

Tesis de Posgrado

Estudio de la influencia de algunos sustituyentes en las condensaciones de la creatinina con aldehidos benzoicos sustituídos

Fondovila, Manuel Eduardo

1943

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Química
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:

Fondovila, Manuel Eduardo. (1943). Estudio de la influencia de algunos sustituyentes en las condensaciones de la creatinina con aldehidos benzoicos sustituidos. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0325_Fondovila.pdf

Cita tipo Chicago:

Fondovila, Manuel Eduardo. "Estudio de la influencia de algunos sustituyentes en las condensaciones de la creatinina con aldehidos benzoicos sustituidos". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1943.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0325_Fondovila.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales

**ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE ALGUNOS SUBSTITUYENTES EN LAS CONDEN-
SACIONES DE LA CREATININA CON ALDEHIDAS BENZOICAS SUBSTITUIDAS**

Tesis: 325

Ex. 2

Tesis presentada para optar al título de Doctor en Química

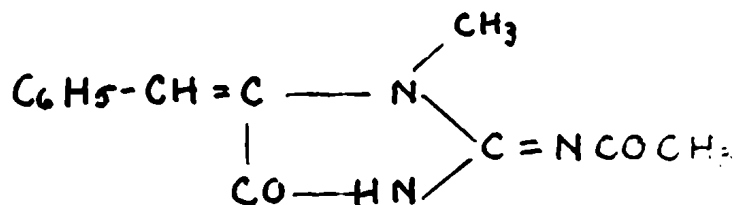
Manuel Eduardo Fondevila

-1943-

Al presentar este trabajo de tesis para optar al título de Doctor en Química según lo establecido en el Digesto, es para mí un deber expresar mi agradecimiento al Profesor Doctor Venancio Deulofeu, padrino del mismo por su excelente dirección, al Profesor Doctor Bernardo A. Heussay por acceder gentilmente a que se ejecutara en el Instituto de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas y al Profesor Doctor Rafael Labriola por las enseñanzas dadas para la ejecución de los microanálisis que he realizado en el laboratorio de Química Orgánica (Ingeniería Industrial) de la Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Bs.As.

M. Kondrovits

La primera condensación de la creatinina con una aldehida aromática, fué la estudiada por Erlenmeyer (1895), quien por calentamiento de la primera con aldehida benzoica en presencia de anhídrido acético, obtuvo la 5-benzal-2-acetil-creatinina a la cual Ing (1932) asignó la fórmula (I) ya previamente sospechada por Nicolet y Campbell (1928).



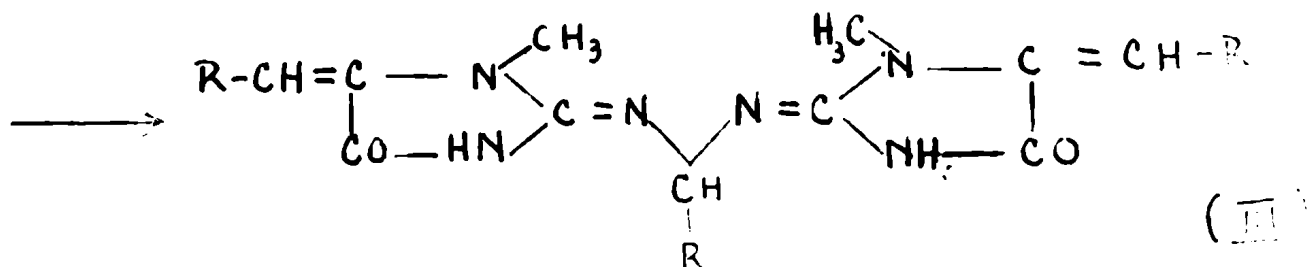
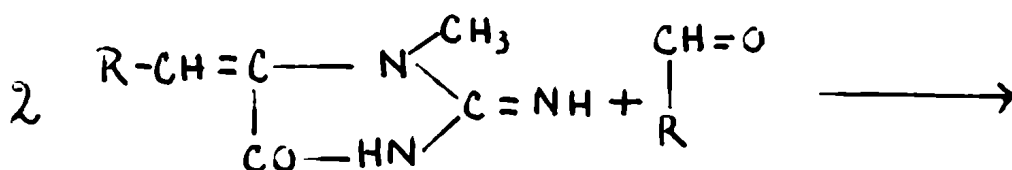
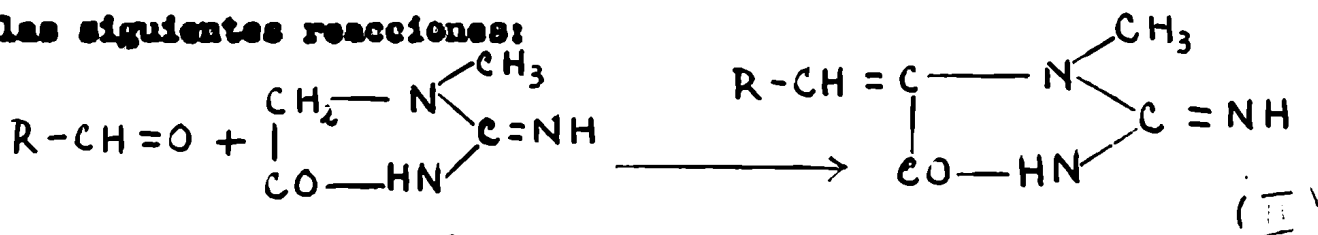
(I)

Este tipo de condensación, de una aldehida aromática con creatinina y algunas veces con creatina, fué estudiada posteriormente, empleando diversos métodos, por Richardson, Welch y Calvert (1929); por Cornthwaite y Jordan (1934); Deulefeu y Mendivelzúa (1935); Cornthwaite, Lazarus, Snellings y Dencen (1936); por Guerrero (1936) en su tesis (véase además Guerrero y Deulefeu) (1937); por Cattaneo (tesis 1937) y por Viggiolo (tesis 1937). Véase además, Cattaneo, Deulefeu y Guerrero (1939).

En toda esta larga serie de trabajos se ha confirmado lo ya encontrado por Erlenmeyer, que cuando la condensación se realiza empleando acetato de sodio-anhidrido acético, se obtienen productos que corresponden por su fórmula al producto (I) ya mencionado.

Cuando la condensación se realiza por la acción única de una temperatura elevada, el producto que se obtiene, en aquellos casos en que puede purificarse, depende de la aldehído que se trate y de la temperatura.

Se obtienen dos series de productos: unos que resultan de la condensación de una molécula de aldehído con una de creatinina y a los cuales corresponde la fórmula general (II) y otros que resultan de la condensación de tres moléculas de aldehído con dos de creatinina y respondiendo a la fórmula general (III), que pueden considerarse resultantes de la unión de los productos primeros (II) con una nueva molécula de aldehído, como los indican las siguientes reacciones:



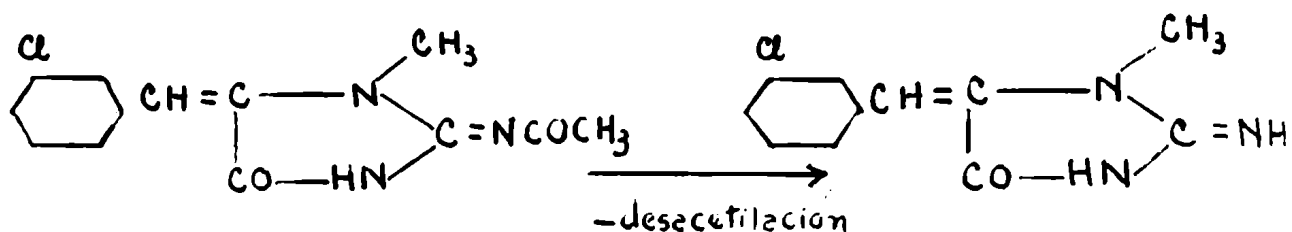
FORMA.

Para mayor comodidad en su designación, se ha convenido en llamar a los productos que responden a la fórmula (II), productos de condensación simple, mientras que los que poseen la fórmula general (III) se denominan productos de condensación doble.

En general la mayor parte de las aldehidas calentadas con creatinina a 140°C dan el producto (II), mientras que si el calentamiento se realiza a 190°C el producto obtenido es el (III).

Esto parecía ser una regla sin excepciones, cuando Cattaneo (tesis 1937) encontró que la met^a-cloro-benzaldehida, aún a baja temperatura daba el producto de condensación doble.

El producto simple solo pudo ser obtenido por desacetilación del preparado por condensación de la creatinina con meta-cloro-benzaldehida en presencia de acetato de sodio-anhidrido acético.



Este comportamiento diferencial de la meta-cloro-benzaldehida, que podríamos llamar de alta reactividad, señaló la

conveniencia de estudiar el comportamiento de otras aldehidas benzoicas halogenadas para poderlo comparar con el de la primera.

