

Синтез віцинальних 2-арил(гетарил)- 2-[арил(гетарил)-сульфоніл]-етиламінів

О.В. Рудніченко, А.М. Анкін, І.М. Фесун, М.О. Чеканов, А.Р. Синюгін,
М.І. Власенко, Д.І. Іншин, С.М. Ярмолук*

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
вул. Акад. Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

Резюме. Реакцією арил- і гетарилальдегідів з нітрометаном в умовах конденсації Анрі синтезовано β -нітроетилени, що є зручними субстратами для приєднання сульфінних кислот. Одержано ряд нових 2-арил(гетарил)-2-[арил(гетарил)-сульфоніл]-1-нітроетанів, відновленням яких синтезовано низку 2-арил(гетарил)-2-[арил(гетарил)-сульфоніл]-етиламінів.

Ключові слова: антипсихотики, конденсація Анрі, гетарилальдегіди, віц-аміносурфони, відновлення.

Вступ. Серед великої кількості сірковмісних сполук, що становлять інтерес для медичних хіміків, окреме місце посідають віцинальні аміносурфони. Ці сполуки, за даними літератури, знайшли застосування як потужні модулятори резистентності до широкого спектра лікарських засобів (Multi-Drug Resistance) під час лікування лейкемії у мишей [1] та антипсихотики, що використовуються в лікуванні шизофренії й нервового тону [2].

Сполуку **1** (рис. 1) було протестовано на протипухлинну активність на клітинних лініях ракових клітин мишей, показано її вплив на зростання акумуляції цитостатика адриаміцину [1]. Серію інгібіторів кінуренінази **2** у вигляді сульфонілметил-*L*-амінокислот наведено на рис. 2.

Водночас в літературі практично відсутні відомості про найпростіші *віц*-аміносурфони, які б містили 2-гетарил- і 2-гетарилсульфонільні замісники у 2-му положенні, а також вільну первинну аміногрупу [3]. З огляду на це

нами було досліджено можливість синтезу віцинальних аміносурфонів, що містять у 2-му положенні як арильні, так і гетероароматичні замісники.

Результати й обговорення. β -Нітроетилени **4** (рис. 3), які легко синтезуються конденсацією Анрі відповідних альдегідів **3** із нітрометаном [4], є зручними реагентами для конструювання молекул із β -сульфоніл-нітроетильним фрагментом [5, 6]. У реакції конденсації найбільш високі виходи вдалося отримати, використовуючи як основу діацетат етилендіаміну або плавлений ацетат натрію. У цій роботі ми значно розширили ряд реагентів, застосовуючи в реакції конденсації, окрім бензальдегідів, низку гетарилальдегідів **3**, а також низку гетарилсульфінних кислот **5** у реакції приєднання до нітроетиленив (рис. 3). Усі синтезовані β -нітросурфони **6** відновлено у відповідні

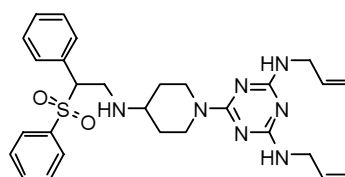
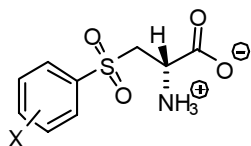


Рис. 1. Модулятор MDR-резистентності **1**.

* Corresponding author.
Tel./fax: +38044-5222458
E-mail address: yarmoluksm@gmail.com



X = H-, 2-NO₂-, 2-NH₂-, 4-NO₂-, 4-NH₂-

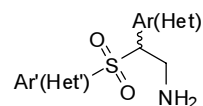
Рис. 2. Ряд інгібіторів кінуренінази 2.

первинні аміни за допомогою системи SnCl₂-HCl із збереженням сульфонільного фрагмента.

Отже, нами синтезовано найпростіші вітаміносульфони, які містять 2-гетарил- і 2-гетарилсульфонільні замісники у 2-му положенні, а також вільну первинну аміногрупу. Одержані сполуки становлять великий інтерес як потенційні біологічно активні сполуки в цілеспрямованому синтезі лікарських препаратів.

