

SINTESIS DE 1-ARIL-2-NITROALQUENOS ANTITUMORALES \*

B.K. Cassels, S. Herreros, C. Ibáñez, M.C. Rezende, C. Sebastián y S. Sepúlveda

Departamento de Química, Facultad de Ciencia, USACH,

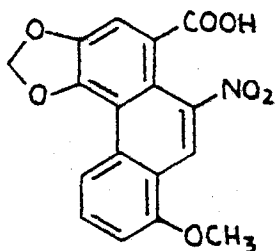
Santiago 2, Chile

ABSTRACT.- 1-Aryl-2-nitroalkenes can be synthesized most conveniently by refluxing aromatic aldehydes with nitromethane or nitroethane in acetic acid using *n*-butylamine as a catalyst. In this way seventeen new compounds of this type and several known analogues with alkoxy and halo ring substituents were prepared, without the concurrent production of the correspondingly substituted benzonitriles. Most of these compounds were tested in the P-388 murine lymphocytic leukemia assay; four of them possessed reproducible antitumor activity, and another five gave significantly increased survival times which were not reproduced.

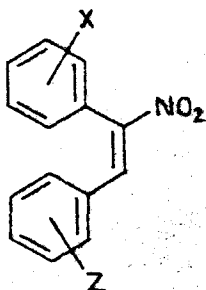
Desde el año 1956 el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (National Cancer Institute, NCI) ha ensayado algunos 1-aril-2-nitroalquenos frente a cultivos de células tumorales humanas y en ratones con neoplasias, buscando actividades citotóxicas y antitumorales. Seis de estos compuestos detuvieron la proliferación de células *in vitro* y dos de ellos, ensayados en ratones con leucemia linfocítica P-388, produjeron aumentos significativos reproducibles del tiempo de supervivencia de los animales (1). Más recientemente dos grupos franceses estudiaron las citotoxicidades de más de sesenta análogos simplificados del ácido aristolóquico I (I) con el objeto de identificar en lo posible los rasgos estructurales asociados a esta actividad biológica del producto natural (2,3,4). La citotoxicidad aparece como una característica constante de aquellos compuestos en los cuales se conserva la porción  $\beta$ -nitroestirénica del ácido aristolóquico. Va-

\* Dedicado al Profesor V. Deulofeu en su 80º aniversario.

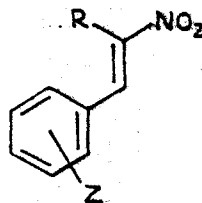
rios de los productos citotóxicos fueron ensayados en ratones portadores del carcinoma ascítico de Krebs II, encontrándose inhibición del tumor tanto por  $\alpha$ -nitroestilbenos (II) como por 8-nitroestirenos (1-aryl-2-nitroalquenos, III).



I



II



III

Para la preparación de estas últimas sustancias se han utilizado variaciones de la reacción de Knoevenagel, en las cuales se condensa un aldehído aromático con un nitroalcano en presencia de hidróxido, alcóxido, o un amina. Un método de amplia aplicación emplea como solvente el ácido acético, en el cual muchos de los productos deseados son poco solubles a temperatura ambiente, usando acetato de amonio como catalizador (5). En algunos casos, en particular cuando se partía de aldehídos bromados o yodados en una o en ambas posiciones meta, encontramos que el principal producto obtenido por este método era el benzonitrilo en lugar del arilnitroalqueno correspondiente. Los espectros de I.R. de los productos crudos, halogenados o no, mostraron que esta reacción inesperada se produce en alguna proporción bajo estas condiciones, ya que en todos los casos se observaba una banda de absorción nítida cerca de los  $2200\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento del grupo  $\text{-C}\equiv\text{N}$ . Esta reacción, que parece ser general, ha sido observada antes para un caso aislado (6). La producción de nitrilos tratando aldehídos aromáticos con 2-nitropropano en presencia de sales de amonio es conocida como método preparativo (7).

Una manera de explicar esta síntesis de nitrilos es suponer que el aldehído se condensa primero con amoníaco para dar una imina, la que es fácilmente deshidrogenada por el nitroalcano. Si fuera éste el caso, el reemplazo del acetato de

amonio por una amina primaria debería impedir la oxidación del intermediario hipotético. Llegamos así a un método general que permite obtener los productos deseados en poco tiempo y con rendimientos satisfactorios, consistentes en la condensación de benzaldehidos sustituidos con nitrometano o nitroetano usando ácido acético como diluyente y n-butilamina como base. Nuestros resultados están resumidos en la Tabla 1.

