ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2021, том 57, № 12, с. 1789–1792

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.833.3:547-305

СИНТЕЗ 4-(3,3-ДИМЕТИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИН-1-ИЛТИО)АНИЛИНОВ ПО РЕАКЦИИ РИТТЕРА

© 2021 г. А. Г. Михайловский*, Д. А. Перетягин

ФГБОУ МЗ РФ «Пермская государственная фармацевтическая академия», Россия, 614990 Пермь, ул. Полевая, 2
**e-mail: neorghim@pfa.ru*

Поступила в редакцию 29.06.2021 г.
После доработки 11.07.2021 г.
Принята к публикации 15.07.2021 г.

Циклоконденсацией Риттера диметилбензилкарбинола с родананилинами синтезированы 4-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-илтио)анилины. В качестве родананилинов были использованы 4-родананилин, 2-метил-4-родананилин и 2-родано-4-амино-этилбензоат. Полученные тиоэфиры могут рассматриваться в качестве синтонов и потенциальных биологически активных соединений.

Ключевые слова: циклоконденсация Риттера, диметилбензилкарбинол, родананилины, 4-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-илтио)анилины, синтоны и потенциальные биологически активные соединения

DOI: 10.31857/S0514749221120168

Ранее по реакции Риттера были получены 3,3-диалкил-1-метилтио-3,4-дигидроизохинолины [1], исследованы их химические свойства [2–5]. Используемые в этой реакции роданиды могут потенциально быть очень разнообразны по своей структуре [6]. Учитывая этот факт, важным вопросом становится зависимость реакционной способности роданидов от строения. Известно, что серусодержащие изохинолины перспективны в качестве биологически активных соединений [7]. Надо также учитывать тот факт, что значительная часть алкалоидов и лекарственных веществ представлена 1-бензилизохинолинами [8, 9]. Фрагмент арилтиогруппы можно рассматривать как аналог бензильного остатка, в котором группа CH_2 замещена на атом серы.

Целью данной работы является синтез 3,3-диметил-3.4-дигидроизохинолинов, содержащих в положении 1 арилтиогруппу, при этом ароматический остаток содержит первичную аминогруппу и другие функциональные группы.

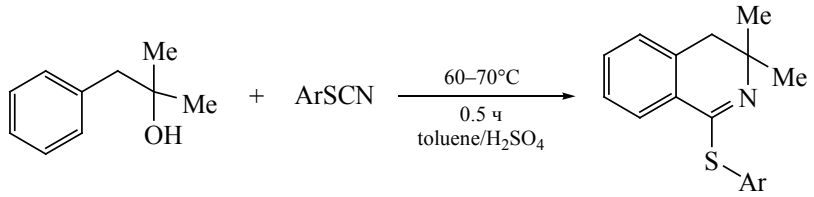
Исследования показали, что карбинол **1** при реакции роданидов **2a–c** в гетерофазной системе толуол–серная кислота при температуре 60–70°C в течение 0.5 ч образует изохинолины **3a–c** (схема 1).

Полученные тиоэфиры представляют собой бесцветные кристаллические вещества, трудно растворимые в спиртах и хлороформе, легко растворимые в ДМСО.

ИК спектры полученных веществ содержат полосы поглощения групп C=N в области 1625–1630 $см^{-1}$ и первичной аминогруппы (3475–3370 $см^{-1}$), что соответствует данным литературы [10].

В спектрах ЯМР ^1H содержатся сигналы двух метильных групп (1.00–1.13 м.д.), группы CH_2 в

Схема 1



1 **2a–c** **3a–c**

2, **3**, Ar = 4-$NH_2C_6H_4$ (**a**), 4-NH_2-3-Me-C_6H_3 (**b**), 1-CO_2Et-4-NH_2-C_6H_3-3-yl (**c**).

положении 4 (2.81–2.97 м.д.), группы NH_2 (5.00–5.81 м.д.), а также сигналы ароматических протонов и групп, имеющихся в анилиновом фрагменте.

Масс-спектры соединений **3a**, **b** включают пики молекулярных ионов, интенсивность которых равна соответственно 77 и 90%, спектр соединения **3c** пика молекулярного иона не содержит. Общим для спектров соединений **3a–c** является пик 190 ($C_{11}H_{12}NS$), являющийся, вероятно, пиком частицы 1-тио-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина, в спектрах соединений **3a**, **c** его интенсивнось достигает 100%. Общим для всех трех веществ является пик 158 ($C_{11}H_{12}N$ – остаток 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина) интенсивностью 27–47%.

