

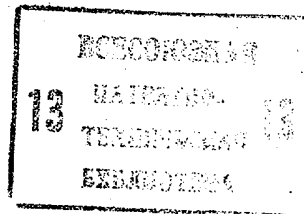


СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1048984 A

3(5D) С 07 D 409/04

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

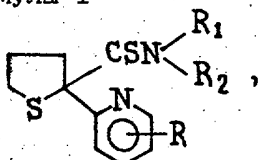


# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ

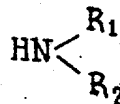
- (21) 2899103/23-04  
(22) 27.03.80  
(31) 8001499; 8001500  
(32) 24.01.80  
(33) Франция  
(46) 15.10.83. Бюл. № 38  
(72) Жан-Клод Алу, Жан Бушодон, Даниель Фарж и Клод Жам (Франция)  
(71) Рон-Пуленк Эндюстри (Франция)  
(53) 547.825 (088.8)  
(56) I. W. Walter and I-voss in "The chemistry of amies", ed. by I. Zabicky, I p., London, 1970, p. 422.  
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(2'-ПИРИДИЛ)-ТЕТРАГИДРОТИОФЕНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ.

(57) 1. Способ получения производных 2-(2'-пиридила)-тетрагидротиофена общей формулы I

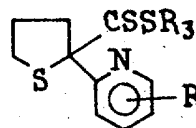


где R - водород или низший C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил в положении 4,5 или 6 пиридинового ядра;  
R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub> - водород, или метил, или R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> вместе образуют пиперидин, морфолин;

N - метилпиперазин, или когда R<sub>1</sub> - водород, R<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-алкил, оксиэтил, бензилдиметиламиноэтил, или их солей, отличающийся тем, что, амин общей формулы II



где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с дитиоэфиром общей формулы III

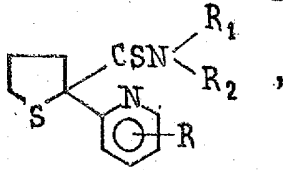


где R - имеет указанное значение; R<sub>3</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил, при температуре 20-30° и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что, процесс ведут в присутствии органического растворителя или в избытке амина общей формулы (II)

(19) SU (11) 1048984 A

Изобретение относится к способу получения производных 2-(2'-пиридил)-тетрагидротиофена общей формулы I.

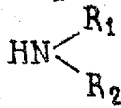


где R - водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - низший алкил, в положении 4, 5 или 6 пиридинового ядра; R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub> - водород или метил или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе образуют пиперидин, морфолин, N-метилпиперазин, или когда R<sub>1</sub> - водород, R<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкил, оксиэтил, бензил, диметиламиноэтил, которые могут найти применение в химико-фармацевтической промышленности.

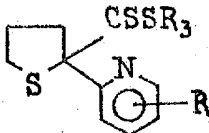
Известен способ получения тиаминов взаимодействием алкилдитиокарбонилатов с аминами [1].

Цель изобретения - разработка на основе известного метода способа получения новых соединений, обладающих ценными фармацевтическими свойствами.

Поставленная цель достигается способом получения производных 2-(2'-пиридил)-тетрагидротиофена формулы I, заключающимся в том, что амин общей формулы II



где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с дитиоэфиром общей формулы III



где R имеет указанное значение; R<sub>3</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил, при температуре 20 - 130° и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде соли.

Процесс можно проводить в избытке амина общей формулы II.

Целевые продукты могут быть в случае необходимости очищены известными способами, например кристаллизацией, хроматографией или последовательным экстрагированием сначала в кислой среде, и затем - в щелочной, а также могут быть переведены в соли в результате проведения реакции с кислотой в органическом растворителе, например спирте; кетоне простом эфире или хлорсодержащем растворителе; соль при этом выпадает в осадок, в некоторых случаях соль выпадает после концентрирования раствора, который отде-

ляется фильтрованием или декантированием.

Соединения формулы I, а также их соли обладают фармакологическими свойствами наряду с незначительной токсичностью. Они проявляют противоязвенную и противосекреторную активность в заметной степени по отношению к крысам в дозах 1-100 мг/кг при введении перорально.

Токсическая доза при испытаниях на мышах (ЛД-50, соответствующая 50%-ной смертности) обычно выше 300 мг/кг при пероральном введении.

Для терапевтического использования можно применять производные общей формулы I в случае необходимости в виде пригодной для фармацевтического использования, т.е. нетоксичной, соли, в дозе, соответствующей данному использованию. В качестве пригодных для фармацевтического использования солей можно использовать соли присоединения минеральных кислот (например, гидрхлориды, сульфаты, нитраты) или соли присоединения органических кислот например, ацетаты, пропионаты, сукцинаты, бензоаты, фумараты, малеаты, метансульфонаты, изотионаты, теofilлинацетаты, салицилаты, фенолфталинаты, метиленис-β-оксинафтоаты) или замещенные производные указанных соединений.

В примерах хроматографирование проводилось на двуокиси кремния, имеющей размер частиц (гранулометрия) 0,063-0,2 мм, или на двуокиси алюминия, имеющей размер частиц (гранулометрия) 0,125-0,15 мм.

