

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la Dirección de Investigación Científica de la Universidad de Valparaíso, por la ayuda financiera.

BIBLIOGRAFIA

1.- Ching-Chung Lin; Magat, J.; Chang, R.; Mc. Glotten; Symchowics, S.; J. Pharmacol. Exp. Therapeutics, **187** (2) : 415-422 (1973).
 2.- Gull, K.; Trinci, A.P.J.; Nature **244**: 292-296 (1973)

3.- Wibe, J.A.; Moore, D.E.; J. Pharm. Sci. **66** (2):186-189 (1977).
 4.- Foote, C.S.; Denny, R.W.; J. Am. Chem. Soc. **93** (20) : 5168-5171 (1971).
 5.- Nilsson, R.; Merkel, P.B.; Kearm, D.R.; Photochem. Photobiol., **16** : 117-124 (1972).
 6.- Townley, E. R.; Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 8, Academic Press (1979).
 7.- Cornelissen, P.; Beijersbergen, G. M. J.; Mohn, G. R.; Photochem. Photobiol. **32** (5): 653-659 (1980).
 8.- Kreuzig, F.; J. Chrom. **163** : 322-326 (1979).

SINTESIS DE 2-ARIL-1,3-DINITROPROPANOS, INTERMEDIARIOS PARA LA OBTENCION DE NUEVOS ANTIDEPRESIVOS

Bruce K. Cassels

Laboratoire de Pharmacognosie
 Faculté de Pharmacie,
 92296 Châtenay-Malabry, FRANCIA

Silvia Sepulveda-Boza

Institut für Physiologische Chemie,
 Universität Bonn
 5300 Bonn-1, RFA

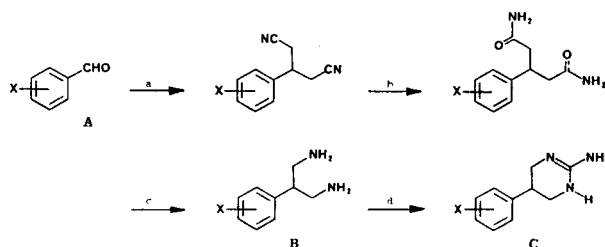
Resumen: Se describe la síntesis de una serie de 2-aril-1,3-dinitropropanos por condensación de benzaldehidos con nitrometano. Estos compuestos tienen utilidad potencial como precursores de 2-aril-1,3-dinitropropanos, los que a su vez ocupan un lugar central en la vía que conduce a las 2-amino-5-aril-1,4,5,6-tetrahidropirimidinas antidepresivas.

Abstract: The synthesis of a series of 2-aryl-1,3-dinitropropanes by condensation of benzaldehydes with nitromethane is described. These compounds are potentially useful as precursors of 2-aryl-1,3-diaminopropanes, which in turn occupy a central position in the pathway leading to antidepressive 2-amino-5-aryl-1,4,5,6-tetrahydro-

pyrimidines.

Una patente de Syntex del año 1982¹ describe la síntesis de una serie de 2-amino-5-aril-1,4,5,6-tetrahidropirimidinas (C). Estos compuestos se caracterizan, desde el punto de vista farmacológico, por su capacidad de revertir la hipotermia inducida por la reserpina y de inhibir la reincorporación neuronal de norepinefrina, dopamina y serotonina, lo que puede considerarse como un perfil típico de antidepresivos². Su preparación, basada en la secuencia de reacciones que se muestra en el esquema 1, tiene como precursores inmediatos los 2-aril-1,3-diaminopropanos (B) obtenidos en tres pasos partiendo de los benzaldehidos correspondientes (A).

