

Синтез і властивості 2-(піридин-3-іл)-2-[арил(гетарил)-сульфоніл]-етиламінів

О.В. Рудніченко, І.М. Фесун, М.О. Чеканов, А.Р. Синюгін,
І.М. Котей, С.М. Ярмолюк*

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна

Резюме. Синтезовано ряд нових 2-(піридин-3-іл)-2-[арил(гетарил)-сульфоніл]-1-нітроетанів, подальше відновлення яких дало низку 2-арил(гетарил)-2-[арил(гетарил)-сульфоніл]-етиламінів. Одержано нові 2-(піридин-3-іл)-2-[арил(гетарил)-сульфоніл]-етиламіни як аналоги відомого інгібітора тимідилат синтетази. Ацилюванням та сульфонуванням вищезгаданих аміносольфонів отримано низку відповідних амідів і сульфамідів.

Ключові слова: піридин-2-карбоксальдегід, *N*-(2-(арилсульфоніл)-2-(піридин-3-іл)-етил)-аміди, *N*-(2-(арилсульфоніл)-2-(піридин-3-іл)-етил)-сульфонаміди, аміносольфони.

Вступ. У продовження розробки методів синтезу 2-арил(гетарил)-2-[арил(гетарил)-сульфоніл]-етиламінів [1] було одержано нові 2-(піридин-3-іл)-2-[арил(гетарил)-сульфоніл]-етиламіни як структурні аналоги інгібітора тимідилат синтетази (*TS*). Цей фермент каталізує фосфорилування тимідину (**1'**, рис. 1) і відіграє важливу роль під час реплікації ДНК, тому і використовується як молекулярна мішень для таких антиметаболітів, як фторурацил, FUdR, метотрексат, UFT, капцетабін [2].

Зважаючи на широкий спектр біологічної дії сполук, що містять піридиновий залишок [3], ми ввели піридиновий фрагмент у структуру 2-(гетарил)-2-[арил(гетарил)-сульфоніл]-етиламінів і вивчили їхні фізико-хімічні властивості.

Результати й обговорення. Синтез вихідного β-нітроетилену **2** здійснювали за класичною схемою — конденсацією Анрі нікотиналь-

дегіду **1** із нітрометаном [4], лише з тією різницею, що був використаний ефективний каталізатор — метиламін — для запобігання перебігу побічної реакції диспропорціонування (реакція Канніцаро) вихідного альдегіду. 1-Нітро-2-(піридин-3-іл)етилен **2** — стабільна кристалічна речовина з температурою плавлення 138–140 °С — є зручним синтоном для синтезу нітросульфонільної похідної **4** (схема 1).

Приєднання арилсульфінових кислот **3** до подвійного зв'язку C=C нітроетилену **2** з подальшим відновленням нітрогрупи проводили за аналогією з методом, описаним у роботі [1]. Варто зазначити, що аміносольфони **5** в основній своїй формі — нестабільні сполуки, які виділяють аміак, утворюючи вінілсульфон. У зв'язку з цим їх було переведено у більш стабільні (ди)гідрохлориди. Похідні **5**, що містять

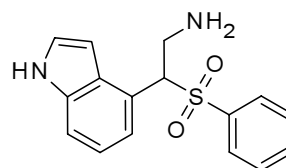
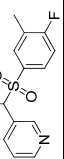
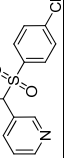
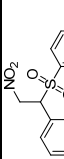
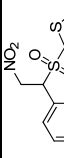
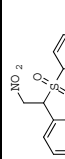
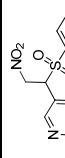
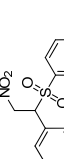


Рис. 1. Інгібітор тимідилат синтетази (*TS*) **1'**.

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

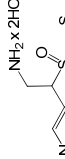
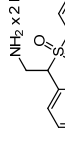
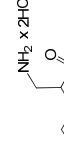
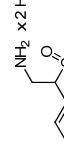
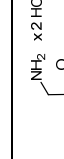
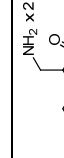
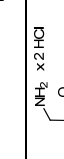
Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук 4а-ж