Пример 1. Получение исходных соединений. 2-(2'-пиридил)-тетрагидротиофен-2-карбодитиометилат.

К 432 мл 1,6 М раствора н-бутиллития в гексане добавляют в атмосфере аргона при охлаждении до -65°С по каплям в течение 10 мин 320 мл смеси безводных гексаметилфосфортриамида и тетрагидрофурана (47:53 по объему). Затем в течение 18 мин добавляют раствор 66 г 2-(2'-пиридил)-тетрагидротиофена в 320 мл смеси безводных гексаметилфосфортриамида и тетрагидрофурана (47:53 по объему), реакционную смесь перемешивают при -65°С и через 15 мин добавляют в течение 15 мин 53 г сероуглерода в виде раствора в 300 мл смеси безводных гексаметилфосфортриамида и тетрагидрофурана (47:53 по объему). После перемешивания в течение 5 мин при -60°С к реакционной смеси добавляют 98,6 г иодистого метила в виде раствора в 300 мл смеси безводных гексаметилфосфортриамида и тетрагидрофурана (47:53 по объему) в

течение 30 мин при температуре около  $-60^{\circ}\text{C}$ . Затем реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч примерно при той же температуре, после чего постепенно повышают температуру в течение 55 мин до  $15^{\circ}\text{C}$ . После добавления 2000 мл дистиллированной воды реакционную смесь дважды экстрагируют этилацетатом общим объемом 1800 мл, объединяют органические экстракты и промывают их 3 раза дистиллированной водой общим количеством 6000 мл. Высушивают безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха, получают 145 г коричневого масла. 135 г этого масла хроматографируют на 1100 г нейтрального силикагеля на колонне диаметром 6,5 см. Вещество элюируют 3500 мл хлористого метила, собирая фракции по 500 мл. Фракции 6 и 7 объединяют и отгоняют растворитель досуха, а 38 г полученного остатка растворяют в 150 мл окиси изопропила при кипении. Полученный раствор, к которому добавлено 0,5 г растительной сажи, фильтруют при нагревании и после охлаждения оставляют на 1 ч при температуре около  $0^{\circ}\text{C}$ . Образующиеся кристаллы отделяют фильтрованием и промывают 12 мл окиси изопропила, после чего дважды - петролейным эфиром (общее количество 24 мл) и сушат при пониженном давлении (20 мм рт. ст. 2,7 кПа) при температуре около  $20^{\circ}\text{C}$ . Таким способом получают 30 г продукта, 15 г которого растворяют в 80 мл кипящей окиси изопропила, к раствору добавляют 0,3 г растительной сажи, фильтруют при нагревании и после охлаждения оставляют на 1 ч при температуре около  $0^{\circ}\text{C}$ . Образующиеся кристаллы отделяют фильтрованием, промывают 10 мл окиси изопропина и двумя порциями петролейного эфира (общее количество 20 мл) после чего сушат при пониженном давлении (1 мм рт. ст., 0,13 кПа) при температуре около  $20^{\circ}\text{C}$ . Таким способом получают 12,4 г метил-2-(2'-пиридил)-тетрагидротиофен-2-карбодитиоата, имеющего т.пл.  $64^{\circ}\text{C}$ .

Аналогично получают 2-(6'-метил-2'-пиридил)-тетрагидротиофен-2-карбодитиометилат из 32,8 г 2-(6'-метил-2'-пиридил)-тетрагидротиофена и 171 мл 1,6 М раствора н-бутиллития в гексане. Получают 73,4 г неочищенного продукта, который хроматографируют на колонке диаметром 5,6 см, наполненной 700 г нейтрального силикагеля. Вещество элюируют 3300 мл смеси циклогексана с этилацетатом (95:5 по объему), собирая при этом одну фракцию в 1500 мл и 6 фракций по 300 мл. Фракции 3-7 объединяют и концентрируют досу-

ха при пониженном давлении 20 мм рт. ст., 2,7 кПа) и  $40^{\circ}\text{C}$ , остаток (39,3 г) растворяют в 200 мл окиси изопропила, раствор охлаждают и оставляют на 1 ч при температуре около  $0^{\circ}\text{C}$ . При этом выделяются кристаллы, которые отделяют фильтрованием, промывают двумя порциями окиси изопропила (всего 50 мл) и сушат при пониженном давлении (1 мм рт. ст., 0,13 кПа) и  $50^{\circ}\text{C}$ . Таким способом получают 30,3 г метил-2-(6'-метил-2'-пиридил)-тетрагидротиофен-2-карбодитиоата, имеющего т.пл.  $80^{\circ}\text{C}$ .

Пример 2. 2-(2'-Пиридил)-тетрагидротиофен.

330 г 3-хлорпропил-(2'-пиридилметил)-сульфида в виде раствора в 400 мл безводного тетрагидрофурана добавляют по каплям в течение 20 мин при температуре около  $25^{\circ}\text{C}$  к раствору 283 г трет-тиобутилата калия в смеси 428 мл безводного гексаметилфосфортриамида и 2300 мл безводного тетрагидрофурана. После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч ее добавляют к смеси 4200 мл дистиллированной воды и 2500 мл эфира. После декантирования водную фазу вновь экстрагируют 1700 мл эфира, объединяют экстракты в эфире, промывают их трижды дистиллированной водой общим количеством 12600 мл, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют досуха. Таким способом получают 189 г 2-(2'-пиридил)-тетрагидротиофена в виде коричневого масла ( $R_f = 0,56$  тонкослойная хроматография на силикагеле, растворитель этилацетат-циклогексан (50:50 по объему)).

