

Tesis de Posgrado

La reacción de Wohl aplicada a nitrilos de ácidos aldobiónicos acetilados

Gelpi, María Elena

1963

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Gelpi, María Elena. (1963). La reacción de Wohl aplicada a nitrilos de ácidos aldobiónicos acetilados. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1176_Gelpi.pdf

Cita tipo Chicago:

Gelpi, María Elena. "La reacción de Wohl aplicada a nitrilos de ácidos aldobiónicos acetilados". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1963.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1176_Gelpi.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

LA REACCION DE KOHL
APLICADA A NITRILAS Y AMIDOS
ALFOBIONICOS ACILADOS

MARIA ELENA GILPI

Tesis presentada para optar al título de
Doctor en Química (Orientación Química Orgánica)

-1963-

TESIS 1176

M/70

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

LA REACCION DE WOHL
APLICADA A NITRILOS DE ACIDOS
ALDOBIONICOS ACETILADOS

MARIA ELENA GELPI

Resumen de tesis presentada para optar al título de

Doctor en Química (Orientación Química Orgánica)

-1963-

El hecho de que la reacción de Wohl aplicada en medio acuoso a los nitrilos acetilados de los ácidos aldónicos derivados de los monosacáridos daba las N,N'-diacetil-aldosilidendiaminas con rendimientos considerablemente mayores que cuando se hacía en medio metanólico y la circunstancia de que Zemplén hubiera obtenido jarabes nitrogenados por amonólisis del octa-O-acetil-celobiononitrilo, nos hizo pensar en la conveniencia de estudiar la aplicación del método de Wohl para degradar los nitrilos acetilados de los ácidos aldobiónicos derivados de los disacáridos con unión glicosídica 1-4 tales como la celobiosa, lactosa y maltosa. La degradación de estos nitrilos era de interés ya que por un lado permitía observar el efecto estérico que en la reacción podía tener el resto glucopiranosilo ó galactopiranosilo voluminoso unido al carbono-4 del disacárido y por otro lado, desde el punto de vista preparativo permitía obtener las N,N'-diacetil-aldobiosilidendiaminas y N-acetil-aldobiosilaminas con un átomo de carbono menos que el nitrilo del cual se partió, poseyendo estructuras poco frecuentes de hexosa-pentosa. Además presentaba interés ver si en la degradación de los nitrilos acilados según Wohl se producía

el azúcar reductor de un átomo de carbono menos que el disacárido de origen.

Nosotros estudiamos la reacción de Wohl en medio acuoso aplicada al octa-O-acetil-celobionitrilo, octa-O-acetil-lactobionitrilo y octa-O-acetil-maltobionitrilo.

Por amonolisis en medio acuoso al 25% del octa-O-acetil-celobionitrilo se obtuvo un jarabe del cual, después de dos cromatografías en carbón Darco G-60:celite 535 (5:1) y usando como eluyente soluciones con concentraciones crecientes de etanol en agua, se aislaron las siguientes sustancias: a) 24,2% de rendimiento de N,N'-diacetil-3-O- β -D-glucopiranosil-D-arabinosilidendiamina de punto de fusión 214-215°(desc), $[\alpha]_D^{20} +25,2^\circ$ (agua); b) 4,2% de rendimiento de N-acetil-3-O- β -D-glucopiranosil-D-arabosilamina de punto de fusión 130-131°, $[\alpha]_D^{23} +72,78^\circ$ (agua) y c) 0,32% de rendimiento de una 3-O- β -D-glucopiranosil-D-arabiosa de punto de fusión 143-145°, $[\alpha]_D^{20} +37,4^\circ$ (agua). Además se prepararon los siguientes derivados acetilados: hepta-O-acetil-N,N'-diacetil-3-O- β -D-glucopiranosil-D-arabosilidendiamina de punto de fusión 74-75°(abland. 60°), $[\alpha]_D^{17} +55,3^\circ$ (cloroformo) y hexa-

-O-acetil-N-acetil-3-O- β -D-glucopiranosil-D-arabinosilamina de punto de fusión 124-125° y $[\alpha]_D^{20}$ -3,95° (cloroformo).

Por amonólisis del octa-O-acetil-lactobionitrilo con amoníaco acuoso al 25% y después de una columna de cromatografía en carbón Darco G-60:celite 535 (5:1), se aislaron las siguientes sustancias: a) 1,3% de rendimiento de una 3-O- β -D-galactopiranosil-D-arabinosa de punto de fusión 155-156°, $[\alpha]_D^{23}$ +72° \rightarrow +5,33° (agua); b) 9,7% de rendimiento la N,N'-diacetil-3-O- β -D-galactopiranosil-D-arabinosilidendiamina de punto de fusión 184-185° (desc), $[\alpha]_D^{21}$ +49,74° (agua) y c) 3,58% de rendimiento la N-acetil-3-O- β -D-galactopiranosil-D-arabinosilamina de punto de fusión 174-175° (desc), $[\alpha]_D^{22}$ +26° (agua). Se preparó la hepta-O-acetil-N,N'-diacetil-3-O- β -D-galactopiranosil-D-arabinosilidendiamina de punto de fusión 70-71°, $[\alpha]_D^{24}$ +42,98° (cloroformo).

Finalmente, aplicando al octa-O-acetil-maltobionitrilo, el que sólo se lo obtuvo con una pureza del 65%, la reacción de degradación de Wohl en medio acuoso al 25%, por cromatografía del jarabe resultante de la amonólisis en tres columnas de carbón Darco G-60:celite 535 (5:1) se aislaron las siguientes sustancias: a) una 3-O-

- α -D-glucopiranosil-D-arabinosa de punto de fusión 207-210° (desc), $[\alpha]_D^{28} +16^\circ \rightarrow 25^\circ$ (agua); b) otra 3-O- α -D-glucopiranosil-D-arabinosa de punto de fusión 109-110°, $[\alpha]_D^{26} -50^\circ$ (agua); c) N-acetil-3-O- α -D-glucopiranosil-D-arabinosilamina de punto de fusión 60-61°, $[\alpha]_D^{25} +57,6^\circ$ (agua) y d) maltosa. El aislamiento de esta última sustancia que fue identificada como tal por su punto de fusión, poder rotatorio, y por las constantes físicas de la β -octa-O-acetil-maltosa preparada por acetilación hace pensar que la impureza que contenía el octa-O-acetil-maltobionitrilo era ~~la~~ octa-O-acetil-maltosa proveniente de no haber reaccionado totalmente la maltosa con la hidroxilamina durante la síntesis de la maltosa oxima a partir de la cual se preparó el octa-O-acetil-maltobionitrilo.

Wais Edelstein

AL APLICANTE

Desee expresar mi más profundo agradecimiento al Doctor Jorge B. Ferrari, bajo cuya dirección se ha realizado este trabajo, por el apoyo moral é intelectual que me ha brindado.

El reconocimiento al doctor Raúl A. Sadanas por el interés con que siguió mi trabajo y los consejos dados durante el transcurso del mismo.

Agradezco a la doctora Blanca B. de Ferrari por los microanálisis de carbono, hidrógeno y nitrógeno que figuran en el presente trabajo.

Asimismo mi sincero reconocimiento al personal de la Cátedra de Química Orgánica por su desinteresada colaboración.

FOFNA

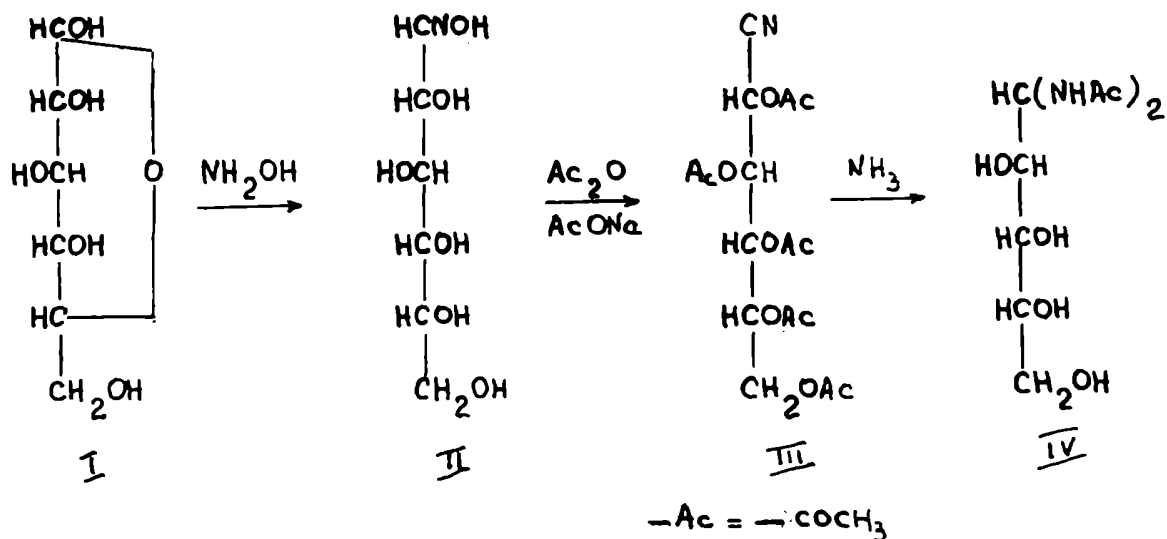
INDICE

	Pag.
Introducción.....	1
Síntesis de nitrilos de ácidos aldónicos acilados....	4
La reacción de Wohl y la formación de N,N'-diacilal- dosilidendiaminas y N-acilaldosilaminas.....	32
Mecanismo de la formación de N,N'-diacetilaldosi- lidendiaminas y N-acetil-aldosilaminas.....	59
Influencia del solvente.....	77
Las estructuras de las N,N'-diacil-aldosilidendia- minas y N-acil-aldosilaminas.....	101
La reacción de Wohl aplicada a nitrilos de ácidos aldobiónicos acilados.....	114
Parte experimental	
La reacción de Wohl aplicada al octa-N-acetil-ce- lobiononitrilo.....	135
La reacción de Wohl aplicada al octa-N-acetil-lac- tobiononitrilo.....	153
La reacción de Wohl aplicada al octa-O-acetil-mal- tobiononitrilo.....	163
Resumen y conclusiones.....	179
Bibliografía	183

INTRODUCCION

La reacción que permitió transformar una hexosa, la D-glucosa, en una pentosa, la D-arabinosa, fue descubierta por Alfred Wohl (1). Esa reacción, que se conoce con el nombre de reacción de Wohl de degradación de monosacáridos, es de aplicación relativamente general.

La misma consiste en la transformación del monosacárido (I) en la oxima correspondiente (II), conversión de la oxima en el nitrilo acilado (III) y tratamiento del nitrilo con óxido de plata disuelto en amoníaco ó como se hace actualmente, con amoníaco en solución acuosa ó alcohólica (etanol ó metanol) concentrada.



Cuando Wohl aplicó ese tratamiento al 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-glucenonitrilo (III), la reacción siguió un ca-

mino diferente del que estaba previsto ya que en lugar de obtener el monosacárido con un carbono menos, por eliminación simultánea de los grupos acetilos y del grupo nitrilo obtuve un producto nitrogenado cuya estructura provenía, aparentemente, de la condensación con pérdida de agua, entre el grupo aldehído del monosacárido esperado y dos moléculas de acetamida (IV). Estos restos acetamida no podían tener otro origen que los grupos acetilos presentes en el 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-glucenonitrilo (III). Este tipo de sustancias se conocen con el nombre de "aldosa-diacetamidias", N,N'-diacetil-aldehidendianinas ó 1,1-bis(acetamida)-1-desoxi-policoles.

Si la reacción de Wohl de degradación de monosacáridos se efectúa a través de nitrilos de ácidos aldónicos benzilados, como lo hicieron Brigl y col.(2) y luego Restelli de Labriola y Deulefeu (3), se forman las N,N'-dibenzil-aldehidendianinas y empleando nitrilos propionilados se forman las N,N'-dipropionil-aldehidendianinas como en las reacciones estudiadas por Deulefeu y Gimenez(4).

En todos los casos la experiencia ha demostrado que por análisis de los nitrilos acilados de ácidos aldónicos se obtenían las N,N'-diacil-aldehidendianinas ó N-acil-aldehidaminas ó una mezcla de ambas en algunos casos, las

que siempre contenían un átomo de carbono menos que el nitrilo original.

Diferentes autores (5-13) han demostrado por una serie de ensayos sistemáticos, que el rendimiento en "aldosa-unidas" dependía del medio en el cual se efectuara la reacción de amonólisis, siendo más alta cuando se utilizaba amoníaco acuoso en vez de amoníaco alcohólico.

Nosotros extendimos el estudio de la acción del amoníaco acuoso a los siguientes nitrilos acetilados de ácidos aldobiónicos: octa-O-acetil-celobionitrilo, octa-O-acetil-lactebionitrilo y octa-O-acetil-maldebionitrilo; aislamos además de la N,N'-diacetil-aldobiosilidendiamina y de la N-acetil-aldobiosilamina con un átomo de carbono menos que el nitrilo original, el disacárido reductor con estructura hexosa-pentosa, que resulta de la desacetilación y eliminación del grupo cianuro del correspondiente nitrilo acetilado del ácido aldobiónico.

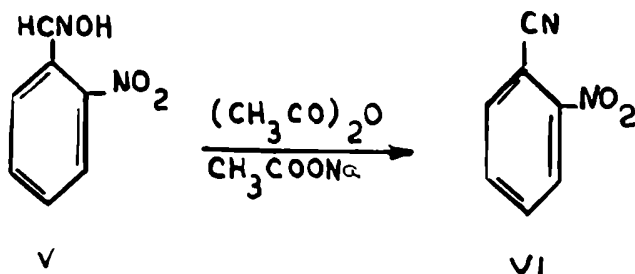
SINTESIS DE NITRILLOS DE ACIDOS ALDONICOS ACILADOS

Alfred Wehl preparó los nitrilos acetilados de ácidos aldónicos por calentamiento de las aldexinas con una mezcla de anhídrido acético y acetato de sodio, controlando cuidadosamente la reacción.

En su primer trabajo sobre este tema, Wehl (1) se refiere a la conversión de la D-glucosa (I) en la correspondiente oxina (II) y transformación de ésta en el 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-glucenonitrilo (III) aplicando la reacción anteriormente mencionada.

En épocas más recientes, Behrend (14) llegó a la conclusión de que también se podía preparar el 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-glucenonitrilo cuando se trataba la oxina de la D-glucosa con anhídrido acético y piridina.

Cuando Wehl comenzó a preparar nitrilos acetilados de ácidos aldónicos mediante la acetilación y deshidratación de las oxinas de aldosas, esta reacción ya era bien conocida en la química de los aldehidos aromáticos y alifáticos. En efecto, ya Gabriel y Meyer (15) habían obtenido O-nitrobenzonitrilo (VI) por calentamiento de O-nitrobenzaloxina (V) con anhídrido acético y acetato de sodio.

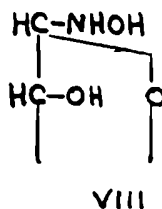
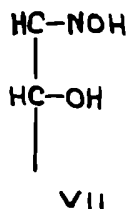


Lach (16) preparó benzonitrilo por un proceso similar a partir de la benzaldehida y Dellfuss (17) transformó aldehidas de la serie alifática tales como acetaldehida, propionaldehida, isobutilaldehida y valerialdehida, en los nitrilos correspondientes, por simple tratamiento con anhídrido acético.

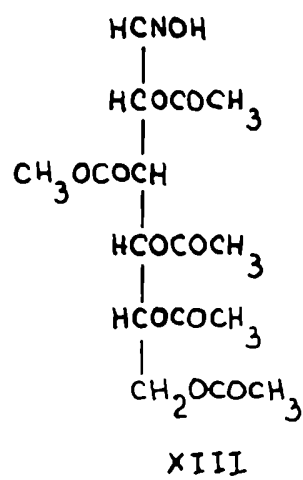
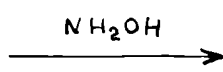
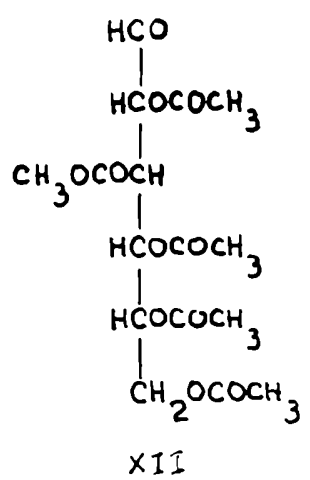
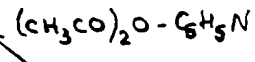
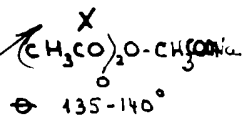
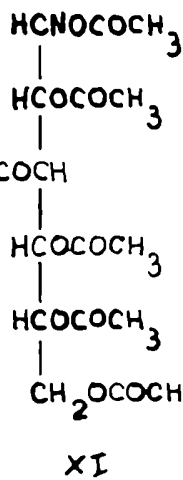
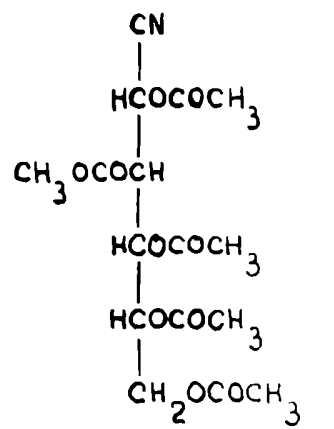
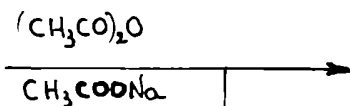
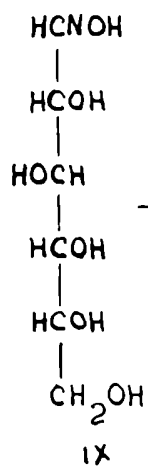
Un año antes a la publicación del trabajo de Dellfuss, Hantsch (18) pudo comprobar que las β -eximas acetiladas, de las que ahora sabemos que poseen estructura "anti", eran fácilmente transformadas en el nitrilo correspondiente, mientras que las α -eximas de estructura "syn", no daban directamente nitrilos, salvo que fueran transformadas previamente en su forma "anti".

En el campo de los hidratos de carbene las dificultades que ofrece la obtención de nitrilos son aún mayores, ya que hay que tener en cuenta que las eximas pueden tener, además de las dos formas anteriormente mencionadas ("syn"

y "anti"), estructuras acíclicas y cíclicas (VII y VIII) como lo demostraron Welfren y Thompson (19).



Estos autores, sometiendo la D-glucosa oxima (IX) a la acción del anhídrido acético y acetato de sodio, no sólo obtuvieron el 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-glucenonitrilo (X) con 40% de rendimiento, sino que también aislaron una pequeña cantidad de hexa-O-acetil-aldehído-D-glucosa oxima (XI) idéntica a la preparada por acetilación suave de la penta-O-acetil-aldehído-D-glucosa oxima (XIII), cuya estructura era conocida por su formación a partir del penta-O-acetil-aldehído-D-glucosa (XII). La hexa-O-acetil-aldehído-D-glucosa oxima (XI) por calentamiento a 135-140° ó por calentamiento con anhídrido acético y acetato de sodio fundido, se transformaba con 82,4% de rendimiento en el nitrilo correspondiente (X)

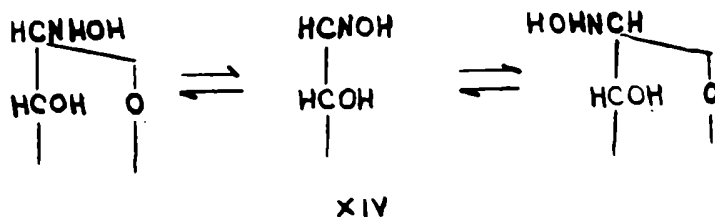


Por esta razón Wolfrom y Thompson consideraron las oximas de cadena abierta y sus derivados acetilados como intermediarios en la síntesis de los nitriles.

En el caso de las oximas de aldehidos benzoicos sustituidos, si las condiciones de la reacción se hacen más suaves, como cuando se emplea una mezcla de anhídrido acético y piridina, enfriada a 0°, sólo las aldeximas de estructura "anti" conducen a la formación de nitriles.

Esto fue demostrado por Hauser y Jordan (20) quienes estudiaron la acción de la piridina en la transformación de acetatos de oximas "anti" en nitriles, observando que ese medio básico facilita la reacción.

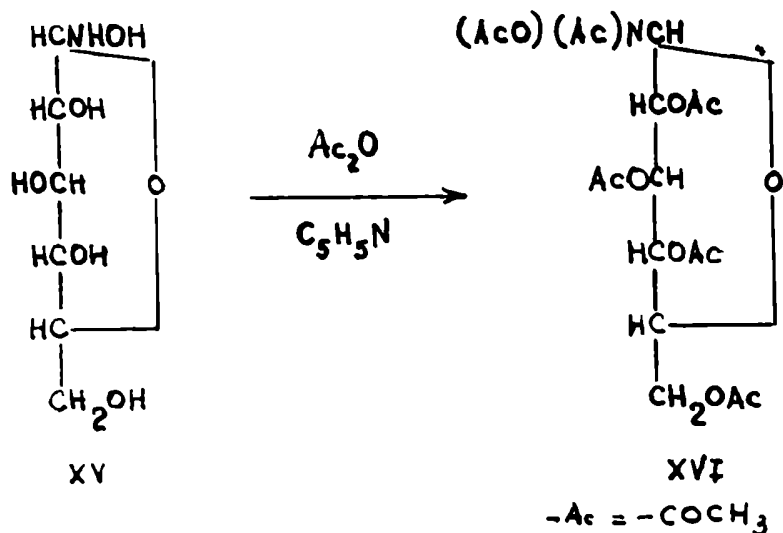
Las estructuras de las oximas de las aldehas en su forma aldehídica ó abierta están vinculadas con sus formas cíclicas a través de un cambio prototrópico que se opera en la molécula.



Existen varias pruebas que permiten afirmar que las aldexinas de azúcares pueden tener, bajo ciertas condiciones, una estructura cíclica, pues tal como fue observado por Jacobi (21) y otros investigadores (22), estas aldexinas mutarretan en solución y, por analogía con sus azúcares libres, este comportamiento puede ser el resultado de un equilibrio entre las aldexinas con estructura de cadena abierta y sus dos isómeros cíclicos a igual que los anómeros α y β de los azúcares reductores.

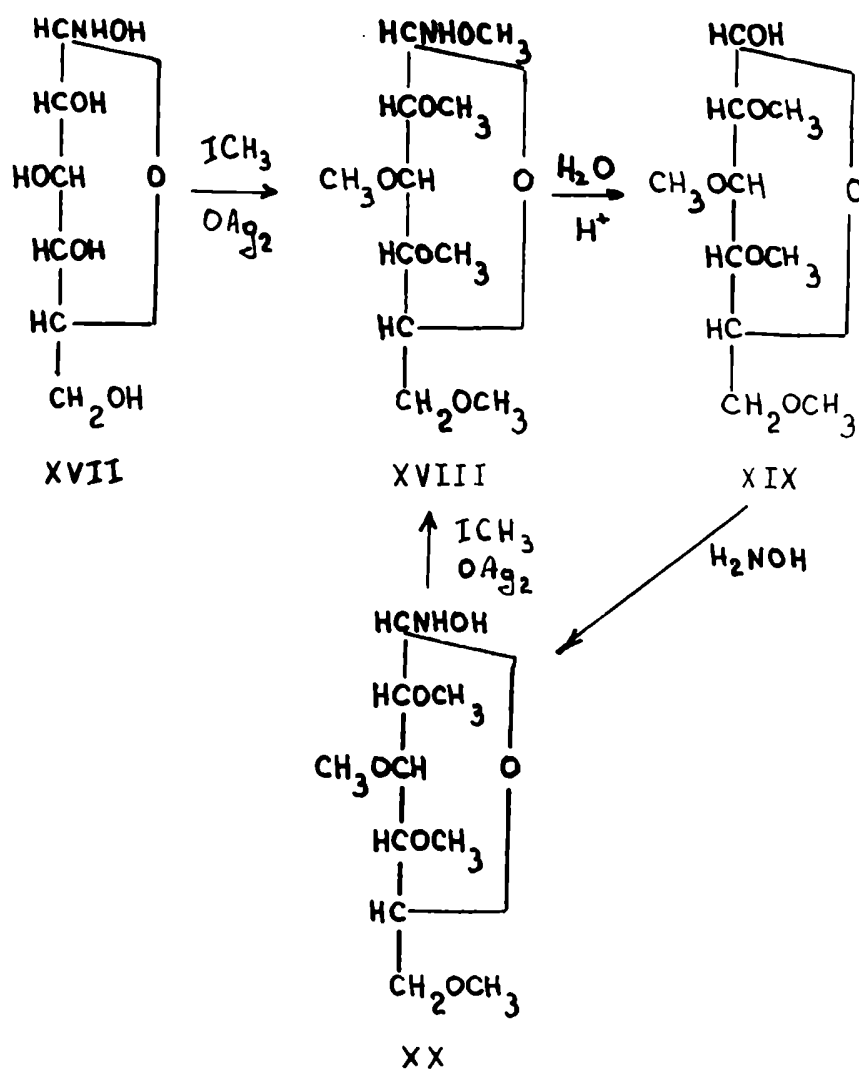
No obstante conocerse una sola β -glucosa oxima, Wehl (1) aisló un hexaacetato cristalino de las aguas madres de preparación del penta-O-acetil- β -glucononitrilo. Behrend (14) obtuvo este mismo acetato por acetilación suave de la β -glucosa oxima (XV) a baja temperatura con anhídrido acético y piridina y posteriormente fue confirmada su existencia por Wolfrem y Thompson (19). Por otra parte estos últimos autores prepararon un segundo hexaacetato de la β -glucosa oxima con constantes físicas diferentes del aislado por primera vez por Wehl (1). Este segundo hexaacetato fue preparado por Wolfrem y Thompson a partir del penta-O-acetil-aldhidro- β -glucosa (XII) por tratamiento con hidroxila-

mina y posterior acetilación, lo cual demostraba que las oxima original era acíclica. En cambio, el hexaacetato aislado en primer término (XVI) correspondía a una variación cíclica de la D-glucosa oxima (XV) como fue comprobado por Wolfrom y Thompson por el hecho que el mismo, a diferencia del anterior, no pudo ser transformado en el nitrilo correspondiente (X); por su bajo poder rotatorio se lo consideró como perteneciente a la serie β .



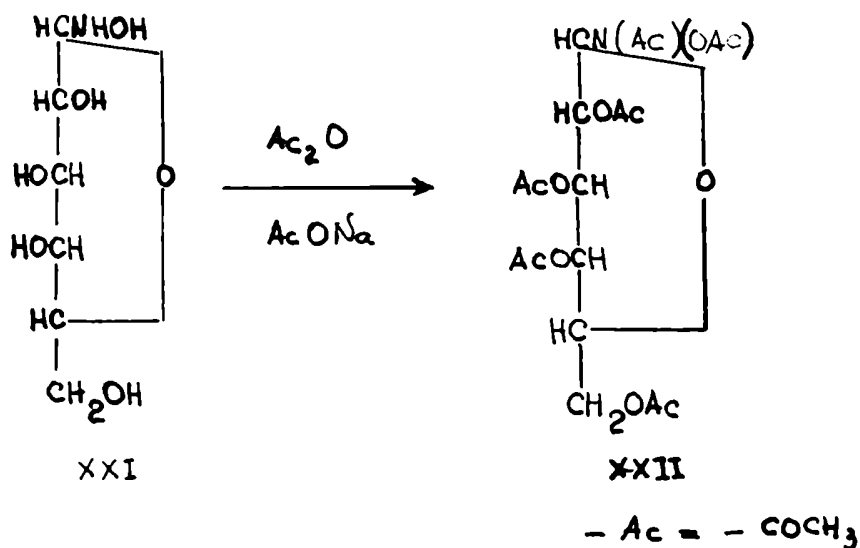
Irvine y Gilmeur (23) demostraron la existencia de una D-glucosa oxima con estructura cíclica (XVII); para ello sometieron a la D-glucosa oxima obtenida según Wohl (1) a una metilación con yoduro de metilo y óxido de pla-

ta. La *ent*-*-*etil-*-*glucosa oxima (XVIII) obtenida como *racemato*, presentó la misma composición, punto de ebullición y rotación específica, que la mezcla de estereoisómeros obtenida por alquilación de la tetra-*O*-metil-*D*-glucosa



oxima (XX) obtenida a partir de la 2,3,4,6-tetra-O-metil-D-glucosa (XIX). La identidad de ambas penta-O-metil-D-glucosa oximas fueron confirmadas por comparación de los cambios experimentados en los poderes rotatorios durante el proceso de hidrólisis, cambio que en ambos casos condujo al poder rotatorio de la mezcla en equilibrio de α y β -2,3,4,6-tetra-O-metil-D-glucosas (XIX).

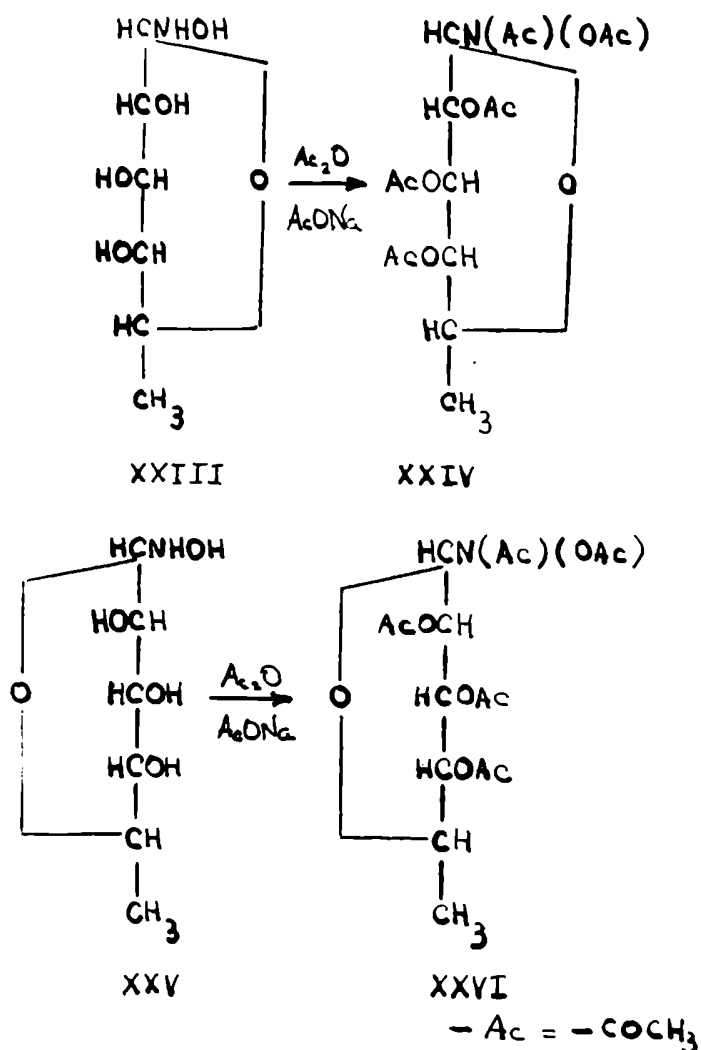
Se conocen otras aldoximas acetiladas cíclicas aisladas mediante la acetilación de oximas; entre ellas está una hexa-O-acetil-D-galactosa oxima cíclica (XXII) aislada



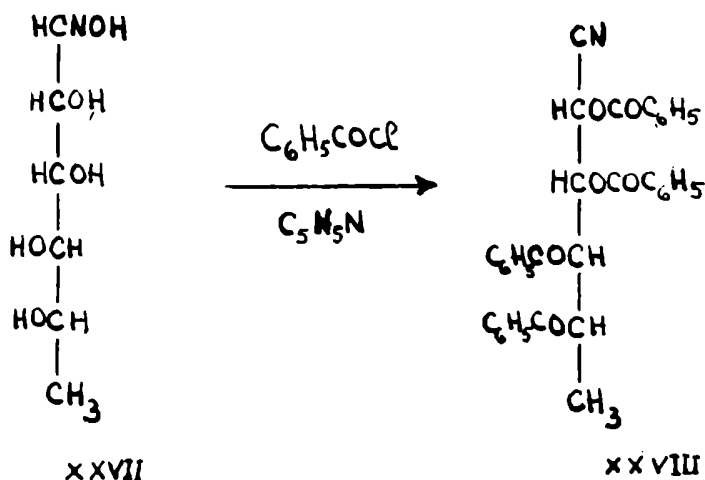
por Deulefeu, Wolfrom, Cattaneo, Christman y Georges (24) por acetilación suave de la D-galactosa oxima (XXI) con

anhídrido acético y acetato de sodio.

Otros compuestos con este tipo de estructura fue obtenido por Votocek (25) a partir de la D-fucosa oxima (rhodeosa) (XXIII). Por su parte Restelli de Labriola y Leulofeu (26) partiendo de la L-fucosa oxima (XXV) aislaron el hexaacetato cíclico correspondiente (XXVI)

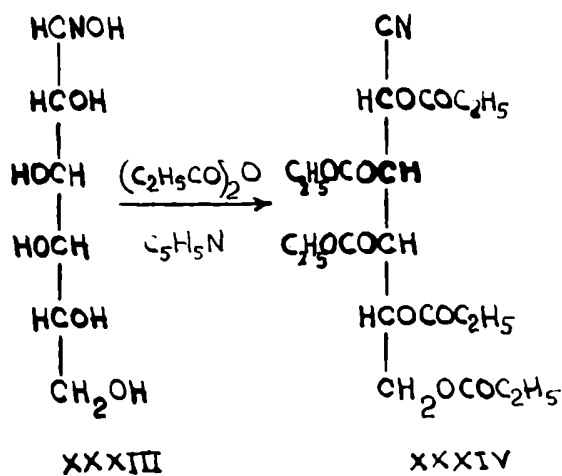
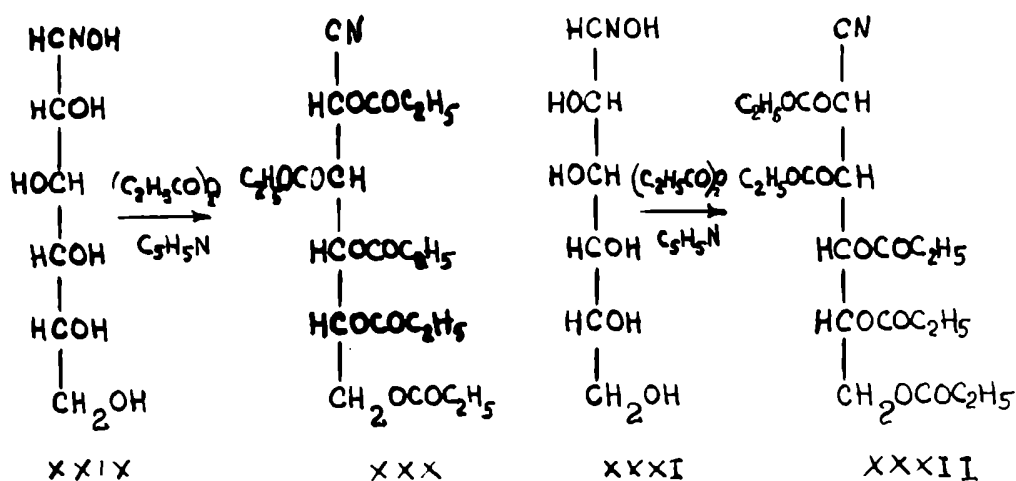


estelli de Sabriola y Deulofeu (3) obtuvieron con muy buen rendimiento tetra-O-benzoil-L-ranononitrilo (XXVIII) por acción del cloruro de benzilo y piridina sobre la L-ranosa oxima (XXVII). Aplicando la misma técnica a la D-glucosa oxima, D-galactosa oxima y D-manosa oxima obtuvieron el penta-O-benzoil-D-glucononitrilo, penta-O-benzoil-D-galactononitrilo y penta-O-benzoil-D-manononitrilo respectivamente.

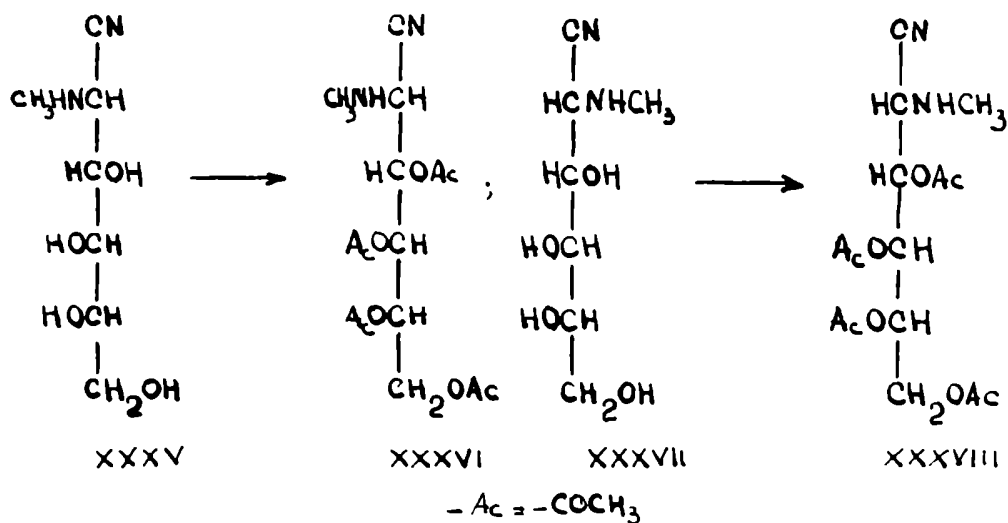


Gimenes y Deulofeu (4) obtuvieron los nitrilos propionilados mediante la deshidratación y propionilación de aldoximas con una mezcla de anhídrido propiónico y piridina. Aplicando esta técnica a la D-glucosa oxima(XXIX), D-manosa oxima (XXXI) y D-galactosa oxima (XXXIII) obtuvie-

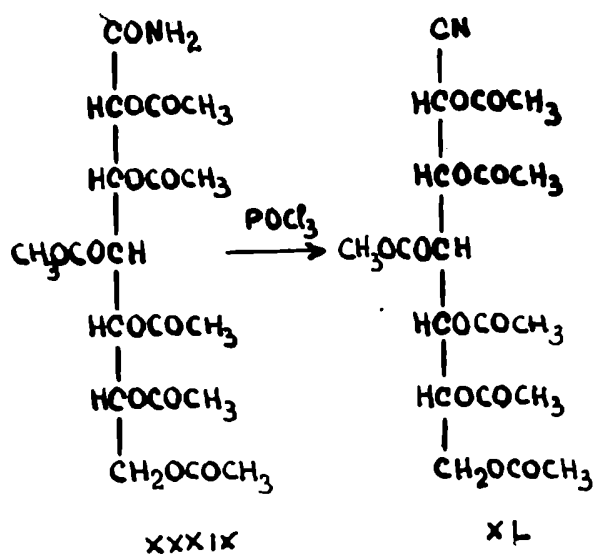
ron penta-*o*-propionil- -glucononitrilo (XXX), penta-*o*-propionil-*o*-manonitrilo (XXXII) y penta-*o*-propionil- -galactononitrilo (XXXIV) respectivamente.



