Biblioteca Digital
F C E N - U B A

BIBLIOTECA CENTRAL LUIS F LELOIR
BIBLIOTECA CENTRAL LELOIR
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES UBA

Tesis de Posgrado

Productos mixtos de doble condensación de las aldehidas aromáticas con la creatinina

Viggiolo, Julio T.

1937

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:
Viggiolo, Julio T.. (1937). Productos mixtos de doble condensación de las aldehidas aromáticas con la creatinina. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0219_Viggiolo.pdf

Cita tipo Chicago:
Viggiolo, Julio T.. "Productos mixtos de doble condensación de las aldehidas aromáticas con la creatinina". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1937. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0219_Viggiolo.pdf

EXACTAS UBA
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

UBA
Universidad de Buenos Aires

Dirección: Biblioteca Central Dr. Luis F. Leloir, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Intendente Güiraldes 2160 - C1428EGA - Tel. (++54 +11) 4789-9293

Contacto: digital@bl.fcen.uba.ar

T E S I S

P R E S E N T A D A A L A

F A C U L T A D D E C I E N C I A S E X A C T A S, F I S I C A S

Y N A T U R A L E S D E B U E N O S A I R E S

P O R E L E X-A L U M N O

J U L I O T. V I G G I O L O

P A R A O P T A R A L G R A D O D E D O C T O R E N Q U I M I C A

PRODUCTOS MIXTOS DE DOBLE CONDENSACION DE ALDEHIDAS AROMATICAS CON LA CREATININA.

Tesis. 219

---

1 9 3 7

Con el presente trabajo que presento a la consideracion de los Señores Profesores, doy cumplimiento a la disposición del Digesto que impone un trabajo de tesis para optar al grado de Doctor en Quimica.

Me place hacer constar mi agradecimiento al Profesor - Doctor Bernardo A. Houssay quien con toda gentileza ha permitido la realizacion de este trabajo en el Instituto de Fisiologia de la Facultad de Ciencias Medicas.

Al Profesor Doctor Venancio Deulofeu, padrino de tesis mi sincero reconocimiento por su desinteresada e inteligente dirección

Julio D. Viggiano

EX-LIBRIS
BIBLIOTECA
FACULTAD
DE
CIENCIAS EXACTAS
FISICAS
Y
NATURALES
UNIVERSIDAD
DE
BUENOS AIRES

La condensacion de **aldehidas con creatina y creatinina**, realizada por primera vez por Erlenmeyer (1895), ha sido posteriormente estudiada por un grupo de autores, quienes emplearon distintos métodos para realizarla, debiendo mencionarse en ese terreno los trabajos de Johnson y Nicolet (1928); Richardson, Welch y Calvert (1929); Cornthwaite y Jordan (1934); Deulofeu y Mendivelzúa (1935); Guerrero (Tesis, 1936); Guerrero y Deulofeu (1937); Cattaneo (Tesis, 1937).

En las tesis de estos últimos autores mencionados, se encuentra una extensa bibliografía y consideraciones sobre cada uno de los trabajos indicados, por lo que solo señalaremos con detalle aquellos que estén vinculados al presente trabajo.

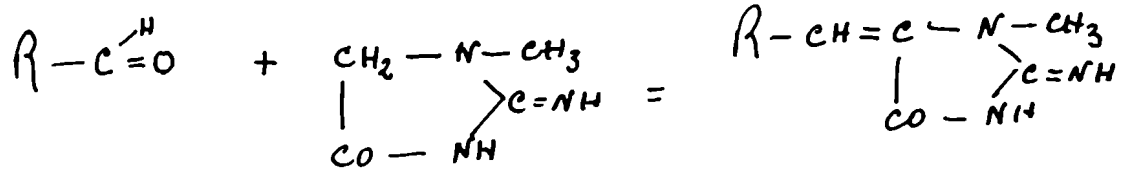
Se ha demostrado, en el curso de las investigaciones mencionadas, que la creatinina puede unirse a las aldehidas aromáticas con pérdida de una molécula de agua por la acción de agentes condensantes (acetato de sodio-anhidrido acético; piperidina) pero que también puede lograrse la mencionada reacción por simple calentamiento de los productos que intervienen en la misma.

Las aldehidas aromáticas, en esas condiciones funden (su punto de fusión es generalmente bajo), la creatinina se disuelve en ellas y se realiza la condensación con bastante facilidad, se puede observar el desprendimiento de agua, tomando la masa coloraciones amarillo-anaranjadas o rojizas, índice de la reacción que se realiza.

El proceso de condensación por fusión, que es el que nos interesaba particularmente a nosotros, parece haber sido empleado por vez primera por Richardson, Welch y Calvert (1929),

quiénes en esa forma condensaron la vainillina y la m-metoxibenzaldeida con la creatinina.

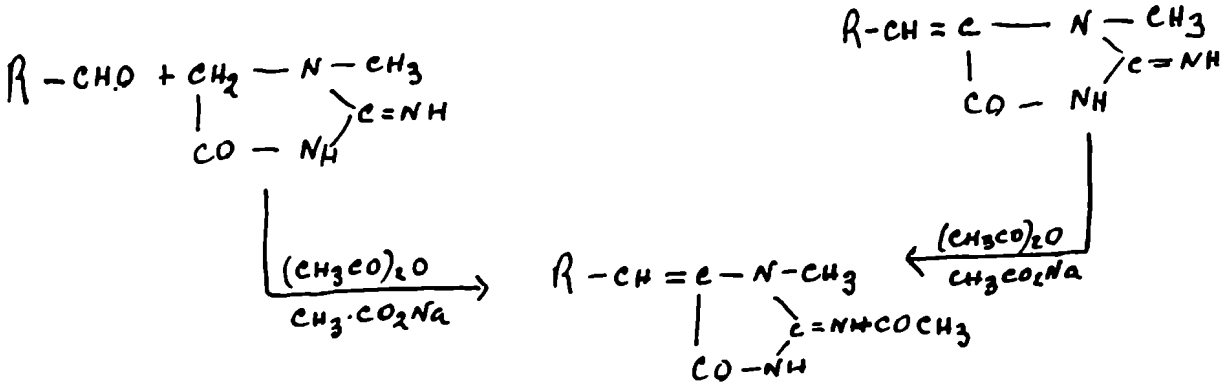
La condensación se realiza según la siguiente fórmula general:



(I)

El grupo metilénico de la creatinina es el que interviene siempre en estas condensaciones, tanto en la simple fusión, como cuando se emplean agentes condensantes.

Esto se puede demostrar porque en todos los casos, la acetilación de los productos obtenidos por fusión, conduce a las mismas substancias que se obtienen cuando el agente condensante es acetato de sodio-anhidrido acético.



(II)

Con este método, comparando los productos acetilados obtenidos directamente, con los que se obtienen acetilando los productos obtenidos por fusión, Guerrero y Deulofeu (1937), Guerrero (Tesis, 1936), Cattaneo (Tesis, 1937) pudieron demostrar la similitud de condensación entre fusión y los otros tipos de compuestos.

No cabe duda alguna sobre la estructura de estos derivados acetilados, pues fué ampliamente demostrada por Ing (1932) y aunque no fué explicitamente comentada ni era tampoco el objeto de sus experiencias, esa misma constitución surge del trabajo realizado por Nicolet y Campbell (1928).

Posteriormente al trabajo de Richardson y colaboradores, Cornthwaite y Jordan (1934) condensaron por fusión la creatinina con furfurol, aldehida cinámica, aldehida salicilica y furfural.

En algunos casos (furfural, furfuralacroleina, cinámica) creyeron establecer que, aun a temperaturas de 140º, la formación de productos formados por condensación de dos moléculas de aldehida y una de creatinina; pero una revisión del caso del furfural y de la aldehida cinámica, pudo demostrar que no se obtiene otra cosa que los productos formados por un mol de creatina y otro de aldehida (Cattaneo, Tesis,1937).

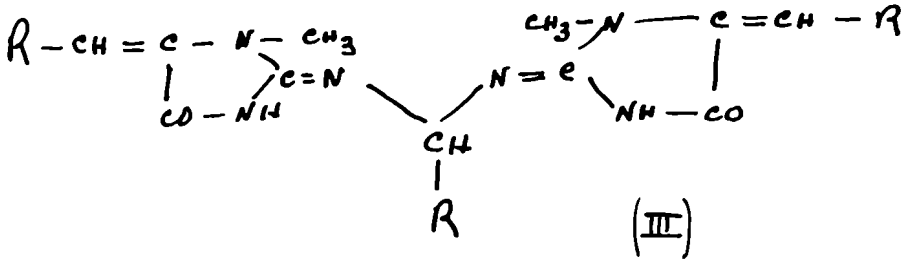
Sólo por empleo de temperaturas más elevadas (190º) se obtuvieron productos que no pudieron obtenerse puros y que por sus solubilidades parecían de tipo de condensación superior a los de una molécula de aldehida y una de creatinina,siendo evidentemente distintos de los descriptos por esos autores como formados por dos moléculas de aldehida y una de creatinina.

En el trabajo mencionado de Deulofeu y Mendivelzua (1935), se cita también el caso de un producto obtenido por condensación de la p-oxibenzaldehida con la creatinina por simple fusión de los dos componentes.

Pensaron haber otenido un producto similar a los de Cornthwaite y Jordan (1934), pero se trataba simplemente de una sustancia que retenía acético fuertemente, lo cual conducía a valores bajos de nitrógeno, como lo encontraron Cornthwaite, Lazarus, Snellings y Denoon (1936), y posteriormente Guerrero; se trataba del producto de condensación simple.

