundarios, y que no fuera factible aislarlos. En segundo lugar una serie de estudios con derivados acetilados, algunos de los cuales fueron citados ya, han demostrado, que en medio alcalino, si se encuentra libre el hidroxilo primario, los acetilos de los grupos alcohólicos secundarios migran hacia esa posición. En nuestro caso podría ocurrir que si el benzoílo en el carbono 6 de los nitrilos es eliminado, se produjeran migraciones de los demás benzoílos a ese carbono, con el resultado que se aisle el producto benzoilado en el hidroxilo primario.-

En cuanto a la acción específica del solvente pocos datos hay que permitan una comparación con los nuestros. Empleando dioxano como solvente Gordon, Miller y Day, encontraron que la amonólisis del acetato de metilo es acelerada si se añade metanol al medio y que este alcohol es un catalizador más activo que el butanol terciario. Aunque también aquí las condiciones experimentales son muy diferentes, esta gradación es la misma que la encontrada por nosotros, con la diferencia que en nuestro caso el alcohol actúa simultáneamente como solvente. El orden hallado es: metílico > etílico > isopropílico, y en realidad el alcohol butílico terciario no es sino el alcohol isopropílico con un metilo más acumulado sobre el carbono alcohólico, de manera que la relación metílico > butílico terciario encontrada por esos autores es similar.-

Por otra parte hay un paralelismo completo entre nuestra gradación de actividades y la encontrada en reacciones de amonólisis de varios ésteres del ácido acético, estudiadas por Baltzly, Berger y Rothstein (1950). Estos autores, empleando los alcoholes como solventes y aminas en concentraciones del mismo orden que la del éster aminolizado, han encontrado que la reacción es más rápida en metanol que en etanol, y en éste más que en el alcohol isopropílico.-

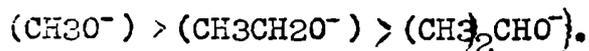
Por ejemplo en la reacción entre la trietil amina y el acetato de etilo, las velocidades hasta llegar al 10% de la transformación fueron las siguientes

alcohol	velocidad K (10%) 10^3
metanol	15.1
etanol	3.5
isopropanol	1.3

Sin embargo es difícil formular una explicación convincente de la razón del diferente comportamiento de los alcoholes. Una causa que favorecería la mayor actividad de los mismos, sería su mayor disociación que es también del orden: metílico > etílico > isopropílico. Por esta razón, para una misma concentración de amoníaco es seguro que en el metanol hay más iones CH_3O^- , que los iones $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$ que da el etanol o los $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}^-$ del alcohol isopropílico.-

Como las bases aceleran la amonólisis de los ésteres en medio alcohólico, esos iones básicos actuarían en el sentido mencionado y con una intensidad que dependería de su concentración.-

Por las razones indicadas la relación de las mismas sería:



Sin embargo debemos hacer notar que aunque se consultó toda la literatura al respecto, no pudo hallarse el dato de la constante de ionización del alcohol isopropílico, por lo que la explicación anterior valdría, en principio, solamente para el metanol y el etanol.-

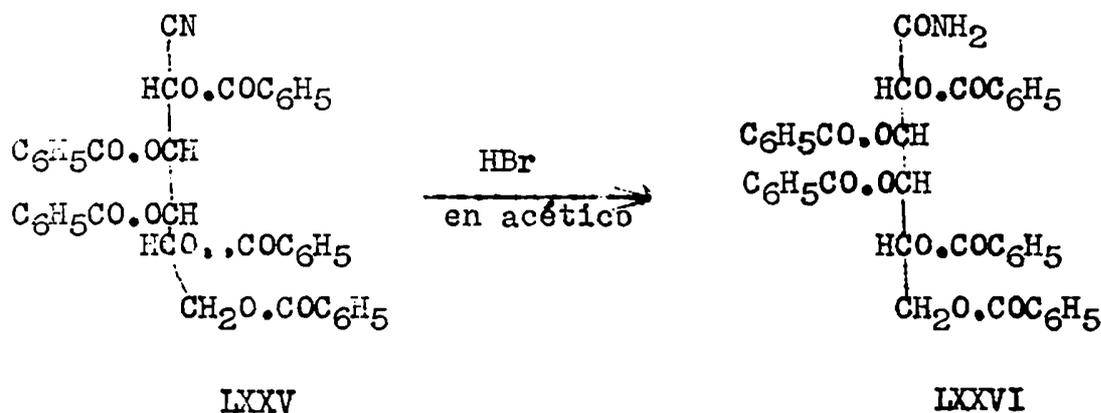
II.- Transformación de los nitrilos de ácidos hexónicos en las amidas correspondientes.