Раствор 152 г диизопропиламина в 500 мл безводного тетрагидрофурана добавляют по каплям в течение 15 мин и 940 мл раствора н-бутиллития (1,6 М) в гексане при охлаждении до  $-50^{\circ}\text{C}$ . По истечении 10 мин перемешивания реакционную смесь охлаждают до  $-70^{\circ}\text{C}$  и добавляют к ней по каплям в течение 25 мин смесь 62,5 г 2-пиридилметантиола и 84 г 1-бром-3-хлорпропана в виде раствора 1000 мл безводного тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают после этого в течение 1,5 ч при  $-70^{\circ}\text{C}$ , после чего поднимают температуру в течение 30 мин от  $-70$  до  $+5^{\circ}\text{C}$ . После добавления к реакционной смеси 2500 мл дистиллированной воды, ее дважды экстрагируют эфиром (общее количество 2500 мл). Экстракты в эфире объединяют, промывают трижды дистиллированной водой общим количеством 7500 мл, сушат над безводным сульфатом натрия и отгоняют растворитель. Таким способом получают 75,5 г коричневого масла, 68 г которого хроматографируют на колонке

диаметром 4,6 см, содержащей 350 г нейтрального силикагеля, элюируя вещество последовательно 10000 мл хлористого метилена, 2000 мл смеси хлористого метилена и этилацетата (95:5 по объему) и 1000 мл смеси хлористого метилена и этилацетата (90:10 по объему) собирая при этом последовательно следующие фракции: 1000 мл (1), 300 мл (2), 670 мл (3) и 11 фракций по 1000 мл (с 4 до 14). Фракции с 3 по 14 объединяют и концентрируют досуха, получая таким способом 38 г 2-(2'-пиридил)-тетрагидротиофена в виде масла.

Аналогично получают 2-(6-метил-2-пиридил)-тетрагидротиофен.

К 663 мл раствора н-бутиллития в гексане (1,6 М), охлажденного до  $-60^{\circ}\text{C}$ , добавляют по каплям в течение 20 мин раствор 113 г диизопропиламина в 380 мл безводного тетрагидрофурана. Раствор перемешивают в течение 5 мин и добавляют по каплям в течение 16 мин при той же температуре смесь 35,4 г 6-метил-2-пиридилметантиола и 58 г 1-бром-3-хлорпропана в растворе в 760 мл безводного тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при  $-70^{\circ}\text{C}$ , затем в течение 1,5 ч поднимают температуру от  $-70^{\circ}\text{C}$  до примерно  $20^{\circ}\text{C}$ .

После добавления к реакционной смеси 1300 мл дистиллированной воды ее экстрагируют тремя порциями этилацетата (всего 2600 мл), органические экстракты объединяют, промывают тремя порциями дистиллированной воды (всего 1500 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют досуха. Остаток весом 66,3 г хроматографируют на колонке диаметром 4,5 см, содержащей 330 г силикагеля. Вещество элюируют 4500 мл циклогексана, 2000 мл смеси циклогексана и этилацетата (98:2 по объему) и 2000 мл смеси циклогексана и этилацетата (90:10 по объему), собирая при этом фракции по 500 мл. Фракции с 5 по 17 объединяют, отгоняют растворитель досуха при пониженном давлении (20 мм рт. ст., 2,7 кПа) и  $40^{\circ}\text{C}$ . Таким способом получают 33,3 г 2-(6-метил-2-пиридил)-тетрагидротиофена в виде желтого масла ( $R_f=0,65$ ; тонкослойная хроматография на силикагеле, растворитель, этилацетат - циклогексан, 50:50 по объему).

**Пример 3.** 3-Хлорпропил-(2-пиридилметил)-сульфид.

К раствору 2 г гранулированного гидрата окиси калия (85%) в 10 мл дистиллированной воды добавляют при температуре около  $20^{\circ}\text{C}$  в течение 2 мин 3,1 г 2-пиридилметантиола. Раствор перемешивают в течение 10 мин

после чего добавляют в течение последующих 10 мин 3,95 г 1-бром-3-хлорпропан. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при той же температуре, после чего добавляют 50 мл хлористого метилена. Органическую фазу отделяют декантированием, промывают дважды дистиллированной водой (общее количество 100 мл) сушат безводным сульфатом натрия и отгоняют растворители досуха, получая таким способом 4,3 г красновато-коричневой жидкости, которую хроматографируют на колонке диаметром 1,4 см, содержащей 11 г нейтрального силикагеля. Вещество элюируют последовательно 30 мл циклогексана, 100 мл смеси циклогексана и этилацетата (99:1 по объему) и 100 мл смеси циклогексана и этилацетата (98:2 по объему), собирая при этом фракции по 100 мл. Фракции 3-5 объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (20 мм рт. ст., 2,7 кПа) при  $40^{\circ}\text{C}$ . Таким способом получают 2,7 г жидкости желтого цвета, содержащей нерастворимую примесь. После добавления 25 мл эфира нерастворимую примесь отделяют фильтрованием, а фильтрат концентрируют при пониженном давлении (20 мм рт. ст.) при температуре около  $20^{\circ}\text{C}$ . Таким способом получают 2,3 г 3-хлорпропил-(2'-пиридилметил)-сульфид в виде сульфида (прозрачной желтой жидкости),  $R_f=0,51$ , тонкослойная хроматография на силикагеле, растворитель этилацетат-циклогексан (50:50 по объему).

