ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2019, том 55, № 8, с. 1296–1299

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.473.2 + 547.82

СИНТЕЗ СИММЕТРИЧНЫХ БИС-ИЗОХИНОЛИДОНОВ

© 2019 г. Р. М. Акопян*

Институт органической химии научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА, 0014, Армения, г. Ереван, пр. Азатутяна 26
**e-mail: robahakob@gmail.com*

Поступила в редакцию 30 января 2019 г.
После доработки 31 мая 2019 г.
Принята к публикации 31 мая 2019 г.

В статье описывается синтез 1,1'-алкилдиил-бис{3-циано-4-[4,5,5-триметилфуран-2(5*H*)-он-3-ил]-2-пиридонов} посредством превращений соответствующих лактонов. Показана возможность внутримолекулярной циклизации полученных соединений, приводящая к получению симметричных 7,7'-алкилдиил-бис{5-амино-3,3-диметилфуро[3,4-*f*]изохинолин-1,6(3*H*,7*H*)-дионов}.

Ключевые слова: фуран-2(5*H*)-оны, пиридоны, диамины, изохинолиндон, циклоконденсация.

DOI: 10.1134/S0514749219080202

Соединения содержащие пиридоновый цикл представляют особый интерес вследствие разнообразия проявляемых биологических свойств [1, 2]. Фурановый цикл в виде производных тетроновой кислоты встречается в ряде природных соединений некоторые из которых проявляют противовосполительные, жаропонижающие, обезболивающие [3] а также антиоксидантные и радиопротекторные свойства [4, 5].

Учитывая вышеуказанные свойства, а также имея ввиду наш интерес в области синтеза производных пиридонов и фуранонов, нами разработан метод получения пиридон-замещенных фуранонов посредством ряда превращений, исходя из соответствующих α-кетоспиртов (схема 1) [6].

Схема синтеза включает начальное взаимодействие 3-гидрокси-3-метилбутан-2-она (**1**) с 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-оном (**2**), в присутствии триэтиламина [7]. Далее полученный 3-ацетил-4,5,5-триметилфуран-2(5*H*)-он (**3**) взаимодействует с этиловым эфиром цианоуксусной кислоты (**4**) посредством реакции Кневенагеля, приводя к

Схема 1.

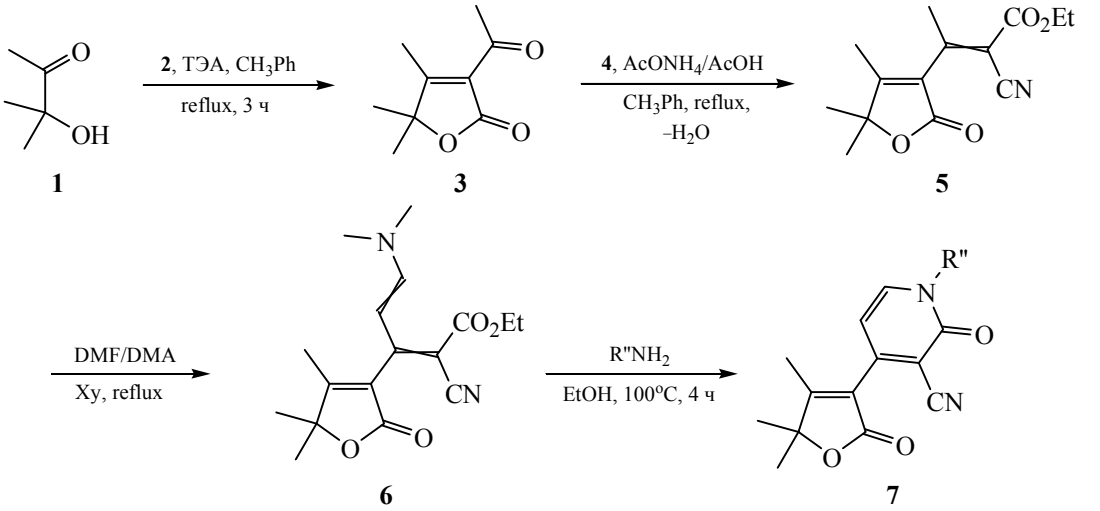
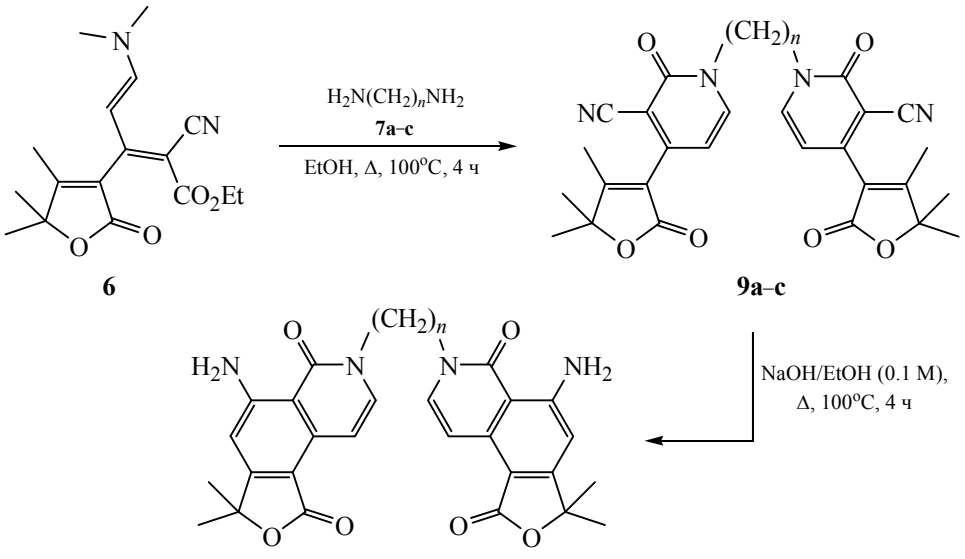


