

1 20619996

Universidad de Sevilla - Facultad de Ciencias

+ / 1081

Nuevos Derivados Acíclicos
de los Acidos
D - Glucurónico y D - Galacturónico

Memoria presentada para aspirar
al Grado de Doctor en Ciencias
Químicas por

Manuel de J. REPETTO JIMÉNEZ

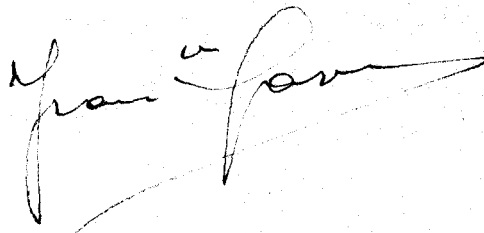
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

CÁTEDRA DE QUÍMICA ORGÁNICA

V2 B2

EL CATEDRÁTICO DIRECTOR Y

PADRINO DE ESTA TESIS

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Francisco", written in a cursive style with a long horizontal stroke at the end.

Junio, 1959.

**Mi sincero agradecimiento al
Profesor Dr. D. Francisco García González
y al Investigador Científico del C.S.I.C.
Dr. D. José M. Fernández-Bolaños Vázquez
por su dirección y ayuda en el desarrollo
de esta tesis.**

**Agradezco, asimismo, al Patronato
"Juan de la Cierva" del C.S.I.C., la con-
cesión de una Beca para realizar este tra-
bajo.**

INTRODUCCIÓN

I N T R O D U C C I Ó N

Este trabajo ha tenido por objeto generalizar el estudio de los mercaptales de los ácidos urónicos, en razón a la posible utilidad de estos compuestos como sustancias de referencia en el análisis estructural de poliurónidos naturales; así como por sus aplicaciones en la síntesis de nuevos derivados de los azúcares.

Bajo esta directriz general, la exposición de esta memoria se inicia con una breve reseña bibliográfica de los poliurónidos naturales, en la que se pone de manifiesto la abundancia de este tipo de compuestos de extraordinario interés por sus aplicaciones en la Química preparativa y, especialmente, en la industria textil y de la alimentación.

En este mismo capítulo se enumeran los principales procedimientos de obtención de los ácidos urónicos a partir de los poliurónidos naturales, y se hace un detallado estudio de los métodos de síntesis actualmente conocidos.

En relación con la aplicación de estos compuestos en la síntesis de derivados de azúcares, nuestra atención se ha centrado preferentemente en los compuestos de estructura acíclica, hasta ahora poco estudiados. Por es-

te motivo, resumimos en otro apartado los escasos antecedentes existentes en la bibliografía, y que se limitan, casi exclusivamente, a mercaptales.

El interés de los mercaptales de azúcares en la Química preparativa de los carbohidratos se fundamenta en la posibilidad de aplicar en ellos diversas reacciones de desmercaptalización que, según las condiciones en que se efectuen, pueden conducir a nuevos compuestos cíclicos o acíclicos, como α y β glicofuranósidos, tioglicósidos, acetales y ésteres de aldehídroles, ninguno de los cuales ha sido estudiado hasta ahora en los mercaptales de los ácidos urónicos.

Otro de los motivos que nos ha inducido al estudio de los mercaptales de los ácidos urónicos es la posibilidad de encontrar nuevos derivados que hicieran más fácil la identificación de estos productos naturales, en los que la existencia de un grupo aldehído y otro ácido, a veces en forma de lactona, hacen difícil su caracterización mediante los procedimientos usuales de formación de hidrazonas, oxazonas e hidrazidas.

Por las razones anteriormente enunciadas, estudiamos en esta tesis la preparación de mercaptales y derivados de los ácidos D-glucurónico y D-galacturónico.

A partir de la D-glucurona describimos el etanodiotiomercaptal, y como derivados de este compuesto, la

amida, n-bencilamida y fenilhidrazida correspondientes.

A partir del ácido D-galacturónico describimos el etanoditio y bencilmercaptales del D-galacturonato de metilo que han sido sintetizados mediante mercaptalización y esterificación del ácido D-galacturónico.

Por acetilación de estos compuestos con anhídrido acético y piridina hemos obtenido los tetraacetilderivados correspondientes, y de manera análoga el D-galacturonato de etilo etanoditiomercaptal tetraacetilado.

Al mismo tiempo, iniciamos en esta tesis el estudio de los ésteres de aldehídeos de los ácidos urónicos, que representan un nuevo tipo de derivados acíclicos de los que no hemos encontrado antecedentes en la bibliografía. El interés de estos compuestos estriba en la posibilidad de su formación en los procesos de acetólisis de polisacáridos naturales, efectuada con anhídrido acético y ácido sulfúrico, método que se utiliza con frecuencia en el análisis estructural de los mismos. Por consiguiente, la síntesis de ésteres de aldehídeos de ácidos urónicos, simplifica la identificación de los diversos productos que se originan en las reacciones de acetólisis. Con este fin, hemos preparado la 1,1-di-acetoxi-tri-O-acetil-D-glucurona y el 1,1-di-acetoxi-tetra-O-acetil-D-galacturonato de metilo.

ANTECEDENTES

BIBLIOGRÁFICOS

PREPARACIÓN Y SÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS URÓNICOS

OBTENCIÓN A PARTIR DE PRODUCTOS NATURALES .-

Son numerosas las sustancias pécticas, gomas de plantas, mucílagos vegetales, hemicelulosas y algunos polisacáridos microbiales que contienen poliurónidos, es decir, polisacáridos en cuya molécula se encuentran una o más unidades de ácidos urónicos.

Los poliurónidos constituyen un heterogéneo grupo de sustancias cuya composición química y propiedades físicas no están bien definidas. Sometidos a hidrólisis, por la acción de agua caliente o de ácidos fuertes, se reducen a azúcares y ácidos urónicos libres, o a ácidos aldobiónicos. En la molécula del poliurónido se unen, en cadena glucosídica, el azúcar y el ácido urónico para formar el ácido complejo, el cual se halla en forma de sales en gomas vegetales, mucílagos de plantas, formas gel de algas marinas etc. Todas las sustancias pécticas contienen ácidos poligalacturónicos, parcialmente como sales, pero la mayor parte en forma de ésteres metílicos (1-12).

A partir de estas sustancias naturales es posible obtener los ácidos urónicos.

La recolección de las gomas vegetales se realiza directamente a mano; no así para el aislamiento de otros poliurónidos, en que la materia vegetal, bien pulverizada, se somete a extracción con benceno caliente o con alcohol, o con mezcla de ambos disolventes. Mucílagos, sustancias pécticas solubles en agua y geles de algas marinas se extraen con agua; aunque con ciertas algas se utilizan soluciones diluidas de carbonato sódico (13-27).

Los poliurónidos así obtenidos son, en su mayoría, mezclas muy complejas que no es posible purificar por cristalización, y lo más que conseguirse, en este sentido, es liberarles, tanto como sea factible, de materias inorgánicas y sustancias orgánicas no poliurónidos, y someterlos a un posterior fraccionamiento de la mezcla en componentes de estructura más definida, por precipitaciones selectivas.

La hidrólisis posterior de estos poliurónidos suele realizarse en muy distintas condiciones, según los diversos tipos de poliurónidos: bien por tratamiento en frío con soluciones alcalinas; por empleo de ácidos minerales, incluso en autoclave; así como por hidrólisis enzimática.

HIDRÓLISIS DE LOS POLIURÓNIDOS .-

El aislamiento de los ácidos urónicos a partir de polisacáridos no es fácil, toda vez que en los poliurónidos pueden presentarse tres tipos de unión carbono-oxígeno : éster, éter y glicósido; y algunas de estas uniones resisten grandemente a la hidrólisis.

En las pectinas, el grupo carboxi-metilo se hidroliza fácilmente por la acción de los álcalis en frío, así como por la acción de ciertas enzimas. Por el contrario, los grupos metílicos que esterifican ácidos urónicos en las gomas vegetales y hemicelulosas, no se hidrolizan por la acción de los ácidos minerales en soluciones del dos al cuatro por ciento, aunque la reacción se verifique en autoclave (15,16,28-32).

Por su parte, los heteropolisacáridos, en los cuales los ácidos urónicos están en forma furanósida, se hidrólizan fácilmente. Es suficiente para ello un prolongado calentamiento, de unas horas, a 80°, con soluciones de ácidos minerales al 1 %. (29,33,34,35).

El enlace piranósido, por el contrario, resiste este suave tratamiento (29,35,36).

Así, cuando la forma piranósida de un ácido urónico está unida, a través de su grupo aldehídico, a un azúcar, su completa degradación puede precisar una concentración de ácido que alcanza hasta el cuatro por ciento, y

un calentamiento a 120°, durante un período de diez a veinticuatro horas (21,33,37).

Tan drástico tratamiento destruye gran proporción de ácido urónico; así Mullan y Pércival (38), al hidrolizar un mucílago de la semilla de *Plantago lanceolata*, por calentamiento a 100° durante veinticuatro horas, con una solución al 15 % de ácido sulfúrico, obtuvieron la sal de bario de un ácido urónico en cantidad sólo suficiente para su análisis. Butler y Cretcher (24) hidrolizaron ácido algínico con una solución de ácido sulfúrico al 80 %, en frío, y más tarde, Schoeffel y Link verificaron la misma hidrólisis con solución de ácido sulfúrico al 2'5 % y calentamiento a 100°. (39).

En general, la metilación contribuye a dificultar la hidrólisis de los ácidos poliurónidos. En estos casos, los ácidos urónicos se obtienen por calentamiento en solución hirviente de alcohol metílico que contenga del 3 al 4 % de ácido clorhídrico (10,13). Es incluso, a veces, necesario operar en autoclave (40,41).

El ácido poligalacturónico ha sido también hidrolizado por la enzima pectinasa, en la preparación del ácido D-galacturónico (42). Cuando esta hidrólisis enzimática de un poligalacturónico es posible, resulta muy útil, toda vez que la descomposición de las sustancias reaccionantes es, por este método, mínima.

Generalmente, se usa con ventaja la hidrólisis frac-

cionada. Por este método, el azúcar se va separando, en sucesivas etapas, con progresivo aumento de la severidad en las condiciones, lo que permite el aislamiento de los productos desligados en cada ruptura.

Una vez que se ha concluido cada hidrólisis parcial, se separa la porción no hidrolizada, que es la que contiene el ácido urónico. El método usado en este proceso varía con cada poliurónido, el grado de hidrólisis y el catalizador empleado.

Cuando la hidrólisis ha sido prolongada, y el ácido urónico está presente principalmente como ácido aldobiónico, se neutraliza la solución con carbonato de calcio o de bario, y se separa, por filtración, la sal insoluble formada por el ácido catalizador. Concentrada la solución bajo presión reducida, se precipita la sal del ácido aldobiónico, en forma siruposa, por adición de alcohol (18, 20,34).

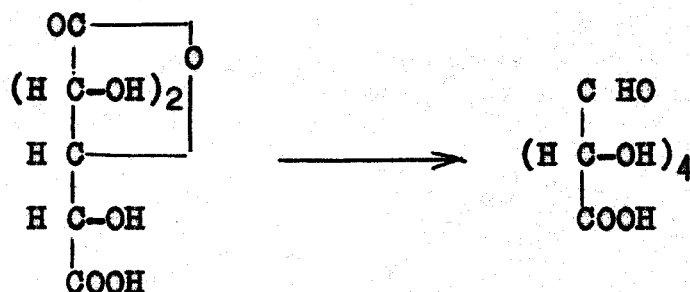
Si el polirónido sólo ha sido suavemente degradado, como en la primera fase de una hidrólisis fraccionada, la parte no alterada de la molécula se precipita de la misma solución ácida por la mencionada adición de alcohol (36).

MÉTODOS DE SÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS URÓNICOS

Existen dos métodos generales de síntesis de los ácidos urónicos : a) por reducción de las monolactonas de ácidos aldáricos (sacáricos), y b) por oxidación del grupo alcohólico primario de los azúcares o sus derivados.

Las monolactonas de los ácidos aldáricos dibásicos pueden ser reducidas por la acción de amalgama de sodio en solución ácida. Así, el ácido glucárico ha sido convertido en ácido glucurónico, pero el rendimiento máximo no ha sobrepasado el 22 por ciento.

Este método se ha aplicado, igualmente, a la reducción del ácido mannárico a ácido mannurónico, y también a la del ácido alárico a su correspondiente ácido urónico.



Más importancia tiene la síntesis de los distintos ácidos urónicos por oxidación del hidroxilo primario, terminal, de la cadena del azúcar correspondiente.

Hay técnicas en que esta oxidación se verifica directamente, sin necesidad de proteger los demás hidroxilos del azúcar. Son las denominadas oxidaciones selectivas. Mientras que en los restantes procedimientos es preciso bloquear dichos hidroxilos, y dejar libre únicamente el terminal, de manera que solamente en él pueda verificarse la oxidación.

MÉTODOS POR OXIDACIÓN SELECTIVA DE AZÚCARES

a).- Per OXIDACIÓN CATALÍTICA .-

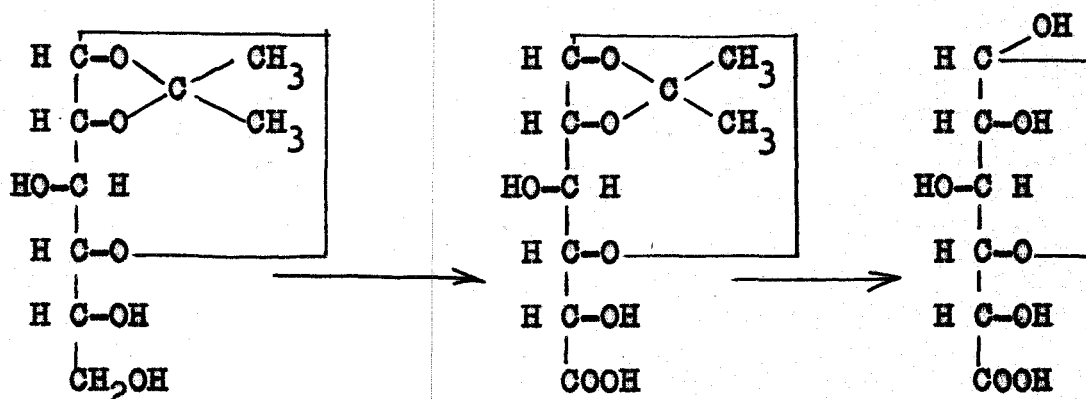
La oxidación de aldehidos alifáticos y alcoholes primarios a ácidos por medio del oxígeno en presencia de metales nobles como catalizadores, era conocida de algún tiempo. Su aplicación, sin embargo, a la oxidación preferente de los grupos alcohólico primario y aldehído de los carbohidratos, es bien reciente.

