



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71600 (13) C2

(51) 7 C07D239/66

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ ТІОБАРБИТУРОВОЇ КИСЛОТИ

1

2

(21) 2001096117

(22) 03.02.2000

(24) 15.12.2004

(86) PCT/EP00/00872, 03.02.2000

(31) 224/99

(32) 05.02.1999

(33) CH

(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

(72) Урвілер Бернхард, CH, Рапольд Томас, DE,
Пассафаро Марко, CH

(73) СІНГЕНТАПАТИСИПЕЙШОНС АГ, CH

(56) W.HUBSCH ET AL.: "Pteridines. Part XLII. Synthesis and Properties of 8-Substituted 2,4-Dithiolumazines" HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 72, 1989, pages 744-55

W.HUBSCH ET AL.: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 8-SUBST. THIOLUMAZINES" BIOCHEMICAL AND CLINICAL ASPECTS OF PTERIDINES, GB, WALTER DE GRUYTER, LONDON, vol. 5, 1987, pages 23-32

EP 0 529 631 A1, 03.03.1993

EP 0 547 411 A1, 23.06.1993

DE 2 412 854, 26.09.1974

EP 0 565 951 A1, 20.10.1993

US 4 932 999, 12.06.1990

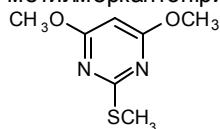
EP 0 315 889 A2, 17.05.1989

DE 24 03 340, 31.07.1975

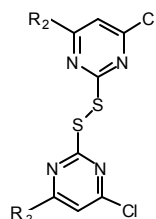
S.B.GREENBAUM ET AL.: "6-Uracilsulfonic Acid, a Sulfonic Acid Analog of Orotic Acid" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 76, June 1954, pages 2899-2902

H.C.KOPPEL ET AL.: "Pyrimidines. I. Synthesis of Pyrimidinethiols" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 26, March 1961, pages 792-803

(57) 1. Спосіб одержання 4,6-диметокси-2-метилмеркаптопіримідину формули I



гідрогенолізом сполуки формули II



, II

в якій R₂ означає атом хлору або CH₃O-, з використанням

агента гідрогенолізу в середовищі інертного розчинника в присутності метилуючого реагенту з наступною взаємодією з метилатом лужного металу в метанолі.

2. Спосіб за п.1, у якому агент гідрогенолізу вибирають з групи, що включає боргідриди, диборан, алюмогідриди лужних металів і водень в присутності паладію або платини.

3. Спосіб за п.2, у якому агент гідрогенолізу вибирають з групи, що включає боргідрид лужного металу, диборан, алюмогідрид літію і водень в присутності паладію або платини.

4. Спосіб за п.3, у якому агентом гідрогенолізу є боргідрид лужного металу або водень у присутності паладію або платини.

5. Спосіб за п.4, у якому агентом гідрогенолізу є боргідрид натрію або водень в присутності паладію або платини.

6. Спосіб за п.1, у якому агент гідрогенолізу використовують у еквімолярних кількостях або у невеликому надлишку, від 5 до 15 мольних %, у перерахунку на сполуку формули II.

7. Спосіб за п.1, у якому гідрогеноліз проводять при температурі реакції від 0 до 60° С.

8. Спосіб за п.1, у якому гідрогеноліз проводять у середовищі кетонів, амідів, нітрilів, аліфатичних вуглеводнів, простих ефірів, спиртів, водно-спиртових сумішей або у сумішах цих розчинників.

9. Спосіб за п.8, у якому як розчинник використовують ацетон, N,N-диметилформамід, 1-метил-2-піролідон, ацетонітрil, діоксан, тетрагідрофуран, метанол або водно-метанольну суміш.

10. Спосіб за п.9, у якому використовують ацетон, N,N-диметилформамід, метанол, діоксан або тетрагідрофуран.

11. Спосіб за п.1, у якому гідрогеноліз проводять безперервно в одному реакторі.