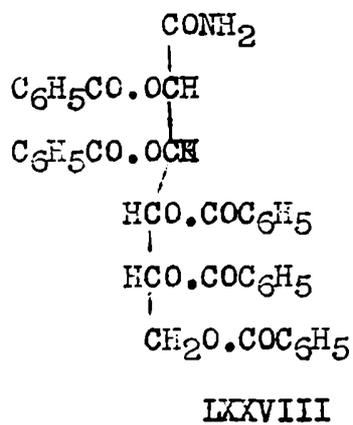
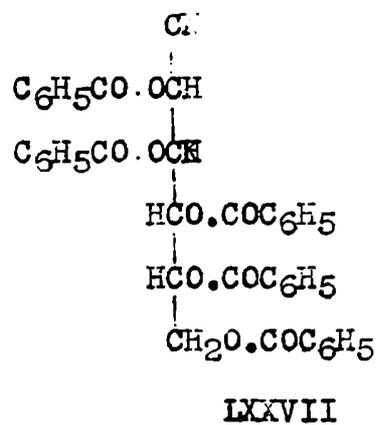
G.Zemplen y D.Kiss (1925) fueron los primeros en obtener amidas acetiladas de los ácidos aldónicos hidrolizando los nitrilos con ácido bromhídrico en medio acético. La reacción general es:



y fué extendida a un grupo de nitrilos, incluso el derivado del ácido cellobiónico por Zemplen, Balassa y Gardonyi (1938 d). Fué empleada también por Hurd y Sowden (1938 e) para obtener las correspondientes amidas de los nitrilos derivados de los ácidos galactónico, xilónico y arábico, y por Deulofeu y Restelli de Labriola (1939) para preparar la amida del ácido tetra-acetil-L-ramnónico.

Aprovechando la disponibilidad de algunos nitrilos pentabenzoylados de ácidos aldónicos se ha ensayado la misma reacción de hidrólisis con estos derivados. Como era de esperar se obtuvo sin ninguna dificultad a partir del pentabenzoyl galactono nitrilo (LXXV) la correspondiente pentabenzoyl galactonamida (LXXVI) y a partir del pentabenzoyl manono nitrilo (LXXVII) la pentabenzoyl manonamida (LXXVIII):





PREPARACION DE LA OXIMA DE LA GALACTOSA

En un balón de 250 ml provisto de un cabezal de doble boca y de un condensador a reflujo, se colocan 115,5 ml de alcohol metílico anhidro. Por el cabezal de doble boca, se van agregando 6.6 gramos de sodio en pequeños trozos (1). La solución resultante de metilato de sodio se combina con 20.1 gramos de clorhidrato de hidroxilamina previamente disueltos en 6.6 ml de agua en un vaso de precipitado de 50 ml. La disolución del clorhidrato de hidroxilamina en tan pequeña cantidad de agua requiere un calentamiento previo a alrededor de 100° C, e inmediatamente se vierte sobre la solución de metilato de sodio. Como la hidroxilamina reprecipita en parte al enfriarse, se lava el vaso de precipitados con la menor cantidad de agua necesaria (4 3ml). Enseguida se controla, con fenolftaleína como indicador externo, que no haya alcalinidad para evitar el ataque posterior sobre la galactosa. En caso de que así ocurra, se añade una pequeña cantidad más de clorhidrato de hidroxilamina. Se enfría la mezcla a 0° C colocando el balón en un vaso con hielo y luego se filtra con succión. El cloruro de sodio se lava con 115.5 ml de alcohol metílico anhidro.-

Al filtrado y los líquidos de lavado se le adicionan una mezcla de 66.3 ml de alcohol metílico y 2.7 ml de agua (2), y luego se calienta todo a alrededor de 65° C en baño maría; se agregan entonces 30 g de galactosa en pequeñas porciones, tomando la precaución de no echar una nueva cantidad mientras no se haya disuelto la anterior.-

Se prosigue el calentamiento a 65° C durante 2 horas (3) y se deja cristalizar la oxima a baja temperatura (5°) durante unas 16 hs. por lo menos. Se filtra con succión y se seca.-

Rendimiento: 28.43 g (87.47%). P.f. 169-170° C. $[\alpha]_D^{20}$ 14,5°
en cloroformo (c, 2,00) en 6 horas desde 25°.

El producto puede recristalizarse de agua hirviendo (2 ml por g de oxima)

Observaciones.-

1. La reacción es fuertemente exotérmica y violenta; de allí el uso del condensador para evitar la evaporación del alcohol metílico, y de allí también el agregado del sodio en pequeñas porciones.
2. La mezcla de alcohol metílico y agua agregada (30% sobre el total utilizado de ambos solventes) evita la precipitación de la oxima antes de haber agregado toda la galactosa.
3. Durante las dos horas de calentamiento comienza ya a precipitar la oxima.

PREPARACION DEL PENTABENZOIL-GALACTONO-NITRILO

En un Erlenmeyer de 125 ml se colocan 5 gramos de galactosa oxima muy bien pulverizados y se suspenden en 30 ml de piridina.