Hemos así ensayado la para-cloro, la meta-bromo y la meta-yodo benzaldehidas.

La para-cloro-benzaldehida se comporta como la orto-cloro-benzaldehida. A 140°C da el producto de condensación simple y a 190°C el producto de doble condensación. Se aleja así de la reactividad característica de la meta-cloro-benzaldehida y nos encontramos con una diferencia entre la forma de actuar de los isómeros orto y para y el isómero meta, la cual se repite en muchas reacciones. Dicha diferencia también es característica para varias propiedades físicas.

En el caso de la meta-bromo y meta-yodo benzaldehidas hemos encontrado un comportamiento normal. La substitución del átomo de cloro por los dos elementos del mismo grupo menos electronegativos ha determinado un cambio en la facilidad con que el grupo aldehido puede condensarse con el grupo imino de la creatinina que se revela en la necesidad de elevar la temperatura para realizar la condensación.

Se ensayaron también las tres aldehidas nitrobenzoicas, pues se consideró interesante emplear aldehidas con un substituyente que fuera orientador de segunda clase y ver sobre todo por comparación con las aldehidas halogenadas si se comportaban en una forma diferente.

Desgraciadamente la presencia del grupo nitro determina complicaciones en la reacción, que han hecho imposible en algunos casos caracterizar los productos resultantes de la misma.

Con la aldehida orto-nitro-benzica no pudo obtenerse ningún producto cristalino característico por fusión con creatinina a 140° y 190°C. En los dos casos la mezcla primera no se pudo purificar y si bien se llegó a la obtención del producto simple, éste se preparó por vía indirecta condensando la aldehida con creatinina en presencia de anhídrido acético-acetato de sodio y desacetilando la nitro-benzal-creatinina formada.

Con la meta-nitro-benzaldehida los resultados fueron más claros. A 140°C se obtiene el producto de condensación simple que funde a 315°C y es idéntico en sus propiedades con el obtenido por desacetilación que funde también a 315°C (ambos con ennegrecimiento desde 285°C). Por acetilación, los dos dieron el mismo producto, idéntico al obtenido por condensación de la aldehida con anhídrido acético-acetato de sodio que funde a 261°-263°C.

A 190°C la condensación produjo sin dificultad el producto de doble condensación.

Richardson, Welch y Calvert condensaron la meta-nitro-benzaldehida con creatinina a 150°C, describiendo un producto que fundía a 288°C y que por su análisis debe ser el producto de simple condensación, pero no indicando como lo recrystalizaron.

Efectivamente, en las condensaciones a baja tempera-

tura se obtiene un producto con ese punto de fusión, pero recristalizándolo, se descompone recién a 315°C, si bien emnegrece sin fundir desde 285°-288°C.

Como se ve, la substitución del átomo de cloro por el grupo nitro, en posición meta, en la benzaldehida, determina una disminución en la facilidad con que reacciona la aldehida, pues mientras la meta-cloro-benzaldehida a 140°C da en forma casi exclusiva el producto de doble condensación, la meta-nitro-benzaldehida forma solamente el producto de condensación simple.

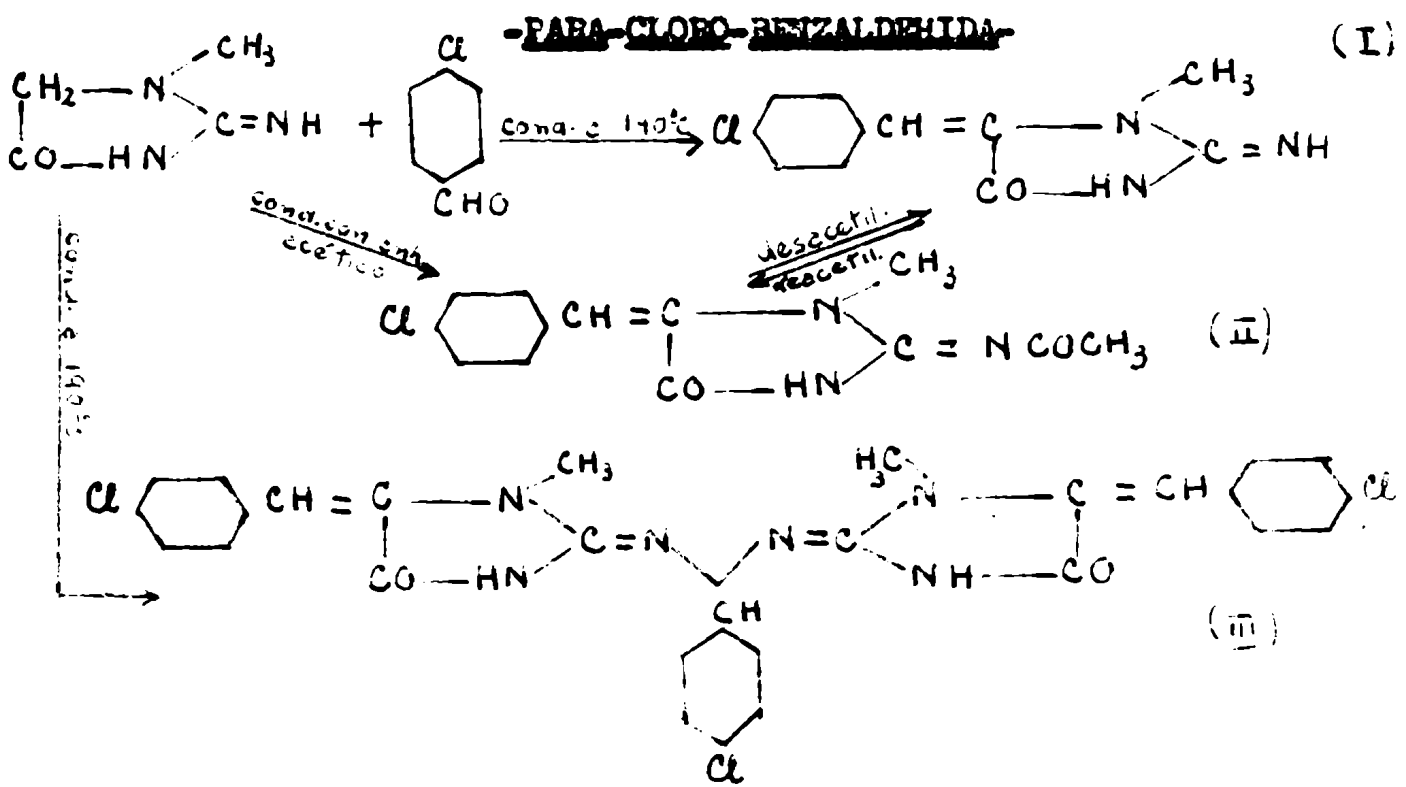
Con la para-nitro-benzaldehida a 140°C se obtienen simultáneamente los productos de condensación simple y doble y a 190°C el de doble condensación.

Se observa claramente que el grupo nitro en posición para determina una reactividad diferente que el átomo de cloro pues en el caso de la para-cloro-benzaldehida a 140°C se producía solamente el compuesto de simple condensación, mientras que con la para-nitro-benzaldehida ya a esa temperatura se forma el producto de condensación doble.

- PARTE EXPERIMENTAL -

Creatinina.-

Una parte de la creatinina necesaria para este trabajo fué preparada a partir de creatina por el método de Edgar y Hingardner (Organic Syntheses Vol.conjunto I,pág.166) (1932)



5-para-cloro-benzal-creatinina.- (I)

Condensación por fusión a 140°C.-

2 gr. de creatinina y 1 gr. de aldehído se mezclan íntimamente en un tubo de ensayo que se in-

se reduce en un baño de aceite cuya temperatura se eleva a 140°. El tiempo de calentamiento se reduce a media hora. Se observa que la masa está totalmente fundida al llegar a 130°C y que su color amarillo primitivo se intensifica con el tiempo de calentamiento de manera que al final de la fusión se tiene un producto amaranjado intenso. Este, se extrae del tubo con alcohol, se filtra por un filtro de pliegues y se lava sucesivamente con alcohol (para eliminar el exceso de aldehído), agua caliente (eliminación de restos de creatinina) y finalmente con alcohol tibio. El producto así obtenido se somete a un proceso de extracción con agua hirviendo. Se realizaron en total cuatro extracciones empleándose 100 ml. de agua en cada una de ellas. La solución resultante se filtra en caliente a través de un Buchner y por enfriamiento cristaliza el compuesto de simple condensación. Se efectúan después tres recristalizaciones de agua y una final de alcohol, obteniéndose agujas cortas amarillentas que funden a 261°-263°C.

Análisis-

0,02490 gr. de subst. dan 3,78 ml. de N. (16,5°C. - 750,5 mm.)

