

## Tesis de Posgrado

# Condensación de la creatinina con aldehydas aromáticas a distintas temperaturas

Cattáneo, Pedro

1937

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](http://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](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

**Cita tipo APA:**

Cattáneo, Pedro. (1937). Condensación de la creatinina con aldehydas aromáticas a distintas temperaturas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_0214\\_Cattaneo.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0214_Cattaneo.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Cattáneo, Pedro. "Condensación de la creatinina con aldehydas aromáticas a distintas temperaturas". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1937. [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_0214\\_Cattaneo.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0214_Cattaneo.pdf)

**EXACTAS** UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



**UBA**

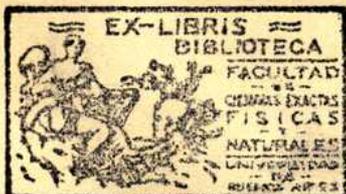
Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES  
Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales

---

CONDENSACION DE LLA CREATININA CON ALDEHIDAS AROMATICAS  
A DISTINTAS TEMPERATURAS

*Tesis:* 214.



Tesis presentada para optar al título de Doctor en Química

Pedro Cattaneo

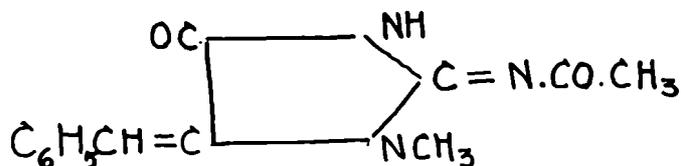


Con el presente trabajo, que someto a la consideración de los Señores Profesores, doy cumplimiento a la obligación que impone el Digesto de realizar un trabajo de Tesis para optar al título de Doctor en Química.

Es para mí una muy grata obligación, agradecer al Señor Profesor Doctor Bernardo A. Houssay su gentileza al permitir la realización del mismo en el Instituto de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas y al Señor Profesor Doctor Venancio Deulofeu, padrino de tesis, mi sincero reconocimiento por su inteligente y desinteresada dirección.

A handwritten signature in dark ink, which appears to be "Bernardo A. Houssay". The signature is written in a cursive style and is positioned in the lower right quadrant of the page.

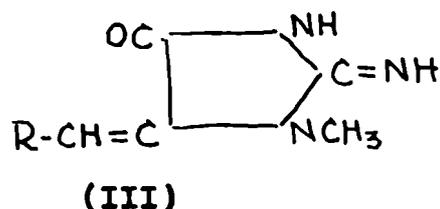
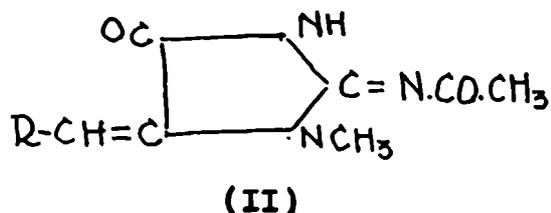
Las primeras condensaciones de aldehidas aromáticas con creatinina fueron realizadas por Erlenmeyer (1895), quien las preparó por calentamiento de creatina y aldehida benzóica en presencia de anhídrido acético; obteniendo la 5-benzal-2-acetil-creatinina, que posee la estructura (I), como fuera demostrado terminantemente por Ing (1932) aunque ya Nicolet y Campbell (1928) habían dado pruebas de que esa era su estructura.



(I)

Condensaciones del mismo tipo, es decir de aldehidas aromáticas con creatinina por distintos métodos, fueron estudiadas por Richardson, Welch y Calvert (1929); Cornthwaite y Jordan (1934); Deulofeu y Mendi-velzúa (1935); Cornthwaite, Lazarus, Snellings y Denoon (1936), y final-mente por Guerrero (Tesis, 1936; Guerrero y Deulofeu, 1937).

En la tesis de este último autor se encuentran detalladas las razones que han conducido a asignar a los productos obtenidos emplean-do anhídrido acético y acetato de sodio como agente condensante, la fór-mula general (II), correspondiente en el caso particular de la benzal-dehida a la antes mencionada (I); así como también las que existen pa-ra admitir, que cuando se condensa aldehidas con creatinina por fusión, se obtienen sustancias de fórmula general (III).



Se encuentran también en la mencionada tesis, extractos de los trabajos anteriormente citados, y por esta razón no nos ha parecido necesario repetir aquí en forma extensa, las consideraciones de esos autores, ni los hechos experimentales aportados por cada uno de ellos a la química de este tipo de sustancias.

---

SOBRE LA EXISTENCIA DE PRODUCTOS DE CONDENSACION FORMADOS POR DOS MOLECULAS DE ALDEHIDA Y UNA DE CREATININA.

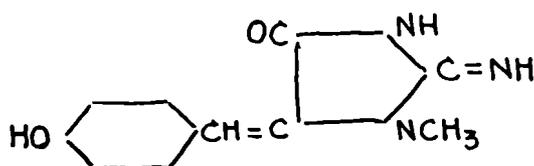
El estudio de los productos de condensación, obtenidos por fusión de la creatinina con aldehidas aromáticas y furfurol, indicó que en determinados casos se obtienen productos que no responden a la constitución antes indicada (III), sino que por su contenido en nitrógeno y otras propiedades, resultarían de la condensación de más de una molécula de aldehida con una molécula de creatinina.

Así Cornthwaite y Jordan (1934), que condensaron creatinina por fusión con furfurol, furfurol acroleína y aldehidas cinámica y salicílica, describen para las tres primeras sustancias, además del producto normal, otro, que por su análisis respondería a la constitución de dos moléculas de aldehida con una de creatinina.

Igualmente Deulofeu, Mendivelzúa (1935) al condensar por fusión

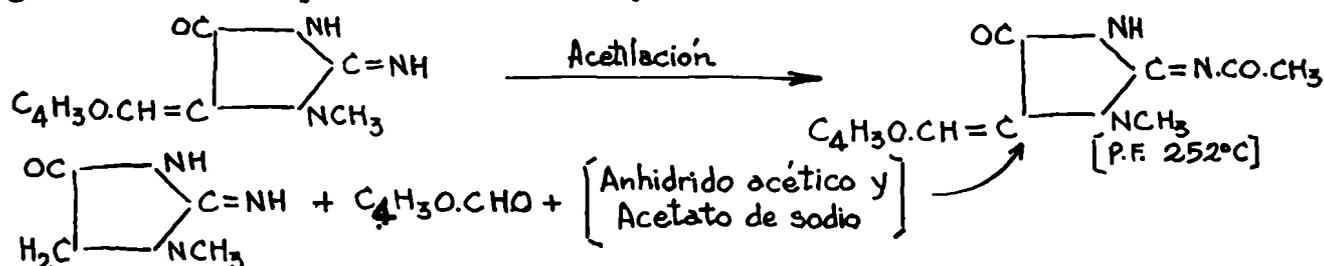
la para-oxi-benzaldehida con creatinina, aislaron una substancia que erróneamente creyeron respondería a ese mismo tipo de condensación.

Se trataba simplemente como lo demostraron Cornthwaite y colaboradores (1936) del producto normal (III), que reteniendo grandes cantidades de disolvente (ácido acético) daba resultados erróneos en los análisis. Esto fué confirmado por Guerrero (Tesis, 1936).

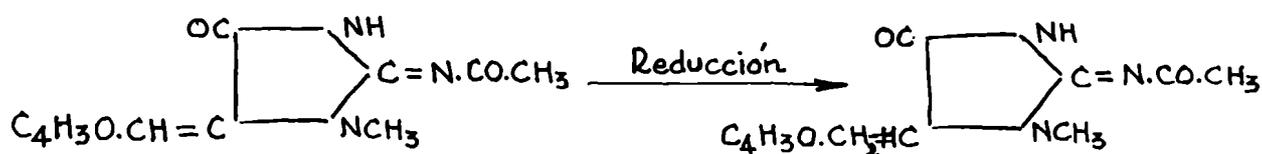


Interesados en el estudio de la estructura de esos productos de condensación descritos por Cornthwaite y Jordan (1934) como formados por dos moléculas de aldehida y una de creatinina, comenzamos a repetir dicho trabajo para disponer de la materia prima necesaria. Desgraciadamente en los casos que lo hemos intentado no ha sido posible obtenerlos.

El primer caso fué el del furfural. Colocándonos exactamente en las mismas condiciones experimentales descritas por esos autores, el único producto que se ha podido aislar es la 5-furfural-creatinina de punto de fusión 272-275°C., por ellos descrita. Sobre la constitución de este producto no cabe ninguna duda, puesto que por acetilación del mismo hemos obtenido el derivado de punto de fusión 252°C, análogo al obtenido por condensación y acetilación simultáneas:



Como se verá más adelante, la condensación a alta temperatura (190°C), favorece la formación de productos de doble condensación (1), pero en el caso del furfurool ni aún trabajando en esas condiciones pudo aislarse otra cosa que el producto simple. La 5-furfural-2-acetil-creatinina se reduce con facilidad, dando la 5-furfuril-2-acetil-creatinina, que funde a 189°C.



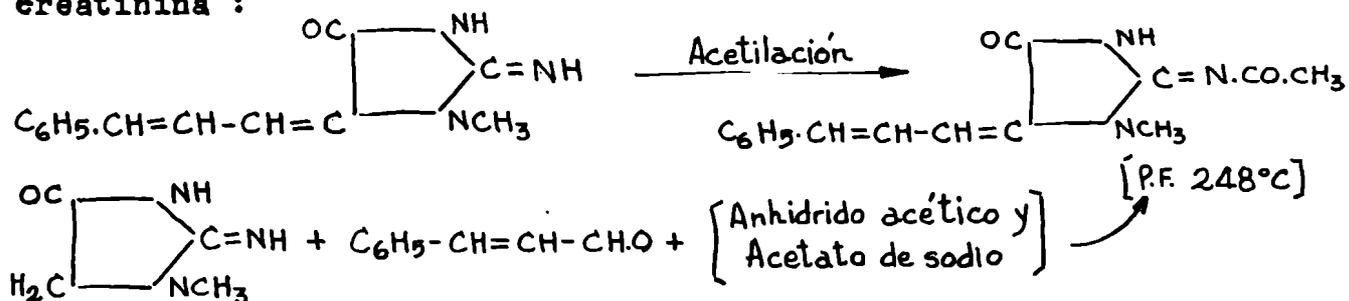
El producto de punto de fusión 272-275°C., lo encontramos bastante estable a los álcalis, no habiendo podido obtener por disolución en hidrato de sodio al 10 %, su transformación en furfural-creatina, como también han descrito Cornthwaite y Jordan (1934). En todos los casos se aisló siempre la 5-furfural-creatinina original, de punto de fusión 272-275°C., como fué comprobado por punto de fusión mezcla con el producto de partida.

-----

(1)- Para facilitar la lectura designaremos en lo sucesivo, productos de condensación simple a los formados por una molécula de aldehida y una de creatinina, y productos de doble condensación, los formados por dos moléculas de creatinina y tres de aldehida. Quedan sin designación propia los descritos por Cornthwaite y Jordan (1934) y que según éstos están formados por dos moléculas de aldehida y una de creatinina.

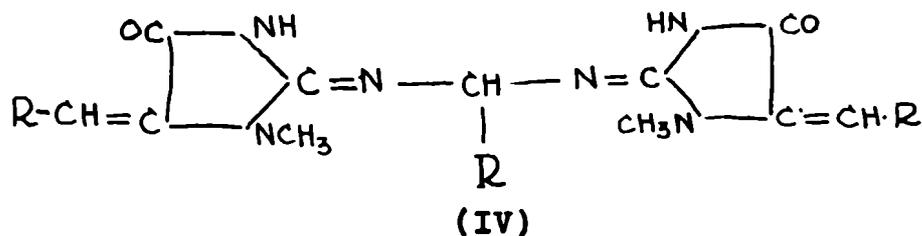
En el caso de la aldehida cinámica, tampoco hemos podido aislar la di-cinamal-creatinina descrita por Cornthwaite y Jordan (1934), a pesar de haber repetido varias veces la experiencia de esos autores.

Sólo pudimos obtener la 5-cinamal-creatinina de punto de fusión 279-280°C, por ellos descrita y cuya constitución queda confirmada, ya que por acetilación de la misma se obtuvo el derivado de punto de fusión 248°C., análogo al obtenido por condensación con anhídrido acético y acetato de sodio como agentes condensantes y que ha sido caracterizado por análisis (contenido en nitrógeno) como la 5-cinamal-2-acetil-creatinina :



PRODUCTOS FORMADOS POR DOS MOLECULAS DE CREATININA Y TRES  
DE ALDEHIDA.- PRODUCTOS DE DOBLE CONDENSACION.

En su segundo trabajo, Cornthwaite, Lazarus, Snellings y Denoon (1936), realizan la condensación de una serie de aldehidas aromáticas y obtienen en algunos casos, además de los productos de condensación simple, otros formados por la condensación de tres moléculas de aldehida con dos de creatinina, atribuyéndoles la fórmula general (IV).



Continuando el estudio realizado por Guerrero sobre la condensación de aldehidas aromáticas con creatinina, hemos practicado la condensación de una serie de ellas (aparte de las aldehidas cinámica y furfurool ya mencionadas), estudiando las condiciones para la formación de los productos anteriores.

Guerrero había ya señalado que la orto-metoxi-benzaldehida, cuando se condensa a baja temperatura (150-160°C), da predominantemente el producto de condensación simple; pero si la condensación se efectúa a temperatura alta (190°C), se obtiene prácticamente tan sólo el producto de doble condensación.