Agitando constantemente con una varilla, se agregan muy lentamente (1) 23.2 ml de cloruro de benzoilo; se desarrolla gran cantidad de calor (2). Después de haber agregado alrededor de 9 ml la oxima se disuelve totalmente y casi inmediatamente (0.5 ml más), comienza a producirse un precipitado que, de un color blanco al principio, vira al rosa rojizo pasando por el amarillo, anaranjado y rosa. Se prosigue la agitación durante unos minutos hasta que el precipitado toma una consistencia pastosa; se tapa bien y se deja alrededor de 24 horas (3).-

Al cabo de ese lapso, en un vaso de precipitados de 500 ml se agrega agua con hielo machacado y se vierte en él el precipitado rojizo semi-sólido. Se trabaja constantemente la masa con una varilla, raspando las paredes y renovando el agua con hielo cada, más o menos, media hora, observándose que se va aclarando y haciéndose cada vez más friable; se deja durante la noche en la cámara a 5° C para que se complete el fraguado.-

Se filtra con succión y se seca. Se obtienen alrededor de 30 g. del producto bruto, impuro y coloreado en pardo claro.-

En un Erlenmeyer de 2 litros se disuelve el nitrilo en 920 ml de etanol a ebullición; cuando se ha disuelto totalmente se deja enfriar y se agrega 2 espátulas de carbón (130 mgr); se vuelve a llevar a ebullición y se filtra en caliente con succión, recogiendo el filtrado en un Kitasato de 2 litros bien limpio. Raspando y enfriando cristaliza el nitrilo; se deja en la cámara a 5° C durante la noche. Se filtra y seca. Rendimiento: 15,4 g de punto de fusión: 137°-139°.- Se cristaliza una vez más de 650 ml de etanol a ebullición.

Rendimiento: 15 g (84%) de punto de fusión: 142° - 144°
20°
D = 9.6° en cloroformo (c, 1.03)

Observaciones.-

- (1) Es muy importante agregar lentamente el cloruro de benzóilo. No solo el fraguado posterior es mucho más rápido sino además el rendimiento de la reacción es más elevado.-
- (2) La temperatura se elevó hasta alrededor de 120° C.
- (3) Una disminución no muy acentuada en el tiempo no perjudica la preparación, pero si lo hace un aumento marcado en el mismo.

PREPARACION DE LA 5-BENZOIL-D-LIXOSA-DIBENZAMIDA

En un frasco de paredes gruesas de 250 ml se colocan 5 gramos de pentabenzóil galacto nitrilo, finamente divididos. Se suspenden en 150 ml de etanol que contiene 10% de amoníaco y se agitan durante 3 horas. Se deja a temperatura ambiente hasta completar 5 horas. Se concentra en seguida hasta sequedad en el vacío y se termina el secado en un desecador.- El residuo seco se macera con etanol frío, se filtra y lava bien con el mismo

disolvente (32 ml). Se seca.

Rendimiento: 750 mgr (18%) de P.f. 211° - 215°

Se cristaliza de etanol. En un Erlenmeyer de 200 ml se disuelven los 750 mgr en 130 ml de etanol a ebullición; se agrega 1 g de supercel y se filtra en caliente. El filtrado se deja enfriar a temperatura ambiente. Rasgando cristaliza en forma de pequeñas agujas. Se filtra y seca.

Rendimiento: 335 mgr de p.f. 217° - 219°

De las aguas madres cristalizan por estacionamiento 100 mgr más de p.f. 220° - 222°. Rendimiento total de la cristalización: 435 mgr (59%). Rendimiento de la reacción: 10%.

Por acetilación como indican Restelli de Labriola y Deulofeu, se obtuvo la 5-Benzoil-2,3,4-triacetil D-lixosa dibenzamida de p.f. 186° - 187° (Restelli de Labriola y Deulofeu: 189°).

$[\alpha]_D^{20} = 35,6^{\circ}$ (Restelli de Labriola y Deulofeu: $[\alpha]_D^{23} = 36,2^{\circ}$)

en cloroformo (c, 0,95) (c, 0,30; l 1 dm) en cloroformo.