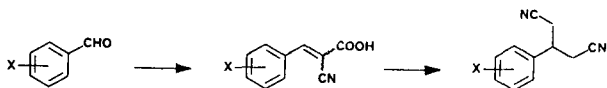
Esquema 1.



a. Acido cianoacético + piperidina. b. NaHCO₃ acuoso. c. NaOH acuoso.
 d. MeCC(NHR)₂⁺ HSO₄⁻

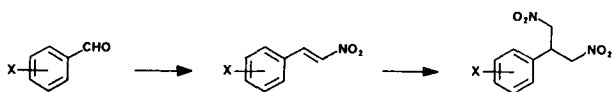
La primera etapa de esta secuencia implica la condensación (Knoevensagel) de un mol de ácido cianoacético con uno de aldehido y la adición (Michael) de un segundo mol del ácido al intermediario vinílico, acompañadas o seguidas de dos descarboxilaciones para dar un 3-arilglutaronitrilo³ (esquema 2).

Esquema 2.



Es posible plantear una reacción análoga de dos moles de nitrometano con un aldehído para dar un 2-aril-1,3-dinitropropano (esquema 3). Si tal proceso tuviese lugar con rendimientos aceptables podría constituir una alternativa interesante para la obtención de las diaminas, ya que éstas serían asequibles mediante una sola etapa más, vale decir una reducción, en lugar de las dos (hidrólisis parcial y degradación de Hofmann de la amida resultante) que exige la vía publicada^{1,2}. Por otra parte, el nitrometano es un reactivo mucho más barato que el ácido cianoacético, lo que tendría importancia si se decidiera producir alguna de las diaminas en escala industrial.

Esquema 3.



La literatura científica registra varios ejemplos antiguos de formación de 1,3-dinitroalcanos por adición de nitroalcanos a nitroalquenos preformados, si bien los rendimientos no parecen ser muy interesantes⁴. La adición de fenilnitrometano al 1-fenil-2-nitroeteno, en cambio, es rápida y casi cuantitativa⁵, aunque esta reacción también exigiría la preparación previa del nitroalqueno. El único caso publicado de obtención de un 2-aril-1,3-dinitropropano en una sola operación, que com-

binaría la condensación de Knoevenagel con la adición de Michael, describe la formación de 1,3-dinitro-(2',4',5'-trimetoxifenil)-propano partiendo de asaraldehído (2,4,5-trimetoxibenzaldehído) y un exceso de nitrometano en solución etanólica⁶. En el presente trabajo describimos varios nuevos compuestos de este tipo preparados por condensación de los aldehídos correspondientes con nitrometano sin añadir ningún otro solvente, usando butilamina como catalizador.

En un primer intento de explorar el alcance de la reacción ésta se efectuó utilizando como sustancias de partida una serie de benzaldehídos con sustituyentes de diversas propiedades electrónicas en la posición 4, resultando posible en todos los casos demostrar la formación de los productos esperados. Se supone que los grupos atradores de electrones deberían favorecer el ataque nucleofílico del anión del nitrometano en ambas etapas y que los dadores de electrones deberían dificultarlo. En la práctica, el 4-nitro- y el 4-carboxibenzaldehído dieron rendimientos inferiores a los 20 moles % de los 2-aril-1,3-dinitropropanos correspondientes. Por el contrario, los rendimientos de los dinitrocompuestos resultaron ser significativamente más altos al partir de derivados de benzaldehídos con sustituyentes que entregan eficazmente electrones al anillo aromático, superando a veces los 65 moles %. Parece posible que los dinitropropanos derivados de benzaldehídos con grupos atradores de electrones presenten una reactividad excesiva en presencia de base, por ejemplo como fuentes de aniones que participarían en adiciones anteriores para dar productos de peso molecular mayor. No debe perderse de vista tampoco la reversión de la reacción de Michael, que podría estar favorecida en estos casos. Para aclarar este punto serían necesarios estudios cinéticos y termodinámicos de las reacciones involucradas. Los resultados se encuentran en la Tabla 1.