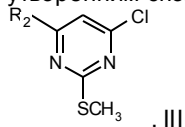
(13) C2

(11) 71600

(19) UA

12. Спосіб за п.1, у якому сполуку формули II у сухому метанолі, N,N-диметилформаміді або ацетонітрилі при температурі від 15 до 35° С змішують з боргідридом натрію, потім перемішують протягом від 0,5 до 3 год, після чого при тій же температурі реакції додають невеликий надлишок метилату натрію в метанолі та реакційну суміш обережно нагрівають до температури від 25 до 50° С при одночасному перемішуванні.

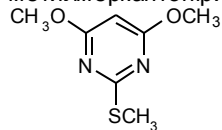
13. Спосіб за п.1, у якому сполуку формули II у сухому метанолі, N,N-диметилформаміді або ацетонітрилі при температурі від 15 до 25° С змішують з одним молярним еквівалентом диметилсульфату в перерахунку на сполуку формули II, потім при температурі від 5 до 35° С з боргідридом натрію з наступним перемішуванням до завершення гідрогенолізу та метилювання дисульфіді формули II з утворенням сполуку формули III



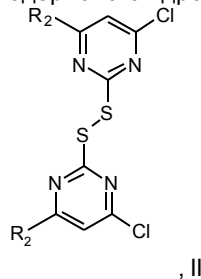
в якій R₂ означає атом хлору або CH₃O-, а потім при тій же температурі реакції додають надлишок метилату натрію в метанолі та цю реакційну суміш нагрівають при перемішуванні при температурі від 25 до 80° С.

14. Спосіб одержання 7-[(4,6-диметоксипіримидин-

2-іл)тіо]-3-метилфталіду, який включає реакцію проміжного 4,6-диметокси-2-метилмеркаптопіримідину формули I



одержаного гідрогенолізом сполуку формули II



в якій R₂ означає атом хлору або CH₃O-, з використанням агента гідрогенолізу в середовищі інертного розчинника в присутності метилюючого реагенту і наступну взаємодію з метилатом лужного металу в метанолі, з окислювачем та наступною взаємодією одержаного в такий спосіб 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)піримідину з 7-меркапто-3-метилфталідом.

Даний винахід відноситься до нового способу одержання специфічно заміщених похідних тіобарбітурової кислоти.

В J.Org.Chem. 26, 792 (1961) описані можливі похідні піримідину, які у 2-му, 4-му і 6-му положеннях заміщені атомами водню, гідроксилами, аміно- та тіоловими групами. Описано можливість їхнього одержання синтетичним шляхом та можливість їхнього застосування при одержанні інших похідних. Так, наприклад, описано, з одного боку, синтез 4,6-дихлор-2-(метилтіо)піримідину з тіобарбітурової кислоти шляхом метилювання диметилсульфатом (ДМС) в основному середовищі з наступним хлоруванням одержаного як проміжного продукту 2-(метилтіо)-4,6-піримидиндіолу оксихлоридом фосфору, а з іншого боку, здатність атомів хлору в 4-му і 6-му положеннях піридинового кільця заміщуватися при застосуванні гідросульфіді натрію в етанолі з утворенням відповідного 4,6-піримидинтіолу.

В EP-A 0529631 описано одержання 2-(метилтіо)динатрійбарбітурату з тіосечовини та диметилового ефіру маленової кислоти в присутності метилату натрію та метилювання одержаного як проміжного продукту динатрійтіобарбітурату метилбромідом.

В J.Am.Chem.Soc. 76, 2899 (1954) описано, з однієї сторони, одержання біс(2,4-диметокси-6-піримідиніл)дисульфіді з 2,4-диметокси-6-піримидинтіолу з використанням пероксиду водню в діоксані, а з іншої сторони, його розщеплення

шляхом відновлення алюмогідридом літію в абсолютному діетиловому ефірі та одержання відповідного 2,4-диметокси-6-піримидинтіолу з виходом 76%.

В Helv.Chim.Acta 72, 744 (1989) описано одержання біс(4,6-дихлорпіримидин-2-іл)дисульфіді з 2-тіобарбітурової кислоти з оксихлоридом фосфору та N,N-діетиламіном та одночасно з тим в журналі зазначено, що утворений дисульфід неможливо перетворити в мономерну урацилову похідну за допомогою або гідролізу, який каталізується кислотою або основою, або відновлювального гідролізу.

