

(1,2,4)-տրիազոլո (4'', 3'':3'',4'')-ի վերախմբավորումը (1,2,4)-տրիազոլո-  
(1'',5'':3'',4') պիրիմիդոթիենոպիրիդազինների

Ուսումնասիրվել է սինթեզված միացությունների ֆիրրինոլիտիկ ակտի-  
վությունը

## SYNTHESIS AND ISOMERIZATION OF TRIAZOLOPYRIMIDOTHIENOPYRIDAZINES

Zh. V. GHAZARIAN, M. A. SHEYRANIAN, R. S. VARTANIAN,  
A. S. AHARONIAN and N. O. STEPANIAN

The synthesis of triazolo and tetrazolo pyrimidothienopyridazines have been carried out starting from 6,7-dimethoxycarbonyl-2-methyl-4-hydrazino-5,6,7,8-tetrahydropyrimido [5',4':4,4'] thieno [2,3-c] pyridazine. Isomerization of [3'',2''-c/-] into [1'',5''-c/-] triazolopyrimidothienopyridazines has been shown.

The fibrinolytic activity of the obtained compounds has been studied,

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вартанян Р. С., Газарян Ж. В., Шейранян М. А., Карапетян А. А., Стручков Ю. Т., Алексанян М. А. — Арм. хим. ж., 1990, т. 43, № 5 с. 324.
2. Вартанян Р. С., Шейранян М. А., Газарян Ж. В., Агиронян А. С., Степанян Н. О. — Арм. хим. ж., 1992, т. 45, № 1—2, с. 54.
3. Skishoo C. J., Devani M. B., Ulhas G. V., Aramkhan S., Bhadti V. S. — J. Het. Chem., 1981, v. 18, № 1, p. 41.
4. Сб. «Лабораторные методы клинических исследований»/под ред. М. Тульчинского, 1965, с. 744.
5. Рутберг Р. А. — Лаборат. дело, 1961, № 6, с. 6.

Армянский химический журнал, т. 45, № 1—2, стр. 66—70 (1992 г.)

УДК 547.822.3

## ПРЕВРАЩЕНИЯ ПИПЕРИДИН-4-ОНОВ В РЕАКЦИИ РИТТЕРА

В. О. МАРТИРОСЯН, К. Р. КОЛОЗЯН и Р. С. ВАРТАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна  
АН Республики Армения, Ереван

Поступило 16 IV 1991

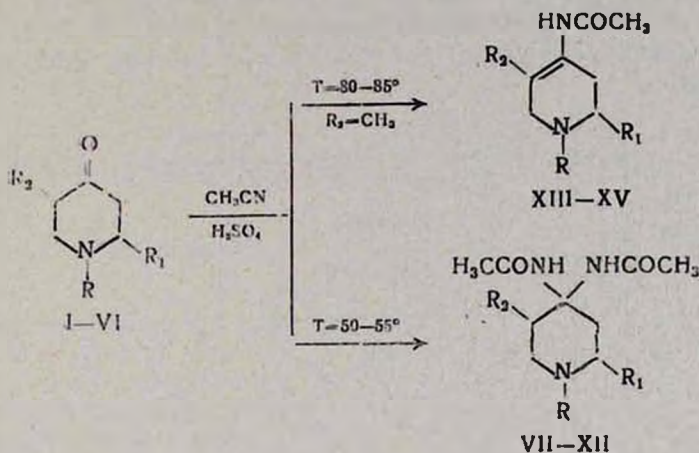
Взаимодействием пиперидин-4-онов с ацетонитрилом в условиях реакции Риттера получены бис-ациламинны или енамиды пиперидинового ряда.

Табл. 3, библи. ссылок 6.

Получение бис-амидов непосредственным взаимодействием карбонильных соединений с нитрилами в условиях реакции Риттера было ограничено только альдегидами [1, 2]. Кетоны же в различных модификациях проведения реакции подвергаются самоконденсации с последующим превращением в β-ациламинокетоны [3].