Tabla 1. 2-Aril-1,3-dinitropropanos

compuesto ^a	R ¹	R ²	R ³	rendimiento ^b	p.f.	fórmula
1	H	H	H	45	líquido	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄
2	H	OH	H	65	103°	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₅
3	H	OMe	H	40	88°	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄
4	H	NMe ₂	H	68	112°	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₄
5	H	Br	H	24	n.d. ^c	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₄
6	H	COOH	H	16	n.d. ^c	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₆
7	H	NO ₂	H	9	n.d. ^c	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₆
8	OMe	OH	H	50	93°	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₅
9	O-CH ₂ -O	H	H	52	90°	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄
10	OMe	OMe	OMe	31	135°	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄

^a La fórmula de los átomos de nitrógeno en los compuestos fue determinada por espectrometría de masas de alta resolución, salvo en los casos señalados con un asterisco. ^b Datos por cálculo. ^c No determinados.

Los espectros de RMN de protones de los 2-aril-1,3-dinitropropanos son altamente característicos, con un intenso doblete cerca de 4,7 ppm (a campo ligeramente más bajo cuando el solvente contiene DMSO) debido a los dos grupos metileno vecinos a las funciones nitro y un quinteto centrado en 4,3 ppm aproximadamente, que corresponde al único protón benílico de la cadena dinitrada. Cuando el registro se efectúa a 60 MHz, la -

proximidad de estas resonancias hacen que sus señales sean muy asimétricas pero no por eso menos reconocibles. Los espectros de RMN de ^{13}C muestran un doblete (C-2) a 41,1 ppm y un triplete muy intenso (C-1 y C-3) a 77,1 ppm. Los espectros de masas muestran aspectos un tanto diversos, dependientes de la sustitución del anillo aromático, pero es posible extraer algunas generalizaciones: los iones moleculares suelen tener abundancias relativas de medianas a altas, pudiendo corresponder al pico de base; la pérdida sucesiva de los dos grupos nitro ocurre con facilidad; otro fragmento abundante que puede dar el pico de base es el estireno formado por pérdida de uno de los grupos nitro y de un radical nitrometilo.

En conclusión, se ha demostrado la factibilidad de una vía en principio más económica para obtener 2-aril-1,3-dinitropropanos. Estos, a su vez, son los precursores inmediatos de una serie de 2-aril-1,3-diaminopropanos de interés como intermediarios de síntesis de un nuevo grupo de fármacos antidepressivos. Cabe señalar que no se intentó de ninguna manera optimizar las condiciones de reacción, por lo cual resultan muy prometedores algunos de los rendimientos alcanzados, que seguramente son susceptibles de mejoras muy apreciables.

PARTE EXPERIMENTAL.

Los espectros de RMN de protones fueron registrados a 60 MHz en CDCl_3 (añadiendo gotas de $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ en los casos de los compuestos hidroxílicos) y usando TMS como patrón interno. Los espectros de RMN de ^{13}C fueron registrados a 20 MHz en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. Los espectros de masas fueron obtenidos por ionización por impacto electrónico a 70 eV. Las cromatografías en columna y en capa fina se efectuaron sobre gel de sílice utilizando en general CH_2Cl_2 como eluyente, modificando la polaridad por agregado de metanol o de hexano en algunos casos y observando las manchas en CCF bajo una lámpara de UV de onda corta.

Procedimiento general para obtener los 2-aril-1,3-dinitropropanos:

El aldehído aromático (50 milimoles) se disolvió en nitrometano (100 mL), añadiendo butilamina (1,0 mL) y calentando a reflujo durante 24 horas. Al cabo de este lapso se había alcanzado en todos los casos el equilibrio en la etapa reversible del proceso (adición de Michael). El espectro de RMN de protones de la mezcla cruda de reacción, una vez eliminado el exceso de nitrometano, permitió determinar de manera aproximada la relación molar entre las cantidades del 2-aril-1,3-dinitropropano y otros compuestos con la misma sustitución en el anillo aromático. Los productos fueron separados por cromatografía en columna y purificados en la mayoría de los casos por cristalización en MeOH. Las concentraciones molares de los productos en las mezclas de reacción, así como sus puntos de fusión, están dados en la