Las estructuras de los compuestos sintetizados fueron confirmadas por microanálisis elemental cuantitativo y por sus espectros de R.M.N. de  $^1\text{H}$  y de I.R. Los espectros de R.M.N. de los 1-aril-2-nitroetenos, cuando son de primer orden, muestran sistemas AB debidos a los protones vinílicos con constantes de acoplamiento de 13-14 Hz; los de los 1-aril-2-nitropropenos muestran acoplamientos de larga distancia entre los protones vinílicos, que dan singuletes anchos, y los grupos C-metilo, que dan dobletes apenas resueltos. Estos resultados, indicativos de la configuración (E), son comparables a los que figuran en la bibliografía para compuestos análogos (8). Los espectros de I.R. de todos estos productos incorporan bandas de estiramiento simétrico del grupo  $\text{NO}_2$  ( $1316\text{-}1356\text{ cm}^{-1}$ ) de intensidad mayor o igual a la de las bandas de estiramiento asimétrico de este grupo ( $1500\text{-}1535\text{ cm}^{-1}$ ). Esta relación de intensidades se ha considerado característica de (E)-1-aril-2-nitroalquenos (9).

Doce nuevos 1-aril-2-nitroalquenos y otros cinco conocidos, fueron ensayados frente a la leucemia linfocítica P388 del ratón con los resultados que se resumen en la Tabla 2.

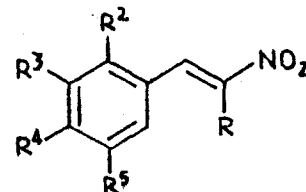
#### PARTE EXPERIMENTAL

Los microanálisis fueron efectuados por la Dra. B.B. de Deferrari (Buenos Aires) y por el Dr. F. Pascher (Bonn, R.F.A.). Los espectros de I.R. fueron registrados con instrumentos Perkin-Elmer 237 y 621; los de RMN. lo fueron con un aparato Varian T-60. Los puntos de fusión se determinaron sobre platina de Kofler y no están corregidos.

Los ensayos de actividad biológica fueron efectuados en laboratorios designados por el NCI (National Cancer Institute, E.U.A.) de acuerdo con normas de ese instituto. Se considera positivo un ensayo cuando el tiempo mediano de sobrevivencia de un lote de seis ratones previamente inyectados con un millón de células P388 cada uno y tratados después con el compuesto en estudio es por lo menos 25% mayor que el de un grupo testigo inyectado con células tumorales pero no tratado. (T/C  $\geq$  125%).

TABLA 1.

PRODUCTOS DE CONDENSACION DE BENZALDEHIDOS SUSTITUIDOS  
CON NITROALCANOS EN ACIDO ACETICO Y n-BUTILAMINA



COMPUESTO	R	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	FORMULA	REND. (%)	p.f (solvente)
1	H	-	Br	OH	OMe	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> BrNO <sub>4</sub>	63	194-195° (MeOH)
2	Me	-	Br	OH	OMe	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrNO <sub>4</sub>	77	132-133° (iPrOH)
3	H	Br	-	O-CH <sub>2</sub> -O		C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> BrNO <sub>4</sub>	67	157-159° (iPrOH)
4	Me	-	Br	O-CH <sub>2</sub> -O		C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> BrNO <sub>4</sub>	63*	163-164,5° (EtOH)
5	H	Br	-	OMe	OMe	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrNO <sub>4</sub>	80	165,5-166,5° (iPrOH)
6	Me	-	Br	OMe	OMe	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>4</sub>	50	85-87° (EtOH)
7	H	OMe	-	Br	OMe	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrNO <sub>4</sub>	60	159,5-160,5° (iPrOH)
8	Me	OMe	-	Br	OMe	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>4</sub>	40	115-116,5° (iPrOH)
9	Me	OMe	OMe	-	Br	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>4</sub>	31	88-89° (iPrOH)
10	H	OMe	-	OMe	Br	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrNO <sub>4</sub>	71	(mezcla <u>cis-trans</u> )
11	H	-	Br	OH	Br	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	59	176,5-179° (iPrOH)
12	Me	-	Br	OH	Br	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	61	145-146° (iPrOH)
13	H	OMe	Br	-	Br	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	75	137-138° (iPrOH)
14	Me	OMe	Br	-	Br	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	36	78-79° (MeOH)
15	H	-	Br	OMe	Br	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	60	153-154° (MeOH)
16	Me	-	Br	OMe	Br	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	55*	90-91° (EtOH)
17	Me	-	I	OMe	I	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> I <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	48	86,5-87,5° (iPrOH)

\* Precipitado por dilución con agua.