En 1941, Busch (44) convirtió cuantitativamente D--glucosa en ácido D-glucónico por oxidación con aire, utilizando un catalizador de carbonato de calcio impregnado de paladio. Posteriormente, Heyns y Heinemann (45) prepararon ácido glucónico en análogas condiciones utilizando un catalizador de platino sobre carbón. Con este mismo catalizador, Dalmer y Heyns (46,47) consiguieron oxidar la L-sorbosa a ácido 2-keto-L-gulónico para la producción de ácido ascórbico.

De manera similar, Trenner (48) convirtió 2,3-isopropiliden-L-sorbosa en 2,3-isopropiliden-2-keto-gulosacárico.

Con estas técnicas, Mehtretter, Alexander, Mellens y Rist (49) así como Farnández García (50) ob-

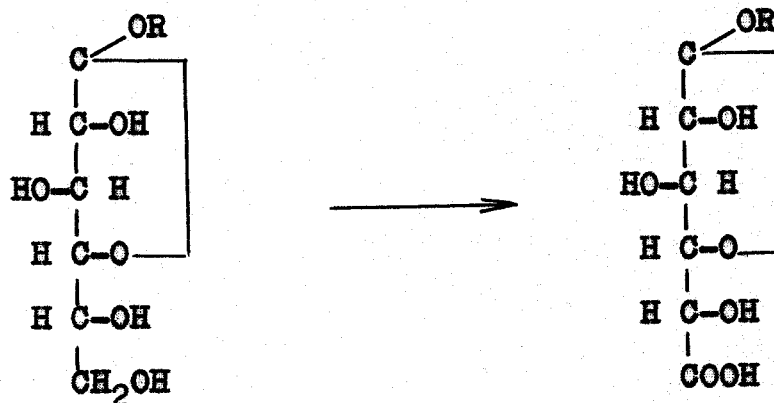
tuvieron ácido glucurónico mediante oxidación catalítica de 1,2-isopropiliden- α -D-glucofuranosa.



El compuesto intermedio, ácido 1,2-isopropiliden-D-glucurónico, obtenido con un rendimiento del cincuenta por ciento, fue hidrolizado cuantitativamente a ácido D-glucurónico, que se aisló como lactona cristalina.

Siguiendo este mismo método, distintos autores han conseguido la preparación de diferentes glicuronósidos. Así, Marsh (51) logró la oxidación de las α y β formas del 1-fosfato-D-glucosa. Marsh (51) y Barker y Stacey (52) oxidaron las α y β formas del metil-D-galactopiranosido, metil-D-glucopiranosido (56) y metil-D-mannopiranosido, a los correspondientes galacturón, glucurón y mannurón derivados; y Kwan-Chung Tseu y A.M.Seligman (56), por oxidación del 2-naftil- β -D-glucopiranosido llegaron al 2-naftil- β -D-glucurónico, y Marsh

(51) al fenil- β -D-glucurónico.



$R = \alpha\text{-CH}_3$ (52,55,58) ; $\alpha\text{-(-)Mentil}$ (51) ; $\beta\text{-Fenil}$ (53)
 $\beta\text{-CH}_3$ (54) ; $\beta\text{-(-)Mentil}$ (51) ; $\beta\text{-2-Naftil}$ (57)
 $\text{-C}_2\text{H}_5$ (54,55) ; $\alpha\text{-(-)Fosfato}$ (51,52) ; $\alpha\text{-Fructosa}$ (55)
 $\beta\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ (54,55); $\beta\text{-Fosfato}$ (51)

b).- Con DIÓXIDO DE NITRÓGENO

Maurer y colaboradores (59,60,61,) encontraron que el dióxido de nitrógeno, en soluciones no acuosas, es capaz de oxidar selectivamente el grupo alcohólico primario de los carbohidratos.

Su experiencia inicial consistió en la oxidación del hidroxilo primario del acetal del aldehído glicólico mediante dióxido de nitrógeno en soluciones de cloroformo o de tetracloruro de carbono. Análogamente, verificaron la oxidación del metil- α -D-glucopiranosido (59) y, por posterior hidrólisis de la mezcla de reacción, creyeron haber aislado D-glucuronato bórico con un rendimiento del sesenta y siete por ciento.

Esta conclusión, sin embargo, estaba basada solamente en el análisis de la sal de bario, pero no en la inequívoca prueba del aislamiento cristalino de D-glucuronolactona u otro derivado del ácido glucurónico.

Por otra parte, la oxidación del metil- α -D-galactopiranosido (61) condujo a la formación de (metil-D-galactopiranosido)uronato cálcico, con un rendimiento del ochenta por ciento.

A pesar de sus repetidos intentos, Mehlretter (62) fue incapaz de alcanzar el rendimiento en D-glucuronato bórico descrito por Maurer y Drefahl (59). Asimismo, Hardegger y Spitz (63) únicamente lograron sintetizar

una pequeña cantidad de ácido D-glucurónico como lactona, siguiendo el mismo método de oxidación con dióxido de nitrógeno, y determinaron que dicha síntesis no era útil como procedimiento preparativo.

En 1950, Peterman patentó dos métodos para la síntesis de ácido D-glucurónico por oxidación de glucósidos con dióxido de nitrógeno.

En uno de los procesos, (64), Peterman oxidaba metil D-glucopiranosido con una mezcla gaseosa de dióxido de nitrógeno y oxígeno. El metil-D-glucuronósido obtenido, era hidrolizado en solución del uno por ciento de ácido sulfúrico, por calentamiento a 90° durante una hora. Se alcanzó así un rendimiento teórico de ácido glucurónico que contrastaba claramente con el conseguido por los investigadores anteriores (62,63).

El segundo proceso de Peterman (65) describe la oxidación del etil-D-glucopiranosido por dióxido de nitrógeno en solución de cloroformo, verificada a 20° C. en un período de ocho horas.

Concluida la reacción, el líquido que sobrenada es decantado, y el residuo gomoso de etil D-glucuronósido disuelto en alcohol absoluto. Por destilación en el vacío, de esta solución, hasta sequedad, consiguió un rendimiento en etil D-glucuronósido del ochenta al ciento por ciento. La hidrólisis del glucuronósido, con solución de ácido sulfúrico al uno por ciento, a elevada temperatura, origina una mezcla de ácido D-glucurónico y furfural, el cual se separa por condensación con ácido

barbitúrico.

Existe aún otra patente, más reciente, (66) que consigue óptimo rendimiento, por oxidación con dióxido de nitrógeno líquido, al verificar la reacción durante 9 horas a 20° y separando el metil D-glucuronósido de la solución acuosa por medio de una resina de cambio aniónico. Por elución de la resina con ácido sulfúrico diluido y posterior calentamiento de la solución, a reflujo, durante diez y seis horas, se obtiene el ácido D-glucurónico. Se separan las impurezas por extracción con butanol, y la solución acuosa es concentrada a pequeño volumen, del que cristaliza la D-glucuronolactona por adición de ácido acético glacial. El rendimiento descrito del producto cristalino es del sesenta por ciento del teórico.

El uso del dióxido de nitrógeno para la oxidación selectiva de polisacáridos a ácidos poliurónicos fue introducida por Kenyon y sus colaboradores en 1941 (67-76).

Por este medio, consiguieron una oxidación extensiva a todos los grupos alcohólicos primarios de la celulosa (73,76). Pero junto a la formación del grupo carboxilo, se producen grupos aldehídicos y cetónicos en hidroxilos secundarios del polisacárido (74,77). De esta manera, aunque es elevado el contenido en ácido urónico en la celulosa oxidada por dióxido de nitrógeno (70,71,72,77, 78,79) no se ha logrado una hidrólisis satisfactoria para separar el ácido glucurónico.

Igualmente, se ha logrado la preparación de ácido glucurónico por una oxidación similar del almidón (80-83 ,). Sin embargo, tampoco se obtienen resultados demasiado prácticos en la hidrólisis de los poliglucuronósidos formados.(82)

En relación con este tipo de oxidaciones hemos de mencionar también el procedimiento debido a Heyns y Graefe (84), quienes por oxidación del almidón con ácido nítrico, y posterior hidrólisis del poliurénido resultante, con ácido clorhídrico en autoclave, consigue un rendimiento del veinte al veintiseis por ciento.

Podemos resumir, pues, que, desde el punto de vista práctico, la oxidación de los azúcares con dióxido de nitrógeno, para preparar ácidos urónicos, no es satisfactoria. Se requieren las mejores condiciones de anhidrización para que la reacción se desarrolle lentamente. Por otra parte, con el empleo de dióxido de nitrógeno líquido se precisan períodos de unas nueve horas para verificar la reacción, mientras que con las soluciones en cloroformo o tetracloruro de carbono, o con dióxido de nitrógeno gaseoso se tardan varios días. Y por último, al lado de estas reacciones de oxidación, se suelen producir otras que disminuyen grandemente el rendimiento.

MÉTODOS POR OXIDACIONES NO SELECTIVAS

En contraposición a las oxidaciones selectivas de azúcares con oxígeno y catalizadores metálicos, o con dióxido de nitrógeno, anteriormente reseñadas, el permanganato potásico, que ha sido empleado en la oxidación de gran número de derivados de los carbohidratos, carece de acción específica. Así resulta de los estudios realizados con 1,2-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (85) que, en medio neutro, experimenta la oxidación del hidroxilo secundario correspondiente al átomo de carbono 5, con producción de un treinta por ciento de 1,2-isopropiliden-D-xiluronato potásico.

Es decir, que para que sea factible la síntesis de ácido urónico a partir de su correspondiente azúcar, por oxidación con permanganato potásico, es preciso que todos los hidroxilos del azúcar, excepto el alcohólico primario, estén protegidos.

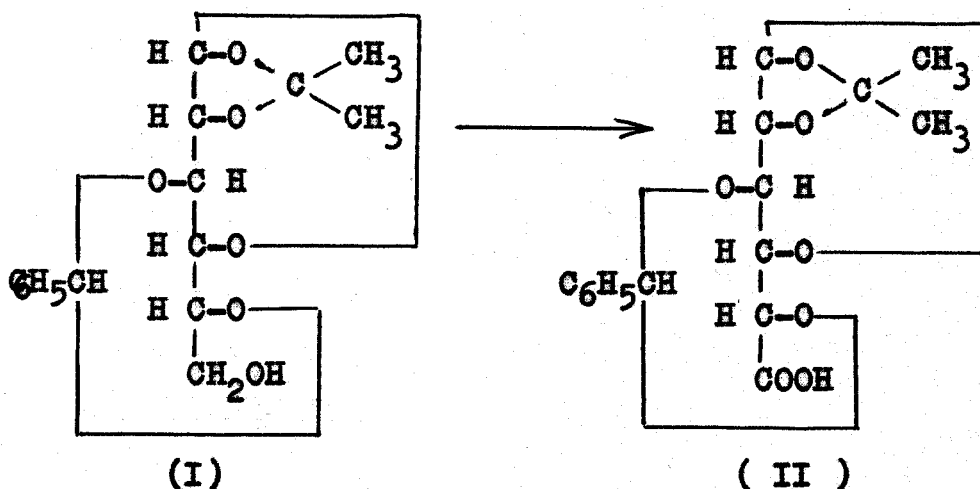
Esta protección, o bloqueo, de los grupos hidroxilos se realiza frecuentemente mediante la formación de acetales y cetales, que, una vez verificada la oxidación, son susceptibles de eliminación por hidrólisis ácida, sin originar descomposición del ácido urónico.

La labilidad de tales ciclos acetálicos en soluciones ácidas, requiere, desde luego, que las oxidaciones se des-

arrollen en condiciones neutras o alcalinas.

Un diacetal cíclico de este tipo fue empleado por Ohle y Berend (87a), y por Link y colaboradores (87 b,c) en la síntesis del ácido galacturónico. Dichos investigadores encontraron que la 1,2;3,4-di-isopropiliden-D-galactosa era convertida, por oxidación con permanganato en solución alcalina, en el correspondiente derivado del ácido D-galacturónico, con un rendimiento del sesenta y cinco por ciento. Posterior hidrólisis de tal derivado, en solución ácida, y concentración a sirupe, conducía al ácido D-galacturónico cristalino (87 c).

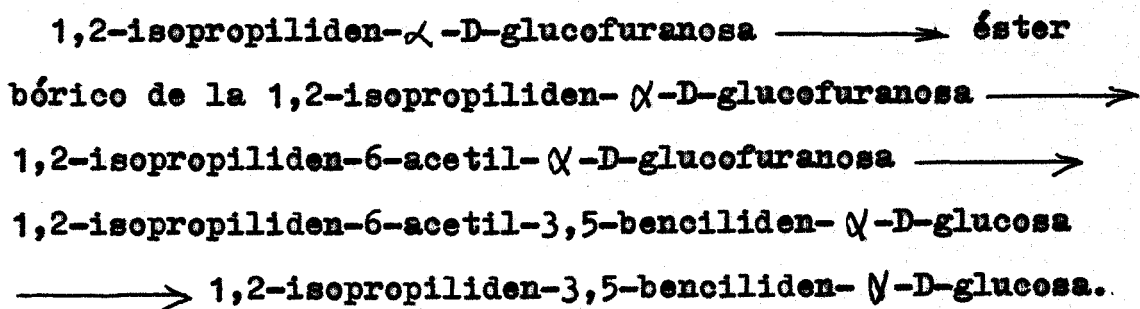
En 1933, Zervas y Sessler (88) utilizaron permanganato potásico para preparar ácido 1,2-isopropiliden-3,5-benciliden -D-glucurónico (II), a partir de 1,2-isopropiliden-3,5-benciliden-D-glucifuranosa (I), con un rendimiento del cincuenta por ciento.



Una hidrólisis del producto resultante, efectuada con ácido clorhídrico 0'1 N en etanol del 50 %, por calentamiento a 100° durante una hora, condujo a la formación de D-glucuronolactona con un rendimiento medio, referido a glucosa, del diez y seis por ciento del teórico.

El procedimiento seguido por Zervas y Sessler para preparar la 1,2-isopropiliden-3,5-benciliden-D-glucosa, consistía en hacer reaccionar la 1,2-isopropiliden- α -D-glucofuranosa con benzaldehído y pentóxido de fósforo a la temperatura ambiente, procedimiento que representa una modificación del método de Brigl y Grüner (89) quienes utilizaban cloruro de zinc como agente de condensación.

Más recientemente, Akiya y Watanabe (90) prepararon dicho compuesto a través de las siguientes reacciones :



La oxidación con permanganato de la 1,2-isopropiliden-3,5-benciliden- α -D-glucosa y la hidrólisis del derivado del ácido D-glucurónico resultante, por el método de Zervas y Sessler, proporciona un rendimiento del veintuno por ciento de glucuronolactona, referido a D-glucosa.

