

## Tesis de Posgrado

# Condensación de la creatinina con aldehydas aromáticas : nueva síntesis de la N-metil-3,4-dioxi-fenil-alanina

Guerrero, Tito Héctor

1936

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:**

Guerrero, Tito Héctor. (1936). Condensación de la creatinina con aldehydas aromáticas : nueva síntesis de la N-metil-3,4-dioxi-fenil-alanina. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_0209\\_Guerrero.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0209_Guerrero.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Guerrero, Tito Héctor. "Condensación de la creatinina con aldehydas aromáticas : nueva síntesis de la N-metil-3,4-dioxi-fenil-alanina". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1936.

[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_0209\\_Guerrero.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0209_Guerrero.pdf)

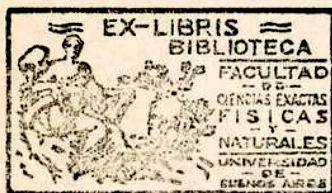
UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES  
Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales

---

CONDENSACION DE LA CREATININA CON ALDEHIDAS AROMATICAS  
NUEVA SINTESIS DE LA N-METIL-3,4-DIOXI-FENIL-ALANINA

---

Tesis presentada para optar al título de Doctor en Química



*Acción* 209

Tito Héctor Guerrero

1 9 3 6

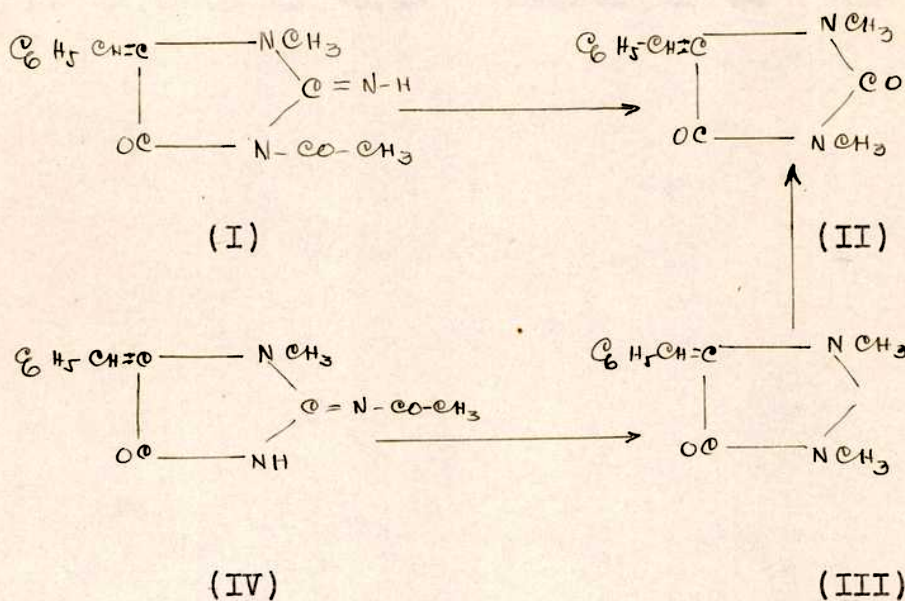
Al presentar este trabajo a la consideración de los Señores Profesores, quiero expresar mi sincero agradecimiento al Doctor Venancio Deulofeu bajo cuya inteligente dirección lo he realizado.-

Me place hacer constar igualmente mi gratitud hacia el Señor Profesor Doctor Bernardo A. Houssay que me facilitara la realización del mismo en el Instituto de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas.-





A Erlenmeyer (1895) se deben los primeros productos que pueden considerarse como derivados de la condensación de la creatinina con aldehidas aromáticas, habiéndolos preparado por calentamiento de creatina y aldehida benzóica en presencia de anhídrido acético. Obtuvo así la benzal-acetil-creatinina.-



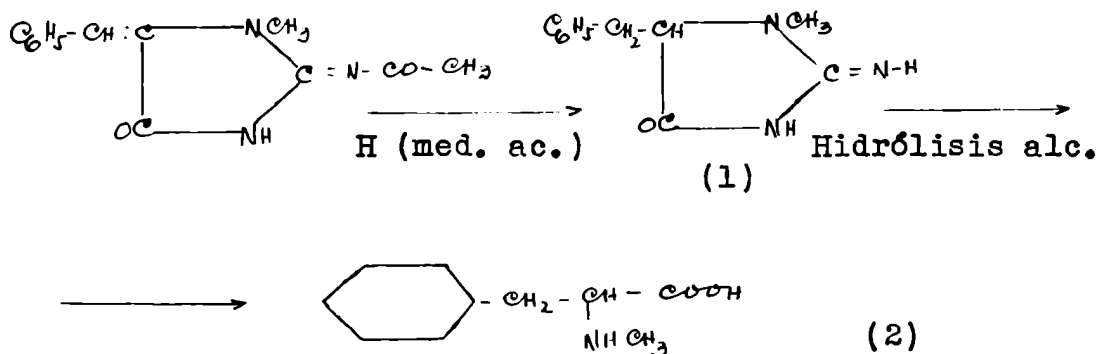
Erlenmeyer atribuyó a ese compuesto la fórmula (I) pero la circunstancia que ese producto se disuelve fácilmente en soluciones de álcalis cáusticos y hasta pueda dar una sal potásica, se hace difícil de interpretar de acuerdo a esa fórmula que no posee

ningún H móvil que pueda actuar en forma acídica.-

Ing (1932), que estudió esos hechos, observó también que si se trata con ioduro de metilo la sal potásica de la benzal-acetil-creatinina de Erlenmeyer se obtiene un derivado metilado que por hidrólisis con ácidos da benzal N-N'-dimetil-hidantoina (fórmula II) de constitución ya conocida. (Nicolet y Campbell. 1928).-

Resulta de este hallazgo que el derivado de la creatinina que se hidrolizó debe tener la constitución (III) y por lo tanto la primitiva benzal-acetil-creatinina debe corresponder a la fórmula (IV).-

Anteriormente a la determinación exacta de la estructura de ese compuesto, Nicolet y Campbell (Loc.cit.) lo utilizaron para reducirlo en medio ácido y obtener la bencil-creatinina, (I) puesto que en esas condiciones al mismo tiempo que hay reducción se elimina el acetilo. Por hidrólisis alcalina de esa bencil-creatinina obtuvieron la N-metil-fenil-alanina (2-)



En la literatura no hemos encontrado informacio-

nes sobre la condensación de otras aldehidas con la creatinina hasta el año 1929 en que Richardson, Welch y Calvert (1929) condensaron por simple fusión la vainillina y la metanitrobenzaldehida.-

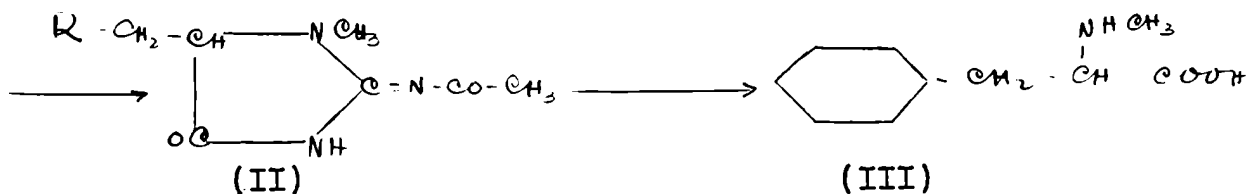
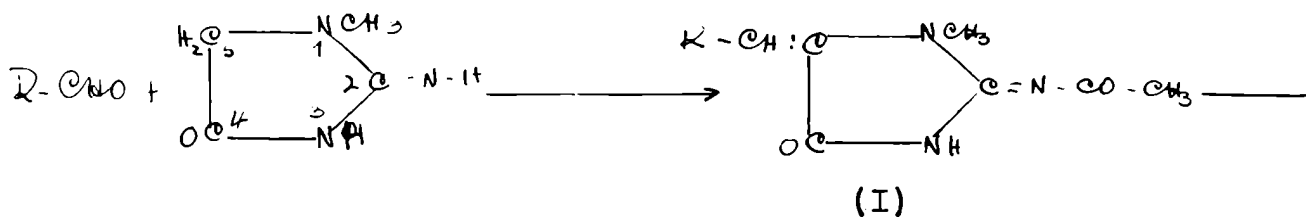
En el año 1934 Cornthwaite y Jordan (1934) ensayan también con resultado positivo la condensación del furfurool, aldehida cinámica y salicflica con la creatinina por simple calentamiento. Encuentran por una parte los compuestos que pueden clasificarse de normales, que resultan de la condensación de un mol de creatinina con un mol de aldehida y al mismo tiempo, en algunos casos, se obtienen secundariamente productos cuyo análisis corresponde a la condensación de dos moles de aldehida y una de creatinina.-

Casi simultáneamente con este trabajo Deulofeu y Mendivelzúa (1935) publicaron otro con una larga serie de condensaciones de aldehidas aromáticas con la creatinina, realizadas bajo la acción de anhídrido acético y acetato de sodio fundido.-

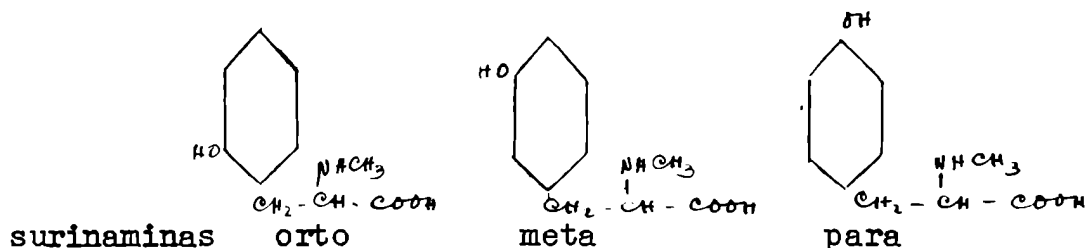
De acuerdo a la demostración realizada por Ing (Loc.cit.) la aldehida se condensa con la creatinina mediante el grupo metileno 5 y la acetilación se realiza en el N imínico del carbono 2.-

Se obtienen así compuestos que corresponden a la fórmula general (I). Estos se reducen con facilidad por medio de amalgama de sodio dando productos de fórmula general (II) que conservan el grupo acetilo que no se elimina en el medio ligeramente alcalino en que se realiza la reducción. Estos a su vez pueden hidro-

lizarse por hidróxido de bario obteniéndose aminoácidos N metilados



(III), lo que constituye un método general de preparación de aminoácidos de éste tipo. En esta forma pudieron obtener las tres surinaminas isómeras: orto, meta y para:



En ese mismo trabajo se realizó un ensayo de condensación por fusión de la p-oxibenzaldehida con la creatinina obteniéndose un producto de p. f. 265°, cuyo análisis dió la cantidad de N calculada para la substancia resultante de dos moléculas de p-oxibenzaldehida y una de creatinina.-

Deulofeu y Mendivelzúa (Loc.cit.) le atribuyeron esa estructura, la cual parecía también posible en vista de los resultados obtenidos en el trabajo citado anteriormente de Cornth-

waite y Jordan que también encontraron productos constituidos por la condensación de dos moléculas de aldehida y una de creatinina en el caso de las aldehidas estudiadas por ellos.-

Cornthwaite, Lazarus, Snellings y Denoon (1936) han demostrado sin embargo que esa substancia retiene en forma energética cantidades notables de líquido de cristalización, puesto que a pesar que el producto analizado por Deulofeu y Mendivelzúa había sido secado a vacío a 100° a peso constante retenía todavía la suficiente cantidad de acético como para disminuir el procentaje de N encontrado, en forma apreciable.-

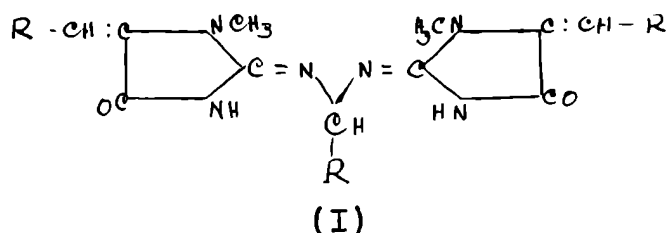
El descenso del p.f. corre paralelo con la retención de acético como, puede verse en la parte experimental, donde se observa que la 5(p-oxi-benzal)-creatinina recristalizada de acético funde a 225-227°. Que secada a vacío a 100° su p.f. llega al máximo de 265° y que solo por secado a 140° durante varias horas se obtiene el p.f. máximo de 287°. Llama la atención que por el contrario las recristalizaciones de agua den directamente el p.f. 285-287°.-

Esta diferencia de p.f. entre las recristalizaciones de acético y de agua, posiblemente por retención de disolvente se observa también en el caso de ~~vainillina~~ la isovainillina, aunque la diferencia en este caso es de muy pocos grados.

En el trabajo mencionado de Cornthwaite y otros los autores obtienen, además de los productos que calificamos de nor-



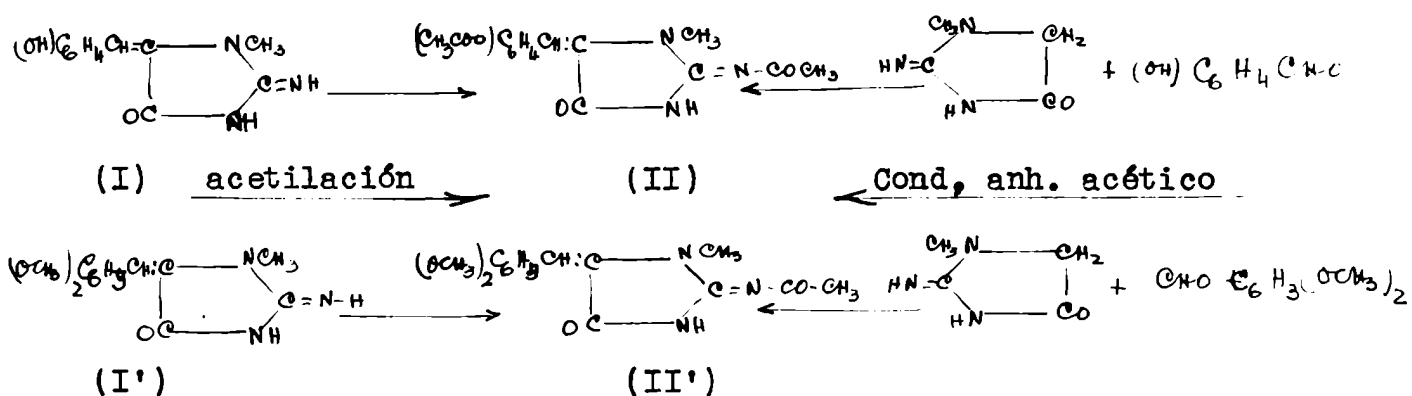
males, unas sustancias que por el porcentaje de N le asignan una fórmula que derivaría de dos moléculas de creatinina y tres moléculas de aldehida según el esquema general (I) y no encuentran como en su trabajo anterior productos de condensación de dos moléculas de aldehida y una de creatinina.-



En el caso particular de la O-metoxi-benzaldehida hemos encontrado, como puede verse en la parte experimental, que para obtener el producto normal de condensación (un mol de creatinina y un mol de aldehida) en forma casi exclusiva, conviene realizar la operación a una temperatura de 150-160°, pues si ésta se realiza a 190° prácticamente se obtiene tan sólo el producto de dos moléculas de creatinina y tres de aldehida. Tan sólo el estudio con otras aldehidas podrá determinar si esta es una regla general.-

Una forma de determinar en primera aproximación la constitución de estos productos normales es proceder a su acetilación, pues se acetilan fácilmente dando las mismas sustancias que se obtienen condensando la creatinina con la aldehida en medio de anhídrido acético y acetato de sodio. Además, los productos mas condensa-

dos, por ese tratamiento suelen descomponerse y recuperarse parcialmente la sustancia inicial. Así, tal como se señala en la parte experimental, la 5(p-oxi-benzal)-creatinina (I) da por acetilación la 5(p-oxi-benzal)-2-acetil-creatinina (II) de p.f. 227° idéntico al obtenido por condensación directa de la p-oxibenzaldehida con la



creatinina en medio de anhídrido acético y acetato de sodio. Por acetilación de 5(3-4-dimetoxi-benzal)-creatinina (I') y por condensación de la creatinina con la 3-4-dimetoxibenzaldehida por medio de anhídrido acético se obtiene en los dos casos el mismo producto: la 5(3-4-dimetoxi-benzal)-2-acetil-creatinina (II') de p.f. 213-214° y 215° respectivamente. Otros ejemplos pueden verse en la parte experimental como en el caso de la vainillina, isovainillina, etc.

En cambio en el caso del producto formado por dos moléculas de creatinina y tres de aldehida O-metoxibenzóica no dió resultado el ensayo de acetilación recuperándose en parte el producto inicial.-

De las aldehidas ensayadas no todas han podido ser condensadas con éxito por simple calentamiento con la creatinina. En el caso de la m-oxi-benzaldehida y de la 2-oxi-3-metoxi-benzaldehida no ha sido posible aislar substancia cristalina alguna siguiendo la técnica corrientemente empleada con las otras aldehidas.-

Sin embargo cuando se emplea como agente condensante el anhídrido acético en presencia de acetato de sodio se obtienen los productos normales acetilados. Así en el caso de la 2-oxi-3-metoxi-benzaldehida ha podido prepararse por este método una substancia cristalizada en agujas amarillas, cuyo porcentaje de N está de acuerdo con el calculado por fórmula general de los productos normales acetilados para la 5(2-acetoxi-3-metoxi-benzal)-~~3~~acetil-creatinina.-

-----

Condensación empleando piperidina.-

Se ensayó la aplicación al caso de la condensación de las aldehidas aromáticas con la creatinina, del método de Boyd y Robson (1935) empleando como agente condensante la piperidina.-

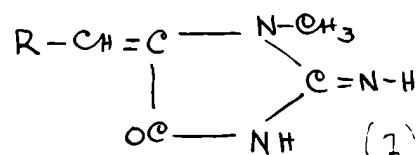
Sin que se pueda generalizar dado el pequeño número de aldehidas que hemos ensayado con este método (p-oxi-benzaldehida; 2-oxi-3-metoxi-benzaldehida; 3-metoxi-4-oxi-benzaldehida) puede afirmarse que la condensación puede ser llevada a cabo, sin que se pueda establecer a priori si los rendimientos son mejores que los que se obtienen por el método de simple calentamiento. Sólo el ensayo práctico permite esa determinación.-

Hemos aplicado este método al caso de la condensación de la 2-oxi-3-metoxi-benzaldehida, que no había podido ser condensada por simple calentamiento con la creatinina, consiguiendo aislar una substancia cristalina de p.f. 238-239°, cuyo análisis revela que contiene 12.50 % de N. Esta cifra no coincide con ninguno de los productos normales de condensación. Aparentemente respondería a un compuesto de dos moléculas de aldehida y una de creatinina (N % calculado 12.01 ) pero la pequeña cantidad de substancia que se obtuvo en la condensación y lo difícil de la purificación nos han impedido por el momento estudiar su constitución para hacer una afirmación concreta.-

-----

Reducción de los productos de condensación.-

Los productos obtenidos en la condensación por fusión que responden a la fórmula general (I) pueden ser reducidos con amalgama de sodio en medio acuoso siempre que la aldehida posea



un grupo fenólico que la haga soluble en soluciones alcalinas diluidas, por ejemplo los derivados de la p-oxibenzaldehida, 3-oxi-4-metoxibenzaldehida (isovainillina), 3-metoxi-4-oxi-benzaldehida (vainillina), etc. pues de otra manera no se disuelven y no son atacados por el H naciente.-En cambio los productos acetilados (fórmula I pg 4) presentan la ventaja de ser siempre solubles por la movilidad que introduce el grupo acetilo sobre el H del átomo de N número 3.-Como ejemplo de un producto insoluble tenemos el de la condensación por fusión de la trimetoxibenzaldehida con la creatinina que no se disuelve en soluciones de álcalis diluidos y no puede por lo tanto ser reducido con amalgama de sodio, mientras que la misma substancia acetilada lo es, obteniéndose fácilmente, como puede verse en la parte experimental, la 5(trimetoxibencil)-2-acetil-creatinina.-

Sin embargo no todos los productos reducidos derivados de las substancias acetiladas han podido ser aislados. Tal



es el caso de la 5(2-oxi-3-metoxi-benzal)-2-acetil-creatinina, de la cual a pesar de haberse evidentemente reducido, como podía comprobarse por la decoloración que se produjo, no pudo obtenerse sino un aceite que no ha podido ser llevado a cristalización.-

En la reducción de la 5(p-oxi-benzal)-creatinina hemos observado que el producto de reducción 5(p-oxi-bencil)-creatinina tiene, como la sustancia madre, una tendencia a retener disolvente y fundir a temperatura baja (230°) que es la indicada por Deulofeu y Mendivelzúa, pero secada lo hace a temperatura mayor (255-256°).-  
-----

Nueva síntesis de la N-metil-3,4-dioxi-fenil-alanina.-

Hemos utilizado estos productos de condensación de las aldehidas aromáticas con la creatinina para intentar con éxito una nueva síntesis de la N-metil-3,4-dioxi-fenil-alanina que ha sido realizada anteriormente por Heard (1933) por un camino más complejo y con un rendimiento menor.-