SUSTANCIA	SOLVENTE	CONCENTRACION DEL AMONIACO	TIEMPO DE REACCION	PRODUCTO AISLADO	OBSERVACIONES
(1) Pentabenzoil galactono nitrilo	metanol	18 %	24 hs.	D-lixosa dibenzamida	Estas son las experiencias en condiciones límites bajo las cuales se obtienen los derivados con el máximo rendimiento.
(2) id	etanol	12 %	3 hs.	5-benzoil D-lixosa dibenzamida	
(3) id	metanol	18 %	24 hs.	D-lixosa dibenzamida	Los rendimientos son casi idénticos mostrando que la concentración del amoniaco no es el factor primordial.
(4) id	id	12 %	24 hs.	id	
(5) id	id	9 %	24 hs.	id	
(6) id	id	18 %	3 hs.	mezcla	El tiempo como variable importante. Comparar con (3) y (5) En la (9) rendimiento muy bajo. Comparar con la (2)
(7) id	id	9 %	3 hs.	id	
(8) id	id	4,5 %	3 hs.	id	
(9) id	etanol	12 %	24 hs.	D-lixosa dibenzamida	
(10) id	metanol	6 %	16 hs.	D-lixosa dibenzamida	Experiencias demostrativas de la acción del solvente. (única variable en ambos casos)
(11) id	isopropanol	6 %	16 hs.	5-benzoil D-lixosa dibenzamida	

CROMATOGRAFIA EN PAPEL DE LA LIXOSA-DIBENZAMIDA Y SU DERIVADO 5-BENZOILADO

Se empleó papel Schleicher y Schull 2043 B y soluciones de las sustancias al 1% en acético. Como fase móvil se utilizó una mezcla isobutanol, éter de petróleo (40-60°) y agua (6:2:2).

Cromatografía descendente durante 16 horas.-El revelado se efectuó con nitrato de plata (solución 5%) 1 volumen; amoníaco concentrado (25%): 1 volumen; hidróxido de sodio 2 N; 2 volúmenes.-Colocado el papel en estufa a 100°, 2-4 minutos, las manchas de las sustancias son pardo oscuro sobre un fondo grisáceo. D-lixosa dibenzamida Rf 0.79.

5-Benzoil-D-lixosadibenzamida Rf = 0.89

Una mezcla de ambas sustancias (2 mg de cada una) se separó perfectamente. El método permite diferenciar 1 mg de cada sustancia.

D-Lixosa dibenzamida (metanol) - Un gramo de pentabenzoil-galactono-nitrilo, se suspendieron en 60 ml de metanol con 5.5% de amoníaco y agitados 3 horas a temperatura ambiente, durante las cuales se disuelve. Después de 13 horas de estacionamiento se concentra en vacío a sequedad. El residuo extraído con alcohol frío y filtrado pesa 138 mg (25%). P.f. 229-232. Recristalizado de agua P.f. 240-242°. No da depresión con D-lixosa dibenzamida de p.f. 240-241° (P.f. 240-242°); tetraacetato p.f. 162-164°. No da depresión con un tetraacetato auténtico de p.f. 165-166°.

5-Benzoil-D-lixosa dibenzamida (isopropanol) - Un gramo del pentabenzoil-galactono nitrilo fué tratado con 60 ml de isopropanol con 5.5% de amoníaco y tratados en la misma forma. Se obtuvieron 108 mg (13%) de cristales de p.f. 216-219°, que recristalizados de etanol funden a 220-221°, y no dan depresión con un preparado auténtico de 5-benzoil D-lixosa dibenzamida de p.f. 220-222°. Triacetato: P.f. 184-186°. No da depresión con un triacetato P.f. 182-184°.

Ambos preparados son homogéneos por cromatografía en papel.

Acción del metanol con 10% de amoníaco sobre el pentabenzoil galactono nitrilo.-

2 g de nitrilo se suspenden en 60 ml de metanol con 9% de amoníaco y se agitan 3 horas, en cuyo tiempo se disuelve. La solución se evapora a vacío hasta sequedad y el residuo bien seco se suspende en etanol frío y se filtra el insoluble, obteniéndose 150 ml de un producto que recristalizado de acético y luego de etanol dió P.f. 220-222°. -Por cromatografía se encuentran dos manchas, una de D-lixosa dibenzamida y otra de 5-benzoil D-lixosa dibenzamida.-

PREPARACION DE LA TETRAACETIL D-LIXOSA DIBENZAMIDA

En un tubo de ensayo se colocan 900 mgr de D-lixosa dibenzamida y se suspenden en 6,5 ml de piridina; se agregan 6,5 ml de anhídrido acético y se calienta hasta disolución, pudiendo llegar a ebullición. Se deja a temperatura ambiente durante 24 horas. Al cabo de ese lapso se filtra la solución de impurezas insolubles y se vierte el filtrado sobre agua con hielo machacado, contenidos en un vaso de precipitados de 50 ml; se produce un precipitado blanco que cristaliza fácilmente al raspar las paredes del vaso; se filtra y lava con agua hasta eliminar todo rastro de piridina. Se seca.-

Rendimiento: 1220 mgr de P.f. 159 - 163°.

Los 1200 mgr se disuelven en 5 ml de etanol a ebullición; se filtra en caliente y se enfría a 0°. Cristaliza, se filtra y seca.

Rendimiento: 763 mgr (63%) de P.f. 161-165°.