Otro método para la preparación de los nitrilos acilados consiste en la acilación de los nitrilos libres (cianhidrinas). Mediante esta reacción Miksic (27) preparó penta-O-acetil-L-glicero-L-gala-7-desoxi-heptononitrilo y penta-O-acetil-D-glicero-D-gala-7-desoxi-heptononitrilo y Wolfrom, Thompson y Hooper (28) sintetizaron el tetra-O-acetil-2-N-metilamino-2-desoxi-L-glucononitrilo (XXXVI) y tetra-O-acetil-2-N-metilamino-2-desoxi-L-manononitrilo (XXXVIII) por acetilación directa del 2-N-metilamino-2-desoxi-L-glucononitrilo (XXXV) y 2-N-metilamino-2-desoxi-L-manononitrilo (XXXVII) respectivamente



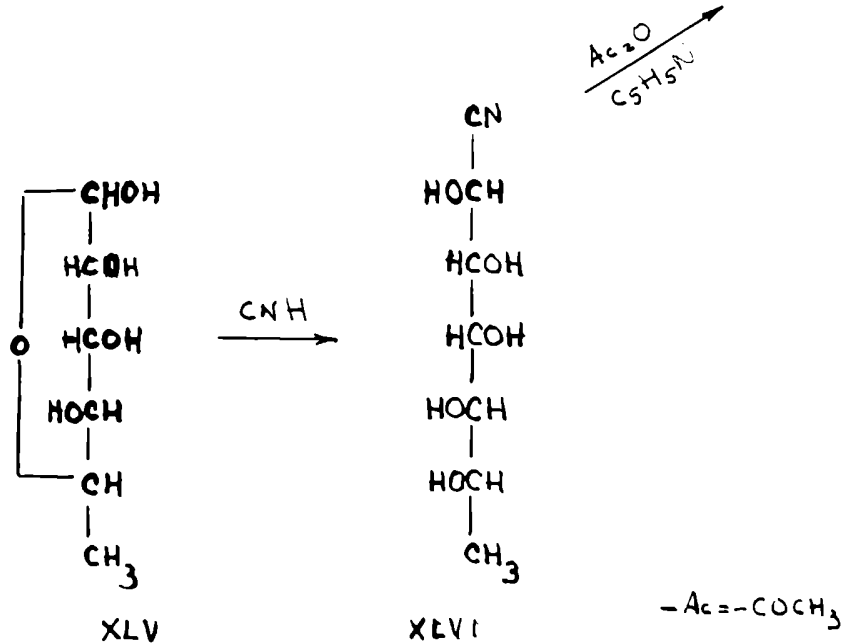
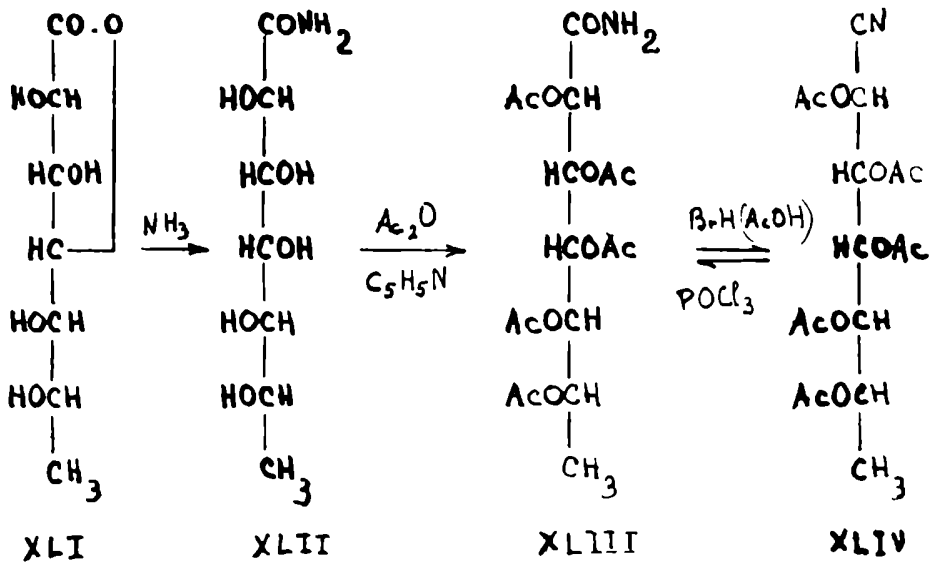
Otro método para obtener los nitrilos acetilados consiste en la deshidratación de las amidas correspondientes, usando como agente deshidratante oxiclórico de fósforo. De esta manera Zemplén y Kiss (29) prepararon hexa-O-acetil-D-glicero-D-gulo-heptonitrilo (XL) a partir de hexa-O-acetil-D-glicero-D-gulo-heptonamida (XXXIX)



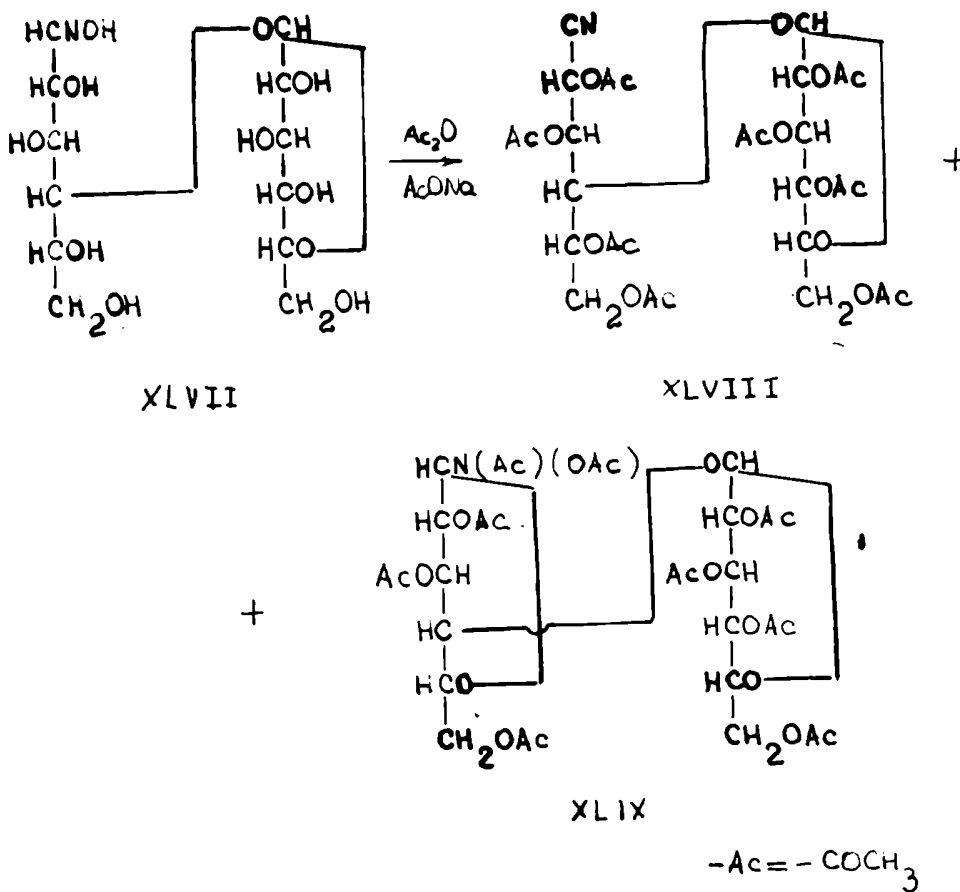
y Landerburg, Fishler, Mellman y Babson (30) sintetizaron tetra-O-acetil-D-ribonitrilo, tetra-O-acetil-D-arabonitrilo y penta-O-acetil-D-gluconitrilo a partir de tetra-O-acetil-D-ribenamida, tetra-O-acetil-D-arabonamida y penta-O-acetil-D-gluconamida respectivamente.

Structure

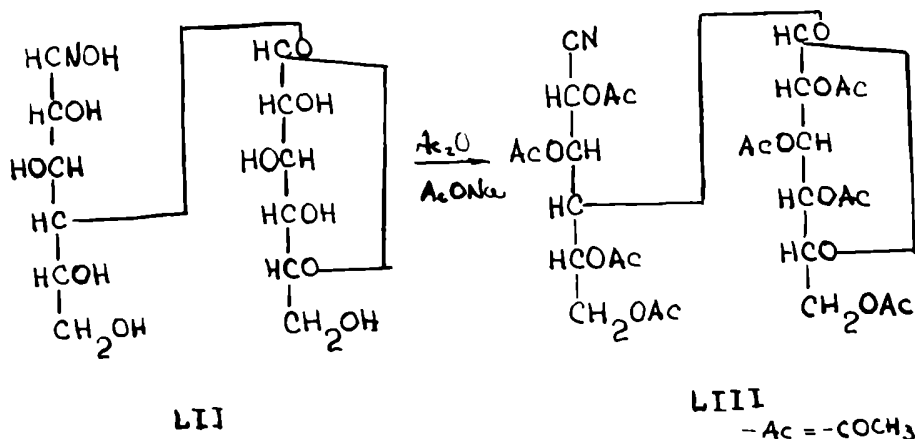
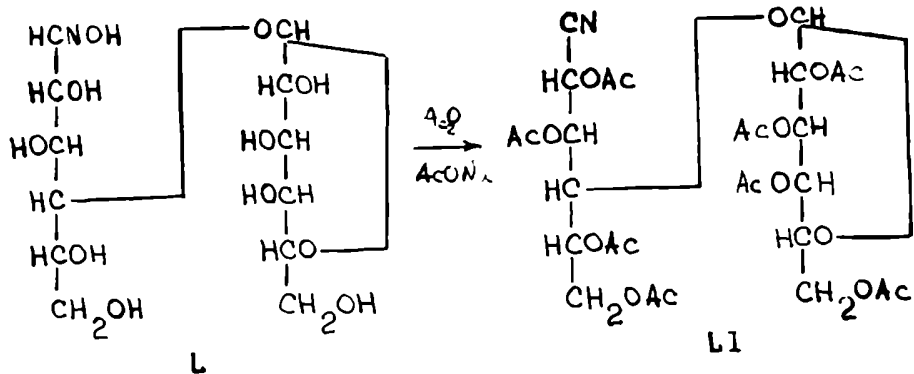
Reaction



En el campo de los disacáridos, Campbell (32) preparó octa-acetil-celobionitrilo (XLVIII) con 50% de rendimiento a partir de la celobiosa oxima (XLVII) por reacción con anhídrido acético y acetato de sodio. Como subproducto se obtuvo una celobiosa oxima acetilada que Wolfrom y Seltzberg (33) indicaron que se trataba de la nona-O-acetil-celobiosa oxima (XLIX) con estructura cíclica.



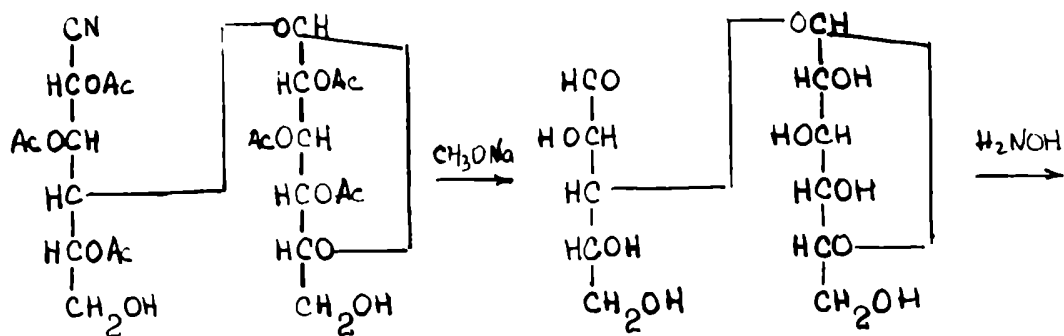
Por el mismo procedimiento Kemplén (34,35) obtuvo el octa-O-acetil-lactobiononitrilo (LI) y el octa-O-acetil-maltobiononitrilo (LIII) en forma de jarabes con un rendimiento bruto aproximado del 50% a partir de la lactosa oxima (L) y maltosa oxima (LII) respectivamente. El análisis cuantitativo de cianuro reveló que ambos jarabes, que Kemplén no pudo purificar, contenían 65% de nitrilo.



Munn y Kirschenlehr (36) en el año 1956 modificaron la técnica de Zemplén para la obtención del octa-O-acetil-lactobionitrilo (LI) y lo obtuvieron cristalino. Además lograron cristalizar la lactosa oxima (L) y prepararon la D-acetil-lactosa oxima por acetilación de la lactosa oxima con aceteno.

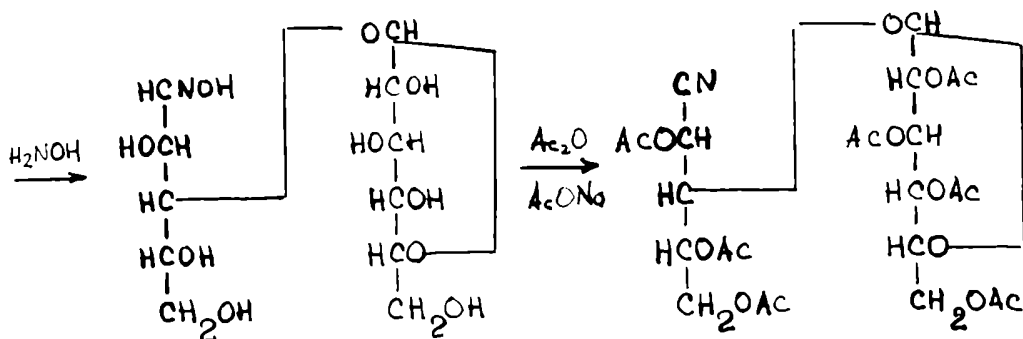
Usando la técnica por él descrita, Zemplén (32) sintetizó el hepta-O-acetil-3(O- β -D-glucopiranosil)-D-arabonitrilo (LVI). Partió del octa-O-acetil-celobionitrilo (ALVIII) el cual degradado con metóxido de sodio dió la 3-(O- β -D-glucopiranosil)-D-arabinosa (LIV). La oxima del nuevo disacárido (LV) fue preparada de la manera habitual en estos casos y luego transformada, por calentamiento con anhídrido acético y acetato de sodio en el 3-(O- β -D-glucopiranosil)-D-arabonitrilo (LVI) que aisló en forma de jarabe que contenía sólo 67% de esa sustancia.

Análogamente (34) obtuvo el hepta-O-acetil-3(O- β -D-galactopiranosil)-D-arabonitrilo (LIX) con un rendimiento del 57% partiendo del octa-O-acetil-lactobionitrilo (LI), preparando la 3-O- β -D-galactopiranosil-D-arabinosa (LVII) y posteriormente la oxima correspondiente (LVIII).



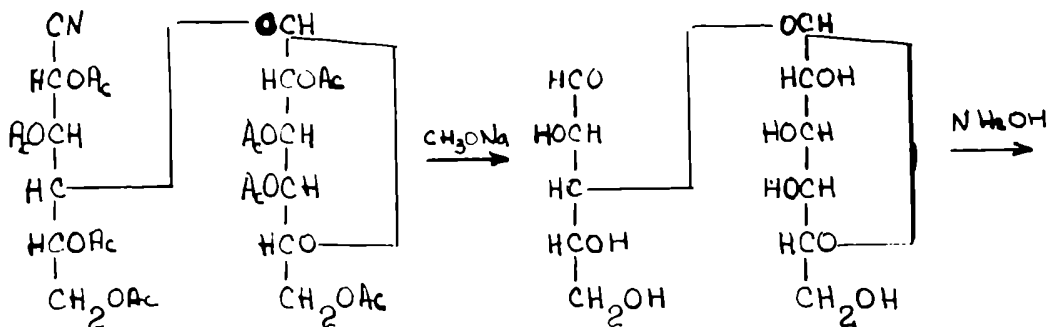
XLVITI

LIV



LV

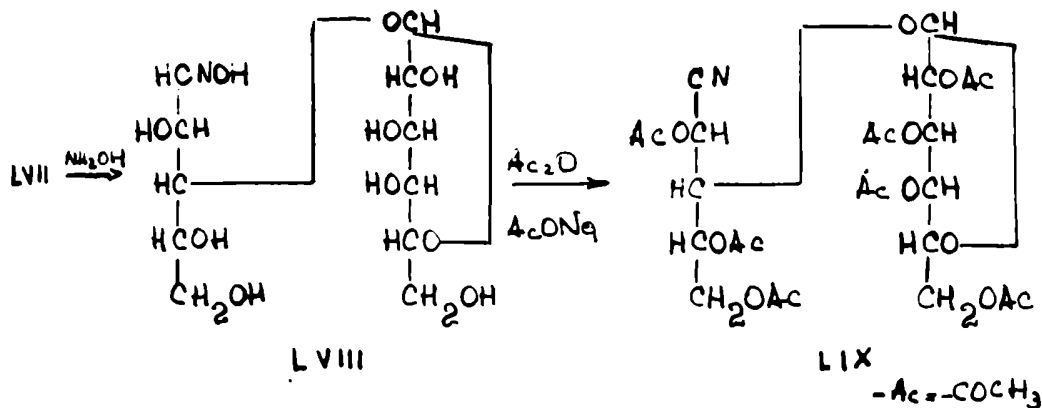
LVI



LVI

LVII

- Ac = -COCH₃

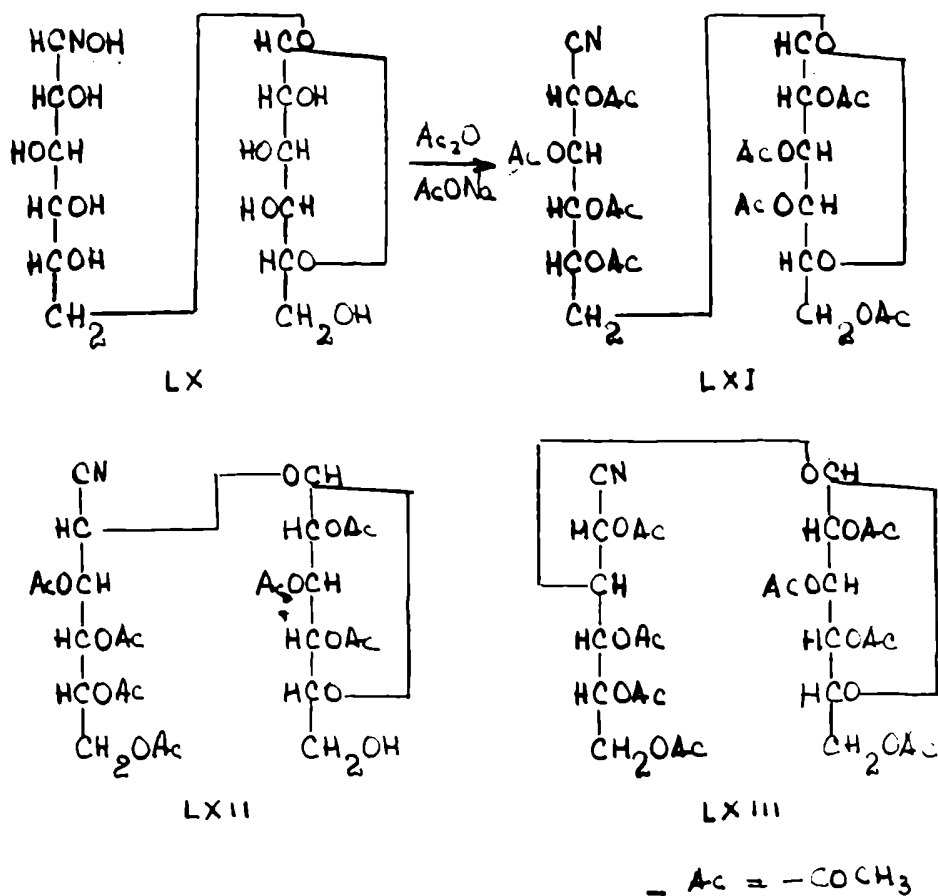


Templén (35) no pudo convertir la oxima de la 3-O- α -D-glucopiranosil-D-arabinosa en el nitrilo correspondiente por tratamiento con anhídrido acético y acetato de sodio.

Asimismo este autor (37) preparó el octa-O-acetil-melibionitrilo (LXI) en forma de un jarabe conteniendo 64% de nitrilo, partiendo de la melibiosa oxima(LX) cristalina.

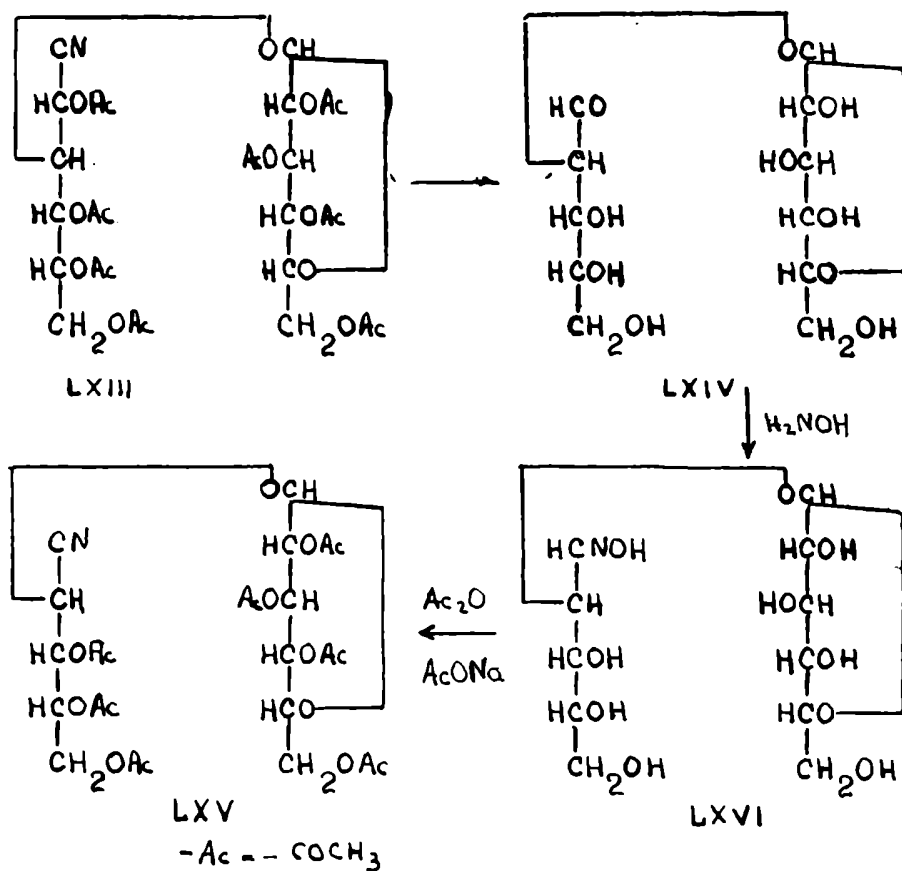
En el año 1941, Gakhokidze (38) sintetizó el octa-O-acetil-2(D-glucopiranosil)-D-gluconitrilo (LXII) y cinco años más tarde obtuvo el octa-O-acetil-3-(D-glucopiranosil)-D-gluconitrilo (LXIII) por conversión de

los azúcares libres en el cuerpo en forma de sales y deshidratación-acetilación de éstos con anhídrido acético y acetato sódico (37).



Del octa-acetil-3-(α -gluco inanosil)- α -glucoamoni-
trilo(LXIII) por degradación con cianato de sodio y car-

donde el 1 se obtuvo la 2-(β -glucopiranosil)- β -arabino-
 sa (LXIV) de la cual preparó la oxima (LXV) y la convir-
 tió en el hepta- α -acetil-2-(β -glucopiranosil)- β -arabino-
 nitrilo cristalino (LXVI) con un rendimiento del 49%.



Leulofou(40) comparando las estructuras y los signos
 de rotación de los nitrilos de los ácidos lácticos enunció

una regla, que se cumple con algunas excepciones, según la cual "aquellos nitrilos que poseen un acetoxi grupo hacia la derecha en el átomo de carbono-2 son dextro-rotatorios "; la validez de esta regla se extiende también a los nitrilos acetilados de los ácidos aldehídicos como puede verse en la tabla I.

En la literatura se registra un caso de aplicación industrial de nitrilos acilados de ácidos aldénicos como es el caso del tetra-O-acetil-D-xilononitrilo que ha sido empleado como intermediario en la preparación del ácido L-ascórbico y compuestos similares. Así Helferich y Peters (46) describieron en el año 1937 la síntesis del ácido D-ascórbico (LXIX) partiendo del 2,3,4,5-tetra-O-acetil-D-xilononitrilo (LXVII) y tratándolo con glioxilato de etilo en presencia de metilato de sodio; presumiblemente el nitrilo sufriría, por acción del metóxido de sodio una degradación del tipo de la de Kemplén y la D-treosa así formada se condensaría con el ester glioxílico.

Este método ha sido patentado (47) y en una patente posterior (48) se ha sustituido el ester glioxílico por ésteres mesoxálicos.

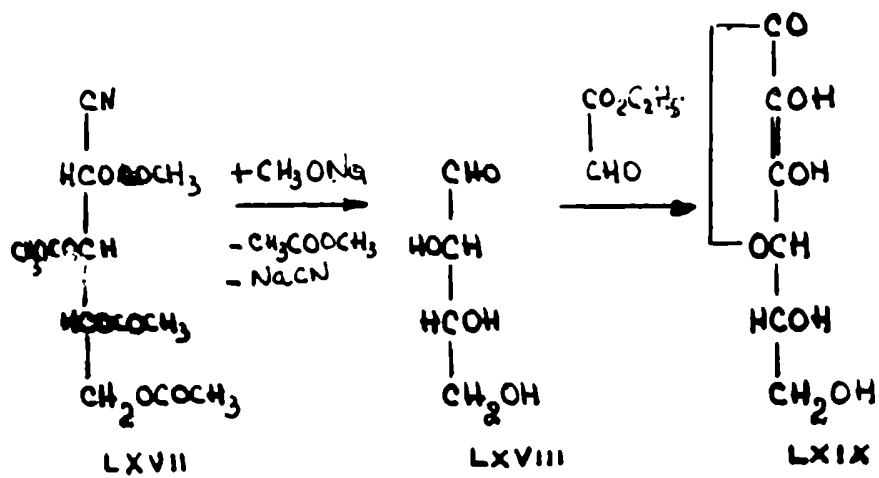


TABLA I

Nitrilo	$[\alpha]_D$	Posición del acetoxi grupo del carbono 2	Referencias
Tetra-O-acetil-D-arabonitrilo	-3,3°	Izquierda	31, 22c
Tetra-O-acetil-L-arabonitrilo	+3,4°	Derecha	24
Tetra-O-acetil-D-ribonitrilo	+34,4°	Derecha	30
Tetra-O-acetil-L-xilonitrilo	-50,4°	Izquierda	7, 9
Tetra-O-acetil-D-xilonitrilo	+50,4°	Derecha	41
Tetra-O-acetil-L-rannonitrilo	-4,0°	Derecha	42, 41
Tetra-O-propionil-L-rannonitrilo	-6,0°	Derecha	4
Tetra-O-benzoil-L-rannonitrilo	+4,7°	Derecha	3
Tetra-O-acetil-L-fucenitrilo	-22,4°	Izquierda	25, 26
Penta-O-acetil-D-glucenitrilo	+47,8°	Derecha	19, 29
Penta-O-propionil-D-glucenitrilo	+40,1°	Derecha	4

TABLA I (continuación)

Nitrilo	$[\alpha]_D$	Posición del acetoxi grupo del carbono 2	Referencias
Penta-O-benzoil-D-glucenonitrilo	+15,1°	Derecha	3
Penta-O-acetil-D-manenonitrilo	-1,8°	Izquierda	19, 8
Penta-O-propionil-D-manenonitrilo	+5,6°	Izquierda	4
Penta-O-benzoil-L-manenonitrilo	+10,6°	Izquierda	3
Penta-O-acetil-D-galactenonitrilo	+43,2°	Derecha	24
Penta-O-propionil-D-galactenonitrilo	+36,7°	Derecha	4
Penta-O-benzoil-D-galactenonitrilo	+9,7°	Derecha	3
Penta-O-acetil-D-glucosaminonitrilo	+20,5°	Derecha	26
Penta-O-acetil-N-acetil-L-glucosaminonitrilo	-38,0°	Izquierda	28
Penta-O-acetil-N-acetil-L-manosaminonitrilo	-27,5°	Derecha	19

TABLA I (continuación)

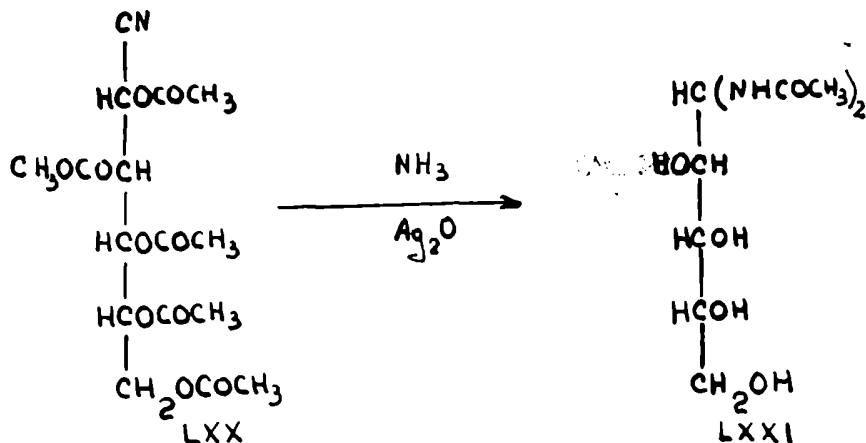
Nitrilo	$[\alpha]_D$	Posición del acetoxi grupo del carbono 2	Referencias
Penta-O-acetil-L-glicero-L-mano-7-desoxiheptononitrilo	-33,9°	Derecha	31
Hexa-O-acetil-D-glicero-D-guloheptononitrilo	+24,6°	Derecha	26, 29
Hexa-O-acetil-D-glicero-D-galaheptononitrilo	+31,4°	Derecha	27
Hexa-O-benzoil-D-glicero-D-galaheptononitrilo	+30,3°	Derecha	2
Hexa-O-acetil-D-glicero-L-manoheptononitrilo	+31,7°	Derecha	22
Hepta-O-acetil-D-treo-L-galactononitrilo	+8,5°	Izquierda	45
Octa-O-acetil-celebinonitrilo	+34,3	Derecha	32
Octa-O-acetil-lactobionitrilo	+35,5	Derecha	36
Octa-O-acetil-maltebinonitrilo	+9,28	Derecha	35

LA REACCION DE WOHL Y LA FORMACION DE N,N'-DIACIL-ALDOSILIDENDIAMINA Y N-ACIL-ALDOSILAMINA

Al estudiar la reacción del amoniaco con nitrilos acetilados de ácidos aldónicos, Wohl (1) esperaba que estos nitrilos se desacetilarían y reaccionarían como cianhidrinas perdiendo ácido cianhídrico y dando la aldosa con un átomo de carbono menos que el nitrilo original.

La primera reacción de degradación la efectuó sobre el 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-glucosenitrilo (LXX) empleando amoniaco acuoso conteniendo óxido de plata disuelto. Su objetivo era separar el grupo nitrilo y llegar simultaneamente la saponificación de los grupos acetilos y llegar, por este medio, a obtener una pentosa libre; pero en lugar de ello aisló un compuesto nitrogenado al cual denominó "arabiosa-diacetamida". Actualmente se llama N,N'-diacetil-D-arabinosilidendiamina ó 1,1-bis(acetamido)-1-desoxi-D-arabitol y podría considerarse formada por la condensación de dos moléculas de acetamida con el grupo aldehído de una molécula de D-ara-

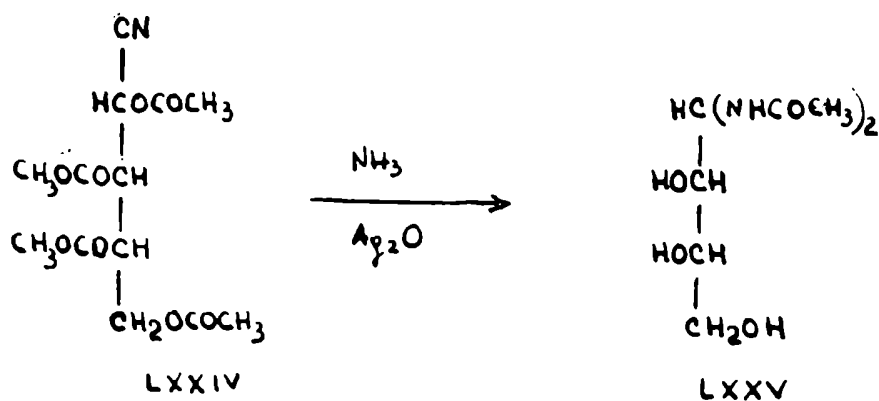
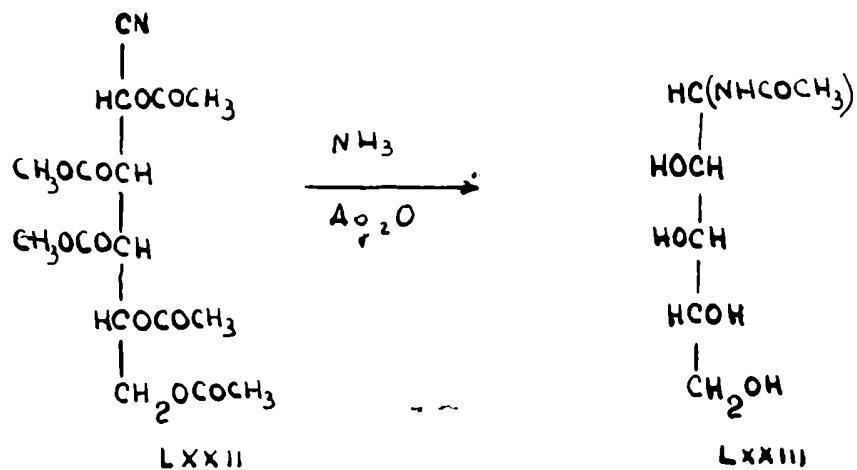
binesa.



La aplicación de esta reacción a otros monosacáridos demostré que la sustitución por grupos acetamidos se produce siempre en el carbono-1, pudiéndose aplicar a las sustancias obtenidas la denominación general de "aldosa-amidas".