К раствору 453 г дихлоргидрата 2-(2'-пиридилметил)-изотиомочевины в 840 мл дистиллированной воды, охлажденному до  $5^{\circ}\text{C}$ , добавляют в течение 5 мин при температуре до  $-10^{\circ}\text{C}$  раствор 151 г гидрата окиси натрия в гранулах в 342 мл дистиллированной воды. После нагревания реакционной смеси при температуре около  $70^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин с последующим охлаждением до  $3^{\circ}\text{C}$  к ней добавляют по каплям в течение 3 мин раствор 92,5 г гидрата окиси натрия в гранулах в 210 мл дистиллированной воды. После перемешивания реакционной смеси в течение 5 мин при  $10^{\circ}\text{C}$  к ней добавляют 303 г 1-бром-3-хлорпропана. Перемешивание продолжают в течение 20 мин при температуре около  $20^{\circ}\text{C}$ , после чего реакционную смесь экстрагируют четырьмя порциями хлористого метилена (всего 1100 мл). Органические экстракты объединяют и промывают тремя порциями дистиллированной воды (всего 600 мл), после чего сушат безводным сульфатом натрия. После фильтрования раствор пропускают через колонку диаметром 6 см, содержащую 360 г нейтрального силикагеля, которую затем промывают

2700 мл хлористого метилена. Первую фракцию раствора (600 мл) отбрасывают, после чего собирают вторую фракцию (3200 мл), которую концентрируют при пониженном давлении (20 мм рт. ст.) при 20°C. Таким способом получают 330 г 3-хлорпропил-(2-пиридилметил)сульфида в виде желтой жидкости.

**Пример 4.** Дихлоргидрат 2-(2-пиридилметил)-изотиомочевины.

К 17,6 г тиомочевины, приготовленной в виде суспензии в 100 мл кипящего этанола, добавляют по каплям в течение 15 мин 30 г хлоргидрата 2-метилпиридина в виде раствора в 100 мл этанола, подерживая при этом температуру 60°C. Кипение поддерживается в течение 90 мин, а затем после охлаждения реакционной смеси выделяющиеся кристаллы отделяют фильтрованием, дважды промывают этанолом (всего 100 мл) и сушат при пониженном давлении (20 мм рт. ст.) при температуре около 20°C в присутствии едкого калия в гранулах. Таким способом получают 41,7 г дихлоргидрата 2-(2-пиридилметил)-изотиомочевины, имеющей т.пл. 220°C.

Аналогично получают дихлоргидрат 2-(6-метил-2-пиридил)-изотиомочевины.

89 г хлоргидрата 2-хлорметил-6-пиридина растворяют в 300 мл этанола при 60°C и добавляют по каплям в течение 5 мин полученный раствор к суспензии 47,5 г тиомочевины в 300 мл кипящего этанола. Кипение поддерживается в течение 90 мин, после чего реакционную смесь охлаждают до 5°C, в ней образуются кристаллы, которые отделяют фильтрованием, промывают двумя порциями этанола (всего 100 мл) и затем 200 мл окиси изопропила. После отгонки растворителей при пониженном давлении (20 мм рт. ст.) при температуре около 20°C в присутствии гранулированного гидрата окиси калия получают 111,7 г дихлоргидрата 2-(6-метил-2-пиридил)-изотиомочевины, имеющей т.пл. 222°C.

**Пример 5.** 6-Метил-2-пиридилметантиол.

Раствор 37 г едкого натра в гранулах в 140 г дистиллированной воды добавляют по каплям в течение 15 мин к раствору 114,7 г дихлоргидрата 2-(6-метил-2-пиридил)-изотиомочевины в 280 мл дистиллированной воды, охлажденному до 15°C. Реакционную смесь нагревают до кипения и перемешивают в течение 35 мин. После охлаждения до 20°C ее экстрагируют тремя порциями (всего 300 мл) эфира, объединяют экстракты в эфире, промывают их тремя порциями дистиллированной воды (всего 300 мл), сушат безводным сульфатом натрия и концентри-

руют при пониженном давлении (20 мм рт. ст.) и 30°C. Таким способом получают 55,4 г 6-метил-2-пиридилметантиола в виде желтого масла.

Получение соединений общей формулы I.