Se cristaliza nuevamente de etanol (2,5 ml); se obtienen 461 mgr (60%) de P.f. 162° - 167°. -Para análisis se recristalizó una vez más de etanol, decolorando con carbón y usando supercel. P.f. 163 - 164°; $[\alpha]_D^{25} = -37.7^\circ$ (c, 0.84, l_F 2 dm) en cloroformo. -ANÁLISIS: Calculado para G₂₇H₃₀O₁₀N₂: C : 59,77; H : 5,57; N : 5,16. -Encontrado: C : 59,19; H : 5,49; N : 5,26.

PREPARACION DE LA OXIMA DE LA GLUCOSA

En un balón de 250 ml provisto de un cabezal de doble boca y de un condensador a reflujo, se colocan 120 ml de etanol absoluto. Por el cabezal de doble boca se van agregando 10 g de sodio en pequeños trozos hasta disolución total (1).-La solución resultante de etilato de sodio se vierte lentamente sobre una solución de 30.8 g de clorhidrato de hidroxilamina en 10 ml de agua contenida en un Erlenmeyer de 500 ml.-La disolución del clorhidrato de hidroxilamina en tan pequeña cantidad de agua requiere un calentamiento previo a alrededor de 100° C.-Enseguida se controla, con fenolftaleína como indicador externo, que no haya alcalinidad para evitar el ataque posterior sobre la glucosa.-Si hay reacción alcalina se añade una pequeña cantidad más de clorhidrato de hidroxilamina.-Se enfría la mezcla a 0° C, luego se filtra con poca succión evitando la pérdida de hidroxilamina.-El cloruro de sodio se lava con 120 ml de etanol absoluto.-La relación en esta preparación es de 1.36 moles de hidroxilamina para 1 mol de glucosa.-

Al filtrado y los líquidos de lavado colocados en un balón de 500 ml se le agregan 58 g de glucosa anhidra y se calientan durante 2 horas a 60 - 70°, con un buen refrigerante (2).-

Se deja después en estufa a 37° C; al cabo de pocas horas comienza a cristalizar la oxima en placas rectangulares y prácticamente en 3 días cristaliza totalmente.-

Se filtra, lava con 70 ml de etanol y se seca en desecador.-

Rendimiento: 24 g (Rend. 40%) p.f. : 140 - 142° C.

$\left[\begin{array}{l} 24^{\circ} \\ \text{X} \\ \text{D} \end{array} \right] = -9.8^{\circ} \rightarrow -4.03^{\circ} \text{ en 5 hs. (c : 4.96 en agua).}$

OBSERVACIONES.

(1) La reacción es fuertemente exotérmica y violenta; de allí el uso del

condensador para evitar la evaporación del etanol, y por eso también el agregado del sodio en pequeñas porciones.-

(2) Es muy importante evitar que en el calentamiento a reflujo se pierda parte de la hidroxilamina pues podría quedar glucosa sin reaccionar.-

PREPARACION DEL PENTABENZOIL-GLUCONO-NITRIL

En un Erlenmeyer de 200 ml se colocan 10 gramos de glucosa oxima de p.f. 140 -142° muy bien pulverizados y se suspenden en 60 ml de piridina.

Agitando constantemente con una varilla, se agregan lentamente (1) 50 ml de cloruro de benzilo; se desarrolla gran cantidad de calor.- Después de haber agregado alrededor de un tercio del reactivo, la oxima se disuelve totalmente.- Se añade muy lentamente el resto de cloruro de benzilo y ya al añadir 1 ml más, comienza a producirse un precipitado que, de un color blanco al principio, vira al rosa rojizo pasando por el amarillo, anaranjado y rosa (2).. Se prosigue la agitación hasta que el precipitado toma una consistencia pastosa; se tapa bien y se deja alrededor de 24 horas a temperatura ambiente.-

Transcurrido ese lapso en un vaso de precipitados de 800 ml se agrega agua con hielo machacado y se vierte en él el precipitado rojizo pastoso. Se trabaja la masa con una varilla gruesa, raspando las paredes y renovando muchas veces el agua con hielo; se observa que se va aclarando y volviéndose cada vez más friable; cuando se estima conveniente se suspende el lavado y se seca muy bien en desecador.-

El producto seco se embebe en ácido acético, se deja en un ambiente cerrado, por ej. un desecador sin vacío; de vez en cuando se agregan nuevas cantidades de ácido acético de manera de mantener una consistencia pastosa sin grumos; se produce la cristalización.-

Se filtra y lava con ácido acético.- Se obtienen unos 23 g de un producto de p.f. 95 - 105°, impurificado con ácido benzoico.

Se recristalizan de etanol y ácido acético (3) sucesivamente; se obtienen 13 g (59%) de p.f. 113 - 115°.-

$[\alpha]_D^{20} = 15^\circ$ en cloroformo (c: 7.9) (Relación molar: por cada mol de glucosa se agregan 8.6 moles de cloruro de benzóilo.