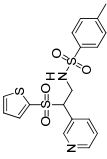
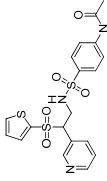
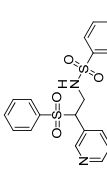
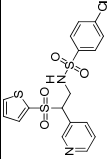
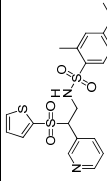
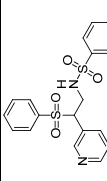
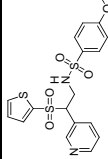
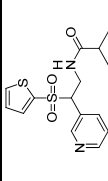
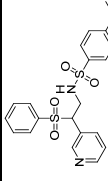
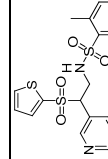
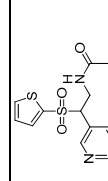
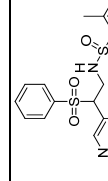
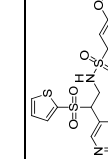
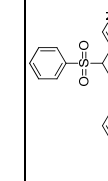
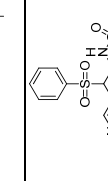
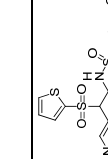
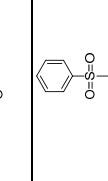
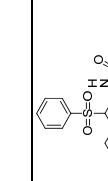
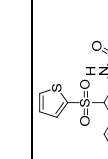
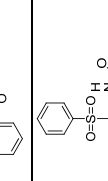
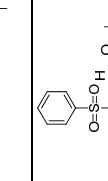
№ сполуки	Структурна формула	Дані ЯМР ¹ H	Вихід, %	№ сполуки	Структурна формула	Дані ЯМР ¹ H	Вихід, %
4а		¹ H ЯМР (CDCl ₃), δ: 2,27 (с, 3H), 4,99 (м, 1H), 5,06 (м, 1H), 5,37 (м, 1H), 7,32-7,47 (м, 3H), 7,73 (м, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,63 (м, 1H).	87	4д		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 5,49 (м, 1H), 5,54 (м, 1H), 5,73 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,57-7,73 (м, 4H), 7,85 (м, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,56 (м, 1H).	
4б		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 2,40 (с, 3H), 5,44 (м, 1H), 5,54 (м, 1H), 5,64 (м, 1H), 7,37-7,55 (м, 5H), 7,89 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,58 (м, 1H).	78	4е		¹ H ЯМР (CDCl ₃), δ: 5,11 (м, 2H), 5,40 (м, 1H), 7,11 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,76 (м, 2H), 8,31 (м, 1H), 8,64 (м, 1H).	
4в		¹ H ЯМР (CDCl ₃), δ: 5,01 (м, 1H), 5,07 (м, 1H), 5,40 (м, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,72 (м, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,63 (м, 1H).	70	4ж		¹ H ЯМР (CDCl ₃), δ: 5,00 (м, 1H), 5,07 (м, 1H), 5,38 (м, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 7,33-7,72 (м, 2H), 8,22 (д, 1H), 8,60 (м, 1H).	
4г		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 2,80 (с, 3H), 5,44 (м, 1H), 5,54 (м, 1H), 5,64 (м, 1H), 7,37-7,55 (м, 5H), 7,89 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,58 (м, 1H).	91				

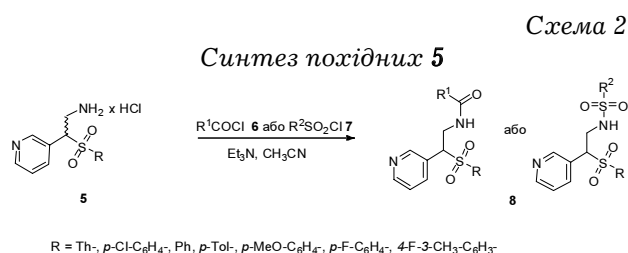
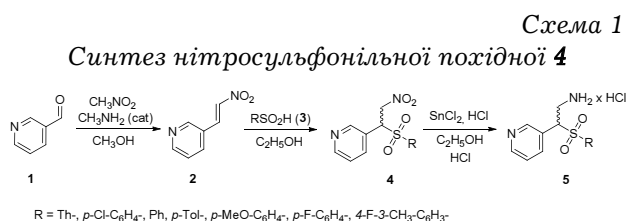
Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук 5а-є

№ сполуки	Структурна формула	Дані ЯМР ¹ H	Т _{пл} , °C	Вихід, %	№ сполуки	Структурна формула	Дані ЯМР ¹ H	Вихід, %	Т _{пл} , °C
5а		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 3,61 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 5,56 (м, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 8,21 (м, 1H), 8,28 (м, 1H), 8,63 (м, 3H), 8,72 (м, 1H), 8,97 (м, 1H).	160	60	5д		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 2,43 (с, 3H), 3,51 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 5,41 (м, 1H), 7,41 (д, 2H), 7,58 (д, 2H), 7,83 (м, 1H), 8,23 (м, 1H), 8,51 (ш, 3H), 8,71 (м, 1H), 8,91 (м, 1H).	77	150
5б		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 3,54 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 5,53 (м, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,74 (м, 2H), 7,84 (м, 1H), 7,91 (м, 1H), 8,31 (м, 1H), 8,59 (м, 3H), 8,81 (м, 1H), 8,89 (м, 2H).	203 (розкл.)	93	5е		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 3,51 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 5,41 (м, 1H), 7,15 (м, 2H), 7,67 (м, 2H), 7,93 (м, 1H), 8,32 (м, 1H), 8,52 (ш, 3H), 8,82 (с, 1H), 8,87 (д, 1H).	86	187
5в		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 3,51 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 5,63 (м, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,78 (м, 2H), 7,96 (м, 1H), 8,38 (м, 1H), 8,65 (м, 3H), 8,92 (м, 2H).	240	59	5є		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 2,25 (с, 3H), 3,87 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 5,41 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,87 (д, 1H).	80	211 (розкл.)
5г		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 3,49 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 5,52 (м, 1H), 7,72 (м, 4H), 7,91 (м, 2H), 8,31 (м, 1H), 8,52 (м, 3H), 8,9 (м, 2H).	171	94					