Partimos para ello de la N-metil-3-metoxi-4-oxi fenil-alanina que se obtuvo por hidrólisis alcalina del producto de reducción de la 5(3-metoxi-4oxi-benzal)-creatinina. Esta a su vez fué obtenida por el método de condensación por calentamiento de la creatinina con la 3-metoxi-4-oxibenzaldehida. (Las fórmulas pueden verse en la parte experimental pg 36). Esto era necesario por que aunque teóricamente podría haberse utilizado la aldehida protocatéquica para iniciar la serie de reacciones, el producto no hubiera resistido en forma conveniente la etapa de la hidrólisis en medio alcalino por la sensibilidad que presentan a la oxidación, en ese medio, los dos OH fenólicos en posición orto.-

Obtenido el aminoácido antes mencionado basta un simple tratamiento con HI para eliminar el metilo del grupo metoxilo y obtener la N-metil-3,4-dioxi-fenil-alanina.-

Nos parece haber obtenido el aminoácido en una forma más pura que la obtenida por Heard, no sólo por el punto de fu-

sión mas elevado sino por que a diferencia del obtenido por este autor, cristaliza directamente de las soluciones acuosas.-

Como se ve el método es de aplicación posible en el caso de un aminoácido que se considera relativamente sensible a los reactivos oxidantes.-

-----

Métodos de preparación de N-metil-alfa-aminoácidos aromáticos.-

Otros métodos para la preparación de N-metil-alfa-aminoácidos aromáticos han sido estudiados por Friedmann y Guttman (1910) que hacían actuar la metilamina sobre el ácido bromurado necesario, logrando la substitución del bromo por el grupo N-metilico; por Johnson y Nicolet (1912) que condensaban metilhidantoína con las aldehidas, reducían el producto obtenido y finalmente por hidrólisis de la substancia reducida llegaban al aminoácido.-Fischer y Lipschit (1915) metilaban el derivado N-toluilsulfúrico de un aminoácido y luego hidrolizaban dicho grupo obteniendo así el N-metil-aminoácido, método que con algunas variantes es también el utilizado por Heard (loc.cit.) para la preparación de la N-metil-dioxi-fenil-alanina. También Kanewskaja (1929) logró la síntesis de aminoácidos substituyendo el amoníaco por la metilamina en la clásica síntesis de Strecker. Finalmente Deulofeu (1934) reemplazando en la síntesis de Erlenmeyer el ácido Hipúrico por la benzoil sarcocina logró también realizar varias síntesis de N-metil-aminoácidos.-

El empleo de la creatinina para la obtención de estos ácidos tiene su origen en un trabajo de Nicolet y Campbell (Loc.cit.) que prepararon la N-metil-fenilalanina. Luego en el trabajo ya citado, Deulofeu y Mendivelzúa extendieron las condensaciones a numerosas aldehidas y prepararon las tres N-metil-tirosinas (surnaminas) isómeras.-

-----

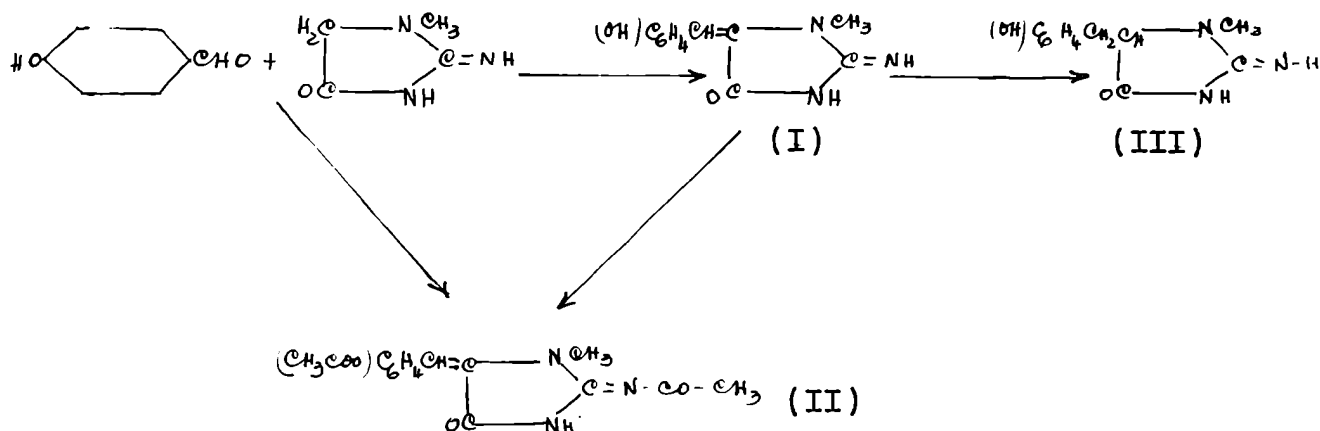
P A R T E   E X P E R I M E N T A L

La creatinina utilizada en este trabajo fué preparada a partir de creatina por el método de Edgar Hinegardner (Organic Synthesis Vol. conjunto I pg.166). El rendimiento obtenido fué el allí indicado.-

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

-----

P-oxi-benzaldehida.-



5(p-oxi-benzal)-creatinina.-(I)

Condensación por fusión.-Se calienta en un tubo de ensayo colocado en un baño de aceite a 150-155°C(temperatura del baño) una mezcla homogénea de 1 g. de creatinina y 2 g. de p-oxi-benzaldehida.La mezcla



funde, toma color amarillo, se nota reacción con desprendimiento de agua se pone pastosa y luego solidifica. El producto de condensación amarillo se despega del tubo tratándolo con agua caliente y raspando con una varilla. Se filtra, lava varias veces con alcohol caliente y finalmente con alcohol frío. Se deja secar. Obtenido 1.5 g.

Los ensayos efectuados manteniendo la mezcla de aldehida y creatinina a mayor temperatura durante menos tiempo dieron rendimientos más bajos.-

Purificación con agua: Se toman 0.5 g. del producto obtenido y se extrae con 50 cm<sup>3</sup> de agua hirviente. Se repite la operación hasta que por enfriamiento el agua no da precipitado alguno.- Se obtiene así 0.35 g. de una sustancia amarilla que recristalizada cuatro veces de agua funde a 284-285°. Rendimiento 63 %.-

Purificación con ácido acético: El producto impuro de condensación se recristaliza de ácido acético y se obtiene una sustancia de p.f. 225-227°. -Secada a vacío durante 45 minutos a 100° funde a 265°. -Durante tres horas más de calentamiento no se logra aumentar el p.f.- Una porción de este producto después de dos recristalizaciones de agua funde a 285°. De otra porción del mismo calentada a vacío durante seis horas a 140° se obtiene un p.f. 287° con ablandamiento desde 278°.

Deulofeu y Mandivelzda obtuvieron para el producto recristalizado de acético y secado a 100° p.f. 265°. Cornthwaite y otros (Loc.cit.) obtuvieron para el producto recristalizado de agua p. f. 289°.-

3.216 mg. subs. dan 0.562 cm<sup>3</sup> N (24.5°--770 mm)

$C_{11}H_{11}O_2 N_3$  (217)    Calculado N % 19.35    Encontrado N % 19.70

### Acetilación

5(p-acetoxi-benzal)-2-acetil-creatinina<sup>(1)</sup>.-Se calienta en tubo de ensayo, colocado en baño de aceite, a 130-135° una mezcla de 5(p-oxi-benzal)-creatinina, de la obtenida por recristalización de agua, anhídrido acético y acetato de sodio fundido. Al cabo de 30 minutos de calentamiento se descompone el anhídrido acético con agua obteniéndose un precipitado amarillo. Se filtra, lava con agua y finalmente con alcohol. El precipitado obtenido se presenta como agujas amarillas que recristalizadas de ácido acético funden a 227°.-

Por acetilación del producto obtenido de la recristalización de acético se obtiene una sustancia amarilla que recristalizada de acético funde a 225°. La mezcla de éste con el acetilado anterior funde a 225°.-

Deulofeu y Mendivelzúa (Loc.cit.) obtuvieron por condensación directa con anhídrido acético y acetato de sodio fundido el mismo producto anterior con p.f. 225-226°.-

### Condensación empleando piperidina.-(Método de Boyd y Robson)

Se mantiene en ebullición durante una hora, con refrigerante a reflujo, una mezcla de 0.5 g. de creatinina, 1 g. de p-oxi benzaldehida y 3 cm<sup>3</sup> de piperidina. El producto se toma por agua caliente usando en total 30 cm<sup>3</sup>. Se neutraliza con ClH 2N obteniéndose un abundante precipitado que se deja en heladera. Al día siguiente se filtra, lava cuatro veces con agua fría. Se pasa el precipitado a un vaso

se lava varias veces con alcohol frío y luego con éter. Se lava bien con agua caliente, alcohol y éter para secar.-

El producto de condensación obtenido se extrae dos veces con 50 cm<sup>3</sup> de agua hirviente, obteniéndose por enfriamiento un precipitado amarillo que recristalizado cuatro veces de agua funde a 281-282°.-

La mezcla de éste con el producto obtenido en la condensación por fusión de la creatinina con la p-oxi-benzaldehida (p. f. 285°) no disminuye el p.f.-

#### Reducción.-

#### 5(p-oxi-bencil)-creatinina.- (III)

Se suspende 1.2 g. del producto impuro en 12 cm<sup>3</sup> de agua. Se reduce agitando con 10 g. de amalgama de sodio agregada en tres porciones. El producto se disuelve y decolora poco a poco, no obteniéndose una decoloración completa. Se separa el mercurio y filtra para separar impurezas. El líquido filtrado se neutraliza exactamente con ácido sulfúrico 2N y se obtiene un precipitado blanco que se deja en heladera. Al cabo de 24 horas se filtra y lava con 2 cm<sup>3</sup> de agua helada.-

Se trata el precipitado con 10 cm<sup>3</sup> de agua, lleva a ebullición y queda una parte sin disolver. Se agrega carbón, hierve y se filtra. Por enfriamiento con hielo del filtrado se obtiene un precipitado blanco cristalino. Se filtra, lava con 2 cm<sup>3</sup> de agua helada. P.f. 254-255°. Recristalizado dos veces más de agua se obtiene p.f. 255-256°.-