Observaciones.-

- (1) La velocidad de agregado debe ser tal que la temperatura llegue a alrededor de 100° C.-
- (2) Una vez que comienza a producirse el precipitado conviene disminuir la velocidad de agregado del reactivo para evitar la formación de productos demasiados coloreados y por consiguiente más difíciles de purificar después.-
- (3) La cristalización de etanol da un producto gomoso que por estacionamiento cristaliza; pero es necesaria para eliminar impurezas de ácido benzoico.-

RESTELLI DE LABRIOLA Y DEULOFEU, J. Org. Chem. 12, 726 (1947) dan p.f. 114 - 115°; $[\alpha]_D^{20} = 15.1^\circ$ en cloroformo (c, 2.09).

D-ARABINOSA-DIBENZAMIDA DE PENTABENZOIL-GLUCONO-NITRILLO.

5 g del pentabenzoil-glucono-nitrilo se suspenden en 300 ml de metanol con 5.5% de amoníaco y se agitan durante 3 hs.; se deja a temperatura ambiente hasta completar 16 hs.-Se concentra hasta sequedad en el vacío y se termina de secar en un desecador.-El residuo seco se toma con etanol frío, se trabaja con una varilla, se centrifuga, se decanta y se repite la operación 5 veces más (Total de disolvente utilizado: 55 ml). Se filtra.-

Rendimiento: 560 mg de p.f. 189 - 192°.

Cristalizado de etanol funde a 194 - 196° (Agujas finas).

$[\alpha]_D^{20} = 5.10^\circ$ (c : 1,076 en piridina).

DEFERRARI, Jorge - Tesis de profesorado da p.f. 197-198° (α) $D = +5.16$
5-BENZOIL-D-ARABINOSA-DIBENZAMIDA DE PENTABENZOIL-GLUCONO NITRILLO.

5 g del pentabenzoil-glucono-nitrilo se suspenden en 300 ml de isopropanol con 5.5% de amoníaco, se agita durante 3 hs. y se deja a temperatura ambiente hasta completar 16 hs. - Se concentra hasta sequedad en el vacío y se seca muy bien en un desecador. -

El residuo se toma con metanol, se trabaja con una varilla, se centrifuga, se decanta y se repite la operación 5 veces más. - (Total de disolvente utilizado: 55 ml). - Se filtra la última y se recristaliza de metanol. -

Rendimiento: 317 mgr. de p.f. 204 - 206°.

8.03° (c : 3,29 en piridina)

LABRIOLA, E.R. y DEULOFEU, V. - J. Org. Chem. 12, 726 (1947), dan p.f.
205 - 208° y (α) $D = +8.5°$

D-ARABINOSA-DIBENZAMIDA DE PENTABENZOIL-MANONO-NITRILLO

3 g del pentabenzoil-manono nitrilo se suspenden en 300 ml de metanol con 5.5% de amoníaco y se agitan durante 3 horas; se deja a temperatura ambiente hasta completar 16 hs. - Se concentra hasta sequedad en el vacío y se termina el secado en un desecador. - El residuo se toma con etanol frío, se trabaja con una varilla, se centrifuga, se decanta y se repite la operación 4 veces más (Total de disolvente utilizado: 30 ml). Se filtra.

Rendimiento: 307 mgr de p.f. 188 - 191°

Cristalizado de etanol funde a 195 - 197° (agujas finas)

(α)_D^{25°} = 4,98 (c : 2.8 en piridina, 2 dm)

5-BENZOIL-D-ARABINOSA-DIBENZAMIDA. DE PENTABENZOIL MANONO NITRILLO:

2g del pentabenzoil-manono nitrilo se suspenden en 120 ml de isopropanol con 5.5% de amoníaco y se agitan durante 3 hs.; se deja a temperatura ambiente hasta completar 16 hs. Se concentra hasta sequedad en el vacío y se seca bien en un desecador. El residuo se lava con 70 ml de acetato de etilo en porciones de 10 ml cada vez.-

Rendimiento: 393 mg de p.f. : 165 - 185°

Se toman con 30 ml de agua, se lleva a ebullición y se filtra en caliente.- Quedan sin disolver 54 mgr de p.f. 206-208°.- Recristalizado de metanol funde a 198°.-

Se confirmó que se trataba del derivado benzoilado en el carbono 5 por preparación del derivado acetilado correspondiente (p.f. 188-191°) y comparación con sustancia auténtica de p.f. 189 -191° (p.f. mezcla 188-191°).

LABRIOLA, E.R. y DEULOFEU, V. - J. Org.Chem., 12 726 (1947) dan p.f. 205-208° y $[\alpha]_D = 8.5^\circ$ para 5-benzoil-D-arabinosa dibenzamida.