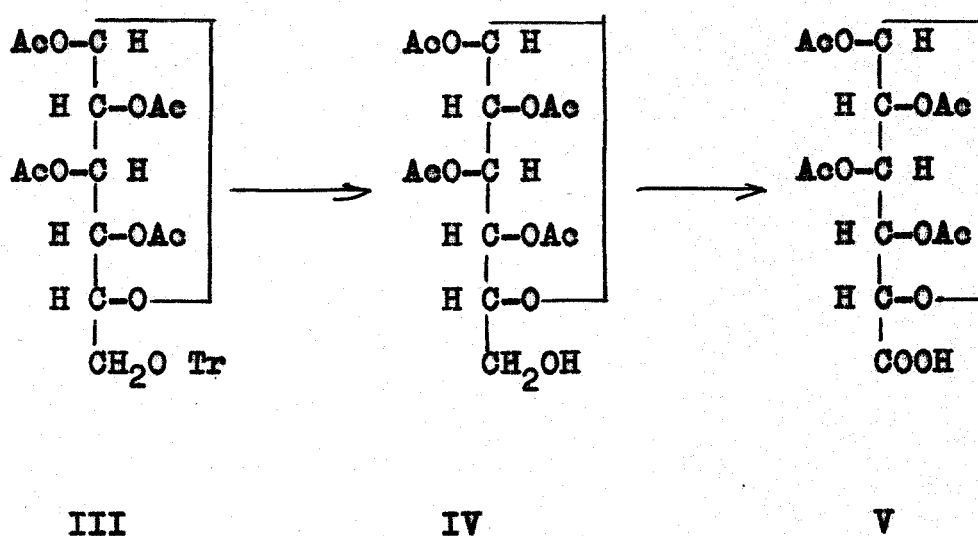
Un ensayo efectuado por Vargha en 1933 (91), consistente en oxidar directamente el éster bórico intermedio anterior, produjo el 1,2-isopropiliden-D-xiluronate potásico, en vez del esperado derivado del ácido glucurónico.

En 1951, Ishidate y Okada (92) prepararon ácido 1,2-ciclo-hexiliden-3,5-benciliden- α -D-glucurónico, con un rendimiento del ochenta y ocho por ciento, por oxidación con permanganato de 1,2-ciclo-hexiliden-3,5-benciliden- α -D-glucosa. Posterior hidrólisis, en mezcla de etanol y ácido clorhídrico, proporcionó D-glucuronolactona, con un rendimiento, referido a glucosa del veintidos por ciento.

La protección de los grupos hidroxilos de los azúcares en la preparación de los ácidos urónicos se ha efectuado también por derivados distintos de los acetales. Así, por tritilación del azúcar, seguida de acetilación y posterior eliminación del grupo tritile, es posible la obtención de acetilderivados de azúcares con el grupo hidroxilo primario libre, y por consiguiente, susceptible de ser oxidado.

De esta forma, Stacey preparó el ácido 1,2;3,4-tetraacetil-D-glucurónico (V), por oxidación con permanganato de la 1,2;3,4-tetraacetil- β -D-glucosa (IV), (93) que había sido obtenida por tritilación de la glucosa, según el procedimiento de Helferich, Moeg y Jünger (94)

seguida de acetilación y destritilación, a tenor del método de Helferich y Klein (95).

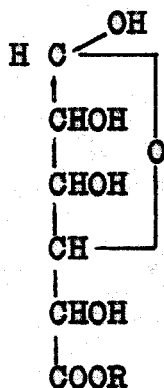


Por desacetilación de este derivado del ácido glucurónico (V), con solución acuosa de hidróxido bórico, obtuvieron D-glucuronato bórico. Después de separar el bario con ácido sulfúrico, y de concentrar en el vacío la solución acuosa hasta sirupo, cristalizó la D-glucurene-lactona, con un rendimiento del veintiseis por ciento.

DERIVADOS ACÍCLICOS DE LOS ÁCIDOS URÓNICOS

Es bien sabido que los azúcares y sus derivados pueden adoptar tres formas fundamentales : la forma abierta o lineal, y las dos formas cíclicas, que fueron denominadas por Haworth furánica y piránica, por corresponder a las estructuras de los cuerpos fundamentales heterocíclicos : furano y pirano.

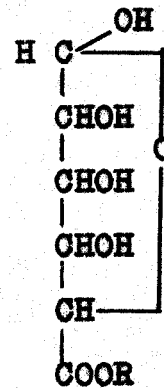
De acuerdo con esto, las estructuras correspondientes a los ácidos urónicos y sus derivados se representarán por las fórmulas generales :



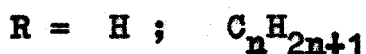
Forma Furánica



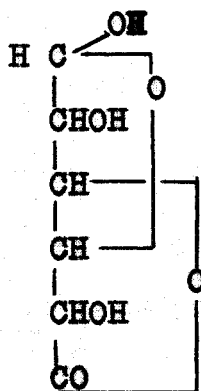
F. abierta



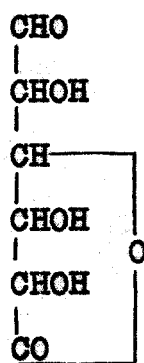
Forma Piránica



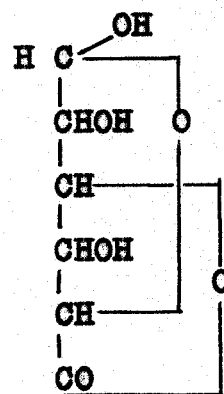
La posible existencia en estos compuestos de una forma lactona aumenta el número de estructuras teóricamente posibles que se encuentren en equilibrio en solución, con las tres que, a continuación, formulamos :



Forma Furánica



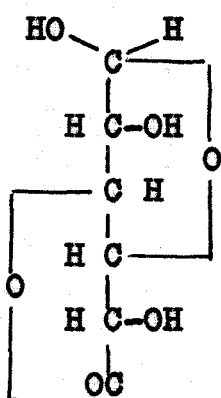
F. abierta



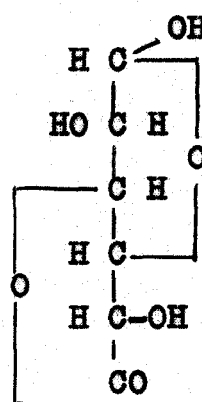
Forma Piránica

Los tres ácidos urónicos naturales, D-glucurónico, D-mannurónico y D-galacturónico, se han aislado como ácidos libres, en forma cristalina. El ácido D-glucurónico se conoce solamente como β -forma, mientras que los otros dos existen en las formas piránicas α y β .

Asimismo, se han conseguido preparar las γ -lactonas cristalinas de los ácidos glucurónico y mannurónico; que se conocen, respectivamente, como glucuronolactona (glucurona) y mannurolactona (mannurona).



Glucurona



Mannurona

Se ha demostrado, además, (96) que la estructura de la D-glucurona corresponde a la 3,6-lactona, con un anillo 1,4-hemiacetal o anillo furánico. Y por otra parte, que la mannurona cristalina posee un anillo 1,4-hemiacetalico y otro lactónico entre los carbonos 3 y 6. (97)

Las formas acíclicas de los ácidos urónicos y sus lactonas no han sido aisladas hasta ahora. Se supone su existencia solamente en solución. Únicamente se conocen derivados de estas formas acíclicas, cuya preparación lleva aparejada la rotura de los ciclos de pirano y furano.

A continuación, vamos a resumir los antecedentes que sobre estos derivados acíclicos de los ácidos urónicos se encuentran en la bibliografía. Son muy limitados, y se reducen casi exclusivamente a los mercaptales.

Mercaptales de los ácidos urónicos .-

Los mercaptales de los azúcares se obtuvieron por simple agitación en frío, con un tiol, de una solución de la aldosa en ácido clorhídrico concentrado (98) . Los tioles o mercaptanos más comunmente utilizados son el etil, propil, butil, bencil y etanoditionmercaptano.

Dichos mercaptales de aldosas, en general, suelen ser estables y de fácil cristalización. Constituyen unos productos intermedios muy útiles en la preparación de diversos tipos de derivados acíclicos de los azúcares (99-105) y es, también, del mayor interés su utilidad en la identificación de monosacáridos (103)

Por otra parte, los grupos tioalquílicos pueden ser separados de los tioacetales de azúcares, y según las condiciones empleadas para ello pueden obtenerse furánósidos, piranósidos y tioglicósidos o acetales.

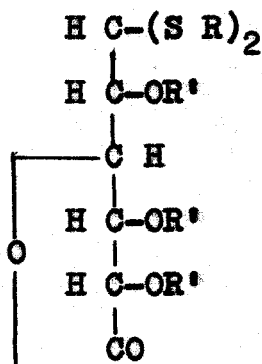
Sin embargo, los mercaptales de los ácidos urónicos han sido poco estudiados, ni se han investigado aún sus aplicaciones en la síntesis de furánósidos, piranósidos, tioglicósidos y acetales.

El primer antecedente que sobre esto encontramos es la preparación del diamilmercaptal de la glucurona, descrito por Neuberg en 1900 (104), como aceite de difícil solidificación.

En 1957, Welfrom y Onodera estudiaron la preparación

del dietilmercaptal de la glucurona; pero solamente consiguieron aislar en forma cristalina el dietilmercaptal-glucuronato sódico (105).

En 1958, Zinner ha descrito los resultados obtenidos en la preparación de diversos mercaptales de la D-glucurona (I), de los que consigue aislar en forma cristalina, únicamente, el dibencilmercaptal; el dietilmercaptal como sólido amorfo; y el di-n-butilmercaptal como sirupo. No logró obtener productos químicamente puros con otros diversos mercaptales ensayados, pues, aunque, con el fin de aislar estos compuestos, Zinner preparó y obtuvo cristalinamente los 2,4,5-triacetilderivados de estos mercaptales de la glucurona, y los sometió posteriormente a una desacetilación con metilato bórico, no consiguió el objeto que se propuso (II). (106)



I : $\text{R}^{\circ} = \text{H}$

II : $\text{R}^{\circ} = \text{Ac}$

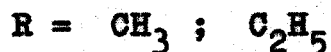
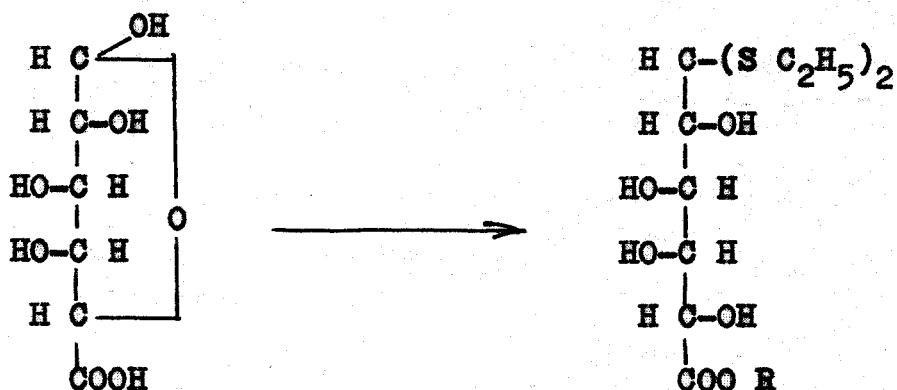
La técnica generalmente seguida por este autor, para, preparar los mercaptales, consiste en la agitación de la solución de glucurona con el mercaptano; precipitación con agua del producto de la reacción; extracción con cloroformo y lavado de este con bicarbonato, antes de proceder a su evaporación, y cristalización del producto.

Por otra parte, el primer mercaptal del ácido galacturónico que encontramos descrito en la bibliografía es el dietilmercaptal, preparado por Campbell y Link en 1937 (107) por tratamiento del ácido galacturónico con etilmercaptano, en ácido clorhídrico concentrado. El producto de la reacción, siruposo, al ser neutralizado con sosa en metanol, originó la sal sódica cristalina. Por adición de ácido clorhídrico a 0^o, se consiguió aislar de dicha sal el correspondiente ácido libre.

Por tratamiento con diazometano del ácido D-galacturónico dietilmercaptal, obtuvieron los mencionados autores el éster metílico correspondiente, que, por acetilación con anhídrido acético en piridina, se transforma en el tetraacetil-D-galacturonato de metilo dietilmercaptal.

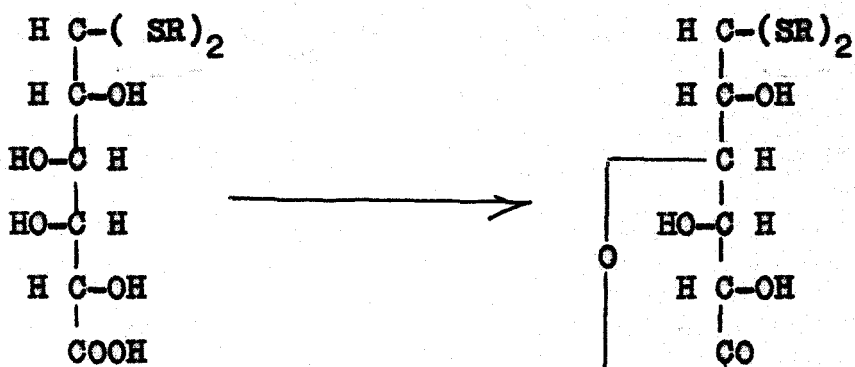
En un trabajo aparecido en 1940, Dimler y Link (108) describen la preparación de dicho éster metílico por un procedimiento de gran simplicidad que evita el uso del diazometano. Consiste esta técnica en la mercaptalización y esterificación simultánea del ácido galacturónico, por reacción de este con el mercaptano en ácido clorhídrico

metanólico o etanólico. Obtuvieron así, fácilmente, los ésteres metílico y etílico del dietilmercaptal del galacturónico.

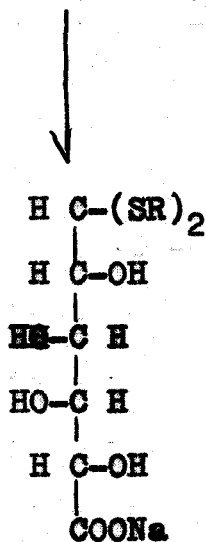


Recientemente, en 1958, Zinner (109), ha descrito la preparación de distintos mercaptales del ácido galacturónico a partir del ácido 1,2;3,4-di-isopropiliden-galacturónico, que, al reaccionar con el mercaptano en ácido clorhídrico, experimenta simultáneamente la mercaptalización y la hidrólisis de los restos isopropiliden. De esta forma, se consiguen los mercaptales del ácido galacturónico y de su lactona.

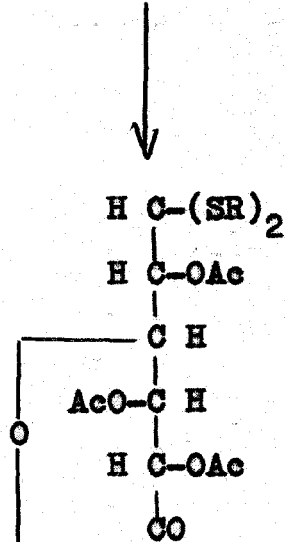
Así, Zinner aisló en forma cristalina el dimetil y dietilmercaptal (Ia,IIa,Ib,IIb) de ambas formas, que se transforman en el mercaptal puro de la -lactona por calentamiento en el vacío sobre anhídrido fosfórico (IIa, IIb).