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук 8

Структурна формула	Дані ЯМР ¹ H	T _{пл} , °C	Структурна формула	Дані ЯМР ¹ H	T _{пл} , °C	Структурна формула	Дані ЯМР ¹ H	T _{пл} , °C
	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 2,4 (с, 3H), 3,5 (м, 2H), 4,65 (м, 1H), 7,2 (м, 1H), 7,34 (4H, аром), 7,52-7,62 (4H, аром), 7,78 (м, 1H), 8,09 (м, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,45 (дд, 1H).	168-169		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 2,14 (с, 3H), 3,53 (м, 2H), 4,63 (м, 1H), 7,2 (м, 1H), 7,34 (4H, аром), 7,52-7,62 (4H, аром), 7,78 (м, 1H), 8,09 (м, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,45 (дд, 1H).	184-185		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 3,57 (м, 2H), 4,65 (м, 1H), 7,45 (м, 3H), 7,65-7,77 (аром, 9 H), 7,94 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,95 (д, 1H).	117-118
	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 3,55 (м, 2H), 4,65 (м, 1H), 7,2 (тр, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,54-7,68 (7H, ар), 8,02 (м, 2H), 8,25 (м, 1H), 8,32 (д, 1H).	161-162		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 2,18 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 3,53 (м, 2H), 3,8 (с, 3H), 4,53 (м, 1H), 6,75 (м, 1H), 7,2 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,64 (м, 1H), 8,09 (м, 2H), 8,45 (м, 1H).	165-166		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 3,51 (м, 2H), 4,61 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,62-7,71 (аром, 8 H), 7,92 (м, 1H), 8,21 (м, 1H), 8,48 (с, 1H).	181-182
	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 3,28 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,65 (м, 1H), 7,05 (м, 2H), 7,2 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,60 (м, 3H), 7,75 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,5 (д, 1H).	169-170		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 1,18-1,70 (м, 1H), 3,8 (м, 2H), 4,73 (м, 1H), 7,2 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,64 (м, 1H), 8,09 (м, 2H), 8,45 (м, 1H).	142-143		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 3,42 (м, 2H), 3,81 (м, 3H), 4,57 (м, 1H), 7,02 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,22-7,81 (аром, 9H), 8,21 (м, 1H), 8,48 (д, 1H).	162-163
	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 2,29 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 3,67 (м, 2H), 4,51 (м, 1H), 7,13 (м, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,52 (м, 3H), 7,82 (м, 1H), 8,15 (м, 2H), 8,5 (м, 1H).	126-127		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 3,72 (с, 3H), 4,13 (м, 2H), 4,9 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 7,25 (м, 5H), 7,64 (м, 2H), 8,09 (м, 1H), 9,15 (м, 3H).	144-145		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 2,26 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 3,52 (м, 2H), 4,45 (м, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,31-7,6 (аром, 6 H), 7,71 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 8,48 (д, 1H).	156-157
	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 3,51 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,58 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 7,27-7,34 (4H, аром), 7,48 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,65 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,55 (м, 1H).	110-111		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 3,52 (м, 2H), 4,63 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 7,55-7,77 (аром, 10H), 7,94 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,55 (с, 1H).	137-138		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 2,71 (с, 3H), 3,81 (м, 2H), 4,72 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,52-7,65 (аром, 6 H), 8,21 (м, 1H), 8,48 (д, 1H).	135-137
	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 3,51 (м, 2H), 4,65 (м, 1H), 7,25 (с, 2H), 7,02 (м, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,76 (м, 1H), 8,08 (м, 1H), 8,24 (м, 1H), 8,53 (м, 1H).	131-132		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 3,46 (м, 2H), 4,61 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 7,55-7,77 (аром, 10H), 7,94 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,95 (с, 1H).	128-129		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 1,28 (м, 6H), 2,91 (м, 1H), 3,45 (м, 2H), 4,57 (м, 1H), 7,32 (м, 3H), 7,51-7,71 (аром, 9 H), 8,21 (м, 1H), 8,48 (д, 1H).	153-154
	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 2,48 (с, 3H), 3,61 (м, 2H), 4,65 (м, 1H), 6,83 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,65 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 8,10 (м, 1H), 8,28 (м, 1H), 8,51 (м, 1H).	128-129		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 2,51 (с, 3H), 3,36 (м, 2H), 4,51 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 7,55-7,77 (аром, 10H), 7,94 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,95 (с, 1H).	166-167		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆), δ: 2,26 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 3,52 (м, 2H), 4,45 (м, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,31-7,6 (аром, 6 H), 7,71 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 8,48 (д, 1H).	>220