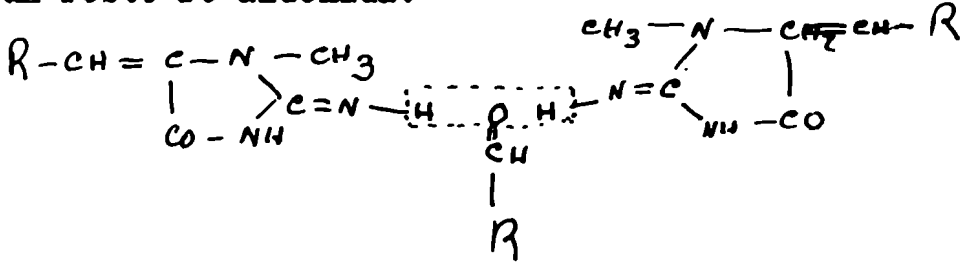
En 1936, Cornthwaite, Lazarus, Snellings y Dennon, publicaron un nuevo trabajo sobre condensación de una serie de aldehidas aromáticas con la creatinina, por fusión, y demostrando que en algunos casos, además del producto de condensación simple (un mol de aldehida y un mol de creatinina), se formaban otros constituídos por dos moléculas de creatinina y tres de aldehida, y que de ahora en adelante llamaremos, para mayor comodidad, productos de doble condensación.

Estos últimos productos serían de fórmula general:



(III)

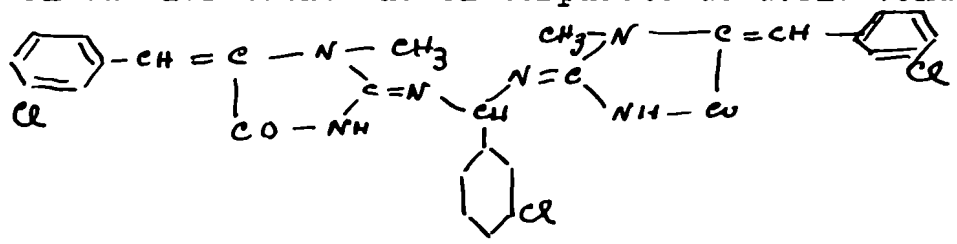
y se formarían por una ulterior condensación de los productos simples con un resto de aldehida.



Guerrero (1936), señaló en el caso de la o-metoxibenzaldehida, que si la condensación se realiza a baja temperatura (150, 160°), se obtiene en su casi totalidad, el producto de simple condensación, pero que si se hace a 190° se obtiene en su casi totalidad el de doble condensación.

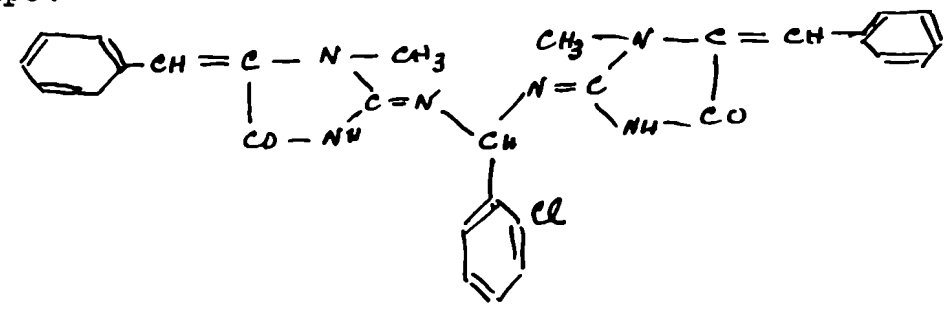
Realizó, además, la condensación por fusión y por acción de piperidina de varias aldehidas, demostrando la constitución de productos simples por acetilación.

Cattáneo (Tesis, 1937) realizó un estudio sistemático con varias aldehidas, fijando como temperatura baja, 140º, y como temperatura alta, 190º, encontrando que, salvo raras excepciones, se repite lo descrito por Guerrero para la o-metoxibenzaldehida; entre estas excepciones es digno de señalarse el caso de la m-clorobenzaldehida, de gran reactividad, que aun a 140º produce en su casi totalidad el compuesto de doble condensación.



De acuerdo a la fórmula (III) de los compuestos de doble condensación, se pueden obtener tipos donde la aldehida condensada a los grupos $=C-NH$ sea distinta de la inicialmente utilizada para la condensación con la creatinina.

Serían compuestos mixtos de doble condensación; y, efectivamente, Cattáneo logró por condensación de la 5-benzalcreatinina con o-clorobenzaldehida, obtener una sustancia de este tipo:



Nuestro objeto fué estudiar los compuestos de doble condensación.

Un buen número de los mismos, sobre la base de una sola aldehida, han sido preparados por Cornthwaite y colaboradores, y por Cattáneo.

Por esa razón preferimos estudiar principalmente los formados por dos aldehidas diferentes en condensación sucesiva.

Para facilitar la explicación, denominaremos al referirnos a las aldehidas, primer componente, a la que se condensa con el grupo metilénico de la creatinina, y segundo componente a la que, en la fórmula agregada en pagína (5) se condensa con grupo imino en el carbono 2.

Las condensaciones se han realizado siempre calentando el compuesto simple de condensación de la creatinina, con una aldehida, con otra más, la que actúa de segundo componente.

En todos los casos se puede observar que se produce reacción y se obtiene un producto distinto al inicial; pero no siempre se puede aislar el nuevo producto de condensación al estado puro, pues muchos de ellos son sustancias que cristalizan con dificultad, y aun en algunos casos, su purificación no se pudo lograr.

Además, muchos de estos productos presentan un punto de fusión arriba de 300º y los que lo hacen por debajo de esa temperatura se descomponen al fundir y como ocurre en la mayoría de estos casos, la temperatura de fusión (con descomposición) varía de acuerdo a la velocidad de calentamiento.

Finalmente, algunos de estos productos, lo mismo que los de doble condensación formados por una sola aldehida, son poco solubles en los disolventes orgánicos habituales de punto de ebullición bajo. Presentan en muchos casos fenómenos de polimorfismo, encontrándose dos tipos de formas cristalinas en las purificaciones lo que contribuye a dificultar las mismas.

En primer lugar, hemos efectuado varias condensaciones obteniendo pares de productos donde el primer componente de uno de ellos se empleaba como segundo componente del otro, y viceversa.

En estas condiciones hemos condensado:

	Producto resultante
5-anisalcreatinina con benzaldehida	p.f.293°-294°
5-benzalcreatinina con anisaldehida	" " 272°
5-benzalcreatinina con p-toluica	" " 286°
5-p-tolualcreatinina con benzaldehida	" " 270°-271°
5-benzalcreatinina con m-metoxibenzaldehida	" " 284°-286°
5 m-metoxibenzalcreatinina con benzaldehida	" " 258°

El primer par fué utilizado para la hidrólisis por medio de hidróxido de bario que se describirá más adelante.

Hemos realizado además con exito las condensaciones de las aldehidas benzoica,p-toluica, y anísica con la p-oxi di-metoxibenzal creatinina obteniendo los productos normales.

La p-oxi di-metoxibenzalcreatinina tiene una tendencia bastante favorable a dar estos compuestos de doble condensación aunque en algunos casos (condensación con la p-oxibenzaldehida y la aldehida verátrica) a pesar de producirse una reacción no hemos logrado purificar el producto obtenido.

La presencia de un grupo fenólico libre en esos compuestos permite acetilarlos y obtener así derivados de los mismos.

Estas acetilaciones deben llevarse a una temperatura que no conviene sea superior a 100°, pues si se realiza por encima de ella, se obtiene productos oscuros de donde es difícil la obtención del compuesto acetilado puro.

Es un hecho que el anhidrido acético al actuar a temperatura elevada sobre compuestos de doble condensación, produce la descomposición parcial de los mismos.

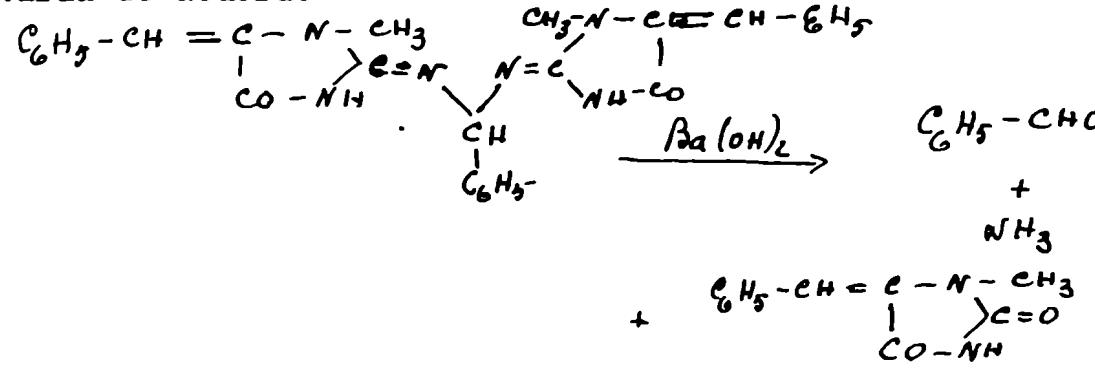
Hemos también realizado una serie de ensayos para obtener productos de doble condensación con la p-oxibenzaldehida.

Esta aldehida cuando se condensa con la creatinina a 190° da, de acuerdo a lo ya conocido (Guerrero 1936 - Tesis; Cattáneo -Tesis 1937), una sustancia diferente a la que se obtiene cuando se realiza a 140°. Pero los ensayos de purificación de ese producto fracasaron, pues en todos los casos precipita de sus soluciones en forma amorfa.