Недавно нами было показано, что в присутствии конц. серной кислоты такие кетоны, как циклогексанон и циклопентанон с ацетонитрилом образуют бис-ациламины с высокими выходами [4].

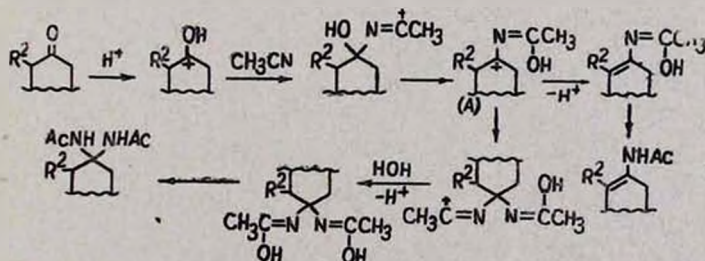
В продолжение этих исследований в настоящем сообщении приводятся результаты изучения превращений пиперидин-4-онов при взаимодействии с ацетонитрилом в присутствии конц. серной кислоты. При этом установлено, что в зависимости от типа замещения в пиперидиновом кольце и температурного режима проведения реакции направление процесса изменяется.



- 1) I, VII, XIII. R = CH<sub>3</sub>; II, V, VIII–XI, XIV, XV. R = –(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>–Ph  
 2) I, II, IV, VI, VII, X, XIII, XV. R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>; III, V, VI, IX, XI, XII, XIV. R<sub>1</sub> = H;  
 3) I, III, IV, VII, IX, X, XIII–XV. R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>; II, V, VI, VIII, XI, XII. R<sub>2</sub> = H.

Так, при проведении реакции при 50–55° независимо от природы заместителей в пиперидиновом кольце получают только бис-амиды VII–XII, а при ее проведении при 80–85°—пиперидин-4-оны, имеющие метильный заместитель в β-положении, образуют исключительно енимиды XIII–XV, в то время как при этой температуре незамещенные пиперидин-4-оны приводят к образованию бис-ациламинов.

Механизм реакции образования 4,4-диаминов и енамидов в условиях реакции, по своей вероятности, можно представить следующей схемой:



Промежуточный ион карбония (A) в зависимости от типа замещения и температурного режима стабилизируется либо присоединением второй молекулы нитрила с образованием диаминов, либо депротонированием с образованием енамидов.

Следует отметить, что получение енамидов в литературе ограничено термическим отщеплением цианистого водорода от ацилированных аминонитрилов [5] или недавно обнаруженной реакцией взаимодействия уксусного ангидрида с оксимами кетонов в пиридине [6].

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе «UR-20» в вазелиновом масле, спектры ПМР—на приборе «Varian T-60» (60 МГц) в  $\text{CDCl}_3$  с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС. ТСХ проводилась на пластинках «Polygram Sil G/UV<sub>254</sub>» в системе метанол—хлороформ, 1:10.