Hemos fijado en el curso de este trabajo, para las condensaciones de baja temperatura 140°C., y para las de temperatura alta 190°C., pudiendo confirmar que salvo rara excepción, las condensaciones efectuadas a 140°C dan predominantemente los compuestos simples, y las realizadas a 190°C. los compuestos de doble condensación.

En esta forma se comportan: la benzaldehida, la 3-5-dimetoxi-4-oxi-benzaldehida, la ~~para~~<sup>meta</sup>-metoxi-benzaldehida, la aldehida verátrica (2-4-dimetoxi-benzaldehida), empleadas por vez primera en este tipo de condensación.

Lo mismo ocurre empleando algunas de las aldehidas ya usadas por Cornthwaite y colab. (1936). Estos autores han operado a temperaturas comprendidas entre 150 y 180°C., sin especificar en cada caso a cual ha sido hecha la condensación; habiendo obtenido en varias ocasiones el compuesto simple y de doble condensación simultáneamente.

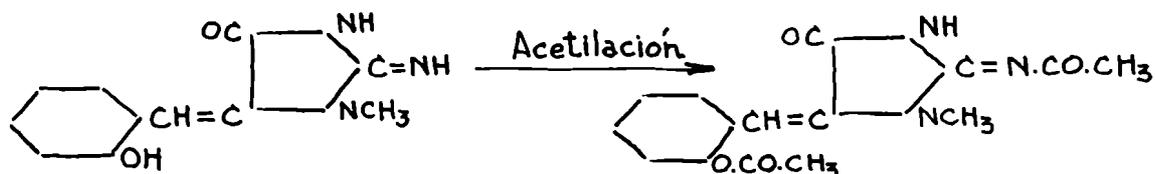
Ello se explica porque en esa región la temperatura ya comienza a favorecer la formación del compuesto de doble condensación, sin ser lo suficientemente elevada como para impedir que se forme compuesto de condensación simple en relativa cantidad. Hemos repetido el trabajo de esos autores, pero procediendo a las temperaturas antes indicadas.

La benzaldehida, el piperonal, la para-metil-benzaldehida y la orto-cloro-benzaldehida, dan abundante compuesto simple a 140°C., predominando el compuesto de doble condensación a 190°C.

En el caso de la para-metoxi-benzaldehida, Cornthwaite y otros (1936) sólo habían obtenido el compuesto simple, posiblemente por operar a baja temperatura, pero trabajando a 190°C., nos ha dado el producto de doble condensación.

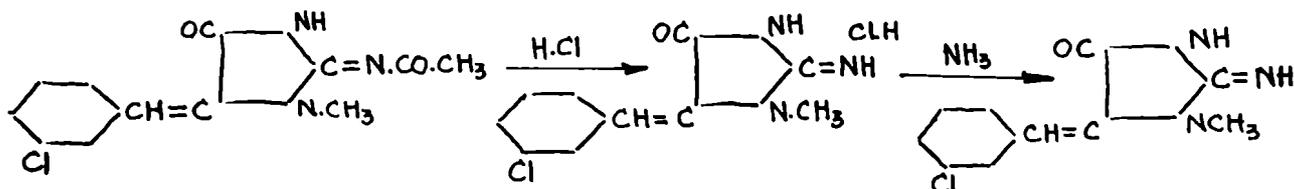
De una manera especial se comportan la aldehida salicílica y la meta-cloro-benzaldehida. La primera a 140°C. da el producto de condensación simple, de punto de fusión 232°C., tal cual ha sido descrito por Cornthwaite y Jordan (1934). Este producto simple es el normal, porque por acetilación del mismo se obtuvo la 5-orto-acetoxi-2-acetil-creati-  
-benzal-

nina, ya preparada por Deulofeu, Mendivelzúa (1935)

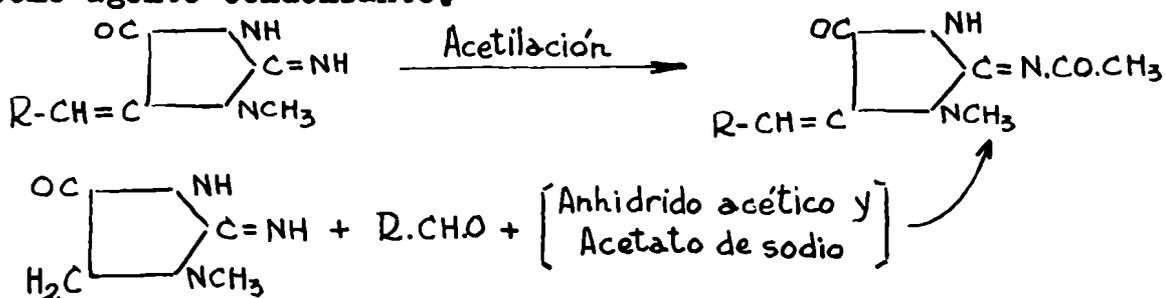


A 190°C., se obtiene un producto aparentemente distinto del anterior, cuya ulterior purificación no ha sido posible realizar, y no se ha podido por lo tanto establecer su estructura.

La meta-cloro-benzaldehida se ha revelado en cambio de una gran reactividad, ya que a 140°C produce en su casi totalidad el compuesto de doble condensación. Por lo tanto el compuesto simple, fué obtenido por una vía indirecta, desacetilando la 5-meta-cloro-benzal-2-acetil-creatinina:

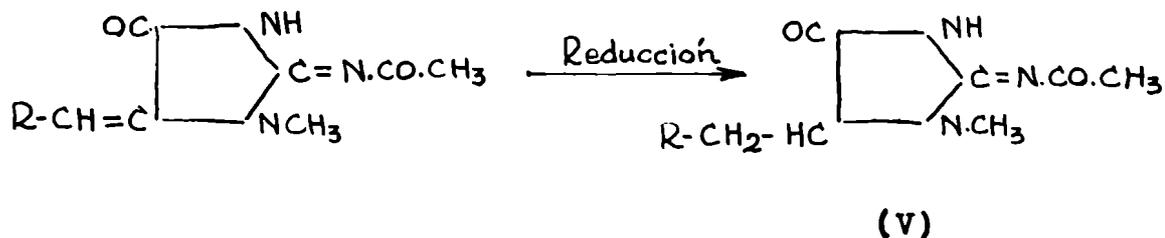


En todos los casos se ha investigado la constitución de los productos simples, por acetilación de los mismos y comparación con los productos obtenidos empleando anhídrido acético y acetato de sodio como agente condensante.



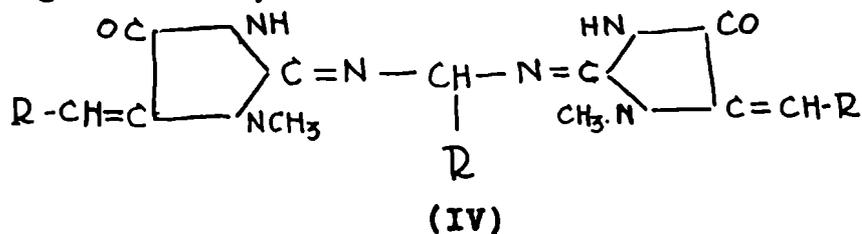
A veces, (orto-cloro-benzaldehida, meta-cloro-benzaldehida, para-metil-benzaldehida), se realizó la reducción de las sustancias aceti-

ladas con amalgama de sodio, obteniéndose los productos corrientes de fórmula general (V).

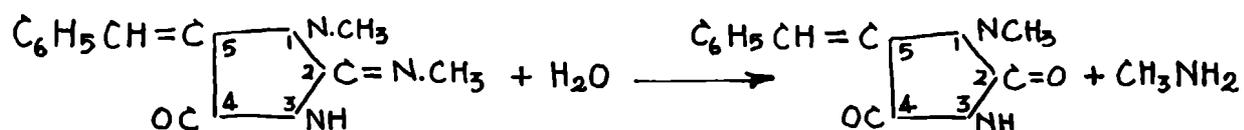


ESTRUCTURA DE LOS COMPUESTOS DE DOBLE CONDENSACION.

Cornthwaite y otros (1936) han propuesto para estos compuestos, la fórmula general (IV):



Para comprobar esta estructura, hemos empleado una técnica utilizada en un caso similar por Nicolet y Campbell en 1928, quienes hidrolizando la N-metil-5-benzal-creatinina, con hidrato de bario, obtuvieron la 1-metil-5-benzal-hidantoina, demostrando así que el grupo metílico eliminado, estaba fijado al átomo de nitrógeno 2 de la creatinina:



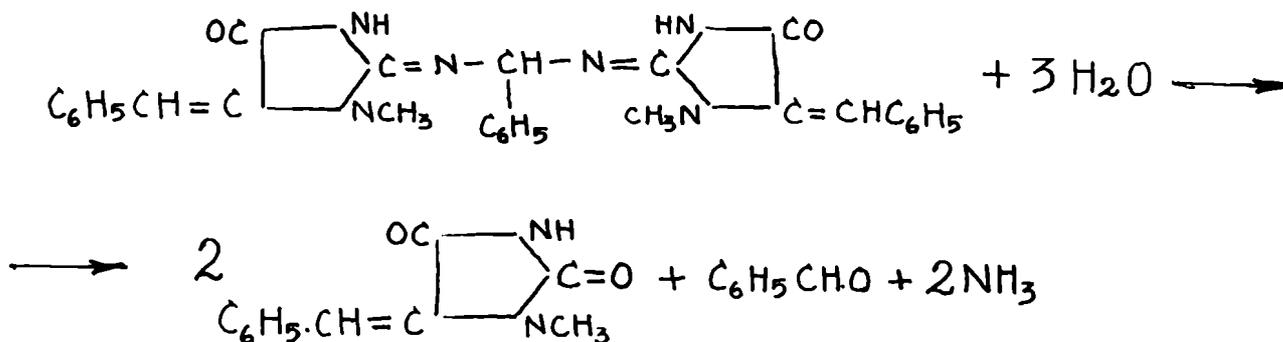
En el caso nuestro, este tratamiento está dificultado por la insolubilidad en agua de las sustancias estudiadas. Cornthwaite y col. (1936) mencionan que la ebullición del producto de doble condensación

de la ~~etoxi~~-benzaldehida con solución al 20 % de hidrato de potasio o con ácido clorhídrico concentrado, no causa descomposición alguna del mismo y que de igual manera se comporta la ebullición con solución saturada de hidrato de bario, del compuesto de doble condensación de la benzaldehida, el cual no está sin embargo descrito con detalle en su trabajo.

Sólo pudieron obtener descomposición, al tratar el producto doble de la orto-etoxi-benzaldehida con solución al 40 % de hidrato de potasio, notando olor a aldehida libre, olor a amoníaco y caracterizando además 5-orto-etoxi-benzal-creatinina.

Evidentemente esa insolubilidad y resistencia a los reactivos dificulta la hidrólisis, pero no la impide totalmente, pues la ebullición prolongada del producto de doble condensación de la benzaldehida con hidrato de bario, nos ha permitido reconocer en el destilado, benzaldehida (como dinitro-fenil-hidrazona), amoníaco, y entre los productos de hidrólisis la 1-metil-5-benzal-hidantoina, aunque en pequeña cantidad. Es verdad que la hidrólisis total no pudo realizarse, quedando una porción sin atacar.

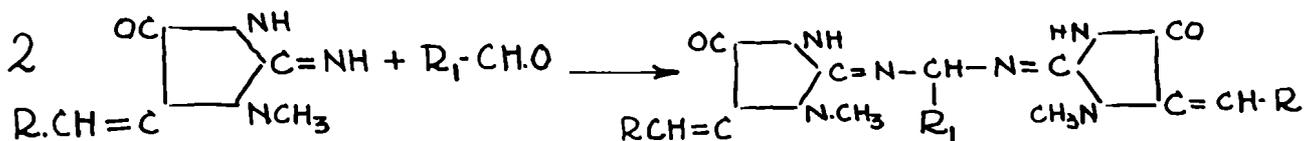
Es evidente que una parte de la benzaldehida condensada, es fácilmente separable por hidrólisis, y que la simultánea liberación de amoníaco y formación de la 1-metil-5-benzal-hidantoina, pueden interpretarse mediante la estructura propuesta por Cornthwaite y colab. (1936) para estos compuestos de doble condensación, es decir que la aldehida lábil se hallaría unida al nitrógeno 2 de la creatinina.



-PRODUCTOS DE CONDENSACION MIXTOS-

La existencia de estos productos de doble condensación, y la fácil interpretación de su formación como resultantes de la condensación de dos moléculas de compuesto simple con una de aldehído, nos llevó a la idea de la posible obtención de compuestos mixtos de este tipo.