Експериментальна частина. Вихідні альдегіди придбано в «Acros Organics» і використано без додаткового очищення. Спектри ЯМР ¹H записано на приладі «Varian Mercury VXR 400» з робочою частотою 400 МГц, розчинники — CDCl₃ і ДМСО-d₆, внутрішній стандарт — ТМС, величини хімічних зсувів визначено з точністю до 0,01 м.ч. Температури плавлення були виміряні на приладі Кофлера та не уточнювались. Сполуки 4 синтезовано за методикою [4].

Загальний метод синтезу нітросульфонів 6. 0,1 моль нітrostиролу 4 розчиняють у 50 мл 96%-го етанолу, доводять до кипіння і додають еквімолярну кількість сульфїнової кислоти 5. Одержаний розчин кип'ятять 20 хв, охолоджують до кімнатної температури та залишають для кристалізації за 0 °С. Осад, що випав,



Ar(Het) = Ph-, Th-, Fu-, p-F-C₆H₄-

Ar'(Het') = Ph-, Th-, p-MeO-C₆H₄-, p-F-C₆H₄-, p-Cl-C₆H₄-, p-Tol-

Рис. 4. Ряд синтезованих 2-арил(гетарил)-2-[арил(гетарил)-сульфонїл]-етиламінів.

відфільтровують, промивають на фільтрі 96%-им етанолом (2x20 мл) і висушують на повітрі. Вихід — 70-80 % від теоретичного. Нітросульфони 6 — нестабільні сполуки, що не мають чітких і постійних температур плавлення, у процесі нагрівання вище 150 °С розкладаються з виділенням діоксиду нітрогену.

Загальний метод відновлення нітросульфонів 6. Розчин 0,4 моль (90,25 г) SnCl₂·2H₂O у 185 мл конц. HCl доводять до кипіння і додають 0,1 моль 6 за 5 рівних порцій. Кип'ятять при перемішуванні 2 год, охолоджують до кімнатної температури, фільтрують і залужнюють 50%-им водним розчином NaOH до рН~13. Продукт екстрагують толуолом (3x100 мл), толуольний розчин сушать над Na₂SO₄ й упарюють у вакуумі (10-12 мм рт.ст.). Вихід — 40-60 % від теоретичного. Для отримання стабільних гідрохлоридів синтезовані аміносульфони розчиняють у мінімальному об'ємі безводного дихлорметану та при охолодженні до 0 °С додають концентровану соляну кислоту до рН ~2,3. Осад фільтрують холодним і висушують на повітрі. Виходи реакцій, температури плавлення та опис ПМР-спектрів подано в табл. 1.

Надійшла в редакцію 08.09.2009 р.

Synthesis of vicinal 2-aryl(hetaryl)-2-[aryl(hetaryl)-sulfonyl]-ethanamines

O.V. Rudnichenko, A.M. Ankin, I.M. Fesun, M.O. Chekanov,
A.R. Synyugin, M.I. Vlasenko, D.I. Inshin, S.M. Yarmoluk

Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine
150 Zabolotnogo Str., Kyiv, 03143, Ukraine

Summary. As a part of study on the synthesis of sulfur-containing compounds of pharmacological interest, 2-aryl(hetaryl)-2-[aryl(hetaryl)-sulfonyl]-nitroethanes were prepared by the reaction of aryl- and hetarylaldehydes with nitromethane in the condition of Henry condensation, and the subsequent addition of a sulfinic acids. There are row of a new 2-aryl(hetaryl)-2-[aryl(hetaryl)-sulfonyl]-nitroethanes was synthesized, which was easily reduced in a 2-aryl(hetaryl)-2-[aryl(hetaryl)-sulfonyl]-ethanamines.

Keywords: antipsychotics, Henry condensation, hetarylaldehydes, vic-aminosulfones, reduction.