**Пример 1.** 2-(2-Пиридил)-тетрагидротиофен-2-карбамид.

Безводный газообразный аммиак пропускают через раствор 25,5 г 2-(2-пиридил)-тетрагидротиофен-2-карбодитиометилата в 360 мл смеси безводных этилового эфира и этанола (83:17 по объему) в течение 5 ч 45 мин при 25°C. Затем реакционную смесь перемешивают при той же температуре в течение 15 ч, после чего вновь пропускают аммиак в течение 7 ч. Образующиеся при этом кристаллы отделяют фильтрованием, промывают 25 мл этилового эфира и сушат при пониженном давлении (20 мм рт. ст., 2,7 кПа) и температуре около 20°C. Таким способом получают первую фракцию продукта весом 12 г. Фильтрат вновь насыщают при перемешивании аммиаком в течение 1 ч 30 мин при температуре около 24°C, после чего реакционную смесь оставляют на 15 ч при температуре около 20°C и затем вновь пропускают аммиак при температуре около 24°C в течение 6 ч. Образующиеся при этом кристаллы отделяют фильтрованием, промывают 25 мл этилового эфира и сушат при пониженном давлении (20 мм рт. ст., 2,7 кПа) и 20°C. Полученный продукт (5 г), к которому добавляют первую фракцию весом 12 г, растворяют в 400 мл кипящего ацетонитрила, к которому добавляют 0,3 г растительной сажи, раствор фильтруют при нагревании, после чего выдерживают после охлаждения в течение 1 ч при температуре около 0°C. Образующиеся при этом кристаллы отделяют фильтрованием и сушат при пониженном давлении (20 мм рт. ст., 2,7 кПа) при температуре около 20°C. Полученный продукт в количестве 14,5 г растворяют в 350 мл ацетонитрила при кипении, раствор фильтруют при нагревании и выдерживают после охлаждения при температуре около 0°C в течение 1 ч. Образующиеся при этом кристаллы отделяют фильтрованием, промывают 25 мл ацетонитрила и сушат при пониженном давлении (1 мм рт. ст., 0,13 кПа) и 60°C. Таким способом получают 12,8 г (61%) 2-(2-пиридил)-тетрагидротиофен-2-карбамида, имеющего т.пл., 192°C.

Найдено, %: С 53,5; Н 5,3; N 12,5, 28,4

$C_{10}H_{13}N_2S_2$   
Вычислено, %: С 53,54; Н 5,39; N 12,49; 28,58.

Протонный спектр ЯМР (60 МГц;  $CDCl_3$ , в 4/млн. J в Гц): 1,8-2,3 (муль-

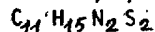
типлет, 2H, CH<sub>2</sub> в позиции 4 тетрагидропиридина); 2,4-3,2 (мультиплет 4H, CH<sub>2</sub> в позициях 3 и 5 тетрагидропиридина); 7,3 (тройной дублет, J = 7 и 5 и 2, 1H, H в позиции 5 пиридина), 7,6 (двойной дублет, J = 7 и 2, 1H, H в позиции 2 пиридина), 7,85 (дублет-триплет, J = 7 и 1, 1H, H в позиции 4 пиридина), 8,52 (двойной дублет, J = 5 и 1, 1H, H в позиции 6 пиридина), 9,35 (синглет широкий, 1H) и 10,12 (синглет широкий, 1H) CSNH<sub>2</sub>.

**Пример 2.** 2-(6'-Метил-2'-пиридил)-тетрагидропиридин-2 карботиоамид.

Проводят те же операции в той же последовательности; что и в примере 1, за исключением того, что исходя из 13,5 г 2-(6'-метил-2'-пиридил)-тетрагидропиридин-2-карботио-метилата получают после фильтрования первую и вторую фракции весом соответственно 5,8 и 1,8 г (по кристаллическому продукту), а также 5,1 г остатка после концентрирования фильтрата досуха. Обе фракции (всего 7,6 г) объединяют и растворяют в 140 мл кипящего этанола. Раствор, к которому добавляют растительную сажу, фильтруют при нагревании и выдерживают после охлаждения в течение 1 ч при температуре около 0°C. Образующиеся при этом кристаллы отделяют фильтрованием, промывают двумя порциями этанола (всего 10 мл) и сушат при пониженном давлении (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) при температуре около 20°C. Таким способом получают 5,9 г кристаллического продукта. Остаток весом 5,1 г растворяют в 100 мл кипящего этанола и полученный раствор после добавления к нему растительной сажи фильтруют при нагревании, после чего охлаждают и выдерживают при температуре около 0°C в течение 1 ч. Образующиеся при этом кристаллы отделяют фильтрованием, промывают двумя порциями этанола (всего 10 мл) и сушат при пониженном давлении (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) при температуре около 20°C. Таким способом получают 2,8 г кристаллического продукта, к которому прибавляют 5,9 г его же, полученного ранее. Смесь растворяют в 150 мл этанола при кипении и фильтруют раствор, к которому прибавляют растительную сажу, после чего его охлаждают и выдерживают в течение 1 ч при температуре около 20°C. Образующиеся при этом кристаллы отделяют фильтрованием, промывают двумя порциями этанола (всего 20 мл) и сушат при пониженном давлении (1 мм рт.ст., 0,13 кПа) и 50°C. Таким способом получают 7,4 г (62%) 2-(6'-метил-2'-пиридил)тетрагидропиридин-

-2-карботиоамида, имеющего т.пл. 171°C.