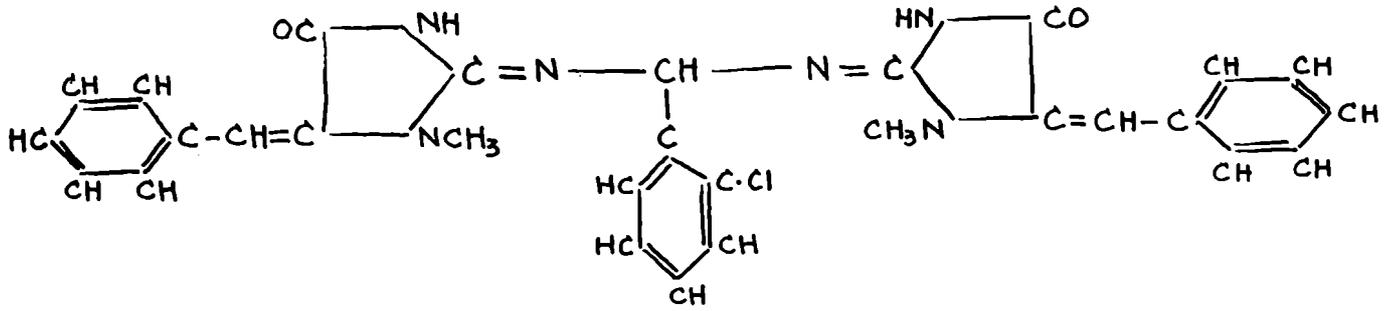
En efecto, calentando a 190°C, un compuesto de condensación simple con una aldehído distinta de la primera, es posible la obtención de estos productos mixtos, según el siguiente esquema:



La nueva molécula de aldehído se encontraría unida a los dos nitrógenos 2 de la creatinina.

En la parte experimental, referimos la obtención de un producto mixto, preparado por calentamiento a 190°C, de la 5-benzal-creatinina con la orto-cloro-benzaldehído, y al cual por lo tanto, corresponde la

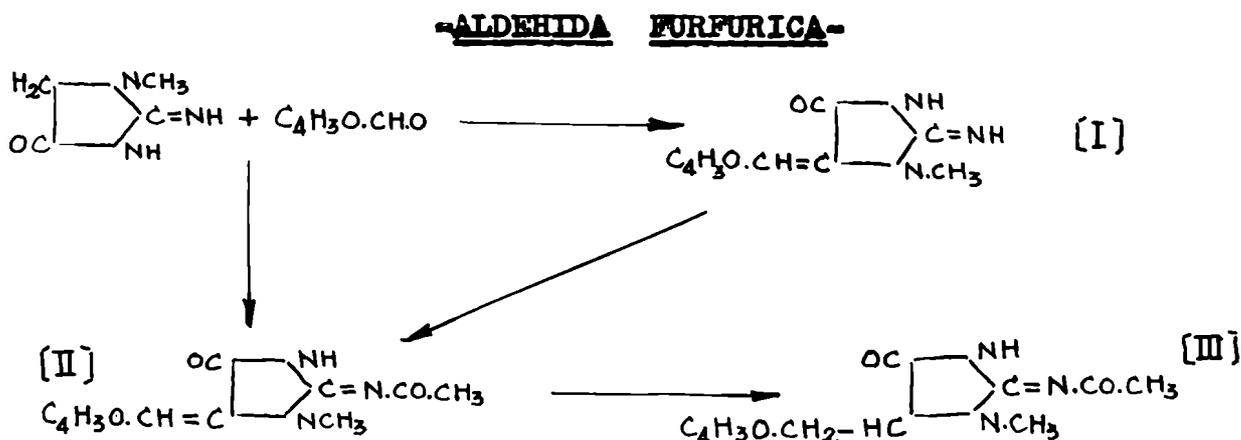
siguiente fórmula:



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

La creatinina empleada en este trabajo fué obtenida partiendo de creatina, siguiendo el método de Edgar y Hinegardner (Organic Synthesis Vol. Conjunto I ,pág.166).

La creatina procedía de la Valentine Meat Juice Co. de Richmond (U.S.A.).



5-furfural-creatinina- (I)

Condensación por fusión a 140°C.- Se empleó el método de Cornthwaite y Jordan (1934), que describieron esta substancia por vez primera, con punto de fusión 273°C.

0,5 gr. de creatinina y 1,2 cm<sup>3</sup> de furfural redestilado se mezclan bien y se calienta agitando, durante una media hora en baño de aceite a 140°C. La masa amarillo parduzco resultante, se separa del tubo con alcohol, lavando con este mismo líquido para eliminar el exceso de aldehida, y finalmente con una pequeña porción de agua caliente (eliminación de restos de creatinina). Una vez seco, pesa 0,7 gr.

Se hacen entonces dos extracciones con agua hirviendo, empleando

100 cm. en cada una de ellas, Se filtra en caliente y por enfriamiento cristalizan en los extractos abundantes agujas amarillas, que funden una vez recristalizadas de agua, a  $273-275^{\circ}\text{C}$ . El resto insoluble en agua, está formado por una masa de color pardo oscuro, no habiéndose podido obtener de él ningún producto cristalino.

El producto de punto de fusión  $273-275^{\circ}\text{C}$ , es soluble en agua caliente, insoluble en frío, soluble en alcohol y ácido acético.

Rendimiento sobre producto bruto, 83 %.

Acetilación- 0,3 gr. del producto anterior,  $2\text{ cm}^3$  de anhídrido acético y 0,3 gr. de acetato de sodio fundido, se calientan en un tubo durante media hora, en un baño de aceite a  $135^{\circ}\text{C}$ . Se hierve luego con agua, para destruir el exceso de anhídrido acético, separándose por enfriamiento una substancia cristalina amarilla, que se filtra y recristaliza de ácido acético, obteniéndose punto de fusión  $252^{\circ}\text{C}$ .

Este punto es idéntico al obtenido para el producto de condensación con anhídrido acético, y que ha sido caracterizado como la 5-furfural-2-acetil-creatinina.

-Sobre la existencia de la di-furfural-creatinina-

Cornthwaite y Jordan (1934), realizaron la condensación de creatinina con furfurool a  $140^{\circ}\text{C}$ ., aislando de la misma, como ya hemos dicho el producto de condensación simple (5-furfural-creatinina) y otro que por su contenido en nitrógeno describieron como resultante de la condensación de dos moléculas de furfurool con una de creatinina (di-furfural-creatinina). Hemos repetido exactamente esta experiencia, sin haber podido aislar este último compuesto.

Condensación- 5 gr. de creatinina se mezclan con un exceso de

aldehida y se calienta en baño de aceite a  $140^{\circ}\text{C}$  durante media hora.

Hacemos notar que el baño estaba a  $140^{\circ}\text{C}$ , pero la masa reaccionante a  $133^{\circ}\text{C}$ . La masa sólida resultante, se lava con alcohol y éter para eliminar el exceso de aldehida y luego se hacen tres extracciones con agua hirviente, empleando un litro en cada caso.

Los autores citados aseguran que la substancia que cristaliza en el líquido resultante de la primera extracción, consiste de di-furfural creatinina, habiendo obtenido después de recrystalizar de agua y hervido con carbón, punto de fusión  $243^{\circ}\text{C}$ ; y que aquellas que cristalizan en los dos extractos posteriores, corresponden a la 5-furfural-creatinina de punto de fusión  $273^{\circ}\text{C}$ .

Nosotros hemos recogido sólo la 5-furfural-creatinina, como producto de cristalización en los líquidos de las tres extracciones, habiendo obtenido, como ya hemos dicho, punto de fusión  $273-275^{\circ}\text{C}$ .

Además hemos caracterizado a esta substancia, por acetilación, pues nos ha producido la 5-furfural-2-acetil-creatinina de punto de fusión  $252^{\circ}\text{C}$ . A pesar de haber efectuado varias condensaciones similares, no hemos podido obtener la di-furfural-creatinina descrita por Cornthwaite y Jordan.

Condensación a  $190^{\circ}\text{C}$ - En la esperanza de poder obtener esta substancia elevando la temperatura del baño, efectuamos la condensación a  $190^{\circ}\text{C}$ . 0,5 gr. de creatinina y 1,2 cm. de aldehida, se calientan en un baño de aceite a  $190^{\circ}\text{C}$ . Se obtiene una masa oscura que se separa del tubo con alcohol, lavando con este mismo líquido y con una pequeña porción de agua caliente. Se extrae con agua hirviente, quedando insoluble un residuo oscuro y amorfo, del cual no se pudo obtener ninguna substancia cristalina. En los líquidos de extracción cristaliza 5-furfu-

ral-creatinina, de punto de fusión 273-275°C.

Sobre la transformación de 5-furfural-creatinina en furfural-creatinina-

En el mismo trabajo, Cornthwaite y Jordan describen una experiencia mediante la cual, habrían transformado 5-furfural-creatinina en furfural-creatinina, que hemos repetido en la siguiente forma:

0,5 gr. de 5-furfural-creatinina se disuelve en caliente en solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio, dejando luego enfriar. Después de un corto tiempo, se forma un precipitado floculento que se filtra y lava con agua para eliminar el exceso de hidróxido de sodio.

Los autores citados han obtenido para esta substancia punto de fusión 254°C y por análisis (contenido en nitrógeno) la han caracterizado como furfural-creatinina.

El producto aislado por nosotros funde a 272-275°C, y resulta ser la 5-furfural-creatinina original, lo que hemos comprobado mediante punto de fusión mezcla con el producto de partida.

Estaría de acuerdo con este resultado, el hecho citado por Cornthwaite y Jordan, de que el clorhidrato y picrato aislados para la furfural-creatinina tengan puntos de fusión análogos al clorhidrato y picrato correspondientes a la 5-furfural-creatinina.

---

5-furfural-2-acetil-creatinina- (II)

Condensación con anhídrido acético-

0,5 gr. de creatinina, 0,5 gr. de acetato de sodio fundido, 1 cm<sup>3</sup> de furfural y 2 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético, se calientan a 135°C en baño de aceite, durante una media hora.

Se hierve luego con agua para destruir el exceso de anhi-

drido acético, precipitando por enfriamiento una sustancia sólida de color parduzco. Una vez seca, pesa 0,95 gr. Se recrystaliza por cuatro veces de ácido acético, manteniendo ebullición con carbón en la tercera recrystalización. El producto obtenido consiste de prismas y agujas de color amarillo canario, fundiendo a 252°C. Soluble en ácido acético y anilina; muy poco soluble en alcohol, insoluble en agua.

Rendimiento sobre producto bruto, 91 %.

Análisis- 3,123 mgr. subs. dan 0,491 cm<sup>3</sup> de N. (21°C - 760 mm.)

C<sub>11</sub> H<sub>11</sub> O<sub>3</sub> N<sub>3</sub> (233) Calculado N% 18,02. Encontrado N% 17,81.

---

5-furfuril-2-acetil-creatinina- (III)

Reducción de la 5-furfural-2-acetil-creatinina-

A 0,5 gr. del producto acetilado y recrystalizado, se agregan 4 cm<sup>3</sup> de agua, reduciendo entonces con amalgama de sodio agregada en porciones de 0,5 a 1 gr.

Al cabo de un rato de agitación, el acetilado se disuelve y la solución amarilla resultante termina por decolorarse, lo que indica el fin de la reducción. Se separa entonces el mercurio y se filtra para eliminar impurezas en suspensión. Luego se neutraliza exactamente al tornasol con ácido sulfúrico 2N, y se coloca el tubo en agua helada.

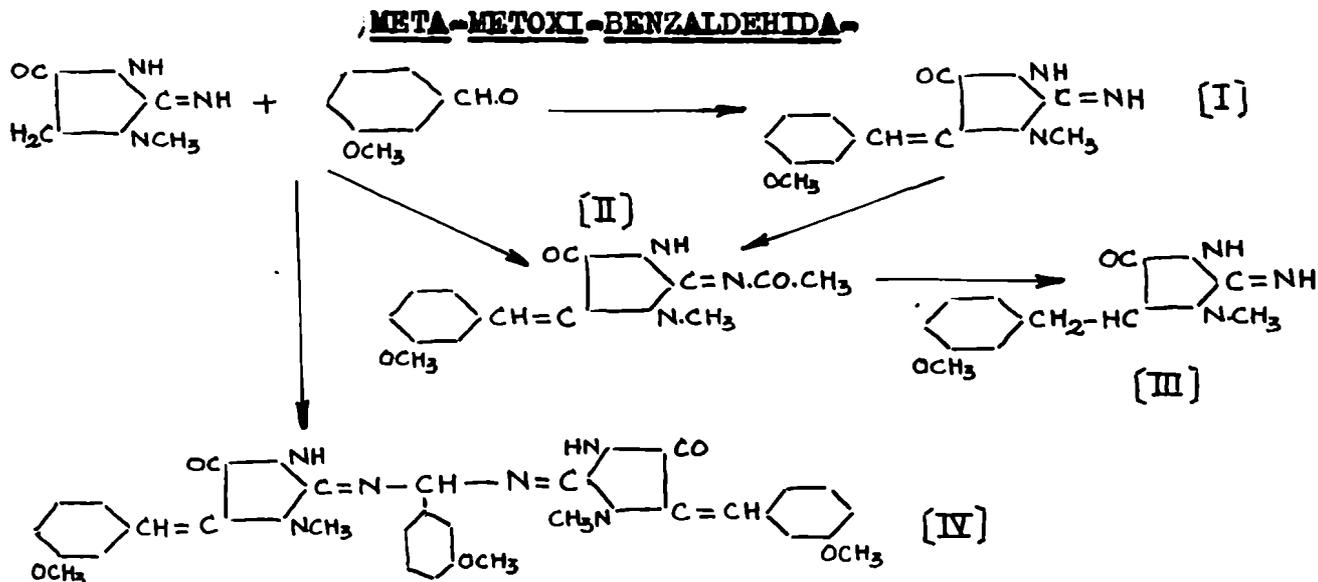
Cristalizan placas rómbicas incoloras, que se filtran luego de haber dejado el tubo en heladera toda una noche para obtener la máxima precipitación. Una vez seco, pesa 0,25 gr.