Esta reacción fue extendida por el mismo autor (49, 50) a los nitrilos aldónicos de la L-arabina y de la D-galactosa. Por amolisis del 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-galactonitrilo (LXXII) y del 2,3,4,5-tetra-O-acetil-L-arabonitrilo (LXXIV) obtuve la N,N'-diacetil-D-lixosilidendiamina (LXXIII) y la N,N'-diacetil-L-eritrosiliden-

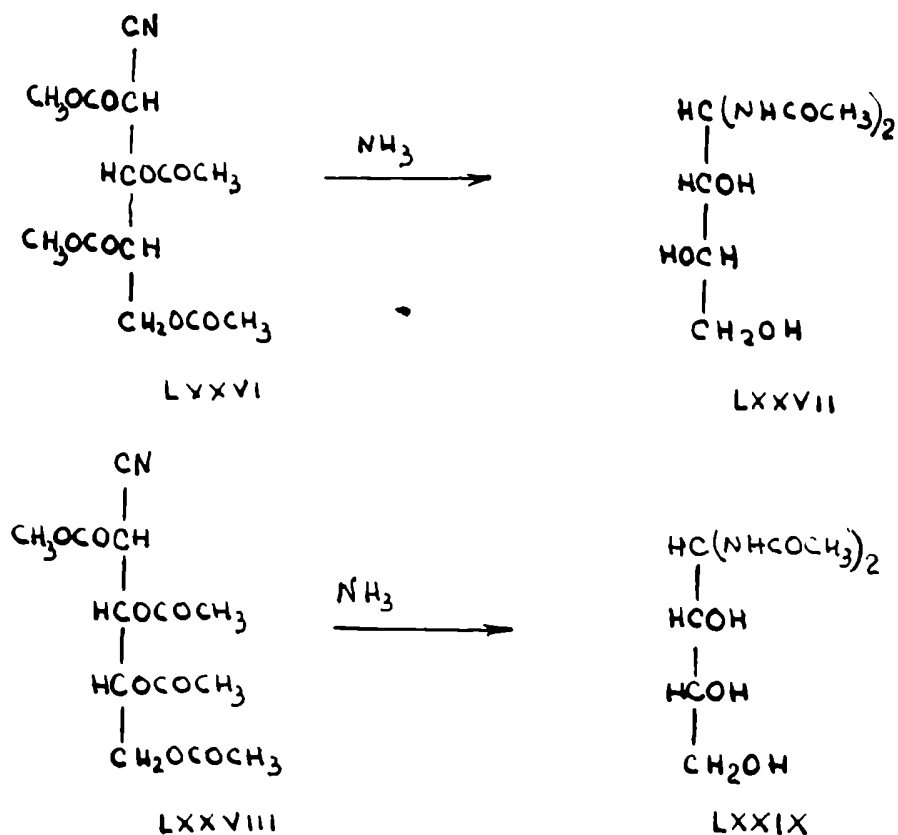
diamina (LXXV)



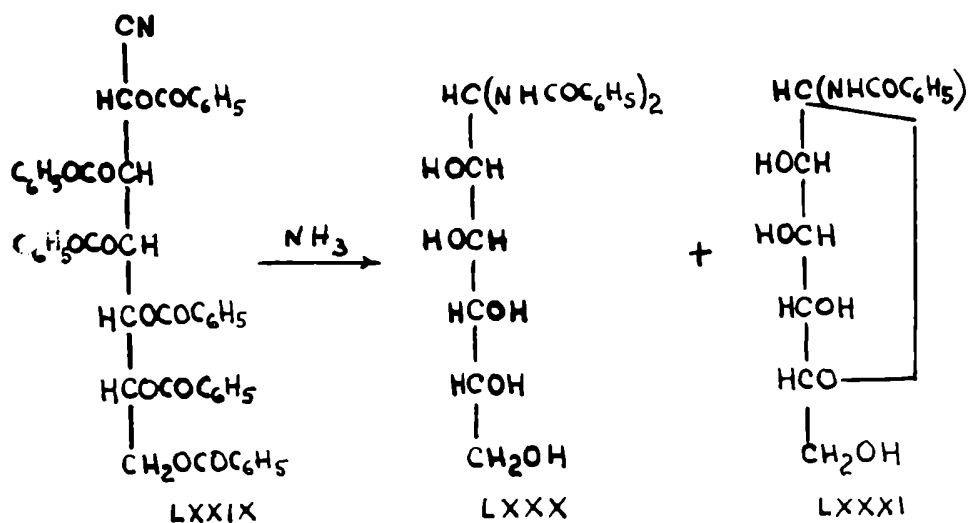
Esta reacción de degradación fue aplicada a un gran número de nitrilos de ácidos aldónicos y entre estas experiencias merecen mencionarse las efectuadas por Maquenne (51) y por Hockett (52) quienes comprobaron que no era necesaria la presencia de óxido de plata en la solución

amoniacal para llevar a cabo la amonolisis.

Utilizando la técnica general de Sehl, Deulofeu(53, 54) obtuve la N,N'-diacetil-L-treosilidendiamina(LXXVI) a partir del 2,3,4,5-tetra-O-acetil-L-xilononitrilo(LXXVI) y la N,N'-diacetil-D-citresilidendiamina (LXXVIII) a partir del 2,3,4,5-tetra-O-acetil-D-arabononitrilo(LXXVII).

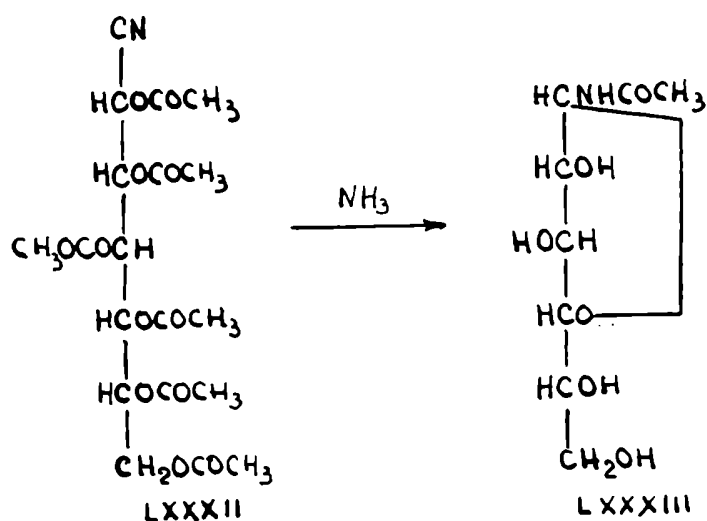


Los datos experimentales evidenciaban que la degradación de los nitrilos de los ácidos aldónicos acilados conducía, de una manera general, a la obtención de N,N' -diacil-aldehidendiaminas con un átomo de carbono menos que el nitrilo del cual se partió. Pero aplicando este método al hexa-*O*-benzoil-*D*-glicero-*D*-gala-hepteno-nitrilo (LXXIX), Brigl y colaboradores (2) obtuvieron una mezcla de la N,N' -dibenzoil-*D*-manosilidendiamina (LXXX) y *N*-benzoil-*D*-manosilamina (LXXXI) cuya estructura piramídica fue establecida por Deferrari y Deolefeu(31)



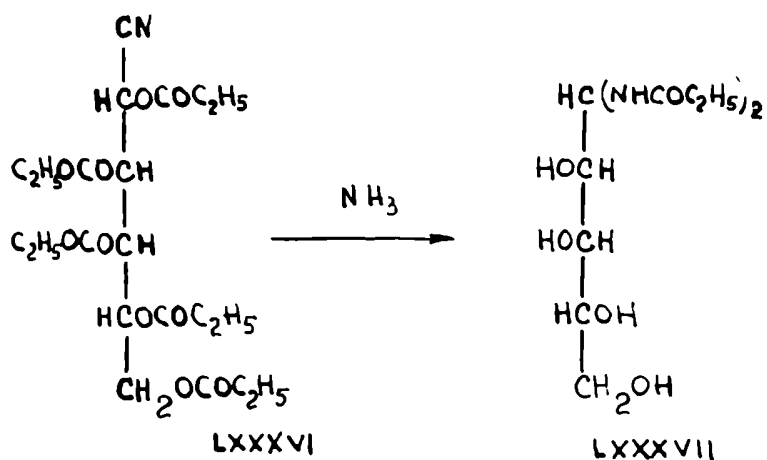
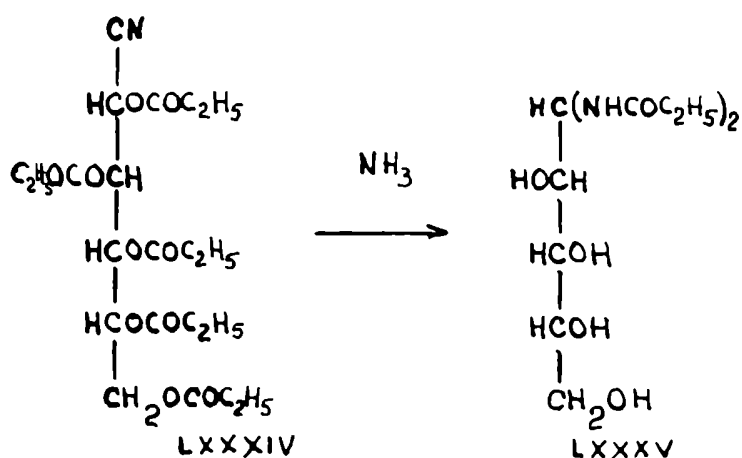
De la misma manera Heckett y Chandler (55) obtu-

vieron por análisis del hexa-O-acetil-D-glicero-D-galacto-heptenenitrilo(LXXXII) un monoacetamido derivado al que se identificó como la N-acetil-D-glucosilidamina (LXXXIII). La estructura de este compuesto fué establecida en base al comportamiento frente a la oxidación con tetracetato de plomo (56) que describiremos más adelante (pag 106).

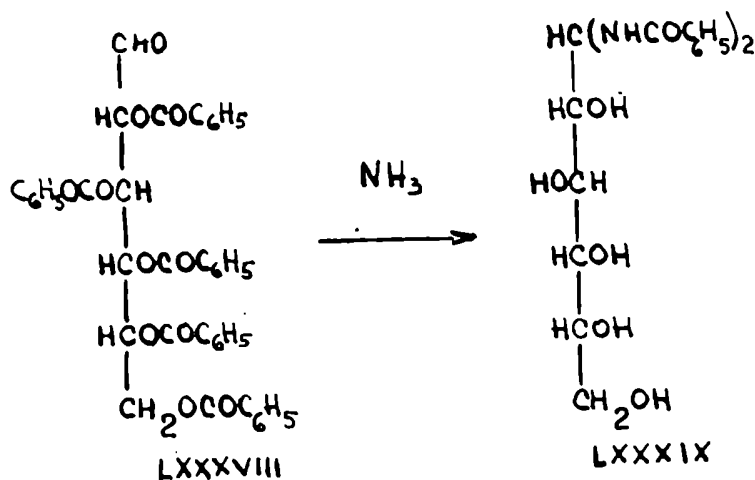


En 1947 aparecen por primera vez en la literatura las N,N'-dipropionil-aldehidendiaminas. Estas fueron preparadas por Gimenez y Deulefeu (4) sometiendo el 2,3,4,5,6-penta-O-propionil-D-glucenonitrilo(LXXXIV) y

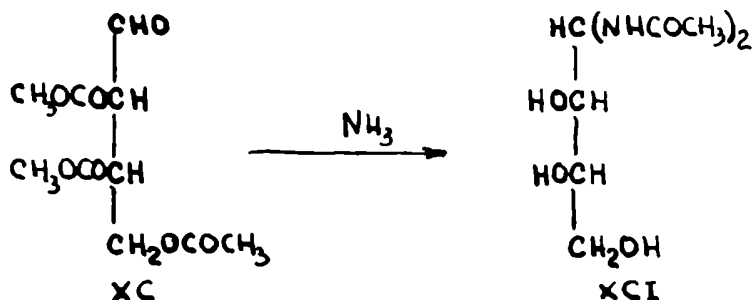
2,3,4,5,6-penta-O-propionil-D-galactonitrile (LXXXVI)
 a la reacción de degradación de Wohl. De esta manera ais-
 laron la N,N'-dipropionil-L-arabinesilidendiamina (LXXXV)
 y N,N'-dipropionil-D-lixesilidendiamina (LXXXVII).



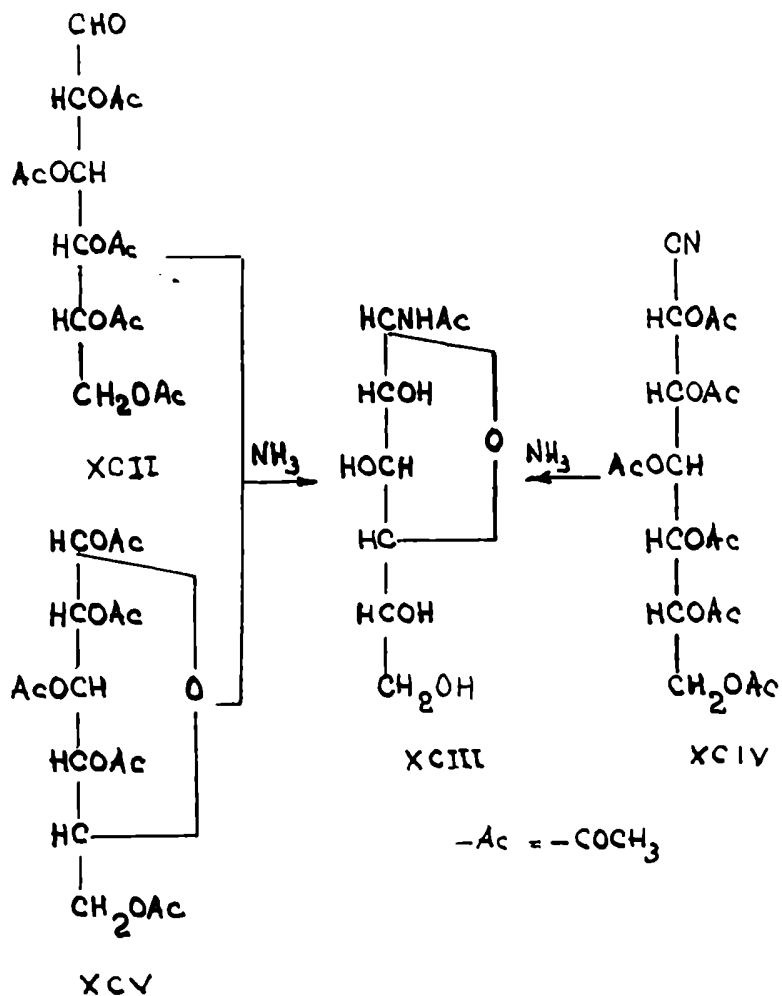
La obtención de N,N' -diacil-aldosilidendiaminas no está restringida a la degradación de los nitrilos acilados de los ácidos aldónicos mediante la acción del amoníaco. El primer ejemplo de ello lo constituye el trabajo de Brigl y colaboradores (2) quienes obtuvieron la N,N' -dibenzoil-D-glucosilidendiamina (LXXXIX) amoneli-
zando la 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-aldehído-D-glucosa (LXXXVIII)



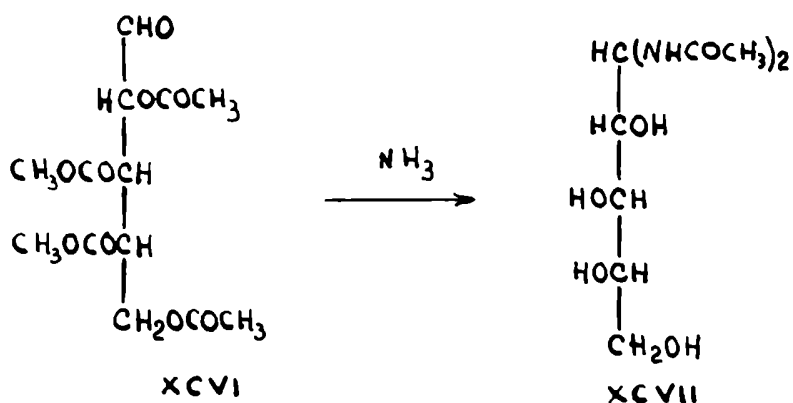
La generalidad del método fue comprobada por Seule-
feu (57) quien amonelizó la 2,3,4-tri-O-acetil-L-eritre-
sa (XC) y obtuvo la N,N' -diacetil-L-eritresilidendiamina
(XCI).



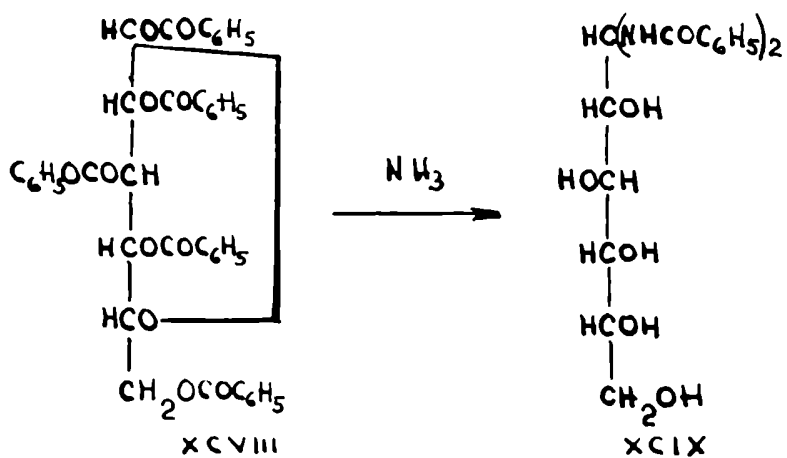
Posteriormente, en 1944, Hockett y Chandler (55) confirmaron la similitud de los resultados obtenidos por anécolisis de los nitrilos acilados de los ácidos aldénicos y los derivados acilados de los monosacáridos con función aldehído libre que contienen un átomo de carbono menos que aquellos. Los referidos autores anécolizando la 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehído-D-glucosa (XCII) obtuvieron la misma N-acetil-D-glucosilamina (XCIII) que habían aislado a partir del 2,3,4,5,6,7-hexa-O-acetil-D-glicero-D-gulo-heptonenitrilo (XCIV). La N-acetil-D-glucosilamina (XCIII) fue también obtenida por Sieman y Mays (58) con 8% de rendimiento anécolizando la 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- α -D-glucopiranososa (XCV) con anhídrido metálico.



Posteriormente Isbell y crush (59) obtuvieron la N,N'-diacetyl-L-arabinosilendianina (XCIII) por amonolisis de la 2,3,4,5-tetra-O-acetil-aldehido-L-arabinosa (XCII).



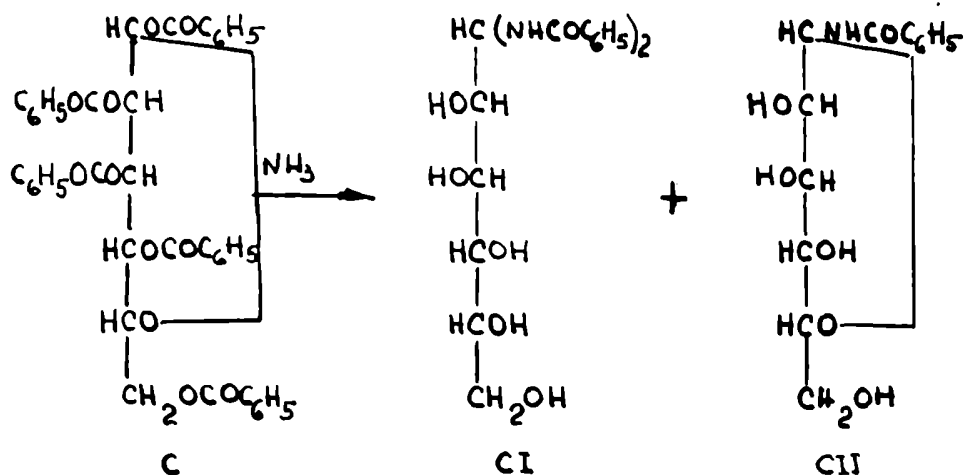
En 1952, Leulofeu y Deferrari (60) obtuvieron por primera vez una N,N'-diacil-aldeosilidendiamina a partir de un monosacárido acilado que posee ciclo hemiacetalico; por amonólisis de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-glucopiranosaa (XCVIII) prepararon la N,N'-dibenzoyl-D-glucosilidendiamina (XCIX).



El tratamiento con amoniaco de los derivados acilados de los monosacáridos de estructura piranésica presentó así una nueva vía para la obtención de las N,N'-diacil-aldehidendiaminas la que fué extendida por los mismos autores a los derivados furanésicos, siendo aplicada en forma sistemática por Deulefsen y col. a la preparación de numerosos derivados de N,N'-diacetil- y N,N'-dibenzil-aldehidendiaminas. Estudiaron las amonolisis de los derivados acetilados y benzilados de la D-glucosa (60), de la D-galactosa y de la D-manosa (61), de la D-lixosa (62, 10), de la L-ranosa (31), de la D-ribose D-xilosa y L-arabinosa (63) y de algunas D-glucosas parcialmente benziladas (11).

También en estos casos la amonolisis de monosacáridos acilados presentaron algunas excepciones que condujeron a la formación de N-acil-aldehidaminas ó a mezclas de productos mono y diacilados. En efecto, en forma similar a lo encontrado por Brigl y col. (2) en la amonolisis del 2,3,4,5,6,7-hexa-O-benzil-D-glicero-D-galaheptenitrilo (LXXIX), el tratamiento con amoniaco de la 1,2,3,4,6-penta-O-benzil-D-manosa (C) dió la

N,N'-dibenzoyl-D-manosilidendiamina (CI) con 20,8% de rendimiento junto a la *N*-benzoyl-D-manopiranosilamina (CII) la cual se formó con un rendimiento de 6%.



Un resultado análogo se obtuvo con la 1,2,3,4-tetra-O-benzoyl-L-ranopiranososa, mientras que las amonolisis ya citadas de la 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehído-D-glucosa y de la 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-glucopiranososa dieron la *N*-acetil-D-glucofuranosilamina como único producto.

También los monosacáridos parcialmente acilados dieron lugar a la formación de las *N,N'*-diacil-aldesilidendiaminas. Los rendimientos obtenidos por amonolisis de

TABLE II

Acción del amoniaco sobre derivados acilados de monosacáridos

Sustancia amonolizada	Sustancia producida	Rendimiento	Referencia
2,3,4-tri-O-acetil- <u>aldehído</u> -L-eritrosa	N,N'-diacetil-L-eritrosilidenediamina	47%	57
1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-ribopiranososa	N,N'-diacetil-D-ribosilidenediamina	25,6%	63
1,2,3,4-tetra-O-benzofl-D-ribopiranososa	N,N'-dibenzofl-D-ribosilidenediamina	35%	11
2,3,4,5-tetra-O-acetil- <u>aldehído</u> -D-L-arabinosa	N,N'-diacetil-L-arabinosilidenediamina	50%	59
1,2,3,4-tetra-O-acetil-L-arabinopiranososa	N,N'-diacetil-L-arabinosilidenediamina	7,9%	63
1,2,3,4-tetra-O-benzofl-L-arabinopiranososa	N,N'-dibenzofl-L-arabinosilidenediamina	35,6%	63

TABLA II (continuación)

Sustancia amonolizada	Sustancia producida	Rendimiento	Referencia
1, 2, 3, 4-tetra-O-acetil-D-lisopiranosas	N, N'-diacetil-D-lisosilidenediamina	46%	62
1, 2, 3, 4-tetra-O-benzofl-D-lisopiranosas	N, N'-di benzofl-D-lisosilidenediamina	30%	62
1, 2, 3, 4-tetra-O-acetil-D-xilopiranosas	N, N'-diacetil-D-xilosilidenediamina	—	55
1, 2, 3, 4-tetra-O-benzofl-D-xilopiranosas	N, N'-dibenzofl-D-xilosilidenediamina	30,1%	63
1, 2, 3, 4-tetra-O-acetil-L-ramnopiranosas	N, N'-diacetil-L-ramnosilidenediamina	30%	31
1, 2, 3, 4-tetra-O-benzofl-L-ramnopiranosas	N, N'-dibenzofl-L-ramnosilidenediamina	19%	31
	N-benzofl-L-ramnosilamina	2%	31

TABLA II (continuación)

Sustancia monolizada	Sustancia producida	Rendimiento	Referencia
1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-manopiranosas	N,N'-diacetil-D-manosilidenediamina	35%	61
1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-manopiranosas	N,N'-dibenzofl-D-manosilidenediamina	20-21%	61
2,3,4,5,6-penta-O-acetilaldehyde-D-galactosa	N-benzofl-D-manopiranosilidenediamina	6-8%	61
1,2,3,5,6-penta-O-acetil-D-galactofuranosa	N,N'-diacetil-D-galactosilidenediamina	49%	61
1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-galactopiranosas	N,N'-diacetil-D-galactosilidenediamina	42-44%	61
	N,N'-diacetil-D-galactosilidenediamina	24-26%	61

TABLA II (continuación)

Sustancia amonolizada	Sustancia producida	Rendimiento	Referencia
1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-galactopiranosas	N,N'-dibenzofl-D-galactosilidendiamina	35%	61
3,4,5,6-tetra-O-benzofl-aldehído-D-glucosa	N,N'-dibenzofl-D-glucosilidendiamina	78%	61
2,3,4,5,6-penta-O-benzofl-aldehído-D-glucosa	N,N'-dibenzofl-D-glucosilidendiamina	60%	64
2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehído-D-glucosa	N-acetil-D-glucofuranosilamina	56%	55
3,5,6-tri-O-benzofl-D-glucocofuranosa	N,N'-dibenzofl-D-glucosilidendiamina	16%	2
2,3,5,6-tetra-O-benzofl-D-glucocofuranosa	N,N'-dibenzofl-D-glucosilidendiamina	62%	11

TABLE II (continuación)

Sustancia amonolizada	Sustancia producida	Rendimiento	Referencia
1,2,3,5,6-penta-O-benzofl-D-glucofuranoza	N,N'-dibenzofl-D-glucosilidendiamina	53%	11
2,6-di-O-benzofl-D-glucopiranoza	--	0%	11
1,2,3-tri-O-benzofl-D-glucopiranoza	--	0%	11
1,2,3,6-tetra-O-benzofl-D-glucopiranoza	N,N'-dibenzofl-D-glucosilidendiamina	identificado cada por cromatog.	11
2,3,4,6-tetra-O-benzofl-D-glucopiranoza	N,N'-dibenzofl-D-glucosilidendiamina	29%	11
1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-glucopiranoza	N,N'-di benzofl-D-glucosilidendiamina	19-21%	61, 64

TABLE II (continued)

Substance acronyms	Substance produced	Yield	Reference
1-O-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-glucopyranose	N,N'-dibenzoyl- β -D-glucosylidene-diamine	32%	11
1,2,3,4,6-penta-O-ethyl- β -D-glucopyranose	N-ethyl- β -D-glucosylurea-diamine	3%	50

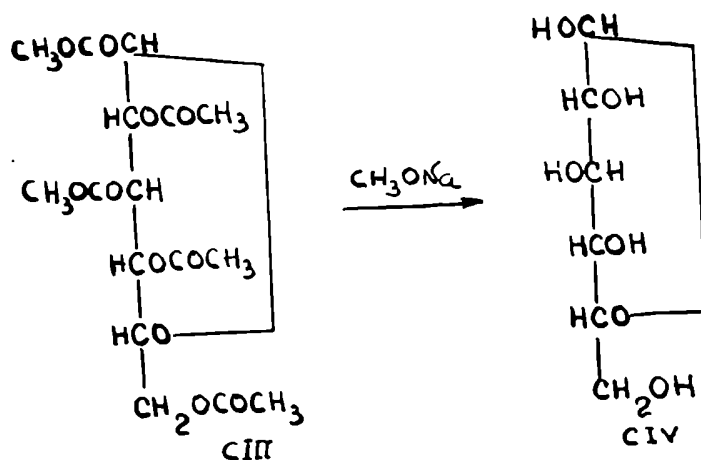
estas sustancias fueron variables y mientras en algunos casos superaron a los obtenidos a partir de los derivados retalmente acilados, en otros fueron inferiores y aun nulos. Los resultados pueden observarse en la Tabla II.

Los antecedentes de esta reacción en el campo de los disacáridos datan desde 1926 en que Zemplén (32) aplicó la técnica de Zehl al octa-O-acetil-celobienonitrilo obteniendo sustancias amorfos que contenían nitrógeno, por lo que supuso que se trataba de "acetamido derivados". En consecuencia, no intenté el aislamiento ó identificación de esos productos ya que era su propósito el de demostrar la estructura de los disacáridos reductores, a través de sucesivas degradaciones de esos nitrilos, cosa que no podía realizar si el carbono-1 estaba bloqueado por grupos acetamidos, cuya hidrólisis conducía también a la hidrólisis de los disacáridos. Introduje entonces el uso del metóxido de sodio como reactivo para eliminar el grupo nitrilo y saponificar los acetilos presentes en los nitrilos acilados de los ácidos aldónicos.

Este método fue aplicado por su autor especialmente

en la degradación de los nitriles acetilados de ácidos aldobiónicos.

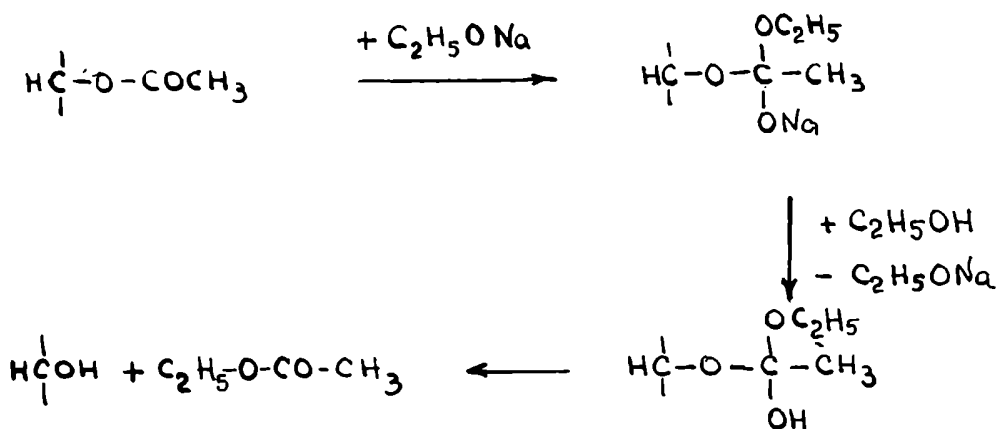
En realidad quienes primero aplicaron alcóxidos de sodio en la hidrólisis de azúcares acetilados fueron Fischer y Bergmann (65). Estos autores obtuvieron la D-glucosa (CIV) con 50% de rendimiento por tratamiento con acetóxido de sodio de la 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-β-D-glucosa (CIII).



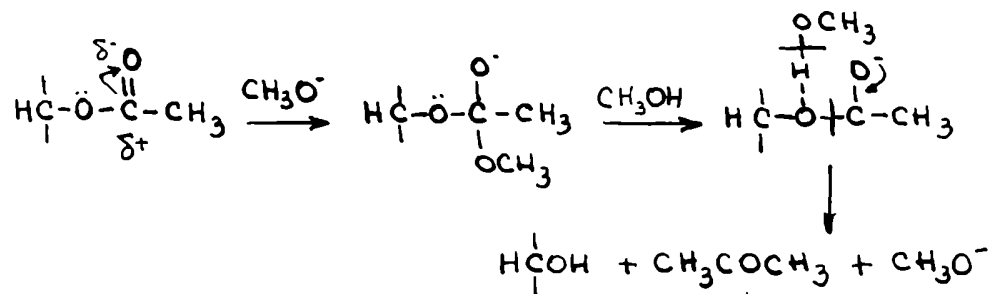
Además, aplicando un procedimiento similar sobre el 1-O-metil-2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucosa obtuve con un rendimiento del 75% 1-O-metil-D-glucosa con un punto de fusión de 166-167° y $[\alpha]_D^{20}$ de +157,3°.

El hecho de que requerían pequeñas cantidades de

alcoholato de sodio para producir la reacción fue explicada por Zemplén y Kuns (66) quienes propusieron un mecanismo según el cual el metóxido de sodio se adicionaba al oxígeno carbonílico del acetyl grupo y luego se regeneraba con separación del acetilo como acetato de etilo.



Actualmente se sabe que la eliminación de acilos por acción catalítica del ion metilato es debido a una reacción de transesterificación con el alcohol usado como solvente que se produce por el mecanismo siguiente:



En sus últimos trabajos sobre reacciones de degradación, Zemlén empleó metóxido de sodio disuelto en exceso de metanol y como solvente usó cloroformo. Es posible que los grupos acetilos y el nitrilo sean eliminados simultáneamente.

Las primeras experiencias con aldehídos acetilados y el amoníaco fueron realizadas por Zechmeister y Teth (67) quienes disolvieron la octa-O-acetil-celobiosa con amoníaco líquido y mantuvieron esta mezcla a 55° durante 48 horas. Pudieron aislar de los productos de la reacción una N-acetil-celobiosilamina de p.f. 246°, $[\alpha]_D -20,3^\circ$ y cuyo acetato fundió a 196°, $[\alpha]_D -8,4^\circ$.

Por acetilación del jarabe residual aislaron la N,N'-diacetil-celobiosilidindiamina totalmente acetilada, que fundió a 196°, $[\alpha]_D -3,3^\circ$; la eliminación de los O-ac-

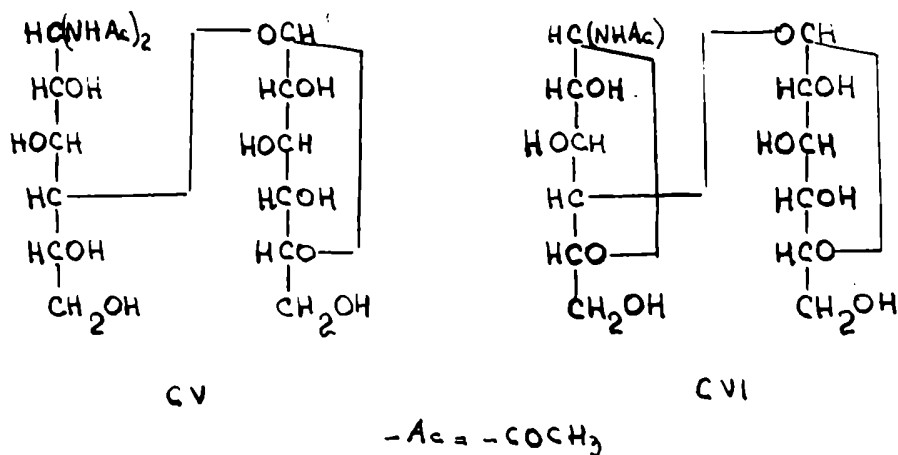
tilos con hidróxido de bario les permitió obtener la N,N'-diacetil-celebesilidendiamina libre, que no lograron cristalizar y para la que encontraron un $[\alpha]_D^{20}$.

En 1952, Micheel y Col. (68) sometieron la octa-O-acetil-celebiosa a la acción del amoníaco metanólico al 40% durante 120 horas a 50°. De esta mezcla aislaron la dicelebiosilamina y la celebiosilamina; por acetilación de esta última, obtuvieron un acetato cuyo punto de fusión de 188° no coincide con el de 196° dado por Zechmeister y Teth para esa sustancia.

Deferrari y Cadenas (69) realizaron la amonólisis en medio metanólico al 16% de la α -octa-O-acetil-celebiosa a temperatura ambiente y aislaron celebiosa; también aislaron la N,N'-diacetil-celebesilidendiamina (CV) cristalina de punto de fusión 113-115°, $[\alpha]_D^{20} -23,3^\circ$ y prepararon su acetato de punto de fusión 195-196°, $[\alpha]_D^{20} +6,6^\circ$; aislaron además, con rendimiento menor del 1%, un hepta-O-acetil-N-acetil- α -celebiosilamina.

A la N,N'-diacetil-celebesilidendiamina le asignaron la estructura (CV) diferente de las propuestas por Zechmeister y Teth para la misma sustancia. La estructu-

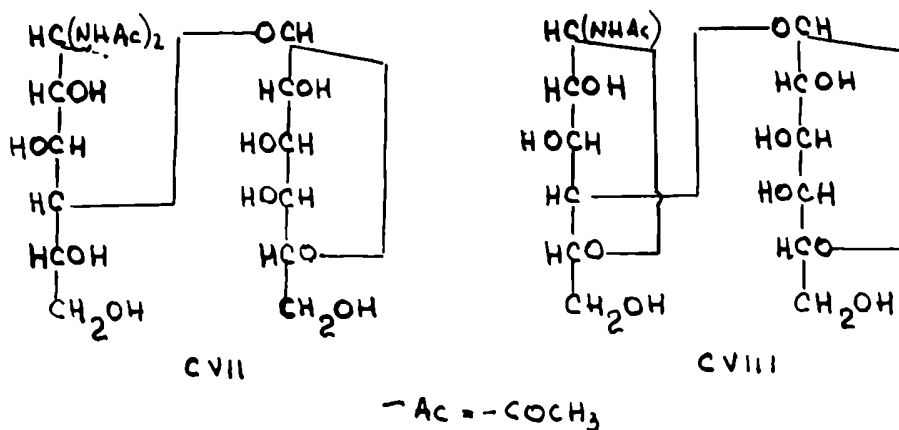
ra (CV) fue posteriormente confirmada en base a un estudio estructural de dicho compuesto (70) como se describe en la pag. 111



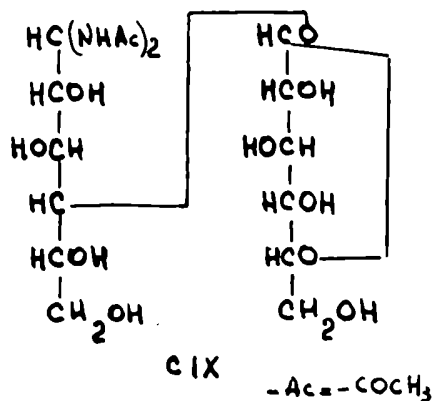
La N-acetil-celebiosilamina (CVI) aislada por Deferrari y Cadenas se consideró anómera del compuesto obtenido por Zechmeister y Teth (67) y por Michel y Sol. (68) en base a los valores del poder rotatorio.

Cadenas y Deferrari (71) realizaron experiencias análogas con la β -octa-O-acetil-lactosa aislando además de la lactosa, la N,N'-diacetil-lactosilidendiamina (CVII) de p.f. 114-116°, $[\alpha]_D^{20}$ -14,8° y la N-acetil- α -lactosilamina (CVIII) de p.f. 162-163°, $[\alpha]_D^{20}$ +71,5° de los que prepa-

raron la octa-O-acetil-N,N'-diacetil-lactobiosilidendia-
mina de p.f. 223-225°, $[\alpha]_D^{20}$ -3,94° y la hepta-O-acetil-N-
acetil-lactobiosilamina de p.f. 181-183°, $[\alpha]_D^{20}$ +66,6°.



Cadenas y Deferrari (72) extendieron el estudio de
la reacción del amoniaco sobre los acetatos de disacáridos
a la octa-O-acetil- β -maltesa. Por analisis de este
compuesto con amoniaco metanólico aislaron con 0,8% de
rendimiento la N,N'-diacetil-maltosilidendiamina (CIX)
en forma de su octaacetate de p.f. 95°, $[\alpha]_D^{20}$ +47,4°.



Este noche les permití efectuar una serie de consideraciones acerca de la influencia del solvente las que se describen en la pag. 28 basadas en los estudios cinéticos que Bunnet y Davis (73) llevaron a cabo sobre reacciones de aminolisis de ésteres.

MECANISMO DE LA FORMACION DE N,N'-DIACIL-ALDOSILIDENDIAMINAS Y N-ACIL-ALDOSILAMINAS.