$C_{11}H_{10}N_3O Cl$ (235,5) Calculado N% 17,83 Encontrado N% 17,62

5-para-cloro-benzal-2-acetil-creatinina.- (II)

Acetilación de la 5-para-cloro-benzal-creatinina-

C,1 gr. del producto de condensación simple, 0,1 gr. de acetato de sodio fundido y 2 ml. de anhídrido acético, se calientan en un tubo durante media hora utilizando para ello un vaso con agua en ebullición. El producto que se obtiene se trata con agua calentando luego suavemente para destruir el exceso de anhídrido acético. Por enfriamiento pre-

precipita una substancia que se filtra, lava con agua y recristaliza tres veces de alcohol. Durante la primera recristalización se efectúa un tratamiento con carbón activado. Finalmente se obtienen placas amarillas que funden simultáneamente con el producto acetilado directo a 199°-201°C. Al tomar un punto de fusión mezcla de ambas substancias no se observa depresión alguna en el mismo.

5-para-cloro-benzal-2-acetil-creatinina.- (II)

Condensación con anhídrido acético-

1 gr. de creatinina, 0,5 gr. de aldehído, 1 gr. de acetato de sodio fundido y 4 ml. de anhídrido acético se mezclan bien en un tubo de ensayo que se introduce en una bañó de aceite a 140°C durante media hora. A la solución anaranjada que se obtiene, con algo de substancia sólida suspendida, se le añade agua, para destruir el exceso de anhídrido acético, lo cual se favorece por calentamiento a ebullición. Por enfriamiento precipita un producto, que como en el caso anterior, se filtra, lava con agua y recristaliza de alcohol. Se realizaron en total cuatro recristalizaciones, efectuándose también aquí un tratamiento con carbón activado. El producto cristalino final está constituido por placas amarillas que funden a 199°-201°C.

Análisis-

0,02614 gr de subst. dan 2,46 ml. de N. (16,5°C -753 mm.)

$C_{12}H_{12}N_3O_2Cl$ (277,5) Calculado N% 15,14 Encontrado N% 15,45

5-para-cloro-benzal-creatinina.- (I)

Desacetilación de la 5-para-cloro-benzal-2-acetil-creatinina.-

El producto acetilado se trata con suficiente cantidad de ácido clorhídrico 2N para que pase en solución por calentamiento. Dicha solución se hierve durante cinco minutos, se enfría y neutraliza con amoníaco. De esta manera precipita el producto simple, que se filtra, lava con agua y recristaliza tres veces de alcohol, presentando un punto de fusión de 262°-263°C, punto de fusión análogo al de la 5-para-cloro-benzal-creatinina original.

Un punto de fusión mezcla de las dos sustancias obtenidas por estos dos caminos distintos da igualmente 263°C.

El empleo de ácido clorhídrico 2N y 6N en la desacetilación anterior condujo siempre al mismo producto.

Para-cloro-benzilideno-N²-N²-di(5-para-cloro-benzal-creatinina).-

Condensación por fusión a 190°C.- (III)

1 gr. de creatinina y 2 gr. de aldehida se mezclan íntimamente en un tubo de ensayo que se introduce en una bañõ de aceite a 190°C durante media hora. Como producto de la fusión se obtiene una masa anaranjada-rojiza que se extrae del tubo con alcohol, se filtra por un filtro de pliegues y lava sucesivamente con agua y alcohol tibios. Posteriormente dicho producto se trata con agua a ebullición durante cinco minutos para extraer todo el producto de simple condensación que se hubie-

ra formado. Se procede entonces a filtrar en caliente a través de un Buchner, quedando sobre el embudo el producto de débil condensación. Este se seca y se trata con acético hirviendo filtrando a continuación en caliente. De la solución acética se obtiene por enfriamiento un compuesto cristalino de color anaranjado intenso constituido por agujas pequeñas, que se recrystaliza tres veces más de dicho disolvente y presenta entonces un punto de fusión de 315°-316°C.

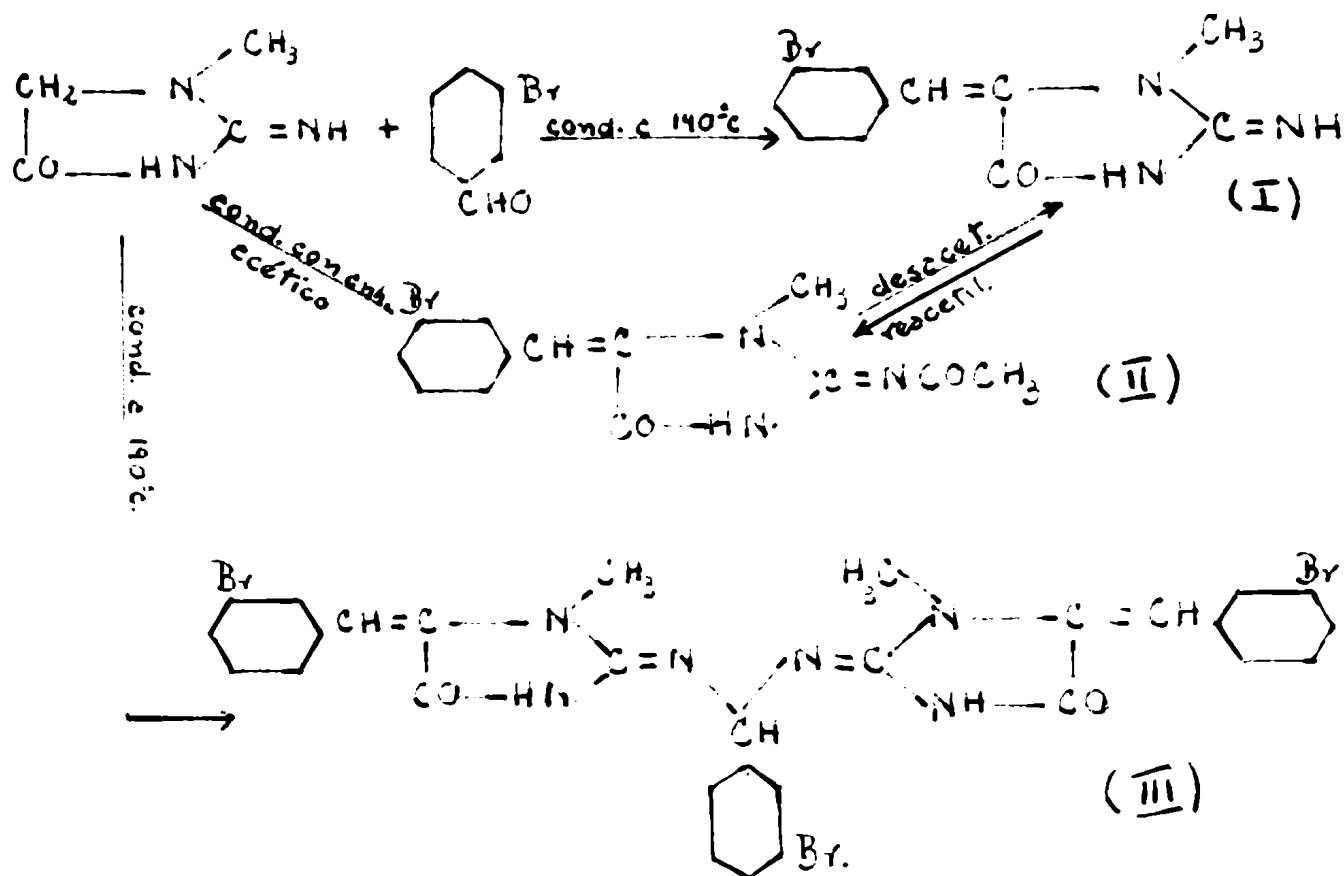
Una fracción fué recrystalizada de nitrobenzene, realizándose en total tres recrystalizaciones. Se obtuvo un punto de fusión semejante al del producto recrystalizado de acético. Un punto de fusión como de las substancias recrystalizadas de ambos disolventes no presentó depresión alguna.

Análisis-

0,02540 gr. de subst. dan 3,2 ml. de N. (17°C - 753 mm.)

$C_{29}H_{23}N_6O_2Cl_3$ (599,5) Calculado N% 14,17 Encontrado N% 14,49

-META-BROMO-BENZALDEHIDA-



5-meta-bromo-benzal-creatinina.- (I)

Condensación por fusión a 140°C-

En un tubo de ensayo se introducen 0,5 gr. de creatinina y 1,2 ml. de aldehida. Ya en frío se obtiene una solución amarillenta que va intensificando su color a medida que se calienta en una bañía de aceite a 140°C. A los 20 minutos de calentamiento se transforma en una masa pastosa de color amarillo intenso. A la media hora se extrae con alcohol

frio, filtra y lava con agua caliente y alcohol tibio. El producto bruto obtenido presenta un punto de fusión de 249°C. Se recristaliza de un gran volumen de alcohol, pero como los cristales se forman muy lentamente se dejó la solución día y medio en la heladera. Se hicieron tres recristalizaciones más de alcohol obteniéndose cristales amarillentos, constituidos por placas rectangulares de punto de fusión 249°-250°C.