Se recrystaliza por tres veces de agua, hirviendo con carbón en la segunda recrystalización. Funde a 189°C. Durante las recrystalizaciones se pierde una gran parte de sustancia. Regularmente soluble en agua fría, más soluble en agua caliente, muy soluble en alcohol.

Rendimiento sobre producto brute, 50 %.

Análisis- 2,882 mgr. subs. dan 0,441 cm<sup>3</sup> de N (23°C - 760 mm.).

C<sub>11</sub> H<sub>13</sub> O<sub>3</sub> N<sub>3</sub> (235) Calculado N % 17,87 Encontrado N % 17,18.



5-meta-metoxi-benzal-creatinina (I)

Condensación por fusión a 140°C- 0,5 gr. de creatinina y 1,3 cm<sup>3</sup> de aldehida se condensan siguiendo la técnica descrita anteriormente. El producto de condensación se separa del tube con alcohol frío, lavando luego con ese mismo líquido y con una pequeña porción de agua caliente.

Se obtienen 0,4gr. de una substancia color amarillo canario, que re-cristalizada por cuatro veces de agua, da punto de fusión 231°C.

Son agujas finas y largas, directamente solubles en agua caliente, poco solubles en frío. Rendimiento sobre producto brute 40 %.

Análisis- 2,973 mgr. subst. dan 0,476 cm<sup>3</sup> de N. (23°C - 764 mm.)

C<sub>12</sub> H<sub>13</sub> N<sub>3</sub> O<sub>2</sub> (231) Calculado N % 18,18. Encontrado N % 18,40.

Meta-metoxi-benciliden-N<sup>2</sup>-N<sup>2</sup>di-(5-meta-metoxi-benzal-creatinina) (IV).

Condensación por fusión a 190°C.

0,5 gr. de creatinina y 1,3 cm<sup>3</sup> de aldehida se calientan durante media hora, en baño de aceite a 190°C.

Una vez frío, se separa del tubo el producto de condensación, con alcohol frío, y se lava con este mismo líquido. Luego se hace una extracción con agua hirviendo para separar el producto de condensación simple que pudierahaberse formado. Por enfriamiento del extracte acuoso no se separa ninguna substancia, lo que demuestra que se ha producido casi totalmente el compuesto de doble condensación. Una vez seco pesa 0,6 gr. Es una substancia que se recristaliza bien de ácido acético, obteniéndose prismas largos amarillos, de tinte más intenso que el del compuesto simple. Funde a 270°C. Rendimiento sobre producto no recristalizado, 50 %.

Análisis- 2,838 mgr. subs. dan 0,381 cm<sup>3</sup> de N. (25°C = 764 mm.)

C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> N<sub>6</sub> (580) Calculado N % 14,48. Encontrado N % 14,99.

---

5-meta-metoxi-benzal-2-acetil-creatinina (II)

Esta substancia fué preparada por vez primera por Deulofeu, Mendivelzúa (1935), con punto de fusión 181°C.

Nosotros la hemos obtenida por acetilación de la 5-meta-metoxi-benzal-creatinina, con anhídrido acético y acetato de sodio fundido, obteniendo el mismo punto de fusión indicado por esos autores. Placas amarillas, poco solubles en alcohol, solubles en ácido acético, insolubles en agua.

---

5-meta-metoxi-bencil-creatinina- (III)

Reducción y desacetilación de la 5-meta-metoxi-benzal-2-acetil-creatinina.

A 1 gr. del acetilado anterior, se agregan 4 cm<sup>3</sup> de agua y se reduce con amalgama de sodio. Se separa el mercurio y se filtra. La solución, que contiene el producto reducido, se neutraliza exactamente al tornasol, empleando para ello ácido sulfúrico 2N. Precipita un aceite blancuzco, que no se ha podido cristalizar.

Por desacetilación directa del mismo, se ha obtenido la 5-meta-metoxi-bencil-creatinina. Para ello se separa el aceite anteriormente citado y se hierve durante unos cinco minutos con ácido clorhídrico 2N en cantidad suficiente para disolverlo. Luego se neutraliza con amoníaco, precipitando entonces una sustancia blanca, de aspecto cristalino. Se deja en heladera y luego se filtra. Recristalizado cuatro veces de alcohol y hervido con carbón en la tercera recristalización, da punto de fusión 268°C. Son placas y prismas incoloros, poco solubles en agua fría, solubles en caliente; soluble en alcohol.

Rendimiento sobre producto bruto, 53 %.

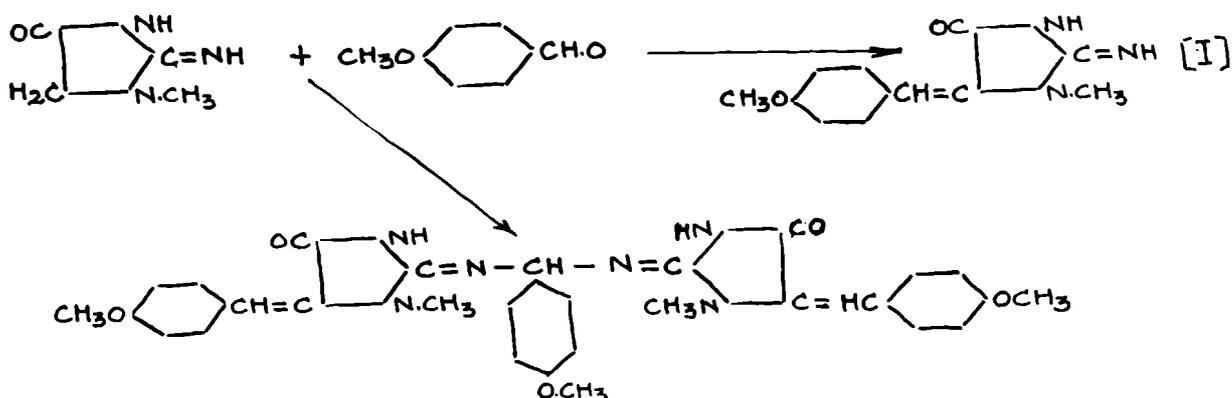
Análisis— 2,817 mgr, subs. dan 0,442 cm<sup>3</sup> de N. (23°C = 760 mm.)

C<sub>12</sub> H<sub>15</sub> O<sub>2</sub> N<sub>3</sub> (233) Calculado N % 18,02. Encontrado N % 17,60.

---

**PARA-METOXI-BENZALDEHIDA**

(aldehida anisica)

**5-para-metoxi-benzal-creatinina. (I)**

Condensación por fusión a 140°C. El producto resultante de esta condensación fué ya preparado por Cornthwaite y colab. (1936), quienes lo describieron con punto de fusión 248-249°C.

Nosotros lo hemos obtenido bajo la forma de finas agujas amarillas que recristalizadas de agua, dan punto de fusión 254°C. Por acetilación hemos obtenido la 5-para-metoxi-benzal-2-acetil-creatinina, de punto de fusión 201°C, ya preparada y descrita con ese mismo punto de fusión por Deulofeu, Mendivelzúa (1935).

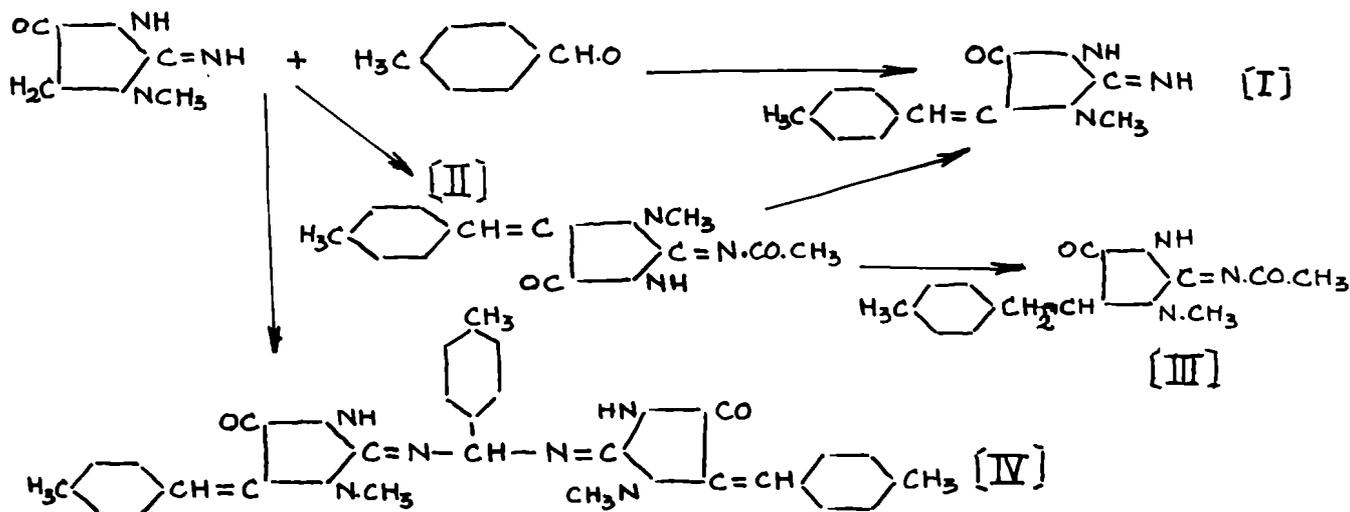
**Para-metoxi-benciliden N<sup>2</sup> - N<sup>2</sup> di(5-para-metoxi-benzal-creatinina). (II)**Condensación por fusión a 190°C.

Realizando esta condensación en las condiciones ya indicadas para otros casos, se obtiene una substancia que recristalizada varias veces de ácido acético, cristaliza en dos formas, prismas rómbicos y finas agujas, ninguna de las cuales da punto de fusión menor de 300°C.

Análisis- 2,997 mgr. subs. dan 0,374 cm<sup>3</sup> de N (23,5°C - 763 mm.)

C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> (580)      Calculado N % 14,48      Encontrado N % 14,02

PARA-METIL-BENZALDEHIDA



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

Condensación por fusión a 150°C- La condensación normal a 140°C se verifica con aparente lentitud para esta alhida. Por esta razón hemos operado a 150°C, temperatura a la cual la reacción es más rápida.

Sin embargo este aumento en la temperatura de condensación favorece como sabemos la formación del compuesto de doble condensación, lo que hace pensar que en esta operación pueda haberse formado una porción de este compuesto. El producto resultante de la condensación se extrae por agua hirviente, filtrando en caliente la solución obtenida. Por enfriamiento cristalizan agujas, que recrystalizadas varias veces de agua, dan punto de fusión 270-271°C.

Cornthwaite y colab. (1936) dan para esta substancia punto de fusión 285°C, pero nosotros no hemos podido llegar a él por recrystalizaciones sucesivas. Por otra parte, la desacetilación de la 5-para-metil-benzal-2-acetil-creatinina, nos ha permitido obtener también 5-para-metil-benzal-creatinina, con punto de fusión 270-271°C. Por acetilación del producto así obtenido, se vuelve a obtener el acetilado de partida.

No podemos por lo tanto, explicarnos esta diferencia en los puntos de fusión

Para-metil-benciliden- N<sup>2</sup>N<sup>2</sup> di(5-para-metil-benzal-creatinina) (IV).

Condensación por fusión a 190°C.-

Mediante esta condensación, hemos obtenido el mismo producto descrito por Cornthwaite y colab. (1936), en forma de agujas color amarillo naranja, que funden a temperatura superior a 300°C.

---

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

Condensación en anhídrido acético-

Se efectúa con la técnica corriente para este tipo de condensación. Se opera con 1 gr. de creatinina, 1 gr. de acetato de sodio fundido, 1,1 cm<sup>3</sup> de aldehído y 2 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. Se obtiene una sustancia amarilla, que recristalizada de ácido acético, da prismas de base rómbica. Después de la cuarta recristalización, se obtiene punto de fusión 198°C. Este mismo producto es el que se obtiene por acetilación del compuesto de condensación simple (I).

Insoluble en agua, poco soluble en alcohol etílico, metílico y acetona; soluble en ácido acético.

Análisis- 2,557 mgr. subs. dan 0,368 cm<sup>3</sup> de N. (22,5°C - 757 mm.)

C<sub>14</sub> H<sub>15</sub> N<sub>3</sub> O<sub>2</sub> (257) Calculado N % 16,34. Encontrado N % 16,00.

---

5-para-metil-benzal-creatinina-(I)

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

0,5 gr. de este acetilado, suspendidos en 20 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2N, se calienta durante media hora en baño de agua hirviente y se filtra también en caliente. En el líquido que pasa cristaliza por enfriamiento, como finas agujas, una sustancia que funde mal a 248°C y

que es indudablemente, el clorhidrato de 5-para-metil-benzal-creatinina que no fué ulteriormente purificado.

Por disolución en agua de este clorhidrato y alcalinización con amoníaco, precipita una substancia cristalina, débilmente amarilla, que luego de ser recristalizada cuatro veces de alcohol con adición de carbón, da punto de fusión 270-271°C, análogo al obtenido para la 5-para-metil-benzal-creatinina preparada en la condensación a 150°C. Por acetilación de este producto, se vuelve a obtener el derivado de partida de punto de fusión 198°C y que no da depresión alguna mezclado con el producto acetilado obtenido directamente.

---

5-para-metil-bencil-2-acetil-creatinina- (III).

Reducción de la 5-para-metil-benzal-2-acetil-creatinina.