Tabla 1. Los datos extraídos de los espectros de RMN de protones están resumidos en la Tabla 2. Los datos correspondientes a los espectros de masas y a los espectros de RMN ^{13}C de aquellos compuestos para los que fueron determinados se presentan a continuación:

2-Fenil-1,3-dinitropropano (1). EM m/z (int. rel. %) 210,0646 $[\text{M}]^+$ (calc. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ 210,0639; 4), 164 $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ (5), 163 $[\text{M}-\text{H}-\text{NO}_2]^+$ (53), 136 (13), 135 (61), 128 (2), 127 (2), 119 (3), 118 $[\text{M}-(\text{NO}_2)_2]^+$ (100), 116 (13), 115 (44), 106 (4), 105 (45), 104 (43), 103 (47), 102 (6), 93 (1), 92 (29), 91 (52), 90 (2), 89 (4), 79 (4), 78 (27), 77 (26), 76 (3), 75 (2), 74 (2), 73 (1).

2-(4-Hidroxifenil)-1,3-dinitropropano (2). RMN de ^{13}C δ 41,1 (C-2), 77,1 (C-1/C-3), 115, 6 (C-3'/C-5'), 125,7 (C-1'), 129,0 (C-2'/C-6'), 157,3 ppm (C-4'). EM m/z (int. rel. %) 227 $[\text{M}+1]^+$ (1), 226,0599 $[\text{M}]^+$ (calc. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$) 226,0589; 15), 180 $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ (6), 179 $[\text{M}-\text{H}-\text{NO}_2]^+$ (56), 151 (1), 150 (220? 149 (20), 148 (2), 135 (4), 134 $[\text{M}-(\text{NO}_2)_2]^+$ (44), 133 $[\text{M}-(\text{NO}_2)_2]^+$ (110), 132 (4), 131 (7), 130 (1), 122 (3), 121 (45), 120 (83), 119 (74), 118 (9), 117 (5), 116 (4), 115 (11), 109 (1), 108 (8), 107 (76), 106 (4), 105 (40), 104 (3), 103 (12), 102 (2), 95 (1), 94 (23), 93 (3), 92 (4), 92 (35), 90 (3), 89 (6), 81 (2), 79 (16), 78 (10), 77 (32), 76 (2), 78 (3) 74 (2).

2-(4-Metoxifenil)-1,3-dinitropropano (3). RMN de ^{13}C δ 41,1 (C-2), 55,1 (OMe), 77,0 (C-1/C-3), 114,3 (C-3'/C-5'), 127,5 (C-1'), 129,1 (C-2'/C-6'), 159,1 ppm (C-4'). EM m/z (rel. int. %) 241 $[\text{M}+1]^+$ (3), 240,0752 $[\text{M}]^+$ (calc. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ 240,0758; 37), 196 (6), 195 (61), 165 (3), 164 (40), 163 (16), 162 (4), 149 (7), 148 $[\text{M}-(\text{NO}_2)_2]^+$ (91), 146 (5), 145 (1), 136 (4), 135 (42), 134 (100), 133 (81), 132 (13), 131 (6), 123 (3), 122 (8), 121 (80), 120 (4), 119 (28), 118 (6), 117 (26), 116 (12), 115 (25), 109 (1), 108 (17), 107 (7), 106 (34), 105 (18), 104 (10), 103 (16), 102 (4), 101 (1), 95 (1), 93 (2), 92 (8), 91 (53), 90 (6), 89 (9), 80 (1), 79 (14), 78 (18), 77 (37), 76 (3), 75 (2), 74 (2).

