

А. И. Рахимов, Е. С. Титова, Р. Г. Федунцов,  
В. А. Бабкин, О. В. Стоянов, Г. Е. Заиков

## ГЕНЕРАЦИЯ S-, O- АНИОНОВ ИЗ 6-МЕТИЛ-2-ТИО-, 2-АЛКИЛ(АРАЛКИЛ)ТИОУРАЦИЛОВ, В СИНТЕЗЕ S-МОНО- И S-, O-ДИПРОИЗВОДНЫХ

Ключевые слова: синтез S-моно- и S-,O-дипроизводных, 6-метил-2-тио-, 2-алкил(аралкил)тиоурацил, квантово-химический анализ, метод AB INITIO.

Впервые изучены свойства S- и O-анионов, генерируемых из 6-метил-2-тио-, 2-алкил(аралкил)тиоурацилов в воднодиоксановом растворе. Структуры S- и O-анионов и энергетика реакции изучена квантовохимическими методами. Реакционная способность S- и O-анионов в нуклеофильном замещении в галогеносодержащих соединениях (R=Hal: Hal = Cl, Br, I; R = Et, Pr, Al, Br, p-адамантил и др.) были изучены кинетическими методами. На основе найденных закономерностей разработан синтез S-моно- и S-,O-дипроизводных с выходами до 99.8 %.

Keywords: S-mono- and S,O-disubstituted, 6-methyl-2-thiouraciles, quantum chemical analysis, method AB INITIO.

It was studied properties of S-, O-anions generated from 6-methyl-2-thiouracil in water-dioxane solutions. Structures of S- and O-anions and energy of reaction were investigated by quantum-chemical calculations. Reactivity of S- and O-anions in nucleophilic substitution of halogen in halogen substituted compounds (R=Hal: Hal = Cl, Br, I; R = Et, Pr, All, Bn, p-adamantyl Bn, m-phenoxy Bn, o-,p-Br Bn) was tested by kinetic method. We worked out synthesis of S-mono- and S,O-disubstituted 6-methyl-2-thiouraciles (max yield is 99.8 %).

Изучены свойства S- и O-анионов, генерируемых из 6-метил-2-тио-, 2-алкил(аралкил)тиоурацилов. Квантово-химические расчеты электронной структуры анионов и энергетического профиля реакции S<sub>N</sub>2 замещения показали большую стабильность S-аниона и его высокую способность ионизировать на расстоянии 0.24 нм связь углерод-галоген с последующим уходом иона галогена и образованием связи C-S. Ионизация связи углерод-галоген увеличивается при переходе от метилбромида к бензилбромиду, что приводит к значительному выигрышу энергии и повышению скорости реакции. Константа скорости S<sub>N</sub>2 замещения при переходе от этилбромиды к бензилбромиду увеличивается в 17 раз. Реакционная способность O-анионов по сравнению с S-анионом уменьшается в 10 раз. На основе найденных закономерностей разработан синтез S-моно- и S-, O-дипроизводных с выходами 51 – 99.8 %.

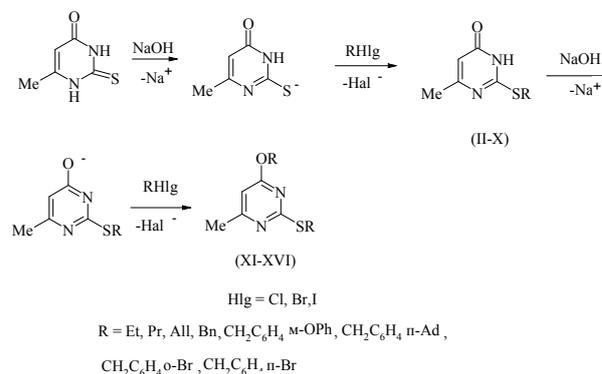
Производные 6-метил-2-тиоурацила (I) широко используются, как лекарственные препараты для лечения нейрологических заболеваний, болезней Альцгеймера, Хантингтона, Паркинсона, мигреней, депрессий, нарушений памяти [1], используют как транквилизаторы и подобные средства, успокаивающие нервную систему [2]. Производные 2-тиоурацила являются ингибиторами обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека типа (ВИЧ-1) и проявляют мощные ингибиторные свойства в отношении ВИЧ-1 in vitro [3-17].