Исходные роданиды **2a–c** получены по методикам, описанным в [6].

4-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-илтио)анилин (3a). К смеси 4.50 г (30 ммоль) карбинола **1** и 4.50 г (30 ммоль) роданида **2a** в 150 мл толуола прибавляют по каплям 10 мл концентрированной H_2SO_4. Смесь интенсивно перемешивают в течение 0.5 ч при температуре 60–70°C, далее выливают в 200 мл ледяной воды. Органический слой удаляют, водную фазу нейтрализуют раствором аммиака. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают. Выход 5.34 г (63%), бесцветные кристаллы. т.пл. 128–130°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3470 и 3380 (NH_2), 1625 (C=N). Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д.: 1.0 с (6H, $2CH_3$), 2.97 с (2H, H^4), 5.10 с (2H, NH_2), 6.57 т (2H, *o*-NH_2), 7.06–7.66 м ($6H_{аром}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 282 (77) $[M]^+$, 190 (100) $[C_{11}H_{12}NS]^+$, 158 (27) $[C_{11}H_{12}N]^+$, 124 (42) $[M - C_{11}H_{12}N]^+$. Найдено, %: C 72.17; H 6.27; N 10.05; S 11.17. $C_{17}H_{18}N_2S$. Вычислено, %: C 72.30; H 6.42; N 9.92; S 11.35. *M* 282.12.

4-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-илтио)-2-метиланилин (3b) получают аналогично методике получения соединения **3a** из 4.50 мл (30 ммоль) карбинола **1** и 4.92 г (30 ммоль) роданида **2b**. Выход 5.40 г (61%), бесцветные кристаллы. т.пл. 108–110°C (пропанол-2). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3460 и 3370 (NH_2), 1630 (C=N). Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д.: 1.03 с (6H, $2CH_3$), 2.10 с (3H, CH_3-Ar), 2.97 с (2H, H^4), 5.0 с (2H, NH_2), 6.54 т (1H, *o*-NH_2), 7.06–7.62 м ($6H_{аром}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 296 (90) $[M]^+$, 190 (12) $[C_{11}H_{12}NS]^+$, 158 (32) $[C_{11}H_{12}N]^+$, 139 (100) $[M - C_{11}H_{12}N + 1]^+$. Найдено, %: C 72.75; H 6.69; N 9.55; S 10.71. $C_{18}H_{20}N_2S$. Вычислено, %: C 72.93; H 6.80; N 9.45; S 10.82. *M* 296.43.

Этил 4-амино-3-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-илтио)бензоат (3c) получают аналогично методике получения соединения **3a** из 4.50 мл (30 ммоль) карбинола **1** и 6.66 г (30 ммоль) роданида **2c**. Выход 7.65 г (72%), бесцветные кристаллы. т.пл. 173–175°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3475 и 3380 (NH_2), 1725 (CO_2Et), 1630 (C=N). Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.13 с (6H, $2CH_3$), 1.22 т (3H, $C\underline{H}_3CH_2$, *J* 7.3), 2.81 с (2H, H^4), 4.28 к (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$, *J* 7.3), 5.81 с (2H, NH_2), 6.50 с (1H, *o*-NH_2), 7.32–8.22 м ($6H_{аром}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 190 (100) $[C_{11}H_{12}NS]^+$, 158 (47) $[C_{11}H_{12}N]^+$. Найдено, %: C 67.68; H 6.08; N 8.03; S 8.83. $C_{20}H_{22}N_2O_2S$. Вычислено, %: C 67.77; H 6.26; N 7.90; S 9.05. *M* 354.47.

ИК спектры сняты на спектрометре Specord M-80 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III HD 400 (400 МГц) в ДМСО-d_6, внутренний эталон ТМС. Масс-спектры сняты на приборе FINIGAN MAT INCOS 50 (70 эВ, ЭУ). Элементный анализ проведён на приборе CHNS-932 Leco Corporation.

Проверка чистоты полученных веществ осуществлялась методом ТСХ на пластинах Silufol

UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, проявление в УФ свете или парами брома.