В EP-A 0547411 описано одержання 4,6-діалкокси-2-алкілмеркаптопіримідинів циклізацією ціанімідатів в присутності галогеніду водню з одержанням 4,6-діалкокси-2-галопіримідину та взаємодією цієї останньої сполуки з тіолатом натрію.

У DE-A 2412854 описано одержання 2-алкілтіо-4-метокси-6-гідроксипіримідину шляхом метилювання 2-алкілтіо-4,6-дигідроксипіримідину з використанням диметилсульфату.

В Helv.Chim.Acta 72, 738 (1989) описано селективний основний гідроліз (в двостадійному способі) хлорного замісника в 2-му положенні 2,4,6-трихлорпіримідину та наступне нуклеофільне заміщення інших хлорних замісників, в 4-му та 6-му положеннях, з використанням метанолу.

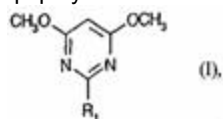
Крім того, у DE A 4408404 та DE-A 2248747 описано перетворення 2-гідрокси-4,6-діалкоксипіримідину із застосуванням оксихлориду

фосфору та каталітично ефективних кількостей амінгідрохлориду або пентахлориду фосфору з одержанням 2-хлор-4,6-діалкоксипіримідину.

Всі ці описані способи одержання специфічно заміщених похідних (тіо-)барбітурової кислоти почасти складні в здійсненні через декілька реакційних стадій, оскільки, з однієї сторони, деякі замісники в певних положеннях піримідинового кільця мають практично однакову реакційну здатність, і не можуть бути заміщені селективно, а з іншої сторони, реакція з нуклеофільними реагентами протікає повільно або ж вони навіть виявляють помітну стабільність, тому вони вступають у взаємодію, якщо взаємодіють взагалі, в екстремальних реакційних умовах, зокрема в посудині під тиском та при підвищених температурах [див. J.Org.Chem. 26, 794 (1961) та Helv.Chim.Acta 72, 745 (1989)]. Отже, при здійсненні таких способів одержання у великих масштабах досягнуті вихід продуктів та ступінь їх чистоти часто виявляються незадовільними. Крім того, процеси виділення та очистки економічно неефективні та пов'язані з застосуванням складного обладнання.

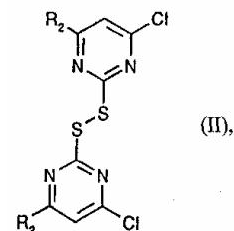
Було встановлено, що специфічно заміщена 4,6-диметокси-2-тіобарбітурова кислота, 4,6-диметокси-2-натрійтіобарбітурат та 4,6-диметокси-2-металтіопіримідин можуть бути легко одержані з високими виходом продукту та ступенем його чистоти економічним та екологічним шляхом, а найбільш переважно проведенням процесу в одному реакторі, з усуненням вищезгаданих недоліків описаних способів, безпосередньо з біс(4,6-дизаміщених)-2-піримідиндисульфідів гідрогенолізом цих останніх сполук та безпосереднім метилюванням продуктів гідрогенолізу, без виділення або алкоголятом лужного металу, або метилюючим реагентом та наступною взаємодією продукту тіометилювання з алкоголятом лужного металу.

Таким чином, об'єктом даного винаходу є спосіб одержання похідних тіобарбітурової кислоти формули I



в якій

R_1 позначає SH, S^-M^+ або CH_3S^- а M^+ позначає іон лужного металу, гідрогенолізом сполуки формули II



в якій R_2 позначає атом хлору або CH_3O^- , з використанням

- а) агента гідрогенолізу в середовищі інертного розчинника та прямою реакцією продукту гідрогенолізу з метилатом лужного металу в метанолі або
- б) агента гідрогенолізу в середовищі інертного

розчинника та в присутності метилюючого реагенту, а потім з метилатом лужного металу в метанолі.

Агентами гідрогенолізу, які прийнятні для гідрогенолітичного розщеплення сполуки формули II, є, наприклад, гідриди бору, диборан, алюмогідриди лужних металів та водень. Ті з них, які особливо придатні, включають боргідриди лужних металів, диборан, алюмогідрид літію та водень у присутності каталізатора на основі благородного металу.