Wohl postuló un mecanismo de formación de "aldosilidas" según el cual esta reacción de degradación se produciría en dos etapas:

1º) eliminación de los grupos acetilos y nitrilo por acción del amoníaco y del óxido de plata con formación del aldehído-azúcar;

2º) formación del diacetamido derivado por condensación del grupo aldehídico libre del azúcar con dos moléculas de acetamida del medio.

Este mecanismo estaba apoyado por el hecho que se conocían reacciones de condensación de aldehidos simples con acetamida y benzamida. Por ejemplo Roth (74) y Schuster (75) calentando benzaldehído ó anisalaldehído con acetamida obtuvieron benziliden y anisiliden-diacetamida respectivamente. Tres años más tarde a la aparición de estos trabajos, Von Richter (76) obtuvo etilidendiacetamida por calentamiento de acetaldehído y acetamida y en 1874 Nencki (77) preparó etilidendibenzamida por tratamiento de acetaldehído con benzamida en presencia de áci-

de losídrico.

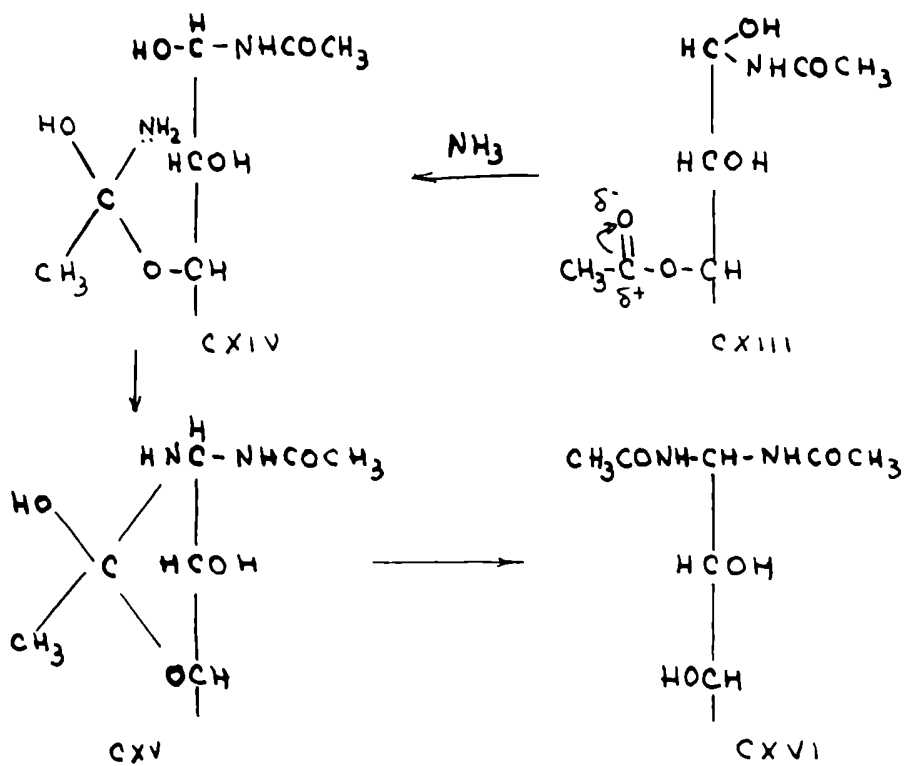
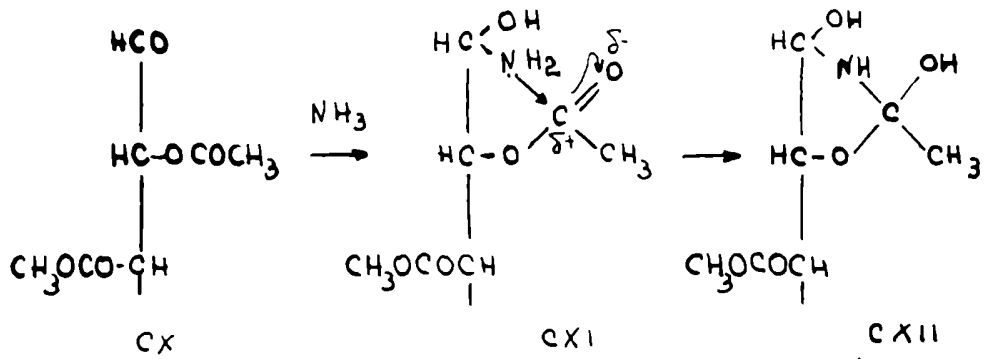
Sin embargo, este tipo de condensaciones no han podido efectuarse en el campo de los hidratos de carbono.

Brigl y col (2) por tratamiento del D-glicero-D-galactona-nitrilo con amoníaco y en presencia de nitrato de plata y de benzamida aislaron manosa y no pudieron obtener la N,N'-dibenzoil-D-manosilidendiamina esperada. Heckett y Chandler (55) trataron de condensar la penta-D-acetil-aldéido-D-glucosa con acetamida sin poder lograrlo.

En 1949, Isbell y Frush (59) propusieron un mecanismo de tipo intramolecular para explicar la formación de N,N'-diacetil-aldosilidendiaminas a partir de derivados acetilados de las formas aldehídicas de aldosas acetiladas.

Estos autores propusieron que, dada la posibilidad con que los aldehidos se combinaban con el amoníaco, la reacción comenzaría con la adición de este grupo aldehido del monosacárido (CX).

El átomo de nitrógeno así introducido en la molécula (CXI) se aproximaría al carbono carbonílico del grupo

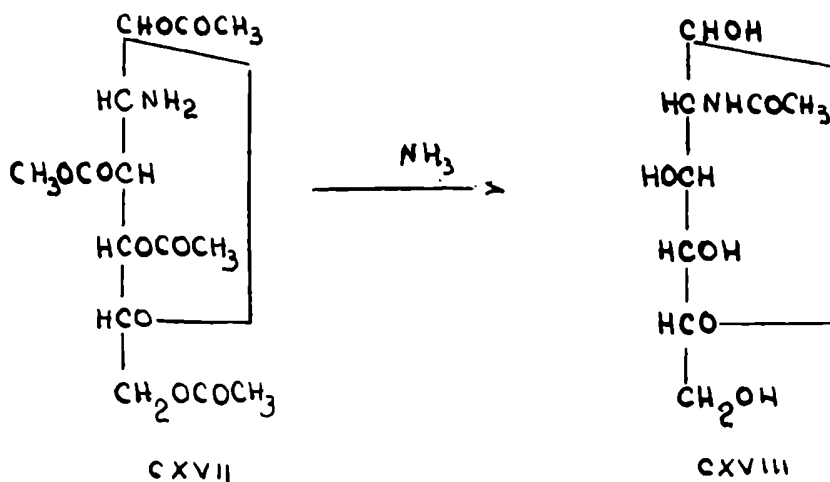


acetilo vecino a él, formando un ortéster cíclico (CXII) lábil que se reordenaría, con migración del grupo acetilo hacia el nitrógeno dando un N-acetil-derivado (CXIII). La reacción podría detenerse en este punto si el compuesto tuviese la posibilidad de formar un ciclo hemiacetalico estable, pero la mayor parte de las moléculas reaccionarían con otra molécula de amoníaco para dar un intermediario nitrogenado en el acetoxi grupo del carbono-3 (CXIV) el cual pasaría a dar el ortéster cíclico lábil (CXV) por reacción del grupo amino ubicado en el carbono-3 con el hidroxilo de carbono-1. La reordenación de este ortéster cíclico (CXV) conduciría a la formación de la N,N'-diacetil-aldehidodiamina (CXVI).

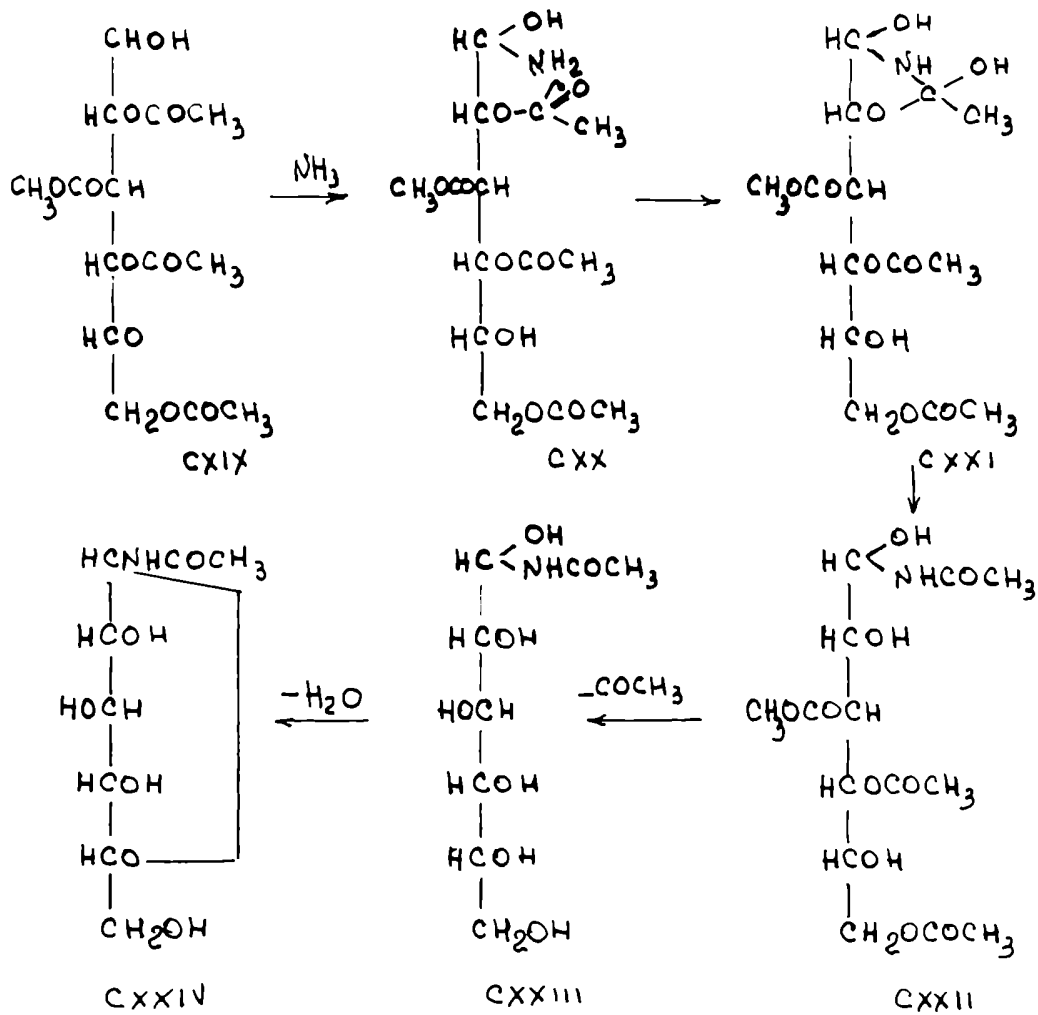
En la amonólisis de los nitrilos acetilados habría que suponer que la formación del aldehído libre es el resultado de la separación del resto nitrilo como anión CN^- quedando así la forma aldehídica del azúcar la cual posteriormente reaccionaría según el mecanismo propuesto por Isbell y Frush.

En apoyo a un mecanismo que comienza con la introducción de un grupo amino en la molécula del monosacárido

Isbell y Frush (59) citan la formación de la 2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa (CXVIII) por acción del amoníaco sobre la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi-D-glucosa (CXVII) descrita por White (78). La transposición de un grupo acetilo al átomo de nitrógeno del carbono-2 era, según Isbell y Frush, análoga al proceso sugerido por ellos para la formación de las N,N'-diacetil-aldehidendiaminas.



En el mismo trabajo Isbell y Frush propusieron un mecanismo para la preparación de la N-acetil-D-glucosaminas (CXIV) por amonólisis de la 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-glucosa (CXIX).

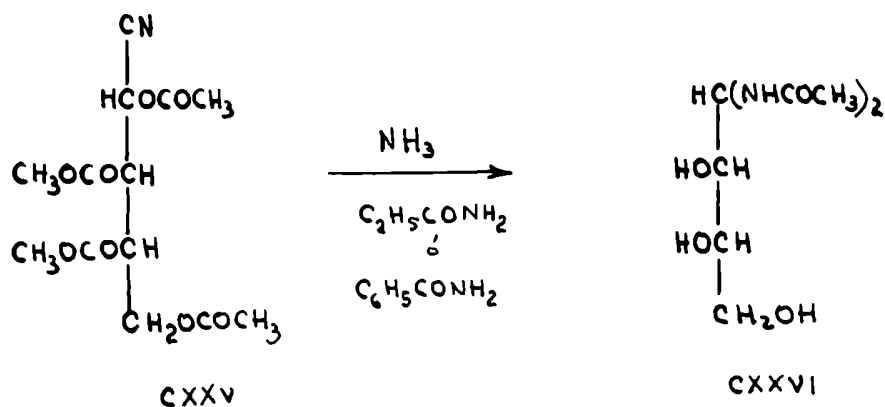


Dicho mecanismo se basa en que la eliminación del grupo 1-O-acetilo de la 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-glucosa (CXIX) sería más rápida que la de los demás acetilos presentes con lo que el carbono-1 quedaría así en condiciones de combinarse con el anenlace dando el intermedio (CXX) análogo al (CXI) el cual formaría el ortéster cefílico (CXXI) similar al (CXII). La simultánea eliminación de los grupos acetilos de las posiciones 3,4 y 6 darían lugar al remplazo de dichos grupos por hidrógenos (CXXIII) y el reordenamiento del ortéster cefílico y la ciclización de la monomida formada conduciría a la N-acetil-D-glucosilamina (CXXIV).

De lo expuesto hasta ahora surge que podrían postularse dos tipos de mecanismos para esta reacción: uno intermolecular, como el propuesto por Wehl, y otro intramolecular postulado por Lebell y Frush.

Experiencias realizadas por Deulofeu y Deferrari (79) confirmaron que la reacción de formación de N,N'-diacil-aldehidendiaminas no se producía por el mecanismo propuesto por Wehl. Estos autores degradaron el 2,3,4,5-tetra-O-acetil-L-arabonitrilo (CXXV) en pre-

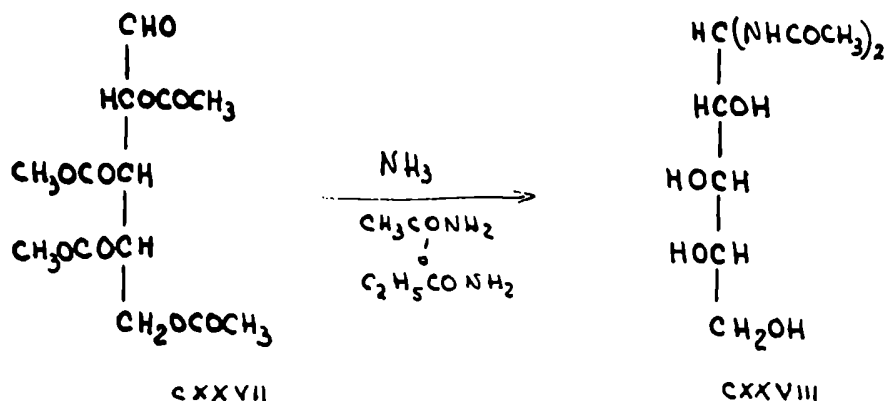
encia de propionamida & de benzamida y en ambos casos obtuvieron la N,N'-diacetil-L-eritrosilidendiamina (CXXVI) con el mismo rendimiento que cuando la degradación se realizaba en ausencia de amidas extrañas.



Efectuaron también la degradación del hexa-O-acetil-D-glicero-D-gulo-heptenenitrilo en presencia de propionamida en un caso y de benzamida en el otro y en ambas experiencias, obtuvieron la N-acetil-D-glucosilidendiamina con el mismo rendimiento que cuando la reacción se realizaba en presencia de acetamida.

La amonólisis de la 2,3,4,5-tetra-O-acetil-aldehído-L-arabínica (CXXVII) en presencia de acetamida en un caso y en el otro en presencia de propionamida, produjo en ambos casos la N,N'-diacetil-L-arabinosilidendiamina (CXXVIII)

con el mismo rendimiento.



Hockett, Deulefeu y Deferrari (80) efectuaron la reacción de degradación del 2,3,4,5-tetra-O-acetil-L-arabonitrilo empleando una solución metálica de amoníaco marcado con N^{15} y en presencia de acetamida con nitrógeno normal y obtuvieron la N,N'-diacetil-L-eritresilidendianina con un porcentaje de N^{15} muy aproximado al porcentaje de N^{15} del amoníaco empleado, lo cual indicaba que la mayor parte de la reacción se producía por un mecanismo intramolecular.

De haber sido intermolecular el mecanismo como lo suponía Wehl, es decir si la reacción se produjera por choque entre las moléculas de aldosa y las de acetamida del medio, la N,N'-diacetil-L-eritresilidendianina obtenida

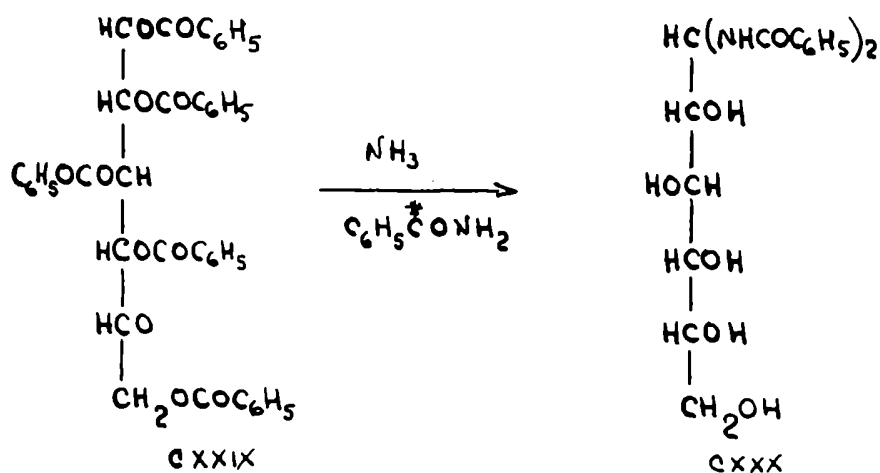
nida hubiera contenido una cantidad mucho menor de nitrógeno isotópico, ya que las moléculas de acetamida conteniendo nitrógeno normal presentes en el medio, en esa experiencia se encontraba en exceso con respecto a la acetamida marcada que se producía.

Por otra parte, Deulefeu y Deferrari (60) al amenolizar la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosa en presencia de diez moles de acetamida encontraron que no se producía la N,N'-diacetil-D-glucosilidendiamina que podría esperarse si en la reacción intervinieran las moléculas de amida del medio y aislaron solamente la N,N'-dibenzoil-D-glucosilidendiamina con un rendimiento prácticamente igual al obtenido sin la adición de acetamida.

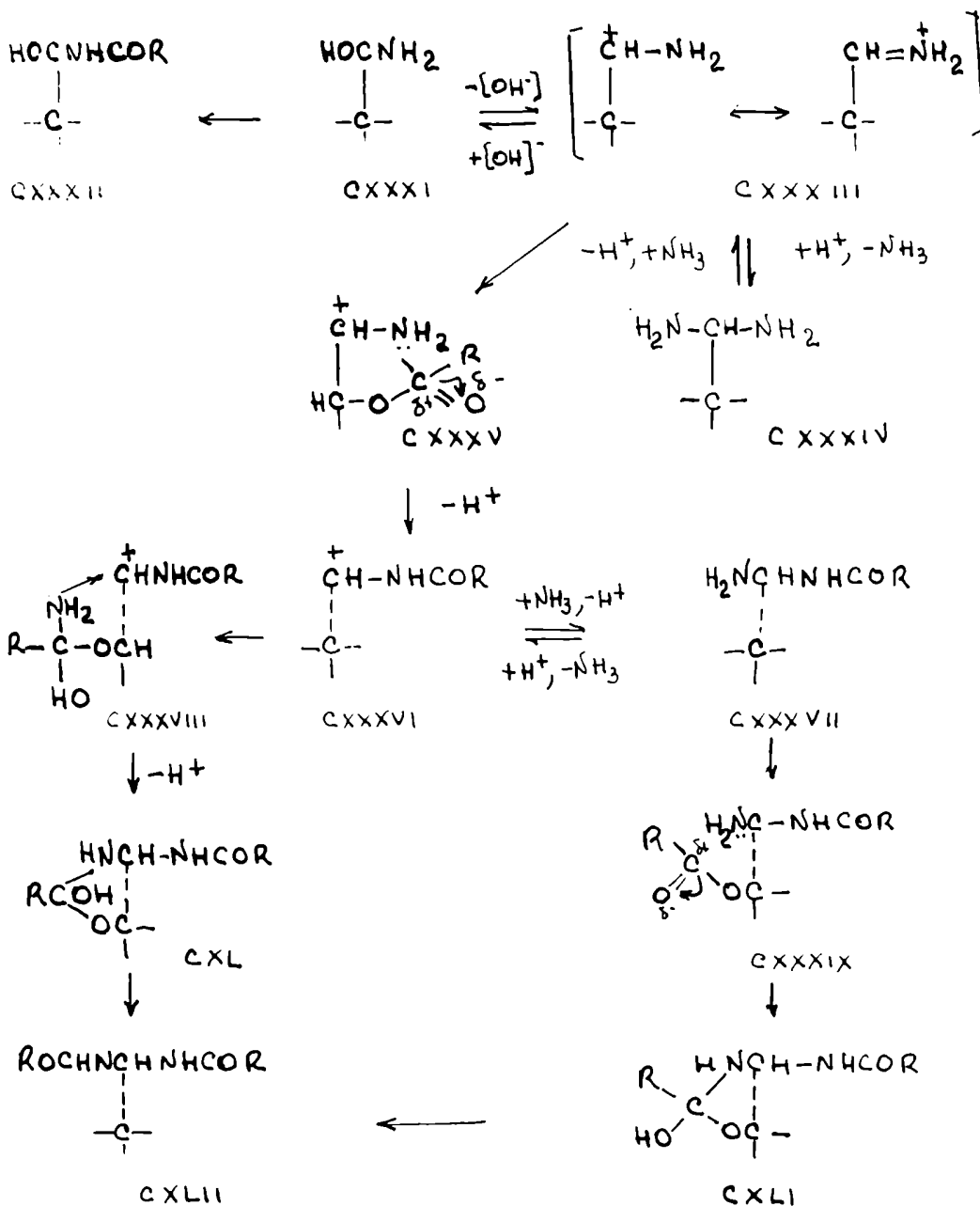
Estas experiencias confirman el hecho que las amidas colocadas en el medio en el que se realiza la reacción de degradación de Pehl no participan en la formación de las N,N'-diacil-aldehidendiaminas y descartan la posibilidad de una reacción intermolecular.

Deulefeu et alia (61) demostraron que colocando tanto uno como cuatro moles de benzamida-(carbonilo ¹⁴C) en el medio en el que se efectuaba la amenolisis de la

1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-glucosa (CXXIX) ha habido incorporación de benzamida-(carbonilo ^{14}C) a la N,N'-dibenzoyl-D-glucosilidendiamina aislada (CXXX). Este hecho está también de acuerdo con un mecanismo de tipo intramolecular para la reacción que conduce a la formación de las N,N'-diacil-aldehidendiaminas.



Estos autores discuten además el mecanismo probable de esta reacción introduciendo modificaciones al propuesto por Isbell y Frush. Admiten que la etapa inicial de la reacción consistiría en la adición del amina al grupo aldehído dando el aldehído-amina (CXXII) sugerido por Isbell y Frush para la reacción de Wehl y para la formación de glicosilaminas.



El aldehído (CXXXI) por pérdida de un ión hidroxilo podría transformarse en el catión (CXXXIII) el cual podría resonar entre dos formas mesómeras. Si el ión (CXXXIII) constituyera una etapa intermedia de la reacción podría admitirse que uno de los grupos acilos puede migrar hacia el átomo de nitrógeno mediante el mecanismo de formación de amide-ésteres a través de (CXXXV) dando el intermediario (CXXXVI).

A la estructura iónica electrofílica (CXXXIII) se le podría adicionar un ión NH_2^- lo cual daría lugar a diaminas, las que por transposición simultánea de dos grupos acilos, uno a cada nitrógeno, podrían dar lugar directamente a las N,N'-diacil-aldehidodiaminas. Diaminas del tipo (CXXXIV) no se conocen en el campo de los hidratos de carbono y en los aldehídos alifáticos su existencia es poco frecuente. Einhorn y Mauermeyer (82) describieron la obtención del diaminometano que aislaron como su N,N'-dibenzoil-derivado ya que la diamina libre no se pudo aislar porque se descomponía en formaldehído y amoníaco.

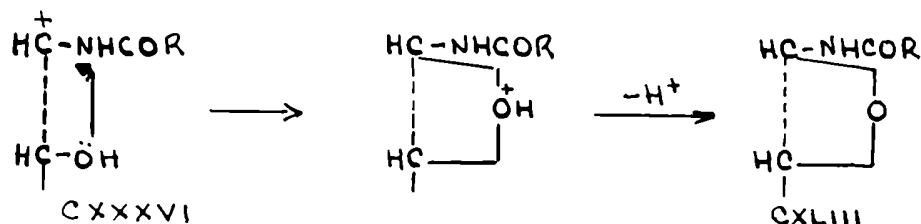
La formación del diamide derivado requeriría la pre-

sencia de un segundo grupo amina en el carbono-1 y como ya lo señalaran Isbell y Frush (59), Deulefeu et alia (81) sostienen que la fijación del mismo podría realizarse de dos formas, ya que el ion (CXXXVI) sería susceptible a dos reacciones: a) fijación de un segundo grupo amina dando (CXXXVII) cuyo nitrógeno cedería electrones al carbono deficitario de un grupo carbonilo de otro acetilo de la molécula ó b) la transposición hacia el carbono-1 de un grupo acilo el cual previamente se haya transformado en uretámido (CXXXVIII, CXL) por acción del amoníaco.

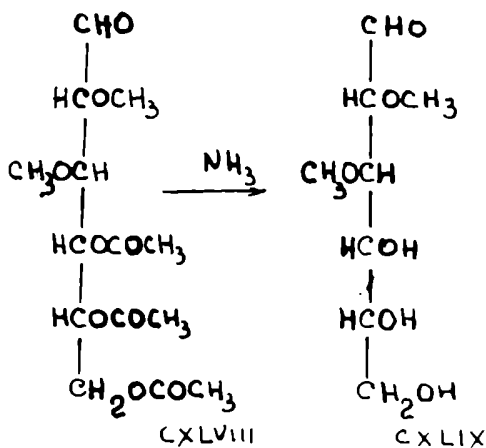
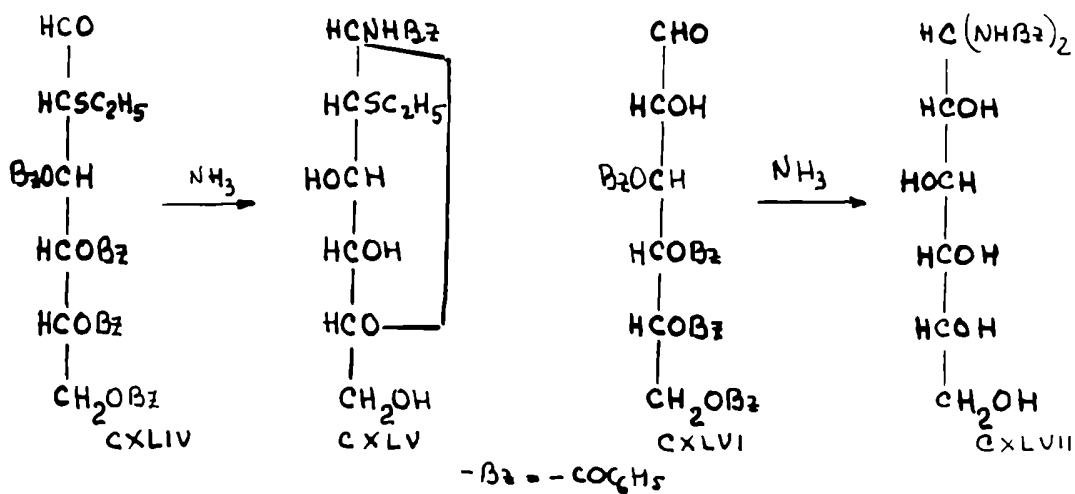
Las estructuras de uretésteres cíclicos lábiles formadas tanto en (CXLI) como en (CXL) sufrirían una reordenación para dar las N,N'-diacil-aldehidodiaminas (CXLII).

Deulefeu et alia no aclaran cuál de los dos mecanismos de reacción tiene lugar ó si ambos participan en la formación del diamido derivado. Nosotros pensamos que el camino CXXXVI \rightarrow CXXXVII \rightarrow CXXXIX \rightarrow CXLI \rightarrow CXLII es el más probable dado que resulta difícil pensar que el catión (CXXXVI) adicione una molécula de amoníaco sobre el car-

benilo de un acilo para dar el catión (CXXXVIII) en vez de hacerlo sobre el carbene positivo para dar(CXXXVII). Por otra parte el ion (CXXXVI) es el que daría con mayor probabilidad la N-acil-aldehidamina, si una de las hidroxilos de una posición estéricamente adecuada quedara libre, ya que se podría producir un ataque nucleofílico al carbene-1 por un hidroxilo estéricamente favorecido, lo cual conduciría a la formación de las N-acil-aldehidaminas de estructura furanésica ó piranésica (CXLIII)



Brigl y col (2) obtuvieron una N-benzoil-(2-tioetil-D-glucopiranosil)-amina (CXLV) por amonolisis de la 2-tioetil-3,4,5,6-tetra-O-benzoil-aldehído-L-glucosa (CXLIV), mientras que la 3,4,5,6-tetra-O-benzoil-aldehído-D-glucosa (CXLVI) da por amonolisis la 3,4'-dibenzoil-D-glucosilidenciamina(CXLVII). Por otra parte Allerton y Ove-



rend (83) obtuvieron la 2,3-di-O-metil-D-glucosa (CXLIX) por analisis de la 2,3-di-O-metil-4,5,6-tri-O-acetil-aldehyde-D-glucosa (CXLVIII). Estos hechos no constituyen pruebas cogónicas que la formación de diacetinas

se deba a la presencia de los grupos aciles unidos a los carbonos 2 y 3, puesto que los sustituyentes ticoetile ó metiles de los ejemplos anteriores pueden impedir de otra manera la formación de estos compuestos ya sea por razones de impedimento estérico ó por ser esos carbonos etapas intermedias en la migración de otros aciles hacia el carbono-1.

Boulefeu et alia (81) demostraron que era necesario considerar además de los grupos aciles de las posiciones 2 y 3, los restantes puesto que ellos podrían contribuir a la formación de las N,N'-diacil-aldehidodiaminas. Para ello sometieron a la reacción de amonolisis la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-glucosa y 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-aldehido-D-glucosa conteniendo grupos benzoil-(carbonilo C¹⁴) unidos a diferentes átomos de carbono. De los valores obtenidos y que figuran en la Tabla III se deduce que los grupos benzóiles unidos a los átomos de carbono 3 y 4 son los que más contribuyen a la migración que determina la formación del dibenzamido derivado. En orden decreciente sigue el benzóile unido al carbono-6 y finalmente se ubica el del carbono-2.

TABLA III

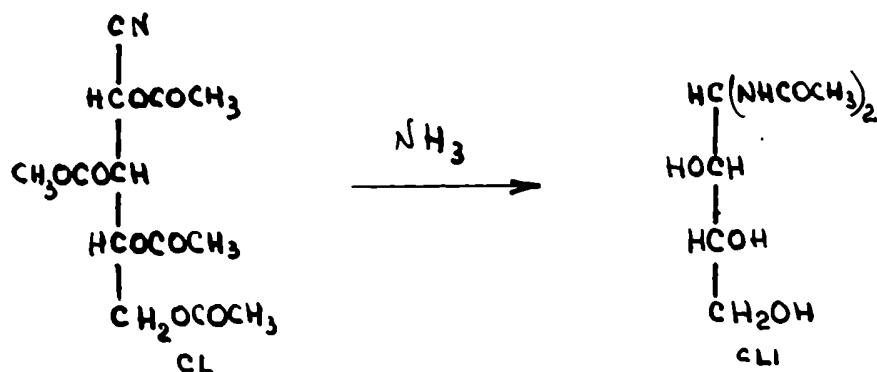
Contribución aparente en moles por cada grupo benzoflo en la migración con formación de N,N'-dibenzofl-D-glucosilidendiamina

Sustancia amonolizada	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₆
1,2,3,4,6-penta-O-benzofl-D-glucosa	0	0,12±0,03	0,76± 0,02	0,82±0,02	0,31±0,02
2,3,4,6-tetra-O-benzofl-D-glucosa	0	0,12±0,03	0,00±0,03	0,81±0,02	0,27±0,02

INFLUENCIA DEL SOLVENTE

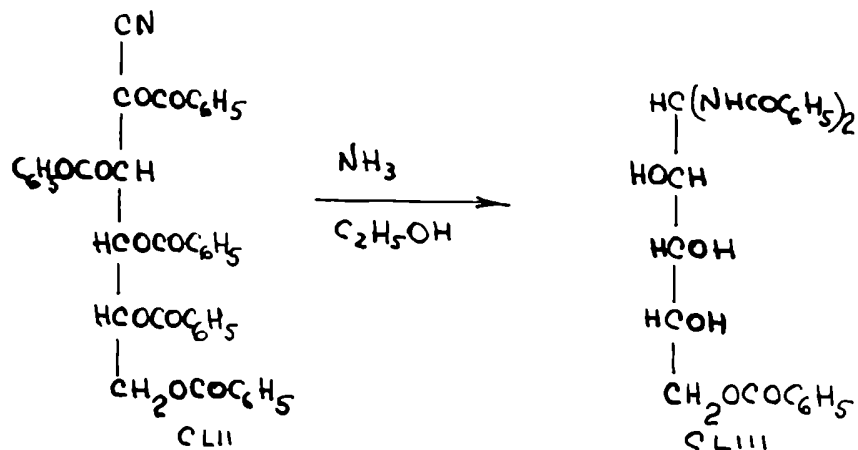
El solvente en el cual se realiza la reacción de degradación de los nitrilos de ácidos alfa,beta acilados según Wohl y la amonólisis de acil derivados de mono y diacetidos tiene fundamental influencia en el rendimiento de N,N' -diacil-aldehidodiaminas y N -acil-aldehidaminas obtenidas en dichas reacciones.

Así por ejemplo Hockett (52) obtuvo N,N' -diacetil-D-treosilidendiamina (CLI) con 78% de rendimiento por amonólisis en medio acuoso del 2,3,4,5-tetra-O-acetil-D-xilosenitrilo (CL) mientras que Laguerre (53) amonolizando el mismo nitrilo, en medio alcohólico, obtuvo sólo 10% de N,N' -diacetil-D-treosilidendiamina.



En la tabla IV pueden observarse otros casos de N,N' -diacil-aldehidendiaminas obtenidas por amonólisis de los correspondientes nitrilos acilados de ácidos aldé-
nices en los que el rendimiento varía según el medio en
el que se haya efectuado la reacción.

Restelli de Labriola y eulofeu (3) al tratar el
penta-O-benzóil-D-glucenonitrilo, penta-O-benzóil-D-ga-
lactenonitrilo y penta-O-benzóil-D-manenonitrilo con eta-
nel amoniacal de aproximadamente 10% de concentración, ob-
tuvieron las N,N' -dibenzóil-aldehidendiaminas correspon-
dientes con un resto benzóilo esterificando al hidroxilo
del carbono primario.

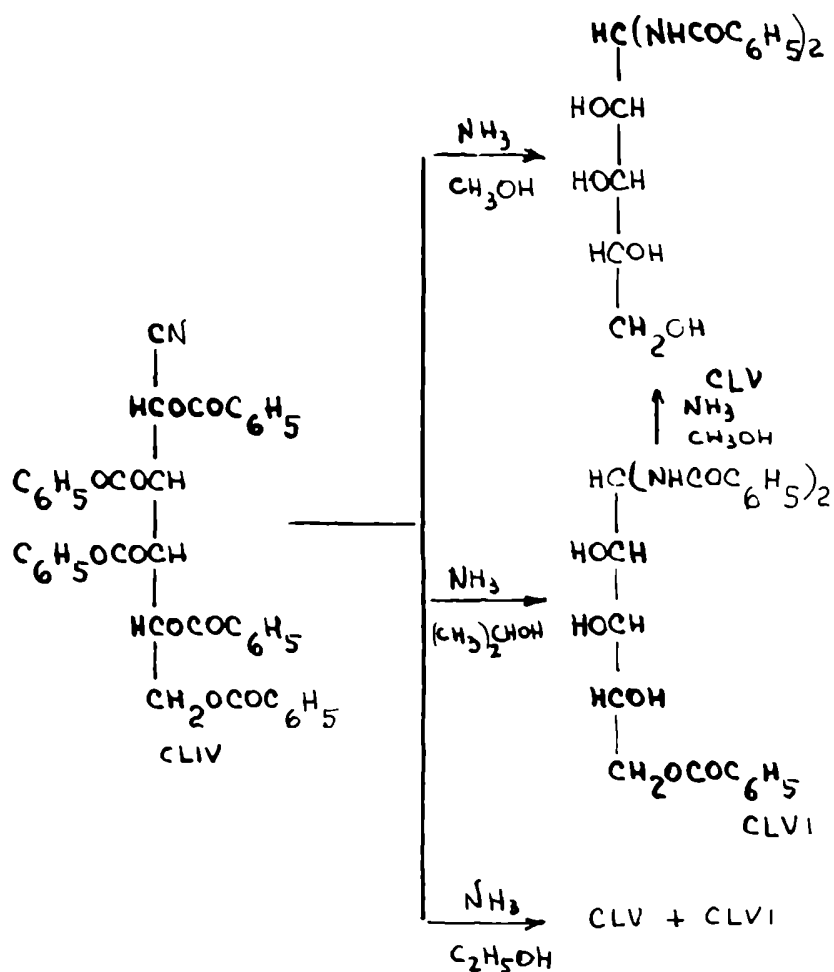


Así por ejemplo amonolizando el 2,3,4,5,6-penta-O-
benzóil-D-glucenonitrilo (CLII) con etanol amoniacal ob-

tuvieron la 5-O-benzofl-N,N'-dibenzofl-D-arabinosilidendiamina (CLIII) con un rendimiento del 25%.