I (a-f)



II (a-d)



III (a,c,e)

IV (a,c,d)

a, R = CH₃b, R = C₂H₅c, R = n-C₃H₇d, R = i-C₃H₇e, R = n-C₄H₉f, R = C₆H₅CH₂

Logró Zinner preparar cristalinos los mercaptales di-n-propil y di-n-butil del ácido galacturónico, mediante una purificación consistente en la formación de la sal sódica y precipitación con ácido clorhídrico (IIIc, IIe). Sin embargo, no pudo obtener cristalinos el dibencil ni el di-isopropilmercaptopal.

Los mercaptales de la γ -lactona del ácido galacturónico pueden transformarse en los correspondientes 2,4,5-triacetilderivados por acetilación con anhídrido acético y piridina.

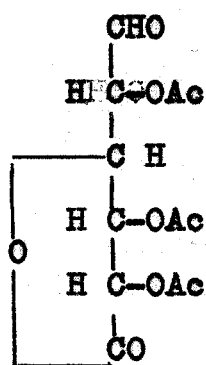
Así, dichos autores aislaron en forma cristalina los derivados acetilados correspondientes al dimetil y di-isopropilmercaptopal, y como sirupo puro, el di-n-propilmercaptopal.

Acetilderivados acíclicos de los ácidos urónicos .-

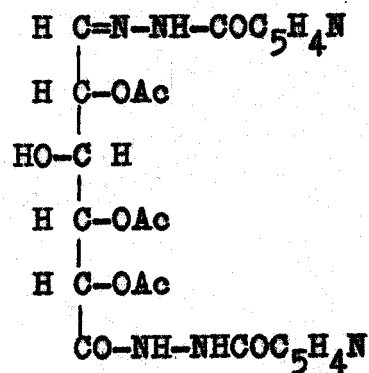
Otro tipo de derivados acíclicos de los ácidos urónicos que hemos encontrado en la bibliografía, son los acetilderivados que resultan en la desmercaptalización del 2,4,5-triacetil D-glucuronolactona dietilmercaptal (106) y de los 2,3,4,5-tetraacetil-D-galacturonatos de metile o de etilo dietilmercaptales. (107,108).

Esta desmercaptalización fue conseguida de acuerdo con la técnica de Wolfrem, consistente en un prolongado tratamiento del acetilderivado del mercaptal con carbonato de cadmio y cloruro mercurico en acetona (110).

La 2,4,5-triacetil-D-glucurono-6,3-lactona conseguida por Zinner por este procedimiento, era de caracter amorfo, y para su caracterización la transformé, por tratamiento con isonicotinhidrazida, en el compuesto cristalino 2,4,5-triacetil-D-glucurónico-isonicotinilhidrazida-isonicotinilhidrazona.



V

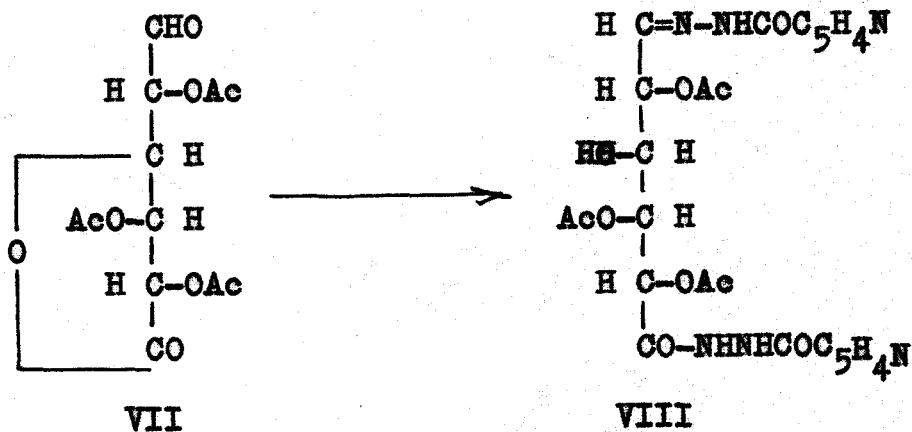


VI

Mediante desmercaptalización del D-galacturonato de metilo dietilmercaptal, por tratamiento con carbonato de cadmio en acetona y purificación con cloroformo, aislaron Campbell y Link (107) el tetraacetil-aldehído-galacturonato de metilo. Este aldehído origina, por cristalización en etanol, el hemiacetal, cuyas α y β formas aislaron posteriormente Dimler y Link (108). Estos autores, asimismo, prepararon el tetraacetil-aldehído-D-galacturonato de etilo y sus correspondientes α y β hemiacetales, sobre cuya mutarrotación efectuaron un estudio muy completo.

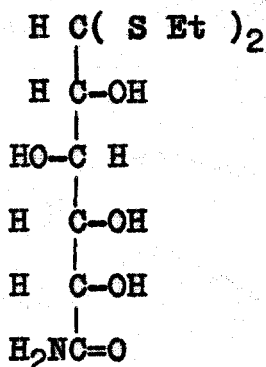
Otro acetilderivado acíclico, preparado por Campbell y Link, fue la semicarbazona del tetraacetil-D-galacturonato de metilo, obtenida por tratamiento del aldehído con el $\text{NH}_2\text{CO.NHNH}_2 \cdot \text{HCl}$.

Posteriormente, Zinner (109) ha descrito la preparación de la 2,4,5-triacetil-al-D-galacturónico- γ -lactona (VII), obtenida como sirupo puro, y caracterizada por la formación del 2,4,5-triacetil-D-galacturónico-isonicotinilhidrazida-isonicotinilhidrazona (VIII).



Amidas y fenilhidrazidas de mercaptales de los ácidos urónicos.-

La única amida no sustituida de un mercaptal de un ácido urónico que existe descrita en la bibliografía es la D-glucuronamida dietilmercaptal, obtenida por Wolfrom y Onodera a partir del triacetil-D-glucuronolactona dietilmercaptal, por tratamiento con amoniaco seco en metanol. De esta forma, se consigue, simultáneamente, la desacetilación del producto original; pero el aislamiento de la amida resulta difícil, ya que la cristalización de la misma es extraordinariamente lenta.



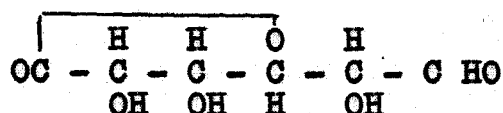
Por otra parte, según hemos encontrado en la bibliografía, los mercaptales de las lactonas de los ácidos glucurónico y galacturónico pueden transformarse, mediante tratamiento con fenilhidrazina, en los mercaptales de

las fenilhidrazidas de los ácidos correspondientes. Así Zinner ha descrito () la preparación de las fenilhidrazidas correspondientes al dietil, di-n-propil, diisopropil y di-n-butilmercaptal de los ácidos glucurónico y galacturónico, dimetilmercaptal fenilhidrazida del ácido D-galacturónico, y dibencilmercaptal fenilhidrazida del ácido D-glucurónico.

P A R T E E X P E R I M E N T A L

M A T E R I A S

P R I M A S

ÁCIDO D-GLUCURÓNICO.- D-GLUCURONA

Hemos seguido, para su preparación, el estudio efectuado por Shichiro Akiya y Tadao Watanabe (85b) a partir del método de Zervas (88).

La glucosa se convierte por la forma ordinaria, en 1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa, la cual se condensa con ácido ortobórico en presencia de sulfúrico concentrado, con formación del 3,5-O-ortoborate-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa. Por acetilación de esta, con separación al propio tiempo del ácido bórico, se obtiene 6-O-acetil-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa, que por tratamiento con benzaldehído, en presencia de cloruro de zinc, nos da 6-O-acetil-3,5-O-benciliden-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa. Por saponificación de esta con potasa alcohólica, se obtiene 3,5-O-benciliden-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa, que es oxidada con permanganato potásico en medio alcalino, a ácido 3,5-O-benciliden-1,2-O-isopropiliden-glucurónico, que por hidrólisis origina ácido D-glucurónico y su lactona.

(I).- 3,5-O-monoborato-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucos-
furanosa .-

Se preparó por el procedimiento de Freudenberg y Hill (111), mediante agitación mecánica durante 4-5 horas, de una mezcla formada por 100 g de glucosa previamente secada en el vacío sobre ácido sulfúrico, 34'4 g de ácido ortobórico, y 1.250 cc. de acetona pura secada sobre carbonato potásico, más 40 cc. de ácido sulfúrico concentrado.

Transcurrido el tiempo indicado, se agregan, en varias porciones, 400 g de carbonato potásico y se continúa la agitación durante unas 40 horas, hasta haber neutralizado todo el ácido. Se filtra, lava el filtro con acetona seca, y se concentra el filtrado por destilación del disolvente en baño maría y presión normal, tanto como sea posible.

El residuo se concentra completamente, en el vacío, hasta sirupo amarillento, el cual, a veces, cristaliza espontáneamente.

Dicho sirupo, que cristaliza por extracción con acetato de etilo caliente y adición de doble volumen de éter de petróleo, puede acetilarse directamente.

(II).- 6-O-acetil-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucos-
furanosa .-

El sirupo anteriormente obtenido (I) se disuelve en 175 cc. de anhídrido acético caliente, el cual se purificó previamente por calentamiento a reflujo durante dos horas, con algo de acetato sódico, y posterior destilación fraccionada.

Una vez fría la solución, se le agregan de una vez 125 g de acetato sódico recién fundido. El matraz, envuelto en un paño, se agita vigorosamente durante diez minutos destapando el matraz de cuando en cuando. En este momento el propio calentamiento alcanza su máximo. Se da por terminada la acetilación después de calentar media hora en baño de agua.

Después, se deja enfriar, se añaden 800 cc. de agua y se agita hasta disolución total. Se pasa la solución a un embudo de decantación y se deja estar una noche. Se lava con tres porciones de 100 cc. de benceno, el cual extrae un producto secundario; y la solución acuosa se agita vigorosamente con 10 porciones de 100 cc. de cloroforme. Los extractos clorofórmicos reunidos fueron desacidificados por agitación con soluciones saturadas de bicarbonato potásico, hasta no obtener reacción al rojo Congo, y se seca con sulfato sódico anhidro.

La mayor parte de la solución clorofórmica total se concentra a la presión ordinaria, y el sirupo residual, debilmente amarillento, cristaliza tras la adición de unos 80 cc. de alcohol absoluto caliente.

Rendimiento : 30 g P. f. = 148° C.

(III) .- 6-O-acetil-3,5-O-benciliden-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa .-

50 g de 6-O-acetil-isopropiliden- α -D-glucofuranosa se agitan mecánicamente durante 6 horas junto con 200 cc. de benzaldehído recién destilado y 50 g de cloruro de zinc anhidro.

El producto de la reacción, incoloro y espeso, se vierte en un matraz de dos litros y se le agregan 800 cc. de agua. Para eliminar el exceso de benzaldehído se concentra la solución a pequeño volumen, en el vacío y en baño de agua a 60°.

Se deja cristalizar por enfriamiento; se filtran los cristales y se lavan con agua fría. El producto bruto así obtenido, es suficientemente puro para posterior uso.

(IV).- 3,5-O-benciliden-1,2-O-isopropiliden-
 α -D-glucofuranosa .-

15 g de 6-O-acetil-3,5-O-benciliden-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa se calientan en baño de agua durante 30 minutos con 120 cc. de metanol que contienen 2'5 g de NaOH.

Los cristales que se obtienen al enfriar, se separan por filtración y una vez lavados y secos dan un punto de fusión igual a 149°.

(V).- Ácido 3,5-O-benciliden-1,2-O-isopropiliden-
 α -D-glucurónico .-

En 120 cc. de agua se suspenden 9'3 g de 3,5-O-benciliden-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa. Se agregan 30 cc. de NaOH 1 N, y de una vez, bajo enfriamiento y agitación, se añaden 7 g de permanganato potásico finamente pulverizado.

Se mantiene la agitación hasta que el permanganato se ha consumido, en lo que se invierten 3-4 horas. Por filtración se separa el bióxido de manganeso formado, que se lava con agua caliente, y al filtrado se adicio-

na ácido clorhídrico diluido hasta reacción ácida al rojo Congo.

El sólido que precipita se filtra, y se disuelve en solución de bicarbonato, para purificarlo, reprecipitándolo otra vez por nueva adición de clorhídrico.

Rendimiento : 5'5 g. P. f. = 170°.

(VI).- Ácido 1,2-O-isopropiliden- α -D-glucurónico
y (VII).- 6,3-D-Glucuronolactona .-

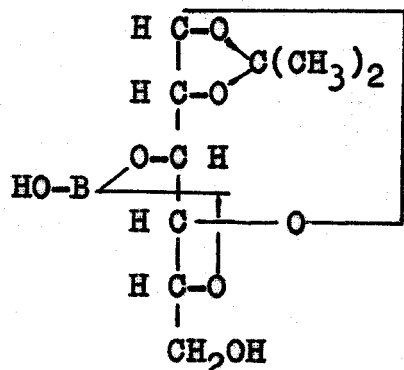
La rotura completa y simultánea de los grupos cetónico y benzaldehído de (V), se consigue fácilmente con el siguiente tratamiento :

El ácido benciliden-isopropiliden-glucurónico (V) se calienta a 100 ° durante una hora, en diez veces su volumen de una mezcla de alcohol-agua en partes iguales, decimonormal de ácido clorhídrico.

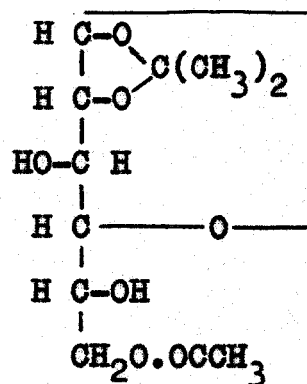
Seguidamente, se evapora al vacío, obteniéndose la lactona en estado puro y rendimiento cuantitativo. Se recristaliza de alcohol etílico absoluto.