Схема 2.



6 **9a–c** **10a–c**

n = 2 (**a**), 4 (**b**), 6 (**c**).

образованию продукта конденсации – этил 2-циано-3-(4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)бут-2-еноату (**5**), далее соединение **5** взаимодействуя с диметилацеталем диметилформамида образует соответствующее соединение **6**, которое по известной методике [8] может циклизоваться с различными первичными аминами в соответствующие 1-замещенные 3-циано-4-[4,5,5-триметил-фуран-2(5*H*)-он-3-ил]-2-пиридоны (**7a–c**).

В данном сообщении описывается взаимодействие соединения **6** с алифатическими диаминами с целью получения симметричных 1,1'-алкилдиил-бис{3-циано-4-[4,5,5-триметилфуран-2(5*H*)-он-3-ил]-2-пиридонов} (**9a–c**). Реакцию проводили в закрытой ампуле, в присутствии малого количества этанола в качестве растворителя. Ампулы помещаются в автоклав, который нагревается до 100°C. Реакция завершается через 4 ч.

В результате взаимодействия нами были получены соответствующие соединения **7a–c** с выходами 65–87% (схема 2).

Поскольку в молекулах полученных соединений присутствует метильная группа, которая может в соответствующих условиях атаковать нитрильную группу пиридонового кольца, мы провели также внутримолекулярную циклизацию **9a–c** в присутствии основания. Для реакции использована та же аппаратура, что и при получении **10a–c**. Реакция проведена нагреванием соединений **9a–c** в присутствии малого количества – 0.1 M этанольного раствора гидроксида натрия в течение 3 ч при 100°C. 7,7'-Алкикдиил-бис{5-амино-3,3-диметилфуро-[3,4-*f*]изохинолин-1,6(3*H*,7*H*)-дионы} (**10a–c**) получены в виде слабо бежевых кристаллов после завершения реакции.

Таким образом, нами получен ряд 1,1'-алкилдиил-бис{3-циано-4-[4,5,5-триметилфуран-2(5*H*)-он-3-ил]-2-пиридонов} и показана возможность внутримолекулярной циклизации полученных соединений, приводящая к получению симметричных 7,7'-алкилдиил-бис{5-амино-3,3-диметилфуро[3,4-*f*]изохинолин-1,6(3*H*,7*H*)-дионов}, которые могут представлять интерес с биологической точки зрения, так как содержат в молекулах как фурановый так и пиридоновый фрагменты.

Полученные вещества были идентифицированы методами спектроскопии ИК и ЯМР ^{1}H.

Синтез 1,1'-алкилдиил-бис{3-циано-4-[4,5,5-триметилфуран-2(5*H*)-он-3-ил]-2-пиридонов} (9a–c). В закрывающейся ампуле смешали 1.0 ммоль соответствующего диамина **7a–c**, 2.0 ммоль (0.636 г) соединения **6** и 1 мл абсолютного этанола. Ампулу поместили в автоклав и нагрели в течение 4 ч при 100°C. По истечении времени, после охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, образовавшиеся кристаллы отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром, получая кристаллы соединений **9a–c** с достаточной чистотой для анализа и последующих превращений (выход 70–85%).