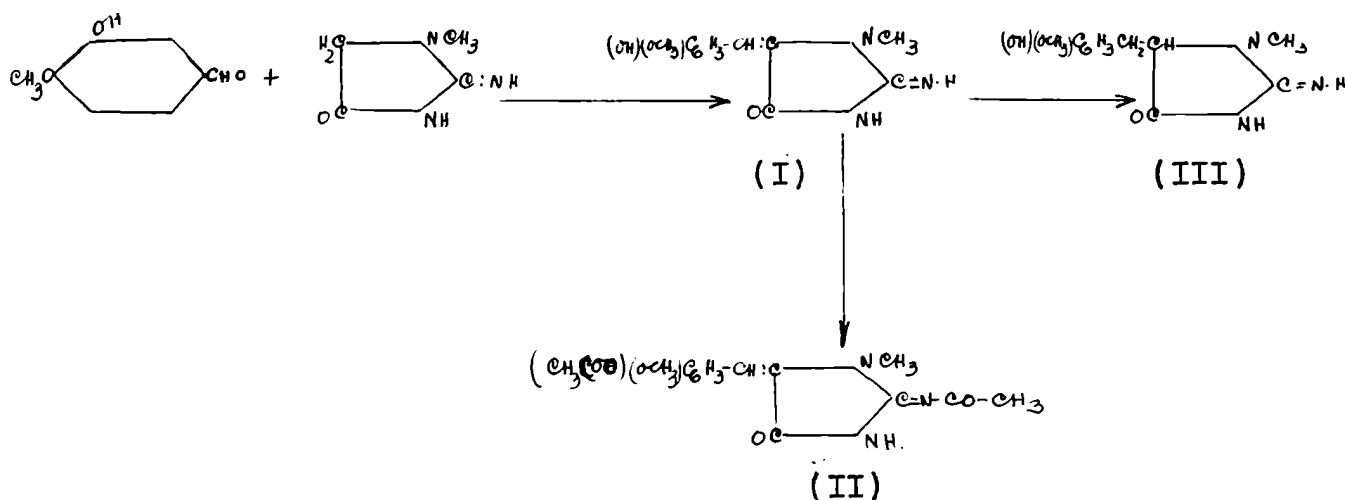
Si se determina el p.f. de este producto inmediatamente después de separado de las aguas madres y secado sobre porcelana porosa, se obtiene una primera fusión a 225-230° que más bien parece una disolución. Luego solidifica nuevamente y vuelve a fundir al p.f. 255-256°. El p.f. de Deulofeu y Mendivelzúa (Loc.cit.) que lo prepararon por desacetilación de la 5(p-oxi-bencil)-2-acetil-creatinina, es de 230° por haber trabajado con un producto no secado durante un cierto tiempo. Esto por otra parte no es una regla general segura dado que a veces del producto recién secado se han obtenido p.f. altos.-

2.775 mg. subs. dan 0.472 cm<sup>3</sup> de N ( 24°--770 mm)

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> N<sub>3</sub> (219) Calculado N % 19.18 Encontrado N % 19.19

-----

3-oxi-4-metoxi-benzaldehida.- (Isovainillina).-



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

Condensación por fusión.-

El producto de condensación obtenido de 1 g. de creatinina y 2 g. de 3-oxi-4-metoxi-benzaldehida (isovainillina) de acuerdo a la técnica indicada, se separa del tubo lavando bien con agua caliente y filtrando. Se lava bien con alcohol caliente. Se seca y pesa 1.7 g.-Rendimiento 85.4 %.-

La substancia impura se extrae varias veces con agua hirviente y filtra a la trompa. Se obtiene así un precipitado amarillo que recristalizado tres veces de agua funde a 285°. Recristalizado éste de ácido acético funde a 279-280°.-

0.7 g. del producto impuro se recristalizan de 5 cm<sup>3</sup> de ácido acético y después de dos recristalizaciones más, de 4 y 3 cm<sup>3</sup>, respectivamente, funde a 280°. La substancia recristalizada de a-



cético retiene apreciable cantidad de disolvente. Secada a vacío a 140° funde a 285°.-

2.011 mg. de subs. dan 0.390 cm<sup>3</sup> de N.- (26°--758 mm)

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> N<sub>3</sub> (247) Calculado N % 17.00 Encontrado N % 16.63

Esta substancia por acetilación dió un producto (II) que funde a 222-223°, idéntico al obtenido por Deulofeu y Mendivezúa (Loc.cit.) por condensación directa de la aldehida con la creatinina con anhídrido acético y acetato de sodio y de p.f. 223°.-

#### Reducción.-

#### 5(3-oxi-4-metoxi-bencil)-creatinina.- (III)

Se suspenden 2 g. del producto no purificado en 10 cm<sup>3</sup> de agua. Se reducen con amalgama de sodio usando en total 24 g. No se decolora completamente. Se filtra y neutraliza exactamente con ácido sulfúrico 2N y se va formando poco a poco un precipitado abundante, blanco, que se deja en heladera. Al cabo de tres días se filtra. Se disuelve todo el precipitado en 5 cm<sup>3</sup> de agua hirviente, obteniéndose una solución oscura. Se agrega carbón, hierve y filtra en caliente. Del filtrado bien enfriado con hielo se obtiene un precipitado blanco que al microscopio se presenta como placas irregulares y rombos planos alargados. Se filtra, lava dos veces con muy pequeña cantidad de agua helada. P.f. 251-252°. Se recrystaliza varias veces de la mínima cantidad de agua y el p.f. se eleva a 253°.-

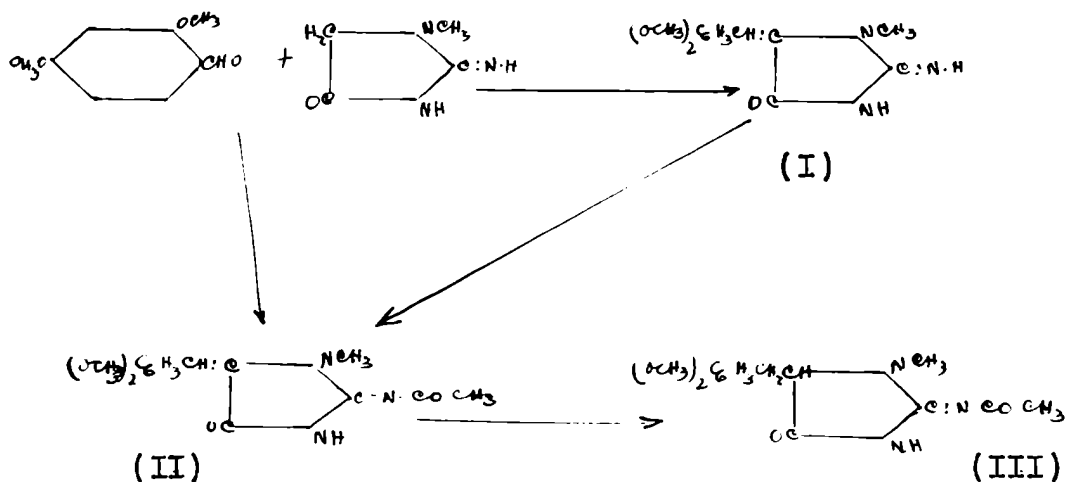
Soluble en agua caliente, menos en agua fría. Soluble en alcohol. Insoluble en acetona y cloroformo.-

2.910 mg. subs. dan 0.429 cm<sup>3</sup> de N.- (19°--741 mm)

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub> N<sub>3</sub> (249)    Calculado N % 16.86    Encontrado N % 16,42

-----

2-4-dimetoxibenzaldehida.-(dimetoxiresorcinaldehida)



§(2-4-dimetoxibenzal)-creatinina.(I)

Condensación por fusión.-

Se calienta a 150-155° en baño de aceite una mezcla de 1 g. de creatinina y 2 g. de dimetoxiresorcinaldehida. Se comporta en forma análoga a las anteriores. Se separa del tubo lavando bien con agua caliente, varias veces con alcohol frío y luego éter. Obtenido 1.7 g.-Rendimiento 73%.-

El producto de condensación es muy soluble en ácido acético. Cristaliza de muy pequeña cantidad de acético, después de enfriarlo bien, tomándose en masa. Se presenta al microscopio como agujas muy finas de p.f. 244-245°. Bastante soluble en alcohol hirviente, cristalizando bien al cabo de un tiempo. Después de dos recristalizaciones se presenta como agujas de p.f. 243-244°.-

Recristalizado de agua se obtiene como placas

rómbicas de p.f. 245°. Por calentamiento rápido 250°.  $\frac{3}{4}$

2.894 mg. subs. dan 0.412 cm<sup>3</sup> de N.- (20°--755 mm)

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub> N<sub>3</sub> (261) Calculado N % 16.00 Encontrado N % 16.09

5(2-4-dimetoxibenzal)-2-acetil-creatinina.-(II)

Se mezclan bien 3 g. de creatinina y 2 g. de 2-4-dimetoxibenzaldehida y se condensan por adición de 10 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético y 2 g. de acetato de sodio fundido, manteniendo la mezcla en baño de aceite a 130-135° durante media hora. Se descompone el anhídrido acético con agua y precipita casi de inmediato el producto de condensación en forma cristalina. Se filtra, lava con agua caliente y seca.- Rinde 3.5 g. y es casi puro. Rendimiento 43.5%. Funde a 200°. Recristalizado cuatro veces de acético se obtiene como cristales amarillos, placas hexagonales, que funden a 205°. Poco soluble en alcohol, acetona y éter. Muy solubles en acético caliente.-

El mismo producto se obtiene por acetilación de la 5(2-4-dimetoxibenzal)creatinina obtenida por fusión de la aldehida y la creatinina.-

3.028 mg. subs. dan 0.365 cm<sup>3</sup> de N.- (22°--753 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> N<sub>5</sub> (303) Calculado N % 13.86 Encontrado N % 13.46

Reducción.-

5(2-4-dimetoxi-bencil)-2-acetil-creatinina.-(III).-

1.25 g. del producto anterior se reducen con amalgama de sodio de acuerdo a la técnica ya indicada en otros casos. Por neutralización cuidadosa de la solución incolora que contiene el producto reducido, se obtiene fácilmente un precipitado cristalino del mismo que pesa 0.95 g. y funde a 125°. Rendimiento 60 %.-

Recristalizado cuatro veces de agua se obtiene como placas hexagonales incoloras que funden a 229°, solubles en agua, alcohol y ácido acético.-