Estudios posteriores de amonolisis realizados sobre los derivados acilados de los monosacáridos, en los cuales se empleó amoniaco metanólico, se observó que en ningún caso se conservaba el grupo benzofl unido al carbono primario. Así lo demostraron las experiencias sistemáticas realizadas por Recondo (87) quien llevó a cabo las degradaciones en cuestión en medio metanólico y manteniendo la concentración de amoniaco y tiempo de reacción similares a las experiencias en medio etanólico.

En el caso de los derivados de la D-lixosa Recondo (87) trató el penta-O-benzofl-D-galactonitrilo (CLIV) con amoniaco metanólico al 5,6% y obtuvo la N,N'-dibenzofl-D-lixosilidendiamina (CLV) con 23% de rendimiento, pero cuando trataban el mismo nitrilo con propanol-2-amoniaco y en condiciones similares a las anteriores, obtuvo el 5-O-benzofl-N,N'-dibenzofl-D-lixosilidendiamina (CLVI) de la que era posible eliminar facilmente el 5-O-benzofl por amonolisis metanólica. Utilizando amoniaco etanólico obtenía una mezcla de ambas sustancias.

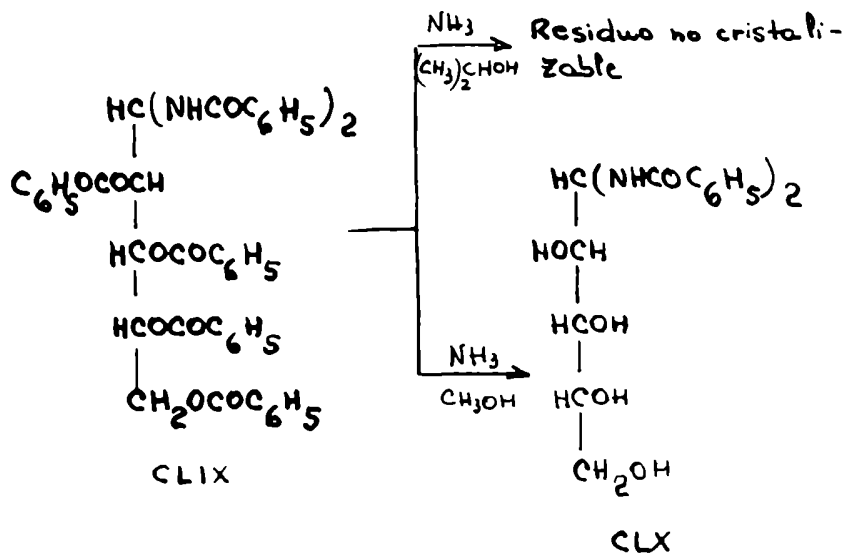
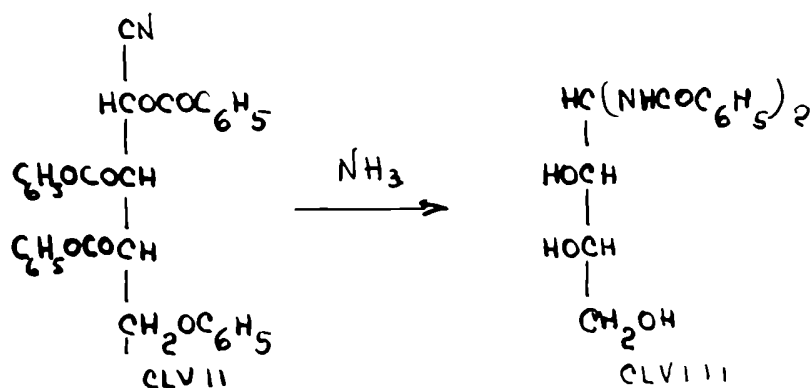


De los resultados obtenidos es evidente que la naturaleza del solvente empleado juega un papel importante en la amonolisis, ya que dentro de ciertas condiciones de concentración de amoníaco, tiempo y temperatura de reacción, cuando se empleó metanol como solvente se produjo la amonolisis de todos los grupos benzóilos, mien-

tras que utilizando propanol-2 se obtuvieron productos benzoidados en el hidroxilo primario. Por otra parte, usando etanol amoniacal se obtuvieron mezclas de los dos tipos de sustancias.

Undetti (10) en 1957 estudió la acción del propanol-2-amoniacal (5-6%) sobre el 2,3,4,5-tetra-O-benzoil-L-arabonitrilo (CLVII), la 2,3,4,5-tetra-O-benzoil-N,N'-dibenzoil-D-arabinosilidendiamina (CLIX) y la 2,3,4,5-tetra-O-benzoil-N,N'-dibenzoil-D-lixosilidendiamina (CLXI); simultaneamente efectuó amonolisis comparativas en medio metanólico con 5-6% de amoniaco. Con el tetra-O-benzoil-L-arabonitrilo (CLVII) llegó en ambos casos a la N,N'-dibenzoil-L-eritrosilidendiamina (CLVIII) modificándose sólo el rendimiento de la reacción. Cuando la reacción se efectuaba en propanol-2 obtenían un 8% de N,N'-dibenzoil-L-eritrosilidendiamina, mientras que en metanol amoniacal el rendimiento subía al 50%.

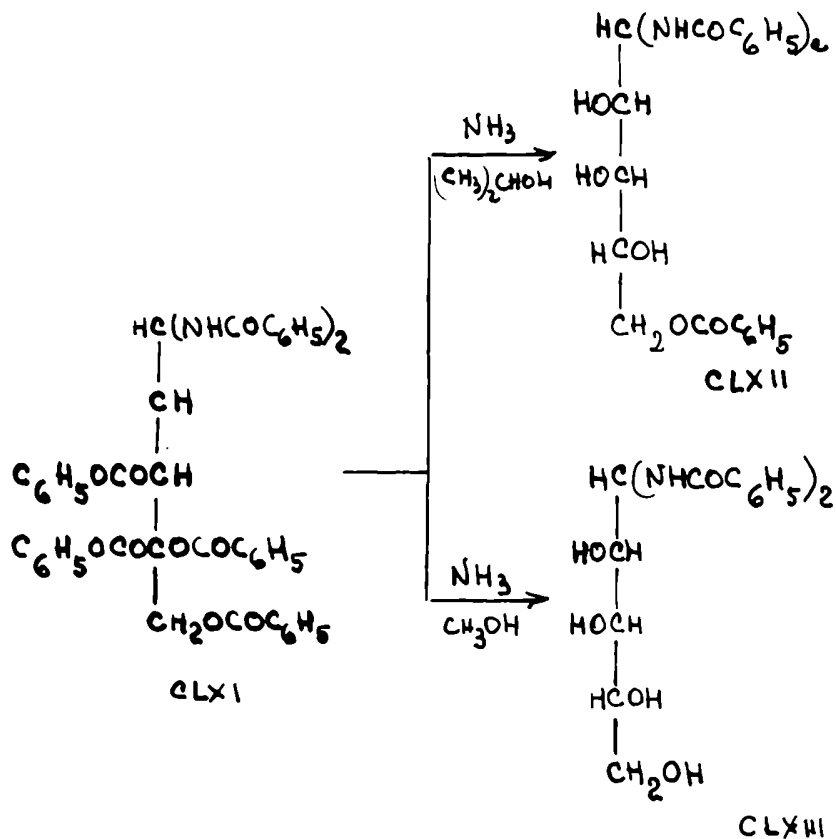
En el caso de la tetra-O-benzoil-N,N'-dibenzoil-D-arabinosilidendiamina (CLIX) obtuvo, en medio isopropanólico, un residuo no cristalizabile, resultado que se atribuyó a la formación de mezclas de productos parcial-



mente amonolizados. Con metanol 5-6% de amoníaco obtuvieron con un 60% de rendimiento la N,N'-dibenzofl-D-arabinosilidendiamina (CLX).

La tetra-O-benzofl-N,N'-dibenzofl-D-lixosilidendiamina (CLXI) en medio isopropanólico produjo 5-O-benzofl-

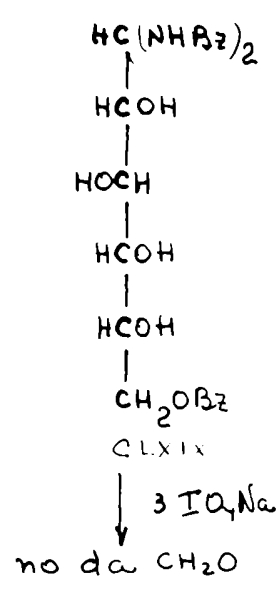
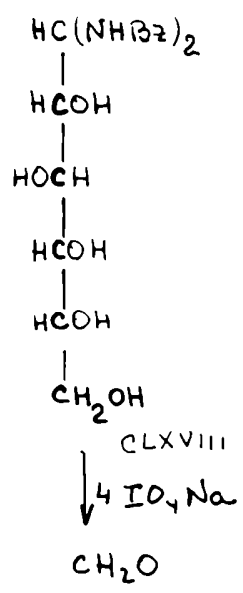
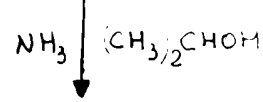
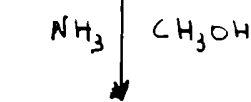
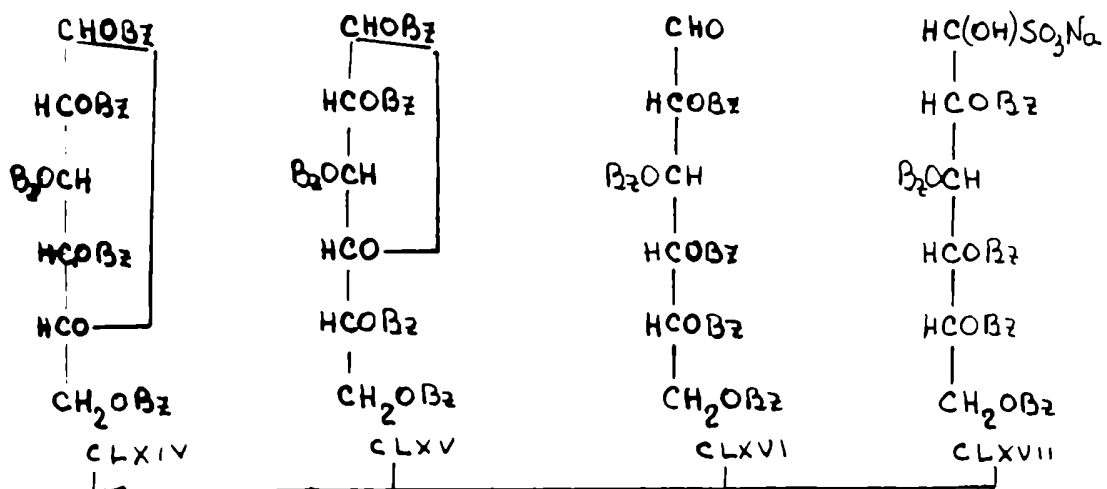
N,N'-dibenzoyl-*D*-lixesilidendiamina (CLXII); en cambio, empleando metanol amoniacal de la misma concentración obtuve la *N,N'*-dibenzoyl-*D*-lixesilidendiamina (CLXIII).



Como puede deducirse de estas experiencias, el grupo benzóilo unido al hidroxilo primario es más resistente a la amonolisis que los demás grupos benzóilos unidos a hidroxilos secundarios. Además el solvente tiene una notable influencia en la amonolisis, puesto que en iguales

condiciones el empleo de metanol determina la amonolisis del grupo benzóilo unido al alcohol primario, mientras que el empleo de propanol-2 permite obtener sustancias benzoiladas en dicho hidroxilo. Una excepción a este último lo constituye el tetra-O-benzóil-L-arabonitrilo que por acción del propanol-2-amiacal da exclusivamente la N,N'-dibenzóil-L-eritrosilidendiamina.

Deukefeu et alia (12) realizaron un estudio comparativo de la acción que sobre la 1,2,3,4,6-penta-O-benzóil-D-glucopiranesa (CLXIV) tiene el amoníaco al 8% en solución metanólica ó isopropanólica y llegaron a la conclusión que en el primer caso se obtenía la N,N'-dibenzóil-D-glucosilidendiamina (CLXVIII), mientras que en medio isopropanólico se obtenía 6-O-benzóil-N,N'-dibenzóil-D-glucosilidendiamina (CLXIX). La demostración de la existencia de un grupo benzóilo esterificando al hidroxilo primario la efectuaron por oxidación con periodato de sodio en la cual se consumieron tres moles de oxidante por mol de sustancia, no pudiéndose detectar la formación de formaldehído. De acuerdo a este comportamiento se le asignó la estructura (CLXIX)



- Bz = -COC₆H₅-

Lezerevich (88) obtuvo resultados análogos por acción del amoniaco metanólico ó isopropanólico en las mismas condiciones que las efectuadas por Deulefeu et alia (12) sobre la 1,2,3,5,6-penta-O-benzoil-D-glucosifuranososa (CLXV), el 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-aldehido-D-glucososa (CLXVI) y su derivado bisulfítico (CLXVII).

Deulefeu et alia (12) también compararon la influencia que tenía el amoniaco metanólico (8%) y el propanol-2-amoniaco (8%) sobre la 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil-D-galactopiranososa. Cuando efectuaban la amonolisis en medio metanólico aislaban la N,N'-dibenzoil-D-galactosilidendiamina, mientras que en medio isopropanólico obtenían la 6-O-benzoil-N,N'-dibenzoil-D-galactosilidendiamina. A partir de esta última sustancia obtenían la N,N'-dibenzoil-D-galactosilidendiamina por amonolisis metanólica al 16%. Como en el caso de los derivados benzoilados de la D-glucosa, comprobaron la existencia de un O-benzoil esterificando al carbono primario de la N,N'-dibenzoil-D-galactosilidendiamina cuando la amonolisis se realizaba en medio isopropanólico oxidando la 6-O-benzoil-N,N'-dibenzoil-D-galactosilidendiamina con periodato de se-

dis. Durante la oxidación se consumieron 2,99 moles de periodato de sodio por mol de derivado benzoylado y además no hubo producción de formaldehído.

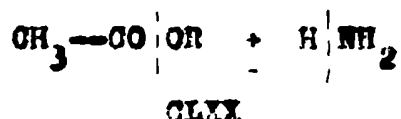
Adams y Deferrari (72) pusieron en evidencia la influencia que el medio en el cual se efectúa la amonolisis tiene en cuanto al rendimiento de las N,N'-diacetilaldebiosilidendiaminas obtenidas por amonolisis de las aldeobiosas acetiladas. Para ello hicieron un estudio comparativo de la amonolisis de la β -octa-O-acetil-maltosa en medio metanólico (16% en volumen) y en medio acuoso (25% en volumen).

En el primer caso obtuvieron la N,N'-diacetil-maltosilidendiamina con un rendimiento del 0,8% mientras que efectuando la amonolisis en medio acuoso obtuvieron la misma sustancia con un rendimiento del 27%.

La amonolisis de ésteres con formación de amidas en solución alcohólica fue investigada cinéticamente por Betts y Hammett(89) quienes la aplicaron al caso de la amonolisis de ésteres del ácido fenilacético en solución metanólica.

Un mecanismo de hidrólisis de ésteres en medio bá-

sico que implique una fisión acil-oxígeno (CLXX) se considera bimolecular, simbolizándose Bac_2 (hidrólisis básica acile bimolecular)

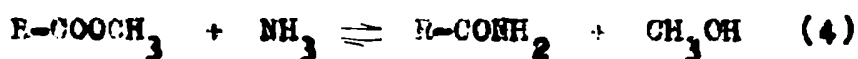


Los estudios de amonólisis realizados por Betts y Hammett (32) demostraron que esta reacción se desviaba considerablemente del curso bimolecular, encontrándose que el orden con respecto al amoníaco oscilaba entre 1 y 1,5. Se observó además que la presencia del ion amonio (NH_4^+) retardaba la reacción marcadamente, mientras que la presencia de los iones metoxilo (CH_3O^-) la aceleraban extraordinariamente.

Estos hechos fueron interpretados por los autores mencionados, como debidos a la existencia de dos reacciones competitivas en el proceso de amonólisis: una reacción catalizada y otra no catalizada. El mecanismo para una catálisis básica de este tipo involucraría el ion amidógeno (NH_2^-). Las interrelaciones entre los tres iones que determinarían la velocidad de amonólisis surgirían del siguiente pre-equilibrio:



Las dos reacciones que tendrían lugar, ambas del tipo Bac_2 serían:



Betts y Hammett encontraron que la velocidad de reacción (4) era proporcional a la concentración del éster y del amoníaco, mientras que la velocidad de ataque del ion amidiógeno a la molécula del éster (5) era proporcional a la concentración del éster y del amoníaco elevado este último a la 3/2.

Por su parte Bunnet y Davis (73) realizaron experiencias con el objeto de determinar el tipo de catálisis involucrada en la reacción de aminolisis, llegando a las siguientes conclusiones:

- a) La aminolisis es una reacción en la que tiene lugar una catálisis básica general;
- b) No se detecta una reacción catalizada por el solvente en que se efectúa la reacción;

- e) Los iones alcoxilo (RO^-) proveen un incremento en la velocidad de aminolisis;
- d) La adición de iones amonio (NH_4^+) tiene un efecto retardador sobre la aminolisis.

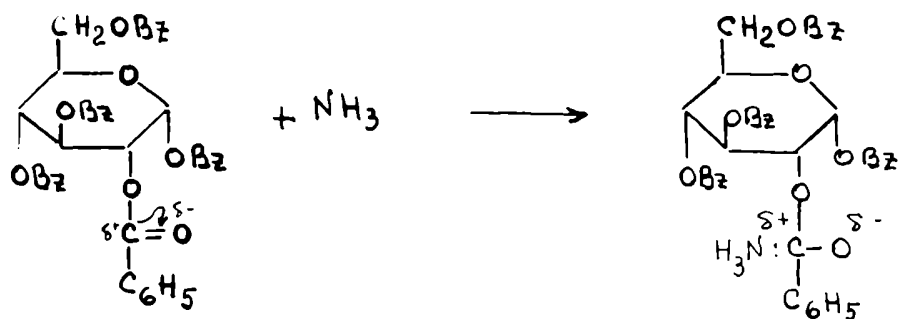
Cadenas y Deferrari (72) aplicaron cualitativamente las conclusiones del trabajo de Bunnet y Davis a la aminolisis de ésteres de hidratos de carbono con el objeto de explicar la influencia del solvente en la formación de las N,N' -diacil-aldehidodiaminas. Estos autores ejemplificaron la teoría con la penta-O-benzil-D-glucosa.

Consideraron que en amoniaco metanólico tiene lugar el siguiente equilibrio previo:

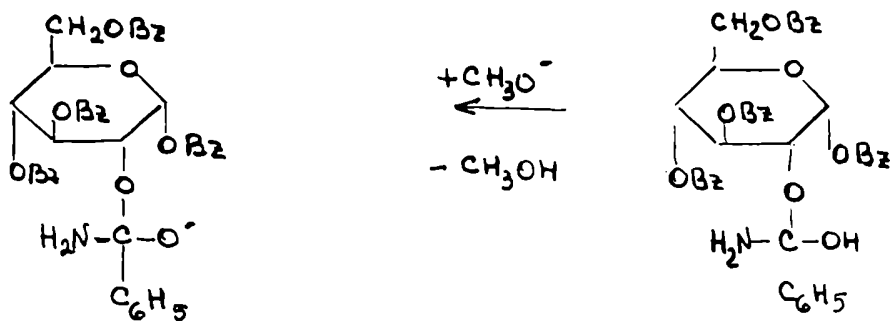


La presencia de un exceso de alóxido, en este caso CH_3O^- incrementaría la velocidad de aminolisis lo cual implicaría que un número reducido de moléculas del acil derivado reaccionarían de acuerdo al mecanismo ortéster que conduce a la formación de N,N' -diacil-aldehidodiamina y por consiguiente explicaría sus rendimientos comparativamente bajos en medio metanólico.

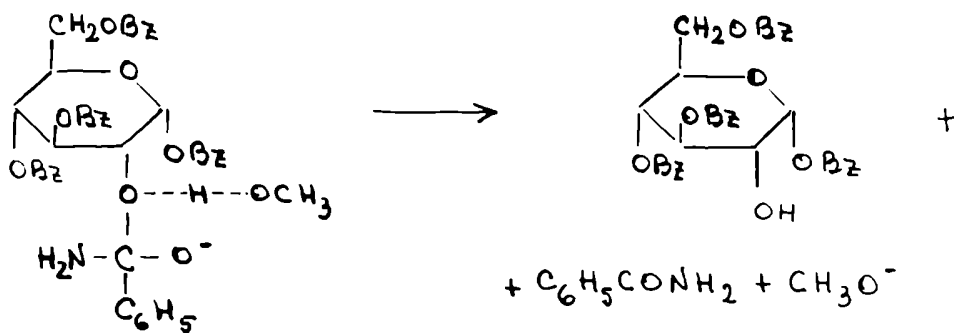
- 91 -



⇌



↓ + CH₃OH

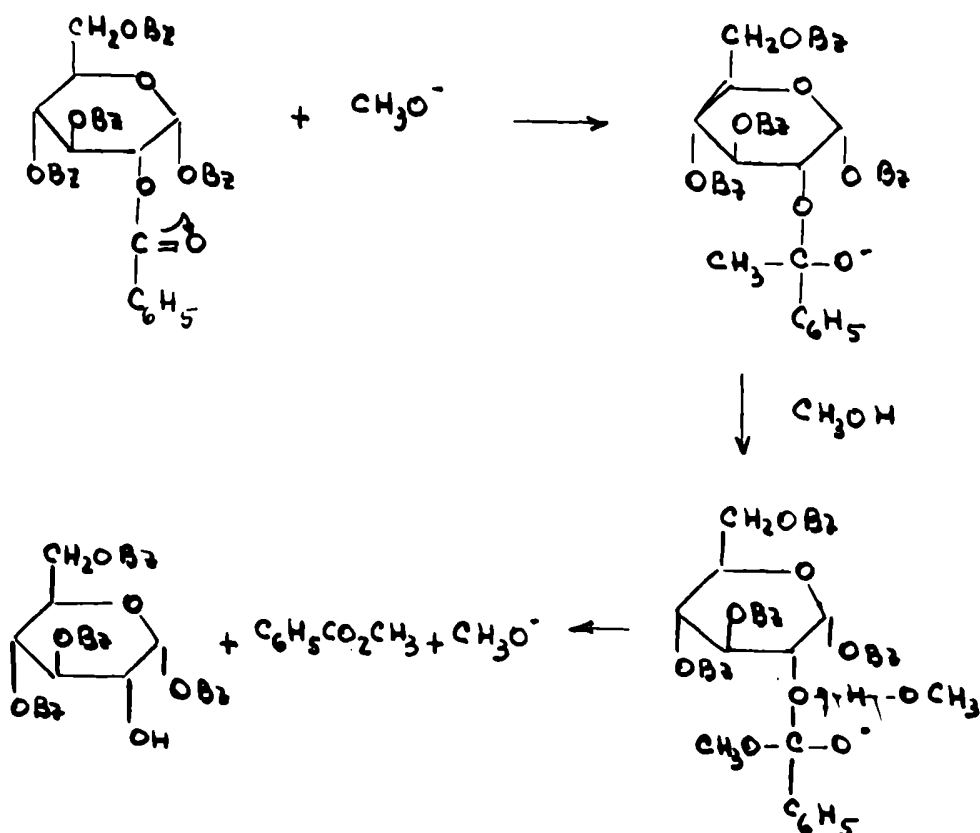


-Bz = -COC₆H₅

Para demostrar el efecto alcóxico, Cadenas y Deferrari realizaron un estudio comparativo de la amonolisis de la penta-O-benzoil-D-glucopiranososa en medio metanólico con adición de metóxido de sodio (0,005 moles) y otra experiencia sin el agregado de metóxido de sodio.

Se observó que la presencia de 0,005 moles de metóxido de sodio disminuía el rendimiento de N,N'-dibenzoil-D-glucosilindisamina del 25,6% al 14%. En ambas experiencias aislaron benzoato de metilo con un rendimiento de 23% y 5% respectivamente para las experiencias con y sin agregado de metóxido de sodio.

Esto demostró que juntamente con una catálisis básica general que conduce a la eliminación de los benzoilos con formación de benzamida y con un mecanismo intramolecular de ortéster, ocurre otra reacción según la cual los iones metóxido del medio formados de acuerdo a la ecuación (6), catalizan una tercera reacción competitiva de transesterificación con producción de benzoato de metilo según el siguiente mecanismo:



De acuerdo a estas consideraciones la ausencia total de enlaces metálicos favorecería la reacción de formación de $2,3'$ -diacil-aldosililaminas y esto fue comprobado por Valenzuela y Sferiani (72) por el comportamiento de la reacción de β -octa- α -acetil-maltosa con aminoácidos secos, medio en el cual el rendimiento de $2,3'$ -diacil-maltosililaminas aumenta notablemente.

Por su parte Deulofeu et alia (12) demostraron que el grado de amonolisis del grupo benzilo de diferentes azúcares varía con el alcohol empleado en el siguiente orden decreciente: metanol \rightarrow etanol \rightarrow 2-propanol \rightarrow 2-butanol.

A su vez Hine y Hine (90) mostraron que el etanol isopropanol y butanol terciario son ácidos más débiles que el agua, mientras que el metanol es más fuerte, lo cual estaría de acuerdo con el hecho que en las amonolisis en medio metanólico el rendimiento en N,N'-diacil-aldehidodiaminas es menor que en medio acuoso debido a que en el primer caso existiría en el ambiente metanólico una cierta concentración de iones CH_3O^- debido al equilibrio de la ecuación (6), el cual catalizaría la eliminación de acilos tanto por amonolisis como por transesterificación lo cual implicaría una menor disponibilidad de acilo para intervenir en la reacción de migración por formación de ortésteres según los mecanismos propuestos para la formación de N,N'-diacil-aldehidodiaminas.

El hecho que en las amonolisis en etanol ó en isopropanol se conserve unido el benzilo del carbono pri-

marie, podría explicarse también considerando la menor acidez de estos alcoholes, lo cual hace que el equilibrio de la ecuación (6) esté desplazado hacia la izquierda con la consiguiente disminución de la concentración de alcoholato, lo cual disminuiría las velocidades de las reacciones de amonólisis y transesterificación por las cuales se eliminarían todos aquellos acidos que no intervienen en la migración al carbene-1.

TABLA IV

Acción del amoniaco sobre nitrilos de ácidos aldóhicos acilados

Sustancia amonilizada	Sustancia producida	Medio	Rendimiento	Referencia
Tetra-O-acetil-D-erabononitrilo	N,N'-diacetil-D-eritrosilidendiamina	NH ₃ -agua-Ag ₂ O	40%	54
Tetra-O-acetil-L-erabononitrilo	N,N'-diacetil-L-eritrosilidendiamina	NH ₃ -agua-Ag ₂ O	45%	49
Tetra-O-benzoil-L-erabononitrilo	N,N'-dibenzoil-L-eritrosilidendiamina	NH ₃ -metanol	19%	84
Tetra-O-acetil-D-ribozonitrilo	N,N'-diacetil-D-trosilidendiamina	NH ₃ -agua-Ag ₂ O	30%	51
Tetra-O-acetil-L-ribozonitrilo	N,N'-diacetil-L-trosilidendiamina	NH ₃ -agua	78%	52
Tetra-O-acetil-L-ribononitrilo	N,N'-diacetil-L-eritrosilidendiamina	NH ₃ -agua-Ag ₂ O	30%	53

TABLE IV (continuación)

Sustancia amonolizada	Sustancia producida	Medio	Rendimiento	Referencia
Tetra-C-acetil-L-xilono-trilo	N, N'-diacetil-L-treo-silidendiamina	NH ₃ -agua	70%	9
Tetra-C-benzofl-D-xilono-trilo	N, N'-dibenzofl-D-treo-silidendiamina	NH ₃ -metanol	18,3%	34
Tetra-C-acetil-D-fructono-trilo	5-desoxi-N, N'-diacetil-D-lixosilidendiamina	NH ₃ -agua-AG ₂ O	40%	25
Tetra-C-acetil-D-ramnono-trilo	5-desoxi-N, N'-diacetil-L-arabinosilidendiamina	NH ₃ -etanol	35%	36
Tetra-C-benzofl-L-ramnono-trilo	5-desoxi-N, N'-dibenzofl-L-arabinosilidendiamina	NH ₃ -etanol	13%	3
enta-C-acetil-D-glucono-trilo	N, N'-diacetil-D-arabinosilidendiamina	NH ₃ -agua-AG ₂ O	47%	1

TABLE IX. (continuación)

Sustancia amonolizada	Sustancia producida	Medio	RENDIMIENTO	Referencia
Penta-O-acetil-D-galactonitrilo	N,N'-diacetil-D-lisossilidendiamina	NH ₃ -agua	72%	9
Penta-O-benzofl-D-galactonitrilo	5-O-benzofl-N,N'-di-benzofl-D-lisossilidendiamina	NH ₃ -etanol	22%	3
Penta-O-propionil-D-galactonitrilo	N,N'-dibenzofl-D-lisossilidendiamina	NH ₃ -metanol	30,5%	62
Hexa-O-acetil-D-glicero-D-gulohexptonitrilo	N,N'-dipropionil-D-lisossilidendiamina	NH ₃ -agua-Ag ₂ O	30%	4
Hexa-O-acetil-D-glicero-D-idohexptonitrilo	N-acetil-D-glucofurano-silidendiamina	NH ₃ -agua	26%	55
	N-acetil-D-glucofurano-silidendiamina	NH ₃ -metanol	34,6%	60

TABLA IV. (continuación)

Sustancia amoniacada	Sustancia producida	Medio	Rendimiento	Referencia
Penta-O-benzofl-D-gluconitrilo	N,N'-dibenzofl-D-arabinosilidendiamina	NH ₃ -metanol	41,7%	84
	5-O-benzofl-N,N'-dibenzofl-D-arabinosilidendiamina	NH ₃ -etanol	25%	3
Penta-O-propionil-D-gluconitrilo	N,N'-dipropionil-D-arabinosilidendiamina	NH ₃ -agua-Ag ₂ O	33%	4
Penta-O-acetil-D-gluconitrilo	N,N'-diacetil-D-arabinosilidendiamina	NH ₃ -agua-Ag ₂ O	32%	54
Penta-O-benzofl-D-gluconitrilo	5-O-benzofl-N,N'-dibenzofl-D-arabinosilidendiamina	NH ₃ -etanol	14%	3
Penta-O-acetil-D-gluconitrilo	N,N'-diacetil-D-lisosilidendiamina	NH ₃ -agua-Ag ₂ O	40%	50

TABLA IX (continuación)

Sustancia amonolizada	Sustancia producida	Medio	Rendimiento	Referencia
Hexa-O-acetil-D-glicero-D-galacteptononitrilo	N,N'-diacetil-D-manosilidendiamina	NH ₃ -metanol-AG ₂ O	34%	2
Hexa-O-benzofl-D-glicero-D-galacteptononitrilo	N,N'-dibenzofl-D-manosilidendiamina	NH ₃ -metanol-AG ₂ O	33%	2
Penta-O-acetil-7-desoxi-1-glicero-D-galacteptononitrilo	N,N'-diacetil-L-rannosilidendiamina	NH ₃ -metanol	40,5%	31
Penta-O-acetil-D-glicero-L-manoheptononitrilo	N,N'-diacetil-D-galactosilidendiamina	NH ₃ -metanol	34,6%	85

LAS ESTRUCTURAS DE LAS N,N'-DIACIL-ALDOSILAMINAS Y
N-ACIL-ALDOSILAMINAS

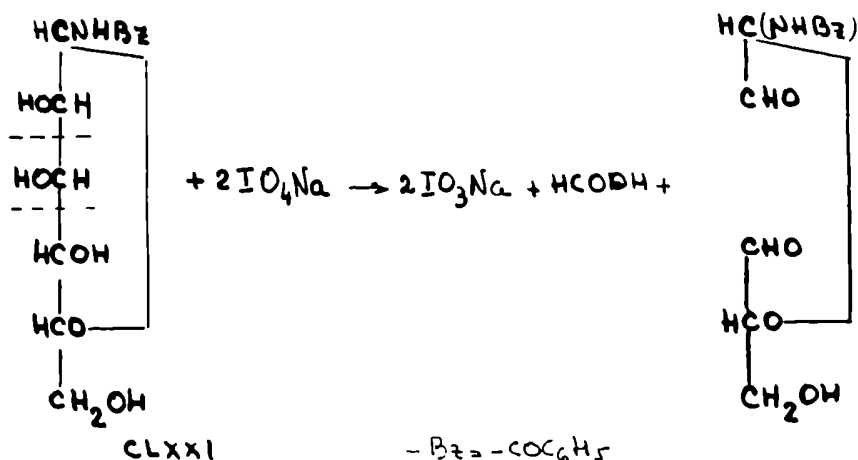
La determinación de la estructura de las "aldehído-
amidas" de monosacáridos no presenta grandes dificultades;
la preparación de derivados acilados cristalinos indica,
por el número de grupos acilos introducidos, la presencia de
estructuras cíclicas ó acíclicas en la molécula.

A este primer paso en la determinación de la estructura
hay que agregar las oxidaciones con ácido periódico (91) y (92)
y con tetracetato de plomo (93).

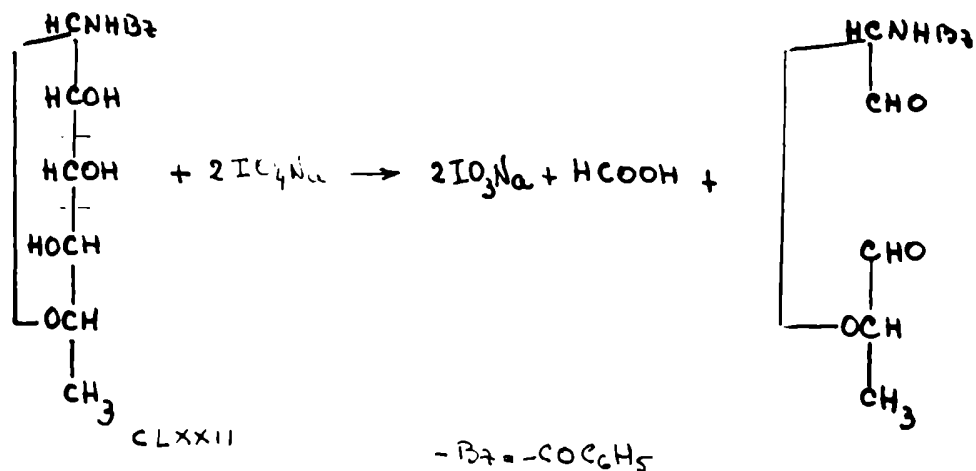
Un ejemplo de la aplicación del método de oxidación con
ácido periódico lo constituye el trabajo realizado por Deferrari
y Deulafeu (31) para establecer la presencia de un anillo
pirenésico en la N-benzil-D-manosilamina (CLXXI) obtenida
junto con la N,N'-dibenzil-D-manosilidiamina por análisis de
la 1,2,3,4,6-penta-O-benzil-D-manopiranosona.

La naturaleza del ciclo de la N-benzil-D-manosilamina
la determinaron por oxidación con periodato de sodio; se
consumieron dos moles de periodato de sodio

per mol de N-benzoil-D-manosilamina oxidada y se produjo un mol de ácido fórmico. Estos resultados unidos al hecho de que no se produjera formaldehído durante la oxidación, demostraron que el anillo tenía estructura piranósica.

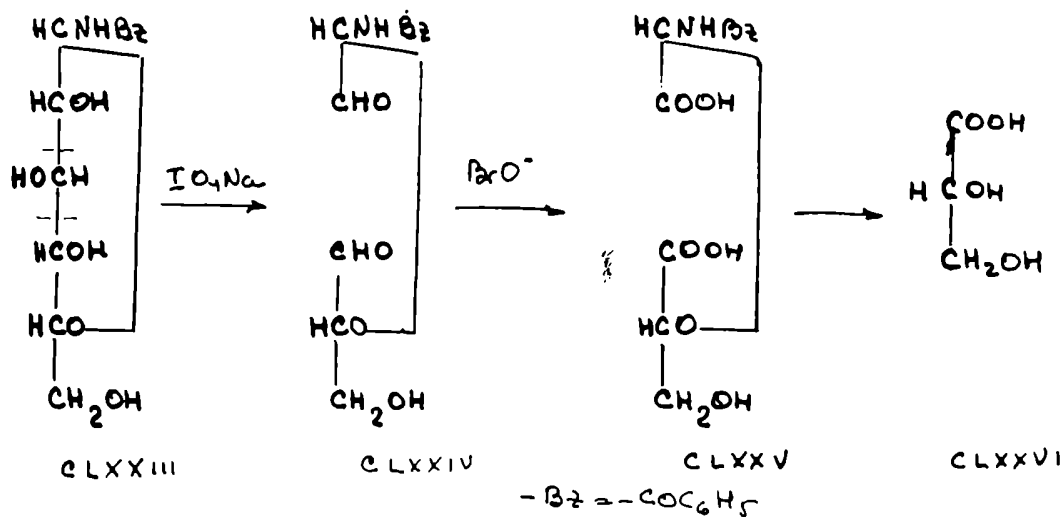


Un método análogo fue empleado por los mismos autores (31) para determinar la estructura de la N-benzoil-L-rannepiranosilamina (CLXXIII); en la oxidación con periodato de sodio consumió 1,83 moles de periodato de sodio por mol de N-benzoil-rannesilamina, produciéndose un mol de ácido fórmico; por consiguiente el compuesto en estudio tenía estructura piranósica.