Análisis-

5,690 mgr. de subst. dan 0,701 ml. de N. (14°C - 760 mm.)

$C_{11}H_{10}N_3OBr$ (280) Calculado N% 15,00 Encontrado N% 14,66

5-meta-bromo-benzal-2-acetil-creatinina.- (II)

Acetilación de la 5-meta-bromo-benzal-creatinina-

0,1 gr. del producto de simple condensación se mezclan con 0,1 gr. de acetato de sodio fundido y 2 ml. de anhídrido acético. El conjunto se calienta en un tubo de ensayo durante media hora a baño maría hirviendo. Luego se añade agua en poca cantidad y calienta suavemente para destruir el exceso de anhídrido acético. Se separa así una substancia de color amarillo claro que se filtra, lava con agua y recristaliza de alcohol. La misma presenta un punto de fusión de 161°C, igual al del acetilado directo. Un punto de fusión mezcla de ambas substancias no presenta depresión.

5-metil-bromo-benzal-2-acetil-creatinina.- (II)

Condensación con anhídrido acético-

En un tubo de ensayo se colocan 0,5 gr. de creatinina, 1 ml. de aldehida, 0,5 gr. de acetato de sodio fundido y 2 ml. de anhídrido acético. El conjunto se mezcla bien y se calienta en un baño de aceite a 140°C durante media hora. Se obtiene un líquido rojo pardo al cual se añade alcohol al 50% en volumen. Por enfriamiento se obtiene un abundante precipitado que se filtra y lava con alcohol frío. Después de tres recristalizaciones de alcohol se obtiene un producto cristalino amarillo, constituido por pequeñas agujas que funden a 159°-161°C.

Análisis-

4,53 mgr. de subst. dan 0,476 ml. de N. (15°C - 759 mm.)

$C_{13}H_{12}H_3O_2Br$ (322) Calculado N% 12,42 Encontrado N% 12,46

5-metil-bromo-benzal-creatinina.- (I)

Desacetilación de la 5-metil-bromo-benzal-2-acetil-creatinina-

El

producto acetilado se trata con suficiente cantidad de ácido clorhídrico 2N para que pase totalmente en solución por calentamiento llevando finalmente a ebullición durante diez minutos. La solución obtenida se enfría, neutralizando luego con amoníaco. De esta manera precipita una substancia blanquecina que se filtra y recristaliza de alcohol, presentando un punto de fusión de 251°-252°C. Un punto de fusión mezcla con el producto obtenido por condensación a 140°C no presenta depresión alguna.

**Meta-bromo-bencilideno- γ^2 - γ^2 -di(5-meta-bromo-benzal-creatinina).-
Condensación por fusión a 190°- (III)**

Se mezclan bien en un tubo de ensayo 0,5 gr. de creatinina con 1,2 ml. de aldehida. Luego se procede a calentar en un baño de aceite a 190°C durante media hora. Al minuto de alcanzar dicha temperatura la mezcla se transforma en una masa dura de color anaranjado-rojizo que intensifica su color con el transcurso del tiempo de calentamiento. El producto obtenido se extrae del tubo con alcohol frío, filtra y lava con agua caliente y alcohol tibio. Finalmente se recrystaliza una vez de anilina y dos de nitrobenzene obteniéndose un producto cristalino amarillo formado por agujas medianas que funden a 296°-298°C.

Análisis-

4,825 mgr. de subst. dan 0,450 ml. de N. (18°C - 767 mm.)

$C_{29}H_{29}N_6O_2Br_3$ (727) Calculado N% 11,56 Encontrado N% 11,04

-PREPARACION DE META-BROMO-BENZALDEHIDA-

La meta-bromo-benzaldehida, fué preparada por el método descrito por Buck e Ide (Organic Syntheses Vol 13, pág. 28-30) (1933), pero con algunas modificaciones, pues se diazotó la meta-amino-benzaldehida empleando solamente ácido bromhídrico para evitar la impurificación del producto final con meta-cloro-benzaldehida, como ocurre cuando se utiliza ácido clorhídrico, detalle que ha sido señalado por los mismos autores.

En un Erlenmeyer se suspenden 5 gr. de meta-amino-benzaldehida en 25-30 ml. de ácido bromhídrico 60%. Dicha suspensión se enfría con una mezcla de hielo y sal hasta $+2^{\circ}\text{C}$. Se fija un embudo separador de manera que el vástago quede debajo de la superficie del líquido. En el embudo se coloca una solución de 2,3 gr. de nitrito de sodio en 7,5 ml. de agua, la cual es añadida lentamente a la mezcla enfriada hasta que presente reacción positiva de ácido nitroso (test con papel de almidón yodurado).

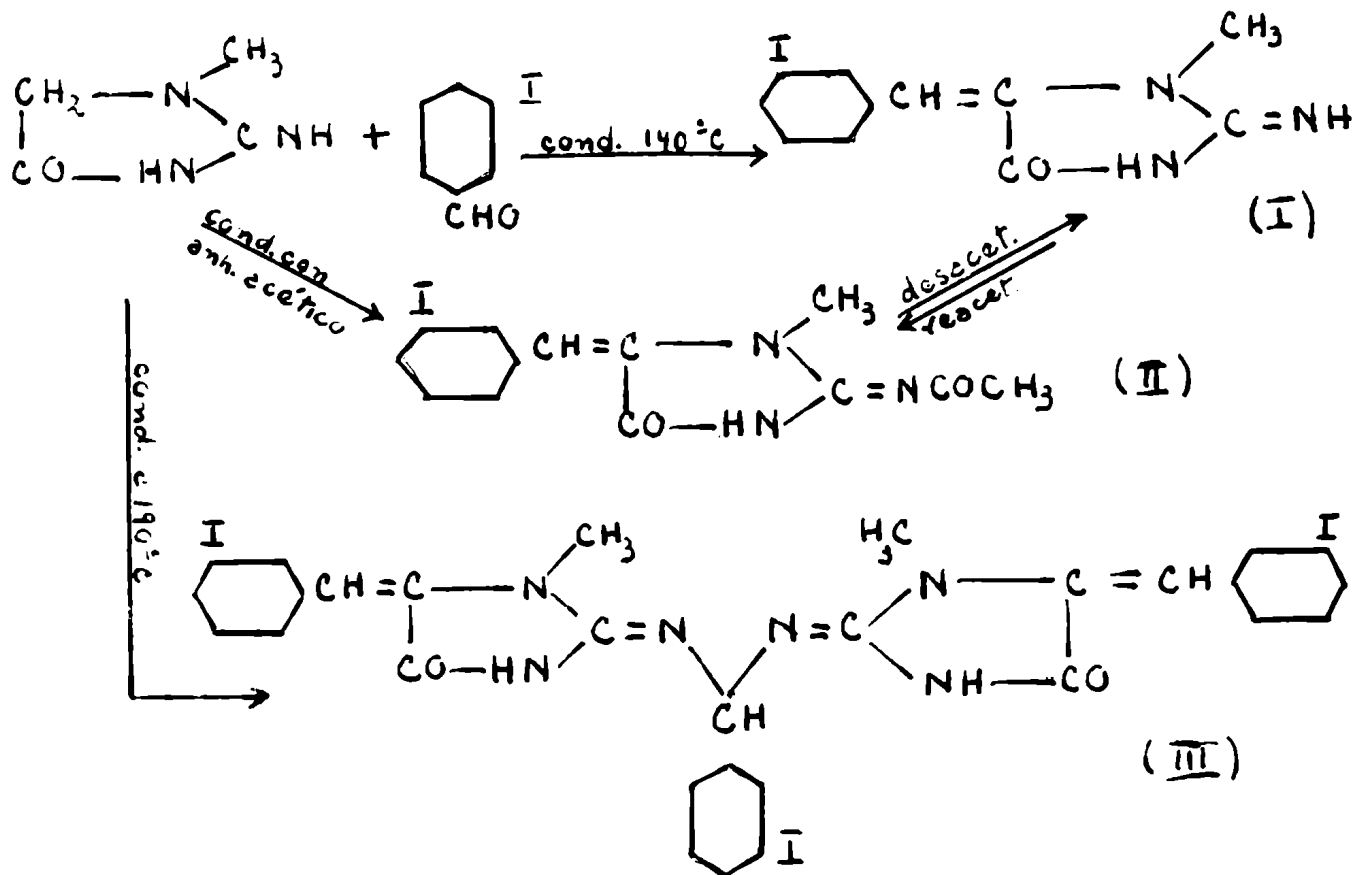
La temperatura se mantiene entre 0° y $+5^{\circ}\text{C}$ durante la adición del nitrito.