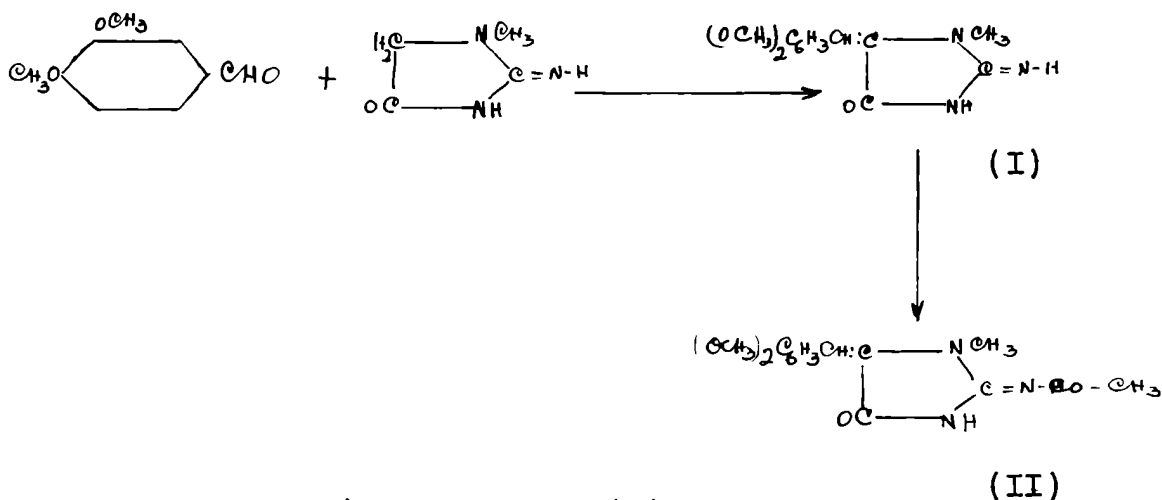
3.159 mg subs. dan 0390 cm<sup>3</sup> de N.- (22.5°--753 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> N<sub>3</sub> (305)    Calculado N % 13.77    Encontrado N % 13.49

-----



3-4-dimetoxibenzaldehida.-(Aldehida verátrica).-



5(3-4dimetoxi-benzal)-creatinina.-(I).-

Condensación por fusión.-

Se procede igual que en los casos anteriores. El producto de condensación se separa del tubo lavándolo con agua caliente y se filtra. Se lava luego con poco alcohol frío.-

De 0.5 g. de creatinina y 1 g. de aldehida verátrica se ha obtenido 0.5 g. de una substancia amarillo anaranjada.-

Bastante soluble en alcohol hirviente. Después de tres recristalizaciones funde a 243-244°. Recristalizada tres veces de agua funde a 244-245° y mezclada con la anterior da p.f. 243°.

Substancia amarilla, que se presenta, cristalizada de agua, como placas rómbicas; de alcohol como agujas finas. Poco soluble en agua fría aunque algo en caliente; más soluble en alcohol caliente.- Muy soluble en ácido acético.-

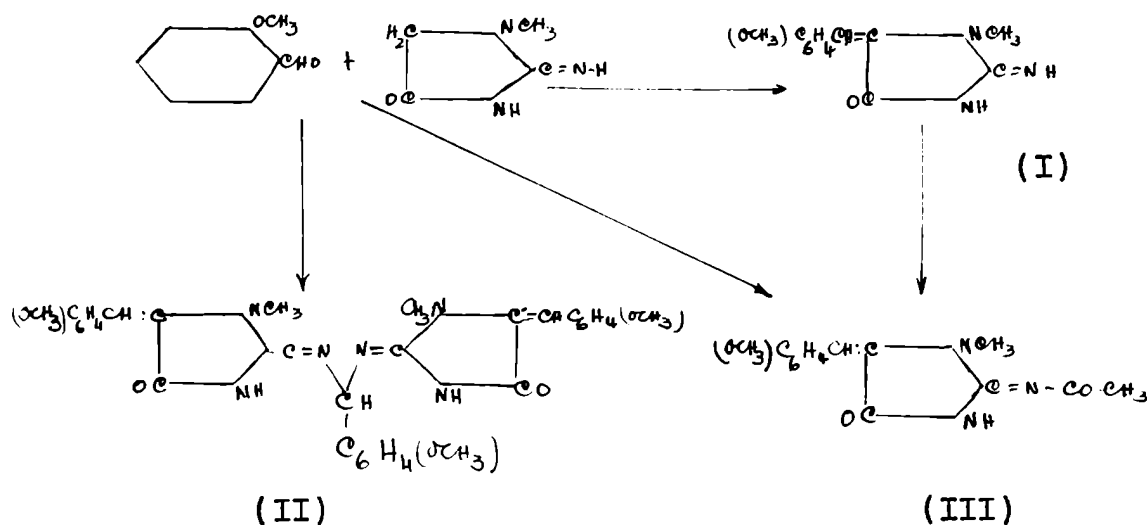
La acetilación de este producto da una substancia (II) de p.f. 213-214° (5-veratral-2-acetil-creatinina) idéntica a la obtenida por Deulofeu y Mendivelzúa (Loc.cit.) por condensación directa de la aldehida y la creatinina empleando anhídrido acético, cuyo p.f. es 215°. (Mezcladas no dan depresión alguna).-

3.632 mg. subs. dan 0.533 cm<sup>3</sup> de N.- ( 22.5°--749 mm )

$C_{13}H_{15}O_3 N_3$  (261) Calculado N % 16.04 Encontrado N % 16.54

-----

0-metoxibenzaldehida.-



5(0-metoxibenzal)-creatinina.-(I)

Condensación por fusión.-

1 g. de creatinina y 2 g. de 0-metoxibenzaldehida se calientan en un tubo de ensayo colocado en un baño de aceite a 150-160° (temperatura del baño) durante 30 minutos. El producto amarillo de condensación que se obtiene al estado sólido, se digiere con éter, alcohol y finalmente con agua fría. Luego se lo extrae con 300 cm<sup>3</sup> de agua hirviente en la cual se disuelve apreciablemente y se repita la extracción hasta que por enfriamiento el agua no da precipitado alguno. El precipitado recristalizado de agua se presenta como finas agujas amarillas, muy solubles en acético, poco en alcohol, insolubles en acetona, fundiendo a 243-244° y corresponde a uno obtenido

Cornthwaite y otros (Loc.cit.) que funde a 241°.-

Su constitución queda aclarada puesto que por acetilación da la 5(0-metoxibenzal)-2-acetil-creatinina de p.f. 194° idéntica a la obtenida por Deulofeu y Mendivelzúa (Loc.cit.) por condensación directa con anhídrido acético.-

El residuo insoluble en repetidas extracciones de agua caliente es amarillo rojizo y corresponde a productos de Cornthwaite y otros cuyo análisis indica estar formados por la condensación de tres moléculas de aldehida y dos de creatinina.- (II)

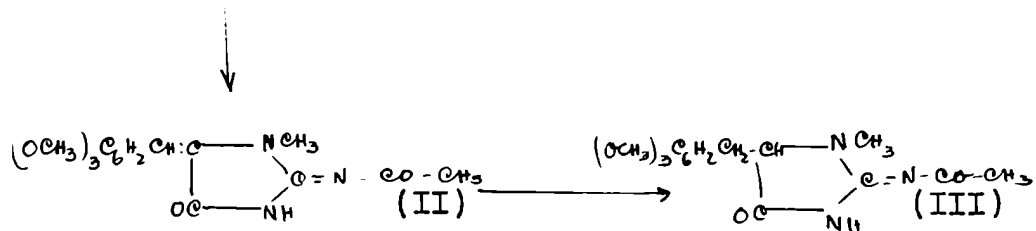
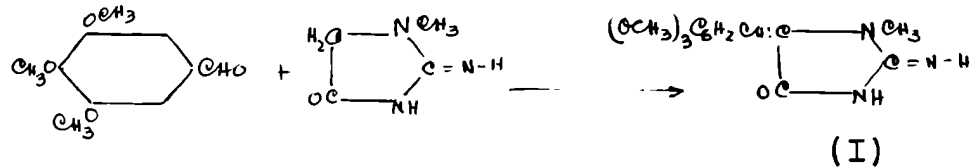
Cuando la condensación se realiza a 150-160° este producto se produce en pequeña cantidad, pero si se realiza la experiencia a 190° durante 25 minutos, la extracción con agua hirviendo no da precipitado alguno y el producto de condensación está formado prácticamente en forma exclusiva por la substancia derivada de tres moléculas de aldehida y dos de creatinina. Recristalizada dos veces de un gran volumen de acético, esta substancia se obtiene bajo forma cristalizada como placas rómbicas de color amarillo rojizo, insolubles en agua hirviendo, muy poco solubles en alcohol y ácido acético aún caliente. Funden a 306-308 (Bloque de Berl). Cornthwaite y otros dan p.f. 292°, pero nosotros en varias preparaciones siempre hemos obtenido p.f. 306-308°.

Si se somete a una tentativa de acetilación, en parte se descompone y en parte se recupera substancia inicial.-

3.306 mg. subst. dan 0.439 cm<sup>3</sup> de N.- (19°--763 mm)

C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>N<sub>6</sub> (580)      Calculado N % 14.48      Encontrado N % 14.84  
-----

3,4,5-trimetoxibenzaldehida.-



5(3,4,5-trimetoxibenzal)-creatinina.-(I)

Condensación por fusión.-

Se condensan de acuerdo a la técnica descrita en los casos anteriores, 1 g. de creatinina y 2 g. de 3,4,5-trimetoxibenzaldehida. El producto de condensación se separa del tubo lavando con éter y al final con alcohol frío. Se obtiene así una substancia de color amarillo canario, bastante soluble en alcohol, que después de tres recristalizaciones de alcohol funde a 256-257°.-

Se extrae el producto varias veces con agua hirviente y por enfriamiento de ésta se obtiene un precipitado amarillo cristalizado en agujas que después de tres recristalizaciones de agua funde también a 257-258°.-

El rendimiento es muy bajo. ( 0.15 g. ).-

2.872 mg. subs. dan 0.382 cm<sup>3</sup> de N.- (23°--748mm)

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (291) Calculado N % 14.53 Encontrado N % 14.67

5(3,4,5-trimetoxibenzal)2-acetil-creatinina.- (II)

Se calienta a 145-160° (ebullición del anhídrido acético) en baño de aceite, 2 g. de creatinina, 4 g. de 3,4,5-trimetoxinenzaldehida, 2 g. de acetato de sodio fundido y 20 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. Después de terminado el calentamiento se descompone el anhídrido acético con agua y se obtiene un precipitado marrón cristalino. Se filtra y lava con agua caliente obteniéndose una substancia casi pura que funde a 210°. Se seca y pesa: 2 g.-Rendimiento 35.7 %.-

Recristalizada cuatro veces de ácido acético se obtiene como placas rómbicas de p.f. 215°, amarillas, insolubles en agua y poco solubles en alcohol.-

3.175 mg de subs. dan 0.363 cm<sup>3</sup> de N.- (23°--748 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (335) Calculado N % 12.58 Encontrado N % 12.59