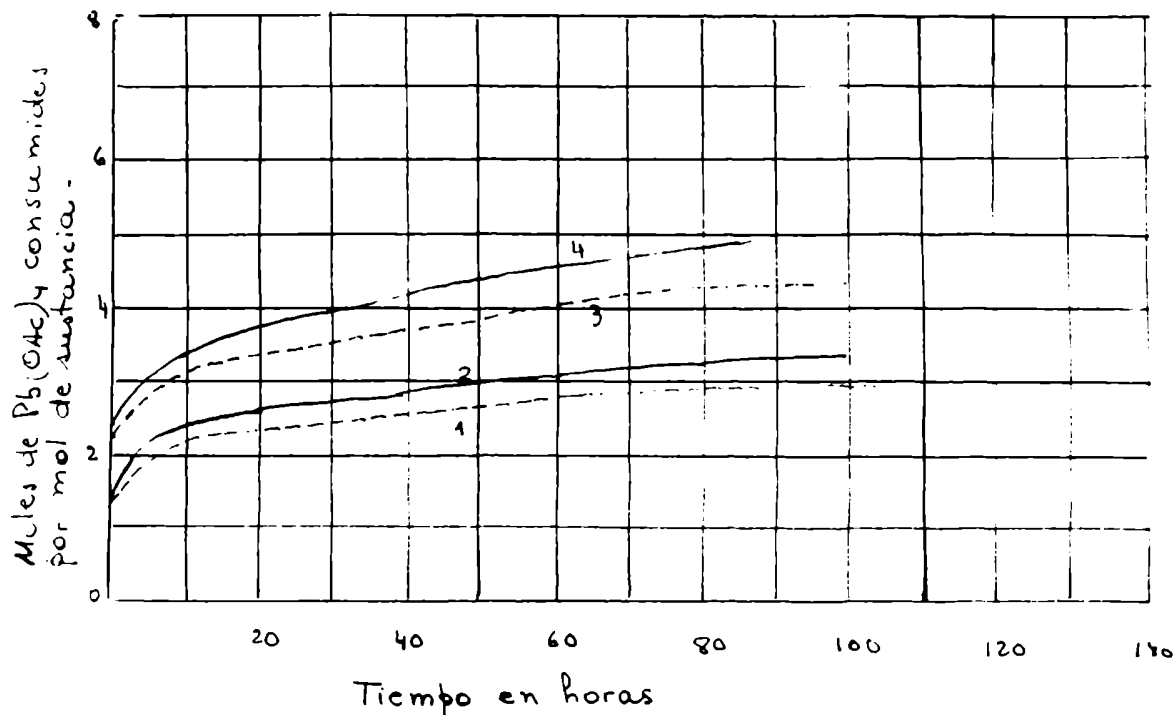
Además estos métodos analíticos fueron encarados en forma preparativa por otros autores.

Un ejemplo que pone de manifiesto cómo puede continuarse el proceso oxidativo fue realizado por Nicann y Hays (91). Estos autores oxidaron con periodato de sodio la N-acetil-D-glucopiranosilamina (CLXXIII) formada por acetilación de la l-amino-D-glucosa con aceteno y obtuvieron el compuesto dialdehídico (CLXXIV) el cual por oxidación con agua de bromo ó hipobromito de estroncio dio un ácido dibásico (CLXXV) aislado como sal de estroncio, cuya hidrólisis condujo a la obtención del ácido D(+) glicérico (CLXXVI).



Por otra parte Hockett, Miness, Fletcher y Mandson (93) establecieron, para el caso de la oxidación de N,N'-diacetil-aldosilindiaminas con tetracetato de plomo, curvas representativas que expresaban los moles de oxidante gastados en función del tiempo que duraba la oxidación. En virtud a los resultados obtenidos en el gráfico estos autores postularen una relación empírica entre la posición de la curva de oxidación en el gráfico y el número de grupos hidroxilos presentes. Así compararon las curvas correspondientes a una serie de N,N'-diacetil-aldosilindiaminas con la de los polialcoholes de igual número de grupos hidroxilos libres y observaron una gran

similitud en los resultados, algunos de los cuales figuran en el gráfico.



- 1- Glicerol
- 2- D-Eritrosa diacetimida
- 3- Eritritol
- 4- D-Arabinosa diacetimida

La determinación de la estructura de la N-acetil-D-glucosaminammina constituyó un ejemplo de la aplicación del método de oxidación con tetraacetato de plomo.

Hockett y Chandler (55) degradaron la penta-O-ace-

til-aldéhidó-D-glucosa y el hexa-O-acetil-D-glicero-D-gule-heptonitrilo con amoníaco acuoso al 29%, obteniendo, en ambos casos, el mismo producto cristalino con rendimientos del 56% y 26% respectivamente; por otra parte el análisis de la sustancia indicó que se trataba de una N-acetil-D-glucosilamina. Además por acetilación de este producto obtuvieron un tetraacetato cristalino, lo cual indicaba que había un anillo en la molécula. Como sus constantes físicas no coincidían con las encontradas para la N-acetil-D-glucopiranosilamina preparada por Nieman y Hays (91) pocos años antes por acetilación de la D-glucopiranosilamina con acetona y por Brigl y Keppler (94) por acetilación y análisis de la L-amino-D-glucosa, se trató de determinar su estructura mediante la aplicación del método de oxidación con tetraacetato de plomo.

Como resultado de esta oxidación, Hockett y Chandler (55) aislaron formaldehído como su 2,4-dinitrofenilhidrazona con lo cual postularon que la sustancia en estudio parecía una estructura furanósica.

Este mismo isómero furanósico fue obtenido por Nieman y Hays (58) por tratamiento de la penta-O-acetil-

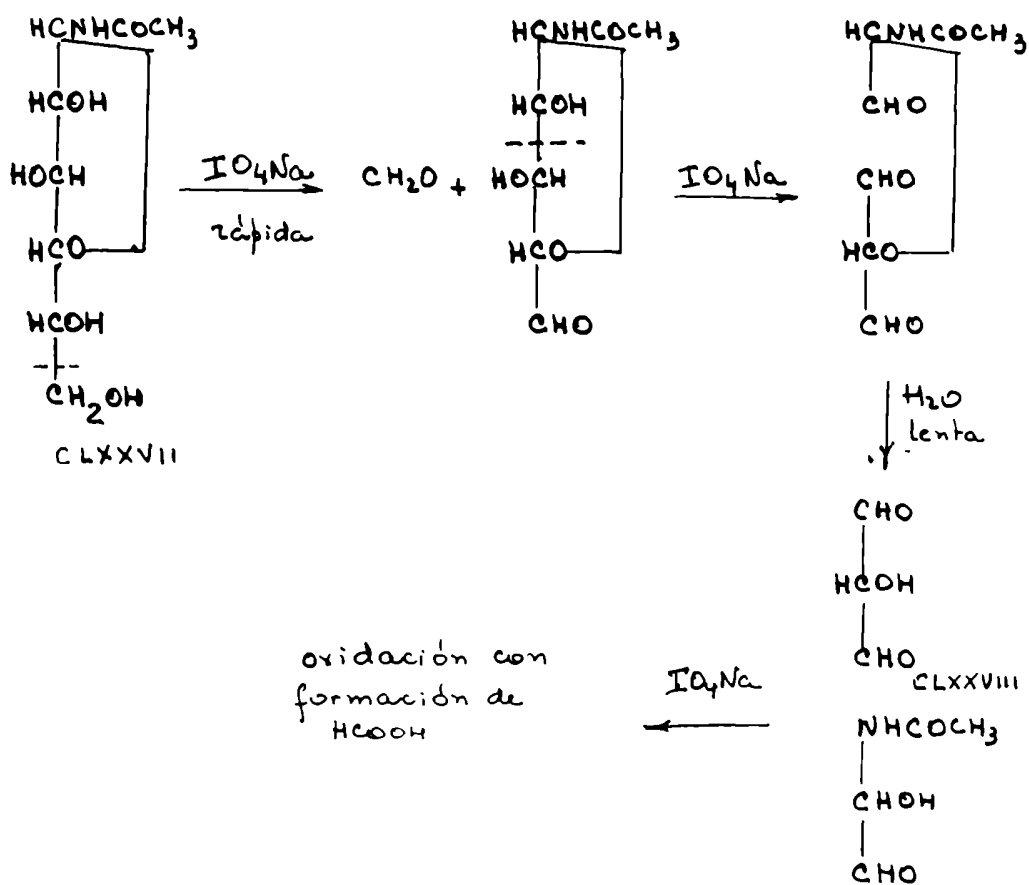
- β -D-glucosa con amoníaco metanólico. Por oxidación con tetracetate de plomo consumió 3,38 moles de oxidante por mol de N-acetil-D-glucosilamina y empleando periodato de sodio como agente oxidante se gastaron 5 moles.

El hecho de que se consumieran cantidades mayores que las previstas teóricamente, tanto para las oxidaciones con tetracetate de plomo como para las oxidaciones con periodato de sodio, se atribuyen al fenómeno de "post-oxidación" ó sobreoxidación.

Hockett, Dienes, Fletcher y Ramsden (93) atribuyeron como una de las posibles causas de este fenómeno a la oxidación del ácido fórmico producido. Estos autores observaron, en condiciones comparables, que a las 120 horas el ácido fórmico consume casi un mol de tetraacetate de plomo.

La demostración de la estructura de la N-acetil-D-glucosaminosilamina (CLXXVII) obtenida por amonólisis de la penta-O-acetil- β -D-glucosa usando el método de oxidación con periodato de sodio fue realizado por Defferrari y Deulofen (31, 95) quienes observaron que esa sustancia consumía muy rápidamente un mol de periodato de

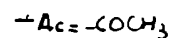
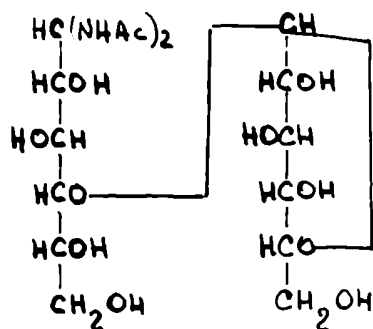
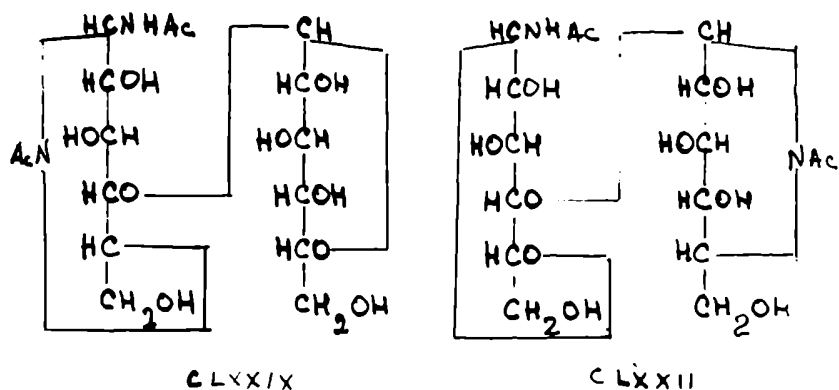
medio, a 35°, con producción de un mol de formaldehído, no detectándose la formación de ácido fórmico en la etapa inicial de la oxidación. Este comportamiento lo atribuyeron a una ruptura oxidativa entre los carbonos 5 y 6)



hección al cabo de una hora comenzaron a observar la formación de ácido fórmico con un consumo de 1,49 moles de periodato; el consumo de periodato de sodio se elevó a 5,23 moles después de 1690 minutos y este fenómeno de "post-oxidación" lo explican debido a la formación y posterior oxidación de al:ehido tartrónico (CLXXVIII) como ya había sido atribuido por Fleury (96).

En el caso de las N,N'-diacetil-aldehiosilidendiaminas, Zechmeister y Teth (67) fueron los primeros autores que prepararon este tipo de sustancias. Estos investigadores describieron la acción del amoníaco líquido sobre la octa-O-acetil-celobiosa y aislaron "celobiosa-diacetánida" (N,N'-diacetil-celobiosilidendiamina). A este compuesto le asignaron dos estructuras posibles (CLXXIX) y (CLXXX).

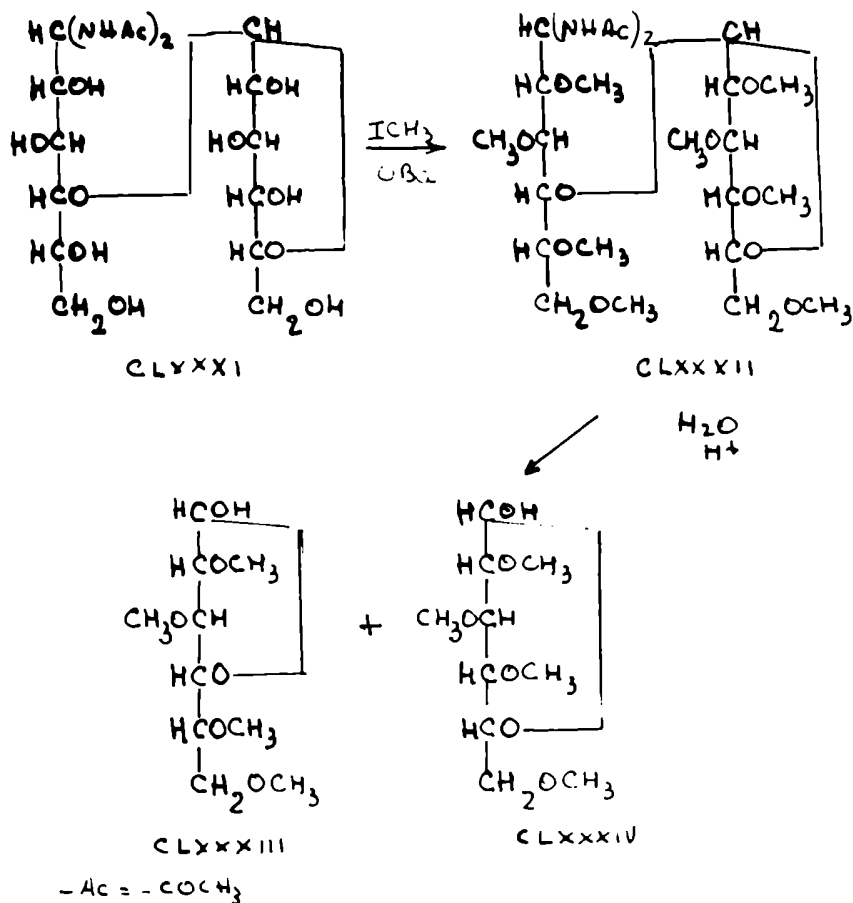
De acuerdo con los estudios realizados sobre el mecanismo de formación de N,N'-diacil-aldehiosilidendiaminas que discutimos anteriormente, las estructuras propuestas por Zechmeister y Teth serían muy poco probables dado que implican la presencia de un anillo nitrogenado.



Deferrari y Cadenas (70) postularen una tercera estructura de cadena abierta, que referida a la N,*l*'-di-acetil-celebiosilidendiamina sería el representado por la fórmula (CLXXXI). Esta sustancia había sido aislada por ellos junto con celebiosa y N-acetil-celebiosilamina por amonólisis de la octa-O-acetil-celobiosa con amoníaco metabólico al 16%.

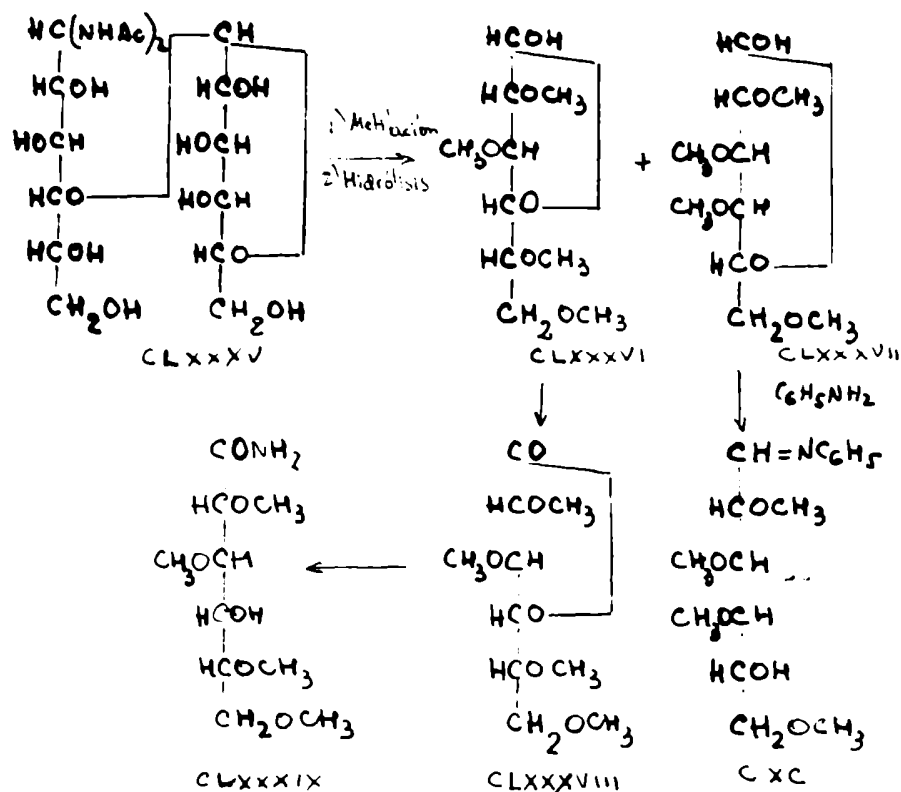
Para demostrar la estructura de cadena abierta de

la N,N'-diacetilcelobiosilidendiamina, Deferrari y Cadenas sometieron a esta sustancia a la técnica de metilación e hidrólisis. Por metilación de la N,N'-diacetilcelobiosilidendiamina (CLXXXI) con yoduro de metilo y óxido de bario en dimetilformamida obtuvieron la octa-O-metil-N,N'-diacetil-celobiosilidendiamina (CLXXXII) la cual por hidrólisis condujo a la 2,3,5,6-tetra-O-metil-D-glucosa (CLXXXIII) y 2,3,4,6-tetra-O-metil-D-glucosa (CLXXXIV)



Estas sustancias que no lograron aislar por cromatografía en columna de celulosa pues corrían superpuestas, fueron separadas por cromatografía gas-líquido.

Esta misma técnica la aplicaron Referrari y Cadenas para demostrar la estructura de la N,N'-diacetil-maltosilidendiamina llegando a resultados análogos a los obtenidos para la N,N'-diacetil-celobiosilidendiamina.



En el caso de la *N,N'*-diacetil-lactobiosilidemia (CLXXXIV) obtuvieron como productos finales la 2,3,5,6-tetra-*O*-metil-*D*-glucosa (CLXXXVI) y la 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-*D*-galactosa (CLXXXVII) las cuales fueron separadas por cromatografía en columna de celulosa y se identificaron por sus poderes rotatorios y por la preparación de la 2,3,5,6-tetra-*O*-metil-*D*-glucenolactona (CLXXXVIII) y posterior formación de 2,3,5,6-tetra-*O*-metil-*D*-glucenamida (CLXXXIX) y por la preparación de la anilida de la 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-*D*-galactosa.

LA REACCIÓN DE WOHL APLICADA A NITRILOS DE ACIDOS ALDO-
BIONICOS ACETILADOS. OCTA-O-ACETIL-CELEBIONONITRILO, OC-
TA-O-ACETIL-LACTOBIONONITRILO Y OCTA-O-ACETIL-MALTOBIONO-
NITRILO.

El hecho de que la reacción de Wohl aplicada en medio acuoso a los nitrilos acetilados de los ácidos aldónicos derivados de los monosacáridos daba las H,N'-diacetil-aldebiosilidendianinas con rendimientos considerablemente mayores (51,53,52,9) que cuando se hacía en medio metanólico y la circunstancia de que Zemplén (32) hubiera obtenido jarabes nitrogenados por amonólisis del octa-O-acetil-celebiononitrilo, nos hizo pensar en la conveniencia de estudiar la aplicación del método de Wohl para degradar los nitrilos acetilados de los ácidos aldebiónicos derivados de los disacáridos con unión glicosídica 1-4, tales como la celebiosa, lactosa y maltosa. La degradación de estos nitrilos era de interés porque por una parte permitía observar el efecto estérico que en la reacción podía tener el resto glucopiranosilo ó galactopiranosilo voluminoso unido al carbono-4 del disacárido y

por otra, desde el punto de vista preparativo, permitía obtener las N,N'-diacetil-aldehidocilidencilaminas y N-acetil-aldehidocilaminas derivadas de disacáridos con un átomo de carbono menos que el compuesto original, con estructura poco frecuente de hexosa-pentosa y ver también si en la degradación de los nitrilos acilados según Wohl se producía el azúcar reductor de un átomo de carbono menos que el disacárido de origen.

Nosotros estudiamos la reacción de Wohl en medio acuoso aplicada a los nitrilos octa-acetil-celobiónico, octa-acetil-lactobiónico y octa-acetil-maltobiónico. Para tal fin sintetizamos el octa-acetil-celobionitrilo siguiendo la técnica deemplón (32) con ligeras modificaciones. Partiendo de la α -celobiosa, por tratamiento con hidroxilamina preparamos la celobiosa oxima obtenida como un polvo amorfo y la acetilamos con anhídrido acético y acetato de sodio fundido con lo que obtuvimos el octa-acetil-celobionitrilo de p.f. 131-132°, $[\alpha]_D^{25} +34,6^\circ$ (cicloferno) con 56,9% de rendimiento. Las constantes físicas del nitrilo obtenido por nosotros coincidieron con las descritas poremplón (32).

La preparación del octa- -acetil-lactobionitrilo la hicimos introduciendo algunas modificaciones a la técnica descrita por Kempfán (34) para la obtención de esa sustancia. Partimos de la lactosa y obtuvimos la lactosa oxima por tratamiento con hidroxilamina, y de ésta última sustancia, por acetilación con anhídrido acético y acetato de sodio logramos obtener cristalino el octa- -acetil-lactobionitrilo de p.f. 98-99° (abland. 79°), $[\alpha]_D^{25} +39,87^\circ$ (metanol) con 88,9% de rendimiento. Esta sustancia había sido descrita por Kempfán (35) como un jarabe y por Fahn y Hirschelohf (36) quienes dan para esta sustancia el mismo punto de fusión y poder rotatorio encontrado por nosotros.

El octa- -acetil-maltobionitrilo lo obtuvimos a partir de la maltosa por tratamiento con hidroxilamina y acetilación de la maltosa oxima bruta con anhídrido acético y acetato de sodio. Nosotros, al igual que Kempfán (35), no logramos obtener el octa-O-acetil-maltobionitrilo puro, no obstante haber ensayado su purificación por cromatografías en columna de talco-celite, de alúmina y de ácido silícico; por fusión del ni-

trilo bruto en baño de aceite durante una hora a 135-140° y posterior tratamiento con agua helada obtuvimos una sustancia amorfa estable que fundió a 60-62°, $[\alpha]_D^{21} -10^\circ$ (clorofermo) que a igual que el nitrilo descrito por Templén como jarabe de $[\alpha]_D^{25} +9,28^\circ$ (clorofermo) sólo tenía 64,9% de nitrilo, lo cual fue establecido por una determinación cuantitativa de grupo cianógeno.

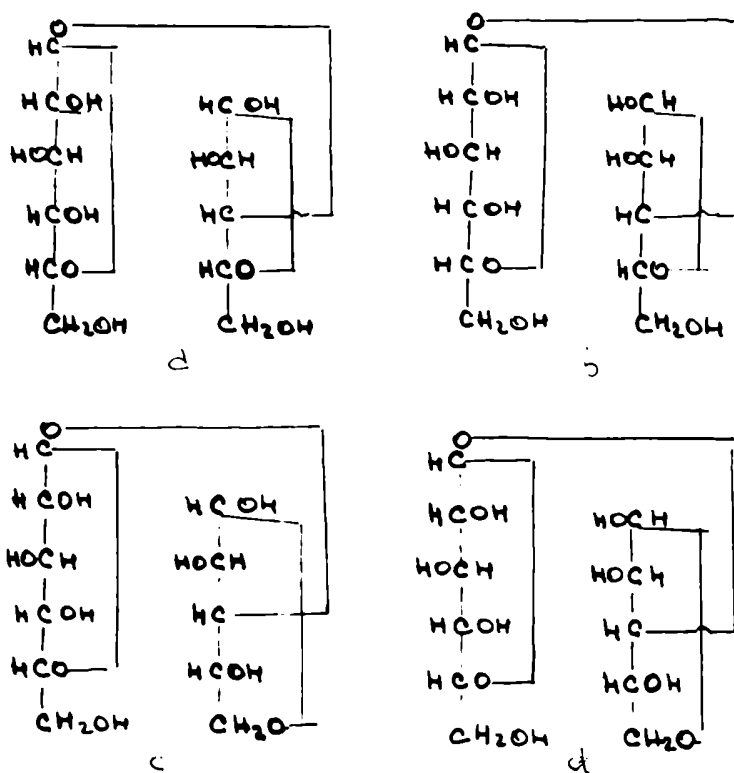
El octa-acetil-celobionitrilo se saponificó con amoníaco acuoso al 25% y después se eliminó con resina sulfónica Becker 229 las sustancias básicas detectables por cromatografía en papel corrida con butanol-etanol-agua (5:1:4), fase superior, y revelada como una mancha violeta con ninhidrina y la acetilación por extracción con acetato de etilo, los productos de la reacción se cromatografiaron dos veces por columna de carbón tipo G-60 (tipo 335 (511) eluyendo con concentraciones crecientes de etanol en agua y aislamos un 2,3'-diacetil-3-O- β -D-glucopiranosil-4-oxocelobionitrilo (5111) de p.f. 214-215 (rec), $[\alpha]_D^{20} +25,2^\circ$ (agua) y 24,3° de rendimiento, que por cromatografía en papel corrida con butanol-etanol-agua (5:1:4) fase superior, dio una

una mancha de R_f 0,97 revelable con el reactivo nitrato de plata-nitrito de sodio (97) pero no con el de ftalato ácido de anilina (98), lo cual indicó la naturaleza reductora de la sustancia. En segundo lugar aislamos la N -acetil- β - D -glucopiranosil- β -arabinosilammina (CXCIII) de p.f. 130-131°, $[\alpha]_D^{23} +72,73^\circ$ (agua) con 4,8% de rendimiento y que por cromatografía en papel en condiciones similares al compuesto anterior dio una sola mancha reductora de R_f 1,1. Finalmente aislamos un azúcar reductor, β - D -glucopiranosil- β -arabinosa (CXCIV) de p.f. 143-145°, $[\alpha]_D^{20} +37,4^\circ$ (agua) con 0,32% de rendimiento el cual cromatografiado en papel por duplicado y revelado con nitrato de plata-nitrito de sodio y con ftalato ácido de anilina (98) dio una sola mancha positiva con los dos reactivos.

Resplén (32) al tratar con nitrito de sodio el octa- β -acetil-celobionitrilo obtuvo un jarabe del que por acetilación y sucesivas extracciones del producto acetilado con cloroformo aisló tres acetatos con constantes físicas diferentes.

Si se tiene en cuenta que la β - D -glucopirano-

sil-D-arabinosa, y en general todos los disacáridos pueden existir bajo cuatro formas isómeras (a, b, c, d) correspondientes a los dos anómeros α y β del disacárido que posee en la parte reductora de la molécula un anillo

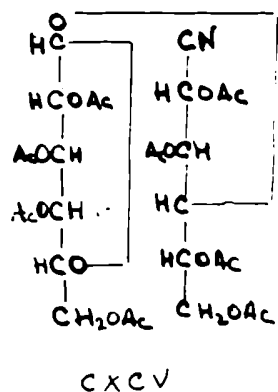


furanósico y a los otros dos anómeros que tienen un ciclo piranósico en la parte reductora de la molécula, sería posible la formación de cuatro azúcares isómeros y esto estaría de acuerdo con el hecho de que el disacárido reductor aislado por nosotros no coincida en cuanto a

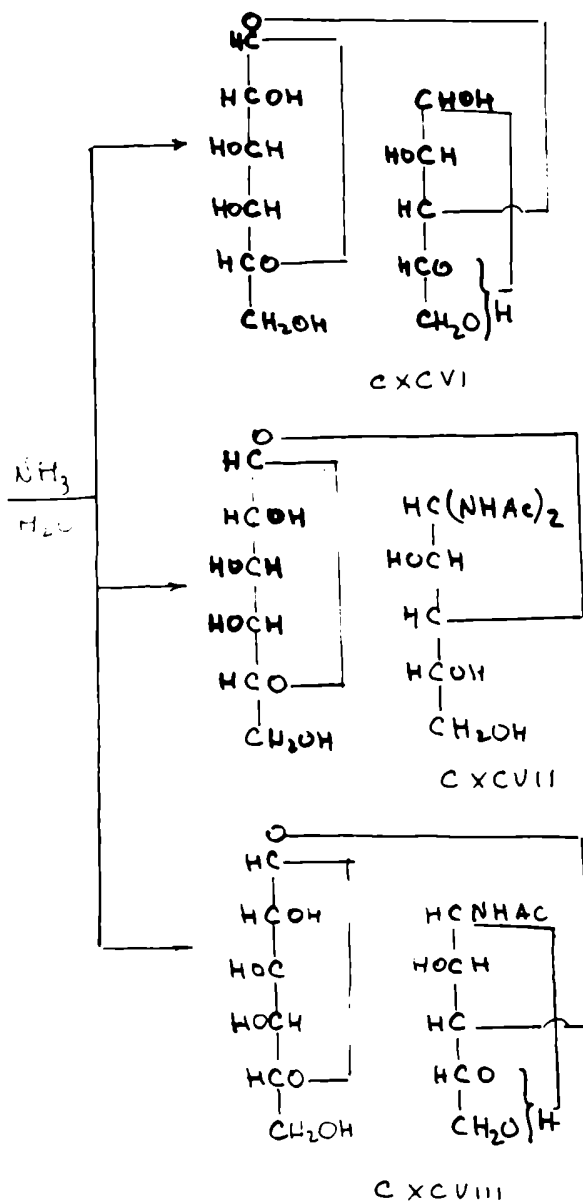
sus constantes físicas con los descritos en la literatura

De la N,N'-diacetil-3-O- β -D-glucopiranosil- α -arabinosilidenciamina (CXCVI) y de la N-acetil-3-O- β -D-glucopiranosil- α -arabinosilamina (CXCVII) por acetilación con anhídrido acético y piridina obtuvimos la hepta-O-acetil-N,N'-diacetil-3-O- γ -D-glucopiranosil- α -arabinosilidenciamina de p.f. 74-75° (abland. 60°), $[\alpha]_D^{17} + 55,3^\circ$ (cloroforno) y la hexa-O-acetil-N-acetil-3-O- β -D-glucopiranosil- α -arabinosilamina de p.f. 124-125°, $[\alpha]_D^{20} - 3,95^\circ$ (cloroforno) respectivamente. La obtención de estos acetatos permitió establecer una estructura de cadena abierta en el resto de α -arabinosa en el caso de la N,N'-diacetil-3-O- β -D-glucopiranosil- α -arabinosilidenciamina y de un ciclo cuya estructura no hemos determinado aún en el caso de la N-acetil-3-O- β -D-glucopiranosil- α -arabinosilamina.

La amonólisis del octa-O-acetil-lactobionitrilo (CXCV) siguió los lineamientos descritos en el caso del octa-O-acetil-celobionitrilo. Después de eliminar con resina sulfónica cekarb 225 las sustancias básicas de-



- Ac = -COCH₃



tectables por cromatografía en papel con el reactivo de ninhidrina y la acetanida por extracción con acetato de etilo, de los productos de la reacción por cromatografía en columna de carbón activo G-60:celite 535 (5:1) y eluyendo con concentraciones crecientes de etanol en agua aislamos una $3-O-\beta-D$ -galactopiranosil- 5 -arabinosa (XXVI) de p.f. $155-156^\circ$, $[\alpha]_D^{23} +72^\circ \rightarrow +5,33^\circ$ (agua) con 1,3% de rendimiento, que cromatografiada en papel por duplicado y revelado con nitrato de plata-nitrito de sodio y con ftalato ácido de anilina dio una sola mancha reductora de R_f 0,92. Además se aisló la $N,8'$ -diacetil- $3-O-\beta-D$ -galactopiranosil- 5 -arabinosilidenniamina (XXVII) de p.f. $185-186^\circ$ (desc), $[\alpha]_D^{21} +49,74^\circ$ (agua), con 9,7% de rendimiento y la N -acetil- $3-O-\beta-D$ -galactopiranosil- 5 -arabinosilamina (XXVIII) de p.f. $174-175^\circ$ (desc), $[\alpha]_D^{22} +26^\circ$ (agua) con 3,58% de rendimiento. Por cromatografía en papel hecha por duplicado y usando como eluyente butanol-etanol-agua (5:1:4) fase superior, la $N,8'$ -diacetil- $3-O-\beta-D$ -galactopiranosil- 5 -arabinosilidenniamina y la N -acetil- $3-O-\beta-D$ -galactopiranosil- 5 -arabinosilamina dieron manchas de R_f 0,76 y 0,38 revelables sólo con nitrato de plata-nitrito de sodio pero no con ftalato

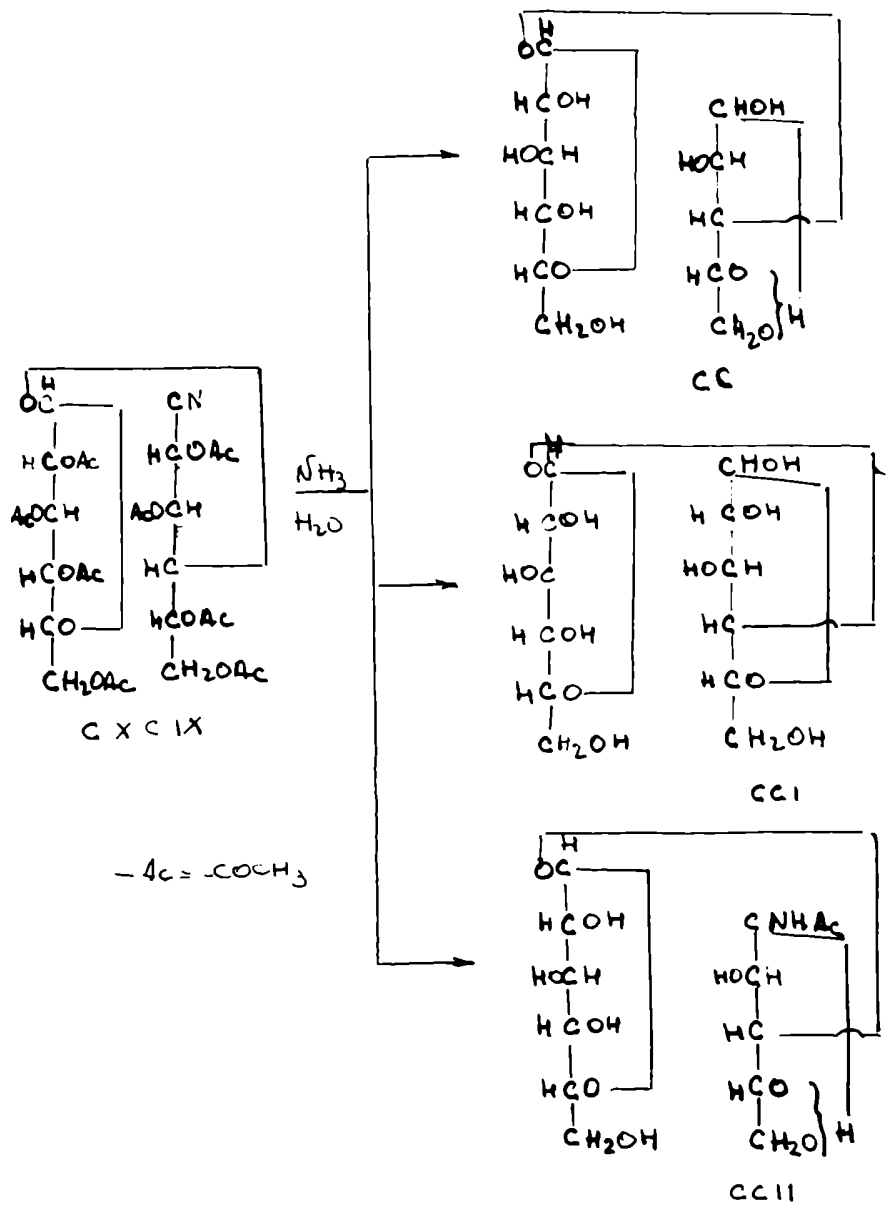
late ácido de anilina.

La 3-O-β-D-galactopiranosil-D-arabinosa fue hidrolizada con ácido sulfúrico 1N y por cromatografía en papel encontramos que estaba formada por D-galactosa y D-arabinosa, lo cual confirmaba la estructura de hexosa-pentosa de dicho disacárido reductor, aunque las constantes físicas obtenidas por nosotros no coinciden con las indicadas por otros autores (34,36,99,100,101) para esta sustancia lo cual hace pensar que podría tratarse, también en este caso, de una forma isómera de la 3-O-β-D-galactopiranosil-D-arabinosa de p.f. 166-168°, $[\alpha]_D^{20} = -50,3 \rightarrow -63,1$ (agua) que fue obtenida por varios autores; así, Lévy (34) y Luhn y Kirschenlehr (36) la obtuvieron por acción del metóxido de sodio sobre el octa-O-acetil-lactobionitrilo; Galkhidsse (100) describió la obtención de la misma sustancia por enonolisis del hexa-O-acetil-lactal; Isbell y Frush (99) la obtuvieron aplicando el método de degradación de Ruff y Ollendorff (100) al lactobionato de calcio y finalmente Whistler y Yagi (101) la prepararon por oxidación de la lactosa con nicopoclorito de sodio.