Tratamos de obtener productos mixtos y ensayamos su condensación con la o-metoxibenzaldehida, m-metoxibenzaldehida, aldehida benzoica y la p-metilbenzaldehida; se produce evidentemente una reacción, pero no pudo purificarse el producto así obtenido.

Hidrólisis de productos mixtos de doble condensación

Cattáneo (Tesis-1937), realizó la hidrólisis con $Ba(OH)_2$ en solución acuosa hirviente, de la benciliden N-N di-(5-benzalcreatinina) obteniendo aldehida benzoica y benzal N-metilhidantoína y amoníaco. El resultado de la hidrólisis da una idea de la estructura de este compuesto, cuya fórmula estaría de acuerdo

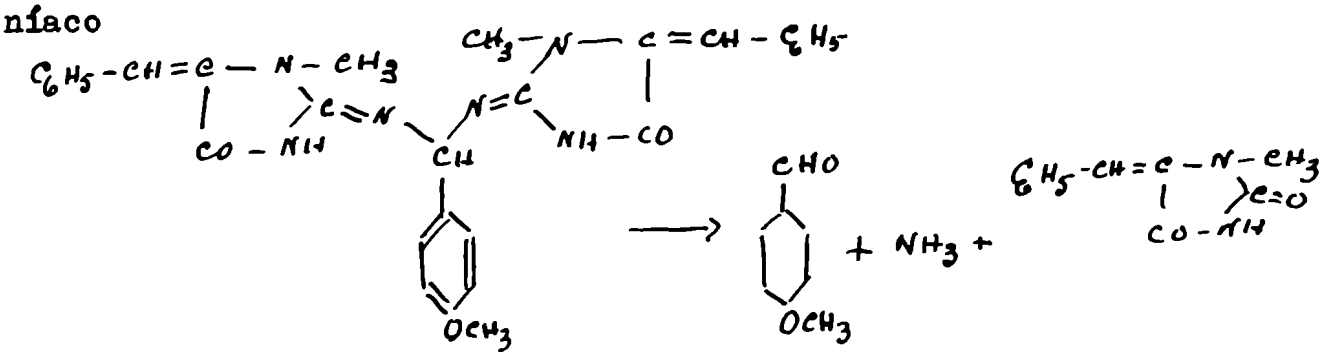


a lo sugerido por Cornthwaite y colaboradores (1936).

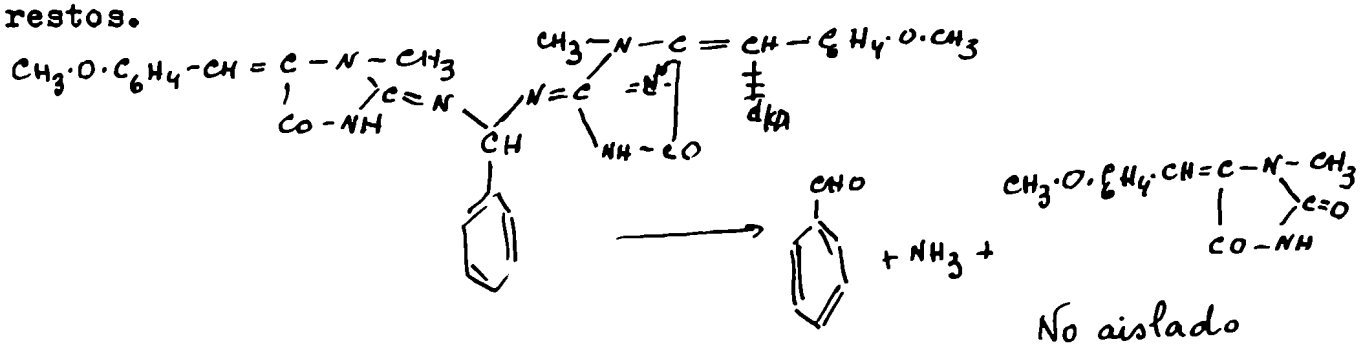
Nosotros hemos realizado la hidrólisis de los compuestos que forman el par: p-metoxi-benciliden-N_2-N_2-di-(5benzal creatinina) y benciliden-N_2-N_2-di-(5-p-metoxibenzal creatinina).

Estas hidrólisis no han resultado tan simples como la realizada por Cattáneo.

En el caso de la p-metoxi-benciliden-N_2-N_2di(5-benzalcreatinina) la hidrólisis con $Ba(OH)_2$ nos condujo al aislamiento de aldehida anísica caracterizada como dinitro fenil hidrazona, y de benzal metilhidantoína; además se desprendía amoníaco



Pero en el caso de la benciliden N-di(p-metoxibenzal creatinina) solo pudimos caracterizar la producción de aldehida benzoica como di-nitro fenil hidrazona y de amoníaco pero no pudimos aislar de las aguas madres ninguno de los otros restos.

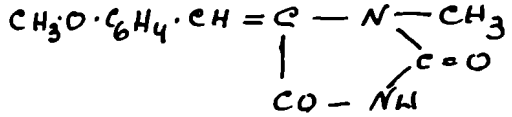


Debemos mencionar que a pesar que el desprendimiento de amoníaco fué relativamente grande en ambos casos la poca cantidad de aldehida aislada, hace pensar que se debe a reacciones secundarias, que hidrolizarían la metil-hidantoina substituída, resultante de la hidrólisis inicial, lo que a su vez explicaría la dificultad de aislamiento de esa substancia entre los productos de hidrólisis.

A P É N D I C E

Las necesidades de este trabajo, nos llevaron a la preparación aislada de algunas sustancias de interés.

En primer lugar, debemos mencionar la p-metoxibenzal metil hidantoína:



que hemos obtenido por condensación de la aldehida anisica con N_2-metil hidantoína.

Los productos de condensación de la metil hidantoína con aldehidas aromáticas han sido poco estudiados. Johnson y Nicolet (1928) mencionan la preparación de la benzal-metil hidantoína.

La N_2 metil hidantoina necesaria se obtuvo por Hidrólisis de la creatina.

Gaebbler (1926) demostró que en la descomposición de la creatinina por $Ba(OH)_2$ se obtiene, empleando condiciones adecuadas, metil hidantoína y ácido metil hidantoico, que se puede transformar fácilmente en la primera por pérdida de agua.

Como en ese medio, una de las primeras reacciones que se producen es la hidrólisis de la creatinina a creatina, nosotros hemos partido directamente de la segunda substancia.

Empleando las condiciones establecidas por Gaebbler, pudimos preparar por hidrólisis de la creatina, ácido metil hidantoico y metil hidantoina..

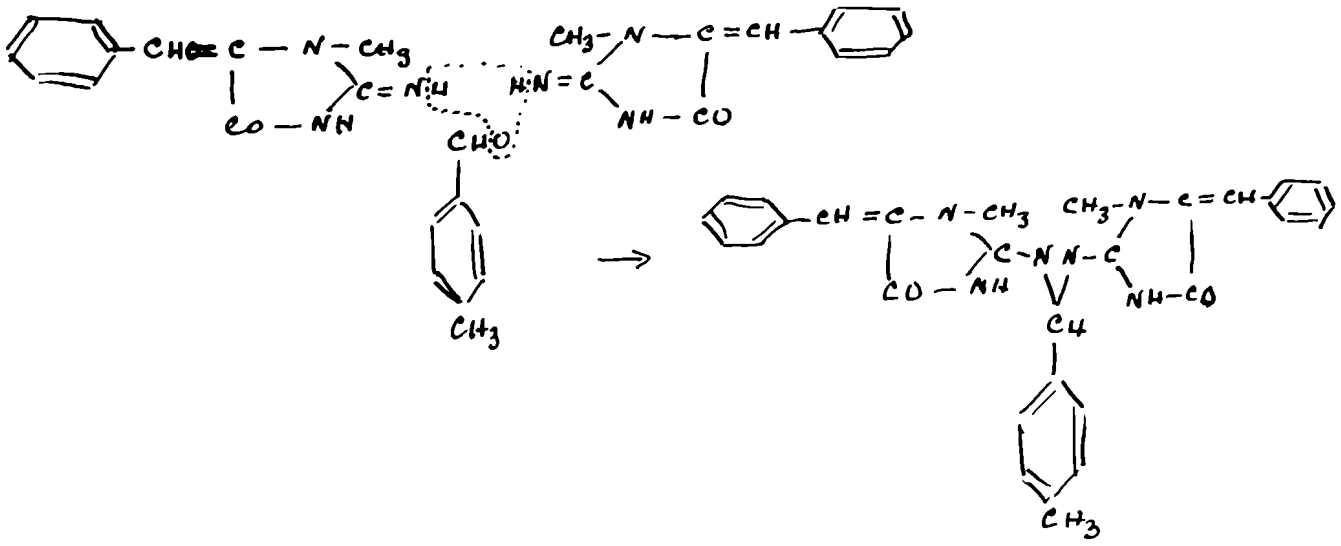
El primero fué transformado en metil hidantoina por evaporación de una solución conteniendo ClH.