PREPARACION DE LA PENTABENZOIL-GALACTONAMIDE.

5 g del pentabenzoil-galactono-nitrilo se suspenden en 25 ml de ácido acético glacial y se agregan 25 ml de ácido bromhídrico (32%) en acético glacial.- En dos horas se disuelve totalmente el nitrilo, si se agita de vez en cuando con una varilla; se deja a temperatura ambiente durante 16 horas aproximadamente. Al cabo de ese lapso se vierte la solución sobre agua helada; se produce un precipitado que se filtra y lava muy bien con agua.-

Rendimiento: 4,5 g

Se disuelven en 10 ml de etanol a ebullición, se decolora con carbón filtrado en caliente. Raspando y enfriando, la amida cristaliza rápidamente

en el filtrado (bastoncitos rectangulares).-Se filtra y seca.

Rendimiento: 3,790 g (73%), de p.f. 96 -98°

Cristalizado 3 veces más de etanol funde a 94 - 96°

$$\left\{ \alpha \right\}_D^{28^\circ} = -20,7^\circ \quad (c : 2,84 \text{ en cloroformo})$$

Una nueva cristalización dió p.f. : 94-96° y : $\left\{ \alpha \right\}_D^{25^\circ} = -20,5^\circ$

A partir de la pentabenzoil galactonamida se obtuvo nuevamente el nitrilo correspondiente por deshidratación con oxiclورو de fósforo.-

1 g de la pentabenzoil galactonamida se suspende en 2 ml de oxiclورو de fósforo y se calienta a 80° durante 30 minutos en un pequeño balón provisto de un refrigerante.-

El exceso de oxiclورو de fósforo se destila al vacío y el residuo se disuelve en cloroformo-agua; la capa clorofórmica se separa y se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua sucesivamente. Se evapora luego hasta sequedad y se seca bien en un desecador.-El residuo se toma con etanol; se vuelve gomoso; pero fragua rápidamente y cristaliza.-

Se disuelve calentando a ebullición en 35 ml de etanol; al enfriar cristaliza espontáneamente en agujas. Se filtra y seca

Rendimiento: 657 mgr (67%), de p.f. 141 - 142°

$\left\{ \alpha \right\}_D^{28^\circ} = +9,01^\circ$ (c : 2,9 en cloroformo).-No dá depresión con una muestra de nitrilo auténtico de p.f. 142 - 144°

RESTELLI DE LABRIOLA E. y DEULOFEU V. J. Org. Chem., 12 726 (1947) dan p.f. 142 - 144° y $\left\{ \alpha \right\}_D^{20^\circ} : +9,7$ (c : 1.33 en cloroformo).

PREPARACION DE LA PENTABENZOIL-MANONAMIDA.

Se utilizó exáctamente el mismo método de preparación que para la correspondiente amida de la galactosa.-

A partir de 5 g del pentabenzoil-manono-nitrilo se obtienen 5,1 g de producto bruto; por cristalización de 40 ml de etanol (placas rectangulares que se agrupan en ramilletes) dió un rendimiento de:

4,720 g (92%) de p.f. : 94 - 96°

Cristalizada 2 veces más de etanol dió p.f. : 99 - 101°

y $[\alpha]_D^{25} = + 48,6^\circ$ (c : 1,028 en cloroformo)

Se cristalizó una vez más de etanol y se determinó un nuevo poder rotatorio.

$[\alpha]_D^{25} = + 48,2^\circ$ (c : 1.178 en cloroformo)

y p.f. : 99 - 101°

Para retrotraer la amida a nitrilo se procedió también como en el caso de la amida de la galactosa.-

Rendimiento: 1,260 g (63%) de producto bruto.

p.f. 123 - 125°

Recristalizado dos veces de metanol dió:

p.f. 125 - 126°

y $[\alpha]_D^{25} = +10,4$ (c : 1.778 en cloroformo)

No dá depresión con una muestra de nitrilo auténtico (p.f.129-130°).