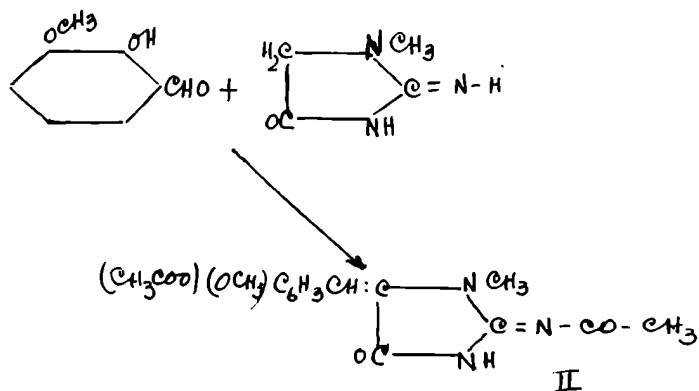
Reducción.-

5(3,4,5-trimetoxibencil)-2-acetil-creatinina.- (III)

A 2.5 g. del producto impuro de la preparación anterior se agregan 6 cm<sup>3</sup> de agua y se reducen con amalgama de sodio agregada en porciones de 1 á 2 g. Se separa el mercurio y filtra para

eliminar impurezas. La solución que contiene el producto reducido se neutraliza exactamente con ácido sulfúrico 2N pues el precipitado se redisuelve en exceso de ácido. Se obtiene así un precipitado aceitoso que dejado 24 horas en heladera cristaliza como agujas muy finas. Se filtra y lava con agua fría. Se deja secar y obtiene 1.8 g. -Rendimiento 72 %. Funde alrededor de 100°. Recristalizado cuatro veces de agua, alguna de ellas agregando carbón se obtiene una sustancia blanca cristalina que funde a 125°. -Apreciablemente soluble en agua fría, muy soluble en agua caliente, muy soluble en ácido acético.-

2-oxi-3-metoxi-benzaldehida.-



Condensación empleando piperidina.-

(Producto de p.f.238-239°)

Se mantiene en ebullición, con refrigerante a reflujo, durante una hora una mezcla de 2 g. de creatinina, 4 g. de 2-oxi-3-metoxi-benzaldehida y 10 cm<sup>3</sup> de piperidina. Se pasa el producto a un vaso arrastrando y lavando el balón con agua caliente usando en total 30 cm<sup>3</sup>. Se neutraliza con ClH 2N. A medida que se neutraliza se nota la formación de un precipitado amarillo marrón que se redisuelve y al llegar al punto neutro la solución toma color amarillo verdoso. Se nota la formación de un precipitado amarillo y de una parte gomosa de color verde. Después de 24 horas en heladera se filtra y lava varias veces con agua fría. Las dos porciones obtenidas son totalmente solubles en alcohol. Se trata con agua a ebullición que disuelve el precipitado amarillo y aglomera la parte verde. Se filtra



y obtiene un precipitado amarillo que recristalizado cuatro veces de agua funde a 238-239°.-

Se disuelve la parte gomosa en alcohol y por agregado de agua se obtiene un precipitado amarillo. Se filtra y extrae con agua hirviente obteniéndose nuevamente un precipitado amarillo análogo al primero que recristalizado varias veces de agua funde a 238-239°.-

3.107 mg. de subs. dan 0.355 cm<sup>3</sup> de N.- (23°--748 mm)

Encontrado N % 12.50

#### Condensación por fusión.-

Las tentativas efectuadas en esta condensación tanto a la temperatura que se han efectuado las otras como a temperaturas mayores y menores no han dado resultado.-

Al calentar la mezcla de aldehida y creatinina funde, toma color caramelo y consistencia pastosa. Por tratamientos de alcohol, éter o agua caliente no ha sido posible obtener productos friables. En alcohol frío no se disuelve, totalmente soluble en alcohol caliente; calentado con agua se ablanda y por enfriamiento del agua filtrada no se obtiene producto alguno.-

#### 5(2-acetoxi-3-metoxi-benzal)-2-acetil-creatinina.-

Se obtiene por condensación de 2 g. de creati-

nina y 4 g. de aldehida 2-oxi-3-metoxibenzóica bajo la acción de 2 g. acetato de sodio fundido y 10 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético, calentado en baño de aceite media hora a 130°. El anhídrido acético en exceso se descompone, una vez terminado el calentamiento, con agua y el precipitado cristalino que se obtiene se filtra y lava varias veces con agua caliente. Se seca y recristaliza de ácido acético. Rinde 4g. y funde a 201°. -Recristalizado varias veces de acético se lo obtiene como agujas amarillas, muy solubles en acético, poco en acetona y alcohol y que funden a 218°.-

3.806 mg. subs. dan 0.422 cm<sup>3</sup> de N.- (24°--747 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub> N<sub>3</sub> (331) Calculado N % 12.68 Encontrado N % 12.14

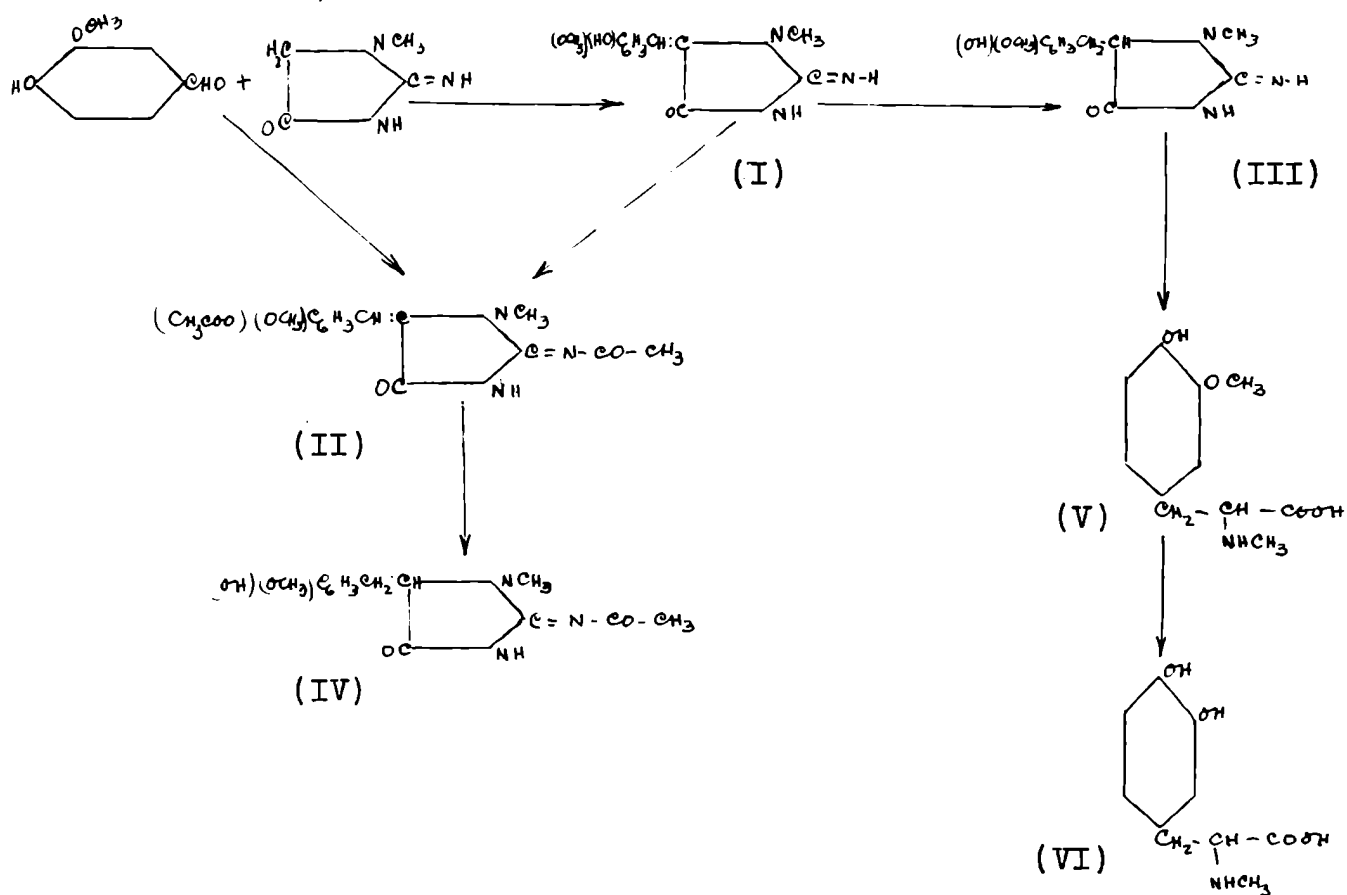
Reducción:

Los ensayos para reducir este compuesto con amalgama de sodio de acuerdo a la técnica descrita en otros casos dieron un aceite ligeramente amarillo que no ha podido obtenerse al estado cristalino.-

-----

3-metoxi-4-oxi-benzaldehida.- (Vainillina).-

Nueva síntesis de la N-metil-dioxi-fenil-alanina.-



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

Condensación por fusión.-

Se condensan 4 g. de creatinina y 8 g. de 3-metoxi-4-oxi-benzaldehida. El producto de condensación obtenido se digiere con éter y filtra. Se lava luego con alcohol frío. Rinde 8.2 g. de producto impuro de color amarillo. Rendimiento 94 %.-

Por extracciones con agua hirviente se obtiene un precipitado amarillo que funde a 270°. Recristalizado cuatro veces de ácido acético funde por calentamiento lento a 270-272°. Richardson, Welch y Calvert (Loc.cit.) dan p.f. 267°.-

Condensación empleando piperidina.-

Se condensa, siguiendo la técnica descrita anteriormente, 0.5 g. de creatinina, 1 g. de vainillina y 3 cm<sup>3</sup> de piperidina. Una vez terminado el calentamiento se pasa a un vaso y lava el baloncito con agua caliente empleando en total 8 cm<sup>3</sup>. Por neutralización exacta con ClH 2N no se obtiene precipitación. Después de un día de reposo en heladera se consigue una regular cantidad de precipitado. Se filtra, lava con alcohol, éter y luego con poca agua.-

El producto de condensación obtenido da, por recristalización de pequeña cantidad de ácido, p.f. 273°. La mezcla de éste con el obtenido por fusión de creatinina y vainillina ( p.f. 270-272°) no da depresión.-

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

Se calienta durante media hora a 130-135° en baño de aceite 3 g. de creatinina, 6 g. de vainillina, 1.5 g. de acetato de sodio fundido y 20 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. Siguiendo la

técnica corriente se descompone el anhídrido acético con agua una vez terminado el calentamiento y el producto de condensación, que precipita, se filtra y lava con abundante agua caliente. Rinde 5 g. y es casi puro, de p.f. 210°. Recristalizado varias veces de acético, se obtiene como placas rómbicas amarillas, que funden a 217°, bastante solubles en acético, insolubles en agua, poco soluble en alcohol y éter.