P. f. = 177° C.

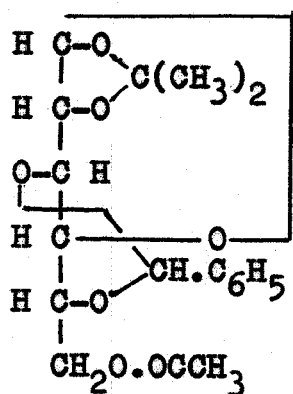
Dichas reacciones tienen lugar según el siguiente esquema:



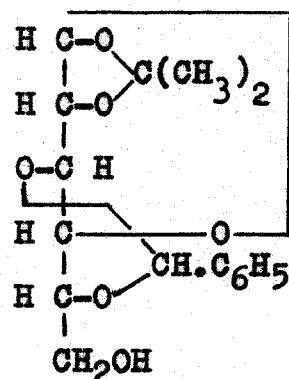
(I)



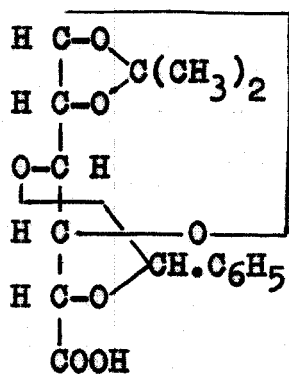
(II)



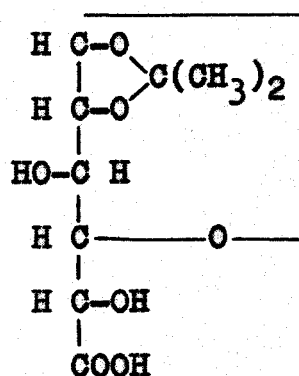
(III)



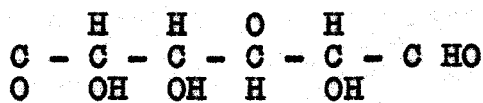
(IV)



(V)



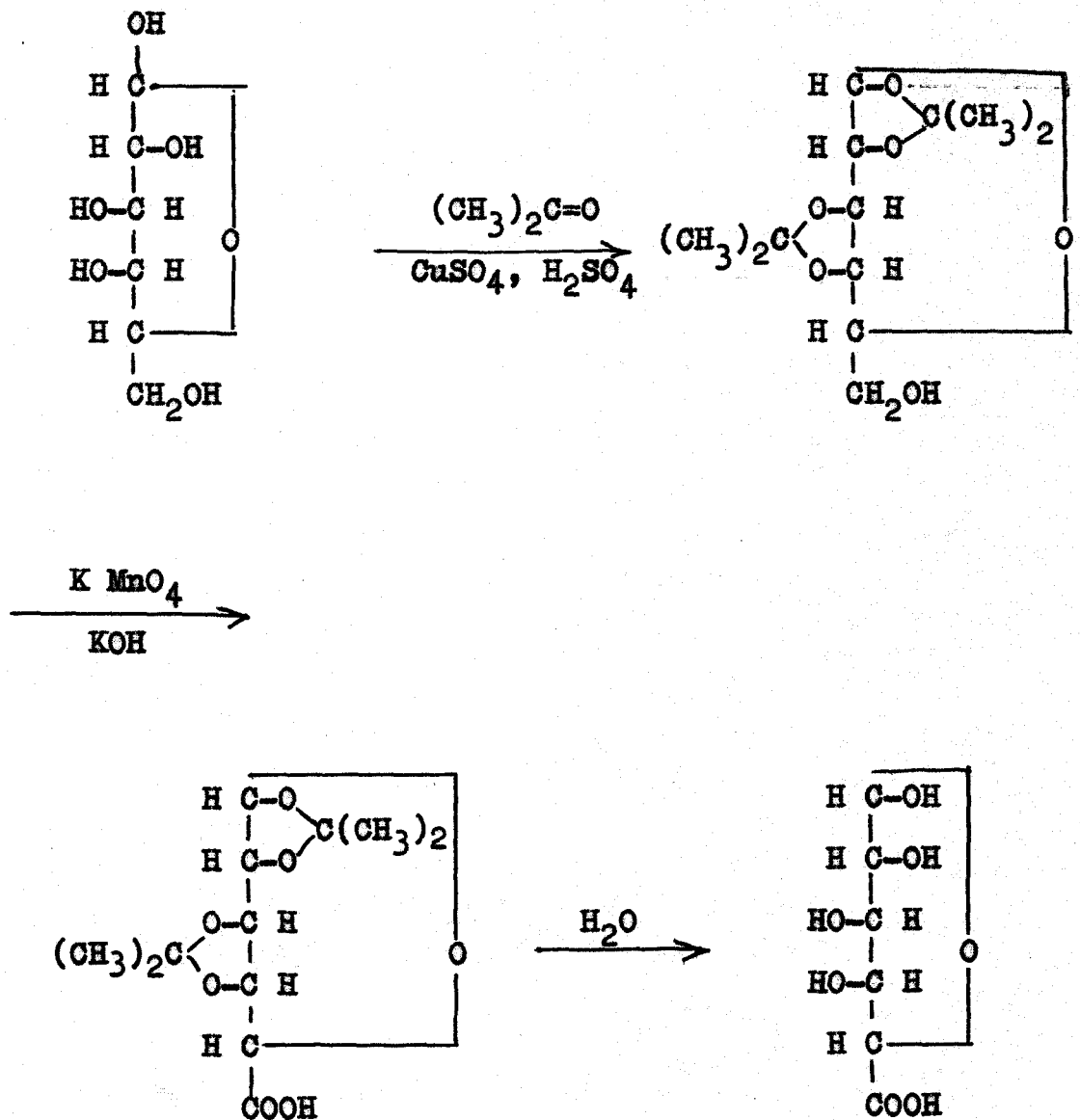
(VI)



(VII)

ÁCIDO D-GALACTURÓNICO

Se preparó, de acuerdo con K.P. Link y H.M. Sell (87c) según el siguiente esquema :



a).- Acetonación de la D-galactosa .-

En un matraz de 4-6 litros, provisto de tapón esmerilado, se ponen 90 g de D-galactosa anhidra finamente pulverizada, y que se ha tenido varios días en desecador de vacío sobre anhídrido fosfórico, 200 g de sulfato cúprico anhidro, secado durante varios días en una estufa y calentado después a fuego directo, 10 cc. de ácido sulfúrico concentrado de densidad 1'84 y, 2 litros de acetona purificada y seca, totalmente libre de alcohol y humedad.

Se agita mecánicamente la mezcla durante 24 horas, al cabo de las cuales se separa el sulfato de cobre y la galactosa sin reaccionar, mediante filtración, y se lava el residuo con acetona seca.

El filtrado se neutraliza por agitación con 94 g de hidróxido cálcico pulverizado, hasta obtener reacción neutra al rojo Congo. El hidróxido cálcico residual y el sulfato cálcico formado se filtran y lavan con acetona. Del filtrado se separa el exceso de acetona por concentración a la presión atmosférica; y después que se obtiene un líquido aceitoso, se separa la mayor parte de la acetona restante por concentración a 50°, en el vacío de trompa de agua. Las últimas trazas de acetona se eliminan, finalmente, por concentración a 100° y 6 m.m. (bomba de aceite).

El residuo, aceite amarillento, es di-isopropiliden-
- α -D-galactopiranosas, que sin posterior purificación pue-
de someterse a la oxidación que describimos seguidamente.
Rendimiento: 100-120 g.

b).- Oxidación de la 1,2;3,4-di-O-isopropiliden-
 α -D-galactopiranosas .-

En un vaso de 6 litros, provisto de agitador mecáni-
co, se ponen 100 g de di-isopropiliden-galactopiranosas
bruta, 4'5 litros de agua y 100 cc. de solución 7'8 N
de hidróxido potásico.

En un período de 5 horas se añaden 300 g de perman-
ganato potásico pulverizado, en porciones de 60 g. Se
mantiene la agitación durante toda la oxidación, que es
completa en 24 horas.

Por filtración sobre asbesto en un büchner se sepa-
ra el dióxido de manganeso, y el filtrado se neutraliza
haciendo burbujear en él anhídrido carbónico, utilizan-
do fenolftaleína como indicador.

La solución acuosa se concentra en el vacío de la
trompa de agua, en un baño cuya temperatura no exceda
los 65°. El residuo seco se trata dos veces con porciones
de 300 cc. de etanol de 95, hirviendo, y se filtra de los
residuos insolubles. El alcohol se separa por evapora -

ción a 15 mm. de presión y a 50°.

Tras la adición de 300 cc. de acetona al residuo siroposo, cristaliza la sal potásica del ácido di-isopropiliden-D-galactarónico.

El líquido madre puede ser concentrado otra vez, y por adición de más acetona se obtiene la restante cantidad de sal potásica cristalizada.

El rendimiento es de 60-80 g.

c).- Conversión de la sal potásica anterior en el ácido di-O-isopropiliden-D-galacturónico.-

En un embudo de separación de un litro, se ponen 60 g de di-O-isopropiliden-galacturonate potásico disueltos en 376 cc. de ácido sulfúrico 0'5 N.

La solución se extrae cuatro veces con porciones de 250 cc. de éter, y la mezcla de extractos etéreos se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra y se concentra a sequedad por calentamiento a 50°, bajo presión reducida.

El producto se recristaliza disolviéndolo en 150 cc. de benceno hirviente; del que cristaliza tras la adición de 200 cc. de éter de petróleo de punto de ebullición entre 35-54°.

El rendimiento obtenido es de 40-45 g y su p.f.=157°.

d).- Hidrólisis del ácido di-O-isopropiliden-
D-galacturónico .-

En un matraz de fondo redondo de 500 cc., provisto de un refrigerante de reflujo, se ponen 40 g de ácido di-O-isopropiliden-D-galacturónico de punto de fusión igual a 157° C, y 120 cc. de agua.

La mezcla se calienta en baño de maría durante dos horas. Se decolora la solución con 5 g de carbón activo, e inmediatamente se concentra en el vacío, tan rápidamente como sea posible, manteniendo la temperatura del baño a 50°. Obtenido un líquido siruposo se pasa a un cristalizador; se le añaden unas gotas de alcohol y se rasca vigorosamente hasta obtener un sólido cristalino.

El producto se lava con etanol de 95 y con éter seco, y se deseca en el vacío a 12 mm. sobre pentóxido de fósforo.

El rendimiento es de 20 g. Cristaliza en microagujas de punto de fusión igual a 159-160°.

BROMURO DE ETILO

Se preparó siguiendo la técnica descrita por Ribas Marques (112).

En un matraz de fondo redondo de 1.000 cc. de capacidad se ponen 150 cc. de agua y se añaden, con cuidado, 220 cc. de ácido sulfúrico concentrado, enfriando exteriormente con agua.

Una vez frío se agregan 220 cc. de alcohol de 95%. Se enfría nuevamente, y se añaden 200 g de bromuro potásico finamente pulverizado.

Se tapa el matraz y se agita; se le añaden unos trozos de plato poroso y, con la punta de una navaja, una pequeña cantidad de limaduras de cobre. Se adapta luego al matraz un tapón con un codillo de vidrio unido a un refrigerante, en cuyo extremo inferior lleva un tubo de vidrio doblado en ángulo y que va a finalizar en el fondo de un erlenmeyer de 500 cc. que contiene 250 cc. de agua.

El matraz que contiene la mezcla de reacción se calienta en baño de arena, al principio suavemente, y después a 110-120°, manteniendo esta temperatura hasta que se verifique la esterificación y comience a destilar.

Lentamente se va elevando la temperatura en la medida necesaria para mantener la destilación.

El erlenmeyer colector deberá mantenerse frío durante toda la operación mediante un baño de hielo y sal.

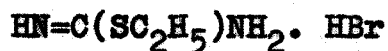
Para evitar los efectos de posibles absorciones del líquido de dicho erlenmeyer, producidas por eventuales enfriamientos de la vasija de reacción, deberá montarse el colector sobre un soporte regulable al objeto de que el codillo final del refrigerante sólo quede introducido unos milímetros en el agua del colector.

La duración de la operación es de unas dos horas.

El contenido del colector se pasa a un embudo de decantación, mediante el cual se separa la capa inferior formada por el bromuro de etilo, que se recoge directamente en un matraz de destilación fraccionada de 100 cc. que inmediatamente se introduce en la mezcla frigorífica de hielo y sal.

Para secar y fijar bien el éter y el alcohol que en pequeña cantidad contiene el bromuro de etilo obtenido, se le agregan, gota a gota, con enfriamiento y agitación, 5 cc. de ácido sulfúrico concentrado.

Se une el matraz a un refrigerante terminado en un codillo que se introduce en el frasco destinado a conservar el bromuro de etilo. El matraz, provisto de un buen termómetro, se calienta en baño de agua, recogíendose la fracción que destila entre 38-39°. Rendimiento del 95 %.

BROMHIDRATO DE ETILTIOURONIO

Hemos preparado dicho compuesto según el procedimiento descrito por E. Brand y F.C. Brand (113).

Una mezcla de 150 g de tiourea (1'97 mol) finamente pulverizada, 250 g de bromuro de etilo (2'29 moles) y 200 cc. de alcohol etílico, se ponen en un matraz de fondo redondo que se tapa con un refrigerante de reflujo. Se calienta en baño de agua a 55°, durante tres horas, con agitación ocasional. Al cabo de este tiempo toda la tiourea se habrá disuelto.

El alcohol y bromuro de etilo en exceso se separa por evaporación al vacío por medio de una trompa de agua. El aceite residual se vierte en un mortero y se deja cristalizar. Entonces se pulveriza y se conserva en un desecador. El rendimiento es de 340-360 g.

ETILMERCAPTANO

En un matraz de fondo redondo de 500 cc. de capacidad, se introducen 100 g de bromuro de etiltiourenio, obtenido como anteriormente se indica, y una solución de 30 g de hidróxido potásico en 77 cc. de agua. Inmediatamente se tapa con una columna de rectificación provista de un termómetro, y a cuya tubuladura lateral se adapta una alargadera que va conectada, por medio de un tapón, a un refrigerante en espiral colocado verticalmente. (114)

El extremo inferior del refrigerante se introduce en un matraz de destilación de 100 cc., a cuya tubuladura se une una larga varilla de vidrio cuyo extremo más alejado se sitúa en dirección a la salida de gases de la vitrina en cuyo interior se efectúa toda la operación.

El líquido destilado se seca con sulfato sódico anhidro, y se rectifica en aparato de ajuste esmerilado, recogiendo la fracción que destila entre 34-36°.

El rendimiento es de 32 cc.

BROMURO DE ETILENO

En su preparación hemos seguido la técnica descrita por R. Guzmán (115), modificación de los procedimientos reseñados por Orthner-Reichel (116), y por Gattermann Wieland (117), que consisten en adicionar bromo al etileno que se obtiene por deshidratación del etanol con ácido fosfórico.

Desde un embudo de decantación de largo tubo de salida, con su extremo estirado en punta, colocado mediante un tapón de goma en la boca central de un matraz de tres bocas, de 500 cc. de capacidad, se hace gotear alcohol etílico sobre ácido fosfórico que se calienta a 200°. Este ácido debe anhidrizarse previamente, lo que se consigue por calentamiento a 200°, en una cápsula de porcelana, de 150 cc. de ácido fosfórico de densidad 1'7.