Найдено, %: C 55,5; H 5,8; S 26,7;



Вычислено, %: C 55,43; H 5,92; N 11,75; S 26,90.

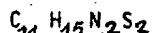
5 Протонный спектр ЯМР (60 МГц, CDCl<sub>3</sub> в ч/мин, J в Гц): 2-2,5 (мультиплет, 2H, CH<sub>2</sub> в позиции 4 тетрагидропиридина), 2,55 (синглет 3H, CH<sub>3</sub>), 2,5-2,8 (мультиплет, 1H группы CH<sub>2</sub> в позиции 5 тетрагидропиридина); 2,9-3,2 (мультиплет, 2H, CH<sub>2</sub> в позиции 3-тетрагидропиридина); 3,2-3,6 (мультиплет, 1H группы CH<sub>2</sub> в позиции 5 тетрагидропиридина); 7,05 (двойной дублет, J = 8, 1, 1H, H в позиции 5 пиридина); 7,3 (двойной дублет, J = 8 и 1, 1H, H в позиции 3 пиридина); 7,5 (триплет J = 8, 1H, H в позиции 4 пиридина); 7,8 (синглет широкий, 1H) и 9,25 (синглет широкий 1H); NH<sub>2</sub>.

10 **Пример 3.** 2-(2'-Пиридил)-тетрагидропиридин-2-N-метилкарботиоамид.

15 К раствору 10 г 2-(2'-пиридил)-тетрагидропиридин-2-карботио-метилата в 25 мл этанола, температура которого поддерживается около 20°C, добавляют по каплям 7,5 мл 33%-ного (вес:объем) раствора метиламина в этаноле. Раствор выдерживают в течение 30 мин при температуре около 20°C, после чего охлаждают его в течение 30 мин при 0°C, в результате чего образуются кристаллы, которые отделяют фильтрованием, дважды промывают этанолом (всего 20 мл) и сушат при пониженном давлении (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) и 20°C.

20 Полученный таким способом продукт в количестве 8,7 г растворяют в 55 мл кипящего этанола и фильтруют полученный раствор, к которому добавляют 0,2 г растительной сажи при нагревании, после чего выдерживают (вслед за охлаждением) в течение 30 мин при температуре около 0°C. Образующиеся при этом кристаллы отделяют фильтрованием, дважды промывают 20 мл этанола (общее количество) и сушат при пониженном давлении (20 мм рт.ст., 2,7 кПа). Таким способом получают 7,4 г (79,7%) 2-(2'-пиридил)-тетрагидропиридин-2-N-метил-карботиоамида, имеющего т.пл. 131°C.

25 Найдено, %: C 55,6; H 5,9; N 11,8; S 26,9.



30 Вычислено, %: C 55,43; H 5,92; N 11,75; S 26,90.

35 Протонный спектр ЯМР (60 МГц, CDCl<sub>3</sub> в ч/млн. J в Гц): 1,6-2,4 (мультиплет, 2H, CH<sub>2</sub> в позиции 4 тетрагидропиридина); 2,4-2,8 (мультиплет,

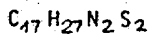
65

1Н, группы  $\text{CH}_2$  в позиции 5 тетрагидро-  
ротиофена); 2,8-3,2 (мультиплет 2Н,  
 $\text{CH}_2$  в позиции 3 тетрагидро-ротиофена);  
3,22 (дублет, J=6, 3Н,  $-\text{NCH}_2-$ );  
3,2-3,7 (мультиплет, 1Н, группы  $\text{CH}_2$   
в положении 5 тетрагидро-ротиофена);  
7,18 (тройной дублет, J=7 и 5 и 1;  
Н в позиции 5 пиридина); 7,5 (двой-  
ной дублет, J = 7 и 1, 1Н, Н в пози-  
ции 3 пиридина); 7,7 (дублет-триплет,  
J=7 и 1, 1Н, Н в позиции 4 пириди-  
на), 8,5 (двойной дублет, J=5, 1,  
1Н, Н в позиции 6 пиридина), 10,0  
(массив, 1Н,  $-\text{NH}-$ ).

Пример 4. 2-(2'-Пиридил)-  
тетрагидро-ротиофен-2-N-гептилкарбо-  
тиоамид.

Раствор 6,4 г 2-(2'-пиридил)-тетра-  
гидро-ротиофен-2-карбодитиометилата  
и 2,9 г н-гептиламина в 73 мл этано-  
ла нагревают при кипении с обратным  
холодильником в течение 2 ч 30 мин.  
Реакционную смесь концентрируют досу-  
ха при пониженном давлении (20 мм  
рт.ст., 2,7 кПа) при 40°C и хрома-  
тографируют полученный остаток  
(8,2 г), к которому добавляют 6,8 г  
продукта, полученного при тех же  
условиях. На колонке диаметром  
3,5 см, содержащей 150 г нейтраль-  
ного силикагеля. Вещество элюируют  
7300 мл смеси циклогексана с этила-  
цетатом (98:2 по объему), собирая  
при этом следующие фракции: фракции  
1-600 мл, фракция со 2 по 8 по 250 мл  
каждая, фракция с 9 по 47 по 100 мл  
каждая. Фракции с 14 по 40 объеди-  
няют и концентрируют досуха при по-  
ниженном давлении (2 мм рт.ст.,  
0,27 кПа) и 40°C. Таким способом  
получают 8,3 г (56%) 2-(2'-пиридил)-  
тетрагидро-ротиофен-2-N-гептилкарботио-  
амида в виде прозрачной желтой жид-  
кости ( $R_f = 0,40$ , тонкослойная хро-  
матография на силикагеле, раство-  
ритель циклогексан этилацетата (80:20  
по объему).