2-(4-Dimetilaminofenil)-1,3-dinitropropano (4). RMN de ^{13}C δ 39,9 (NMe_2), 41,1 (C-2), 7,2 (C-1/C-3) 112,4 (C-3'/C-5'), 112, 4 (C-1'), 128,4 (C-2'/C-6'), 150,1 ppm (C-4'). EM m/z (int. rel. %) 254 $[\text{M}+1]^+$ (8), 253,1-56 $[\text{M}]^+$ (calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ 253,1062; 65), 207 $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ (3), 206 $[\text{M}-\text{H}-\text{NO}_2]^+$ (15), 177 (7), 176 (1), 162 (11), 161 $[\text{M}-(\text{NO}_2)_2]^+$ (100), 160 $[\text{M}-\text{H}-(\text{NO}_2)_2]^+$ (93), 159 (2), 158 (2), 149 (1), 148 (8), 147 (78), 146 (38), 145 (8), 144 (8), 136 (2), 135 (1), 134 (24), 132 (3), 131 (7), 130 (6), 121 (1), 120 (1), 119 (1), 118 (9), 117 (12), 116 (5), 115 (8), 105 (1), 104 (1), 103 (5), 102 (1), 91 (7), 89 (1), 80 (4), 78 (2), 77 (9).

2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-1,3-dinitropropano (8). EM m/z (int. rel. %) 258 $[\text{M}+2]^+$ (1), 257 $[\text{M}+1]^+$ (11), 256,0693 $[\text{M}]^+$ (calc. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$ 256,0695; 100),

210 [M-NO₂]⁺ (3), 209 [M-H-NO₂]⁺ (32), 208 (1), 195 (2), 181 (3), 180 (42), 179 (1), 178 (7), 165 (3), 164 [M-(NO₂)₂]⁺ (42), 163 [M-H-(NO₂)₂]⁺ (12), 152 (3), 151 (10), 150 (63), 149 (60), 148 (11), 147 (59), 139 (1), 138 (2), 137 (35), 136 (2), 135 (23), 134 (1), 133 (8), 132 (12), 131 (78), 124 (10), 123 (1), 122 (3), 121 (10), 120 (5), 119 (14), 118 (1), 117 (1), 115 (1), 109 (2), 108 (1), 107 (3), 106 (10 105 (44), 95 (1), 94 (3), 93 (2), 91 (19), 90 (1), 89 (4), 81 (1), 79 (6), 78 (8), 77 (27), 76 (1), 75 (1).

2-(3,4-Metilendioxfenil)-1,3-dinitropropano (9).

EM m/z (int. rel. %) 254 [M+2]⁺ (1), 255 [M+H]⁺ (7), 254,0533 [M]⁺ (calc. C₁₀H₈N₂O₆) 254, 0538; 63), 208 [M-NO₂]⁺ (1), 207 [M-H-NO₂]⁺ (25), 179 (1), 178 (25), 177 (1), 176 (2), 163 (4) 162 [M-(NO₂)₂]⁺ (41), 161 [M-H-(NO₂)₂]⁺ (23), 150 (5), 149 (8), 148 (61), 147 (100), 146 (1), 137 (1), 136 (3), 135 (27), 133 (1), 132 (15), 131 (77), 122 (6), 121 (2), 120 (1), 119 (7), 118 (1), 117 (2), 105 (2), 104 (18), 103 (41), 102 (3), 91 (9), 98 (3), 97 (16), 81 (2), 80 (8), 79 (21), 78 (3), 77 (2), 76 (1).

2-(3,4,5-Trimetoxifenil)-1,3-dinitropropano (10).

EM m/z (int. rel. %) 302 [M+2]⁺ (1), 301 [M+H]⁺ (12), 300,0963 [M]⁺ (calc. C₁₂H₁₆N₂O₇) 300, 0969; 100), 256 (5), 255 (37), 238 (1), 225 (1), 224 (18), 223 (1), 22 (1), 210 (1), 209 (4), 208 (38), 207 (48), 196 (4), 196 (6), 194 (36), 193 (47), 192 (22), 191 (1), 183 (1), 181 (9), 180 (3), 179 (25), 178 (3), 177 (10), 175 (33), 175 (2), 168 (1), 165 (5), 164 (1), 163 (2), 162 (2), 161 (11), 160 (1), 152 (1), 151 (8), 150 (4), 149 (6), 148 (2), 147 (1), 146 (1).