Entre tanto se prepara una solución caliente de bromuro cuproso. En un vaso se disuelven 9,5 gr. de sulfato de cobre cristalizado y 4,5 gr. de bromuro de sodio en 30 ml. de agua caliente. A esta solución se le añade otra formada por 2 gr. de metabisulfito de sodio y 1,4 gr. de hidrato de sodio en 15 ml. de agua.

La temperatura final del bromuro cuproso debe ser de 75°C .

La solución de diazonio es añadida con agitación a la de bromuro cuproso caliente,dejando luego que la mezcla se enfríe en forma gradual.Al día siguiente el producto resultante se destila en corriente de vapor de agua para separar la meta-bromo-benzaldehida,que se elimina del destilado acuoso por extracción con éter.La solución etérea se seca con cloruro de calcio,se decanta y el éter es destilado.El líquido residual se destila a la presión de 8 mm,recogiendo entonces la fracción que pasa entre 93° y 98°C.

-META-YODO-BENZALDEHIDA-



1-metil-2-benzal-guanidina-(I)

Condensación por fusión a 140°C.-

En un tubo de ensayo se introducen 1 gr. de creatinina y 0,5 gr. de meta-yodo-benzaldehida. Se procede entonces a calentar la mezcla durante media hora utilizando para ello un baño de aceite a 140°C. Como producto de la fusión que se verifica, obtiense una masa de color anaranjado que se extrae del tubo con alcohol frío, se filtra y lava con agua caliente y alcohol tibio. El producto entonces se trata varias veces con

agua hirviendo durante 3-4 minutos. La solución resultante se filtra en caliente a través de un Buchner y por enfriamiento precipita una substancia blanco-amarillenta. Se observa en este tratamiento con agua que resta una pequeño residuo insoluble. Este se seca, trata unos minutos con ácido acético hirviendo, filtra en caliente y luego se recrystaliza de nitrobenzene, realizándose al mismo tiempo un tratamiento con carbón activado. Se obtienen así agujas amarillas, muchas de ellas agrupadas en rosetas que funden después de una segunda recrystalización de nitrobenzene a 236°-238°C. Este producto se acetila de acuerdo a la técnica habitual, lográndose obtener un derivado que funde aproximadamente a 190°C, pero mal. Se disuelve entonces en alcohol, filtrando en caliente y por enfriamiento se obtienen cristales que funden bien a 190°-192°C.

La fracción soluble en agua después de una primera recrystalización funde a 236°-237°C. Se realizan dos recrystalizaciones más de agua y una de alcohol y entonces el producto presenta un punto de fusión de 241°-243°C idéntico al punto de fusión de compuesto obtenido por desacetilación. Un punto de fusión mezcla de ambas substancias no da depresión alguna, por lo tanto son idénticas.

Acetilación-

0,2 gr. del producto de condensación simple (recrystalizado de agua y luego de alcohol), 0,2 gr. de acetato de sodio fundido y 2 ml. de anhídrido acético, se calientan en un tubo durante media hora usando para ello un baño maría a ebullición. El

producto así obtenido se trata con agua y se calienta entonces cuidadosamente para destruir el exceso de anhídrido acético. Por enfriamiento precipita una substancia que se filtra y lava con agua. En una primera recristalización de alcohol se obtuvieron cristales de color amarillo claro que fundían a 187°C y después de una segunda recristalización del mismo disolvente a 190°-192°C y simultáneamente con el producto acetilado directo. Un punto de fusión mezcla de ambas substancias no presentó depresión alguna.

5-meta-yodo-benzal-2-acetil-creatinina.- (II)

Condensación con anhídrido acético-

La condensación se realiza colocando en un tubo de ensayo 1 gr. de creatinina, 0,5 gr de meta-yodo-benzaldehído, 1 gr. de acetato de sodio fundido y 4 ml. de anhídrido acético; calentando luego en un baño de aceite a 140°C durante media hora. Al cabo de dicho tiempo se tiene un líquido de color rojo pardo intenso que se trata con agua y se hierve suavemente. Por enfriamiento se obtiene un precipitado que se filtra y lava bien con agua. Después de dos recristalizaciones de alcohol se llega a un producto cristalino formado por prismas de color amarillento, que funde a 192°C.

Análisis-

4,48 mg. subst. dan 0,487 ml. de N. (25°C - 755,6 mm.)

$C_{13}H_{12}N_3O_2I$ (369) Calculado N% 11,38 Encontrado N% 11,39

5-meta-yodo-benzal-creatinina.- (I)**Desacetilación de la 5-meta-yodo-benzal-2-acetil-creatinina.-**

El

producto acetilado se trata con suficiente cantidad de ácido clorhídrico (H) para que se disuelva totalmente por calentamiento. Se hierve la solución resultante durante 5-10 minutos, se enfría y neutraliza con amoníaco. De esta manera precipita un producto de color blanco que se filtra, lava bien con agua y recristaliza cuatro veces de alcohol, obteniéndose de esta forma un compuesto cristalino constituido por largas agujas blancas que funden a 241°-243°C.

Análisis-

4,33 mgr. de subst. dan 0,463 ml de N. (22°C - 768,6 mm.)

$C_{11}H_{10}N_3O$ I (227) Calculado N% 12,84 Encontrado N% 12,20

**Meta-yodo-benzaldehído- γ^2 - γ^2 -di(5-meta-yodo-benzal-creatinina)-
Condensación por fusión a 190°C.- (III)**

0,5 gr. de creatinina y 1 gr. de meta-yodo-benzaldehído se mezclan íntimamente en un tubo de ensayo que se introduce en el baño de aceite justamente cuando éste se encuentra a 190°C. Se obtiene una fusión inmediata tomando la masa un color rojo pardo que se intensifica a medida que transcurre el tiempo y manteniéndose al estado pastoso durante la media hora de calentamiento. El producto de la fusión se extrae del tubo con alcohol, filtra, lava con agua hirviendo y luego con alcohol tibio

Se obtiene finalmente una substancia muy oscura con un rendimiento bruto de 0,9 gr., la cual se trata con 10-20 ml de ácido acético, se lleva a ebullición durante unos minutos, filtrándose luego en caliente. El insoluble que queda en el filtro se lava varias veces con acético frío y finalmente se recristaliza de nitrobenzene, realizándose simultáneamente un tratamiento con carbón activo para decolorar el producto. Por enfriamiento de la solución nitrobenzénica se obtienen cristales dorados constituidos por pequeñas agujas muchas de ellas agrupadas y que después de tres recristalizaciones más de nitrobenzene fundían a 225-226°C.

Análisis-

4,15 mgr. de subst. dan 0,381 ml. de N (20°C -762 mm.)

$C_{29}H_{23}N_6O_2I_3$ (748) Calculado N% 11,22 Encontrado N% 10,52

-PREPARACION DE META-YODO-BENZALDEHIDA-

Para esta preparaci3n se sigui3 en parte la t3cnica de Patterson (J.Ch.Soc.92,1002) (1896) partiendo de meta-amino-benzaldehida.

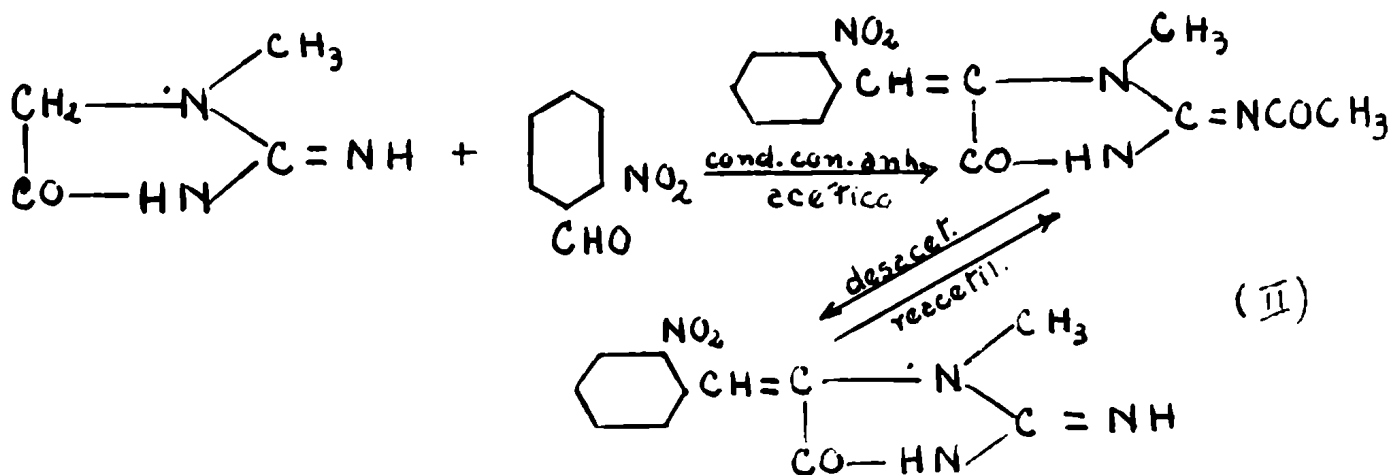
En un vaso de precipitaci3n, alto, se disuelven 2 gr. de meta-amino-benzaldehida en 12-15 ml. de 3cido sulf3rico al 50% en volumen. La soluci3n que toma color rojo pardo se enfria con hielo y sal hasta obtener una temperatura de 0°C. Entonces se procede a diazotar utilizando una soluci3n de 1,2 gr. de nitrito de sodio en 3 ml. de agua, la cual se coloca en un embudo de decantaci3n y se incorpora a la soluci3n sulf3rica de aldehida lentamente y cuidando que el v3stago del embudo est3 bien sumergido en la misma. Se contin3a agregando nitrito hasta que una gota de la diazsoluci3n colorea de azul al papel de almid3n yodurado. La temperatura entre tanto se mantiene entre 0° y +5°C.