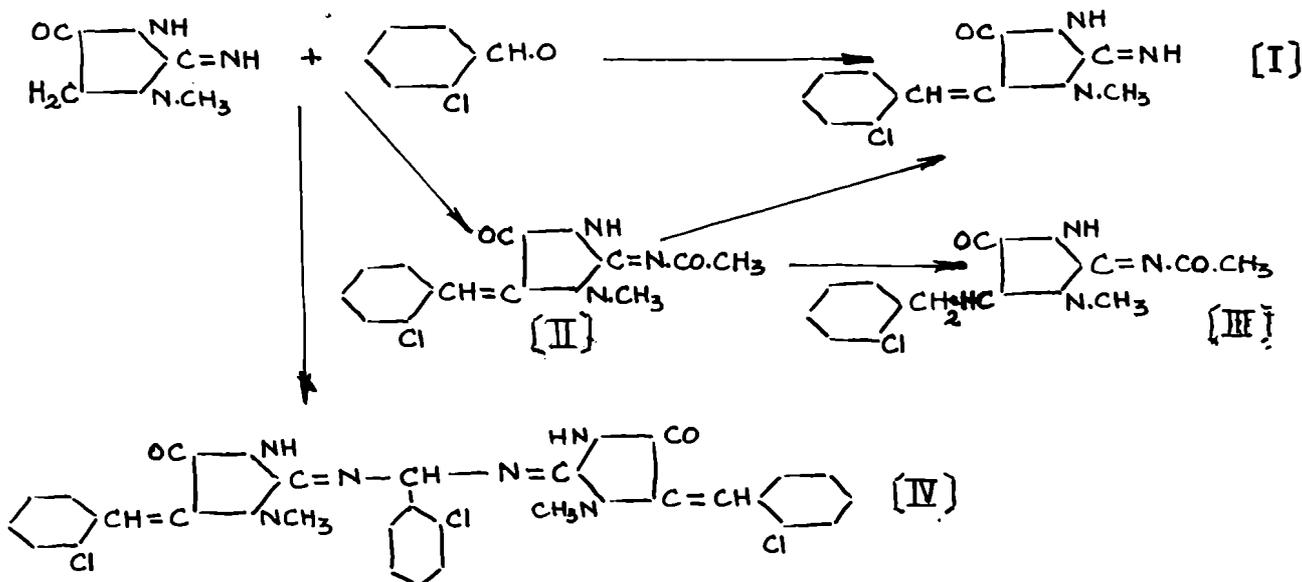
Se reducen 0,8 gr. de este acetilado, obteniéndose luego del tratamiento corriente, un aceite que se solidifica rápidamente. Pesa una vez seco 0,5 gr. Se recristaliza por cuatro veces consecutivas de alcohol-agua, obteniéndose punto de fusión 175°C. Placas exagonales, casi prismas cuando la cristalización se hace lentamente. Poco soluble en agua, soluble en alcohol y ácido acético. Rendimiento sobre producto bruto, 62 %.

Análisis- 1,711 mgr. subs. dan 0,252 cm<sup>3</sup> de N. (24,5°C - 752mm.)

C<sub>14</sub> H<sub>17</sub> N<sub>3</sub> O<sub>2</sub> (259)      Calculado N % 16,21      Encontrado N % 16,17.

---

-ORTO-CLORO-BENZALDEHIDA-



5-orto-cloro-benzal-creatinina- (I)

Condensación por fusión a 140°C-

Se condensaron 0,5 gr. de creatinina con 1 cm<sup>3</sup> de aldehida, siguiendo la técnica corriente de lavado con alcohol y agua caliente. Hemos obtenido 0,85 gr. de una sustancia en gran parte cristalina.

Por recrystalización de este producto con ácido acético, se obtuvieron agujas amarillas, de punto de fusión 242°C., análogo al que Cornthwaite y colab. (1936) encontraron para el producto resultante de esta misma condensación.

Sin embargo cuando se trató de acetilar este producto para transformarlo en la 5-orto-cloro-benzal-2-acetil-creatinina, se obtuvo un producto oscuro, evidentemente amorfo y al que no ha sido posible cristalizar. Pensando entonces que pudiera estar ligeramente impurificado por el producto de doble condensación, que en pequeña cantidad se hubiese formado, resolvimos realizar una purificación con agua.

Para ello hicimos dos extracciones con agua hirviente. El producto es evidentemente muy poco soluble en agua caliente, pero en los

extractos acuosos cristalizaron pocas agujas de color blanco amarillento, que dieron punto de fusión 250-251°C.

Por acetilación de las mismas a 100°C, hemos obtenido la 5-orto-cloro-benzal-2-acetil-creatinina, que funde a 198°C y que se describe ulteriormente.

El nuevo punto de fusión encontrado de esta manera, se ve confirmado por el hecho, de que por desacetilación de la 5-orto-cloro-benzal-2-acetil-creatinina, hemos obtenido la 5-orto-cloro-benzal-creatinina, que también nos ha dado punto de fusión 251°C. Más adelante describimos esta operación.

La 5-orto-cloro-benzal-creatinina, es muy poco soluble en agua caliente y menos aún en frío. Bastante soluble en ácido, soluble en alcohol caliente y menos en frío. Rendimiento sobre producto bruto, 85 %.

---

Orto-cloro-benciliden N<sup>2</sup> N<sup>2</sup>-di(5-orto-cloro-benzal-creatinina). (IV).

Condensación por fusión a 190°C-

Hemos condensado 0,5 gr. de creatinina con 1,3 cm<sup>3</sup> de aldehida, en las condiciones ya establecidas.

Previo lavado con alcohol y agua caliente, se obtienen 0,45 gr. de un producto amarillo. Para recrystalizar esta substancia es necesario el empleo de un gran volumen de ácido acético, lo que elimina toda posibilidad de presencia del producto de condensación simple en los cristales que se formen, puesto que la 5-orto-cloro-benzal-creatinina, es muy soluble en ácido acético.

De este modo, hemos obtenido agujas muy finas, que en la cuarta recrystalización funden a 274-275°C, punto de fusión éste que está de acuerdo con el encontrado por Cornthwaite y colab. (1936), quienes tam-

bién la prepararon, Rendimiento sobre producto bruto, 35 %.

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

Condensación con anhídrido acético- Esta condensación fué realizada calentando durante media hora en baño de aceite a 135°C, 1 gr. de creatinina, 1 gr. de acetato de sodio fundido, 2 cm<sup>3</sup> de aldehida y 4 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. El líquido resultante se hierve con agua, se deja enfriar y la masa sólida que se separa se filtra y lava con alcohol. Una vez seca pesa, 1,7 gr. Por recristalización con ácido acético, se obtienen agujas amarillas que funden en la tercera recristalización a 198°C.

Regularmente soluble en alcohol, acetona y ácido acético frío. Muy soluble en acético caliente. Rendimiento sobre producto bruto, 70 %.

Análisis- 3,131 mgr. subs. dan 0,427 cm<sup>3</sup> de N. (24°C - 760mm.)

C<sub>13</sub> H<sub>12</sub> N<sub>3</sub> O<sub>2</sub> Cl (277,5) Calculado N % 15,13 Encontrado N % 15,21.

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

Desacetilación de la 5-orto-cloro-benzal-2-acetil-creatinina,

0,3 gr. del acetilado anterior se calientan en baño de agua hirviente con 20 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2N, durante media hora. El producto acetilado se disuelve parcialmente, quedando un resto insoluble. Se filtra en caliente y en el líquido que pasa precipitan abundantes agujas amarillas, que funden mal a 220°C. La gran solubilidad en agua de este producto indica que se trata del clorhidrato de 5-orto-cloro-benzal-creatinina.

El clorhidrato se disuelve en agua y alcaliniza con amoníaco la solución obtenida, precipitando entonces una sustancia amarilla, que recristalizada de alcohol funde en la cuarta recristalización a 251°C

y que es idéntica a la obtenida por fusión a 140°C.

Por acetilación a 100°C de este producto hemos obtenido una sustancia que recristalizada de ácido acético, funde a 198°C, punto de fusión éste análogo al de la 5-orto-cloro-benzal-2-acetil-creatinina, original.

Un punto de fusión mezcla de ambos acetilados, funde igualmente a 198°C.

---

5-orto-cloro-benzil-2-acetil-creatinina- (III)

Reducción de la 5-orto-cloro-benzal-2-acetil-creatinina.

Se emplean para ello 0,5 gr. de este acetilado, suspendidos en tres cm<sup>3</sup> de agua. Se agrega amalgama de sodio, agitando hasta disolución y decoloración de la solución así obtenida. Se separa el mercurio filtra y neutraliza exactamente al tornasol, empleando ácido sulfúrico 2N. Precipita una sustancia blanca que se filtra, deja secar y pesa.

Se recogen 0,4 gr. Por recristalización de alcohol-agua y ebullición con carbón, se obtienen placas incoloras, rómbicas y exagonales, que funden a 148°C.

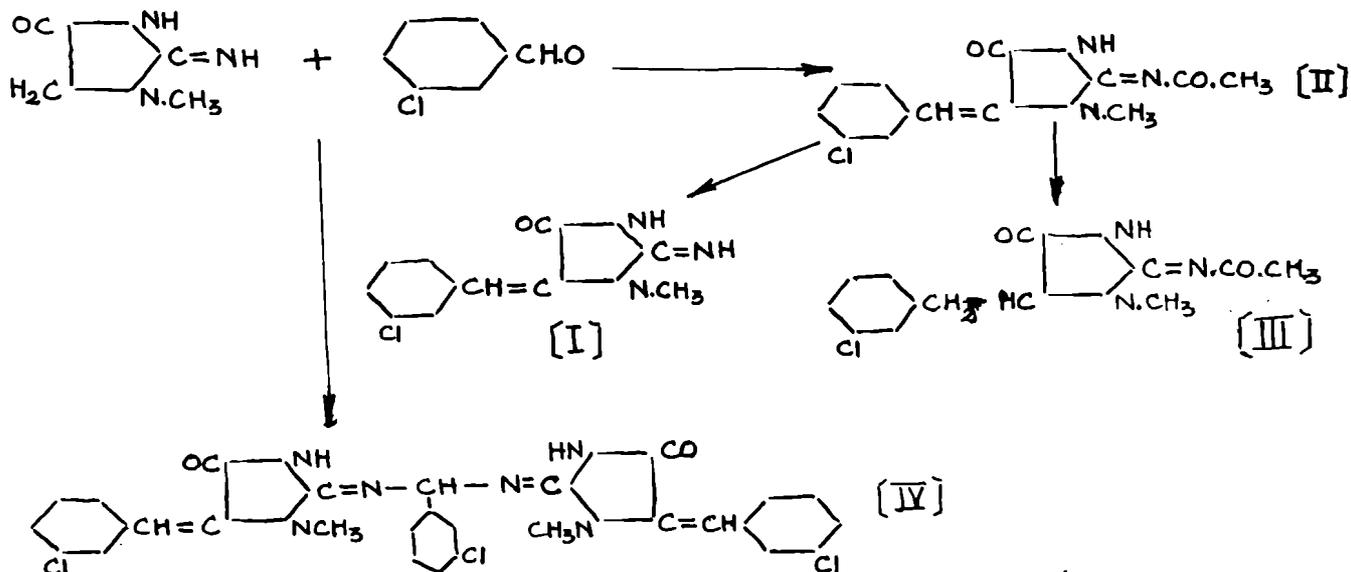
Regularmente soluble en alcohol frío, muy soluble en caliente. Moderadamente soluble en acetona y muy soluble en ácido acético. Rendimiento sobre producto bruto, 80 %.

Análisis- 2,412 mgr. subs. dan 0,316 cm<sup>3</sup> de N. (26°C - 755 mm.)

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl (279,5) Calculado N % 15,02. Encontrado N % 14,76.

---

-META-CLORO-BENZALDEHIDA-



Condensación por fusión a 140°C- Realizada la condensación se obtuvo un producto formado por finas agujas amarillas, que funden a 300°C, y que es idéntico al obtenido por fusión a 190°C. Como anteriormente hemos dicho, éste es el producto de doble condensación. El compuesto de condensación simple, fué obtenido por desacetilación de la 5-meta-cloro-benzal-2-acetil-creatinina, operación que más adelante describimos,

Meta-cloro-benciliden N<sup>2</sup>-N<sup>2</sup>di(5-meta-cloro-benzal-creatinina).(IV).

Condensación por fusión a 190°C.

Se condensa 0,5 gr. de creatinina con 1,1 cm<sup>3</sup> de aldehida. Después de seguir el procedimiento corriente se obtienen 0,55 gr. de una substancia amarilla, que recristalizada dos veces de anilina, da finísimas agujas amarillas agrupadas, que funden a 300°C. Poco soluble en acético y más soluble en anilina hirviente. Rendimiento sobre producto bruto, 40 %.

Análisis- 2,545 mgr. subs. dan 0,333 cm<sup>3</sup> de N (24°C - 757 mm.)

C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub> O<sub>2</sub> Cl (593,5) Calculado N % 14,17 Encontrado N% 14,07.

5-meta-cloro-benzal-2-acetil-creatinina, (II)

Condensación con anhídrido acético-

Se emplean 0,5 gr. de creatinina, 1,1 cm<sup>3</sup> de aldehida, 0,5 gr. de acetato de sodio fundido y 2 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. La condensación se efectúa normalmente, obteniéndose 0,7 gr. de una substancia amarilla, que recristalizada de ácido acético da pequeñas agujas agrupadas, que en la tercera recristalización funden a 178°C.

Regularmente soluble en ácido acético, poco soluble en alcohol y acetona. Rendimiento sobre producto bruto, 57 %.