El mismo producto se obtiene por acetilación de la 5(3-metoxi-4-oxi-benzal)-creatinina obtenida por fusión de la aldehida con la creatinina.-

2.805 mg. subs. dan 0.318 cm<sup>3</sup> de N.- (19°--744 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub> N<sub>3</sub> (331)    Calculado N % 12.68    Encontrado N % 12.46

Reducción de los productos anteriores.-

5(3-metoxi-4-oxi-bencil)-creatinina.- (III)

Se suspenden 8.8 g. de 5(3-metoxi-4-oxi-benzal)-creatinina no purificada en 70 cm<sup>3</sup> de agua y se reducen con 70 g. (aprox.) de amalgama de sodio, agregada en varias porciones. Se separa el mercurio y una vez filtrado para separar impurezas se neutraliza exactamente con ClH 2N obteniéndose un abundante precipitado blanco. Después de un día de reposo en heladera se filtra, lava varias veces con poca agua y se obtiene así 6 g. Rendimiento 67 %.-

El producto obtenido se disuelve en la mínima cantidad de agua hirviente, agrega carbón y filtra. Por enfriamiento

se obtiene un precipitado blanco que se presenta como prismas terminados en pirámides. Se recristaliza de agua y secado sobre porcelana porosa se obtiene una fusión a 170° que mas bien parece una disolución. Luego solidifica y vuelve a fundir a 230-233°. Después de un día sobre porcelana porosa se obtiene directamente p.f. 230-233°. Se recristaliza nuevamente de agua agregando carbón. P.f. 231-233°.-

2.751 mg subs. dan 0.417 cm<sup>3</sup> de N. ( 21° 748mm)  
C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub> N<sub>3</sub> (249) Calculado N % 16.86 Encontrado N % 16.89

5(3-metoxi-4-oxi-bencil)-2-acetil-creatinina.- (IV)

Se reducen con amalgama de sodio 3 g. de 5(3-metoxi-4-acetoxi-benzal)-2-acetil-creatinina, tomando como final de la reacción cuando la solución está incolora. Se filtra entonces el mercurio y la solución acuosa se lleva a neutralidad exacta. Precipita una substancia cristalina, blanca, que después de 24 horas en heladera se filtra. Rinde 1.9 g. Recristalizada varias veces de agua se obtiene como prismas rómbicos que funden a 174°, solubles en agua, alcohol y ácido acético.-

Si el producto anterior se hierve 5 minutos con ClH 5N el grupo acetilo se elimina y por neutralización de la solución precipita un producto idéntico a la 5(3-metoxi-4-oxi-bencil)-creatinina obtenida por reducción de la substancia que se prepara por fusión de la creatinina y vainillina. P.f. 233° que no descien- de por mezcla con el obtenido con el otro método.-

3.688 mg. de subs. dan 0.471 cm<sup>3</sup> de N.- (19°--744mm)

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (291) Calculado N % 14.43 Encontrado N % 14.59

### Hidrólisis.-

#### N-metil-3-metoxi-4-oxi-fenil-alanina.-(V)

Se coloca en un balón con refrigerante a  $\pi$  reflujo una mezcla de 5 g. de 5(3-metoxi-4-oxi-bencil)-creatinina(III) 50 g. de hidróxido de bario y 75 cm<sup>3</sup> de agua. Al cabo de 12 horas de calentamiento se vuelca el contenido del balón en 400 cm<sup>3</sup> de agua caliente y lava el balón dos veces con 50 cm<sup>3</sup> de agua caliente. Se precipita el bario exactamente con ácido sulfúrico(indicador:papel de cúrcuma) y se deja sedimentar. Al día siguiente se centrifuga el sulfato de bario, lava con agua y la solución límpida se concentra a presión reducida. Se alcaliniza con amoníaco y el precipitado blanco obtenido se filtra después de 24 horas de reposo en heladera. Se lava con poca agua y rinde 3 g.-De las aguas madres se obtienen por concentración 0.45 g.-Rendimiento 75 %.-

El producto así obtenido es lo suficientemente puro para trabajos ulteriores. Funde calentado lentamente a 260-262° con ennegrecimiento desde 220°.-Recristalizado cuatro veces de agua se lo<sup>3</sup> obtiene como prismas rómbicos, incoloros, moderadamente solubles en agua caliente, poco en agua fría. Solubles en soluciones de álcalis

y ácidos fuertes. Calentado rápidamente funde a 276-278°, haciéndolo lentamente a 265-267° con ennegrecimiento desde 235°.

Reacción de Millon positiva. Reacción de ninhidrina positiva. No tan intensas como la tirosina.-

3.167 mg. subs. dan 0.173 cm<sup>3</sup> de N.- (26°--752 mm)

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N (225) Calculado N % 6.22 Encontrado N % 6.01

#### Preparación de la N-metil-3,4,dioxi-fenil-alanina.-(VI)

Se coloca en un balón 8 g. de fósforo rojo y 20 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. Se agregan lentamente 20 cm<sup>3</sup> de HI ( d 1.7) y se suspende luego en esta mezcla 4 g. de N-metil-3-metoxi-4-oxi-fenil-alanina (V) obtenida en la hidrólisis anterior. Se hierve con refrigerante a reflujo durante 3 horas haciendo pasar una corriente lenta de anhídrido carbónico. Se filtra por Buchner y lava el fósforo cinco veces con 8 cm<sup>3</sup> de ácido acético al 50 %.-

Los líquidos filtrados se vierten en 320 cm<sup>3</sup> de acetato de plomo al 20 %. Se separa el ioduro de plomo por centrifugación y lava cuatro veces con 40 cm<sup>3</sup> de agua.- Los líquidos centrifugados se tratan con amoníaco hasta reacción ligeramente alcalina. La solución oscurece y se obtiene un precipitado floculento, blanco grisáceo, de la sal de plomo del aminoácido, que oscurece rápidamente (oxidación). Se centrifuga y lava dos veces con 40 cm<sup>3</sup> de agua.-

La sal de plomo bien suspendida en 300 cm<sup>3</sup> de a-



agua es descompuesta con corriente de sulfhídrico. Se centrifuga el sulfuro de plomo y lava varias veces con agua usando en total 80 cm<sup>3</sup>. - los líquidos obtenidos se neutralizan con amoníaco diluido hasta que no vire el rojo congo. -

Las aguas madres por simple estacionamiento (con guardarlas en vacío para evitar oxidación) dan ya un precipitado cristalino del aminoácido, pero la mayor parte queda en solución. Cuando las preparaciones se hacen en pequeñas cantidades puede evaporarse fácilmente en desecador, pero en mayor volumen se las evaporó a vacío en un aparato donde no debe entrar aire (oxidación) hasta que comienzan a depositarse los cristales. Se dejan 24 horas, se los filtra y lava con un poco de agua conteniendo sulfuroso. Se obtienen así 1.7 g. Rendimiento 48 %.-

Así obtenidos funden a 282° (con ennegrecimiento desde 230°) si se calientan lentamente. Si el calentamiento es rápido el p.f. llega a 292-294°, con ennegrecimiento desde 255-260°.

Hemos podido recrystalizarlos de agua aunque se pierde apreciable cantidad, La pérdida es menor a medida que el producto es más puro. En recrystalizaciones con carbón la pérdida aumenta como ya había observado Heard (Loc.cit.). Se los ha obtenido en este último caso con un p.f. 286-287° con ennegrecimiento desde 240-245° (calentamiento lento). Heard da p.f. 280. Calentado rápidamente funde a 298-300°.-

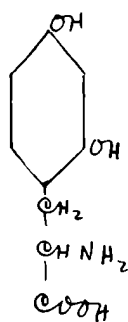
A pesar que Heard dice no haber obtenido nunca el aminoácido completamente incoloro, nosotros hemos tenido, por recristalizaciones directas de agua, muestras totalmente decoloradas. Se presentan como bpirámides mezcladas a prismas rómbicos.-

El aminoácido puro es poco soluble en agua, aún en caliente se disuelve con dificultad. Aproximadamente 2 g. en 100 cm<sup>3</sup> de agua hirviente. Soluble en soluciones de ácidos y álcalis fuertes. En estas últimas se descompone rápidamente. Insoluble en alcohol.-

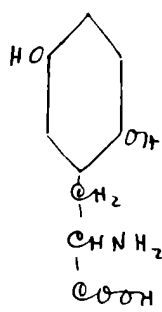
Con cloruro de hierro da coloración verde que con amoníaco pasa al rojo violáceo. Con reactivo de Millon coloración roja aunque no tan intensa como la tirosina. Reacción con ninhidrina positiva.-

Acción sobre la glucemia de la N-metil-3,4-dioxi-fenil-alanina.-

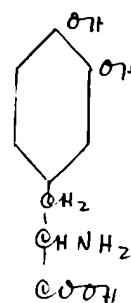
Hirai (1927) ha ensayado la acción de tres dioxi-fenil-alaninas sobre la glucemia. Los aminoácidos ensayados fueron: la 2,4-dioxi-fenil-alanina (I); 2,5-dioxi-fenil-alanina (II) y 3,4-dioxi-fenil-alanina (III):



(I)



(II)



(III)



adrenalina

De ellos tan sólo el último producto tenía una acción hiperglucemiante neta, lo cual resultaba interesante dada la similitud que presenta dicho aminoácido con la adrenalina, siendo aquel, en algunas teorías, uno de los productos intermedios que se admiten como posibles en la formación de dicha hormona por el organismo.-

Con ese aminoácido Hirai obtuvo elevaciones en la glucemia que pueden llegar al doble de la inicial y dice con ello haber comprobado experiencias realizadas anteriormente por Chikano (1926)

que obtuviera los mismos resultados.-

La mayor semejanza de la N-metil-3,4-dioxi-fenil-alanina con la adrenalina y la circunstancia de admitirse que en la producción de adrenalina en un momento dado debe metilarse, nos indujo a ensayar su acción sobre la glucemia. (Un estudio sobre algunas acciones fisiológicas de la N-metil-3,4-dioxi-fenil-alanina en sus relaciones con la adrenalina puede verse en un trabajo de Heard y Raper-1933- quienes sin embargo no han considerado la acción sobre la glucemia).