ВЫВОДЫ

Циклоконденсацией Риттера диметилбензилкарбинола с родананилинами получены 4-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-илтио)анилины. Полученные вещества, содержащие в остатке анилина функциональные группы, можно рассматривать в качестве синтонов и потенциальных биологически активных соединений.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайловский Александр Георгиевич, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2143-0010

Перетягин Дмитрий Алексеевич, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-1925-162X

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров Б.Б., Дормидонтов М.Ю., Шкляев В.С., Шкляев Ю.В. *ХГС*. **1990**, *26*, 995–996. [Aleksandrov B.B., Dormidontov M.Yu., Shklyaev V.S., Shklyaev Yu.V. *Chem. Heterocycl. Compd*. **1990**, *26*, 835.] doi 10.1007/BF00509725
2. Александров Б.Б., Глушков В.А., Глушкова Е.Н., Горбунов А.А., Шкляев В.С., Шкляев Ю.В. *ХГС*. **1994**, *30*, 511–514. [Aleksandrov B.B., Glushkov V.A., Glushkova E.N., Gorbunov A.A., Shklyaev V.S., Shklyaev Yu.V. *Chem. Heterocycl. Compd*. **1994**, *30*, 449–452.] doi 10.1007/BF001169940
3. Шкляев Ю.В., Глушков В.А., Белогуб Н.Б., Мисюра И.Л. *ХГС*. **1996**, *32*, 800–806. [Shklyaev Yu.V., Glushkov V.A., Belogub N.B., Misura I.L. *Chem. Heterocycl. Compd*. **1996**, *32*, 689–695.] doi 10.1007/BF001164868
4. Глушков В.А., Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Фешина Е.В., Шкляев Ю.В. *Хим.-фарм. ж*. **2005**, *39*, 27–29. [Glushkov V.A., Anikina L.V., Vikharev Yu.B., Feshina E.V., Shklyaev Yu.V. *Pharm. Chem. J*. **2005**, *39*, 533–536.] doi 10.1007/s11094-006-0015-9
5. Глушков В.А., Бабенцев Д.Н., Дмитриев М.В., Степанова К.А., Харинцева А.Ю., Симахина А.Е. *ХГС*. **2021**, *57*, 63–68. [Glushkov V.A., Babentsev D.N., Dmitriev M.V., Stepanova K.A., Kharintseva A.Yu., Simakhina A.E. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2021**, *57*, 63–68.] doi 10.1007/s10593-021-02868-9
6. Мельников Н.Н., Сухарева Н.Д. *Реакции и методы исследования органических соединений*. Ред. В.М. Родионов. М.: Госхимиздат, **1959**, *8*, 1–184.
7. Михайловский А.Г., Юсов А.С., Махмудов Р.Р., Старкова А.В., Рудакова И.П. *Хим.-фарм. ж*. **2018**, *52*, 36–40. [Mikhailovskii A.G., Yusov A.S., Mahmudov R.R., Starkova A.V., Rudakova I.P. *Pharm. Chem. J*. **2018**, *52*, 716–720.] doi 10.1007/s11094-018-1887-1
8. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*. Ред. В.Г. Карцев. М: ICPF, **2011**, *8*.
9. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, **2012**.
10. Преч Э., Бюльман Ф., Аффольтер К. *Определение строения органических соединений*. М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, **2006**. [Pretsch E., Buhlmann P., Affolter C. *Structure Determination of Organic Compounds*. Berlin, Heideberg, Springer-Verlag, **2000**.]

Synthesis of 4-(3,3-Dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-1-ylthio)anilines by Ritter Reaction

A. G. Mikhailovskii* and D. A. Peretyagin

FSEBI of the Ministry of Health of RF «Perm State Pharmaceutucal Academy»,
ul. Polevaya, 2, Perm, 614990 Russia
**e-mail: neorghim@pfa.ru*

Received June 29, 2021; revised July 11, 2021; accepted July 15, 2021

By Ritter cyclocondensation of dimethylbenzylcarbinol with rodananilines 4-(3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-1-ylthio)anilines have been synthesized. As rodananilines were used 4-rodanoaniline, 2-methyl-4-rodanoaniline and 2-rodano-4-amino-ethylbenzoate. The thioethers obtained can be considered as synthones and potential biologically active compounds.

Keywords: Ritter cyclocondensation, dimethylbenzylcarbinol, rodananilines, 4-(3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-1-ylthio)anilines, synthones and potential biologically active compounds