Селективный синтез S-моно- и S-, O-дизамещенных производных соединения (I) до настоящего времени не разработан: S-монопроизводные получают взаимодействием соединения (I) с галогенпроизводными в присутствии карбоната калия в среде ДМФА в течение (6 – 8 ч) при температуре 75 – 80 °С со сравнительно небольшими выходами (49 – 71 %) [7, 18-29], S-,O-Дипроизводные получают при нагревании 6-метил-

2(R'-тио)пиримидин-4(3H)-онов при 60 -70 °С в течение 6 – 8 ч в протонных и апротонных растворителях также с малыми выходами и образуется трудноразделяемая смесь продуктов реакции [30].

В данной работе приведены результаты кинетических исследований нуклеофильного замещения галогена в галогенпроизводных в условиях генерирования S- и O-анионов из соединения (I) в воднодиоксановых средах. В условиях образования мононатриевой соли соединения (I) происходит генерирование только S-аниона, участвующего далее в нуклеофильном замещении галогена в галогенпроизводном. Двухкратное увеличение натриевой щелочи приводит к генерированию O-аниона и образованию S, O-дизамещенного (схема 1).

Схема 1



Поскольку реакции нуклеофильного замещения протекают с участием S- и O-анионов, генерируемых из соединения (I), прежде всего, необходимо найти условия их образования в полярных средах, изучить их электронное строение с помощью современных квантово-химических методов [34], кроме того, следует оценить их реакционную способность, используя современные физико-химические методы определения концентрации реагентов во времени в

реакционной смеси. В качестве реакционной среды нами была взята водно-диоксановая среда с соотношением вода : диоксан 1 : 1 ÷ 1.6 так как она достаточно полярна для генерирования S- и O-анионов, а также позволяет проводить синтез в гомогенных условиях, при температуре 30 – 50 °С.

Для оценки реакционной способности анионов и выявления оптимальных условий синтеза определяли кинетические параметры реакций. За ходом синтеза S-производных следили по изменению концентрации моноватриевой соли соединения (I) во времени. Концентрацию моноватриевой соли тиюрацила определяли методом потенциометрического титрования раствором 0.1 н H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. По данным изменения мольной концентрации моноватриевой соли тиюрацила строили кинетические кривые в зависимости от времени. Дифференциальным графическим методом были определены константы скорости и порядок реакций (табл. 1).

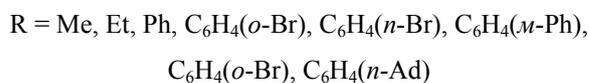
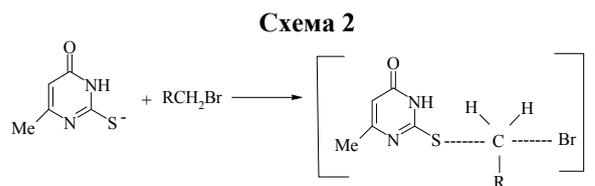
Из табл. 1 видно, что наибольшая скорость нуклеофильного замещения достигается при температуре 50 °С. Также из таблицы 1 видно влияние строения углеводородного радикала и природы галогена в галогенпроизводном на его реакционную способность в реакции с S-анионом: замена этилбромидом на бензилбромид увеличивает константу скорости замещения в 17 раз; введение *m*-феноксизаместителя в молекулу бензилхлорида в 6 раз по сравнению с бензилхлоридом снижает скорость реакции с тиоильными и окси-анионами, генерируемыми из 6-метил-2-тиоурацила; адамантальный заместитель в пара-положении бензилбромидом в 2 раза уменьшает скорость реакции по сравнению с бензилбромидом, что объясняется S<sub>N</sub>2 механизмом реакции и значительным объемом молекул нуклеофильных реагентов [31]; галоген (бром) в орто- и пара-положениях бензилбромидом наоборот повышает скорость реакции нуклеофильного замещения в 1.5 раза, в соответствии с известной теорией нуклеофильного замещения [32]. Замена галогена в бензилбромиде с брома на хлор приводит к снижению скорости реакции в 1.6 раза, замена йода в аллилиодиде на бром приводит к снижению скорости реакции в 1.5 раза.