Як агенти гідрогенолізу особливо прийнятні боргідриди лужних металів та водень у присутності каталізатора на основі благородного металу, особливо боргідрид натрію та водень у присутності паладію або платини.

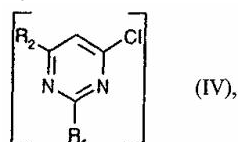
Такі агенти гідрогенолізу звичайно використовують у еквімолярних кількостях або у невеликому надлишку (від 5 до 15 мольних %) у перерахунку : на сполуку формули II.

Реакцію гідрогенолізу сполуки формули II відповідно до варіанту а) або б) проводять при температурі реакції від 0 до 60°C.

Розчинниками, які підходять для реакції гідрогенолізу сполуки формули II відповідно до варіанту а) або б), служать, наприклад, кетони, амідри, нітрили, аліфатичні вуглеводні, прості ефіри, спирти, водно-спиртові суміші та суміші цих розчинників. Перевагу віддають ацетону, N,N-диметилформаміду (ДМФ), 1-метил-2-піролідону (N-МП), ацетонітрилу, діоксану, тетрагідрофурану, метанолу та водно-метанольній суміші. Особливо переважні ацетон, N,N-диметилформамід, метанол, діоксан та тетрагідрофурани.

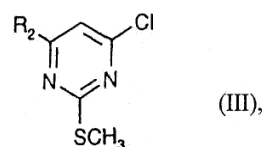
Інша особливість способу відповідно до винаходу полягає в тому, що гідрогеноліз відповідно до варіанту а) або б) проводять безперервно, тобто у вигляді реакції в одному реакторі, без виділення проміжних продуктів.

Продукт гідрогенолізу формули IV, який одержують безпосередньо відповідно до варіанту а)



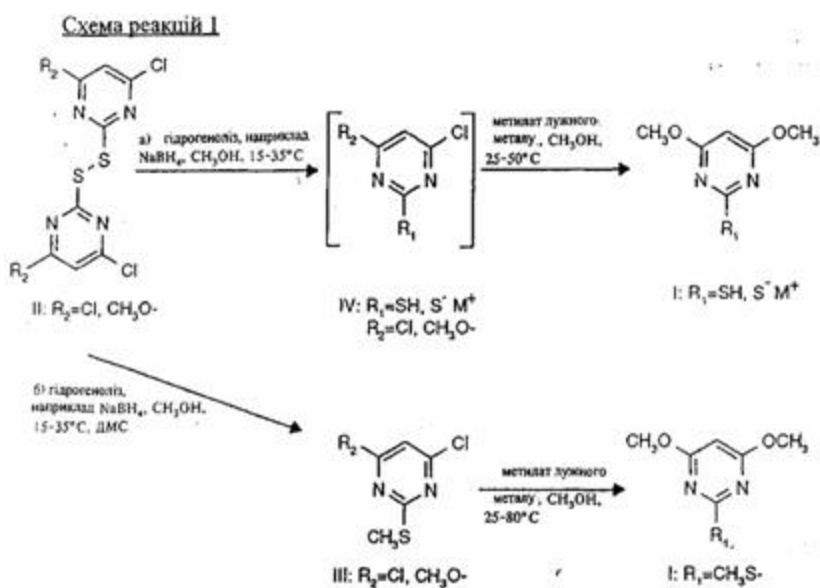
в якій R_1 позначає SH або S^-M^+ , де M^+ позначає іон лужного металу, а R_2 має значення, вказані в описі формули I, нестійкий, тому його не виділяють.

Продукт гідрогенолізу формули III, який одержують безпосередньо відповідно до варіанту б)



в якій R_2 має значення, вказані в описі формули I, стійкий, тому, якщо необхідно, його можна виділяти.

Ці реакції ілюструє схема реакцій 1.