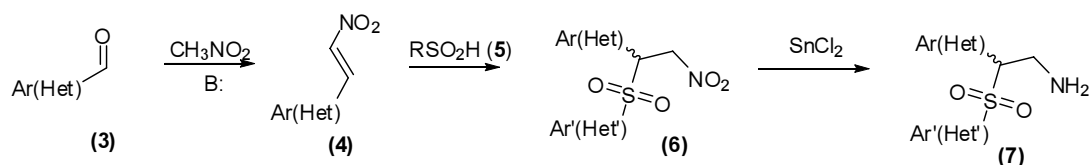


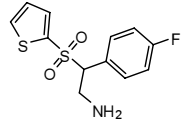
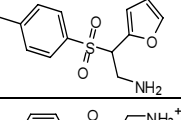
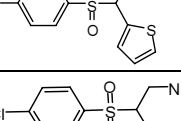
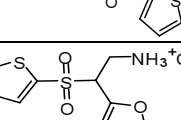
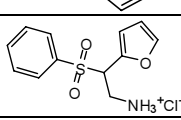
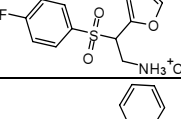
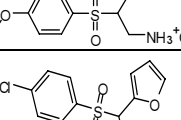
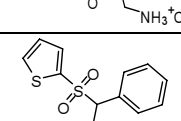
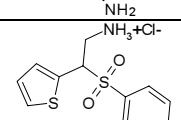

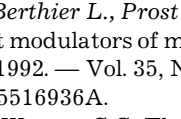
Рис. 3. Стратегія синтезу віц-аміносулфонів.

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук 6 (а-к)

№ сполуки	Структурна формула	Дані ЯМР ^1H	Вихід, %
ба		^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ : 5,46 (м, 3H), 7,01 (тр, 2H), 7,18 (тр, 1H), 7,35 (м тр, 2H), 7,56 (м, 1H), 8,02 (м, 1H).	71,7
бб		^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 2,36 (с, 3H), 5,23 (м, 1H), 5,39 (м, 1H), 5,56 (м, 1H), 6,31 (м, 1H), 6,51 (м, 1H), 6,73 (м, 1H), 6,87 (м, 2H), 7,44 (м, 2H).	80
бв		^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 5,03 (м, 1H), 5,27 (м, 1H), 5,51 (м, 1H), 6,04 (м, 1H), 6,12 (м, 1H), 6,00 (м, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,78 (м, 2H).	82
бг		^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 5,03 (м, 1H), 5,27 (м, 1H), 5,51 (м, 1H), 6,04 (м, 1H), 6,12 (м, 1H), 6,00 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 7,65 (м, 2H).	75
бд		^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 1,84 (м, 3H), 5,88 (м, 1H), 5,95 (м, 1H), 6,23 (м, 1H), 6,65 (м, 2H), 6,67 (м, 2H).	75,7
бе		^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 5,23 (м, 1H), 5,39 (м, 1H), 5,56 (м, 1H), 6,31 (м, 1H), 6,51 (м, 1H), 6,73 (м, 1H), 7,38-7,49 (м, 5H).	78,3
бж		^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 5,19 (м, 1H), 5,34 (м, 1H), 5,56 (м, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,46 (м, 1H), 6,67 (м, 1H), 7,13 (м, 2H), 7,67 (м, 2H).	78,5
бз		^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 3,85 (м, 3H), 4,93 (м, 1H), 5,07 (м, 1H), 5,34 (м, 1H), 6,87 (м, 2H), 7,11 (м, 2H), 7,26-7,31 (м, 3H), 7,44 (м, 2H).	77,3
би		^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 5,03 (м, 1H), 5,27 (м, 1H), 5,51 (м, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,60 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 7,65 (м, 2H).	77,9
бк		^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 5,43 (м, 3H), 7,17 (м, 1H), 7,25-7,41 (м, 5H), 7,53 (м, 1H), 8,02 (м, 2H).	70,3

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук 7 (а-л)