вільну первинну аміногрупу, було успішно проацильовано та просульфоново в стандартних умовах у середовищі безводного ацетонітрилу в присутності триетиламіну (схема 2).

Висновки. Синтезовано найпростіші віц-аміносурфони, які містять 3-піридиновий замісник у 2-му положенні, а також вільну первинну аміногрупу. Реакціями ацилювання та сульфонування отримано низку відповідних амідів карбонових і сульфонових кислот.

Експериментальна частина. Вихідний нікотинальдегід **1** придбано в Acros Organics і використано без додаткового очищення. Розчинники очищено за стандартними методиками. Спектри ЯМР ¹H записано на приладі «Varian Mercury VXR 400» з робочою частотою 400 МГц, розчинники — CDCl₃ та DMSO-d₆, внутрішній стандарт — ТМС, величини хімічних зсувів визначали з точністю до 0,01 м.ч. Температури плавлення виміряли на приладі Кофлера і не уточнювали.

Сполуки **2**, **4**, **5** синтезовано за методом,

описаним в [1]. Для отримання стабільних гідрохлоридів аміносурфони **5** розчиняли в мінімальному об'ємі безводного ізопропанолу та при охолодженні до 0 °С додавали концентровану соляну кислоту до рН ~2-3. Осад фільтрували холодним і сушили на повітрі. Вихід становив 90-95 % (у перерахунку на вільну основу).

Синтез похідних 8. До суміші еквімолярних кількостей гідрохлориду аміносурфону **5** (~300 мг) і відповідного хлорангідриду **6** (або сульфохлориду **7**) у безводному ацетонітрилі (~2 мл) за кімнатної температури і перемішування додавали 2 або 3 еквіваленти триетиламіну. Реакційну суміш перемішували 1 год та розводили водою (~20 мл). Продукт **8**, що випав, фільтрували, промивали на фільтрі водою (5 мл) і сушили на повітрі. Виходи становили 40-87 %.

Надійшла в редакцію 12.03.2010 р.

Synthesis and some properties of vicinal 2-(pyridin-3-yl)-2-[aryl(hetaryl)-sulfonyl]-ethanamines

O.V. Rudnichenko, I.M. Fesun, A.R. Synyugin, M.O. Chekanov, I.M. Kotey, S.M. Yarmoluk

Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine
150, Zabolotnogo Str., Kyiv, 03680, 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-(pyrid-3-yl)-2-[aryl(hetaryl)-sulfonyl]-ethanamines were synthesized as an Thymidylate synthase inhibitor analogue. Number of a corresponding amides and sulfonamides was obtained by the acylation and sulfonylation reactions.

Keywords: pyridin-3-carboxaldehyde, N-(2-(arylsulfonyl)-2-(pyrid-3-yl)-ethan)-amides, N-(2-(arylsulfonyl)-2-(pyrid-3-yl)-ethan)-sulfonamides, antagonists, vic-aminosulfones.

Перелік літератури

1. Рудніченко О.В., Анкін А.М., Фесун І.М., Чеканов М.О., Синюгін А.Р., Власенко М.І., Іншин Д.І., Ярмолук С.М. Синтез віцинальних 2-арил(гетарил)-2-[арил(гетарил)-сульфоніл]-етиламінів // *Ukrainica Bioorganica Acta*. — 2009. — Т. 7, № 2. — С. 3-6.
2. US Patent 5498727A / Preparation of benzindole compounds from naphthalene compounds.
3. US Patent 5693642A / Piperazine derivatives as 5-HT1A ligands.

4. Bourguignon J., Le Nard G., Queguiner G. Synthese d'aryl nitronorbornenes par cycloaddition de Diels-Alder entre les aryl-nitroethylenes et le cyclopentadiene. Justification de la stereochimie et de la reactivite relative observees par la method CNDO/II. Obtention d'aryl aminonorbornenes // *Can. J. Chem.* — 1985. — Vol. 63. — P. 2354-2361.