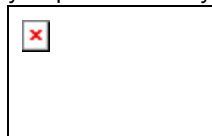


Якщо як агент гідрогенолізу використовують диборан або водень у присутності каталізатора на основі благородного металу, тоді відповідно до варіанту а) у вигляді продукту гідрогенолізу одержують насамперед нестійку сполуку формули IV, у якій R_1 позначає SH. Якщо як агент гідрогенолізу використовують боргідрид лужного металу або алюмогідрид лужного металу, тоді відповідно до варіанту а) у вигляді продукту гідрогенолізу одержують насамперед нестійку сполуку формули IV, у якій R_1 позначає S^-M^+ , де M^+ позначає іон лужного металу.

В переважному варіанті а) проведення реакції гідрогенолізу відповідно до винаходу сполуку формули II в сухому метанолі, N,N-диметилформаміді або ацетонітрилі при температурі від 15 до 35°C змішують з невеликим надлишком (від 5 до 10 мольних %) відносно необхідної кількості бор гідриду натрію, потім перемішують протягом від 0,5 до 3 год., після чого при тій же температурі реакції додають невеликий надлишок (від 5 до 10 мольних %) відносно необхідної кількості метилату натрію в метанолі та реакційну суміш трохи нагрівають, до температури від 25 до 50°C, при одночасному перемішуванні. Після охолодження реакційної суміші одержаний сирий продукт або може бути використаний безпосередньо для проведення наступних реакцій, може або бути виділений концентруванням сирого продукту та його одержанням у чистому вигляді за допомогою звичайних методів очищення, таких, як перекристалізація. Вихід продукту звичайно знаходиться в інтервалі від 20 до >90% від теоретичного (залежно від використовуваного розчинника).

В переважному варіанті б) проведення реакції гідрогенолізу відповідно до винаходу сполуку формули II у сухому метанолі, N,N-диметилформаміді або ацетонітрилі при температурі від 15 до 25°C змішують з одним молярним еквівалентом диметилсульфату (ДМС) у перерахунку на сполуку формули II, потім при температурі від 5 до 35°C з невеликим надлишком (від 5 до 10 мольних %) відносно необхідної кількості боргі-

дриду натрію з наступним перемішуванням (протягом приблизно від 1 до 3 год) до завершення гідрогенолізу та метилування дисульфіді формули II з утворенням сполуки формули III



у якій R_2 позначає атом хлору або $\text{CH}_3\text{O}-$, а потім при тій же температурі реакції додають надлишок (від 5 до 50 мольних %) метилату натрію в метанолі і цю реакційну суміш витримують при температурі від 25 до 80°C з одночасним перемішуванням до завершення реакції. Після охолодження реакційної суміші або одержаний сирий продукт може бути використаний безпосередньо для проведення наступних реакцій, або утворені солі можуть бути відфільтровані із наступним концентруванням фільтрату, а сирий продукт може бути виділений та одержаний у чистому вигляді за допомогою звичайних методів очищення, таких, як перекристалізація. Вихід продукту звичайно знаходиться в інтервалі від 80 до 90 % від теоретичного.

Сполуками формули I, які в переважному варіанті одержують за способом відповідно до винаходу, є натріймеркаптіди 4,6-диметокси-2-піримідину та 4,6-диметокси-2-метилмеркаптопіримідин.

Вихідні сполуки формули II, а також використовувані агенти гідрогенолізу відомі або можуть бути одержані за допомогою відомих методів. Так, наприклад, у *Helv.Chim.Acta* 72, 744 (1989) описано одержання біс(4,6-дихлорпіримідин-2-іл)дисульфіді (у сполуки формули II R_2 позначає атом хлору) з 2-тіобарбітуровою кислотою з оксихлоридом фосфору та N,N-діетиланіліном. Метоксильовання біс(4,6-дихлорпіримідин-2-іл)дисульфіді надлишком метилату лужного металу легко приводить до заміщення кожного хлорного замісника в двох піримідинових кільцях та утворення сполуки формули II, у якій R_2 позначає

CH₃O- [див. також J.Am.Chem.Soc. 76, 2899 (1954)]

Запропонований відповідно до винаходу спосіб відрізняється від відомих способів тим, що

1) при його здійсненні одержують похідні 4,6-диметоксипіримідин-2-тіолу з високими ступенем чистоти та виходом продукту в м'яких реакційних умовах,

2) при його здійсненні реакція протікає швидко,

3) його можна здійснювати проведенням реакції в одному реакторі,

4) його здійснення є легким, прямим та економічно і екологічно вигідним шляхом доступу до похідних 4,6-диметоксипіримідин-2-тіолу та

5) його здійснення дає можливість проводити *in situ* наступні реакції, такі, як окислення, з одержанням відповідних похідних 2-(метилсульфоніл)піримідину.