Por los métodos corriente descriptos en otros trabajos (Guerrero, Tesis,1936; Cattáneo, Tesis,1937) se preparó

también la p-metil bencilcreatinina que se encontró daba sólo una pequeña reacción con el ácido di nitrobenzoico, descripto por Benedict y Behre (1936), para el dosaje de creatinina.

p-metil-benciliden-N_2-N_2-di (5-benzal-creatinina)

(Condensación de 5-benzal-creatinina con aldehida p-toluica)



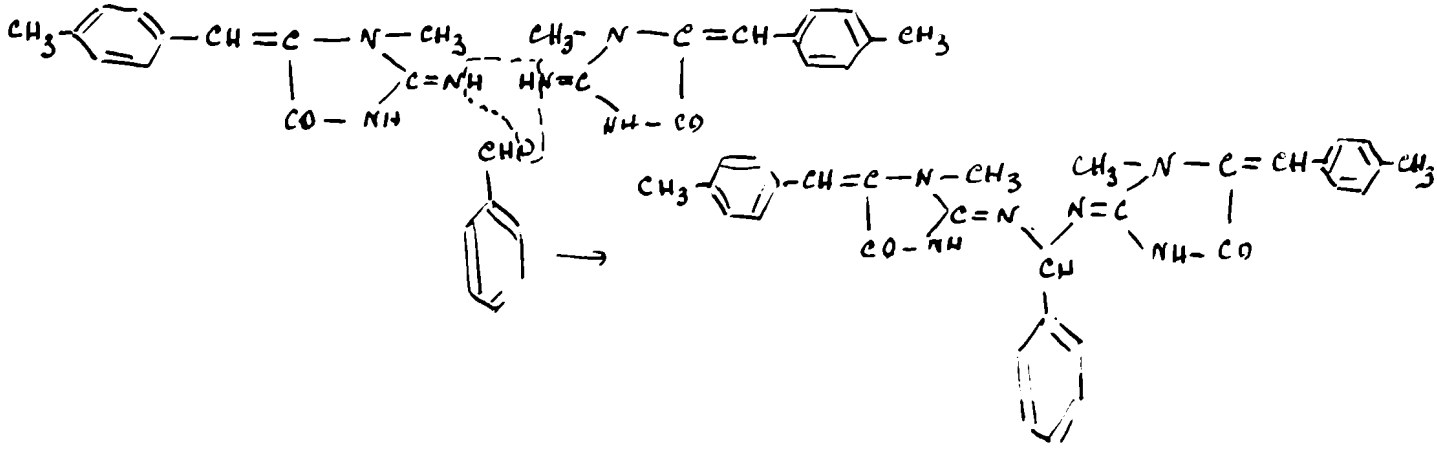
0,5 gr. de benzal creatinina de P.F.245° se mezclan con un cc. de aldehida p-toluica y se calientan durante media hora a 190° en baño de aceite. Se obtiene una solución rojiza, que por enfríamiento solidifica. Se digiere con alcohol y se filtra. El producto se recristaliza de acético obteniéndose en forma de agujas y rombos que funden a 286°.

Poco soluble en alcohol, soluble en acético, muy soluble en anilina y nitrobencene.

ANALISIS: 2,928 mgs. de sustancia dan 0,432 c.c. N_2 (19° - 762 mm.)
Calculado para $C_{30}H_{28}O_2N_6$(504); N% 16.66 - Encontrado N% 16.91

Benciliden N_2N_2di 5(p-metil-benzal)creatinina

(Condensación de la 5-p-metilbenzal creatinina con benzaldehida)



1 gr. de p-metil-benzal creatinina de P.F.270-271° se condensó con 2 cc. de aldehida benzoica, por calentamiento a 190° durante media hora. Se deja enfriar la solución, que solidifica, que se digiere y el precipitado obtenido se filtra, lava con alcohol y recristaliza de nitrobenceno.

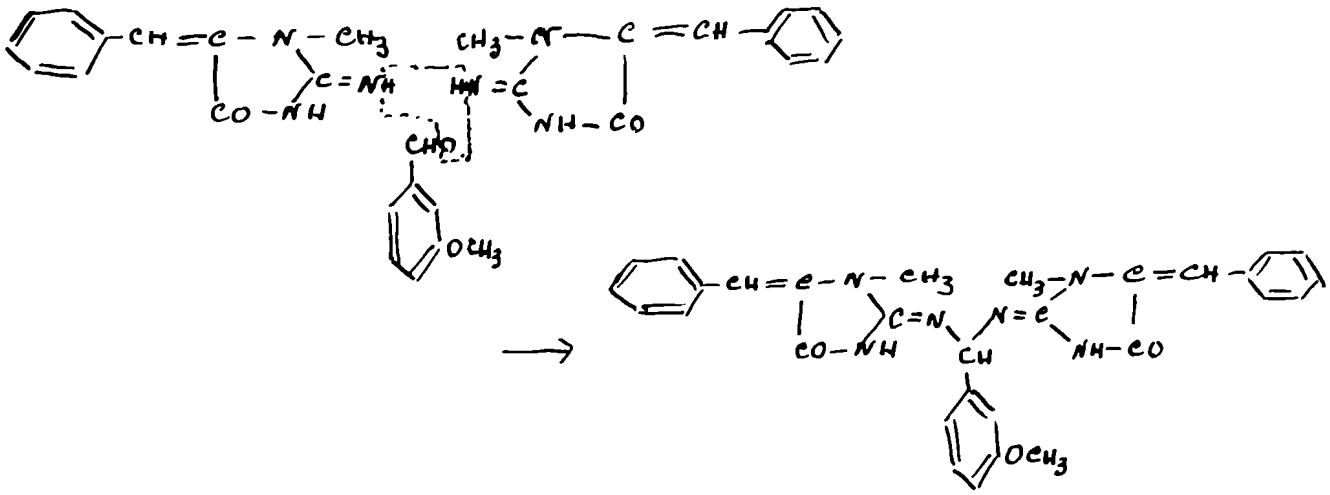
Se obtienen placas cuadrangulares de color amarillo anaranjado, que funden arriba de 300°.

Poco solubles en alcohol y acético, muy solubles en anilina.

ANALISIS: 2,458 mgs. de substancia dieron 0,355 cc.N_2(21°-760 mm.)
Calculado para $C_{31}H_{30}O_2N_6$(518); N% 16,23 - Encontrado N% 16,36

M-metoxi-benciliden N_2N_2di(5-benzal-creatinina)

(Condensación de la 5-benzal-creatinina con m-metoxi-benzaldehida)



0,5 gr. de benzal-creatinina de P.F.245°, se mezclan con un c.c. de m-metoxi-benzaldehida y se calientan media hora en baño de aceite a 190°.

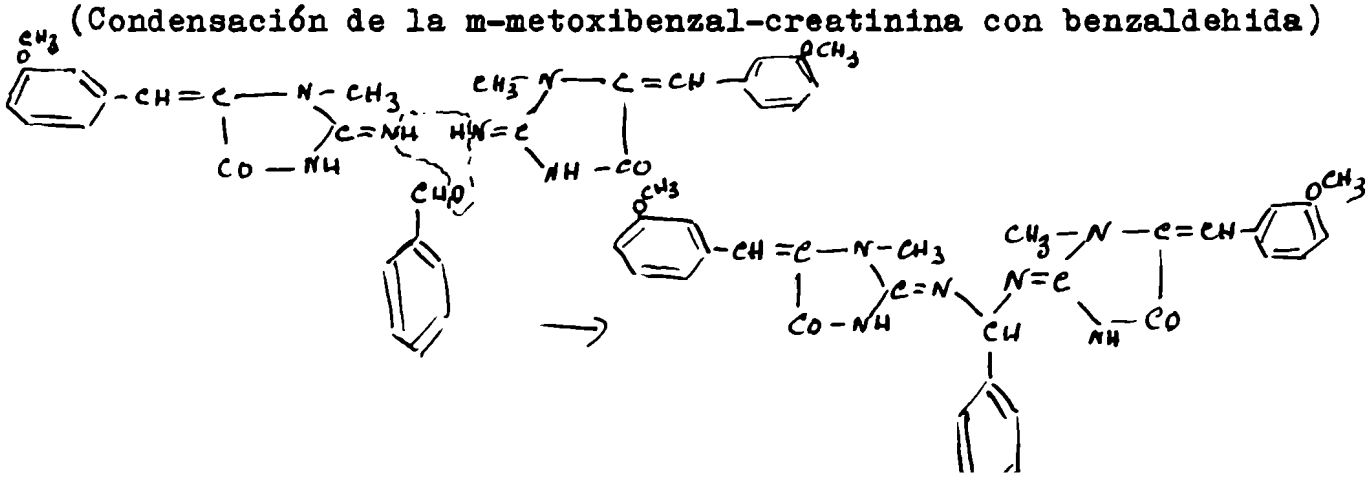
Terminado el calentamiento se añade alcohol a la solución y se produce un precipitado cristalino que funde a 253° y recristalizado de acético se obtiene como agujas largas amarillas, que funden a 284-286° (calentamiento rápido).

Poco soluble en alcohol, soluble en acético.

ANALISIS: 2,599 mgs. substancia dieron 0,383 c.c. N_2(24°-759 mm.)
Calculado para $C_{30}H_{28}O_3N_6$(520) N% 16,15 - Encontrado N% 16,42

Benciliden N_2N_2-di-5(m-metoxi-benzal)creatinina

(Condensación de la m-metoxibenzal-creatinina con benzaldehida)



0,5 gr. de m-metoxibenzal-creatinina de P.F. 231° se mezclan bien con un cc. de benzaldehida y se calientan media hora a 190°.