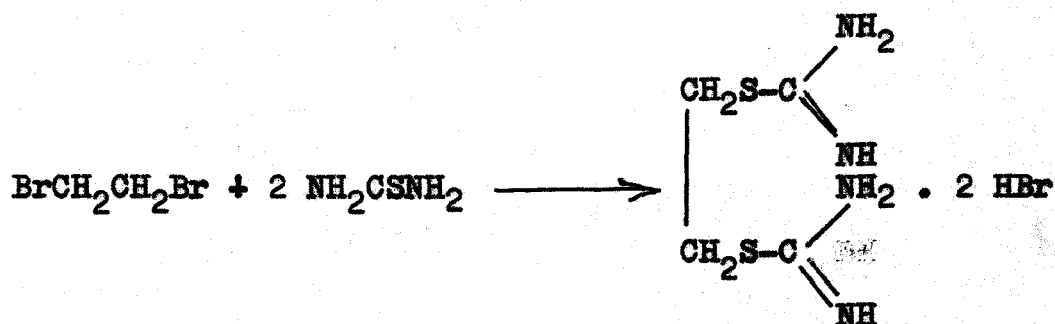
Para conseguir que el goteo del alcohol sea continuo, debe llenarse totalmente de alcohol el tubo del embudo de llave, succionando desde la boca de este.

En una de las bocas laterales del matraz se coloca, mediante un tapón de goma, un termómetro cuyo bulbo llegue cerca del fondo del matraz, el cual se calienta di-

rectamente, protegido por una rejilla.

Los vapores de etileno que así se forman, se conducen a través de un tubo de vidrio acodado que parte de la tercera boca del matraz, al interior de otro matraz de tres bocas, exteriormente enfriado con hielo, y que contiene una solución saturada de cloruro cálcico. La boca central de este matraz va provista de un tubo de seguridad, y por la restante se conducen los vapores a un tren de dos frascos lavadores, también enfriados con hielo, en los que se coloca el bromo y unos centímetros cúbicos de agua, encima de este, con el fin de retener sus vapores.

Cuando desaparece el color de bromo de ambos frascos damos por terminada la operación; se lava el producto resultante con sosa cáustica y agua; se seca con cloruro cálcico, y se destila a la presión normal, recogiendo la fracción de punto de ebullición entre 129-133^o.

BROMURO DE ETILENISOTIOURONIO

Hemos preparado este derivado según el procedimiento descrito por Speziale (118), que es como sigue:

Una mezcla de 60.9 g de tiourea y 275 cc. de alcohol etílico de 95 se calienta a reflujo durante unos minutos al baño de maría. Se retira del baño, se le adicionan de una vez 75 g de bromuro de etileno, y se deja estar la mezcla reaccionante a la temperatura ambiente, durante un día.

El bromuro de etilenisotiouronio que cristaliza, se separa por filtración, se recrystaliza en etanol de 95, y se seca. Su punto de fusión es de 225-227°.

ETANODITIOMERCAPTANO

Se siguió en su preparación el procedimiento descrito por Speziale (118), consistente en la descomposición del bromuro de etilenisotiouronio con hidróxido potásico.

En matraz de un litro, se calientan a reflujo durante 4-5 horas, una solución de 128 g de potasa en 272 cc. de agua, y 51 g de bromuro de etilenisotiouronio.

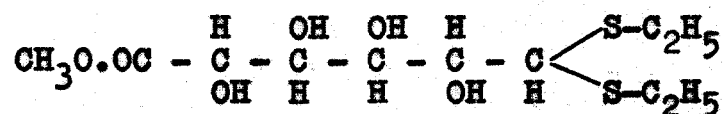
La mezcla de reacción se pasa a un matraz de tres bocas, provisto, en una lateral, de un tubo para la entrada de anhídrido carbónico; un embudo de llave en la boca central; y en la otra lateral, un tubo acodado que se une a un refrigerante inclinado, en cuyo extremo se conecta un quitasatos de dos litros, que posee, en su tubuladura lateral, una larga varilla de vidrio que llega hasta la salida de gases de la vitrina en que se trabaja.

Se comienza por hacer pasar anhídrido carbónico, hasta saturar bien el ambiente interior del aparato; por el embudo de decantación se agregan, en rápidas gotas, 150 cc. de ácido sulfúrico diluido, obtenido por mezcla de un volumen de ácido sulfúrico concentrado y dos volúme-

nes de agua.

Finalizada la adición del ácido, se hace pasar vapor de agua para arrastrar el etaneditionomercaptano o etaneditiol que se desprende. Se prosigue la destilación hasta haber recogido unos 600 cc. Este líquido destilado se lleva a un embudo de decantación donde se separa un aceite, el cual se seca con cloruro cálcico y se destila.

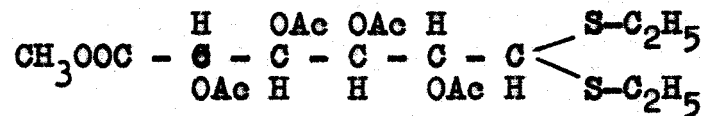
Es aconsejable realizar primero, con dicho aceite, una destilación para recoger la fracción que pasa entre 147-167°, que se destila nuevamente con una pequeña columna de rectificación, recogiendo lo destilado entre 147-150°.

D-GALACTURONATO DE METILO DIETILMERCAPTAL

Fue preparado siguiendo el método descrito por R. Dimler y K.P. Link (108), modificación del de Campbell y Link (107), que permite la mercaptalización y esterificación simultánea.

A una solución de 5 g de ácido D-galacturónico en 30 cc. de ácido clorhídrico 1 Normal en metanol seco, se añadieron 7.5 cc. de etilmercaptano. Se deja estar a la temperatura ambiente durante una hora y media, y se calienta a reflujo, suavemente, durante media hora.

Se concentra la solución bajo presión reducida, obteniéndose una masa de cristales que se separan por filtración y se lavan con metanol frío. El líquido madre se vuelve a concentrar, y pueden obtenerse más cristales. El rendimiento de producto bruto es de 4 g. Cristalizado en etanol, su punto de fusión corresponde a 133-134°.

2,3,4,5-TETRA-O-ACETIL D-GALACTURONATO DE METILODIETILMERCAPTAL .-

Fue preparado según el procedimiento de Campbell y Link con la siguiente técnica :

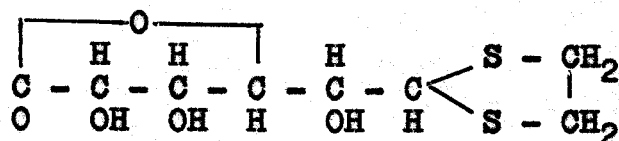
2'5 g de galacturonato de metilo dietilmercaptal se disuelven en 9 cc. de piridina seca, y en frío, se le agregan 12 cc. de anhídrido acético recién destilado.

Después de mantener la mezcla de reacción durante unas horas a 0°, se deja a la temperatura ambiente por espacio de 18 horas.

Entonces, se vierte la mezcla de reacción en medio litro de agua de hielo, con constante agitación. El sólido que precipita, se filtra, lava con agua, se seca y recristaliza en etanol.

El rendimiento es de 2'8 g, y el p. de f. = 112-113°.

NUEVOS DERIVADOS

D-GLUCURONO-6,3-LACTONA ETANODITIOMERCAPTAL

6 g de glucurono-6,3-lactona se suspenden en 6 cc. de ácido clorhídrico concentrado y se le agregan 3 cc. de etanoditiomercaptano. Se agita la mezcla vigorosamente durante unos quince minutos, observándose una elevación de la temperatura, y produciéndose inmediatamente una cristalización en masa. Se deja estar un rato en la nevera, se filtra con ayuda de etanol y se lava con este disolvente.

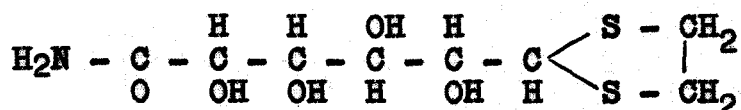
Se recristaliza en 20 cc. de una mezcla de etanol-agua (4:1), con un rendimiento de 5'5 g. P.f.= 186-188°.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -(10 \cdot 0'10) : (1 \cdot 0'2463) = -4^{\circ} \text{ (Piridina).}$$

ANÁLISIS .-

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}_2$: C, 38'09 ; H, 4'76 ; S, 25'39.

Encontrado : C, 38'29 ; H, 5'03 ; S, 25'80.

D-GLUCURONAMIDA ETANODITIOMERCAPTAL

En 16 cc. de piridina recientemente destilada sobre potasa, se disuelven 2 g de D-glucuronolactona-etanoditiomercaptal, y se le añaden, en frío, 16 cc de anhídrido acético. Se deja estar 24 horas a la temperatura ambiente, al cabo de las cuales se vierte la mezcla, gota a gota, sobre unos 200 cc. de agua que contiene 1 % de ácido acético. El precipitado que se obtiene, una vez filtrado, lavado y dejado secar, se cristalizó en etanol con un rendimiento de 2'5 g. P. f.= 121-122'5°.

La 2,4,5-tri-O-acetil-D-glucureno-6,3-lactona etanoditiomercaptal así obtenida, fue desacetilada y transformada en la amida correspondiente con amoniaco metanólico, lo cual se realizó de la siguiente manera:

1 g de dicho compuesto acetilado fue disuelto en 60 cc de metanol, y a través de esta disolución, mantenida a 0°, se hizo pasar amoniaco seco durante media hora.

La solución, bien tapada, se mantuvo 2-3 horas a la temperatura ambiente, y luego se concentró bajo presión

reducida hasta una cuarta parte de su volumen, obteniéndose así un producto cristalino que fue filtrado y lavado.

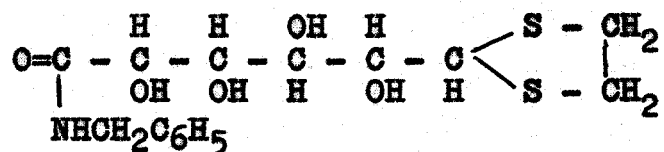
Recristalizado en mezcla de etanol-agua (5:1) se obtuvieron 0'6 g de un producto de p.f. = 195-196°.

No pudo hallarse el poder rotatorio de esta sustancia por ser extremadamente insoluble en piridina.

ANÁLISIS .-

Calculado para $C_8H_{15}O_5S_2N$: C, 35'68; H, 5'57; N, 5'204

Encontrado : C, 35'55; H, 5'50; N, 4'97.

D-GLUCURON-N-BENCILAMIDA ETANODITIOMERCAPTAL

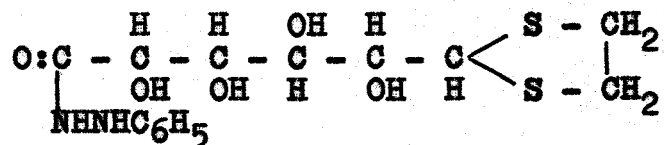
0'2 g de D-glucurono-6,3-lactona etanoditiomercaptal y 0'15 cc. de bencilamina se calientan en baño de glicerina hasta homogeneización. Se filtra en caliente y se deja cristalizar. Se filtra nuevamente y recristaliza en etanol.

Punto de fusión = 181-182'5°.

ANÁLISIS .-

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{S}_2\text{N}$: N, 3'89 .

Encontrado : N, 3'77 .

D-GLUCURON-FENILHIDRAZIDA ETANODITIONOMERCAPTAL

0'2 g de D-glucurono-6,3-lactona etanoditionomercap-
tal se calientan a reflujo con 0'4 cc. de fenilhidrazi-
na y 2 cc. de alcohol etílico absoluto, durante una ho-
ra y media.(119)

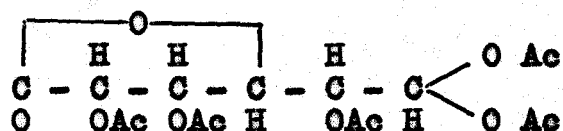
A continuación, se concentra la solución bajo presión
reducida hasta la mitad de su volumen. El producto sóli-
do que se obtiene se trata con 20 cc. de una mezcla 1:1
de éter-éter de petróleo; se filtra, y se cristaliza en
metanol-agua (1:1). Rendimiento 0'25 g. P.f.= 182-184°.

$$[\alpha]_D^{18} = -(10 \cdot 0'18) : (1 \cdot 0'1828) = -9'82 \text{ (Piridina).}$$

ANÁLISIS .-

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}_2$: C, 46'66; H, 5'55; N, 7'77.

Encontrado : C, 46'80; H, 5'67; N, 7'53.

1,1-Di-ACETOXI-2,4,5-TRI-O-ACETIL D-GLUCURONO-6,3-LACTONA

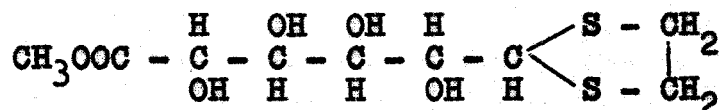
0.8 g de 2,4,5-tri-O-acetil D-glucurono-6,3-lactona dibencilmercaptal (106) se disuelven en una mezcla fría de 8 cc. de anhídrido acético y 0.48 cc de ácido sulfúrico concentrado. Se deja estar cinco horas a la temperatura ambiente, y se vierte sobre una solución acuosa de bicarbonato, que neutralizará el ácido; el producto que precipita se filtra y lava repetidas veces con agua.

Una vez seco se cristalizó en etanol. P. f. = 194-196°.

ANÁLISIS.-

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_{12}$: C, 47.52; H, 4.95.

Encontrado : C, 47.90; H, 5.36.

D-GALACTURONATO DE METILO ETANODITIOMERCAPTAL

En su preparación se siguió una técnica similar a la utilizada por Dinler y Link (108) en la síntesis del D-galacturonato de metilo dietilmercaptal.

En 30 cc de una solución 1 N de ácido clorhídrico en metanol seco se disuelven 5 g de ácido D-galacturónico, y se le añaden 3 cc. de etanoditiol; se agita vigorosamente y se deja estar hora y media a la temperatura ambiente. Después de calentar media hora a un reflujo suave, se concentra bajo presión reducida, obteniéndose una masa de cristales que se filtran, y lavan con metanol seco. Se cristalizó en etanol. P. de f. = 164-166°.

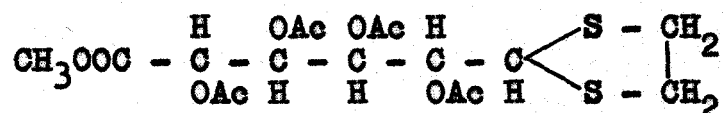
$$[\alpha]_{\text{D}}^{17} = (10 \cdot 0'1) : (1 \cdot 0'0758) = 12 \cdot$$

ANÁLISIS .-

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6\text{S}_2$: C, 38'02; H, 5'63; S, 22'53.

Encontrado : C, 38'18; H, 5'80; S, 22'88.

2,3,4,5-TETRA-O-ACETIL-D-GALACTURONATO DE METILO ETANO-
DITIOMERCAPTAL .-



1.5 g de D-galacturonato de metilo etanoditiomer-
capital se disuelven en 10 cc. de piridina seca, y en frio,
se le añaden 10 cc de anhídrido acético. Se deja estar la
mezcla reaccionante 24 horas a la temperatura ambiente, y
se vierte, gota a gota, sobre 300 cc. de agua con 1 % de
ácido acético. Se forma un precipitado, que se filtra y
lava repetidas veces con agua. Una vez seco se cristali-
za en alcohol etílico. El rendimiento es de 2 g.