Despu3s de media hora la soluci3n se transfiere a un bal3n y se le incorporan r3pidamente 4,1 gr. de yoduro de potasio disueltos en 18 ml. de agua. La mezcla se calienta cuidadosamente en ba3o mar3 hirviendo hasta que cesa el desprendimiento de nit3geno. Entonces se a3ade una soluci3n acuosa de tiosulfato de sodio para eliminar el yodo separado y la meta-yodo-benzaldehida aparece como un l3quido pesado que es destilado en corriente de vapor de agua. La aldehida queda solidificada en el receptor y en el condensador. Se filtra, lava con agua y purifica por recristalizaci3n de alcohol diluido. Se obtienen cristales blancos, prism3ticos que

funden a 87°C. Patterson da exactamente ese mismo punto de fusión. Como operación de control se preparó la semicarbazona por el método habitual, que funde a 225-226°C. El mismo Patterson señala para dicha substancia un punto de fusión de 225°-226°C.

-ORTO-NITRO-BENZALDEHIDA-

(I)



(II)

2-orto-nitro-benzal-2-acetil-creatinina.- (I)

Condensación con anhídrido acético-

2 gr. de creatinina, 1 gr. de al-
dehida, 1 gr. de acetato de sodio fundido y 5 ml. de anhídrido acé-
tico, se mezclan en un tubo y se calientan en un baño de aceite a
140°C durante media hora. El producto obtenido se hierve con agua
para destruir el exceso de anhídrido acético, se deja enfriar, se
filtra y se lava con agua. Recristalizado de alcohol o de ácido acé-
tico, se obtiene un compuesto cristalino constituido por largas agu-
jas amarillas que presentan un punto de fusión de 228°-230°C.

Análisis-

0,02888 gr. sube. dan 3,72 ml. de H. (15,5°C - 756 mm.)

C₁₃H₁₂N₄O₄ (288) Calculado N% 19,44 Encontrado N% 19,30

5-orto-nitro-benzal-creatinina.- (II)

Desacetilación de la 5-orto-nitro-benzal-2-acetil-creatinina-

21

producto acetilado se trata, también en es te caso, con suficiente cantidad de ácido clorhídrico 2N como para que por calentamiento pase totalmente en solución. Esta se lleva a ebullición durante cinco a diez minutos, se enfría y se neutraliza con amoníaco. De esta manera precipita el producto simple, que se filtra, lava con agua, seca y recristaliza de ácido acético. También se puede recristalizar de alcohol. Se obtienen agujas medianas de color amarillo que funden a 250°-252°C.

Se tomó un punto de fusión mezcla de los productos obtenidos por recristalización de los dos disolventes citados no observándose depresión alguna.

Análisis-

0,01885 gr. de subst. dan 3,72 ml. de N. (15,5°C - 760mm.)

$C_{11}H_{10}N_4O_3$ (246) Calculado N% 22,76 Encontrado N% 23,33

5-orto-nitro-benzal-2-acetil-creatinina.- (II)

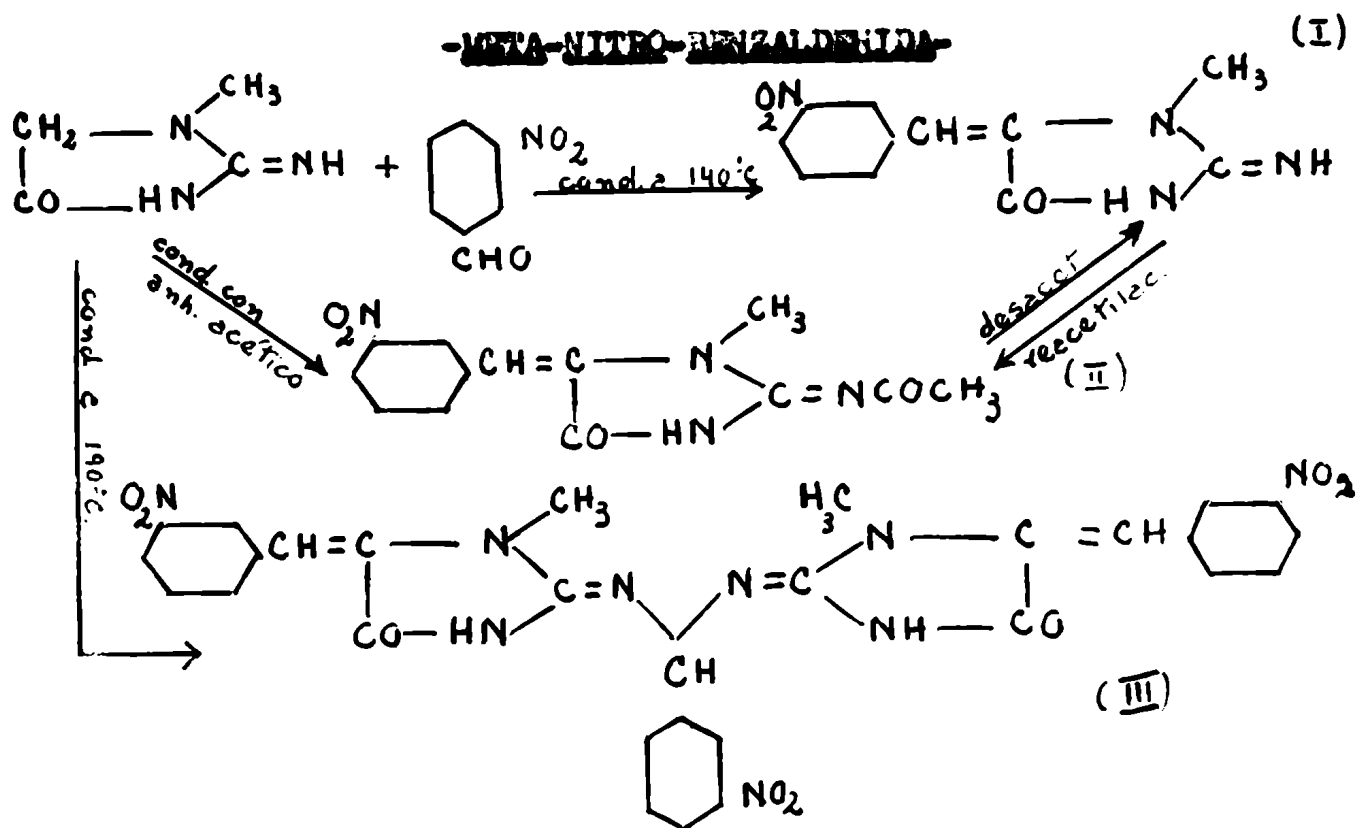
Acetilación de la 5-orto-nitro-benzal-creatinina-

0,1 gr. del producto simple, obtenidos según la técnica acabada de detallar se mezclan con 0,1 gr. de acetato de sodio fundido y 2 ml. de anhídrido acético y se calientan en un tubo, en un baño de aceite a 110°C durante media hora, procediéndose luego de la misma manera que en los otros casos semejantes. Se obtiene así un producto que después de recristalizar de acético presenta un punto de fusión 228°-230°C y está constituido por agujas amarillas.

También en este caso el punto de fusión es idéntico al obtenido para el producto de condensación con anhídrido acético y el punto de fusión mezcla de ambas sustancias no presenta depresión.

Condensaciones por fusión a 140°C y a 190°C.-

Los ensayos realizados para condensar la creatinina con la orto-nitro-benzaldehida a 140°C y a 190°C empleando la técnica descrita para otros casos, llevaron en todas las oportunidades a la obtención de productos coloreados cuya cristalización no pudo obtenerse a pesar de haberse ensayado una serie de purificaciones.