Análisis- 2,912 mgr. subs. dan 0,391 cm<sup>3</sup> de N. (23°C- 755 mm.)

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl (277,5) Calculado N % 15,13 Encontrado N % 14,96.

---

5-meta-cloro-benzal-creatinina- (I)

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

A 1 gr. del producto acetilado se añaden 20 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2N, calentando en baño de agua hirviendo durante media hora.

El acetilado se disuelve parcialmente, quedando un resto insoluble.

Se filtra en caliente, precipitando en el líquido que pasa, agujas finas y agrupadas en roseta, que sin recristalizar funden mal a 243°C. Por su solubilidad en agua esta substancia es posiblemente el clorhidrato de la 5-meta-cloro-benzal-creatinina, que no fué ulteriormente purificado.

Se disuelve en agua y alcaliniza con amoníaco, precipitando una sustancia amarilla de aspecto amorfo, que recristalizada por tres veces de alcohol, se obtiene como placas rómbicas que funden a 265°C.

Por acetilación de esta substancia se vuelve a obtener la 5-meta-

cloro-benzal-2-acetil-creatinina original de punto de fusión 178°C.

Muy soluble en ácido acético, menos en alcohol y menos aún en acetona.

Análisis- 3,045 mgr. subs. dan 0,466 cm<sup>3</sup> de N. (23°C - 760 mm.)

C<sub>11</sub> H<sub>10</sub> N<sub>3</sub> O Cl (253,5) Calculado N % 17,83 Encontrado N% 17,16.

---

5-meta-cloro-bencil-2-acetil-creatinina. (III)

Reducción de la 5-meta-cloro-benzal-2-acetil-creatinina.

Siguiendo la técnica corriente se efectúa la reducción con amalgama de sodio, empleando para ello 0,3 gr. del acetilado, suspendido en 3 cm<sup>3</sup> de agua.

Se obtiene una sustancia aceitosa, que luego se solidifica y que recristalizada de alcohol-agua y hervida con carbón, se obtiene en forma de placas exagonales, algunas agrupadas, que en la cuarta recristalización funden a 160°C.

Soluble en alcohol, poco en acetona y muy soluble en ácido acético. Rendimiento sobre producto resultante de la primera recristalización, 60 %.

Análisis- 3,196 mgr. subs. dan 0,427 cm<sup>3</sup> de N. (22°C - 756 mm.)

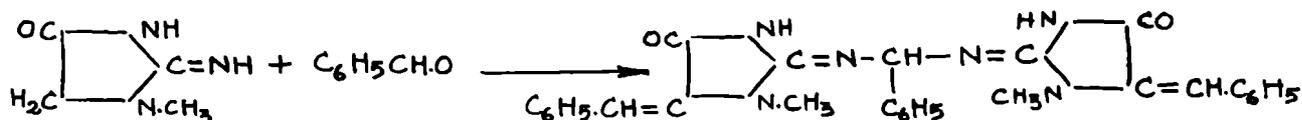
C<sub>13</sub> H<sub>14</sub> N<sub>3</sub> O<sub>2</sub> Cl (279,5) Calculado N % 15,02. Encontrado N% 14,97.

---

-ALDEHIDA BENZOICA-

El producto de condensación simple (5-benzal-creatinina), funde a 245°C y ha sido preparado y descrito por varios autores.

Benciliden N<sup>2</sup>-N<sup>2</sup>di(5-benzal-creatinina).



Condensación por fusión a 190°C.

0,5 gr. de creatinina con 1,3 cm<sup>3</sup> de aldehida benzéica se calientan durante media hora en bañe de aceite a 190°C. Se obtiene una substancia rojiza y pastosa, que se solidifica por enfriamiento. Se lava entonces con alcohol y luego con agua caliente, se deja secar y pesa. Se recogen 0,35 gr.

Se extrae por dos veces con agua hirviente, observándose que no hay cristalización en ambos extractos, lo que indica que no se ha producido compuesto simple (5-benzal-creatinina), y que por lo tanto sólo ha habido formación del compuesto de doble condensación.

Al tratar de recrystalizar de ácido acético, se observa que una porción permanece insoluble; se filtra entonces en caliente. En la solución acética cristalizan agujas amarillas, finas y agrupadas y muy pocos prismas. Este producto da punto de fusión 281-282°C.

La parte insoluble en ácido acético, está formada por agujas gruesas (más bien prismas largos), agrupadas y amarillas. Funden a 291-292°C.

Parte soluble en ácido acético- Se vuelve a recrystalizar de ácido acético, separándose nuevamente una porción insoluble, que funde también a 291-292°C. En la solución acética cristalizan agujas que funden a 282°C. Se recrystaliza nuevamente esta última porción, obteniéndose punto de fusión 282°C.

Parte insoluble en ácido acético- Esta porción puede ser recrystalizada de mucho ácido acético o también de anilina. En ambos casos se obtiene punto de fusión 292°C.

El análisis de estas dos substancias revela que ambas responden a la constitución del producto de doble condensación de la benzaldehida.

Se trataría de un caso de dimorfismo. Rendimiento sobre producto bruto, 35 %.

Análisis-

Producto de P.F. 282°C. 3,396mgr.sus. dan 0,548 cm<sup>3</sup>.N (25°C-743 mm.).

Producto de P.F. 292°C. 2,592mgr.sus. dan 0,420 cm<sup>3</sup>.N (22,5°C.-743 mm).

C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub> O<sub>2</sub> (490) Calculado N % 17,14.

Producto de P.F. 282°C. Encontrado N % 17,51.

Producto de P.F. 292°C. Encontrado N % 17,79.

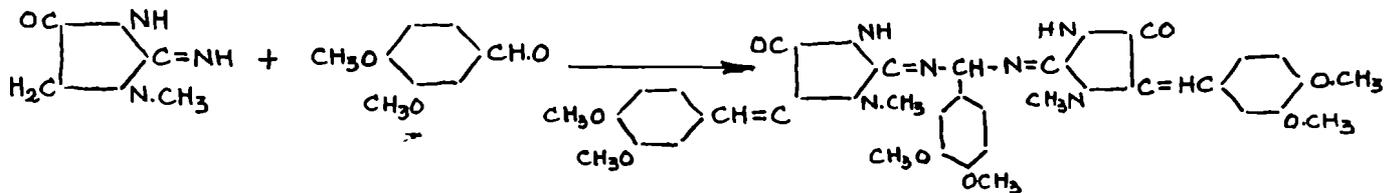
---

3-4-DI-METOXI-BENZALDEHIDA

(aldehida verátrica)

El producto de condensación simple fué preparado por Guerrere (Tesis, 1936), quien lo obtuce con punto de fusión 244-245°C.

3-4-di-metoxi-benciliden N<sup>2</sup>-N<sup>2</sup>di 5-(3-4-di-metoxi-benzal-creati-  
nina)..



Condensación por fusión a 190°C. 0,5 gr. de creatinina se calienta con 1 cm<sup>3</sup> de aldehida en baño de aceite a 190°C, durante media hora. El producto resultante de la condensación consiste en una masa rojiza, que se lava con alcohol y agua caliente. Pesa una vez seca 0,8 gr.

Con el objeto de separar la porción de compuesto simple que se hubiere formado, tratamos con un buen volumen de ácido acético caliente, que solubiliza a éste. Queda un residuo insoluble de aspecto rojizo, formado por prismas largos que funden a 258-260°C.

Se recristaliza entonces a esta porción, empleando para ello un gran volumen de ácido acético hirviente, observándose que por enfriamiento hay formación de agujas largas amarillas y pequeños prismas.

Una nueva recristalización produce solamente agujas amarillas, que funden a 258-260°C. Parece tratarse de un caso de dimerfismo, en el que posiblemente por calentamiento, se forma siempre el compuesto que funde a 260°C., teniendo por esta razón, el mismo punto de fusión ambas

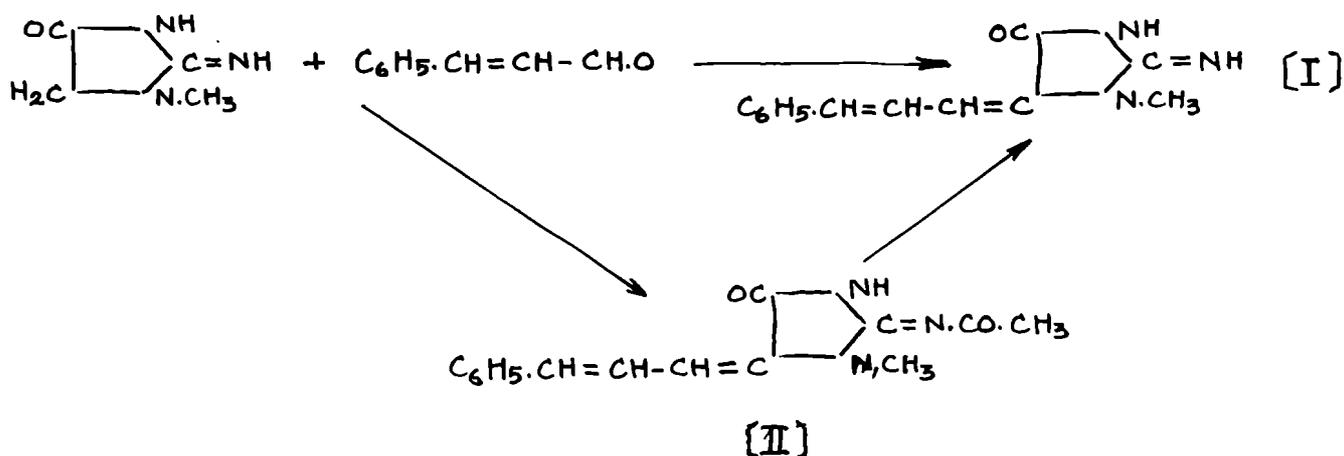
formas cristalinas.

Poco soluble en ácido acético, más soluble en anilina hirviente.  
Rendimiento sobre producto bruto, 57 %.

Análisis- 2,588 mgr. subs. dan 0,294 cm<sup>3</sup> de N. (25°C - 752 mm.)

C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub> (670)    Calculado N % 12,53    Encontrado N % 12,53.

---

-ALDEHIDA CINAMICA-5-cinamal-creatinina. (I)Condensación por fusión a 135°C.

Cornthwaite y Jordan (1934), describen una condensación realizada a 135°C., de la cual han aislado el producto de condensación simple (5-cinamal-creatinina), afirmando también haber obtenido en la misma otra substancia a la que por su contenido en nitrógeno admiten estar formada por la condensación de dos moléculas de aldehida con una de creatinina. Nosotros hemos repetido esta condensación en la forma que más abajo detallamos, sin haber podido aislar esta última substancia.

Condensación- 2 gr. de creatinina y 4 cm<sup>3</sup>. de aldehida, se calientan durante media hora en baño de aceite a 135°C. Cornthwaite y Jordan prolongan este calentamiento durante ocho horas, pero nosotros hemos procedido como en todos los casos, puesto que después de media hora de calentamiento la reacción demuestra estar prácticamente terminada.

El producto gomoso resultante, se extrae por dos veces consecutivas con acetona hirviente, quedando insoluble un resto, que hervido con agua y recristalizado de alcohol, da cristales anaranjados que funden

a 280°C. Por su contenido en nitrógeno, Cornthwaite y Jordan caracterizaron esta substancia, como la 5-cinamal-creatinina, lo que nosotros hemos confirmado puesto que también la hemos obtenido con ese mismo punto de fusión, por desacetilación de la 5-cinamal-2-acetil-creatinina.

Sobre la existencia de la di-cinamal-creatinina-

Por dilución con éter de los extractos acetónicos que hemos mencionado, Cornthwaite y Jordan (1934), dicen haber obtenido un producto floculento formado por finos cristales, que hervido con agua y recristalizado de acetona, da punto de fusión 220°C y al que por su contenido en nitrógeno admiten como teniendo la estructura resultante de la condensación de dos moléculas de aldehida con una de creatinina.

Nosotros hemos recogido una masa amorfa, sumamente soluble en acetona, por cuya razón nos ha resultado imposible recristalizar con ese líquido. Hemos tentado también de recristalizar con alcohol etílico, metílico, alcohol-agua, etc. obteniendo siempre productos amorfos.

A pesar de haber repetido varias veces esta condensación, no hemos podido obtener la di-cinamal-creatinina descrita por Cornthwaite y Jordan en su trabajo.

---

5-cinamal-2-acetil-creatinina- (II)

Condensación con anhídrido acético-

0,5 gr. de creatinina, 1,2 cm<sup>3</sup> de aldehida, 0,5 gr. de acetato de sodio fundido y 2 cm. de anhídrido acético se condensan siguiendo la práctica corriente para este tipo de condensación. Se obtienen 0,6 gr. de un producto cristalino, que se recristaliza cuatro veces de ácido acético, obteniéndose punto de fusión

248°C. Poco soluble en alcohol, soluble en ácidoacético y muy soluble en anilina. Rendimiento sobre producto bruto, 50 %.

Análisis- 2,932 mgr. subs. dan 0,412 cm<sup>3</sup> de N. ( 26,5°C - 742 mm).

C<sub>15</sub> H<sub>15</sub> N<sub>3</sub> O<sub>2</sub> (269) Calculado N % 15,61 Encontrado N % 15,61.