P. f. = 159-160°.

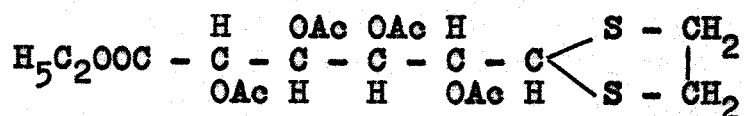
$$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = 0.2 \pm 0.5.$$

ANÁLISIS .-

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{S}_2$: C, 45.13; H, 5.309; S, 14.15.

Encontrado : C, 45.34; H, 5.40 ; S, 14.37.

2,3,4,5-TETRA-O-ACETIL D-GALACTURONATO DE ETILO
ETANODITIOMERCAPTAL



1 g de ácido D-galacturónico se disuelve en 6 cc. de solución 1 N de ácido clorhídrico en etanol, y se le añaden 0'5 cc. de etanoditiomercaptano. Se deja estar la mezcla de reacción una hora a la temperatura ambiente, y se calienta media hora a reflujo en baño de maría.

Al concentrar bajo presión reducida se obtiene una masa de cristales. Para facilitar la cristalización se agregan varias porciones de etanol y se vuelven a evaporar. El producto que resulta se cristaliza en etanol. P. f. = 132-134°.

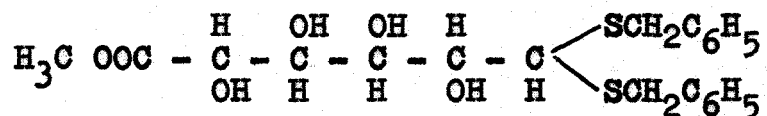
0'7 g del producto así obtenido, el éster etílico del ácido D-galacturónico etanoditiomercaptal, se acetilaron con 12 cc. de una mezcla de piridina y anhídrido acético (1:1), y después de dejarla estar un día a la temperatura ambiente, se vierte sobre agua con 1 % de ácido acético. El precipitado se filtra, lava y cristaliza en alcohol etílico. P. f. = 151-153°.

$$[\alpha]_D^{18} = -(10 \cdot 0'24) : (1 \cdot 0'1828) = - 13''. \text{ (Piridina)}$$

ANÁLISIS .-

Calculado para $C_{18}H_{26}O_{10}S_2$: C, 46'35; H, 5'57; S, 13'73.

Encontrado : C, 46'28; H, 5'72; S, 14'13.

D-GALACTURONATO DE METILO DIBENCILMERCAPTAL

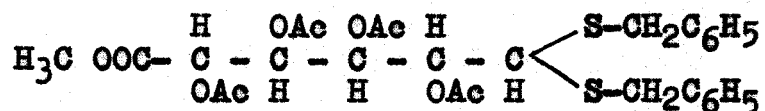
1 g de ácido D-galacturónico se disuelve en 6 cc. de una solución 1 N de ácido clorhídrico en metanol seco, y se le agregan 1'4 cc. de dibencilmercaptano. Se agita vigorosamente y se deja estar una hora. A continuación se calienta la mezcla de reacción durante media hora a reflujo en baño de maría. Se concentra a presión reducida hasta sirupo; y, para favorecer la cristalización, se agrega metanol y evapora nuevamente, repitiendo varias veces esta operación.

El residuo siruposo se disuelve en la mínima cantidad de etanol, y se le añaden unas gotas de amoniaco para neutralizar justamente el ácido clorhídrico que aún contiene. Los cristales que se forman, filtrados y lavados se recristalizan en etanol-agua (3:1). P. f. = 182-193'52. No pudo hallarse su poder rotatorio por ser extremadamente insoluble en piridina.

ANÁLISIS.-

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}_2$: C, 57'53; H, 5'93.

Encontrado : C, 57'46; H, 5'82.

2,3,4,5-TETRA-O-ACETIL D-GALACTURONATO DE METILODIBENCILMERCAPTAL

0'14 g de D-galacturonato de metilo dibencilmercaptal se disuelven en 20 cc. de piridina y se le añaden 20 cc. de anhídrido acético recién destilado. Después de dejarlo estar 24 horas a la temperatura ambiente, se vierte sobre agua que contiene 1 % de ácido acético, precipitándose un producto sólido, que es filtrado y lavado repetidas veces con agua. Se recristalizó en etanol.

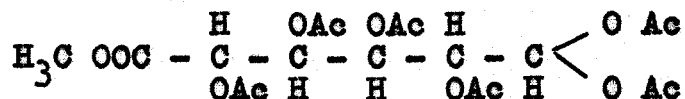
P. f. = 129-131°.

ANÁLISIS.-

Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_{10}\text{S}_2$: C, 57'42; H, 5'61; S, 10'56.

Encontrado : C, 57'68; H, 5'66; S, 10'77.

1,1-DI-ACETOXI-2,3,4,5-TETRA-O-ACETIL D-GALACTURONATO
DE METILO .-



2 g del 2,3,4,5-tetra-O-acetil D-galacturonato de metilo dietilmercaptal se disuelven en una mezcla fría de 20 cc. de anhídrido acético y 1'2 cc. de ácido sulfúrico concentrado.(120)

Se deja estar la mezcla de reacción unas tres horas a la temperatura ambiente, y se vierte, gota a gota, sobre 600 cc. de una solución de bicarbonato, de manera que la solución quede neutra al rojo Congo. El sólido que precipita se lava repetidas veces con agua, se filtra y se seca. Se recristaliza en etanol. Rendimiento 0'93 g. P. f. = 129-130'5°.

ANÁLISIS .-

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_{14}$: C, 47'69; H, 5'43.

Encontrado : C, 47'83; H, 5'42.

CONCLUSIONES

C O N C L U S I O N E S

Primera.- Se ha generalizado el estudio de los mercaptales de los ácidos urónicos, y se describen nuevos derivados del ácido D-glucurónico y del ácido D-galacturónico, de utilidad como sustancias de referencia en el análisis estructural de polisacáridos naturales.

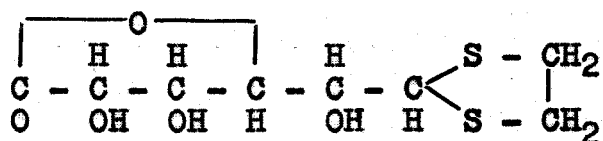
Segunda.- Se sintetizan etanoditiomercaptales de derivados de los ácidos glucurónico y galacturónico, que constituyen un nuevo tipo de mercaptales cíclicos de los ácidos urónicos.

Tercera.- Se demuestra una mayor facilidad en la preparación y cristalización de etanoditiomercaptales de la D-glucurona y D-glucuronamida, en relación con los mercaptales no cíclicos descritos en la bibliografía.

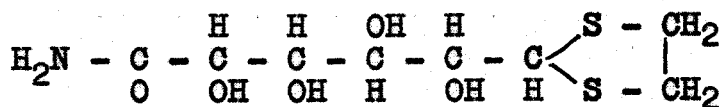
Cuarta.- Se hace una revisión de los métodos de preparación y síntesis de los ácidos urónicos y de sus derivados de estructura acíclica, considerando sus aplicaciones en la preparación de derivados de azúcares.

Quinta.- Se describe el etanoditiomercaptal de la

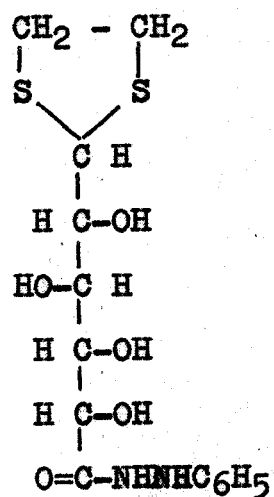
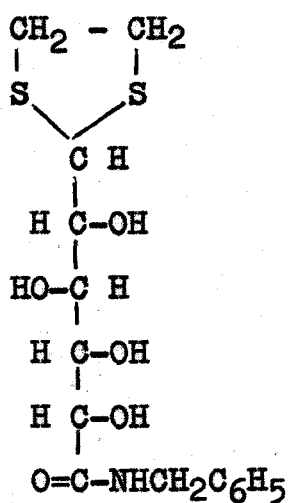
D-glucurono-6,3-lactona, obtenido al estado cristalino por reacción de la glucurona con el etanoditiomercaptano, en ácido clorhídrico concentrado.



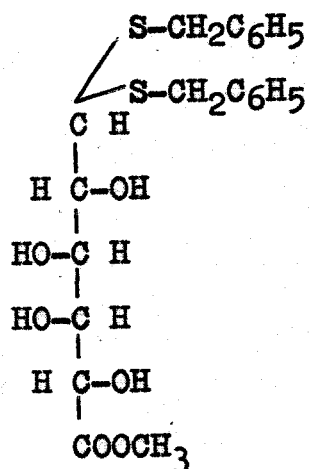
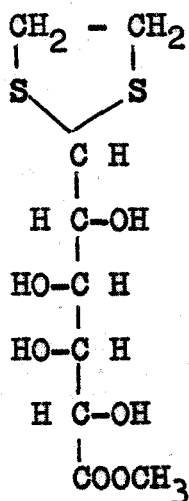
Sexta.- Se describe la D-glucuronamida etanoditiomercaptal, preparada mediante desacetilación en amoníaco metanólico, del triacetilderivado del D-glucuronolactona etanoditiomercaptal.



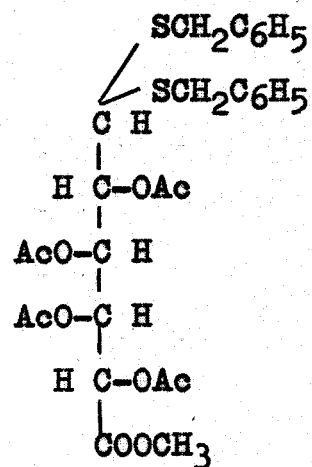
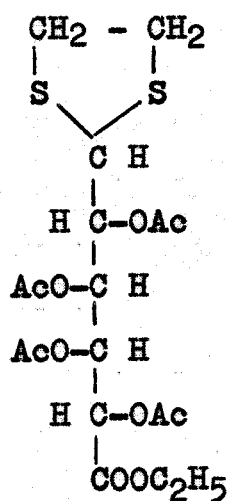
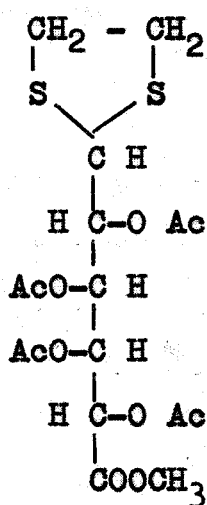
Séptima.- Por reacción de la D-glucurono-6,3-lactona etanoditiomercaptal con la bencilamina y la fenilhidrazina, se han obtenido la D-glucuron-n-bencilamida y la D-glucuron-fenilhidrazida etanoditiomercaptales.



Octava.— Se describen el etanoditiomercaptal y el dibencilmercaptal del D-galacturonato de metilo, sintetizados por mercaptalización y esterificación del ácido D-galacturónico.



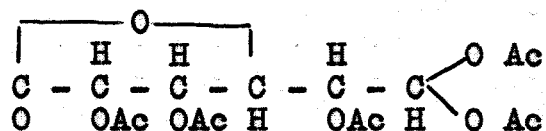
Novena.— Por acetilación con anhídrido acético en piridina, se ha preparado los tetraacetilderivados del D-galacturonato de metilo y D-galacturonato de etilo etanoditiomercaptales, y del D-galacturonato de metilo dibencilmercaptal.



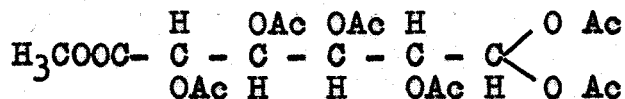
Décima.— Iniciamos el estudio de los ésteres de aldehídos de los ácidos urónicos, los cuales representan un nuevo tipo de derivados acíclicos, de utilidad en la investigación de los procesos de acetolisis de los poliurónidos naturales.

Undécima.— Se describen el 1,1-di-acetoxi-2,4,5-tri-O-acetil-D-glucurono-6,3-lactona, obtenido por acetolisis,

con anhídrido acético y ácido sulfúrico, del 2,4,5-tri-O-acetil-D-glucurona dibencilmercaptal.



Duodécima.— Se describe el 1,1-di-acetoxi-2,3,4,5-tetra-O-acetil-D-galacturonato de metilo, por acetólisis, con anhídrido acético y ácido sulfúrico, del 2,3,4,5-tetra-O-acetil-D-galacturonato de metilo etanoditiomercaptal.



.....
 =====

BIBLIOGRAFÍA

B I B L I O G R A F Í A

- (1) J. von Wiesner, "Die Rohstoffe des Pflanzenreiches", W. Engelmann, Leipzig, 4^a ed., 1928.
- (2) E. Abderhalden, "Biochemisches Handlexikon", J. Springer, Berlin, 1931.
- (3) G. Klein, "Handbuch der Pflanzenanalyse", J. Springer, Viena, 1932.
- (4) B. Tollens (revisado por H. Elsner), "Kurzes Handbuch der Kohlenhydrate", J. A. Barth, Leipzig, 4^a ed., 1935.
- (5) O. Tunmann y L. Rosenthaler, "Pflanzenmicrochemie" Gebrüder Borntraeger, Berlin, 1931.
- (6) M. W. Onslow, "The Principles of Plant Biochemistry", The University Press, Cambridge, 1931.
- (7) M. H. Branfoot, "The Pectic Substances of Plants", His Majesty's Stationery Office, Londres, 1929.
- (8) A. W. Scherger, "The Chemistry of Cellulose and Wood", Mc Graw-Hill, N. Y., 1926.
- (9) A. G. Norman, "The Biochemistry of Cellulose, the Polyuronides, Lignin, etc", The Clarendon Press, Oxford, 1937.
- (10) S. Peat, Ann. Repts. Progress Chem. (Chem. Soc. London), 38, 150 (1941).
- (11) J. Benner, Botan. Rev., 2, 475 (1936).