1,1'-(Этан-1,2-диил)бис[2-оксо-4-(4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил] (9a). Выход 0.334 г (65%), т.пл 288–290°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2230 (–C≡N), 1750 (O–C=O), 1660 (N–C=O), 1600 (–C=C–C=C–). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.54 с (12H, 4CH$_3$), 2.10 с (6H, 2CH$_3$), 4.37 ш.с (4H, 2NCH$_2$), 6.28 д (2H, 2CH$_{аром}$, *J* 6.9 Гц), 8.01 д (2H, 2CH$_{аром}$, *J* 6.9 Гц). Найдено, %: C 65.48; H 5.11; N 10.84. $C_{28}H_{26}N_4O_6$. Вычислено, %: C 65.36; H 5.09; N 10.89; O, 18.66.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис[2-оксо-4-(4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил] (9b). Выход 0.477 г (88%), т.пл 274–276°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2240 (–C≡N), 1760 (O–C=O), 1670 (N–C=O), 1610 (–C=C–C=C–). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.54 с (12H, 4CH$_3$), 1.79–1.82 м (4H, 2CH$_2$), 2.10 с (6H, 2CH$_3$), 4.00–4.10 м (4H, 2NCH$_2$), 6.35 дд (2H, 2CH$_{аром}$, *J* 6.9, 1.3 Гц), 8.17 д (2H, 2CH$_{аром}$, *J* 6.9 Гц). Найдено, %: C 66.26; H 5.59; N 10.38. $C_{30}H_{30}N_4O_6$. Вычислено, %: C 66.41; H 5.57; N 10.33; O 17.69.

1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис[2-оксо-4-(4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил] (9c). Выход 0.496 г (87%), т.пл 254–256°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2225 (–C≡N), 1745 (O–C=O), 1655 (N–C=O), 1605 (–C=C–C=C–). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.39–1.47 м (4H, 2CH$_2$), 1.56 с (12H, 4CH$_3$), 1.71–1.83 м (4H, 2CH$_2$), 2.12 с (6H, 2CH$_3$), 4.00 т (4H, 2NCH$_2$, *J* 7.3 Гц), 6.30 д (2H, 2CH$_{аром}$, *J* 6.9 Гц), 8.09 д (2H, 2CH$_{аром}$, *J* 6.9 Гц). Найдено, %: C 67.44; H 5.98; N 9.79. $C_{32}H_{34}N_4O_6$. Вычислено, %: C 67.35; H 6.01; N 9.82; O 16.82.

Синтез 7,7'-алкикдиил-бис(5-амино-3,3-диметилфуро[3,4-*f*]изохинолин-1,6(3*H*,7*H*)-дионов (10a–c). К 2 мл 2 М раствора гидроксида натрия в этаноле добавили 0.5 ммоль соответствующего нитрила **9a–в** и кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения смеси, образовавшиеся кристаллы отфильтровали, промыли дистиллированной водой, а затем диэтиловым эфиром, получая кристаллы соединений **10a–в** с достаточной чистотой для анализа и последующих превращений (выход 67–75%).

7,7'-(Этан-1,2-диил)бис{5-амино-3,3-диметилфуро[3,4-*e*]изохинолин-1,6(3*H*,7*H*)-дион} (10a). Выход 0.172 г (67%), т.пл 268–270°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3470, 3280 (NH$_2$), 1740 (O–C=O), 1650 (N–C=O), 1580 (аром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.53 с (12H, 4CH$_3$), 4.32 ш.с (4H, 2NCH$_2$), 6.54 с (2H, 2CH$_{аром}$), 7.21 д (1H, CH$_{аром}$, *J* 7.5 Гц), 7.25 д (1H, CH$_{аром}$, *J* 7.5 Гц), 7.41 д (1H, CH$_{аром}$, *J* 7.5 Гц), 7.51 д (1H, CH$_{аром}$, *J* 7.5 Гц), 8.27–9.47 ш.с (4H, 2NH$_2$). Найдено, %: C 65.29; H 5.10; N 10.92. $C_{28}H_{26}N_4O_6$. Вычислено, %: C 65.36; H 5.09; N 10.89; O 18.66.