---

5-cinamal-creatinina (I)

Desacetilación de la 5-cinamal-2-acetil-creatinina-

0,8 gr. del acetilado con 20 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2N se calienta durante 15 minutos en baño de agua hirviente. El producto se solubiliza totalmente, filtrando entonces en caliente. Por enfriamiento cristalizan abundantes agujas amarillas muy solubles en agua, que sin recrystalizar funden mal a 252°C. Por la gran solubilidad en agua de este producto, suponemos estar en presencia del clorhidrato de la 5-cinamal-creatinina.

Este se disuelve en agua y alcaliniza con amoníaco la solución obtenida, precipitando entonces abundantemente una substancia amarilla, que recrystalizada tres veces de alcohol, da agujas muy finas que funden a 279-280°C. Este producto es indudablemente el mismo descrito por Cornthwaite y Jordan (1934), quienes como ya hemos dicho lo obtuvieron por fusión a 135°C., con punto de fusión 280°C. Poco soluble en alcohol, insoluble en agua, soluble en ácido acético y clorhídrico. Por acetilación de este producto, se vuelve a obtener el acetilado de partida, de punto de fusión 248°C. Mezclado con éste, no se observa depresión alguna en el punto de fusión.

Análisis- 2,467 mgr. subs. dan 0,402 cm<sup>3</sup> de N. ( 24°C - 760 mm.)

C<sub>13</sub> H<sub>13</sub> N<sub>3</sub> O (227) Calculado N % 18,50 Encontrado N % 18,17.

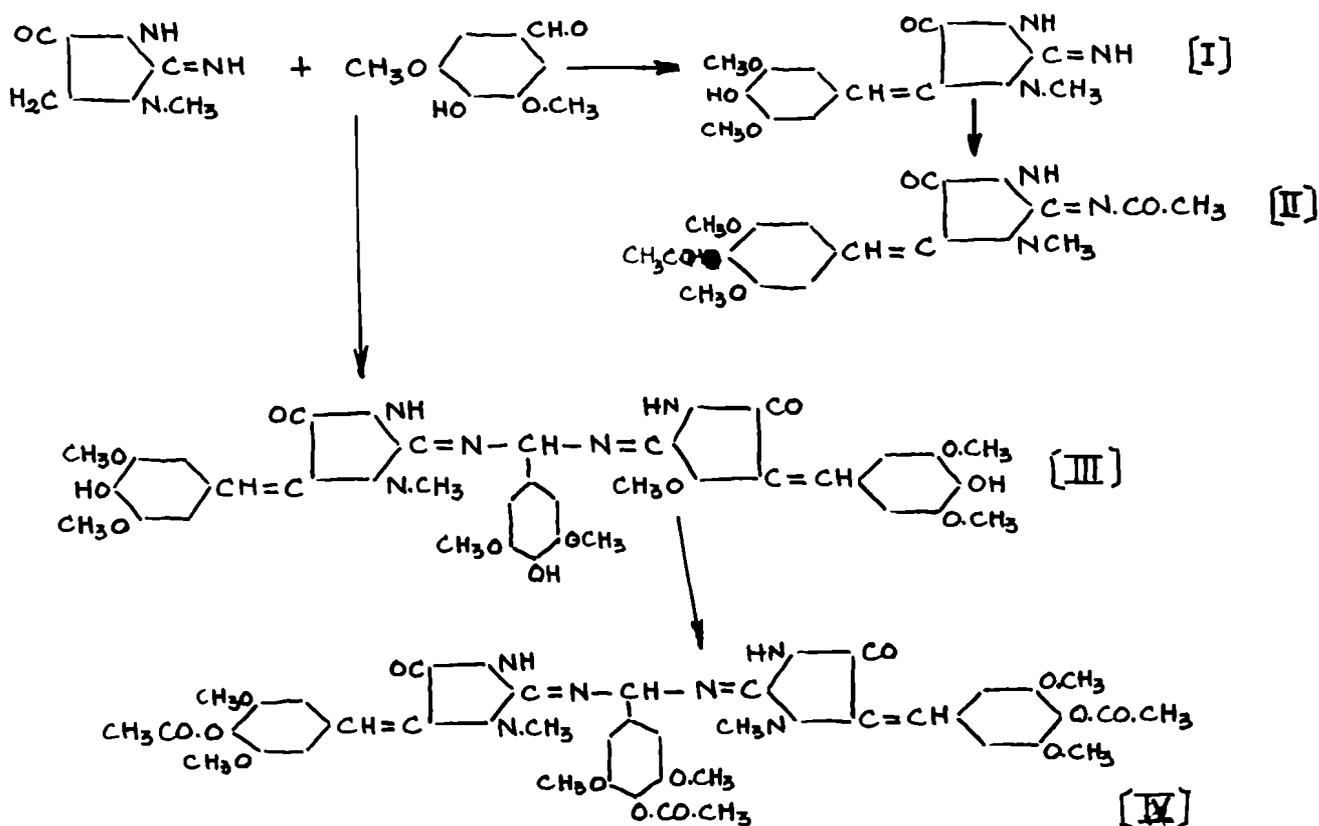
---

Reducción de la 5-cinamal-2-acetil-creatinina-

Los ensayos efectuados

para reducir este compuesto con amalgama de sodio, de acuerdo a la técnica descrita en otros casos, dieron como producto final un aceite amarillento que no se pudo obtener al estado cristalino ni aún por desacetilación posterior.

3-5-METOXI-4-OXI-BENZALDEHIDA



5-(3-5-metoxi-4-oxi-benzal)-creatinina- (I)

Condensación por fusión a 140°C-

0,5 gr. de creatinina y 1 gr. de al-

dehida se mezclan bien y calientan durante media hora en baño de aceite a 140°C. El producto de la condensación se trata por alcohol y filtra, lavando luego con este mismo líquido y finalmente con éter. Rinde 0,75 gr. Recristalizado de ácido acético, se obtiene en forma de agujas rejas

que funden a 148°C., solidificándose si se continúa el calentamiento, para volver a fundir mal a 240-250°C. Este comportamiento es debido a que esta substancia retiene mucho ácido acético. Por secado a vacío durante cinco horas y media, toma color marrón oscuro y funde a 250°C. Soluble en acético, poco en alcohol y agua. Soluble en los álcalis con producción de color violeta. Rendimiento sobre producto bruto, 62 %.

Por acetilación de este producto con anhídrido acético y acetato de sodio, se obtiene la 5-(3-5-metoxi-4-acetoxi-benzal)-2-acetil-creatinina, de punto de fusión 205°C, que se describe ulteriormente.

Análisis- 3,173 mgr. subs. dan 0,416 cm<sup>3</sup> de N. ( 22°C - 764 mm).

C<sub>13</sub> H<sub>15</sub> O<sub>4</sub> N<sub>3</sub> (277)    Calculado N % 15,16    Encontrado N % 14,85.

---

3-5-metoxi-4-oxi-benciliden N<sup>2</sup>- N<sup>2</sup>di-[5(3-5-metoxi-4-oxi-benzal)creatinina.] (III)

Condensación por fusión a 190°C-

0,5 gr. de creatinina con 1,5 gr. de aldehida se calientan en baño de aceite a 190°C durante media hora, se trata luego con alcohol, filtra y lava con ese mismo líquido. Rinde 0,92 gr. Se recrystaliza varias veces de ácido acético, obteniéndose agujas de color oscuro que funden a temperatura superior a los 300°C. Poco soluble en ácido acético, menos en alcohol y agua, soluble en los álcalis con producción de intensa coloración violeta. Rendimiento sobre producto bruto, 58 %.

Análisis- 3,336 mgr. subst. dan 0,335 cm<sup>3</sup> de N ( 22,5°C - 759mm.)

C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub> O<sub>11</sub> 9(718)    Calculado N % 11,69    Encontrado N % 11,27.

---

5-(3-5-metoxi-4-acetoxi-benzal)-2-acetil-creatinina- (II)

Condensación con anhídrido acético-

0,5 gr. de creatinina, 1 gr. de aldehida, 0,2 gr. de acetato de sodio fundido y 2 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético se calientan en baño de aceite a 130°C durante media hora. Siguiendo la técnica habitual, se obtienen 0,90 gr. de un producto que recristalizado de acético da placas rómbicas amarillas y prismas largos. Funde a 205°C. Poco soluble en alcohol y agua, más soluble en acético. Rendimiento sobre producto bruto, 60 %.

Análisis-3,094 mgr. subs. dan 0,321 cm<sup>3</sup> de N. (24°C - 751 mm.)

C<sub>17</sub> H<sub>19</sub> N<sub>3</sub> O<sub>6</sub> (361) Calculado N % 11,63 Encontrado N % 11,47.

---

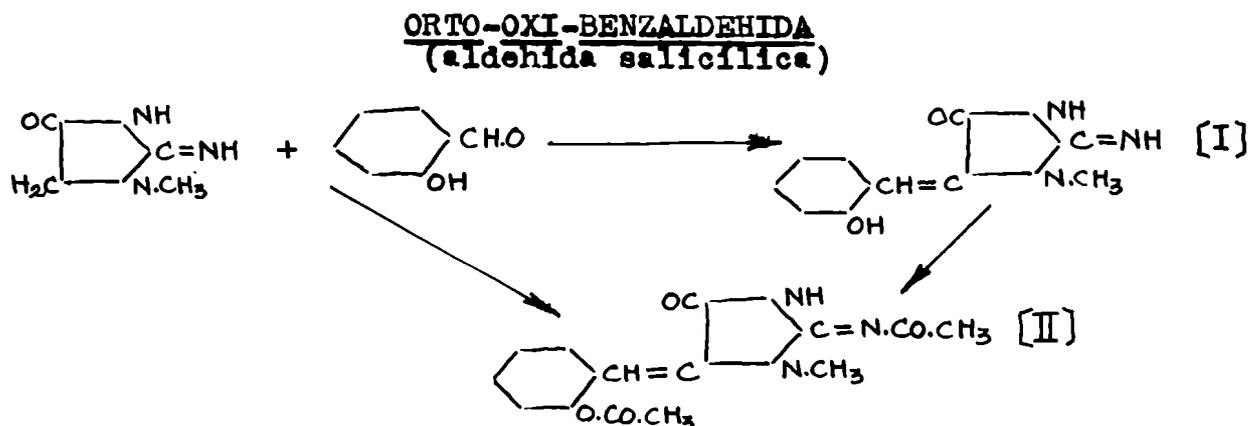
3-5-metoxi-4-acetoxi-benciliden N<sup>2</sup>-N<sup>2</sup>di [5(3-5-metoxi-4-acetoxi-benzal)-creatinina]. (IV).

Por acetilación con anhídrido acético y acetato de sodio en baño de agua hirviente durante media hora, del producto de doble condensación (III), se obtiene una substancia que recristalizada de acético da agujas amarillas, poco solubles en acético, menos solubles en alcohol y agua. Si se emplea temperaturas superiores de acetilación, se produce una descomposición parcial haciéndose también difícil la purificación ulterior. Funde arriba de 300°C.

Análisis- 3,382 mgr. subs. dan 0,295 cm<sup>3</sup> de n. ( 22°C - 760 mm).

C<sub>41</sub> H<sub>44</sub> O<sub>14</sub> N<sub>6</sub> (844) Calculado N% 9,95. Encontrado N % 9,87.

---



5-orto-oxi-benzal-creatinina- (I)

Condensación por fusión a 150°C.

0,5 gr. de creatinina y 1,2 cm<sup>3</sup> de aldehida, se calientan en baño de aceite a 140°C durante media hora.

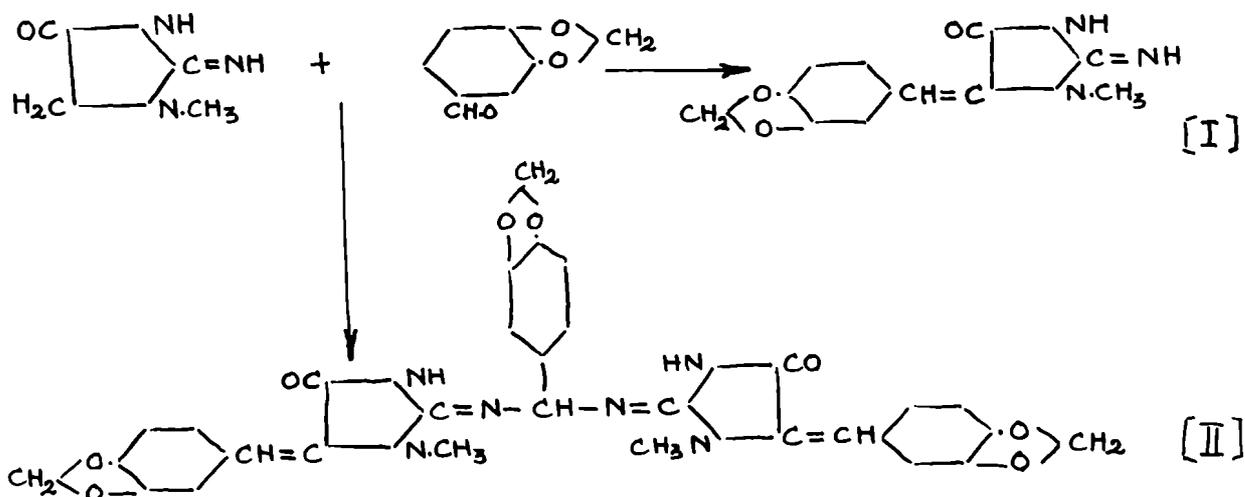
Se obtiene una masa rojiza transparente, soluble en alcohol etílico. La solución se deja por espacio de varias semanas en heladera, al cabo de las cuales se separan muy pocos cristales amarillos que funden a 232°C. Este punto de fusión está de acuerdo con el encontrado por Cornthwaite y Jordan (1934), quienes prepararon esta substancia por vez primera. Por acetilación del producto así obtenido, se obtiene la 5-orto-acetoxi-benzal-2-acetil-creatinina (II), de punto de fusión 209°C, ya preparada por Deulofeu, Mendivelzúa (1936).