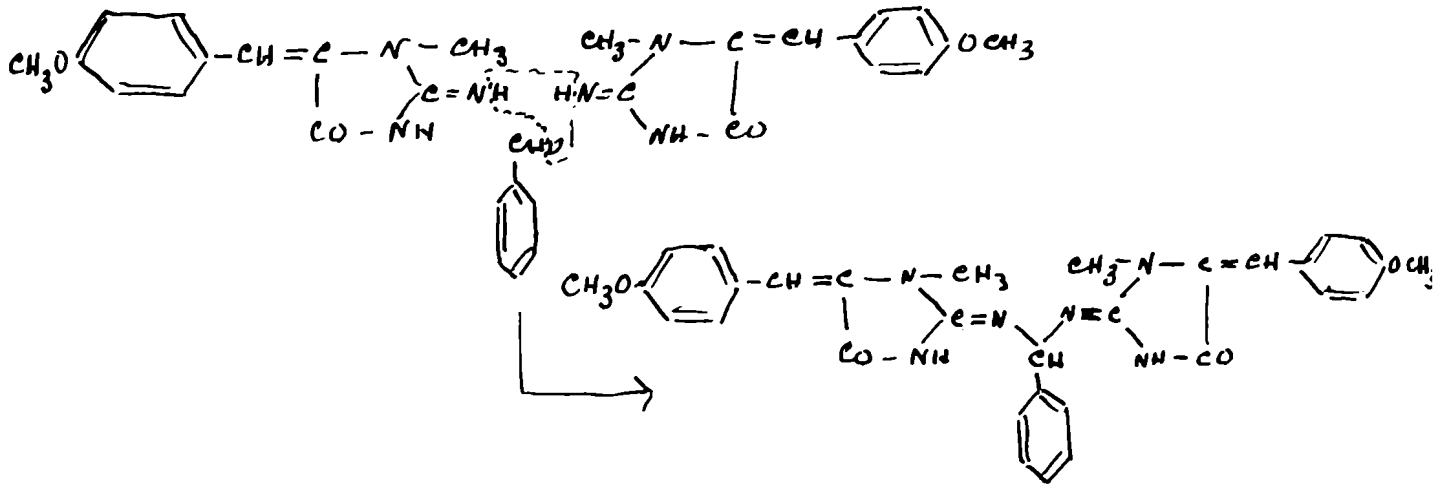
Terminado el calentamiento, se deja enfriar la masa reaccionante, se añade alcohol, filtra y lava con alcohol frío. El producto recogido en el filtro, que funde a 233° se toma con poco acético, desechando la parte soluble.

El residuo se recristalizó varias veces de acético, obteniéndose como agujas finas amarillo canario de P.F. 258°. Muy poco soluble en alcohol, algo más en acético, soluble en anilina hirviendo.

ANALISIS: 2,912 mgs. substancia dan 0,396 c.c. N_2(19,5°-752 mm.)
Calculado para $C_{31}H_{30}O_4N_6$(550) N% 15,27; Encontrado N% 15,69

Benciliden-N_2N_2di-5(p-metoxi-benzal) creatinina

(Condensación de la anisal-creatinina con benzaldehida)



0,5 gr. de anisal-creatinina de P.F.201° mezclados con un cc. de benzaldehida se calientan en baño de aceite durante media hora a 190°.

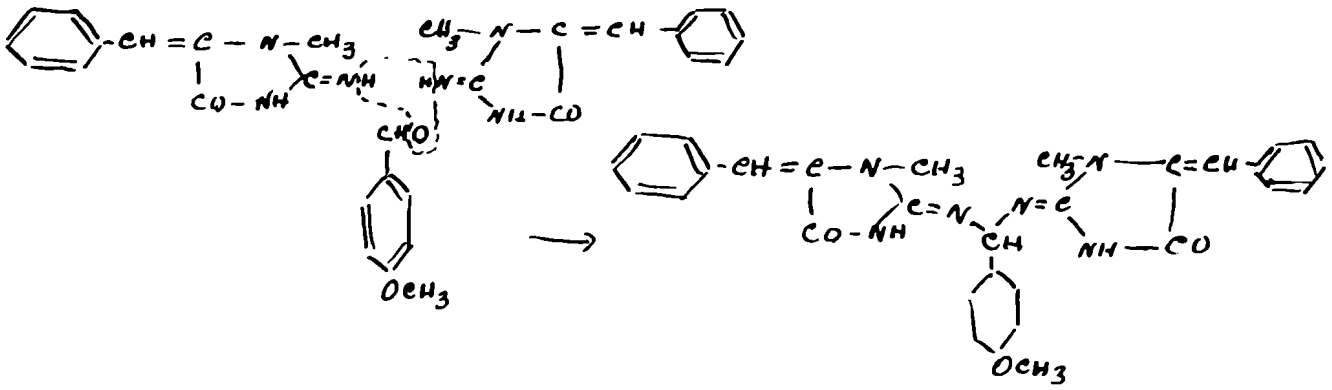
Primero se disuelve todo, y a los pocos minutos precipita una sustancia amarillenta. Terminado el calentamiento la mezcla se digiere con alcohol.Se filtra y lava con ese disolvente. El producto se recristaliza de acético obteniéndose como placas rómbicas amarillo-rojizas que funden a 293-294°.

Poco soluble en alcohol, algo más de acético. Soluble en nitrobencene y anilina.

ANALISIS: 3,008 mgs. de substancia dan 0,412 cc. N_2(20,5°-762 mm.)
Calculado para $C_{31}H_{30}O_4N_6$(550), N% 15,27; Encontrado N% 15,58

p-metoxibenciliden-N_2N_2di-5(benzal-creatinina)

(Condensación de la benzal-creatinina con aldehida anísica)



Este producto se obtuvo en la misma forma que el anterior, por la acción de la aldehida anísica sobre la benzal creatinina.

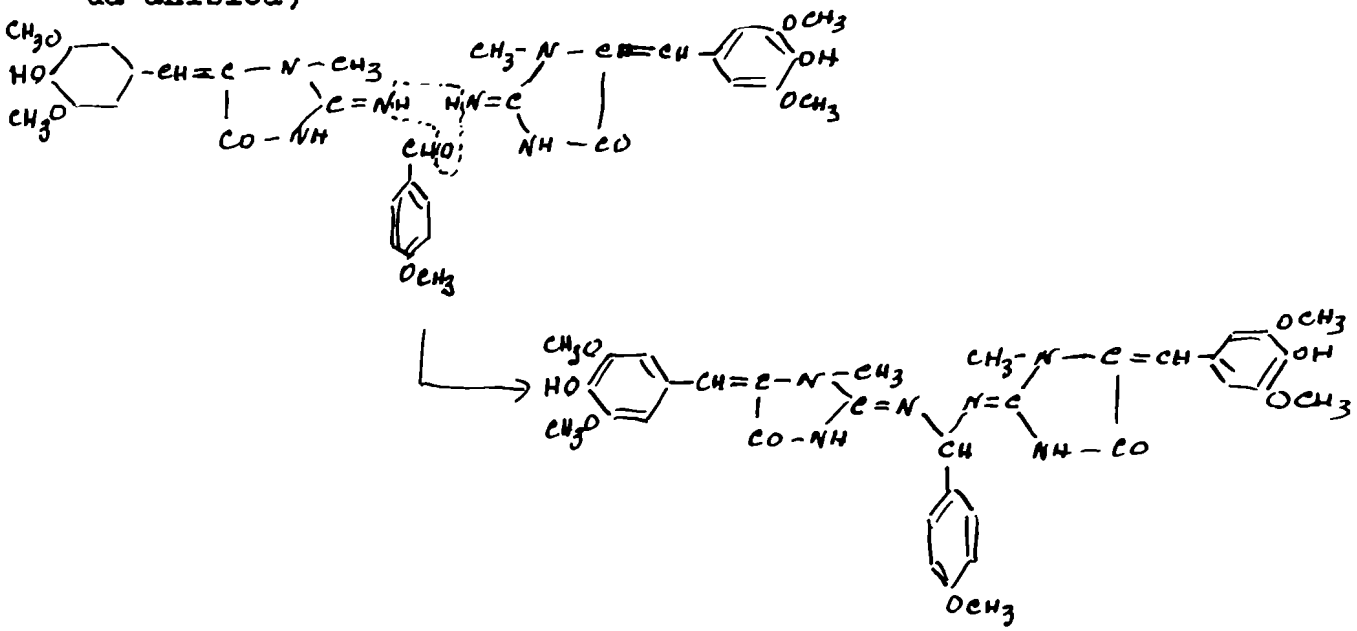
Recristalizado de acético, se obtiene como placas rómbicas de color anaranjado que fuden a 272°.

Poco soluble en alcohol, más en acético, soluble en anilina y nitrobencene.

ANALISIS: 2,853 mgs. sustancia dieron 0,393 cc. N_2(20°.-761 mm.) Calculado para $C_{30}H_{28}O_3N_6$(520); N% 16,15; Encontrado N% 16,74

p-metoxi-benciliden-N_2N_2-di-5(4-oxi-3-5-dimetoxibenzal)creatinina

(Condensación de la p-oxi-dimetexi-benzal-creatinina con aldehida anísica)

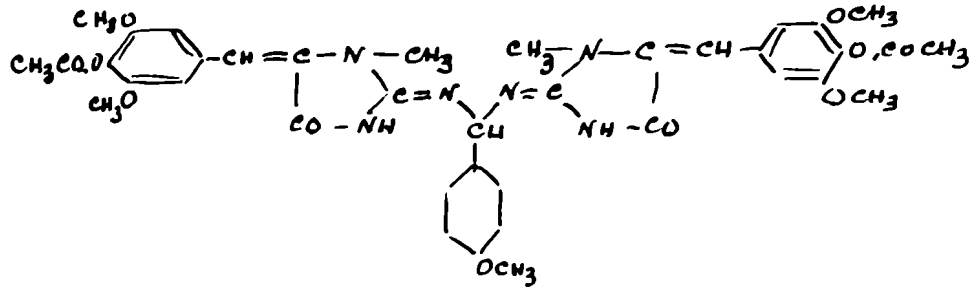


Se mezclan 0,5 gr. de p-oxi-dimetoxibenzal-creatinina de P.F. 250° con 1 cc. de aldhida anísica y se calienta durante media hora en baño de aceite a 190°. Se deja enfriar y se digiere con alcohol, en el que precipita un producto cristalino en agujas de color rojo. Este se filtra, lava con alcohol y recristaliza de anilina y por enfriamiento lento cristaliza en agujas rojas que se filtran y lavan con alcohol. P.F. arriba de 300°.