Таблица I  
Характеристики синтезированных бис-ациламинов VI-XI

| Соединение | Т. пл., °C | Выход, % | R <sub>f</sub> | ИК спектр<br>$\nu$ , см <sup>-1</sup><br>(C=O; N—H) | Спектр ПМР, $\delta$ , м. д. (I, Гц)                                                                                                                                                                                             |
|------------|------------|----------|----------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VII        | 147—149    | 43       | 0,54           | 1680<br>3300                                        | 6,60 c (1H, 2NH), 3,60—2,20 м (1H, 3,6-CH <sub>2</sub> , 2,5-CH); 2,40 c (3H, N—CH <sub>3</sub> ), 2,00 c (6H, COCH <sub>3</sub> ); 1,4—1,00 м (6H, 2,5-CH <sub>2</sub> )                                                        |
| VIII       | 261—262    | 50       | 0,50           | 1670<br>3300                                        | 7,20 c (1H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 6,54 c (2H, 2-NH); 3,40—2,18 м (11H, N—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —, 3,5,6-CH <sub>2</sub> , 2-CH); 2,00 c (6H, 2-COCH <sub>3</sub> ); 1,2 д (3H, 2-CH <sub>3</sub> , J=6 Гц) |
| IX         | 241—245    | 49       | 0,47           | 1671<br>3300                                        | 7,25 c (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 6,40 c (2H, 2NH); 3,38—2,90 м (11H, N—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —, 2,3,6-CH <sub>2</sub> , 3-CH); 2,00 c (6H, 2-COCH <sub>3</sub> ); 1,10 д (3H, 3-CH <sub>3</sub> , J=6 Гц) |
| X          | 170—172    | 45       | 0,45           | 1690<br>3300                                        | 7,20 c (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 6,45 c (2H, 2NH); 3,42—2,01 м (10H, N—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —, 3,6-CH <sub>2</sub> , 2,5-CH); 2,0 c (6H, 2-COCH <sub>3</sub> ); 1,2—0,8 м (6H, 2,5-CH <sub>2</sub> )     |
| XI         | 237—238    | 52       | 0,56           | 1671<br>3300                                        | 7,20 c (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 6,20 c (2H, 2NH); 2,50—2,20 м (12H, 2,3,5,6-CH <sub>2</sub> , N—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —); 2,0 c (6H, 2-COCH <sub>3</sub> )                                               |
| XII        | 207—208    | 46       | 0,60           | 1675<br>3300                                        | 7,20 c (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 6,35 c (2H, 2NH); 2,70—2,20 м (10H, N—CH <sub>2</sub> —, 2,3,5,6-CH <sub>2</sub> ); 2,0 c (6H, 2-COCH <sub>3</sub> )                                                                |

Общая методика проведения реакции Риттера. К смеси 0,02 моля соответствующего пиперидин-4-она и 0,1 моля нитрила при перемешивании прибавляют по каплям 10 мл конц. серной кислоты

так, чтобы температура реакционной смеси не превышала 55° (для получения енамидов температуру доводят до 80—85°). Перемешивают 16 ч при комнатной температуре, реакционную смесь выливают на 40 г льда, нейтрализуют гидроокисью аммония, экстрагируют хлороформом, высушивают сульфатом магния. После отгонки растворителя получают амиды, константы которых приведены в табл. 1, 2.

Таблица 2

Характеристики синтезированных енамидов XIII—XV

| Соединение | Т. пл., °C | Выход, % | $R_f$ | ИК спектр<br>( $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ )<br>(C—C, C=O, N—H) | Спектр ПМР $\delta$ , м. д. (J, Гц)                                                                                                                                                                                                                        |
|------------|------------|----------|-------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| XIII       | 100—110    | 50       | 0,78  | 1650, 1480, 3350                                             | 4,80 с (1H, NH); 3,40—2,40 м (5H, 3,6-CH <sub>2</sub> , 2-CH); 2,20 с (3H, N—CH <sub>3</sub> ); 2,00 с (3H, COCH <sub>3</sub> ); 1,68 с (3H, 5-CH <sub>3</sub> ); 1,2 д (3H, J=6 Гц, 2-CH <sub>3</sub> )                                                   |
| XIV        | 266—267    | 54       | 0,74  | 1660, 1680, 3310                                             | 7,30 с (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 6,40 с (1H, NH); 4,20—2,80 м (10H, 2,5,6-CH <sub>2</sub> , N—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —); 2,00 с (3H, COCH <sub>3</sub> ); 1,60 с (3H, 3-CH <sub>3</sub> )                                            |
| XV         | 200—211    | 41       | 0,68  | 1600, 1680, 3370                                             | 7,2 с (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 6,50 с (1H, NH); 4,00—2,60 м (9H, 3,6-CH <sub>2</sub> , 2-CH, N—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —); 2,00 с (3H, CO—CH <sub>3</sub> ); 1,60 с (3H, 5-CH <sub>3</sub> ); 1,2 д (3H, 2-CH <sub>3</sub> , J=6 Гц) |