5-metil-2-nitro-benzal-creatinina.- (I)

Condensación por fusión a 140°C.-

En un tubo de ensayo se colocan 0,75 gr. de creatinina y 1 gr. de aldehído. La mezcla se calienta a 140°C durante media hora utilizando para ello un baño de aceite. Se observa que la masa funde y ya solidifica a los cinco minutos de calentamiento, obteniéndose como resultado de la fusión un producto que se extrae del tubo con alcohol frío, se filtra y lava tres veces con agua y alcohol. La substancia amarilla, semicristalina originada presenta un punto de fusión de 285°-288°C (con descomposición), concordando de esta manera con

los datos de Richardson, Welch y Calvert.

La mitad del producto se recristaliza de ácido acético, observándose que el punto de fusión con descomposición llega a 313°-315°C, si bien comienza a ensucarse a 285°-288°C. y coincide con el obtenido por desacetilación pues la mezcla de ambos se comporta de la misma manera.

La otra mitad se acetiló por el método habitual, obteniéndose un producto que recristalizado de ácido acético funde a 261°C y que mezclado con el acetilado directo no presenta en el punto de fusión depresión alguna.

5-nitro-benzal-2-acetil-creatinina.- (II)

Condensación con anhídrido acético.-

1 gr. de creatinina, 0,5 gr. de aldehído, 1 gr. de acetato de sodio fundido y 4 ml. de anhídrido acético se mezclan bien en un tubo de ensayo que se introduce en un baño de aceite a 140°C durante media hora. Después de dicho tiempo el producto de la condensación se trata con agua y calienta suavemente para destruir el exceso de anhídrido acético. Posteriormente se filtra y lava con agua y alcohol. A continuación se realizaron cuatro recristalizaciones de nitrobenzene, obteniéndose un producto constituido por agujas pequeñas de color amarillo que funden a 263°-264°C.

Análisis-

0,02192 gr. de subst. dan 3,68 ml. de N. (15°C - 760 mm.)

$C_{13}H_{12}N_4O_4$ (288) Calculado N% 19,44 Encontrado N% 19,86

5-nitro-nitro-benzal-creatinina.- (I)

Desacetilación de la 5-nitro-nitro-benzal-2-acetil-creatinina-

El

producto acetilado se trata con suficiente cantidad de ácido clorhídrico 6N como para que pase totalmente en solución. Esta se hierve durante diez minutos. Luego se enfría y neutraliza con amoníaco precipitando de esta manera el producto de simple condensación, el cual se filtra y lava bien con agua. Una vez seco se efectúan tres recristalizaciones de ácido acético obteniéndose así cristales amarillos que funden a 315°C con descomposición si bien comienzan a emnegrecerse desde 285°C.

Análisis-

5,42 mgr. de subst. dan 1,05 ml. de N. (21°C - 760 mm.)

$C_{11}H_{10}N_4O_3$ (246) Calculado N% 22,76 Encontrado N% 22,49

5-nitro-nitro-benzal-2-acetil-creatinina.- (II)

Acetilación de la 5-nitro-nitro-benzal-creatinina-

El producto de

simple condensación obtenido según el método anteriormente descrito se mezcla en un tubo de ensayo con igual cantidad de acetato de sodio fundido y suficiente anhídrido acético. Se calien-

ta entonces el conjunto en un baño de aceite a 110°-120°C durante media hora. El tratamiento posterior es idéntico al que se sigue para obtener el producto acetilado directo. Finalmente se realizaron tres recristalizaciones de ácido acético presentando entonces la substancia un punto de fusión de 261°C.

La mezcla de este producto con el acetilado directo no presenta depresión alguna en el punto de fusión.

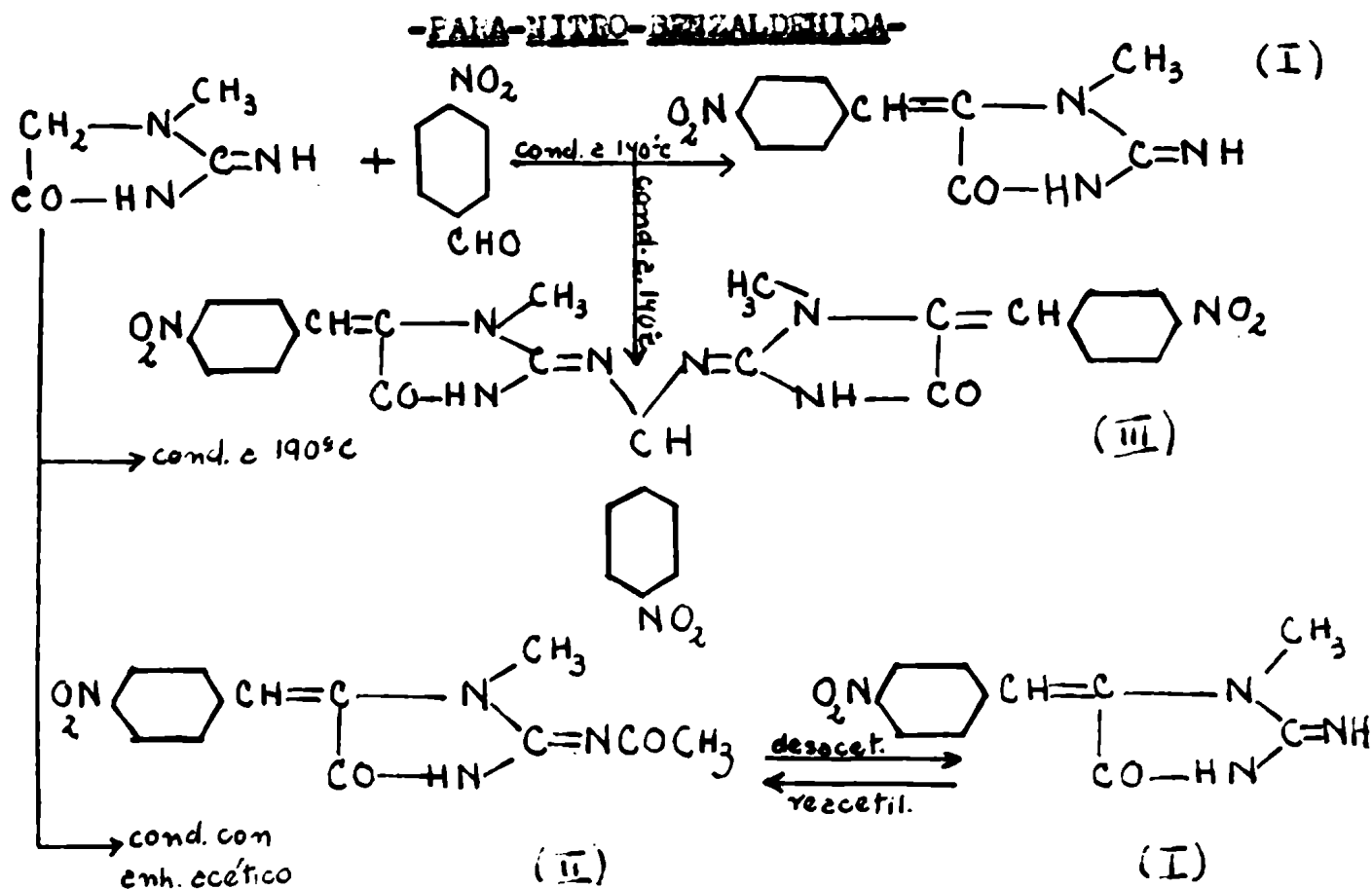
Meta-nitro-benciliden-γ²-γ²-di(5-meta-nitro-benzal-creatinina).
Condensación por fusión a 190°C.- (III)

1 gr. de creatinina y 2 gr. de aldehida se mezclan bien en un tubo que se introduce en un baño de aceite a 190°C durante media hora. La mezcla funde y solidifica a los pocos minutos de iniciado el calentamiento. El producto resultante de la condensación que es de color amarillado, se extrae del tubo con alcohol frío, se filtra y lava posteriormente con agua y alcohol tibios. Por último se recristaliza cuatro veces de nitrobenzene, obteniéndose largas agujas amarilla que presentan un punto de fusión de 342°-344°C.

Análisis-

0,02153 gr. de subst. dan 3,72 ml. de N. (17°C - 761 mm.)

C₂₉H₂₃N₉O₈ (625) Calculado N% 20,15 Encontrado N% 20,36



5-para-nitro-benzal-creatinina y para-nitro-bencilidas-N²-N²-di

(5-para-nitro-benzal-creatinina).- (I) y (III)

Condensación por fusión a 140°C.-

1 gr. de creatinina y 0,5 gr. de aldehida se mezclan bien en un tubo de ensayo que se introduce en un baño de aceite a 140°C durante media hora. Se observa que la mezcla funde ya a los cinco minutos y enseguida se endurece fuertemente. Como resultado de la fusión se obtiene un producto de color anaranjado-rojizo que se extrae del tubo con alcohol

frío, se filtra, lavando luego con agua caliente y alcohol tibio, con un rendimiento bruto de 0,7 gr. Posteriormente dicho producto se introduce en un baloncito junto con 3-5 ml. de ácido acético y se calienta a ebullición durante diez a veinte minutos. Este tratamiento se repite dos veces más. Después de cada uno se hace una filtración en caliente, separando de esta manera la solución acética de un resto insoluble, el cual permanece sobre el filtro y al que lava tres veces con alcohol hirviendo.