Es poco soluble en acético, más en nitrobencene en caliente, de los que cristaliza mal. Soluble en álcalis con color rojo violeta. Insoluble en agua y soluciones ácidas.

ANALISIS: 3,128 mg. sustancia dan 0,347 c.c. N_2(20,5°-749 mm.)
Calculado para $C_{34}H_{36}O_9N_6$(672) N% 12,50 - Encontrado N% 12,37

Acetilación: p-metoxi benciliden N_2N_2di 5(4-acetoxi 3-5 dimetoxibenzal) creatinina.



0,2 gr. del producto anterior se mezclan con igual cantidad de acetato sódico fundido y 1 cc. de anhidrido acético; se calientan a baño maría hirviente durante 20 minutos.

Se toma con agua para destruir el exceso de anhidrido acético y se separa un producto amarillo que se filtra y lava.

Por disolución en nitrobencene ~~xx~~ caliente deja cristalizar por enfriamiento agujas amarillas y prismas anaranjado-rojizos.

Funde arriba de 300°.

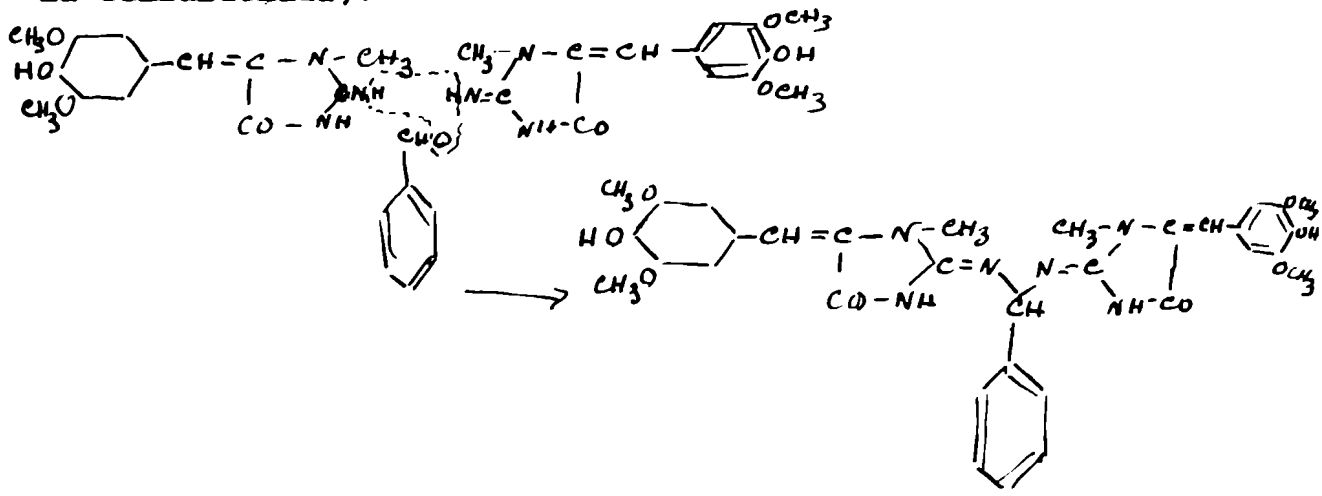
Por calentamiento lento se ennegrece y funde a 295° con descomposición.

Es insoluble en alcalis que la descompone rápidamente, disolviéndose el producto de saponificación en los mismos, con color rojo violeta.

ANALISIS: 3,192 mgs. sustancia dan 0,310 c.c. N_2(19,5°-759 mm.)
Calculado para $C_{38}H_{36}O_{11}N_6$(756) N% 11,11 - Encontrado N% 11,00

Benciliden -N_2N_2di(5(4-oxi-3-5-dimetoxi benzal)creatinina)

(Condensación de la 5-(4-oxi-3-5-dimetoxibenzal)creatinina con la benzaldehida).



0,5 gr. del producto de condensación de la p-oxidimetoxi benzaldehida con creatinina de P.F. 150° se calientan durante media hora a 190° con 1 cc. de benzaldehida. Se produce evidente reacción con desprendimiento de agua. Terminada la misma, se deja enfriar, cristalizando en agujas pequeñas, un producto de color rojo que se digiere con alcohol, filtra y lava con alcohol.

Se recristaliza una vez de acético y varias de anilina.

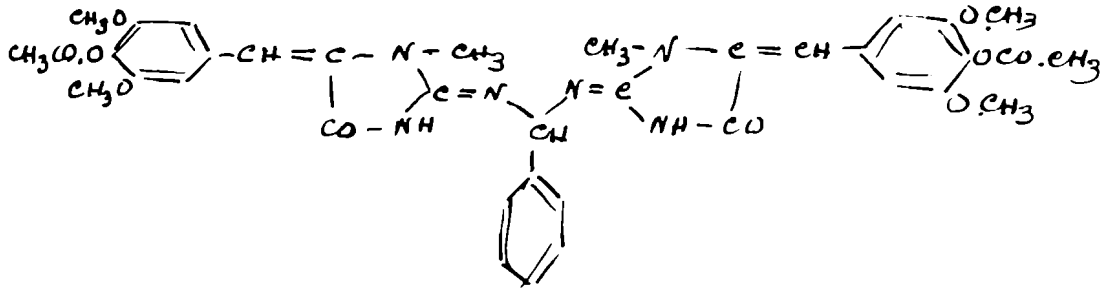
De este último disolvente se obtiene, como agujas rojas, poco solubles en alcohol, solubles en acético, anilina y nitrobenceno.

Calentado rápidamente no funde a 300°; lentamente, hay ablandamiento a 290° y fusión con descomposición si se mantiene la temperatura.

Soluble en álcalis con color rojo violeta, insoluble en ácidos.

ANALISIS: 3,139 mgs. substancia dan 0,351 cc. N_2(21,5°-762 mm)
Calculado para $C_{33}H_{34}O_8N_6$(642) N% 13,08. Encontrado N% 12,65

Acetilación: Benciliden-N_2N_2di(5(4-acetoxi-3-5-dimetoxi-benzal)creatinina).



A 0,2 gr. del producto anterior se añaden igual cantidad de acetato de sodio fundido y 1 cc. de anhídrido acético, calentándolo a BM hirviente, 20 minutos.

La acetilación a mayor temperatura provoca descomposición del producto y ennegrecimiento, siendo entonces muy difícil su purificación. Después de la reacción el anhidrido acético en exceso se descompone con agua y precipitando un producto rojizo.

Se filtra. Se seca y recristaliza de nitrobencene obteniéndose una sustancia anaranjada formada por agujas finas y algunos prismas.

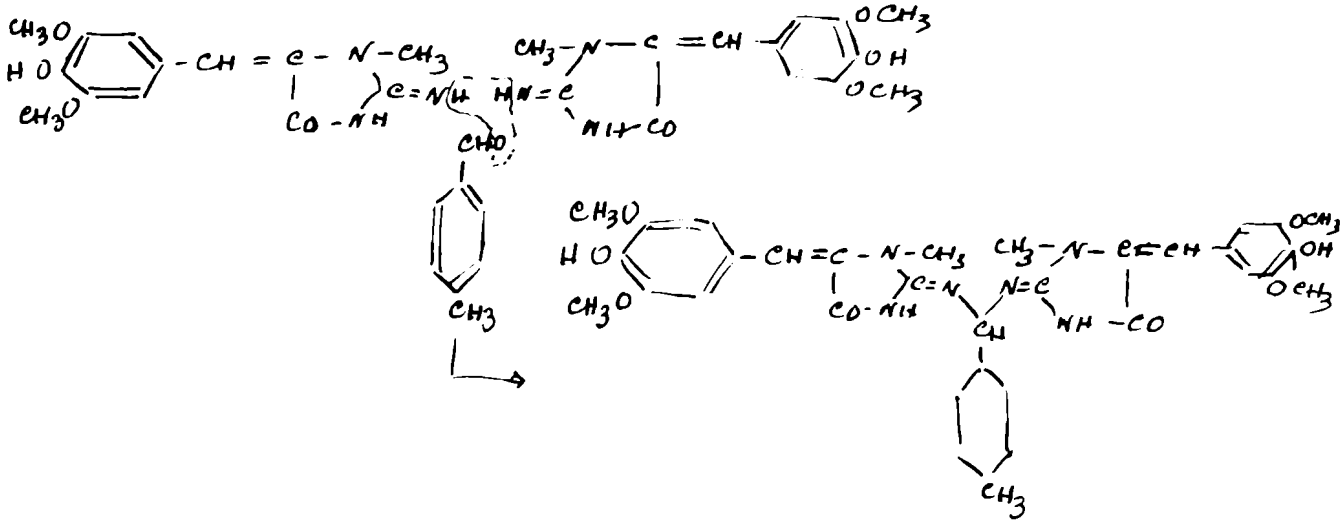
Funde arriba de 300°. Poco soluble en acético, soluble en anilina y nitrobencene hirviendo.

Insoluble en alcalis, que saponifican el acetilo con gran rapidez tomando la solución color rojo violáceo.

ANALISIS: 3,176 mg. sustancia dieron 0,306 cc. N_2(19°-749 mm) Calculado para $C_{37}H_{38}O_{10}N_6$(726) N% 11,57. Encontrado 10,88

p-metil benciliden N_2N_2di /5(4-oxi-3-5dimetoxil-benzal)creatinina/.