- (12) E. L. Hirst, *J. Chem. Soc.*, 70 (1942).
- (13) E. Anderson y J. A. Crowder, *J. Am. Chem. Soc.*, 52, 3711 (1930).
- (14) K. Bailey y F. W. Norris, *Biochem. J.*, 26, 1609 (1932).
- (15) Alice G. Renfrew y L. H. Cretcher, *J. Biol. Chem.*, 97, 503 (1932).
- (16) E. Anderson, *J. Biol. Chem.*, 104, 163 (1934).
- (17) R. E. Gill, E. L. Hirst and J. K. N. Jones, *J. Chem. Soc.*, 1469 (1939).
- (18) R. S. Tipson, C.C. Christman y P. A. Levene, *J. Biol. Chem.*, 128, 609 (1939).
- (19) E. Anderson, L. G. Gillette y M. Seeley, *J. Biol. Chem.*, 140, 569 (1941).
- (20) J. Mullan y E. G. V. Percival, *J. Chem. Soc.*, 1501 (1940).
- (21) W. A. G. Nelson y E. G. V. Percival, *J. Chem. Soc.*, 58 (1942).
- (22) M. R. Butler, *Biochem. J.*, 28, 759 (1934).
- (23) J. Buchanan, E. E. Percival y E. G. V. Percival, *J. Chem. Soc.*, 51 (1934).
- (24) C. L. Butler y L. H. Cretcher, *J. Am. Chem. Soc.*, 51, 1914 (1929).
- (25) M. R. Butler, *Biochem. J.*, 25, 403 (1931).
- (26) M. Lüdtke y H. Felser, *Ann.*, 549, 1 (1941).
- (27) S. T. Henderson, *J. Chem. Soc.*, 131, 2117 (1928).

- (28) Lila Sands y P. Nutter, *J. Biol. Chem.*, 110, 17 (1935).
- (29) E. Anderson y Louise Ottis, *J. Am. Chem. Soc.*, 52, 4461 (1930).
- (30) K. Bailey, *Biochem. J.*, 26, 1609 (1932).
- (31) M. H. O'Dwyer, *Biochem. J.*, 33, 713 (1939).
- (32) Lila Sands y W. Y. Gary, *J. Biol. Chem.*, 101, 573 (1933).
- (33) E. Anderson, F. H. Russell y L. W. Seigle, *J. Biol. Chem.*, 113, 683 (1936).
- (34) C. L. Butler y L. H. Cretcher, *J. Am. Chem. Soc.*, 53, 4160 (1931).
- (35) Lila Sands y R. Klaas, *J. Am. Chem. Soc.*, 51, 3441 (1929).
- (36) E. L. Hirst y J. K. N. Jones, *J. Chem. Soc.*, 1174 (1938). J. K. N. Jones, *ibid.*, 558 (1938).
- (37) S. Morell, L. Baur y K. P. Link, *J. Biol. Chem.*, 105, 15 (1934).
- (38) J. Mullan y E. G. V. Percival, *J. Chem. Soc.*, 1500 (1940).
- (39). a) E. Schoeffel y K. P. Link, *J. Biol. Chem.*, 95, 213 (1932); b) K. P. Link y R. Nedden, *ibid.*, 94, 307 (1931).
- (40) G. H. Beaven y J. K. N. Jones, *Chemistry and Industry*, 17, 363 (1939).

- (41) S. Lockett y F. Smith, *J. Chem. Soc.*, 1106, 1114, 1506 (1940).
- (42) E. Abderhalden (F. Ehrlich), "Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden", Abt. I, Teil II, Urban und Schwarzenberg, Berlín, 1936, pág. 1617; H. H. Mottern y H. L. Cole, *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 2701 (1939) I. Manville, F. Reithel y P. Yamada, *ibid.*, 61, 2973 (1939); W. W. Pigman, *J. Research Natl. Bur. Standards*, 25, 301 (1940); E. Rietz y W. D. MacLay, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 1242 (1943); P. P. Regna y B. P. Caldwell, *ibid.*, 66, 244 (1944); H. S. Isbell y Harriet L. Frush, *J. Research Natl. Bur. Standards*, 32, 77 (1944).
- (43) M. Heidelberger y W. F. Goebel, *J. Biol. Chem.*, 74, 613 (1927). W. F. Goebel, *ibid.*, 110, 391 (1935).
- (44) M. Busch. Patente Germana 702,729 (1941).
- (45) K. Heyns y R. Heinemann, *Ann.* 558, 187 (1947).
- (46) O. Dalmer y K. Heyns, Pat. U.S.A. 2,189,778 y 2,190,377 (1940).
- (47) K. Heyns, *Ann.* 558, 177 (1947).
- (48) N. R. Trenner, Pat. U.S.A. 2,428,438 (1947) y 2,483,251 (1949).
- (49) C. L. Mehlretter, B. H. Alexander, R. L. Mellien y C. E. Rist, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 2424 (1951) C. L. Mehlretter, Pat. U.S.A. 2,559,652 (1951).
- (50) R. Fernández-García, L. Amorós, H. Blay, E. Santiago, H. Soltero-Díaz y A. A. Colón. *El Crisol (Puerto Rico)* 4, 40 (1950).

- (51) G. A. Marsh, *Nature*, 168, 602 (1951); *J. Chem. Soc.* 1578 (1952); *Biochemic*, J. 50, XI (1952).
- (52) S. A. Barker, E. J. Bourne y M. Stacey, *Chemistry and Industrie*, 970 (1951).
- (53) Kwan-Chung Tsou y A. Seligman, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 1042 (1953).
- (54) Corn Products Refining Co, F P. 1044563 (1953); *Chem. Zbl.*, 55, 7977.
- (55) Corn Products Refining Co, DBP, 886,305 (1953); *Chem. Zbl.*, 54, 9138.
- (56) C. L. Mehlretter, U.S.A. Pat. 2,562,200 (1951).
- (57) Kwan-Chung Tsou y A. Seligman, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 5605 (1952).
- (58) Corn Products Refining Co, E. P. 679,776 (1952).
- (59) K. Maurer y G. Drefahl, *Ber.*, 75, 1489 (1942).
- (60) K. Maurer y H. Reiff, *J. Makromol Chem.*, 1, 27 (1943)
- (61) K. Maurer y G. Drefahl, *Ber.*, 80, 94 (1947).
- (62) C. L. Mehlretter, no publicado.
- (63) H. Hardegger y D. Spitz, *Helv. Chim. Acta*, 32, 2165 (1949).
- (64) E. A. Peterman, Pat. U.S.A. 2,520,255 (1950).
- (65) E. A. Peterman, Pat. U.S.A. 2,520,256 (1950).
- (66) D. H. Couch y E. A. Cleveland, Pat. U.S.A. 2,592,249 (1952).
- (67) E. C. Yackel y W. O. Kenyon, Pat. U.S.A. 2,232,990 (1941).
- (68) E. C. Yackel y W. O. Kenyon, *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 121 (1942).

- (69) C. C. Unruh y W. O. Kenyon, *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 127 (1942).
- (70) E. W. Taylor, W. F. Fowler Jr., P. A. Mc Gee, y W. O. Kenyon, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 342 (1947).
- (71) P. A. Mc Gee, W. F. Fowler Jr., y W. O. Kenyon, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 347 (1947).
- (72) C. C. Unruh, P. A. Mc Gee, W. F. Fowler Jr., y W. O. Kenyon, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 349 (1947).
- (73) P. A. Mc Gee, W. F. Fowler Jr., E. W. Taylor, C. C. Unruh y W. O. Kenyon, *ibid.*, 69, 355 (1947).
- (74) P. A. Mc Gee, W. F. Fowler Jr., C. C. Unruh y W. O. Kenyon, *ibid.*, 70, 2700 (1948).
- (75) E. C. Yackel y W. O. Kenyon, *Pat. U.S.A.* 2,448,892 (1948).
- (76) W. O. Kenyon y W. F. Fowler Jr., *Abstracts Paper Am. Chem Soc.*, 118, 4 R (1950).
- (77) T. P. Nevell, *J. Textil Inst.*, 42, T 91 (1951).
- (78) A. S. Perlin, *Can. J. Chem.*, 30, 278 (1952).
- (79) P. Hirsh, *Rec. trav. chim.* 71, 999 (1952).
- (80) W. O. Kenyon y C. C. Unruh, *U.S.A. Pat.* 2,472,590 (1949).
- (81) J. W. Mench y E. F. Degering, *Proc. Indiana Acad. Sci.*, 55, 69 (1945).
- (82) J. E. Pierce y E. F. Degering, *Abstracts Papers Am. Chem. Soc.* 112, 17 D (1947).
- (83) R. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 816 (1950).
- (84) K. Heyns y G. Graefe, *Ber.*, 86, 650 (1953).

- (85) a) H. Ohle, G. Coutsicos y F. García y González, Ber., 64, 2810 (1931); b) S. Akiya y T. Watanabe, J. Pharm. Soc. Japan, 64, 37 (1944); Chem. Abstracts 45, 5629 (1951).
- (86) E. J. Bourne y S. Peat, Advances in Carbohydrate Chem., 5, 145 (1950).
- (87) a) H. Ohle y Gertrud Berend, Ber., 58, 2585 (1925)
b) C. Nieman y K. P. Link, J. Biol. Chem., 104, 195 (1934); c) H. M. Sell y K. P. Link, J. Am. Chem. Soc., 60, 1813 (1938).
- (88) L. Zervas y P. Sessler, Ber., 66, 1326 (1933).
- (89) P. Brigl y H. Gruner, Ber., 65, 1428 (1932).
- (90) S. Akiya y T. Watanabe, J. Pharm. Soc. Japan, 67, 99 (1947); Chem. Abstracts, 45, 9483 (1951).
- (91) L. v. Vargha, Ber., 66, 704 (1933).
- (92) M. Ishidate y M. Okada, J. Pharm. Soc. Japan, 71, 1163 (1951); Chem. Abstracts, 46, 4996 (1952).
- (93) M. Stacey, J. Chem. Soc., 1529 (1939).
- (94) L. Helfreich, L. Moog y A. Jünger, Ber., 58, 872 (1925).
- (95) B. Helfrich y J. Klein, Ann., 450, 219 (1926).
- (96) R. E. Reeves, J. Am. Chem. Soc., 62, 1616 (1940);
ibid. 76, 934 (1954); F. Smith, J. Chem. Soc., 584 (1944); L. N. Owen, S. Peat y W. J. G. Jones, J. Chem. Soc., 339 (1941).
- (97) G. F. Huebner y K. P. Link, Abstracts American Chem. Meeting, Chicago, (septiembre, 1950).

- (98) E. Fischer, Ber., 27, 673 (1894).
- (99) P. A. Levane y G. M. Meyer, J. Biol. Chem., 69, 175 (1926).
- (100) M. L. Wolfrom, J. Am. Chem. Soc., 51, 2188 (1929).
- (101) M. L. Wolfrom y J. V. Karabinos, J. Am. Chem. Soc., 68, 724 (1946).
- R. Pasternack y E. V. Brown, Pat. U.S.A., 2,237,263 (1941).
- (102) M. L. Wolfrom, L. W. Georges y S. Soltzberg, J. Am. Chem. Soc., 56, 1794 (1934).
- (103) M. L. Wolfrom, J. V. Karabinos, J. Am. Chem. Soc., 67, 500 (1945).
- (104) C. Neuberg, Ber., 33, 3317 (1900).
- (105) M. L. Wolfrom y K. Onodera, J. Am. Chem. Soc., 79, 4737 (1957).
- (106) H. Zinner, C. Dössler, G. Rembarz, Ber., 91, 427, (1958).
- (107) H. A. Campbell y K. P. Link, J. Biol. Chem., 120, 471 (1937).
- (108) R. Dimler, K. P. Link, J. Am. Chem. Soc., 62, 1216 (1940).
- (109) H. Zinner, W. Thielebeule, G. Rembarz, Ber., 91, 1006 (1958).
- (110) M. L. Wolfrom y M. Morgan, J. Am. Chem. Soc., 52, 2464 (1930).
- (111) K. Freudenberg y G. Hüll, Ber., 74, 239 (1941).

- (112) I. Ribas Marques, *Ión* 6, 66 (1946).
- (113) E. Brand y F. C. Brand, *Organic Syntheses*, pág. 59, vol. 22, 1ª ed., 1942, A.C. Cope. John Wiley, N. Y.
- (114) V. Horak, *Chem. Listy*, 48, 414 (1954); *Chem. Abst.* 49, 3059 (1955).
- (115) R. Guzmán. Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 1957.
- (116) L. Orthner y L. Reichel, *Prácticas de Química Orgánica*. Ed. Labor S.A. Barcelona, 1934, pág. 18.
- (117) L. Gattermann y E. Wieland, *Prácticas de Química Orgánica*, 2ª ed. española, Marín. Barcelona, 1945, pág. 123.
- (118) A. J. Speciale, *Organic Syntheses* vol. 30, pág 35, 1ª ed. A.C. Cope. John Wilwy, N. Y. 1950.
- (119) H. Zinner y W. Fischer, *Ber.*, 89, 1509 (1956).
- (120) N. W. Prie, "*Biochem. J.*" 30, 374 (1936); *Chem. Abstracts* 4153 (1936).

Í N D I C E

Í N D I C E

	<u>Página</u>
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	5
Preparación y síntesis de los ácidos urónicos	6
Obtención a partir de productos naturales ...	6
Hidrólisis de los poliurónidos	8
Métodos de síntesis de los ácidos urónicos ..	11
Métodos por oxidación selectiva de azúcares .	13
a).- Por oxidación catalítica	13
b).- Con dióxido de nitrógeno	16
Métodos por oxidaciones no selectivas	20
Derivados acíclicos de los ácidos urónicos ..	25
Mercaptales de los ácidos urónicos	28
Acetilderivados acíclicos	34
Amidas y fenilhidrazidas de mercaptales de los ácidos urónicos	36
PARTE EXPERIMENTAL	
MATERIAS PRIMAS	
Ácido D-glucurónico.- D-glucurona	40
(I).- 3,5-O-monoborato-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa	41
(II).- 6-O-acetil-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa	42

(III).- 6-O-acetil-3,5-O-benciliden- 1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa ..	43
(IV).- 3,5-O-benciliden-1,2-O-iseo propiliden- α -D-glucofuranosa	44
(V).- Ácido 3,5-O-benciliden-1,2-O- isopropiliden- α -D-glucurónico	44
(VI).- Ácido 1,2-O-isopropiliden- D-glucurónico y	=
(VII).- D-glucurono-6,3-lactona	45
Ácido D-galacturónico	47
a).- Acetonación de la D-galactosa ...	48
b).- Oxidación de la 1,2;3,4-di-O- isopropiliden- α -D-galactopiranososa	49
c).- Ácido di-O-isopropiliden- D-galacturónico	50
d).- Hidrólisis del ácido di-O-iso- propiliden-D-galacturónico	51
Bromuro de etilo	52
Bromhidrato de etiltiouronio	54
Etilmercaptano	55
Bromuro de etileno	56
Bromuro de etilenisotiouronio	58
Etanoditionercaptano	59
D-galacturonato de metilo dietilmercaptal ..	61
2,3,4,5-tetra-O-acetil D-galacturonato de metilo dietilmercaptal	62

Reunido el Tribunal de Comercio de esta Plaza de Sevilla, en el día de la fecha, para juzgar la causa de...

con Manuel de S. Repetto. Juicio de Nueva deuda, acci6n, los Audo, D. Placencia y D. Galactusoid

calificaci6n de Sobreviente "cum laude"

Sevilla, de 1905

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

[Signature]

[Signature]

[Signature]

El Vocal Presidente,

[Signature]

[Signature]

El Interventor,

[Signature]

[Faint, mostly illegible text and lines]