Por acetilación de la N,N'-diacetil-3-O-β-D-galactopiranosil-D-arabinosilidendiamina con anhídrido acético y piridina obtuvimos la hepta-O-acetil-N,N'-diacetil-3-O-β-D-galactopiranosil-D-arabinosilidendiamina de p.f. 71-72°, $[\alpha]_D^{27} +42,98^\circ$ (cloroforno).

Analizamos el octa-O-acetil-maltobionitrilo (CICII) como en los casos anteriores y después de eliminar con resina sulfónica Lecharb 225 las sustancias básicas detectables por cromatografía en papel con el reactivo de ninhidrina y la acetamida por extracción con acetato de etilo, de los productos de la reacción después de tres cromatografías en columna de carbón activo G-60: celita 535 (5:1) y eluyente con concentraciones crecientes de etanol en agua aislamos una 3-O-α-D-glucopiranosil-D-arabinosa reductora de p.f. 210° (deseo), $[\alpha]_D^{28} +16^\circ \rightarrow 25^\circ$ (agua), otra 3-O-α-D-glucopiranosil-D-arabinosa de p.f. 109-110°, $[\alpha]_D^{26} -20^\circ$ (agua), N-acetil-3-O-α-D-glucopiranosil-D-arabinosilamina de p.f. 60-61°, $[\alpha]_D^{27} +57,6^\circ$ (agua) y aritosa.

La 3-O-α-D-glucopiranosil-D-arabinosa de p.f. 210° (deseo) y $[\alpha]_D^{28} +16^\circ \rightarrow 25^\circ$ (agua) hidrolizada con HCl



de sulfúrico 1N die por cromatografía en papel con man-
chas reductoras correspondientes a la D-glucosa y L-ara-
binosa. Gakhovskii (141) obtuvo por hidrólisis del hexa-
O-acetil-maltal una 3-O- α -D-glucopiranosil-D-arabinosa
de p.f. 172°, $[\alpha]_D^{20}$ +16,5° (agua) que parece idéntica a la
aislada por nosotros.

La 3-O- α -D-glucopiranosil-D-arabinosa reductora
de p.f. 109-110°, $[\alpha]_D^{20}$ -50° (agua), se aisló con 2,36% de
rendimiento y cromatografiada en papel por duplicado y re-
volada con nitrato de plata-metóxido de sodio y con itala-
te ácido de anilina die una sola mancha reductora de R_f
2,2; esta sustancia hidrolizada con ácido sulfúrico 1N
die por cromatografía en papel dos manchas reductoras co-
rrespondientes a la D-glucosa y D-arabinosa, lo cual con-
firmó la estructura de hexosa-pentosa de dicho disacárido,
aunque sus constantes físicas no coinciden con las des-
criptas por otros autores (35, 101), lo cual hace pen-
sar que nuestro azúcar podría ser otra forma isómera de
las descritas en la literatura.

Templén (35) obtuvo por desacetilación degradativa
del octa-O-acetil-maltebionitrilo con metóxido de sodio

una β -O- α -D-glucopiranosil-D-arabinosa como un jarabe de $[\alpha]_D^{20} +72^\circ$ (agua), y Whistler y Yagi (101), por oxidación de la maltosa con hipoclorito de sodio obtuvieron una β -O- α -D-glucopiranosil-D-arabinosa como cristales de p.f. 119-121°, $[\alpha]_D^{20} +76,9^\circ \rightarrow +47,0^\circ$ (agua).

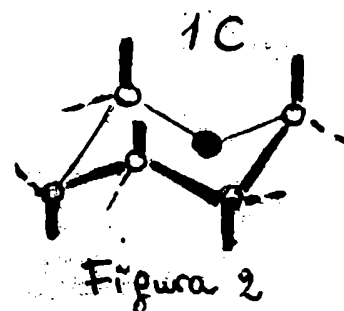
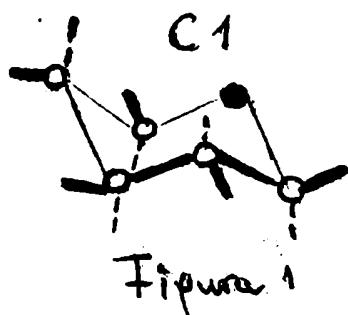
La N-acetil- β -O- α -D-glucopiranosil-D-arabinosilamina la obtuvimos como una sustancia de punto de fusión 60-61°, $[\alpha]_D^{27} +77,6^\circ$ (agua) que cromatografiado en papel y revelado con nitrato de plata-metóxido de sodio y ftalato ácido de anilina dio una mancha reductora de R_f 0,70.

La maltosa aislada por nosotros fundió a 123-124° $[\alpha]_D^{23} +117,0^\circ \rightarrow +114,8^\circ$ (agua) y estas constantes coinciden con las indicadas en la literatura (112); la identificación además como maltosa porque por hidrólisis con ácido sulfúrico 1N dio, por cromatografía en papel, una única mancha reductora correspondiente a la D-glucosa y por acetilación con anhídrido acético y acetato de sodio dio β -O-acetil- β -O-acetil-maltosa de p.f. 157-158° y $[\alpha]_D^{25} +62,5^\circ$ (cloroformo).

La presencia de malteosa en el producto de aneoli-

sis del octa- β -acetil-maltobiononitrilo, que como ya se indicó tenía solamente 64,9% de nitrilo, hace suponer que este producto estaba impurificado por octa- α -acetil-maltosa proveniente de la acetilación de la que hubiera quedado sin reaccionar durante la preparación de la oxima; si tenemos en cuenta que realizamos varias preparaciones de maltosa oxima con diferentes cantidades de hidroxilamina y que en todas ellas por cromatografía en papel se observaron varias manchas una de las cuales era reducida y corría como un testigo de maltosa, se podría pensar que este comportamiento diferencial con el octa- α -acetil-celobionitrilo y octa- β -acetil-lactobionitrilo, que se obtienen puros sin mayores dificultades, se deba al hecho de que la unión glicosídica es α en el caso de la maltosa y sus derivados y β en el caso de la celobiosa y lactosa, lo cual determina una importante diferencia conformacional en los tres disacáridos en estudio.

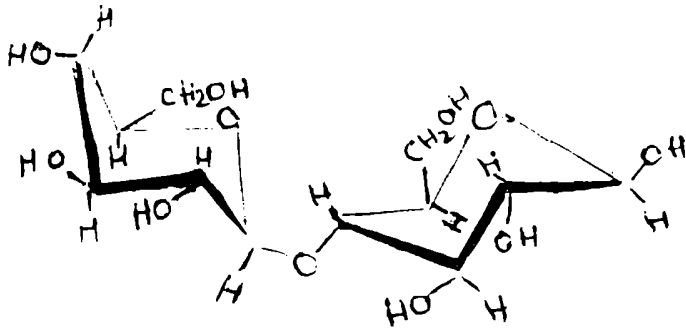
Michal(102) indicó que para un monosacárido la conformación C_1 (figura 1) es energéticamente más favorable que la $1C$ (figura 2) y por consiguiente mucho más estable para el caso de la α y β glucosa y α y β galacto-



ya que en estos casos la $1C_1$ presenta la máxima cantidad de hidroxilos en posiciones ecuatoriales, existiendo de este modo una menor interacción entre los mismos y por consiguiente una mayor estabilidad termodinámica.

ceves (103) y Cantley (104) realizaron estudios conformacionales con la celobiosa y maltosa sacando como conclusión que en el caso de la celobiosa β 1-4 es ecuatorial-ecuatorial para ambas partes de la molécula. Este fue confirmado por Unterlich (105) y por Luo y Fortes (106) en base de los resultados de los espectros de resonancia magnética nuclear y su representación puede verse en la figura 3.

La lactosa, formada por una molécula de β D-galactosa con conformación $1C_1$ y una molécula de β D-glucosa tendría una conformación muy similar a la celobiosa y

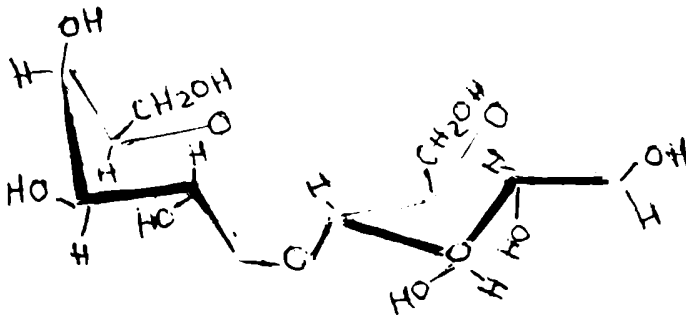


Cellobiosa

4-O- β -D-glucopiranosil
-D-glucosa

unión: β ; 1-4
ecuatorial-euatorial

Figura 3

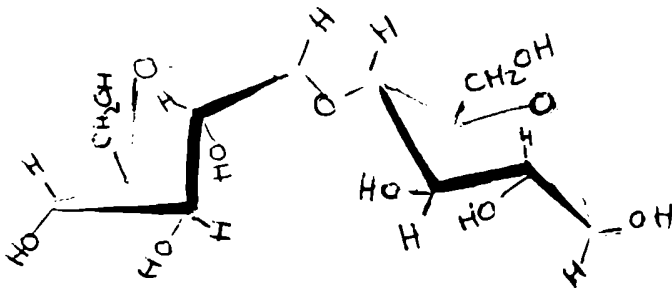


Lactosa

4-O- β -D-galactopiranosil
-D-glucosa

unión: β ; 1-4
ecuatorial-euatorial

Figura 4



Maltosa

4-O- α -D-glucopiranosil
-D-glucosa

unión: α ; 1-4
axial-euatorial

Figura 5

puede verse en la figura 4.

En el caso de la maltosa, Fester y Hae (106) llegaron a la conclusión que se trataría de un disacárido que como en el caso de la celobiosa tendría una estructura C1 en la parte reductora y posiblemente C1 también en la de la correspondiente parte reductora, pero con cierta deformación del anillo (figura 5).

Esto último podría tal vez explicar el comportamiento diferente de la maltosa en comparación al de la celobiosa y lactosa frente a la reacción de preparación de los nitrilos estanoetilados de los ácidos aldehídicos correspondientes, por deshidratación de las oximas por tratamiento con anhídrido acético y acetato de sodio.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión no están corregidos. La concentración del amoníaco en agua y en metanol está expresada en peso por volumen.

La pureza de los diferentes compuestos producidos por amonólisis de los nitrilos de ácidos aldehídicos acetilados se comprobó por cromatografía descendente en tiras de papel Whatman N° 1, usando como eluyente n-butanol:etanol:agua(5:1:4), fase superior, y como standard solución de D-glucosa al 1%.

Como reveladores se utilizaron los siguientes reactivos:

A) Solución al 0,1% de ninhidrina en acetona. Este reactivo permitió detectar la presencia de sustancias de naturaleza básica producidas durante las amonólisis de los nitrilos de ácidos aldehídicos acetilados. Los cromatogramas se pulverizaron y dejaron secar a temperatura ambiente; algunas veces las manchas aparecieron a las 24 horas de revelado el cromatograma.

B) Reactivo de nitrato de plata-nitrito de sodio(97)

a) Solución al 0,3% de nitrato de plata en metanol

b) Solución saturada de anoniase en metanol

c) Solución al 7% de sodio en metanol

El reactivo se preparó en el momento de ser usado, mezclando las soluciones en la siguiente proporción: cinco partes de a), una parte de b) y dos partes de c) y en ese orden.

Los cromatogramas se revelaron por inmersión en el reactivo y las manchas aparecieron en frío después de algunos minutos. Sirve para detectar tanto la presencia de azúcares reductores como la de los no reductores, pudiéndose diferenciar porque la mancha correspondiente a los primeros se oscurecía más rápidamente.

d) Ftalato ácido de anilina (98). Se preparó disolviendo a temperatura ambiente y con agitación, 160 mg de ácido ftálico anhídrido en 10 ml de butanol saturado con agua y 0,1 ml de anilina.

Los cromatogramas se pulverizaron con el reactivo y luego de secados a temperatura ambiente se mantuvieron en estufa a 110° durante un tiempo variable entre 5 y 15 minutos, en que aparecieron manchas por lo rojizas. Revela, por lo general, hidratos de carbono de naturaleza reductora.

α -OCTA-O-ACETILCELOBIOSA.-

Para la preparación de esta sustancia se siguió la técnica de C. Braun (107).

A una mezcla de 400 ml de anhídrido acético y 16 ml de ácido sulfúrico, enfriada previamente a -10° y colocada en un frasco de boca ancha de un litro de capacidad, se agregaron 100 g. de algodón en porciones de 20 g cada una.

Después de cada agregado de algodón, la mezcla se desmenuzó con una varilla gruesa, llevando su temperatura hasta 45° en baño de agua. Después de ser trabajada durante unos 20 minutos de esta manera, la mezcla se hace lo suficientemente fluida como para permitir el agregado de nuevas porciones de algodón. Durante toda esta operación se cuidó que la temperatura no pasara de los 50° .

Después de haber agregado los 100 g de algodón, se calentó durante una hora a 50° , obteniéndose así una solución de color pardo, la cual se dejó durante siete días en estufa a 35° . Al cabo de ese tiempo se volcó la mezcla, con agitación, sobre 20 lts. de agua fría, se dejó 24 horas en reposo y finalmente se filtró y lavó con

agua fría, hasta eliminar las ácidas y se secó. Rend: 100g.

El producto bruto se disolvió en 250 ml de metanol hirviendo y por enfriamiento precipitaron 75g de α -octa-O-acetilcelobiosa que se purificó por disolución en 100 ml de cloroformo, agregado de carbón Darco G-60 y filtración a través de un Buchner conteniendo un lecho de filtercel humedecido con cloroformo; se lavó después el carbón con cloroformo y la solución cloroformica se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 250 ml, con lo que comenzó a cristalizar.

Los cristales fueron disueltos por calentamiento y la solución se diluyó con 750 ml de metanol caliente; por enfriamiento a 0° se obtuvieron 68 g de α -octa-O-acetilcelobiosa que recristalizada una vez más por este procedimiento dio 62 g de agujas de punto de fusión 225-226°.

α -CELOBIOSA.-

a) Per anemolisis de α -octa-O-acetilcelobiosa. Para la obtención de celobiosa se efectuó la anemolisis de la α -octa-O-acetilcelobiosa según Deferrari y Cadenas(69) pues algunos de los productos que se producen en la anemolisis interesaban para otros estudios.

20 g de α -octa-O-acetilcelobiosa se suspendieron en 500 ml de amoníaco metanólico (16% en volumen) y se agitaron a temperatura ambiente durante 20 minutos, hasta disolución total. Después de 24 horas a temperatura ambiente la solución se evaporó al vacío y a temperatura menor de 60°, hasta un volumen de 200 ml. Por estacionamiento a temperatura ambiente, raspado frecuente de las paredes del recipiente y agregado de metanol hasta turbiedad, se obtuvieron 6 g de cristales de celobiosa de punto de fusión 225-226°.

El alcohol madre del que cristalizó la celobiosa se evaporó al vacío hasta sequedad y luego se secó exhaustivamente en desecador. El producto pulverulento así obtenido se extrajo con acetato de etilo hirviente para eliminar la acetamida presente y se volvió a secar en desecador; se disolvió luego en metanol y se dejó evaporar espontáneamente a temperatura ambiente con lo que cristalizaron 1,5 g más de celobiosa de p.f. 225-226°. Rend. 74,2%.

La solución metanólica se evaporó nuevamente hasta obtener un sólido pulverulento que se trató cinco ve-

con 20 ml de acetato de etilo caliente cada vez. Se secó nuevamente al vacío, se disolvió en agua y se pasó por una columna de resina sulfónica Amberlite IA-120 para eliminar las sustancias básicas presentes, lavando la resina con 4 lts de agua destilada. La solución libre de sustancias básicas se evaporó al vacío y el jarabe residual se secó en cascador al vacío hasta convertirlo en un sólido aerífero; este sólido se disolvió en 40 ml de metanol y por evaporación a temperatura ambiente cristalizó 1 g más de celebiosa de punto de fusión 231-232°. Rendimiento total: 8,5 g (84,1%). Se purificó recristalizándola por disolución en la menor cantidad posible de agua caliente y enfriamiento de etanol caliente hasta turbiedad; se obtuvieron agujas de punto de fusión 234-236°, $[\alpha]_D^{25} -25,9^\circ$ (10 min) $\rightarrow -34,5^\circ$ (12 hs) (c; 2,32; agua).

b) Por desacetilación catalítica de la α -octa-O-acetilcelebiosa con hidrato de sodio (108). A una suspensión de 68 g (0,1 mol) de α -octa-O-acetilcelebiosa en 300 ml de metanol absoluto se le agregó una solución de metóxido de sodio preparada disolviendo 0,25 g (0,01 mol) de so-

dio en 500 ml de metanol, y la mezcla se agitó vigorosamente durante una hora.

Transcurrido ese tiempo se filtraron los cristales, se lavaron con cuatro porciones de 25 ml de metanol cada una y se secó a 40°. Rendimiento: 34g (100%) de celobiosa de punto de fusión 227-228°. Se disolvió en 125 ml de agua caliente conteniendo unas gotas de ácido acético glacial, se decoloró con carbón y se filtró en caliente; la solución incolora obtenida se concentró al vacío hasta que una gran parte de la celobiosa cristalizó. Se enfrió durante varias horas para completar la cristalización y luego se filtró y lavó con 25 ml de metanol y se secó. Rendimiento: 11 g (91%) de celobiosa de punto de fusión 234-236°, $[\alpha]_D^{25} +34,6^\circ$ (equilibrio) (s;2; agua).

OCTA-O-ACETIL-CELOPIONONITRILLO.-

Para la preparación de esta sustancia se siguió la técnica de Zemplén (32) ligeramente modificada.

A una solución de 20 g de clorhidrato de hidroxilamina en 8 ml de agua destilada, enfriada a -5° se agregó lentamente y agitando otra de 6,3 g de sodio metálico en 240 ml de etanol absoluto; se dejó durante ne-

die hora en reposo y luego se filtró el cloruro de sodio precipitado, lavándole con un poco de etanol.

La solución alcohólica de hidroxilamina así obtenida se añadió lentamente y agitando a una solución de 40 g de celobiosa en 160 ml de agua destilada; terminado el agregado de hidroxilamina la mezcla se calentó durante 2 horas a 60° y se evaporó luego al vacío, eliminando los restos de agua por repetidos añadidos de metanol, destilación del mismo al vacío y ulterior secado.

La celobiosa oxima así obtenida como un polvo amorfo, se resolvió con 40 g de acetato de sodio fundido y a la mezcla se añadieron, en diez porciones de 25 ml cada una, 250 ml de anhídrido acético. Después de añadir los primeros 25 ml se calentó con cuidado para que se iniciara la reacción, enfriando en baño de hielo cuando ésta se hacía violenta; la reacción se mantuvo por las sucesivas añadidos de anhídrido acético. Finalizada la reacción se calentó durante una hora en baño de agua hirviente, se enfrió a temperatura ambiente y se voló sobre un litro y medio de una mezcla de agua-hielo con lo que se obtuvo un insoluble de aspecto gomoso que se

dejé decantar durante 24 horas, al cabo de las cuales se separó el agua y se lavó varias veces por agitación con agua fría y decantación. Se obtuvo un sólido pulverulento que se filtró y lavó con agua hasta que los líquidos de lavado tuvieron reacción neutra al tornasol. Se secó en desecador al vacío y el producto bruto, que pesó 56,7g se disolvió en 100 ml de benceno y se filtró en caliente. Por evaporación espontánea del solvente se cristalizaron 45 g (rendimiento: 56,9%) del octa-O-acetilcelebionitrilo de punto de fusión 131-132°, $[\alpha]_D^{28.5} +34,6^\circ$ (c; 0,98; cloroforme).

ANÁLISIS DEL OCTA-O-ACETIL-CELOBIONITRILLO CON AMONIA-
CO ACUOSO AL 25% . Aislamiento de 3, N'-diacetil-3-O- β -
D-glucopiranosil-D-arabinosilidiamina, N-acetil-3-O-
- β -D-glucopiranosil-D-arabinosilamina y 3-O- β -D-glucopiranosil-D-arabinosa.

20 g de octa-O-acetilcelobionitrilo se suspendieron en 500 ml de amoníaco acuoso al 25% y se agitaron durante 3 horas, hasta disolución total. Después de 24 horas a temperatura ambiente se evaporó la solución al vacío y a temperatura menor de 60° hasta consistencia siruposa. El jarabe residual se tomó con metanol, se dejó evaporar espontáneamente el solvente y se secó en desecador al vacío. Se extrajo cinco veces con un total de 250 ml de acetato de etilo a 60° y se secó al vacío; por posterior disolución en metanol no se logró cristalizar.

Una cromatografía en papel, hecha por triplicado y usando como estándar solución de D-glucosa, indicó por revelado con el reactivo A la presencia de sustancias de naturaleza básicas próximas al origen y por revelado con el reactivo B, la presencia de dos manchas con R_f de 0,98 y 0,57 y una mancha más tenue a R_f 1,16. Finalmente, por revelado con el reactivo C se vio que de las tres

manchas que aparecía en el revelado con B, la de R_{0,98}_g era de naturaleza reductora.

Para eliminar las sustancias básicas que acusaba el revelado con ninhidrina se pasó el jarabe disuelto en 50 ml de agua por una columna de 670 ml de resina sulfónica Zeckard 225; se lavó la resina con seis litros de agua, la que se evaporó hasta sequedad al vacío y a temperatura menor de 60° con lo que se obtuvieron 17 g de jarabe.

N,N'-diacetil-3-O-β-D-glucopiranosil-L-arabinesiliden-

diamina. Los 17 g del jarabe anterior disueltos en 25 ml de agua destilada se cromatografiaron en una columna de carbón activo G-60-celite 535(5:1) de 600 mm por 50 mm (109). La mezcla se eluyó con concentraciones crecientes de etanol en agua reuniéndose fracciones de 250 ml cada una que se evaporaron separadamente, se cromatografiaron por duplicado en papel y se revelaron con B y C y se juntaron las fracciones que dieron cromatogramas similares; se recogieron las siguientes fracciones:

Resultados de la primera columna de carbón larcc G-60: Celite 535 (5:1)

Concentración etanol-agua	Número de fracciones	Volumen (ml)	Resultados cromatograficos	Número de manchas	Forma cristal.	d.p.
0,5%	1-4	1.000	B+; C-	--	--	--
0,5%	5-8	1.000	B+; C+	2	jarabe	--
1%	9-18	2.500	B+; C+	2	jarabe	--
5%	19-22	1.000	B+; C+	2	jarabe	--
10%	23-26	1.000	B+; C+	2	jarabe	--
20%	27-31	1.250	B+; C-	1	prismas hexag.	215-9°
20%	32-33	500	B+; C-	1	agujas	(desc) 130-1°
20%	34-42	2.250	B+; C-	1 y colas	jarabe	--
50%	43-47	1.250	B+; C-	1 y colas	jarabe	--
96%	48-53	1.500	B+; C-	1 y colas	jarabe	--

De las fracciones 1 a 4 se aisló acetamida.

De las fracciones 5 a 26 dieron por evaporación al vacío un polvo amorfo é higroscópico que se reunió al obtenido de otras fracciones que no dieron material cristalino y se recromatografió nuevamente.

Las fracciones 27 a 31 dieron, por evaporación al vacío, 3,01 g (24,2%) de prismas de punto de fusión 215-219° (desc) de N,N'-diacetil-3-O-β-D-glucopiranosil-D-arabinosilidencilamina y que después de tres re-cristalizaciones en metanol fundieron a 214-215° (desc), $[\alpha]_D^{20} +25,2^\circ$ (c; 0,99; agua). Una cromatografía en papel dio una única mancha de R_f 0,57 revelable con el reactivo B pero no con el C, lo cual indicaba la naturaleza reductora de este compuesto.

Análisis (secado al vacío a 138° y 2 mm)

Calculado para C₁₃H₂₅O₁₁N₂: C:43,60%; H:6,84%; N:6,79%

Encontrado C:43,55%; H:6,86%; N:6,62%

N-acetil-3-O-β-D-glucopiranosil-D-arabinosilamina/Las fracciones 32 y 33 evaporadas al vacío dieron 350 mg (3,27%) de N-acetil-3-O-β-D-glucopiranosil-D-arabinosilamina de punto de fusión 130-131° y que después de tres

recristalizaciones de metanol fundieron a 130-131°,

$\left\{ \int \right\}_D^{23} + 72,73^\circ$ (o; 0,50; agua). Una cromatografía en papel dio una única mancha de R_f 1,10 revelable con el reactivo B pero no con el C, lo cual indicaba la naturaleza no reductora de esta sustancia.

Análisis (seco al vacío a 112" y 2 mm)

Calculado para $C_{13}H_{24}O_{10}N_2$: C: 42,04%; H: 6,79%; N: 3,72%

Encontrado C: 41,82%; H: 6,82%; N: 3,76%

Las fracciones 34 en adelante estudiadas separadamente no permitieron aislar productos cristalinos, por lo que se juntaron a las fracciones 3-26.

1-O- β -D-glucopiranosil-D-arabinosa. - Sobre las fracciones 3-26 y 34-33 reunidas (2,07 g de jarabe) se intentó una separación de sus componentes mediante cromatografía en columna de celulosa, aluyendo con n-butanol:etanol:agua (5:1:4), fase superior, pero no dio resultado.

Una cromatografía en papel dio los siguientes resultados: al revelar con el reactivo A dio una mancha positiva cerca del origen que indicaba la presencia de sustancias básicas; con el reactivo B tres manchas de R_f 0,96, 0,47 y 1,17 que indicaba la presencia de tres sustancias

de estructura polisacáridica; con el reactivo C una mancha de R_f 0,96 que indicaba la presencia de un azúcar reductor entre las tres sustancias reveladas por el reactivo B.

Para eliminar las sustancias básicas que se hallaban aun presentes se volvió a pasar los 2,07 g de jarabe disueltos en 20 ml de agua destilada a través de 670 ml de resina Beckar 225; se lavó con seis litros de agua y se evaporó la solución acuosa al vacío. El jarabe así obtenido se tomó con metanol. Se eliminó el solvente al vacío y se secó exhaustivamente en desecador, dando 1,67 g de un polvo higroscópico el que, disuelto en 10 ml de agua se volvió a cromatografiar en una columna de carbón Marco G-50-celite 535 (5:1) de 450 mm por 35 mm. Se eluyó con concentraciones crecientes de etanol en agua, recogándose fracciones de 100 ml cada una, que se evaporaron separadamente, se cromatografiaron en papel por duplicado, se revelaron con los reactivos B y C y se juntaron aquellas fracciones que dieron cromatogramas similares.

Resultados de la segunda columna cromatográfica de carbón Barco G 60-Celite
535 (511)

Concentración etanol-agua	Número de fracciones	Volumen (ml)	Resultados cromatográficos	Número de menzobas	forma cris- talina	P.F.
0%	1-12	1.200	B-; C-	--	--	--
1%	13	100	B-; C-	--	--	--
1%	14-16	300	B+; C+	1	agujas	143-145
2%	17-18	200	B+; C+	1	agujas	143-145
4%	19-22	400	B+; C+	2	jarabe	--
6%	23-29	700	B+; C+	2	jarabe	--
7%	37-46	1.000	B+; C+	2	jarabe	--
10%	47-50	400	B+; C+	2	jarabe	--
12%	51-53	300	B+; C+	2	jarabe	--
14%	54-57	400	B+; C+	2	jarabe	--
16%	58-60	300	D+; C-	2	jarabe	--
18%	61-65	500	B+; C-	1	agujas	130-131

(continuación)

Concentración etanol-agua	Número de fracciones	Volumen (ml)	Resultados oro- matográficos	Número de manchas	Forma cris- talina	P.F.
20%	66-68	300	B+; C-	1 y colas	jarabe	-
22%	69-71	300	B+; C-	1 y colas	jarabe	-
25%	72-73	200	B+; C-	1 y colas	jarabe	-
30%	74-76	500	B+; C-	1 y colas	jarabe	-
96%	79-88	1.000	B+; C-	1 y colas	jarabe	-

Las primeras trece fracciones no dejaron residuo.

Las fracciones 14-16 inclusive dieron 39 mg (0,32%)

de 3-O-β-D-glucopiranosil-1-arabinosilamina que cristalizó en forma de agujas de p.f. 113-115° $[\alpha]_D^{20} +37,4^\circ$ (c; 0,55; agua) que no rotaron después de siete días y que por cromatografía en papel dio una sola mancha de R_f 0,96 revelable con los reactivos B y C, lo cual indicó que se trataba de un azúcar reductor.

Análisis (secado al vacío a 100° y 2 mm)

Calculado para C ₁₁ H ₂₀ O ₁₀ .N ₂	C: 39,97%	H: 6,74%
encontrado	C: 39,90%	H: 6,72%

De las fracciones 61-65 se obtuvieron 100 mg más de 5-acetil-3-O-β-D-glucopiranosil-1-arabinosilamina de punto de fusión 130-131°, con lo que el rendimiento total cubrió del 3,72% al 4,20%.

HEPTA-O-ACETIL-N,N'-DIACETIL-3-O-β-D-GLUCOPIRANOSIL-D-ARABINOSILIDENDIAMINA.-

200 mg de N,N'-diacetil-3-O-β-D-glucopiranosil-D-arabinosilidendiamina de p.f. 214-215° (desc) aislada anteriormente se disolvieron, por ebullición durante 3 minutos, en una mezcla de 3,5 ml de piridina anhidra y

3,5 ml de anhídrido acético; se dejó a temperatura ambiente durante 24 horas y la solución se evaporó luego en desecador al vacío sobre ácido sulfúrico ó hidróxido de sodio, terminando la evaporación con ayuda de etanol. El sólido blanco así obtenido se disolvió en benceno caliente y por enfriamiento a temperatura ambiente cristalizó la hepta-O-acetil-N,N'-diacetil-3-O-β-D-glucopiranosil-D-arabinosilendiamina. Rendimiento: 260 mg (76,4%) de agujas de punto de fusión 74-75° (abland. a 60°), $[\alpha]_D^{25} +55,3^\circ$ (c; 0,83; cloroformo).

Análisis (seca al vacío a 100° y 2 mm)

Calculado para $C_{29}H_{42}O_{18}N_2$	C: 49,26%	H: 5,98%	N: 3,95%
Encontrado	C: 49,16%	H: 5,88%	N: 4,19%

HEXA-O-ACETIL-N-ACETIL-3-O-β-D-GLUCOPIRANOSIL-D-ARABINOSILAMINA.-

200 mg de N-acetil-3-O-β-D-glucopiranosil-D-arabinosilendiamina de p.f. 130-131° se disolvieron, por ebullición durante 5 minutos, en 3,5 ml de piridina anhidra y 3,5 ml de anhídrido acético; la solución se dejó en reposo durante 24 horas, luego se evaporó al vacío en

desecador sobre ácido sulfúrico ó hidróxido de sodio y el sólido resultante se tomó con 2 ml de benceno; cristalizaron espontáneamente 250 mg de finas agujas (73,5%) de punto de fusión 106-107° que después de tres recristalizaciones de benceno fundieron a 124-125°, $[\alpha]_D^{20} = -3,95^\circ$ (c; 0,75; cloroformo).

Análisis (secado al vacío a 100° y 2 mm)

Calculado para $C_{25}H_{35}O_{16}$	C: 49,56%	H: 5,83%	N: 2,31%
Encontrado	0: 49,30%	H: 5,78%	N: 2,43%

ACTA-ACETIL-LACTOBIONONITRILLO.-

La preparación de esta sustancia se basó en las técnicas de Kemplón (34) y Kaha y Kirschenlehr (36) ligeramente modificadas, con lo cual logramos obtenerla cristalina.

A una solución de 62,5 g de clorhidrato de hidroxilamina en 50 ml de agua, enfriada a -5° , se le agregó lentamente y agitando otra de 14 g de sodio metálico en 500 ml de etanol 96%; se dejó media hora en reposo y luego se filtró el cloruro de sodio formado, lavándolo con 10 ml de etanol.

La solución alcohólica de hidroxilamina así obtenida se añadió lentamente y agitando a una solución de 100 g de lactosa en 100 ml de agua destilada. Finalizado el agregado de hidroxilamina se mantuvo la mezcla durante una hora a 65° y luego se evaporó al vacío eliminando los restos de agua que pudiera contener por repetidos añadidos de etanol, destilación del mismo al vacío y posterior secado.

La lactosa oxina así obtenida como un polvo amorfo se mezcló con 116 g de acetato de sodio fundido y a la

mezcla se le añadieron, en porciones de 25 ml cada vez, 675 ml de anhídrido acético. Si la mezcla se agitaba energicamente al principio, no era necesario calentar para que la reacción se iniciara y ésta se mantuvo por los sucesivos agregados de anhídrido acético. Finalizada la reacción se calentó durante una hora a 100°, se enfrió a temperatura ambiente y se volcó sobre 3 litros de una mezcla de agua-hielo con lo que se obtuvo un insoluble de aspecto gomoso que se dejó decantar durante 24 horas, al cabo de las cuales se separó el agua y se lavó varias veces por agitación con agua fría y decantación. Se obtuvo un sólido pulverulento que se filtró y lavó con agua hasta que los líquidos de lavado tuvieron reacción neutra al tornasol. Se secó en desecador al vacío dando 166,7 g (88,9% de rendimiento) de nitrilo bruto.

El polvo blanco así obtenido se disolvió en 100 ml de benceno y al cabo de media hora comenzó a cristalizar en forma de prismas hexagonales de p.f. 88-90° con ablandamiento previo a 75°. Después de tres recristalizaciones en el mismo solvente dio un punto de fusión de 98-99° (abland. previo a 75°), $[\alpha]_D^{21} +39,4^\circ$ (c; 1,25; cloroformo),

+35,87 (o; 0,8; metanol) (Kuhn y Kirschelehr (36) dan p.f. 90-93° y $[\alpha]_D^{25} +35,5$ (metanol)).

Análisis (secado al vacío a 111° y 2 mm)

Calculado para $C_{28}H_{37}O_{18}N_3$: C:49,75%; H:5,52%; N:2,07%

encontrado C:49,30%; H:5,35%; N:2,38%

ANÁLISIS DEL OCTA-O-ACETIL-LACTOBIONONITRILLO CON AMONÍACO ACUOSO AL 25%. AISLAMIENTO DE 3-O- β -D-GALACTOPIRANOSIL-D-ARABINOSA, N,N'-DIACETIL-3-O- β -D-GALACTOPIRANOSIL-D-ARABINOSILIDENDIAMINA Y N-ACETIL-3-O- β -D-GALACTOPIRANOSIL-D-ARABINOSILAMINA.

40 g de octa-o-acetil-lactobiononitrilo se suspendieron en 1000 ml de amoníaco acuoso al 25% y se agitaron durante 13 horas, hasta disolución total. Después de 24 horas a temperatura ambiente, se evaporó la solución al vacío y a temperatura menor de 60° hasta consistencia siruposa. El jarabe residual se tomó con la menor cantidad posible de metanol y se secó exhaustivamente en desecador al vacío. Se obtuvo así un polvo muy higroscópico que se extrajo 12 veces con un total de 600 ml de acetato de etilo a 60° para eliminar la acetamida formada du-

durante la emulsificación y se secó al vacío.

Una cromatografía en papel, hecha por triplicado indicó por revelado con el reactivo A la presencia de sustancias de naturaleza básicas cercanas al origen; por revelado con el reactivo B la presencia de tres manchas de R_f 0,92; 0,77 y 0,33 y revelado con el reactivo C dio una mancha reductora de R_f 0,92.

A los efectos de eliminar las sustancias básicas presentes se suspendió el jarabe en 750 ml de metanol y se agitó con 200 ml de resina sulfónica Zeokarb 225 durante 6 horas; se filtró y lavó con 200 ml de metanol. La solución metanólica se evaporó al vacío, confirmando-se la eliminación total de las sustancias básicas por cromatografía en papel del jarabe y revelado con el reactivo A.

Los 23 g de jarabe disueltos en 40 ml de agua destilada se cromatografiaron en una columna de carbón Darco G-60; Celite 535 (5:1) de 550 mm por 50 mm. Se eluyó con concentraciones crecientes de etanol en agua recogiendo-se fracciones de 250 ml cada una que se evaporaron separadamente, se cromatografiaron por duplicado en papel, se re-

Resultados de la cromatografía en columna de carbón activo 535 (5.1)

Concentración etanol-agua	Número de fracciones	Volumen (ml)	Resultados cromatográficos	Número de manchas	Forma cristalina	R.F.
0%	1-16	4.000	B+; C+	1	agujas	155-6°
1, 5%	17-20	1.000	B+; C+	1	agujas	155-6°
3%	21-30	2.500	B+; C+	1	agujas	155-6°
3%	31-36	1.500	B+; C+	2	jarabe	—
5%	37-42	3.000	B+; C-	1	agujas	131-4(dese)
7, 5%	49-56	2.000	B+; C-	1	agujas	131-4(dese)
10%	57-72	4.000	B+; C-	1	agujas	131-4(dese)
12%	73-88	4.000	B+; C-	1	agujas	131-4(dese)
12%	89-92	1.000	B+; C-	2	agujas	171-4(dese)
15%	93-104	3.000	B+; C-	1	agujas	171-4(dese)
16%	105-112	2.000	B+; C-	1	agujas	171-4(dese)
17, 5%	113-128	4.000	B+; C-	1	agujas	171-4(dese)
20%	129-140	3000	B+; C-	1	agujas	171-4(dese)
22, 5%	141-144	1.000	B+; C-	1	agujas	171-4(dese)

(continuación)

Concentración etanol-agua	Número de Fracciones	Volumen (ml)	Resultados cro- matográficos	Número de manchas	Forma oris- talina	I. V.
25%	145-152	2.000	E+; C-	1	agujas	171-4(dosc)
30%	153-164	3.000	E+; C-	1	agujas	171-4(dosc)
35%	165-168	1.000	E+; C-	1 y colas	jarabe	—
60%	169-172	1.000	E+; C-	1 y colas	jarabe	—
96%	173-180	2.000	E+; C-	1 y colas	jarabe	—

velaren con B y C y se juntaren las fracciones que dieron cromatogramas similares las cuales se detallan en la tabla que figura en la página siguiente.