(Condensación de la p-oxi-dimetoxi-benzal-creatinina con aldehida p-toluica).



A 0,5 gr. de la p-oxi-dimetoxi-benzal-creatinina que funde a 150°, se añade un cc. de p-toluica y se calienta todo a 190° durante media hora, en un baño de aceite.

Pasado un tiempo se deja enfriar la mezcla, comenzando a cristalizar una sustancia rojiza que se digiere con alcohol frío y filtra.

Se lava con alcohol, seca y recristaliza varias veces de anilina, obteniéndose agujas fijas de color rojo oscuro que no funden a 300°. Insoluble en alcohol y acetona, poco soluble en acético, soluble en anilina y nitrobenzol.

Soluble en alcalis en frío con color rojo, insoluble en solución acuosa de ácidos.

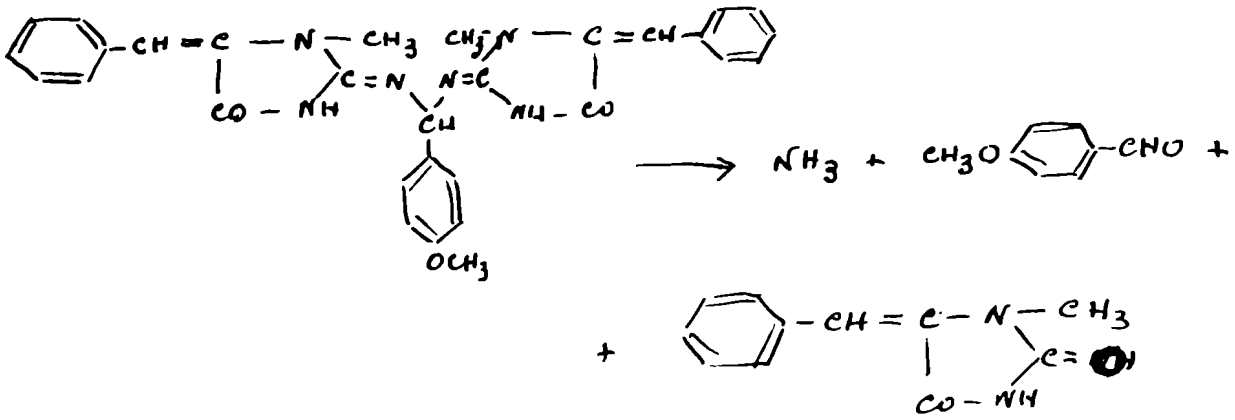
ANALISIS: 3,069 mg. de sustancia dan 0,354 cc. N_2 (26°-750 mm) Calculado para $C_{34}H_{36}O_8N_6$(656) N% 12,80; encontrado N% 12,57

Acetilación: p.-metil-benciliden-N_2N_2-di-/5(4-acetoxi-3-5-dimetoxibenzal)creatinina/

0,2 gr. del compuesto anterior se acetilan exactamente en las mismas condiciones descriptas para el caso de la p-benciliden-N_2N_2di/5-(4-oxi-3-5-dimetoxibenzal)creatinina/ dando un producto que cristaliza de anilina en agujas finas amarillas, y de nitro bencene en prismas exagonales de color amarillo anaranjado. Funde arriba de 300°. Soluble en acético. Insoluble en álcalis, que lo saponifican rápidamente disolviéndolo.

ANALISIS:2,894 mgs. sustancia dan 0,282 cc. N_2(19,5°-749 mm.) Calculado para $C_{38}H_{40}O_{10}N_6$(740) N% 11,35.Encontrado N%10,99

Hidrólisis de la p-metoxi-benciliden N-N-bis(5 benzal-hidantoína)

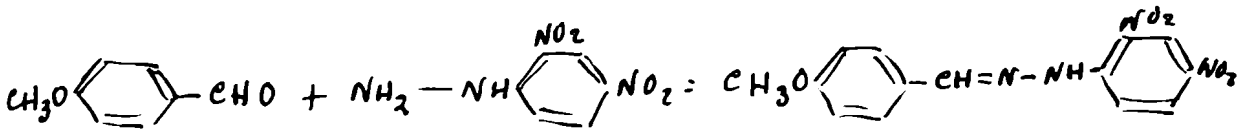


520 mgs. del producto mencionado se molieron finamente en un mortero de ágata y se suspendieron en una solución de 9 gr. de hidrato de bario cristalizado en 40 cc. de agua, llevándola luego a ebullición. El agua que evapora se recoge y se repone continuamente añadiendo al balón que contiene la solución hirviendo agua destilada en cantidad suficiente para mantener su volumen constante.

El calentamiento en esta forma se continúa por 9 hs. suspendiéndose entonces, aunque evidentemente no se había atacado totalmente el compuesto que se deseaba hidrolizar.

El líquido que destila, posee reacción alcalina y por titulación gastó el equivalente a 17 cc. de sulfúrico N/20. Suponemos que se trata de amoníaco y tal vez un poco de metil-amina que se producen durante la hidrólisis. Tiene un olor particular que recuerda el de la aldehida anísica.

Reconocimiento de la aldehida anísica.



La adición de una solución de dinitro-fenilhidracina

en ácido clorhidrico 2 N al líquido destilado, acidificado, produce la formación de un precipitado que se deja reposar 24 horas., filtra; lava con agua y recristaliza de acético.

En un ensayo preliminar se obtuvieron en estas condiciones, cristales que fundían a 235°, pero que, al microscopio, no se presentaban como homogéneos.

Por esa razón, en el caso descriptok el líquido destilado se recogía separadamente cada tres hs. y se hacía en cada porción la preparación de la hidrazona.

Trabajando en esta forma, de la primera porción se obtuvieron cristales rojos, de aspecto de prismas largos que funden a 250° y que mezclados con la dinitro-fenil hidrazona de la aldehida anísica de mismo P.F. preparada ya por O.L. Brady (1931), no dan depresión alguna.

Las hidrazonas obtenidas de las dos porciones de destilado subsiguiente, parecen ser mezclas (observación microscópica) y tienen un P.F.,una vez cristalizadas,de alrededor de 235°.

<u>Aislamiento de la benzal-metil hidantoina</u>.

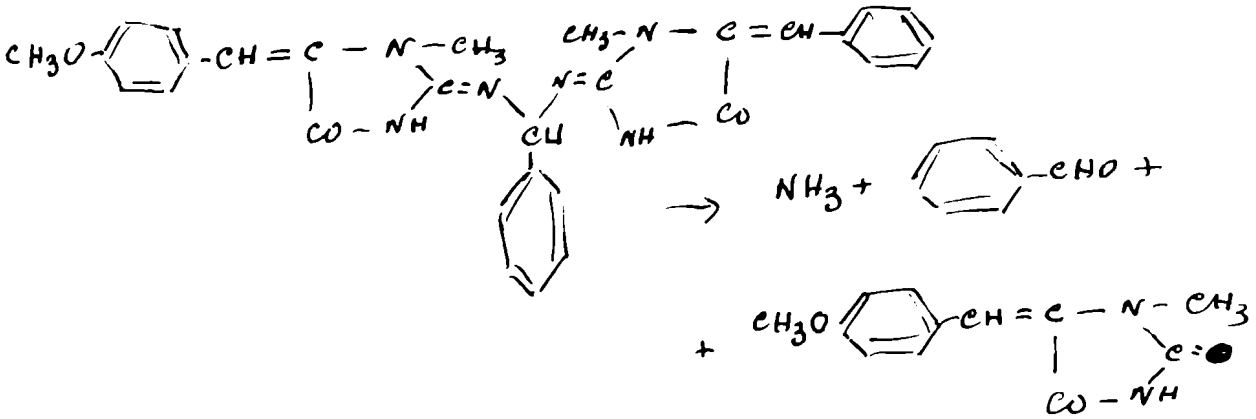
La solución conteniendo el hidrolizado, se diluye con agua a unos 300 cc. y se calienta a 70-80°.

Se hace entonces pasar anhidrido carbónico para precipitar el bario, se filtra y el filtrado se evapora hasta unos 50 cc.

Dejándolo en heladera, se obtiene un precipitado cristalino, que se filtró, secó, extrajo con alcohol, y la porción soluble en alcohol, una vez evaporado éste, se recristalizó varias veces de agua, obteniéndose un producto cristalizado en agujas largas muy finas, ligeramente amarillento, que fundía a 196°.

Mezclados con una muestra de benzal-metil hidantoina del mismo punto de fusión, preparada por otro método, no se observa depresión.

Hidrólisis de la benciliden N.N-bis-(p-metoxi benzaldehida)



Se realiza una hidrólisis similar a la anterior empleando 500 mgs. del compuesto y las mismas cantidades de hidrato de bario y de agua.

Como ya se ha indicado se recogía el líquido que destilaba , manteniéndose constante el volúmen de la solución hirviendo.

El líquido recogido se trataba cada tres horas con una solución ácida de dinitro-fenilhidrazina, previa titulación de su alcalinidad con ácido sulfúrico N/20.

La hidrólisis se realiza más dificultosamente que en caso de la primer sustancia como lo revela el menor contenido en productos básicos de la hidrólisis que se obtiene en el destilado. Después de nueve horas se había recogido un equivalente a 9,3 cc. de ácido sulfúrico N/20.