---

Condensación por fusión a 190°C.

0,5 gr. de creatinina y 1,2 cm<sup>3</sup> de aldehida se condensan durante media hora en baño de aceite a 190°C. La condensación es enérgica, formándose primero una pasta rojiza que luego se solidifica en una masa parda oscura. Se trata por alcohol y extrae con agua hirviente, quedando la mayor parte insoluble. Las tentativas de purificación efectuadas sobre este producto han conducido siempre a la obtención de substancias no cristalinas.

---

-PIPERONAL-5-piperonal-creatinina- (I)Condensación por fusión a 140°C-

Se realizó la condensación en la forma corriente, obteniéndose un producto formado casi exclusivamente por una sustancia recristalizable de mucha agua, con producción de agujas amarillas que funden cuando el calentamiento se hace lentamente a 278°C. Si el calentamiento se hace en forma rápida, se obtiene punto de fusión 290°C. Cornthwaite y otros (1936), dan para esta sustancia punto de fusión 274°C.

Por acetilación se obtiene la 5-piperonal-2-acetil-creatinina, que funde a 242°C., con sintering desde los 237 °C. Deulofeu, Mendivelzúa (1935) dan para esta sustancia punto de fusión 240°C, con sintering desde los 235°C.

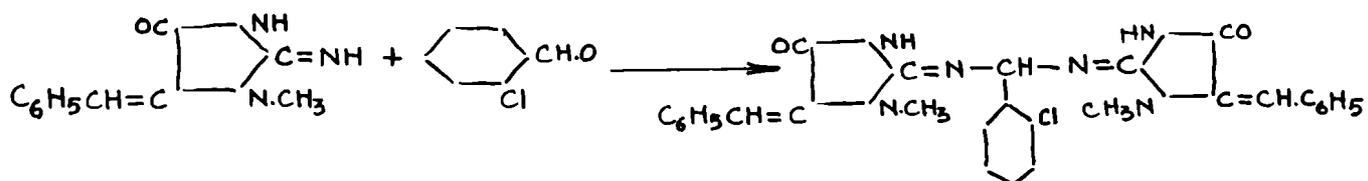
Condensación por fusión a 190°C. [II]

Realizada como se ha descrito para otros casos, se obtiene un producto que se extrae por agua hirviendo la que separa una pequeña porción de producto de condensación simple

que da punto de fusión 278°C con calentamiento lento.

La parte insoluble en agua, una vez seca, se recristaliza de anilina, produciendo el compuesto de doble condensación que funde por encima de 300°C. Cornthwaite y otros (1936), dan para esta substancia punto de fusión 327°C.

- COMPUESTO MIXTO DE DOBLE CONDENSACION-  
Orto-cloro-benciliden N<sup>2</sup>- N<sup>2</sup>di(5-benzal-creatinina )-



0,5 gr. de 5-benzal-creatinina se mezcla con 1 cm<sup>3</sup> de orto-cloro-benzaldehida en un tubo de ensayo, calentando luego durante media hora en baño de aceite a 190°C. Se obtiene una masa amarilla, que se trata por alcohol, lavando luego con este mismo líquido y finalmente con éter.

Rinde 0,3 gr.

Al tratar de recristalizar de ácido acético, se observa que una parte permanece insoluble, separándose entonces por filtración en caliente.

Esta parte insoluble está formada por prismas amarillo oscuros que funden a 279-280°C.

De la solución filtrada se separan finas agujas amarillas, mezcladas con algunos prismas iguales a los anteriores. Se filtra y obtiene punto de fusión 270-271°C. Recristalizando nuevamente de acético a

esta porción ,se separa otra parte insoluble (prismas) que funden a 279-280°C. y muy pocas agujas. La proporción de estas disminuye rápidamente de una a otra recristalización. Todo induce a pensar que se trata de una misma substancia que cristaliza en dos formas (prismas y agujas) y que en las recristalizaciones sucesivas las agujas se transforman en prismas de punto de fusión 280°C.

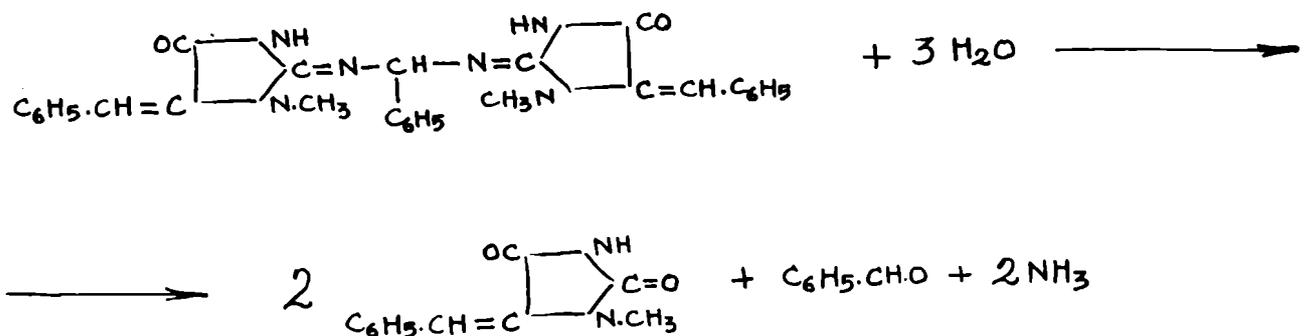
Todas las porciones que funden a 280°C se recristalizan de ácido acético, no observándose variación en el punto de fusión.

Rendimiento sobre producto bruto, 47%.

Análisis- 2,738 mgr. subs. dan 0,385 cm<sup>3</sup> de N. (22°C - 761 mm.)

C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub> O<sub>2</sub> Cl (524,5) Calculado N % 16,01 Encontrado N % 15,86

---

-ESTRUCTURA DE LOS COMPUESTOS DE DOBLE CONDENSACION-Hidrólisis de la Benciliden N<sup>2</sup>-N<sup>2</sup>di(5-benzal-creatinina)

0,5 gr. del producto de doble condensación de la benzaldehida, 1,2 gr. de hidróxido de bario y 20 cm<sup>3</sup> de agua, se calientan a ebullición y volúmen constantes, empleando un aparato semejante al Kjeldahl, y se recoge el destilado en el cual se titulará el amoníaco producido.

Después de 10 horas de ebullición, se necesitan 9,3<sup>3</sup> cm. de ácido sulfúrico N/10 para neutralizar el amoníaco recogido. Al cabo de ese tiempo la hidrólisis se había hecho muy lenta, lo que era revelado por la pequeña cantidad de amoníaco producido en las últimas horas, por cuya razón la operación se suspendió.

Reconocimiento de la 1-metil-5-benzal-hidanteína-

El contenido del balón se acidifica con ácido clorhídrico, se filtra y alcaliniza ligeramente el filtrado con amoníaco, produciéndose entonces un precipitado. Este se filtra, trata nuevamente con ácido clorhídrico y filtra de una nueva porción insoluble. El líquido que pasa se neutraliza con solución de hidróxido de sodio, produciéndose un precipitado que recristalizado varias veces de agua con añadido de carbón da punto de fusión 194-195<sup>0</sup>

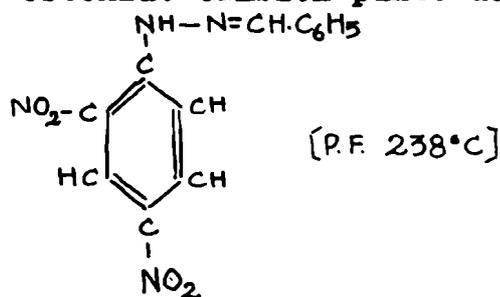
Nicolet y Campbell (1928), dan para la 1-metil-5-benzal-hidanteína,

punte de fusión 193-194°C. Un punte de fusión mezcla del producto aislado de la hidrólisis con una muestra de 1-metil-5-benzal-hidantoína de punte de fusión 193-194°C, no da depresión alguna.

Reconocimiento de la benzaldehida-

Los destilados empleados para la titulación del amoníaco, se acidifican con ácido clorhídrico, añadiendo entonces solución de 2-4-dinitro-fenil-hidracina en ácido clorhídrico 2N. Se produce un enturbiamiento y más tarde un precipitado, que filtra de y recristalizado de ácido acético, da punte de fusión 238°C.

Per otra parte, hemos preparado la 2-4-dinitro-fenil-hidrazona de la benzaldehida, habiende obtenido también punte de fusión 238°C.



Curtius, Dedichen (1894), dan para este compuesto punte de fusión 235°C. Un punte de fusión mezcla con la 2-4-dinitro-fenil-hidrazona preparada, no da depresión alguna.

---

### RESUMEN Y CONCLUSIONES

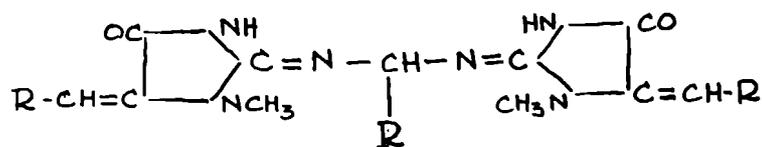
I)- Se ha estudiado la condensación de diversas aldehidas aromáticas con creatinina a distintas temperaturas.

II)- Cuando la condensación se hace por fusión a 140° C., la mayor parte de las aldehidas estudiadas (excepción hecha de la meta-clorobenzaldehida) dan predominantemente los compuestos simples, (formados por la condensación de una molécula de aldehida con una de creatinina)

III)- Realizando la condensación por fusión a 190° C., se obtienen en muchos casos compuestos formados por la condensación de tres moléculas de aldehida con dos de creatinina, (productos de doble condensación).

IV)- Por condensación a 190° C. de la 5-benzal-creatinina con orto-cloro-benzaldehida, se ha obtenido un producto de doble condensación donde las aldehidas que contribuyen a su formación son distintas.

V)- Estudiando la hidrólisis del producto de doble condensación de la benzaldehida con creatinina, puede asignarse a éstos la fórmula general propuesta por Cornthwaite y colab. (1936):



VI)- Por razones de caracterización, se han preparado en éste trabajo los compuestos acetilados de los productos de condensación y en algunos casos los de reducción con amalgama de sodio.

---

-APENDICE -

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

- 1)- 5-furfural-2-acetil-creatinina
  - 2)- 5-furfuril-2-acetil-creatinina
  - 3)- 5-meta-metoxi-benzal-creatinina
  - 4)- Meta-metoxi-benciliden  $N^2-N^2$  di(5-meta-metoxi-benzal-creatinina)
  - 5)- 5-meta-metoxi-bencil-creatinina
  - 6)- Para-metoxi-benciliden  $N^2-N^2$  di(5-para-metoxi-benzal-creatinina)
  - 7)- 5-para-metil-benzal-2-acetil-creatinina
  - 8)- 5-para-metil-bencil-2-acetil-creatinina
  - 9)- 5-orto-cloro-benzal-2-acetil-creatinina
  - 10)- 5-orto-cloro-bencil-2-acetil-creatinina
  - 11)- 5-meta-cloro-benzal-creatinina
  - 12)- Meta-cloro-benciliden  $N^2-N^2$  di(5-meta-cloro-benzal-creatinina)
  - 13)- 5-meta-cloro-benzal-2-acetil-creatinina
  - 14)- 5-meta-cloro-bencil-2-acetil-creatinina
  - 15)- Benciliden  $N^2-N^2$  di(5-benzal-creatinina)
  - 16)- 3-4-metoxi-benciliden  $N^2-N^2$  di[5(3-4-metoxi-benzal)creatinina]
  - 17)- 5-cinamal-2-acetil-creatinina
  - 18)- 5(3-5-metoxi-4-oxi-benzal)-creatinina
  - 19)- 3-5-metoxi-4-oxi-benciliden  $N^2-N^2$  di[5(3-5-metoxi-4-oxi-benzal)-creatinina]
  - 20)- 5(3-5-metoxi-4-acetoxi-benzal)-2-acetil-creatinina
  - 21)- 3-5-metoxi-4-acetoxi-benciliden  $N^2-N^2$  di[5(3-5-metoxi-4-acetoxi-benzal)-creatinina]
  - 22)- Orto-cloro-benciliden  $N^2-N^2$  di(5-benzal-creatinina)
-

- BIBLIOGRAFIA -

- Cornthwaite y Jordan (1934) J.Am.Ch.Soc. 56-2733.-  
Cornthwaite, Lazarus, Snellings y Denoon (1936) J.Am.Ch.Soc. 58-628.-  
Curtius, Dedichen (1894) J.pr. 2)-264.  
Deulofeu y Mendivelzúa (1935) B. 68-783.  
Erlenmeyer (1895) A. 284-49.  
Guerrero (1936) Tesis. F.de C.E.F.y N. -U.N.Bs.As.  
Guerrero y Deulofeu (1937) B. 70-947.  
Ing. (1932) J.Ch.Soc. pg.2047  
Nicolet y Campbell (1928) J.AmCh.Soc. 50-1155.  
Richardson, Welch y Calvert (1929) J.Am.Ch.Soc. 51-3075.-