3-O- β -D-galactopiranosil-D-arabinosa. De las fracciones

1-30 se aislaron 230 mg (1,3%) de 3-O- β -D-galactopiranosil-D-arabinosa en forma de agujas de p.f. 155-156°.

$[\alpha]_D^{25} +72^\circ$ (15 min) $\rightarrow +5,33^\circ$ (5 días) (c; 0,37; agua) que por cromatografía en papel y revelada con los reactivos B y C dio una sola mancha reductora de η_g 0,92.

Hidrólisis de la 3-O- β -D-galactopiranosil-D-arabinosa:

10 mg de 3-O- β -D-galactopiranosil-D-arabinosa se disolvieron en 3 ml de ácido sulfúrico 1N y la solución se calentó durante una hora en baño de agua hirviente; se neutralizó el exceso de ácido sulfúrico con carbonato de bario, se filtró el sulfato de bario precipitado y se lavó éste con 5 ml de metanol; la solución, concentrada al vacío hasta 0,5 ml, se cromatografió en papel usando como testigos soluciones de D-galactosa y D-arabinosa al 0,1%. Por revelado con los reactivos B y C aparecieron dos manchas reductoras perfectamente identificables con los testigos de D-arabinosa y D-galactosa.

N,N'-diacetil-3-O-β-D-galactopiranosil-D-arabinosilidendiamina De las fracciones 37-88 cristalizaron 2,26 g (9,26%) de N,N'-diacetil-3-O-β-D-galactopiranosil-D-arabinosilidendiamina en forma de agujas de p.f.181-184° (desc), que recristalizados dos veces de metanol fundieron a 185-186° (desc), $[\alpha]_D^{21} +49,74^\circ$ (c; 0,32; agua) y que por cromatografía en papel dio una sola mancha no reductora de R_f 0,76 revelable con el reactivo B pero no con el C.

Análisis (secado al vacío a 130° y 2 mm)

Calculado para C₁₅H₂₈N₂: C:43,66%; H:6,84%; N:6,79%
Encontrado C:43,31; H: 7,16%; N:6,49%

N-acetil-3-O-β-D-galactopiranosil-D-arabinosilamina. De las fracciones 93-164 se aislaron 750 mg (3,58%) de N-acetil-3-O-β-D-galactopiranosil-D-arabinosilamina en forma de pequeñas agujas de p.f.171-175° (desc), que después de dos recristalizaciones de metanol fundieron a 174-175° (desc), $[\alpha]_D^{27} +26,0^\circ$ (c; 0,58; agua) y que por cromatografía en papel dio una única mancha no reductora de R_f 0,38 revelable con el reactivo B pero no con el C.

Análisis (secado al vacío a 100° y 2 mm)

Calculado para $C_{13}H_{23}O_{10}N_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C: 43,06%; H: 6,67%; N: 3,86%

Encontrado: C: 43,05%; H: 6,70%; N: 4,08%

HEPTA-O-ACETIL-N,N'-DIACETIL-3-O- β -D-GALACTOPIRANOSIL-D-ARABINOSILIDENDIAMINA.-

200 mg de 3,3'-diacetil-3-O- β -D-galactopiranosil-D-arabinosilidendiamina de p.f. 185-186° (desc) se disolvieron, por ebullición durante 5 minutos, en una mezcla de 3,5 ml de anhídrido acético y 3,5 ml de piridina anhidra; la solución se dejó en reposo durante 24 horas, luego se evaporó al vacío en desecador sobre ácido sulfúrico ó hidróxido de sodio y el sólido resultante se disolvió en 2 ml de metanol, se agregó acetato de etilo hasta turbidez de la solución metanólica y se dejó cristalizar; se obtuvieron 210 mg (61,2%) de hepta-O-acetil-N,N'-diacetil-3-O- β -D-galactopiranosil-D-arabinosilidendiamina en forma de prismas hexagonales de p.f. 60-62° que después de dos recristalizaciones de metanol-acetato de etilo fundieron a 70-71°, $[\alpha]_D^{25} +42,98^\circ$ (c; 0,55; cloroformo).

Análisis (secado al vacío a 30° y 2 mm)

Calculado para $C_{29}H_{42}O_{18}N_2$: C: 49.26%; H: 5.98%; N: 3.96%

Encontrado C: 49.32%; H: 6.20%; N: 4.30%

OCTA-O-ACETIL-MALTOBIOSNITRILATO.-

Para la preparación de esta sustancia se siguió la técnica de Tomplén (35).

A una solución de 24 g de clorhidrato de hidroxilamina en 8 ml de agua destilada, enfriada a -5° , se le agregó lentamente y agitando otra de 6 g de sodio en 157 ml de etanol absoluto; después de media hora se filtró el cloruro de sodio precipitado, lavándolo con un poco de etanol.

La solución alcohólica de hidroxilamina así obtenida se añadió lentamente y agitando a una solución de 50 g de maltosa en 50 ml de agua; terminado el agregado de hidroxilamina la mezcla se calentó durante una hora a 60° y se evaporó luego al vacío, eliminando el agua que pudiera contener evaporando cuatro veces el jarabe al vacío con metanol hasta consistencia siruposa.

La maltosa oxima obtenida como un jarabe incoloro se mezcló con 50 g de acetato de sodio fundido y a la mezcla se añadieron, en diez porciones de 25 ml cada vez, 250 ml de anhídrido acético. Después de añadir los primeros 25 ml de anhídrido acético se calentó con cuidado

para que se iniciara la reacción, pero a diferencia con las síntesis similares descritas anteriormente la reacción en ningún momento se hizo violenta. Finalizado el agregado de anhídrido acético se calentó durante dos horas en baño de agua hirviendo, se enfrió a temperatura ambiente y se volcó sobre un litro de agua helada con lo que se obtuvo un insoluble de aspecto gomoso que se dejó 24 horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se separó el agua y se lavó varias veces por agitación con agua fría y decantación. Se obtuvo así un sólido pulverulento que se filtró y lavó con agua hasta reacción neutra al tornasol. Se secó en desecador al vacío dando 76 g (81,1%) de rendimiento de nitrilo bruto de p.f. 60-62 (abland. previo a 55°) y $[\alpha]_D^{21} +10,0^\circ$ (c; 1,5; cloroformo); (Zemplén (35) obtuvo un jarabe de $[\alpha]_D +9,28^\circ$ (cloroformo) que por dosaje de ciano grupo estimó que contenía 64% de octa-O-acetil-maltobionitrilo).

<u>Análisis:</u>	Calculado para $C_{28}H_{37}O_{18}N$	CN: 3,85%
	Encontrado	CN: 2,50%

La determinación cuantitativa de grupo cianógeno (88) indicó que nuestro nitrilo tenía una pureza de

se intentó cristalizarlo en benceno, etanol, metanol, isopropanol, isopropanol-etar de petróleo, acetona, obtenió rose en todos los casos jarabes inestables que con el tiempo oían a ácido acético.

se cromatografió el producto bruto por una columna de talco:celite 535 (511) de 133 mm por 50 mm, con lo que tampoco se le pudo purificar. se intentó purificarlo por cromatografía en columna de alúmina y luego de ácido silícico, pero no se obtuvieron resultados positivos.

Para volver a tener un sólido estable se fundió el jarabe durante una hora en baño de aceite a 135-140°; se dejó enfriar y por agregado de agua helada dio un sólido de aspecto vítreo fácilmente pulverizable y estable.

En otros experimentos se sintetizó maltosa oxia variando las cantidades de clorhidrate de hidroxilamina y del sodio necesaria para preparar la solución alcohólica de hidroxilamina y observamos, por cromatografía en papel, que siempre aparecían varias manchas de las cuales una era reductora y tenía el mismo R_f que una mues-

tra de maltosa corrida simultaneamente como testigo.
Se cromatografió además la maltosa exina por una columna de carbón Darco G-60; Celite 535 (1:1) pero no logramos en ningún momento, la purificación buscada.

ANOMOLISIS DEL OCTA-O-ACETIL-MALTOBIONONITRILLO CON AMONIACO ACUOSO AL 25%. AISLAMIENTO DE 3-O- α -D-GLUCOPIRANOSIL-D-ARABINOSA, MALTOSA Y N-ACETIL-3-O- α -D-GLUCOPIRANOSIL-D-ARABINOSILAMINA.

35 g de octa-O-acetil-maltobionitrilo se suspendieron en un litro de amoníaco acuoso al 25% y se agitaron durante una hora hasta disolución total. Después de 24 horas a temperatura ambiente se evaporó la solución al vacío y a temperatura menor de 60° hasta consistencia siruposa. El jarabe se disolvió en 75 ml de metanol y el solvente se eliminó por secado exhaustivo en desecador. El jarabe se extrajo diez veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo a 60° para eliminar la acetamida presente y se secó al vacío; se obtuvieron 23,7 g de jarabe.

Una cromatografía en papel, hecha por triplicado y usando como standard solución de D-glucosa, indicó per

revelado con el reactivo A la presencia de sustancias básicas y por revelado con el reactivo B, la presencia de cinco manchas de R_f 0,40; 0,53; 0,69; 1 y 2,22; revelando con el reactivo C aparecieron tres manchas de R_f 0,52; 1; 2,20.

Para separar las sustancias básicas los 23,7 g de jarabe se disolvieron en 700 ml de metanol y se agitó con 150 ml de resina sulfónica Zeckarb 225 durante 5 horas; se filtró la resina y se lavó con 200 ml de metanol y la solución metanólica se evaporó hasta consistencia de jarabe.

El jarabe, libre de sustancias básicas, disuelto en 30 ml de agua destilada se cromatografió en una columna de carbón activo G-60; celite 535 (5:1) de 550 mm por 50 mm. Se eluyó con concentraciones crecientes de etanol en agua recogiendo fracciones de 250 ml cada una que se evaporaron separadamente, se cromatografiaron por duplicado en papel, se revelaron con B y C y se juntaron las fracciones que dieron cromatogramas similares; se recogieron las siguientes fracciones:

Resultados de la primera cromatografía en columna de carbón activo C-60-60-

Lite 535 (511)

Concentración etanol-agua	Número de fracciones	Volumen (ml)	Resultados cromatográficos	Número de manchas	Correspondencia de las manchas	Rf.
0%	1-12	3.000	B+; C+	1	jarabe	—
1%	13-16	1.000	B+; C+	1	jarabe	—
2%	17-18	500	B+; C+	1	jarabe	—
2%	19-20	500	B+; C+	1	primasa	109-110°
3%	21-24	1.000	B+; C+	1	hexag.	109-110°
5%	25	250	B+; C+	1	primasa hexag.	109-110°
5%	26-28	750	B+; C+	2	jarabe	—
7,5%	29-32	1.000	B+; C+	2	jarabe	—
7,5%	33-37	1.250	B+; C+	1	picosa	123-125°
7,5%	38-44	1.750	B+; C+	1	picosa	123-125°

(continuación)

Concentración de tanol-agua	Número de Volúmen		Resultados cro- matográficos	Número de manchas	Forma cris- talina	R.F.
	fracciones	(ml)				
10%	49-47	750	B+; C+	1	placas	123-124
10%	43-52	1.250	B+; C+	3	jarabe	-
12,5%	53-56	1.000	B+; C+	3	jarabe	-
15%	57-64	2.000	B+; C+	3	jarabe	-
17,5%	65-68	1.000	B+; C+	3	jarabe	-
20%	69-72	1.000	B+; C+	3	jarabe	-
22,5%	73-80	2.000	B+; C+	3	jarabe	-
26%	81-88	2.000	B+; C+	3	jarabe	-
30%	89-92	1.000	B+; C-	2	jarabe	-
40%	93-100	2.000	B+; C-	2	jarabe	-
50%	101-108	2.000	B+; C-	2 y coles	jarabe	-
60%	109-112	1000	B+; C-	2 y coles	jarabe	-
80%	113-116	1.000	B+; C-	2 y coles	jarabe	-
96%	117-124	2.000	B+; C-	2 y coles	jarabe	-

de las fracciones 1-16 se aislaron 0,19 g de jarambe que por cromatografía en papel y revelado con los reactivos D y E dio una sola mancha de α 1 y actualmente está en estudio.

3-O- α -D-glucopiranosil-D-arabinosa. De las fracciones 19-25 se aislaron 230 mg de 3-O- α -D-glucopiranosil-D-arabinosa en forma de prismas hexagonales que recristalizados de etanol dieron un punto de fusión de 109-110°, $[\alpha]_D^{25} -50^\circ$ (c; 0,08; agua) que no mutarrotó después de tres días, y que por cromatografía en papel y revelado con los reactivos E y C dio una sola mancha reductora de α 2,20.

Análisis: (secado al vacío a 60° y 2 mm)

Calculado para $C_{11}H_{20}O_{10} \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C:41,09%; H:6,60%

Encontrado C:41,30%; H:7,40%

Hidrólisis de la 3-O- α -D-glucopiranosil-D-arabinosa: 10 mg de 3-O- α -D-glucopiranosil-D-arabinosa de p.f. 109-110° se disolvieron en 3 ml de ácido sulfúrico 1N y la solución se calentó durante una hora en baño de agua hirviente; se neutralizó el exceso de ácido sulfúrico con carbonato de bario, se filtró el sulfato de bario

precipitado y se lavó con 4 ml de metanol; la solución concentrada al vacío hasta 0,5 ml se cromatografió en papel usando como testigos soluciones de D-glucosa y D-arabina al 0,1%. Por revelase con los reactivos B y C se obtuvieron dos manchas reductoras que correspondieron a la D-glucosa y D-arabina corridas como testigos.

Aislamiento y caracterización de maltosa. De las fracciones 33-47 se aislaron 450 mg de maltosa en forma de placas triangulares de p.f. 123-125°, $[\alpha]_D^{23} +117^\circ$ (15 min) \rightarrow $+134,2^\circ$ (24 horas) (c; 0,89; agua) y que por cromatografía en papel usando como testigo maltosa y revelado con los reactivos B y C dio una sola mancha reductora de R_f 0,52 que coincidía con la mancha del testigo de maltosa empleado.

0,1 g de maltosa obtenida anteriormente se acetiló por ebullición con 5 ml de anhídrido acético y 0,5 g de acetato de sodio fundido de la manera habitual; la solución se enfrió y se voló con agitación sobre 25 ml de agua helada. La solución acuosa se extrajo cinco veces con 20 ml cada vez, de cloroforme. La solución clo-

refórmica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, con agua hasta neutralidad y se secó con sulfato de sodio anhidro; se evaporó al vacío y el sólido así obtenido se recriсталizó de etanol dando 120 mg de β -esta-O-acetil-maltosa en forma de agujas de p.f. 157-158°, $[\alpha]_D^{25} +62,5^\circ$ (c; 0,4; cloroformo), que no dieron depresión del punto de fusión mezcladas con una muestra auténtica de β -esta-O-acetil-maltosa.

Los jarabes obtenidos de las fracciones 26-32 reunidos a las aguas madres del aislamiento de la maltosa, se secaron en desecador al vacío dando 8,7 g de un jarabe que disuelto en 40 ml de agua se cromatografió nuevamente por una columna de carbón Darco G-60:celite 535 (5;1) de 600 mm por 32 mm; se eluyó con concentraciones crecientes de etanol en agua, recogándose fracciones de 250 ml, que se evaporaron separadamente al vacío y se reunieron aquellas que por cromatografía en papel por duplicado y revelado con los reactivos B y C eran similares. Se recogieron las siguientes fracciones:

Resultados de la segunda cromatografía en columna de carbón larco G-60-Celite
535 (511)

Concentración etanol-agua	Número de fracciones	Volumen (ml)	Resultados cro- matográficos	Número de manchas	Forma cris- talina	Ref.
0%	1-16	4.000	B+; C+	1	agujas	20+210 (d)
1.5%	17-20	1.000	B+; C+	1	agujas	20+210 (d)
1.5%	21-24	1.000	B+; C+	1	prismas	108-9°
2%	25-28	1.000	B+; C+	1	prismas	108-9°
3%	29-40	3.000	B+; C+	2	jarabe	—
5%	41-45	1.250	B+; C+	2	jarabe	—
5%	46-49	1.000	B+; C+	1	placas	127-3°
5%	50-65	4.000	B+; C+	3	jarabe	—
6%	66-69	1.000	B+; C+	3	jarabe	—
8%	70-73	1.000	B+; C+	3	jarabe	—
10%	74-80	1.5000	B+; C+	3	jarabe	—
15%	81-87	1.750	B+; C-	2	jarabe	—
17.5%	88-91	1.000	B+; C-	2	jarabe	—
20%	92-95	1.000	B+; C-	2	jarabe	—

(continuación)

Concentración etanol-agua	Número de Fracciones	Volumen (ml)	Resultados cro- matográficos	Número de manchas	Forma cris- talina	R.F.
22,5%	96-99	1.000	B+; C-	2	jarabe	--
25%	100-103	1.000	B+; C-	2	jarabe	--
30%	104-107	1.000	B+; C-	2	jarabe	--
35%	108-111	1.000	B+; C-	2	jarabe	--
40%	112-115	1.000	B+; C-	2 y coles	jarabe	--
50%	116-119	1.000	B+; C-	2 y coles	jarabe	--
60%	120-123	1.000	B+; C-	2 y coles	jarabe	--
75%	124-127	1.000	B+; C-	2 y coles	jarabe	--
96%	128-135	2.000	B+; C-	2 y coles	jarabe	--

3-O- β -D-glucopiranosil-D-arabinosa. Las fracciones 1-20 dieron un jarabe del que por disolución en metanol cristalizaron agujas pequeñas de 3-O- β -D-glucopiranosil-D-arabinosa de p.f. 207-210° (desc), $[\alpha]_D^{25} +16^\circ$ (15 min) $\rightarrow +25^\circ$ (24 hs) (c; 0,37; agua) y que por revelado con los reactivos B y C dio una sola mancha de R_g 1 resultando cromatográficamente idéntica al jarabe aislado de las fracciones 1-18 de la primera columna (pag 170).

Hidrólisis de la 3-O- β -D-glucopiranosil-D-arabinosa: 4 mg de 3-O- β -D-glucopiranosil-D-arabinosa de p.f. 207-210° (desc) se disolvieron en 1,5 ml de ácido sulfúrico 1N y la solución se calentó durante una hora en baño de agua hirviente; se neutralizó el exceso de ácido sulfúrico con carbonato de bario, se filtró el sulfato de bario precipitado y se lavó con 5 ml de metanol; la solución concentrada hasta 0,5 ml se cromatografió en papel usando como testigos soluciones de D-glucosa y D-arabinosa al 0,1%. Por revelado con los reactivos B y C se obtuvieron dos manchas reducentes que correspondieron a la de D-glucosa y D-arabinosa corridas como testigos.

De las fracciones 21-28 se aislaron 150 mg de 3-O- α -D-glucopiranosil-D-arabínosa de igual punto de fusión y poder rotatorio que la aislada de las fracciones 19-25 de la primera cromatografía de pag 170. Rendimiento total: 2,36%.

De las fracciones 46-49 se aislaron 330 mg de maltosa con las mismas constantes físicas y características cromatográficas de la maltosa aislada en el pag. 170. Rendimiento total: 4,2%.

N-acetil-3-O- α -D-glucopiranosil-D-arabínosilamina. Las fracciones 29-45 y 50-80 que por cromatografía en papel daban dos manchas no reductoras y una reductora se cromatografiaron nuevamente por una columna de carbón Barco (60-Celite 535(5:1) de 560 mm por 30 mm. Se eluyó con concentraciones crecientes de etanol en agua, reuniéndose fracciones de 250 ml cada una las cuales se evaporaron separadamente al vacío, se cromatografiaron en papel por duplicado, se revelaron con los reactivos B y C y se juntaron aquellas fracciones que dieron cromatogramas similares. Se recogieron las siguientes fracciones:

Resultados de la tercera cronotografía en columna de carbón activo G-60-00-

Libro 535 (591)

Concentración etanol-agua	Número de fracciones	Volumen (ml.)	Resultados cro- notográficos	Número de manchas	Forma cris- talina	P. V.
1%	1-12	3.000	B+; C+	2	jarabe	--
1.5%	13-16	1.000	B+; C+	2	jarabe	--
2%	17-20	3.000	B+; C+	3	jarabe	--
3%	29-44	4.000	B+; C+	3	jarabe	--
4%	45-60	4.000	B+; C-	1	placas	60-61*
5%	61-64	1.000	B+; C-	1	placas	60-61*
7%	65-72	2.000	B+; C-	2	jarabe	--
8%	73-80	2.000	B+; C-	2	jarabe	--
10%	81-92	3.000	B+; C-	2	jarabe	--
15%	93-104	3.000	B+; C-	2	jarabe	--
17%	105-108	1.000	B+; C-	2	jarabe	--
20%	109-112	1.000	B+; C-	2	jarabe	--
22,5%	113-116	1.000	B+; C-	2	jarabe	--
25%	117-120	1.000	B+; C-	2	jarabe	--
30%	121-124	1.000	B+; C-	2	jarabe	--
96%	125-132	2.000	B+; C-	2	jarabe	--

De las fracciones 45-64 por evaporación al vacío se aislaron 100 mg de N-acetil-3-O- α -D-glucopiranosil-D-aminosilamina en forma de agujas de p.f. 60-65° que se recristalizaron de etanol y fundieron a 60-61°, $[\alpha]_D^{25} +57,6^\circ$ (c; 0,6; agua) y por cromatografía en papel dio una única mancha no reductora de R_f 0,70 revelable con el reactivo B pero no con el C.

Análisis (secado al vacío a 35° y 2 mm)

Calculado para C₁₃H₂₄O₁₀N₂: C:42,02; H:6,79%; N:3,73%

Encontrado

C:42,27; H:7,65%; N:4,17%

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1°.- Se ha hecho una revisión del estado actual de los métodos de síntesis de los nitrilos de ácidos aldónicos y aldobiónicos acilados como también de las oximas y de la estructura de estas últimas.

2°.- Se hizo una revisión de la reacción de Wohl de amonolisis de los nitrilos acilados de ácidos aldónicos que conduce a la formación de N,N'-diacil-aldosilidendiaminas y N-acil-aldosilaminas, y también de amonolisis de los acil derivados de mono y disacáridos que producen las mismas sustancias obtenidas en la reacción de Wohl.

3°.- Se comentaron y discutieron los diferentes mecanismos propuestos para explicar la formación de N,N'-diacil-aldosilidendiaminas y N-acil-aldosilaminas en las amonolisis de nitrilos acilados de ácidos aldónicos y de acil derivados de mono y disacáridos.

4°.- Se hizo un resumen de los trabajos existentes acerca de la influencia del solvente en la reacción de formación de las N,N'-diacil-aldosilidendiaminas y N-acil-aldosilaminas obtenidas en la reacción de Wohl 6

per amonolisis de acilderivados de mono y disacáridos.

5°.- Se ha hecho una revisión de los trabajos sobre determinación de las estructuras de las N,N'-diacil-aldosilidendiaminas y N-acil-aldosilaminas derivadas de mono y disacáridos.

6°.- Se ha extendido la reacción de Wohl al campo de los disacáridos aplicándola al octa-O-acetil-celebionitrilo, octa-O-acetil-lactebionitrilo y octa-O-acetil-maltobionitrilo y se ha establecido la generalidad de la reacción referente a la formación de N,N'-diacetil-aldobiosilidendiaminas y N-acetil-aldobiosilaminas.

7°.- Se ha demostrado entre los productos de la reacción de Wohl, la formación de azúcares reductores con un átomo de carbono menos que el nitrilo original.

8°.- Se han obtenido el octa-O-acetil-celebionitrilo, octa-O-acetil-lactebionitrilo y octa-O-acetil-maltobionitrilo; por amonolisis del octa-O-acetil-celebionitrilo se ha obtenido 24,7% de N,N'-diacetil-3-O- β -D-glucopiranosil-D-arabinosilidendiamina, 4,2% de N-acetil-3-O- β -D-glucopiranosil-D-arabinosilamina y 0,32% de 3-O- β -D-glucopiranosil-D-arabina y se

prepararon los siguientes derivados acetilados: hepta-O-acetil-N,N'-diacetil-3-O- β -D-glucopiranosil-D-arabinosilidendiamina y hexa-O-acetil-N-acetil-3-O- β -D-glucopiranosil-D-arabinosilamina.

9°.- Por amonolisis del octa-O-acetil-lactobionitrilo se ha obtenido 1,3% de 3-O- β -D-galactopiranosil-D-arabinosa, 9,7% de N,N'-diacetil-3-O- β -D-galactopiranosil-D-arabinosilidendiamina, 3,58% de N-acetil-3-O- β -D-galactopiranosil-D-arabinosilamina y se preparó el hepta-O-acetil-N,N'-diacetil-3-O- β -D-galactopiranosil-D-arabinosilidendiamina.

10°.- Por amonolisis del octa-O-acetil-maltobionitrilo se han obtenido dos 3-O- α -D-glucopiranosil-D-arabinosa isómeras, N-acetil-3-O- α -D-glucopiranosil-D-arabinosilamina y maltosa proveniente esta última de la desacetilación de octa-O-acetil-maltosa presente como impureza en el nitrilo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- A.Wohl, Chem.Ber., 26, 730 (1893)
- 2.- P.Brigl, H.Muhlschlegel y R.Schinle, Chem.Ber., 64, (1931)
- 3.- E.Restelli de Labriola y V.Deulofeu, J.Org.Chem., 12, 726 (1947)
- 4.- F.Gimenez y V.Deulofeu, J.O.Chem.15, 460 (1950)
- 5.- L.Maquenne, Comp.Rend.,130, 1402(1900); Ann.Chim., (7), 24, 399 (1901)
- 6.- R.C.Hockett, J.Am.Chem.Soc., 57, 2265 (1935)
- 7.- V.Deulofeu, J.Chem.Soc., 2458 (1929)
- 8.- V.Deulofeu, J.Chem.Soc., 2602 (1930)
- 9.- R.C.Hockett, V.Deulofeu, A.L.Sedoff y R.J.Mendive, J.Am.Chem.Soc., 60, 278 (1938)
- 10.- M.A.Ondetti, Tesis, Fac.Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Buenos Aires (1957)
- 11.- E.Gros, Tesis, Fac. Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires, (1960)
- 12.- E.Gros, A.Lezerevich, E.F.Recondo, V.Deulofeu y J.O. Deferrari, An.Asoc.Quim.Arg. 50, 185 (1962)
- 13.- R.A.Cadenas y J.O.Deferrari, J,Org.Chem. 28, 2613 (1963)
- 14.- R.Behrend, Ann., 353, 106 (1907)
- 15.- S.Gabriel y R.Meyer, Chem.Ber., 14, 2332 (1881)
- 16.- B.Lach, Chem.Ber., 17, 1571 (1884)
- 17.- W.Dollfuss, Chem.Ber., 25, 1917 (1892)
- 18.- A.Hantzsch, Chem.Ber., 24, 35 (1891)
- 19.- M.L.Wolfrom y A.Thompson, J.Am.Chem.Soc.,58, 1772 (1936)

- 20.- G.R.Hauser y F.Jordan, J.Am.Chem.Soc., 58, 1772(1936)
- 21.- H.Jacobi, Chem.Ber., 24, 696 (1891)
- 22.-a) M.L.Wolfrom, A.Thompson y L.W.Georges, J.Am.Chem.Soc., 54, 4091 (1932)
- b) R.M.Hann y C.S.Hudson, J.Am.Chem.Soc., 59, 1898 (1937)
- c) R.C.Hockett y C.W.Maynard Jr, J.Am.Chem.Soc., 61, 2111(1939)
- d) R.C.Hockett y L.B.Chandler, J.Am.Chem.Soc., 66, 627(1944)
- 23.- J.C.Irvine y R.Gilmour, J.Chem.Soc., 93, 1435(1908);
J.C.Irvine y A.M.Moodie, J.Chem.Soc., 93, 95(1908)
- 24.- V.Deulofeu, M.L.Wolfrom, P.Cattaneo, C.C.Christman y L. Georges, J.Am.Chem.Soc., 55, 3488(1933)
- 25.- E.Votocek, Chem.Ber., 50, 35 (1917)
- 26.- E.Restelli de Labriola y V.Deulofeu, J.Am.Chem.Soc., 62, 1611 (1940)
- 27.- J.Kiksic, Vestnik.Kral.Ces.Spol.Nauk, Cl II, 18(1926);
Chem.Abst. 23, 2941 (1929)
- 28.- M.L.Wolfrom, A.Thompson y I.R.Hooper, J.Am.Chem.Soc., 68, 2343 (1946)
- 29.- G.Zemplén y D.Kiss, Chem.Ber., 60, 165 (1925)
- 30.- K.Landerburg, M.Tishler, J.W.Wellam y N.G.Babson, J.Am.Chem.Soc., 66, 1217 (1944)
- 31.- J.O.Deferrari y V.Deulofeu, J.Org.Chem., 22, 802(1957)
- 32.- G.Zemplén, Chem.Ber., 59, 1254 (1926)
- 33.- M.L.Wolfrom y S.Soltzberg, J.Am.Chem.Soc., 58, 1783 (1936)

- 34.- G.Zemplén, Chem.Ber., 2402 (1926)
- 35.- G.Zemplén, Chem.Ber., 1555(1927)
- 36.- R.Kuhn y W.Kirschenlohr, Ann., 600, 135 (1956)
- 37.- G.Zemplén. Chem.Ber., 60, 923 (1927)
- 38.- A.M.Gakhokidze, J.Gen.Chem.U.S.R.R.,16, 1923(1941);
Chem.Abst. 35, 5467 (1941)
- 39.- A.M.Gakhokidze, J.Gen.Chem.U.S.R.R. 11, 117(1946);
Chem.Abst. 41, 6210 (1947)
- 40.- V.Deulofeu, Nature 131, 548 (1933)
- 41.- V.Deulofeu, P.Cattaneo y G.Mendivelzua, J.Chem.Soc.
147 (1934)
- 42.- ..Fischer Chem.Ber 29, 1377(1896)
- 43.- A.Wohl y E.List, Chem.Ber. 30, 3101 (1897)
- 44.- E.L.Wolfrom y A.Thompson, J.Am.Chem.Soc.,69,1847
(1947)
- 45.- R.M.Hann,W.D.Maclay y C.S.Hudson J.Am.Chem.Soc.,
61, 1270 (1939)
- 46.- B.Helferich y O.Peters, Chem.Ber., 70, 465 (1937)
- 47.- B.Helferich, German Pat 637,448 (1936); Chem.Abst.
31, 709 (1937)
- 48.- B.Helferich, U.S.Pat. 2,707,680 (1940);Chem.Abst.
34, 8184 (1940)
- 49.- A.Wohl, Chem.Ber., 32, 3666 (1899)
- 50.- A.Wohl y E.List. Chem.Ber. 30, 3101 (1897)
- 51.- L.Maquenne, Comp.Rend. 130, 1402 (1900)
- 52.- E.C.Hockett, J.Am.Chem. Soc. 57, 2265 (1935)
- 53.- V.Deulofeu J.Chem.Soc. 2458 (1929)
- 54.- V.Deulofeu J.Chem.Soc. 2602 (1930)

- 55.- R.C.Hockett y L.B.Chandler, J.Am.Chem.Soc, 66, 957
(1944)
- 56.- R.C.Hockett, M.H.Nickerson y W.H.Reeder, J.Am.Chem.
Soc., 66, 472 (1944)
- 57.- V.Deulofeu, J.Chem.Soc., 2973(1932)
- 58.- E.Nieman y J.E.Hays, J.Org.Chem.67, 1302(1945)
- 59.- H.S.Isbell y H.L.Frush, J.Am.Chem.Soc., 71, 1579(1949)
- 60.- V.Deulofeu y J.O.Deferrari, J.Org.Chem.17, 1087(1952)
- 61.- J.O.Deferrari y V.Deulofeu, J.Org.Chem.17, 1093(1952)
- 62.- J.O.Deferrari y V.Deulofeu, Anais.Acad.Brasil.Cienc.
26, 69 (1954)
- 63.- J.O.Deferrari, M.A.Ondetti y V.Deulofeu, J.Org.Chem.
84, 183 (1959)
- 64.- A. Lezerovich, Tesis, Facultad de Ciencias Exactas y
Naturales, Buenos Aires (1963)
- 65.- E.Fischer y M.Bergman, Chem.Ber, 52, 829 (1919)
- 66.- G.Zemplén y R.Kuhn, Chem.Ber. 56, 1705 (1923)
- 67.- L.Zechmeister y G.Toth, Ann., 525, 14 (1936)
- 68.- F.Michael, R.Frier, E.Platt y A.Hiller, Chem.Ber., 85
1092 (1952)
- 69.- J.O.Deferrari y R.A.Cadenas, J.Org.Chem. 28, 1077(1963)
- 70.- J.O.Deferrari y R.A.Cadenas, comunicación personal
- 71.- R.A.Cadenas y J.O.Deferrari, J.Org.Chem., 28, 1072(1963)
- 72.- R.A.Cadenas y J.O.Deferrari, J.Org.Chem., 28, 2613(1963)
- 73.- J.F.Bunnet y G.T.Davis, J.Am.Chem.Soc., 82, 665(1960)
- 74.- E.Roth, Ann., 154, 72 (1869)
- 75.- A.Schuster, Ann., 154, 80 (1869)

- 76.- V.von Richter, Chem.Ber.,5,477 (1872)
- 77.- M.Nencki, Chem.Ber.,7, 158 (1874)
- 78.- T.White, J.Chem.Soc., 1498 (1938)
- 79.- V.Deulofeu y J.O.Deferrari, An.Asoc.Quim.Arg.,38,
241,(1950)
- 80.- R.C.Hockett,V.Deulofeu y J.O.Deferrari, J.Am.Chem.
Soc., 72, 1840 (1950)
- 81.- E.Gros.,M.A.Ondetti,J.B.Sproviero,V.Deulofeu y J.O.
Deferrari, J.Org.Chem., 27, 924 (1962)
- 82.- A.Einhorn y M.Mauermeyer, Ann., 343, 307 (1905)
- 83.- R.Allerton y W.G.Overend, J.Chem.Soc.,35 (1952)
- 84.- J.O.Deferrari,M.A.Ondetti y V.Deulofeu, An.Asoc.Quim.
Arg., 47,293(1959); J.Org.Chem. 24,183 (1959)
- 85.- J.O.Deferrari y V.Deulofeu. J.Org.Chem. 17,1097(1952)
- 86.- Restelli de Labriola, Teis, Fac. Ciencias Exactas,
Físicas y Naturales, Buenos Aires,(1938)
- 87.- E.F.Fecondo, Teis, Fac. Cs.Exactas y Naturales (1956)
- 88.- Blanca B. de Deferrari, An.Aso.Quim.Arg.,44,121(1956)
- 89.- H.L.Betts y L.J.Hannett, J.Am.Chem.Soc.,59, 1568
(1937)
- 90.- J.Hine y M.Hine, J.Am.Chem.Soc., 74,5266 (1952)
- 91.- C.Nieman y T.Hays, J.Am.Chem.Soc., 62,2960 (1940)
- 92.- H.L.Frush y H.S.Isbell, J.Res.Natl.Bur.Standards,
47, 239 (1951)
- 93.- R.C.Hockett,M.Diene,H.Fletcher y H.Kamsden, J.Am.Chem.
Soc. 56, 467 (1944)
- 94.- P.Brigl y Keppler, Hoppe Seyler 180,38 (1929)

- 95.- J.O.Deferrari y V.Deulofeu, An.Asoc.Quim.Arg., 46,
126 (1958)
- 96.- P.Fleury, Bull.Soc.Chim.France 1126 (1955)
- 97.- R.A.Cadenas y J.O.Deferrari, Analyst, 86, 132(1961)
- 98.- L.Hough, J.K.Jones y W.H.Wadman, J.Chem.Soc., 1702
(1950).
- 99.- H.L.Frus^d y H.S.Isbell. J.Res.Natl.Bur.Standards 50,
133 (1953)
- 100.- Ruff y Ollendorff Chem.Ber. 33, 1806 (1900)
- 101.- L.Whistler y K.Yagi, J.Org.Chem. 26, 1050(1961)
- 102.- G.Michel, Bul.Soc.Chem.France 2173 (1960)
- 103.- Reeves, J.Am.Chem.Soc. 76, 4595 (1954)
- 104.- R.Bentley, J.Am.Chem.Soc. 81, 1952 (1959)
- 105.- J.Wunderlich, C.R.Acad.Sci 240, 1350(1955)
- 106.- Rao y Foster, J.Phy.Chem. 67, 951 (1963)
- 107.- G.Braun, Organic Syntheses Coll, Vol.II, pag 124.
- 108.- G.Braun, Organic Syntheses Coll.Vol.II, pag 122.
- 109.- L.Whistler y G.Durso, J.Am.Chem.Soc. 72, 677(1950)
- 110.- A.M.Gakhokidze. J.Gen.Chem.U.S.S.R. 16, 1907(1946);
Chem.Abst. 41, 6208 (1947)
- 111.- AmM.Gakhokidze, J.Gen.Chem.U.S.S.R. 18, 60 (1948);
Chem.Abst. 42, 4948 (1948)
- 112.- E.Parous y B.Tollens, Ann. 257, 160 (1890)