Найдено, %: С 63,5; Н 8,3; N 8,3;  
S 19,8.



Вычислено, %: С 63,31; Н 8,13; N 8,68;  
S 19,88.

Протонный спектр ЯМР (80 МГц,  
 $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  в ч/млн. J в Гц): 0,9 (три-  
плет, J = 6, 3Н,  $-\text{CH}_3$ ), 1,1-1,5  
(массив) и 1,5-2,8 (несколько мульти-  
плетов):  $\geq \text{C}-(\text{CH}_2)_5-\text{C} \leq + \text{CH}_2$  в пози-  
ции 5 тетрагидро-ротиофена, 2,8-3,2  
(мультиплет, 2Н,  $\text{CH}_2$  в позиции 3 тет-  
рагидро-ротиофена); 3,3-3,9 (массив,  
3Н, 1Н группы  $\text{CH}_2$  в позиции 5 тетра-  
гидро-ротиофена + 7Н -  $\text{CH}_2$ ); 7,15 (трой-  
ной дублет, J = 7 и 5 и 1, 1Н, Н  
в позиции 5 пиридина); 7,45 (двой-  
ной дублет, J = 7 и 1, и 1Н, Н в по-  
зиции 3 пиридина); 7,65 (дублет-  
триплет, J = 7 и 1, 1Н, Н в позиции  
4 пиридина); 8,47 (двойной дублет,

J = 5 и 1, 1Н, Н в позиции 6 пири-  
дина); 9,9 (синглет широкий, 1Н,  
 $-\text{NH}-$ ).

Пример 5. 2-(2'-Пиридил)-  
тетрагидро-ротиофен-2-N-додецилкарбо-  
тибамид.

Раствор 10 г 2-(2'-пиридил)-тетра-  
гидро-ротиофен-2-карбодитиометилата  
в 15 г н-додециламина нагревают в  
течение 15 мин при 110°C и хрома-  
тографируют реакционную смесь на  
колонке диаметром 3,7 см, содержа-  
щей 200 г силикагеля. Вещество элюи-  
руют 1800 мл смеси циклогексан-этила-  
цетат (90:10 по объему), собирая  
при этом одну фракцию в 300 мл и  
3 фракции по 500 мл. Фракции с 2  
по 4 объединяют и концентрируют  
досуха (20 мм рт.ст. 2,7 кПа) при  
40°C, полученный остаток в коли-  
честве 14,2 г растворяют в 75 мл  
этанола. Раствор, к которому до-  
бавляют 0,3 г растительной сажи,  
фильтруют при нагревании, а затем  
после охлаждения выдерживают в те-  
чение 30 мин при температуре около  
0°C. Образующиеся кристаллы отделяют  
фильтрованием, дважды промывают эта-  
нолом (общее количество 40 мл) и  
сушат при пониженном давлении (20 мм  
рт.ст., 2,7 кПа) и температуре  
около 20°C. Полученный продукт в  
количестве 11,5 г растворяют в 75 мл  
этанола при кипении, полученный рас-  
твор, к которому добавляют 0,3 г рас-  
тительной сажи, фильтруют при нагре-  
вании, охлаждают и выдерживают при  
температуре около 0°C в течение  
30 мин. Образующиеся при этом кри-  
сталлы отделяют фильтрованием, два-  
жды промывают этанолом (общее коли-  
чество 50 мл) и сушат при понижен-  
ном давлении (1 мм рт.ст. 0,13 кПа)  
и 35°C. Получают 10,2 г (66,7%)  
продукта с т.пл. 60°C.

Пример 6. 2-(2'-Пиридил)-  
тетрагидро-ротиофен-2-N-бензилкарботио-  
амид.

Раствор 10 г 2-(2'-пиридил)-тетра-  
гидро-ротиофен-2-карбодитиометилата в  
100 мл бензиламина нагревают в те-  
чение 45 мин при 110°C. После отгонки  
растворителя досуха из реакционной  
смеси получают 17,2 г остатка, кото-  
рый хроматографируют на колонке диа-  
метром 3,7 см, содержащей 150 г си-  
ликагеля. Вещество элюируют 1500 мл  
смеси циклогексана с этилацетатом  
(90:10 по объему), собирая при этом  
фракции по 250 мл. Фракции с 3 по 6  
объединяют и концентрируют досуха  
(20 мм рт.ст., 2,7 кПа) при 40°C.  
Остаток в количестве 10,5 г раст-  
воряют в 50 мл этанола при кипении,  
полученный раствор, к которому добав-  
ляют 0,2 г растительной сажи, фильт-  
руют при нагревании, после чего ох-  
лаждают и выдерживают в течение 15 ч

при температуре около 5°C. Образующиеся при этом кристаллы отфильтровывают, дважды промывают этанолом (всего 20 мл), и сушат при пониженном давлении (1 мм рт.ст., 0,13 кПа) и температуре около 40°C. Таким способом получают 8,1 г (66%) продукта с т.пл. 71°C.