Con gran sorpresa nuestra la acción hipergluce- miente de la N-metil-3,4-dioxi-fenil-alanina resulta inferior, en las mismas dosis, que la 3,4-dioxi-fenil-alanina estudiada por Hirai (Loc. cit.) notándose tan sólo un aumento que puede calificarse de pequeño, aunque evidente.-

La diferencia de estos resultados no pueden expli- carse por ahora, pues ello exigiría un trabajo que saldría fuera de los límites del plan que nos hemos trazado.-

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

Los animales utilizados fueron conejos de 2000 a 2100 g. de peso. El aminoácido se disolvió en solución fisiológica ca- liente (7 cm<sup>3</sup> de solución por cada 0.1 g. de aminoácido) y se inyectó por vía subcutánea. Las tomas de sangre se efectuaron de hora en hora de la vena marginal de la oreja y la glucemia fué titulada por el mé- todo de Hagedorn-Jensen.-

Como puede verse en los gráficos adjuntos los au-

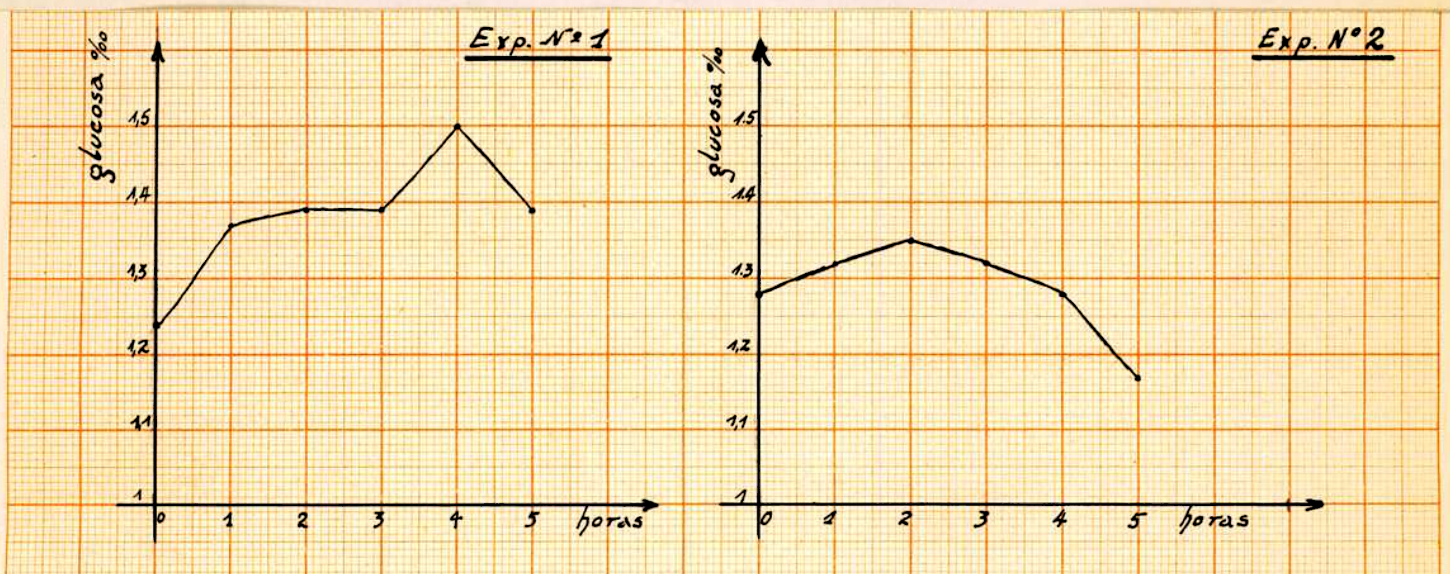
mentos obtenidos no han pasado nunca del 50 % del valor inicial.-

Experiencia N°1

Inyectado: 0.1 g. de N-metil-3,4-dioxi-fenil-alanina.-

Glucemias:

Horas	Glucosa por mil cm <sup>3</sup> de	Horas	Glucosa por mil cm <sup>3</sup>
0	1.24	3	1.39
1	1.37	4	1.50
2	1.39	5	1.39



Experiencia N°2

Inyectado: 0.2 g. de N-metil-3,4-dioxi-fenil-alanina.-

Glucemias:

Horas	Glucosa por mil cm <sup>3</sup>	Horas	Glucosa por mil cm <sup>3</sup>
0	1.28	3	1.32
1	1.32	4	1.28
2	1.35	5	1.17



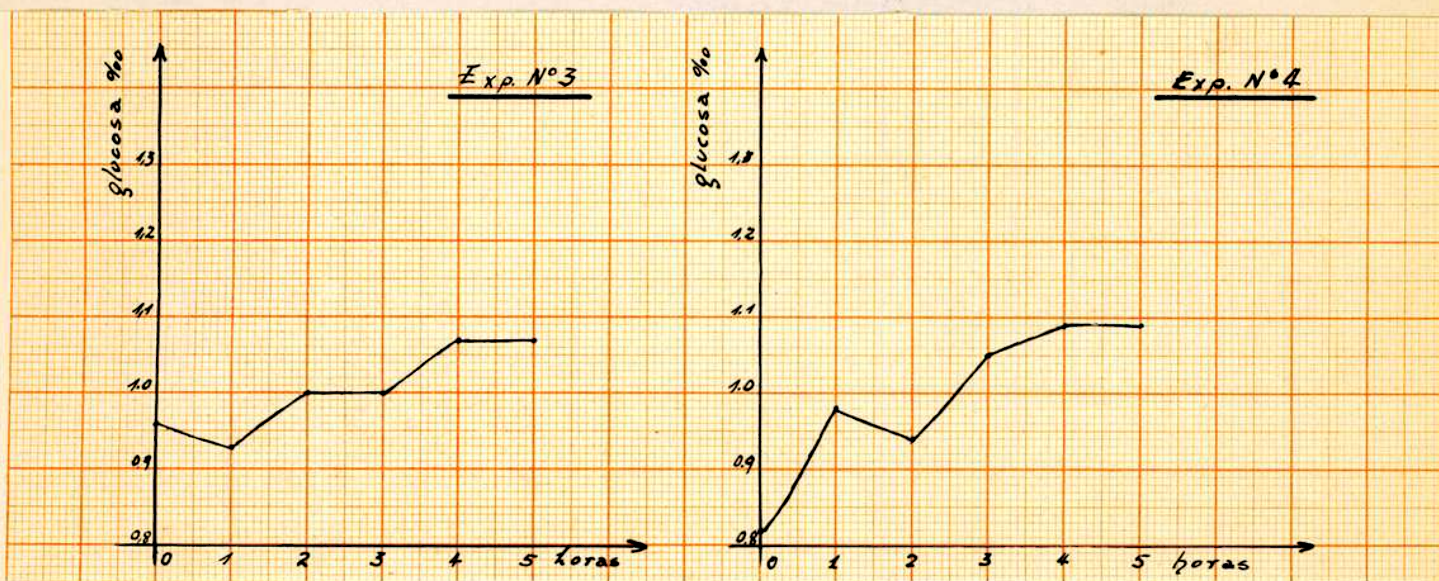
34

Experiencia N°3

Inyectado: 0.2 g. de N-metil-3,4-dioxi-fenil-alanina.

Glucemias:

Horas	Glucosa por mil cm <sup>3</sup>	Horas	Glucosa por mil cm <sup>3</sup>
0	0.96	3	1.00
1	0.93	4	1.07
2	1.00	5	1.07



Experiencia N° 4

Inyectado: 0.3 g. de N-metil-3,4-dioxi-fenil-alanina.

Glucemias:

Horas	Glucosa por mil cm <sup>3</sup>	Horas	Glucosa por mil cm <sup>3</sup>
0	0.82	3	1.05
1	0.98	4	1.09
2	0.94	5	1.09

Resumen y conclusiones

I).-Se ha estudiado la condensación de diversas aldehidas aromáticas con la creatinina:

- a).- por fusión.-
- b).- por acción de anhídrido acético y acetato de sodio.
- c).- por acción de la piperidina.-

Hemos podido comprobar que esta última substancia facilita dicha condensación.-

II).-Se ha estudiado la reducción por amalgama de sodio de los productos de condensación obtenidos por los métodos anteriores.-

III).-Por hidrólisis del producto de reducción correspondiente se ha obtenido la N-metil-3-metoxi-4-oxi-fenil-alanina y por demetilación de ésta con HI la N-metil-3,4-dioxi-fenil-alanina, lo que constituye una nueva síntesis de este aminoácido.-

IV).-La N-metil-3,4-dioxi-fenil-alanina tiene una pequeña acción hipergluceante sobre conejos normales.-

-----

Apéndice

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

- 1.- 5(3-oxi-4-metoxi-benzal)-creatinina
- 2.- 5(3-oxi-4-metoxi-bencil)-creatinina
- 3.- 5(2,4-dimetoxi-benzal)-creatinina
- 4.- 5(2,4-dimetoxi-benzal)-2-acetil-creatinina
- 5.- 5(2,4-dimetoxi-bencil)-2-acetil-creatinina
- 6.- 5(3,4-dimetoxi-benzal)-creatinina
- 7.- 5(3,4,5-trimetoxi-benzal)-creatinina
- 8.- 5(3,4,5-trimetoxi-benzal)-2-acetil-creatinina
- 9.- 5(3,4,5-trimetoxi-bencil)-2-acetil-creatinina
- 10.- 5(2-acetoxi-3-metoxi-benzal)-creatinina
- 11.- 5(3-metoxi-4-oxi-benzal)-creatinina
- 12.- 5(3-metoxi-4-oxi-bencil)-creatinina
- 13.- 5(3-metoxi-4-acetoxi-benzal)-2-acetil-creatinina
- 14.- 5(3-metoxi-4-oxi-bencil)-2-acetil-creatinina
- 15.- N-metil-3-metoxi-4-oxi-fenil-alanina

-----



B I B L I O G R A F I A

- Boyd y Robson (1935) Biochem.Journ. XXIX-3 pg. 542.-  
Cornthwaite y Jordan (1934) J.Am.Ch.Soc. 56-2733.-  
Cornthwaite, Lazarus, Snellings y Denoon (1936) J.Am.Ch.Soc. 58-628.-  
Chikane (1926) Mitt.d.med.Gessellsch.zu Osaka 25-6 (citado por Hirai).  
Deulofeu V. (1934) B. 67-1542.-  
Deulofeu Y Mendivelzúa (1935) B. 68-783.-  
Erlenmeyer (1895) A. 284-49.-  
Fischer y Lipschitz (1915) B. 48-360.-  
Friedmann y Guttmann (1910) Biochem. Z. 27-490.-  
Heard (1933) Biochem.Journ. 27-54.-  
Heard y Raper (1933) Biochem.Journ. 27-36.-  
Hirai (1927) Biochem. Z. 189-92.-  
Ing (1932) J.Ch.Soc. pg.2047.-  
Jonhson y Nicolet (1912) Am.Chem.Journ. 47-459.-  
Kanewskaja (1929) J.Prak.Chem. (2) 124-48.-  
Nicolet y Camobell (1928) J.Am.Ch.Soc. 50-1155.-  
Richardson, Welch y Calvert (1929) J.Am.Ch.Soc. 51-3075.-