CONCLUSIONES

- I) Se ha estudiado la diferente reactividad de los grupos benzóilos primarios con respecto a los secundarios, puesta de manifiesto en la resistencia a la amonólisis.-Se ha confirmado que los benzóilos en carbono primario son más resistentes a la acción del amoníaco; se hizo actuar dicho reactivo sobre el pentabenzóil galactono nitrilo, el pentabenzóil glucono nitrilo y el pentabenzóil manono nitrilo, obteniendo por una reacción de Wohl las correspondientes aldosas dibenzamidadas.-Utilizando un solvente adecuado pudo aislarse el 5 benzóil derivado correspondiente a cada uno de los nitrilos primitivos, demostrando así esa reactividad diferencial.-
- II) Se ha hecho un análisis exhaustivo de las condiciones de la reacción, estudiando la influencia del solvente, de la concentración del amoníaco y del tiempo de reacción.-Se ha demostrado que el solvente es el factor más importante, lográndose experiencias bien demostrativas de su acción diferencial empleando metanol e isopropanol.-
- III) Se interpreta la mayor reactividad como una función de la mayor disociación que es del orden: metanol > etanol > isopropanol.-La mayor proporción de iones básicos en el medio favorecería la amonólisis.-
- IV) Se aprovechó la disponibilidad de nitrilos de ácidos aldónicos para ensayar sobre ellos la hidrólisis a amidas con ácido bromhídrico en acético.-Se ha confirmado la generalidad de la reacción para el pentabenzóil galactono nitrilo y para el pentabenzóil manono nitrilo.-
- V) Se ensayó también la reacción inversa de deshidratación de las amidas con oxiclóruo de fósforo, obteniéndose sin ninguna dificultad los nitrilos correspondientes a la pentabenzóil galactonamida y a la pentabenzóil manonamida.-

- HARDEGGER, E. MONTAVON, R. M. and JUCKER, O. (1948 b) *Helv. Chim. Acta* 31, 1363.
- HELPERICH, B. and KLEIN, W. (1927) *Ann.* 455, 173
- HELPERICH, B. and KLEIN, W. (1926) *Ann.* 450, 219.
- HELPERICH, B. and GNUCHTEL (1938 c) *Ber.* 71, 712
- HELPERICH, B. and von STRYK, F. (1941) *Ber.* 74, 1794.
- HELPERICH, B. (1948 a) *Advances in Carbohydrates Chem.* 3, 79.
- HEYNS, K. and STEIN, W. (1947 a) *Ann.* 553, 194.
- HOCKETT, R. C. and FLETCHER, H. G., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 66, 469.
- MURD, C. D. and SOWDEN, J. C. (1938 e) *J. Am. Chem. Soc.* 60, 235.
- JOSEPHSON, K. (1929) *Ann.* 472, 217.
- LEVENE, P. A. and RAYMOND, A. L. (1932 c) *J. Biol. Chem.* 97, 763.
- LADENBURG, K., TISHLER, M., WELLMAN, J. W. and BABSON, R. D. (1944 b) *J. Am. Chem. Soc.* 66, 1217
- LIESER, T. and LECKZYCK, E. (1934 a) *Ann.* 511, 137.
- LIESER, T. and SCHWEIZER, R. (1935 c) *Ann.* 519, 271.
- LIESER, T. and SCHWEIZER, R. (1935 d) *Naturwissenschaften*, 23, 131.
- LIESER, T. and LECKZYCK, E. (1935 c) *Ann.* 519, 279.
- LOBNY de BRUYN, C. A. and ECKENSTEIN, Van W. A. (1895) *Rec. trav. chim.* 14, 156-203.
- MURER, K. and DREFAHL, G. (1942) *Ber.* 75, 1489.
- MEHLRETTTER, C. L., ALEXANDER, B. H., MELLEES, R. L. and RIST, C. E. (1951 b) *J. Am. Chem. Soc.* 73, 2424.
- MEHLRETTTER, C. L., RIST, C. E. and ALEXANDER, B. H. (1949 a) *U.S. Pat.* 2,472,168.
- MULLER, A. (1932 a) *Ber.* 65, 1055
- MULLER, A. (1934 c) *Ber.* 67, 830.
- PAPADAKIS, P. E. (1930 a) *J. Am. Chem. Soc.* 52, 3465.
- PERCIVAL, E. G. V. (1934 b) *J. Chem. Soc.* 1160.

- PERCIVAL, E.G.V. (1935 a) J.Chem.Soc. 648.
- PERCIVAL, E.G.V. and RITCHIE, G.G. (1936 a) J.Chem.Soc. 1765.
- PERCIVAL, E.G.V. and HEDDLE, W.J. (1938 a) J.Chem.Soc. 1690.
- REEVES, R.E. (1951 a) Advances in Carbohydrate Chem. 6, 107.
- RESTELLI DE LABRIOLA and DEULOFEU, V. (1947 b) J.Org.Chem. 12, 726.
- RICHTMYER, N.K. and YELKEL, H.E. (1934 d) J.Am.Chem.Soc. 56, 2495.
- SOWDEN, A.J.C. and SCHAEFFER, R. (1952 a) J.Am.Chem.Soc. 74, 499, 505.
- VARGHA, (1935 b) 68, 1377.
- WOLFROM, M.L., WAIRHROT, S.W., WEIRBLAT, D.L. and THOMPSON, L. (1944) a) J.Am. Chem.Soc. 66, 2063.
- ZEMPLEN, G. and KISS, D. (1925) Ber. 60, 165.
- ZEMPLEN, G., BALASSA, E. y GARDONYI, M. (1938 d) Ber. 71, 768.

Handwritten signature

Handwritten signature