Rendimiento de la fracción insoluble en acético: 0,18 gr.

Rendimiento de la fracción soluble en acético: 0,06 gr.

Por enfriamiento se obtiene de las aguas madres acéticas un compuesto cristalino formado por pequeños prismas. Con esta fracción soluble en acético se realizaron tres recristalizaciones del mismo disolvente presentando entonces la substancia un punto de fusión de 282°-284°C (calentamiento lento) que se eleva a 292°-293°C (calentamiento rápido), coincidiendo de esta manera con la obtenida por desacetilación. La mezcla de ambas se comporta de la misma manera.

Acetilada según la técnica habitual se obtuvo un producto que después de tres recristalizaciones de acético fundía a 242°C de igual manera que el acetilado directo. Un punto de fusión mezcla de ambos no daba depresión alguna.

El producto de la fusión, insoluble en acético, en el tratamiento ya descrito, se recristalizó cuatro veces de nitrobenzene lle-

gándose a obtener un producto cristalino formado por agujas agrupadas de color rojo que funden con descomposición a 338°-340°C si bien ennegrecen desde 315°C. Un punto de fusión mezcla de este último producto con el de condensación doble en la fusión a 190°C no presenta depresión.

5-para-nitro-benzal-2-acetil-creatinina.- (II)

Condensación con anhídrido acético.-

1 gr. de creatinina, 0,5 gr. de aldehído, 1 gr. de acetato de sodio fundido y 4 ml. de anhídrido acético se introducen en un tubo procediéndose luego a calentar la mezcla a 115°-120°C durante media hora, utilizando para ello un baño de aceite. De esta manera se obtiene un producto más puro que realizando el calentamiento a 140°C como era habitual. Se procede a continuación según la técnica ya conocida realizándose finalmente tres recristalizaciones de ácido acético. De esta manera se obtuvieron largas agujas amarillas que funden a 243°-244°C.

Análisis-

0,02229 gr. de subst. dan 3,8 ml. de N. (14,5°C -753 mm.)

$C_{13}H_{12}N_4O_4$ (288) Calculado N% 19,44 Encontrado N% 20,04

5-para-nitro-benzal-creatinina.- (I)

Desacetilación de la 5-para-nitro-benzal-2-acetil-creatinina-

producto acetilado se trata con suficiente cantidad de ácido clorhídrico 6N como para que pase totalmente en solución. Esta se hierve durante cinco minutos, se enfría y luego neutraliza con amoníaco. De esta manera precipita el compuesto simple, el cual se filtra, lava con agua y seca. A continuación se realizaron tres recristalizaciones de ácido acético obteniéndose cristales amarillos que funden a 284°-285°C.

Análisis

0,01469 gr. de subst. dan 2,74 ml. de N. (16,5°C - 762 mm.)

$C_{11}H_{10}N_4O_3$ (246) Calculado N% 22,76 Encontrado N% 22,03

5-para-nitro-benzal-2-acetil-creatinina.- (II)

Acetilación de la 5-para-nitro-benzal-creatinina-

El producto simple obtenido por deacetilación se vuelve a acetilar siguiendo para ello la técnica habitual. Después de una recristalización de ácido acético se obtiene un punto de fusión de 240°C. Un punto de fusión mezcla de este producto con el obtenido en la condensación con anhídrido acético-acetato de sodio, no presenta depresión alguna.

Para-nitro-bencilidas-N²-N²-di(5-para-nitro-benzal-creatinina).-

Condensación por fusión a 190°C.- (III)

1 gr. de aldehida y 0,5 gr. de creatinina se mezclan bien en un tubo y éste se introduce

en un baño de aceite a 190°C durante media hora. La mezcla funde y a los pocos minutos de calentamiento se endurece. Como producto de esta fusión se obtiene una masa de color pardo intenso que se extrae del tubo con alcohol frío, se filtra y lava con agua y alcohol calientes. A continuación se trata con 5-6 ml de ácido acético calentado a reflujo durante veinte minutos; filtrando enseguida mientras la suspensión se encuentra hirviendo. El insoluble en este tratamiento se recristaliza de nitrobenzene. Durante la primera recristalización se hace uso de carbón activado obteniéndose de esta manera un producto mucho más claro (rojo pardo). Se realizaron en total cuatro recristalizaciones de nitrobenzene llegando finalmente a un compuesto cristalino constituido por agujas medianas agrupadas en penachos que funden a 338°-340°C.

Análisis-

3,35 mgr. de subst. dan 0,725 ml. de N. (22°C -758mm.)

$C_{29}H_{23}O_8$ (625) Calculado N% 20,16 Encontrado N% 21,00

-RESUMEN Y CONCLUSIONES-

- 1°)-Se han estudiado las condensaciones de la para-cloro,meta-bromo,meta-yodo,orto,meta y para-nitro benzaldehidas con la creatinina a 140° y 190°C.
 - 2°)-La para-cloro-benzaldehida condensada a 140°C con creatinina da solamente el compuesto de simple condensación, en forma idéntica a la orto-cloro-benzaldehida.
La meta-cloro-benzaldehida (Cattaneo), daba a 140°C el compuesto de doble condensación.
 - 3°)-La substitución del átomo de cloro en la meta-cloro-benzaldehida por bromo o yodo, determina un cambio en la manera de reaccionar pues la meta-bromo y la meta-yodo benzaldehidas condensadas a 140°C con creatinina dan solamente el producto de condensación simple.
 - 4°)-La orto-nitro-benzaldehida, no dió productos purificables al ser condensada a 140°C y a 190°C.
 - 5°)-La introducción de un grupo nitro en posición meta en la benzaldehida, determina que en la reacción a 140°C con la creatinina se produzca tan solo el producto de condensación simple.
 - 6°)-La para-nitro-benzaldehida condensada a 140°C con creatinina da una mezcla de productos de simple y doble condensación, diferenciándose netamente de la para-cloro-benzaldehida.
-

-AFENDICE-

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

- 1)- 5-para-cloro-benzal-creatinina
 - 2)- 5-para-cloro-benzal-2-acetil-creatinina
 - 3)- para-cloro-benciliden-N²-N²-di(5-para-cloro-benzal-creatinina)
 - 4)- 5-meta-bromo-benzal-creatinina
 - 5)→ 5-meta-bromo-benzal-2-acetil-creatinina
 - 6)- meta-bromo-benciliden-N²-N²-di(5-meta-bromo-benzal-creatinina)
 - 7)- 5-meta-yodo-benzal-creatinina
 - 8)- 5-meta-yodo-2-acetil-creatinina
 - 9)- meta-yodo-benciliden-N²-N²-di(5-meta-yodo-benzal-creatinina)
 - 10)- 5-orto-nitro-benzal-creatinina
 - 11)- 5-orto-nitro-benzal-2-acetil-creatinina
 - 12)- 5-meta-nitro-benzal-2-acetil-creatinina
 - 13)- meta-nitro-benciliden-N²-N²-di(5-meta-nitro-benzal-creatinina)
 - 14)- 5-para-nitro-benzal-creatinina
 - 15)- 5-para-nitro-benzal-2-acetil-creatinina
 - 16)- para-nitro-benciliden-N²-N²-di(5-para-nitro-benzal-creatinina)
-

FOFNA-BA

-BIBLIOGRAFIA-

- Buck e Ide (1933) Organic Syntheses Vol.13 pág.28-30
- Cattaneo (1937) Tesis Fac.Ciencias Exactas Fís.y Nat.de Bs.As.
- Cattaneo, Deulefeu y Guerrero (1939) B.72-1461
- Cernthwaite, Lazarus, Snellings y Daneen (1936) J.Am.Ch.Soc.58-628
- Cernthwaite y Jordan (1934) J.Am.Ch.Soc.56-2733
- Deulefeu y Mendivezúa (1935) B.68-783
- Edgar y Hinegardner (1932) Organic Syntheses Vol,conjunto I,pág.166
- Erlenmeyer (1896) A.284-49
- Guerrero (1936) Tesis Fac.Ciencias Exactas Fís.y Nat.de Bs.As.
- Guerrero y Deulefeu (1942) Organic Syntheses Vol.22 pág.89-93
- Ing (1932) J.Ch.Soc.pág.2047
- Nicolet y Campbel (1928) J.Am.Ch.Soc.51-3075
- Patterson (1896) J.Ch.Soc.69-1002
- Richardson, Welch y Calvert (1929) J.Am.Ch.Soc.51-3075
- Viggiale (1937) Tesis Fac.Ciencias Exactas Fís.y Nat.de Bs.As.
-