Tabla 2. Desplazamientos químicos de los protones de 2-aril-1,3-dinitropropanos^a

compuesto	H-1/H-3	H-2	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	otros
1	4,70 d	4,36 m	7,26 s ancho			—		
2 ^b	4,79 d	4,40 m	7,07 d	6,73 d	—	6,73 d	7,07 d	—
3	4,77 d	4,40 m	7,13 d	6,82 d	—	6,82 d	7,13 d	3,75 s (OMe)
4	4,72 d	4,40 m	7,03 d	6,62 d	—	6,62 d	7,03 d	2,90 s (NMe ₂)
5	4,79 d	4,40 m	7,10 d	?	—	?	7,10 d	—
6 ^b	5,00 d	4,40 m	7,48 d	?	—	?	7,48 d	—
8 ^b	4,96 d	4,3 m	6,82 ?	—	—	6,7 ?	6,7 ?	3,81 s (OMe)
9	4,71 d	4,34 m	6,7 ?	—	—	6,6 d	6,7 ?	5,93 s (OCH ₂ O)
10	4,78 d	4,4 m	6,43 s	—	—	—	6,43 s	3,81 s (OMe)

^aRegistrados a 60 MHz en CDCl₃ salvo indicación contraria. ^bRegistrados en CDCl₃ + (CD₃)₂SO.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- K. Weinhard y M. Marx, Syntex Research, Palo Alto, California, U.S. Patent 4322421 (1982).
- 2.- K. Weinhardt, M. B. Wallach y M. Marx, J. Med. Chem. **28**, 694 (1985).
- 3.- G. P. Schiemenz y H. Engelhard, Chem. Ber. **95**, 195 (1962).
- 4.- A. Lambert y H. A. Piggot, J. Chem. Soc. 1489 (1947).
- 5.- A. Dornow y A. Frese, Liebigs Ann. Chem., **581**, 211 (1953).
- 6.- F. Sánchez Viesca, Ciencia (México) **27**, 139 (1973).

NEW SARVEROGENIN AND ISOSARVEROGENIN GLYCOSIDES FROM *Cryptolepis buchanani* (Asclepiadaceae)

Kozhiparambil K. Purushothaman, Sarada Vasanth,
Joseph D. Connolly* and David S. Rycroft*

Captain Srinivasa Murti Drug Research Institute for Ayurveda,
Madras 600106, India; *Department of Chemistry,
University of Glasgow, Glasgow G12 8QQ, Scotland

Abstract. The structures of cryptanosides A and C, the major cardenolide glycosides of the leaves and roots respectively of *Cryptolepis buchanani*, have been established as sarverogenin 3-Q- α -L-oleandroside and sarverogenin 3-Q- $[\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 4) α -L-oleandroside on the basis of their ¹H and ¹³C NMR spectroscopic properties and chemical correlation with sarverogenin. Cryptanoside B, a minor constituents of the leaf extract, is isosarverogenin 3-Q- α -L-oleandroside. Cryptanoside D, the corresponding isosarverogenin derivative of cryptanoside C, was isolated, as its acetate, from the crudeproduct of acetylation of cryptanoside C.

Germanicol docosanoate is a major constituents of the root extract.

INTRODUCTION

Cryptolepis buchanani belongs to the Asclepiadaceae, a family known to produce cardenolide glycosides.¹ The root of the plant, given in combination with bitters and aromatics, is reported in the Ayurvedic system of medicine to possess demulcent, diaphoretic and diuretic properties.² In rural areas a decoction of the stem of the plant is used as a cure for paralysis. We have exa-