**Пример 7.** 2-(2'-Пиридил)-тетрагидротиофен-2-N-гидроксиэтилкарботиоамида.

Раствор 12,8 г 2-(2'-пиридил)-тетрагидротиофен-2-карбодитиометилата и 3 г этаноламина в 150 мл этанола нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 1 ч 30 мин, после чего концентрируют реакционную смесь досуха при пониженном давлении (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) и 50°C, полученный при этом остаток в количестве 14,8 г растворяют при кипении в 80 мл этанола, и полученный раствор после добавления к нему 0,3 г растительной сажи фильтруют при нагревании, охлаждают и выдерживают в течение 1 ч при температуре около 0°C. Образующиеся при этом кристаллы отделяют фильтрованием, дважды промывают этанолом (общее количество 30 мл) и сушат при пониженном давлении (1 мм рт.ст., 0,13 кПа) и 50°C. Таким способом получают 11,4 г (85%) продукта с т.пл. 132°C.

**Пример 8.** Метансульфонат 2-(2'-пиридил)-тетрагидротиофен-2-N,N-диметиламиноэтилкарботиоамид.

Раствор 15 г 2-(2'-пиридил)-тетрагидротиофен-2-карбодитиометилата в 20,7 г N,N-диметилендиаминна нагревают в течение 55 мин при температуре около 105°C, концентрируют реакционную смесь досуха (2 мм, рт.ст., 0,27 кПа) при 60°C, а полученный остаток в количестве 18,4 г растворяют в 70 мл этанола, полученный раствор, к которому добавляют 4 мл метансульфоновой кислоты, концентрируют досуха (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) при 50°C. Остаток растворяют в 250 мл дистиллированной воды, подщелачивают раствор до pH 8 добавлением 35 мл водного 2M раствора гидрата окиси натрия, экстрагируют тремя порциями этилового эфира (всего 450 мл), объединяют органические экстракты, промывают их двумя порциями дистиллированной воды (всего 100 мл); сушат безводным сульфатом натрия, добавляют 0,5 г растительной сажи, фильтруют и концентрируют досуха (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) при 40°C. Остаток в количестве 16 г хроматографируют на колонке, имеющей диаметр 2,7 см, наполненной 160 г окиси алюминия. Вещество элюируют 1500 мл смеси циклогексана с этилацетатом (90:10 по объему), соби-

рая при этом фракции: одну в 500 мл и 10 по 100 мл, фракции со 2 по 11 объединяют и отгоняют растворитель досуха (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) при 40°C. Остаток в количестве

5 11,6 г растворяют в 200 мл этанола и полученный раствор, к которому добавляют 3,8 г метансульфоновой кислоты, выдерживают при температуре около 20°C в течение 2 ч. Обра-

10 зующиеся при этом кристаллы отделяют фильтрованием, промывают двумя порциями этанола (всего 40 мл) и сушат при пониженном давлении (1 мм рт.ст., 0,13 кПа) и 55°C. Таким

15 способом получают 7,2 г (46,8%) продукта с т.пл. 138°C.

**Пример 9.** 2-(2'-Пиридил)-тетрагидротиофен-2-N,N-диметилкарботиоамид.

20 Раствор 20 г 2-(2'-пиридил)-тетрагидротиофен-2-карбодитиометилата в 100 мл диметиламина постепенно нагревают в течение 3 ч 40 мин в автоклаве при температуре около

25 125°C. После охлаждения до температуры примерно около 20°C, автоклав опоражнивают и промывают 200 мл хлористого метилена, который добавляют к реакционной смеси. Раствор концентрируют досуха (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) при 40°C. Полученный

30 остаток в количестве 20,7 г растворяют в 50 мл кипящего этанола, к раствору добавляют 0,5 г растительной сажи, фильтруют его при нагревании, охлаждают и выдерживают

35 в течение 1 ч при температуре около 0°C. Образующиеся при этом кристаллы отделяют фильтрованием, дважды промывают этанолом (общее количество 20 мл) и сушат при пониженном

40 давлении (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) и температуре около 20°C. 14,1 г полученного продукта растворяют в 45 мл этанола при кипении, к полученному раствору добавляют 0,5 г

45 растительной сажи, фильтруют его при нагревании, охлаждают и выдерживают в течение 1 ч при температуре около 0°C. Выделяющиеся при этом кристаллы отделяют фильтрованием, дважды

50 промывают этанолом (общее количество 20 мл) и сушат при пониженном давлении (1 мм рт.ст., 0,13 кПа) и 45°C. Таким способом получают 11,8 г (59,7%) продукта с т.пл.

55 100°C.

**Пример 10.** 2-Морфолин-карботиоил-2-(2'-пиридил)-тетрагидротиофен.

60 Раствор 19 г 2-(2'-пиридил)-тетрагидротиофен-2-карбодитиометилата в 280 мл морфолина выдерживают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. После концентрирования реакционной смеси досуха (2 мм рт.ст., 0,27 кПа)