Переваги пропонованого способу перед відомими способами полягають, отже, в тому, що

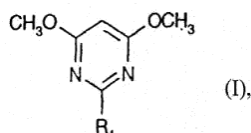
1) він особливо прийнятний для великомасштабного застосування,

2) його здійснення дозволяє уникнути складних стадій розділення та очищення та

3) можлива наступна обробка похідних 4,6-диметоксипіримідин-2-тіолу формули I проведенням процесу в одному реакторі без заміни розчинників та, таким чином, зменшення кількості розчинників, що викидаються у відхід, та потреби в складному обладнанні.

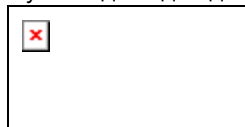
Похідні 4,6-диметоксипіримідин-2-тіолу формули I, які одержують відповідно до винаходу, використовують, зокрема, як проміжні продукти при одержанні 7-[(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)тіо]-3-метилнафталіду, як викладено, наприклад, в EP-A 0447506.

Отже, на першій реакційній стадії похідні 4,6-диметоксипіримідин-2-тіолу формули I, які одержують відповідно до винаходу



в якій R₁ позначає CH₃S-, вводять у взаємодію з окислювачем, таким, як пероксиди, наприклад з пероксидом водню, в оцтовій кислоті та у присутності вольфраму лужного металу, зокрема вольфраму натрію, або газоподібний хлор, та одержаний у такий спосіб 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)піримідин вводять у взаємодію з 7-меркапто-3-метилфталідом проведенням реакції заміщення.

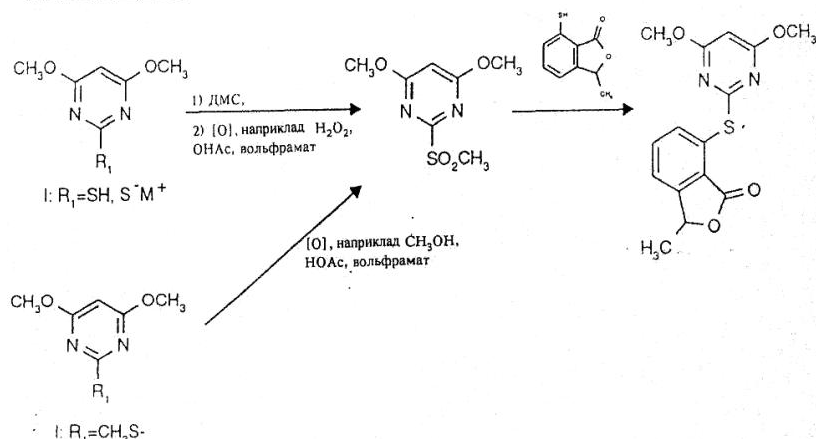
Отже, на першій реакційній стадії похідні 4,6-диметоксипіримідин-2-тіолу формули I, які одержують відповідно до винаходу



в якій R₁ позначає SH або S⁻M⁺, а M⁺ позначає іон лужного металу, вводять у взаємодію з метилуючим реагентом, таким, як диметилсульфат (ДМС), а потім з окислювачем, таким, як пероксиди, наприклад з пероксидом водню, в оцтовій кислоті та у присутності вольфраму лужного металу, зокрема вольфраму натрію, або газоподібний хлор, та проводять реакцію одержання в такий спосіб 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)піримідину з 7-меркапто-3-метилфталідом.

Вищеописані варіанти способу одержання 7-[(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)тіо]-3-метилнафталіду проілюстровані на наступній схемі реакції 2.