7,7'-(Бутан-1,2-диил)бис{5-амино-3,3-диметилфуро[3,4-*e*]изохинолин-1,6(3*H*,7*H*)-дион} (10b). Выход 0.19 г (70%), т.пл 269–271°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3460, 3270 (NH$_2$), 1730 (O–C=O), 1640 (N–C=O), 1590 (аром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.53 с (12H, 4CH$_3$), 1.59–1.78 м (4H, 2CH$_2$), 3.88–4.05 м (4H, 2NCH$_2$), 6.53 с (2H, 2CH$_{аром}$), 7.30 д (2H, 2CH$_{аром}$, *J* 7.3 Гц), 7.65 д (2H, 2CH$_{аром}$, *J* 7.3 Гц), 7.93–9.65 ш.с (4H, 2NH$_2$). Найдено, %: C 66.52; H 5.55; N 10.28. $C_{30}H_{30}N_4O_6$. Вычислено, %: C 66.41; H 5.57; N 10.33; O 17.69.

7,7'-(Гексан-1,2-диил)бис{5-амино-3,3-диметилфуро[3,4-*e*]изохинолин-1,6(3*H*,7*H*)-дион} (10c). Выход 0.214 г (75%), т.пл 274–276°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3465, 3275 (NH$_2$), 1735 (O–C=O), 1645 (N–C=O), 1585 (аром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.38–1.45 м (4H, 2CH$_2$), 1.57 с (12H, 4CH$_3$), 1.67–1.79 м (4H, 2CH$_2$), 3.92 т (4H, 2NCH$_2$, *J* 7.1 Гц), 6.44 с (2H, 2CH$_{аром}$), 7.34 д (2H, 2CH$_{аром}$, *J* 7.4 Гц), 7.41 д (2H, 2CH$_{аром}$, *J* 7.4 Гц), 7.65–10.06 ш.с (4H, 2NH$_2$). Найдено, %: C 67.50; H 5.99; N 9.77. $C_{32}H_{34}N_4O_6$. Вычислено, %: C 67.35; H 6.01; N 9.82; O 16.82.

ИК спектры зарегистрированы на приборе Specord 75 IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C получены на приборе Varian Mercury 300 VX (300 и 75 МГц соответственно) в смеси ДМСО-d_6–CCl$_4$, 1:3, внутренний стандарт – ТМС. Данные элементных анализов получены на приборе EuroVector Euro EA 3000.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке гранта Министерство образования и науки РА Комитета по науке N18T-2E151.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adam W., Marquardt S., Saha-Molle C. R. *Photochem. Photobio*. **1999**, *70*, 287. doi 10.1111/j.1751-1097.1999.tb08137.x

2. Collins I., Castro J.L. *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 4069. doi 10.1016/S0040-4039(99)00651-6
3. Foden F.R., McCormick J., Omant D.M. *J. Med. Chem*. **1975**, *18*, 199. doi 10.1021/jm00236a020
4. Meunier S., Hanedanian M., Desage-El Murr M., Nowaczyk S., Le Gall T., Pin S., Renault J.P., Boquet D., Creminon C., Mioskowski C., Taran F. *ChemBioChem*. **2005**, *6*, 1234. doi 10.1002/cbic.200400421
5. Habrant D., Poigny S., Segur-Derai M., Brunei Y., Heurtaux B., Gall T.L., Strehle A., Saladin R., Meunier S., Mioskowski C., Wagner A., *J. Med. Chem*. **2009**, *52*, 2454. doi 10.1021/jm801500h
6. Hakobyan R.M., Hayotsyan S.S., Melikyan G.S. *4th International Conference of Young Scientists: Chemistry Today – 2014: August 18–22*, **2014**, 132.
7. Peixoto P.A., Boulange A., Leleu S., Franck X. *Eur. J. Org. Chem*. **2013**, 3316. doi 10.1002/ejoc.201300166
8. Piroyan A., Melikyan G. *Het. Commun*. **2012**, *18*, 233. doi 10.1515/hc-2012-0158

Synthesis of Symmetric Bis-Isoquinolidones

R. M. Hakobyan*

Institute of Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, NAS RA, 0014 Armenia,Yerevan, pr. Azatutyan 26
**e-mail: robahakob@gmail.com*

Received January 30, 2019; revised May 31, 2019; accepted May 31, 2019

The article describes the synthesis of 1,1'-alkyl-diyl-bis{3-cyano-4-[4,5,5-trimethylfuran-2(5*H*)-on-3-yl]-2-pyridones} by converting the corresponding lactones. The possibility of intramolecular cyclization of the compounds obtained was shown, resulting in the production of symmetrical 7,7'-alkyl-di-bis{5-amino-3,3-dimethylfuro[3,4-*f*]isoquinoline-1,6(3*H*,7*H*)-diones}.

Keywords: furan-2(5*H*)-ones, pyridones, diamines, isoquinolindone, cyclocondensation