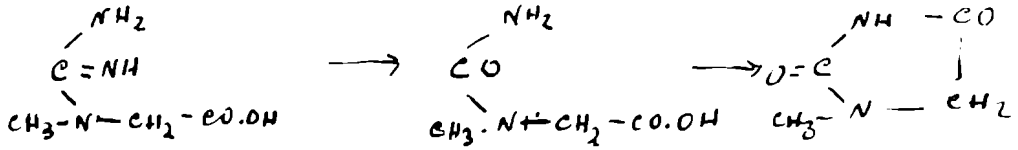
La hidrazona que precipita en la primer porción de destilado se dejó reposar 24 horas, filtró, lavó con agua y recristalizó de acético. Se presenta como cristales amarillos de P.F. 235° que mezclados con una dinitrofenilhidrazona

preparada partiendo de benzaldehida, y de punto de fusión 238° no dan depresión alguna.

Las aguas madres de la ebullición se trataron en la misma forma descripta en el caso anterior, pero no se logró aislar de las mismas ninguna sustancia lo suficientemente pura como para lograr su identificación, a pesar de haberse buscado p-metoxibenzal-metil hidantoina y el ácido hidantoico correspondiente, que se podían esperar entre los posibles productos de la hidrólisis.

A P E N D I C E

Preparación de la N-metil 5-(p-metoxi-benzal)hidantoina



En esta síntesis se utilizó un método análogo al descripto por Gaebbler (1926). En el método citado se utiliza creatinina habiendo nosotros usado creatina.

5 gramos de creatina, 7 grs. de hidrato de bario y 25 de agua se calientan doce horas a baño maría hirviendo. La solución resultante se pasa luego en un vaso de precipitación y se calienta a ebullición; se añaden entonces 2 cc. de ácido sulfúrico 2N lentamente, eliminando todo el bario. El líquido sobrenadante se filtra y enfría con hielo.

Se añaden 9 cc. de ácido sulfúrico 18N, y se deja en heladera, obteniéndose un precipitado cristalino de ácido metil-hidantoico, que se filtra y lava con agua, alcohol y éter.

Se obtuvieron 0,7 grs. de este ácido cuyo punto de fusión está de acuerdo con el dado por Gaebbler, quien indica que es variable entre 132° y 145°, según la velocidad de calentamiento. Las aguas madres se evaporan totalmente y el residuo sólido que contiene la metil-hidantoina se extrae con 40 cc. de cloroformo hirviendo(4 ó 5 veces).

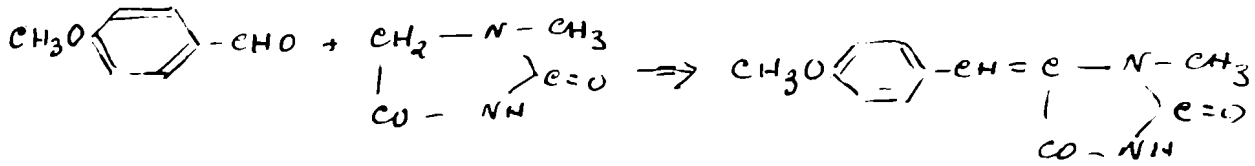
Se evapora el cloroformo y se depositan cristales de metil-hidantoina que se recristalizaron de alcohol absoluto, P.F. 156°.

El ácido metil-hidantoico se trató con solución 2N de ácido clorhídrico y se evaporó a B.M. La metilhidantoina formada se recristalizó de alcohol y tenía también P.F. 156°.

Rinde 1,5 gramos.

N-metil-5(p-metoxi-benzal)hidantoina

(Condensación de N-metil hidantoina con aldehida anísica)



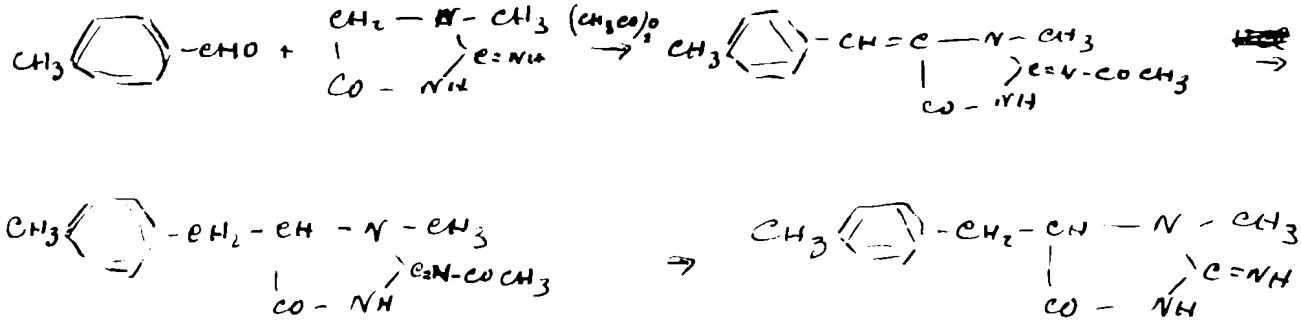
Se mezclan 0,5 grs. de N-metil hidantoina con 1 cc. de aldehida anisica, 0,5 grs. de acetato sódico y 5 cc. de anhidrido acético; se calientan durante media hora a 130° en baño de aceite.

Se obtiene un líquido un poco coloreado de amarillo del que se precipita el compuesto por dilución con agua, que descompone el anhídrido acético.

Se filtra y se lava con agua. Se cristaliza de alcohol de donde se obtiene en agujas ligeramente amarillentas.

Funde a 176°-178°. Poco soluble en agua, soluble en acetona y alcohol caliente. 3,661 mgs. de substancia dan 0,425 cc. N_2(19°, 756 mm.). Calculado para $C_{12}H_{12}O_3N_2$(232) N% 12.91. Encontrado N% 13,21.

Preparación de la p-metilbenzil-creatinina



2,5 gramos de p-metilbenzal-2-acetil-creatinina se suspenden en 20 c.c. de agua y se reducen por la adición de 25 gramos de amalgama de sodio al 3%, añadidos en el transcurso de media hora. Cuando la solución queda completamente incolora se separa el mercurio y se añade ácido clorhídrico hasta neutralidad. La p-metilbencil-2acetil-creatinina precipita, pero se redisuelve fácilmente al añadir ácido clorhídrico concentrado hasta lograr en la solución una concentración final del mismo igual a 2N. Esta solución se calienta entonces 10 minutos a baño maría hirviendo y luego de enfríada se añade amoníaco hasta alcalinidad, con lo que precipita la p-metilbencil-creatinina.

Esta se filtra, lava con agua y seca. Rinde 1.7 g(79%).

Se recristaliza como alcohol acuoso y por enfríamiento lento se obtiene como agujas entrelazadas. Poco soluble en agua, soluble en alcohol y ácido ácetico. Funde a 295° con calentamiento rápido. Calentando lentamente la fusión es a 280-282°

3,107 mgs. de sustancia dan 0,528 cc.N_2(21°, 760 mm.) Calculado para $C_{12}H_{13}O\,N_3$(215) N% 19,53. Encontrado N% 19,25.

RESUMEN Y CONCLUSIONES.

1) Se ha estudiado la preparación de compuestos mixtos de doble condensación entre la creatinina y las aldhidas aromáticas.

11) Se han preparado varios pares de compuestos donde las dos aldehidas que entran en su formación actuaban alternativamente como primer componente y como segundo componente.

111) Se ha estudiado la hidrólisis de un par, encontrándose que en esas circunstancias la aldehida que se separa es la que actúa como segundo componente, lo que está de acuerdo con la fórmula de de constitución propuesta pare ellos.

1V) Se han preparado algunos cuerpos accesorios al tema principal por necesidades del trabajo.

Durante el curso de este trabajo se han preparado y caracterizado las siguientes sustancias no descritas en la literatura.

1) p-Metilbenciliden-N_2-N_2-di-5(benzal-creatinina)

2) Benciliden-N_2-N_2-5(p-metil-benzal-creatinina)

3)m)Metoxi -benciliden-N_2-N_2-di-5(benzal-creatinina)

4) Benciliden-N_2-N_2-di-5(m-metoxi-benzal-creatinina)

5) Benciliden-N_2-N_2-di-5(p-metoxibenzal-creatinina)

6) p-Metoxi benciliden N_2-N_2-di-5(benzal-creatinina)

7) p-Metoxi-benciliden N_2-N_2-di-5(4-oxi-3-5-dimetoxibenzal creatinina)

8) p-Metoxi-benciliden N_2-N_2-di-5(4-acetoxi-3-5-dimetoxibenzal creatinina)

9) Benciliden-N_2-N_2-di-5(4-oxi-3-5-dimetoxi-benzal-creatinina)

10) Benciliden-N_2-N_2-di-5(4-acetoxi-3-5-dimetoxi-benzal-creatinina)

11) p-Metil benciliden N_2-N_2-di-5(4-oxi-3-5-dimetoxi benzal creatinina)

12) p-Metil benciliden N_2-N_2-di-5(4-acetoxi-3-5-dimetoxi-benzal-creatinina)

13) N-Metil-5(p-metoxi-benzal) hidantoina

14) p-Metilbenzil-creatinina.

BIBLIOGRAFIA.

Benedict y Behre (1936),J.Biol/Chem. 114, 515

Cattaneo (1937) Tesis.Facultad de C.E.F.y Naturales.

Cornthwaite,Lazarus,Snellings y Denoon (1936).J.Amer.Chem.Soc.58,628

Cornthwaite y Jordan (1934),J.Amer.Chem.Soc..56.2733

Deulofeu y Mendivelzúa (1935).Ber.68.783

Gaebler (1926) J.Biol.Chem..69,613

Guerrero (1936) Tesis,Facultad de C.E.F.y Natirales.

Guerrero y Deulofeu (1937),Ber.70,947

Ing (1932).J.Chem.Soc.,pg12047

Nicolet y Campbell (1928) J.Amer.Chem.Soc.,50,1155

Richardson,Welch y Calvert (1929) J.Am.Chem.Soc. 51,3075