№ сполуки	Структурна формула	Дані ЯМР ^1H	Вихід, %	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$
7а		^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 1,41 (ш с, 2H), 3,35 (дд, 1H), 3,75 (дд, 1H), 4,18 (дд, 1H), 6,95-7,02 (м, 3H), 7,14-7,17 (м, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,61 (д, 1H).	61,2	118
7б		^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ : 1,42 (ш с, 2H), 2,38 (с, 3H), 3,06 (дд, 1H), 3,25 (дд, 1H), 4,58 (дд, 1H), 6,34 (д, 1H), 6,42 (тр, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,48 (д, 2H), 7,59 (м, 1H).	53,7	102
7в		^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ : 3,4 (дд, 1H), 3,36 (дд, 1H), 5,53 (дд, 1H), 6,98 (м, 2H), 7,3 (м, 2H), 7,5 (д, 1H), 7,68-7,72 (м, 2H), 8,61 (ш с, 3H).	44,9	98
7г		^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 1,78 (ш с, 2H), 4,0 (дд, 1H), 4,37 (дд, 1H), 5,4 (дд, 1H), 6,77 (м, 1H), 6,91 (м, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,5 (м, 2H).	49,2	157
7д		^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ : 3,57 (дд, 2H), 5,32 (дд, 1H), 6,52 (тр, 1H), 6,61 (д, 1H), 7,31 (тр, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,61 (ш с, 3H).	58,9	89
7е		^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ : 3,52 (м, 2H), 5,21 (м, 1H), 6,47 (м, 1H), 7,62-7,77 (мм, 5H), 7,88 (м, 1H), 8,43 (ш с, 3H).	49,4	148
7ж		^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ : 3,55 (2×дд, 2H), 5,33 (дд, 1H), 6,48 (м, 1H), 6,53 (м, 1H), 7,51 (дт, 2H), 7,71 (м, 2H), 8,52 (ш с, 3H).	60,3	161
7з		^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ : 3,56 (2×дд, 2H), 3,84 (с, 3H), 5,02 (дд, 1H), 7,02 (м, 2H), 7,18 (д, 2H), 7,31-7,51 (м, 5H), 8,38 (ш с, 3H).	59,6	176
7и		^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ : 3,54 (дд, 1H), 5,27 (дд, 1H), 6,49 (м, 1H), 6,54 (м, 1H), 7,62-7,73 (м, 5H), 8,45 (с, 3H).	55,0	167
7к		^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 3,52 (м, 2H), 5,21 (м, 1H), 6,47 (м, 1H), 7,62-7,77 (мм, 5H), 7,88 (м, 1H), 8,43 (ш с, 3H).	49,8	129
7л		^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ : 3,43 (дд, 1H), 3,59 (дд, 1H), 5,42 (дд, 1H), 7,03 (м, 2H), 7,58-7,67 (м, 5H), 7,76 (т, 1H), 8,27 (ш с, 3H).	59,3	191

Перелік літератури

1. Dhainaut A., Régnier G., Atassi Gh., Pierré A., Stéphane L., Kraus-Berthier L., Prost J-F. New triazine derivatives as potent modulators of multidrug resistance // *J. Med. Chem.* — 1992. — Vol. 35, No. 13. — P. 2481-2496.
2. U.S. Patent 5516936A.
3. Cason L.F., Wanser C.C. The preparation of some aryl aminoalkyl sulfides and sulfones // *J. Am. Chem. Soc.* — 1951. — Vol. 73, No. 1. — P. 142-145.
4. Bourguignon J., Le Nard G., Queguiner G. Synthèse d'aryl nitronorbornènes par cycloaddition de Diels-Alder entre les aryl-nitroéthylènes et le cyclopentadiène.

Justification de la stéréochimie et de la réactivité relative observées par la méthode CNDO/II. Obtention d'aryl aminonorbornènes // *Can. J. Chem.* — 1985. — Vol. 63. — P. 2354-2361.

5. Алексиев Д.И., Иванова С.М. Кинетика присоединения аренсульфиновых кислот к 4-(2-нитроэтил)-толуолу // *Журн. орг. химии.* — 1994. — Т. 30, вып. 5. — С. 720-722.

6. Hearth R.L., Lambert A. Aliphatic nitro-compounds. Part IV. Addition of thiols to α -nitro-olefins // *J. Chem. Soc.* — 1947. — P. 1477-1481.