Схема реакцій 2



Відповідно до схеми реакцій 2 на першій реакційній стадії 4,6-диметокси-2-піримідинтіол або його тіолат лужного металу метилують до проміжного 4,6-диметокси-2-піримідину. Таке метилювання диметилсульфатом (ДМС) звичайно проводять у водно-основному середовищі, необов'язково в середовищі полярного органічного розчинника, такого, як спирти, при температурі від 0 до 40°C. Наступне окислення можна проводити, наприклад,

пероксидом водню, або безпосередньо в тому ж розчиннику, або в органічних кислотах, таких, як алканкарбонові кислоти, наприклад в оцтовій кислоті, та у присутності вольфраму лужного металу, наприклад вольфраму натрію, або газоподібним хлором з одержанням 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)піримідину.

За схемою реакцій 2 цільовий 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)піримідин можна одержувати з

4,6-диметокси-2-метилмеркаптопіримідину безпосередньо окисленням, наприклад пероксидом водню в спиртах, додаючи органічні кислоти, та у присутності вольфрамату лужного металу.

Реакції метилювання та окислення цього роду описані, наприклад, у DE-A 2412854, DE-A 3324399, EP-A 0033195, Z.Chem. 17(392), 63 (1977), Chem.Soc. 16(6), 489 (1995) та J.Org.Chem. 26,792 (1961).

Наступну реакцію одержаного 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)піримідину з 7-меркапто-3-метилфталідом за схемою реакцій 2 звичайно проводять в інертному органічному розчиннику, такому, як прості ефіри, кетони, нітрили та аміді, наприклад у тетрагідрофурані, бутаноні, ацетонітрилі або N,N-диметилформаміді, при температурі від 0 до 160°C Реакцій заміщення такого типу описані, наприклад, в EP-A 0447506.

Спосіб відповідно до винаходу далі ілюструють наступні приклади.

Приклад П1: одержання 4,6-диметокси-2-метилтіобарбітурової кислоти

1,8г біс(4,6-дихлор-2-піримідин)дисульфід у 22°C розчиняють у 30г N,N-диметилформаміду. Після додавання 1,26г диметилсульфату (ДМС) при температурі від 5 до 35°C розчин змішують з 0,19г боргідриду натрію та перемішують протягом приблизно 1год., до метилювання всієї утвореної на цій стадії речовини до 4,6-дихлор-2-метилтіобарбітурової кислоти (за даними тонкошарового хроматографічного аналізу). Потім при 25°C додають 5,5г метанолу/метилату натрію (30%) та реакційну суміш нагрівають до 50°C. При цій температурі перемішування продовжують до вступу в реакцію всієї 4,6-дихлор-2-метилтіобарбітурової кислоти.

Зазначену в заголовку цільову сполуку молена або змішувати з водою, охолоджувати та виділяти фільтруванням, або можна надалі використовувати безпосередньо для наступної реакції.

Приклад П2: одержання 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)піримідину

30г води додають у вищеописану реакційну суміш та оцтовою кислотою рН цієї реакційної суміші доводять до 3-4. Після додавання 0,01г тетрабутиламонійброміду та 0,01г вольфрамату натрію протягом 30хв. при температурі від 60 до 70°C доливають 3,4г 30%-ного пероксиду водню. Після перемішування протягом приблизно 1год. при температурі від 60 до 70°C окислення до відповідного метилсульфонілу завершується. Реакційну суміш прохолоджують до 0°C, змішують із приблизно 15г води та випавший в осад продукт виділяють фільтруванням. Цільову сполуку одержують у чистому вигляді з виходом продукту від 80 до 90%.

Приклад П3: одержання 4,6-дихлор-2-метилтіобарбітурової кислоти

В автоклаві з мішалкою розчин 2,5г 4,6-дихлор-2-піримідиндисульфід у 50мл метанолу змішують з 1,86г 2,6-лутидину та 2,2г диметилсульфату. Після цього додають 0,25г сульфідованого Pd на вугіллі як каталізатор (фірми Engelhard) та при 22°C протягом 9год. проводять гідрогенізацію під тиском водню 20бар. Після охолодження та створення в автоклаві з мішалкою газоподібним азотом інертної атмосфери каталізатор відфільтровують та промивають метанолом. Після хроматографічної обробки в колонці одержують 1,08г зазначеної в заголовку цільової сполуки з 82%-ним виходом від теоретичного. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400МГц): 7,08част./млн (s, 1H).