TABLA 2.

AUMENTO DE LA SOBREVIDA DE RATONES CON LEUCEMIA LINFOCITICA P-388  
 TRATADOS CON 1-ARIL-2-NITROALQUENOS

COMPUESTO	T/C (%)	DOSIS (mg)	Nº DE DOSIS	INTERVALO (DIAS)	EVALUACION
2	109	200	3	4	inactivo
3	113	100	3	4	inactivo
4	110	100	1	-	inactivo
5	132	50	3	4	actividad confirmada
6	117	100	3	4	inactivo
7	153	25	9	1	actividad confirmada
11	115	100	9	1	inactivo
12	130	50	3	4	actividad no confirmada
13	127	12,5	9	1	actividad confirmada
15	132	6,25	9	1	actividad confirmada
16	160	200	3	4	actividad no confirmada
17	112	100	9	1	inactivo
a	126	100	3	4	actividad no confirmada
b	126	400	3	4	actividad no confirmada
c	109	100	1	-	inactivo
d	141	12,5	9	1	actividad no confirmada
e	116	200	3	4	inactivo

a. 1-(5-bromo-2-hidroxi-3-metoxifenil)-2-nitropropeno (10)

b. 1-(2-bromo-4,5-metilendioxfenil)-2-nitropropeno (11)

c. 1-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-2-nitropropeno (12)

d. 1-(5-bromo-2,3-dimetoxifenil)-2-nitroeteno (13)

e. 1-(5-bromo-2,4-dimetoxifenil)-2-nitropropeno (11)

Procedimiento General. - El aldehído (10 milimoles) se disuelve en 5 ml de ácido acético, calentando. Se añade 20 milimoles de nitroalcano y 1 ml de n-butilamina, hirviendo a reflujo durante una hora. Al enfriar la mezcla de reacción cristaliza espontáneamente el arilnitroalqueno.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó con el financiamiento de DICYT (USACH). Los espectros fueron obtenidos por los Sres. E. Clavijo (I.R.) y S. Alegría (R.M.N.)

#### BIBLIOGRAFIA

1. H.B. Wood, Jr., comunicación personal (1975).
2. J.C. Doré, L. Montagnier y C. Viel, Chim. Thér., 6, 167 (1971).
3. L. Montagnier, E. Bisagni, J.D. Bouzat, J. Gruet, P. Marquet, J.J. Pepin y C. Rivalle, Chim. Thér., 6, 186 (1971).
4. J.C. Doré y C. Viel, Chim. Thér., 7, 214 (1972).
5. C.B. Gairaud y G.R. Lappin, J. Org. Chem., 18, 1 (1953).
6. S.N. Rastogi, J.S. Bindra y N. Anand, Indian J. Chem., 9, 1175 (1971).
7. H.M. Blatter, H. Lukaszewski y G. de Stevens, J. Am. Chem. Soc., 83, 2203 (1961).
8. a) J.C. Doré y C. Viel, J. Chim. Phys., 72, 1150 (1975);  
b) J.C. Doré y C. Viel, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 94, 225 (1975).
9. S. Watarai, K. Yamamura y T. Kinugasa, Bull. Chem. Soc. Japan, 40, 1448 (1967).
10. E. Profft y M. Pannach, Arch. Pharm., 299, 63 (1966).
11. S. Sepúlveda, R. Valenzuela y B.K. Cassels, J. Med. Chem., 15, 413 (1972).
12. C. F. Barfknecht y D.F. Nichols, J. Med. Chem. 14, 370 (1971).
13. J.R. Merchant y A. J. Mountvala, J. Org. Chem., 23, 1774 (1958).

Recibido: Diciembre 1981.