Таблица 3

Данные элементного анализа соединений VII—XV

| Соединение | Найден, % |      |       | Брутто-формула                                                | Вычислено, % |      |       |
|------------|-----------|------|-------|---------------------------------------------------------------|--------------|------|-------|
|            | C         | H    | N     |                                                               | C            | H    | N     |
| VII        | 59,51     | 9,29 | 17,51 | C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | 59,75        | 9,51 | 17,41 |
| VIII       | 68,01     | 8,66 | 13,34 | C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | 68,14        | 8,52 | 13,25 |
| IX         | 68,24     | 8,44 | 13,31 | C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | 68,14        | 8,52 | 13,25 |
| X          | 69,00     | 8,67 | 12,77 | C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | 68,88        | 8,76 | 12,69 |
| XI         | 67,50     | 8,41 | 13,72 | C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | 67,31        | 8,25 | 13,86 |
| XII        | 66,59     | 7,84 | 14,46 | C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | 66,44        | 7,96 | 14,53 |
| XIII       | 65,77     | 9,72 | 15,41 | C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O              | 65,53        | 9,89 | 15,39 |
| XIV        | 74,24     | 8,67 | 10,90 | C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O              | 74,42        | 8,53 | 10,82 |
| XV         | 75,11     | 8,94 | 10,69 | C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O              | 75,00        | 8,82 | 10,29 |

Ռիտտերի սեռաիզոմերի պայմաններում պիպերիդին-4-օների փոխադրե-  
ցառվածք ապահովողի հետ ստացվել են պիպերիդինային շարքի բիս-  
ացիլամիդներ կամ եռամիդներ:

# TRANSFORMATIONS OF PIPERIDINE-4-ONES IN RITTER REACTION

V. H. MARTIROSSIAN, K. R. KOLOZIAN and B. S. VARTANIAN

bis-Acylamines or enamides of piperidine series have been pre-  
pared by the interaction of piperidine-4-ones with acetonitrile under the  
conditions of Ritter reaction.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Зильберман Е. Н. — Усп. хим., 1960, т. 29, № 6, с. 700.
2. Don Ben-Israel, Reuben G. — Tetrah. Lett., 1965, v. 50, p. 4523.
3. Хорлиш А. Я., Чижов О. С., Кочетков И. К. — ЖОХ, 1959, т. 29, с. 3411.
4. Вартанян Р. С., Мартиросян В. О., Колозян К. Р. — Арм. хим. ж., 1987, т. 40, № 6, с. 390.
5. Kurtr P., Disselbaster H. — Lieb. Ann. Chem., 1972, т. 764, p. 61.
6. Boar R. B., McEile J. F., Robinson N., Barton D. H. P., Horswell D. C., Satek R. V. — J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1975, p. 1237.

Армянский химический журнал, т. 45, № 1—2, стр. 70—74 (1992 г.)

УДК 547.466

## НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА СУЛЬФОКСИДА О-ТЕТРАГИДРОПИРАНИЛ-S-МЕТИЛ-D-ЦИСТЕИНОЛА

А. А. АРУТЮНЯН, А. Г. СААКЯН, Г. М. СТЕПАНЯН,  
Э. В. КАЗАРЯН и Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫ

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна  
АН Республики Армения, Ереван

Поступило 12 VI 1991

С использованием *n*-толуолсульфонильной защиты аминогруппы D-цистеина по-  
лучен сульфоксид О-тетрагидропиранил-S-метил-D-цистеинола—ключевой полупро-  
дукт в синтезе аминокислотного фрагмента спарсомицина. Изучены противоопухо-  
левая и антибактериальная активности синтезированных соединений.

Табл. 1, библиограф. ссылок 7.

Интерес к синтезу сульфоксида О-тетрагидропиранил-S-метил-  
D-цистеинола [1] был вызван тем, что он является полупродуктом  
аминокислотного фрагмента природного антибиотика спарсомицина  
II [1—3].