Для выявления оптимальных условий синтеза, также была проведена серия опытов с различным соотношением вода: диоксан в реакционной среде. Результаты сведены в таблицу 2.

Увеличение содержания диоксана в реакционной среде для бензилгалогенидов может снизить скорость реакции, если она идет по S<sub>N</sub>1 механизму, за счет взаимодействия неподеленной пары электронов кислорода. Для бензилгалогенидов наблюдается обратная закономерность, что согласуется с S<sub>N</sub>2 механизмом. В случае аллилгалогенидов увеличение содержания диоксана приводит к уменьшению константы скорости реакции, что согласуется S<sub>N</sub>1 механизмом.

Таким образом, в процессе исследования кинетических параметров нуклеофильного замещения галогена в галогенпроизводном на S-анион, генерируемый из (I), нами было установлено, что порядок реакции для всех используемых галогенпроизвод-

ных, кроме аллилгалогенидов, равен 2 и реакции протекают через переходное состояние (схема 2).



Селективное протекание реакции с образованием S-монозамещенных объясняется большей стабильностью тию-аниона. Квантово-химическим методом *ab-initio* [33], [34] рассмотрена вероятность образования S- и O-анионов. Установлено, что вероятность образования S-аниона значительно выше, чем O-аниона: полная электронная энергия S-аниона на 55.869 кДж/моль меньше по сравнению с полной энергией O-аниона [34].

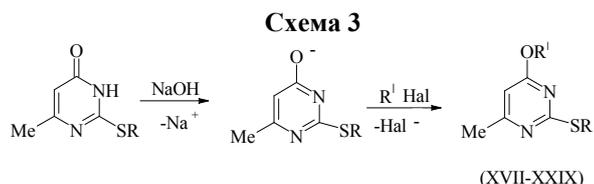
Проведение второй стадии реакции и получение S,O-дизамещенных 6-метил-2-тиоурацилов с одинаковыми заместителями по сере и кислороду требует более высоких температур и продолжительности проведения реакции. Константы скорости на этой стадии в 10 раз меньше, чем на первой стадии. Константы скорости второй стадии нуклеофильного замещения приведены в таблице 3 [34].

Как видно из таблицы 3 [34], все закономерности, выявленные для первой стадии нуклеофильного замещения, имеют место и для второй стадии.

Квантово химические расчеты, проведенные методом *ab-initio*, показывают, что ионизация связи C-Br в метилбромиде происходит при подходе S-аниона на более удаленном расстоянии по сравнению с O-анионами. На расстоянии 0.24 нм заряд на атоме брома равен -0.78, а на расстоянии 0.22 нм бром близок к удалению в виде аниона и его заряд равен -0.92. Для O-аниона на расстоянии от атакующего углеродного атома метилбромидом равном 0.24 нм заряд на атоме брома составляет -0.36, а барьерная точка наблюдается лишь при подходе O-аниона к углеродному атому на расстояние 0.20 нм. Состояние близкое к бром-иону наблюдается на расстоянии 0.18 нм. Энергетический барьер второй стадии с участием O-аниона выше энергетического барьера первой стадии – стадии образования S-монопроизводного (см. [34] таблица 4).

При переходе от метилбромидом к бензилбромиду (см. [34] таблица 5) ионизация связи углерод-галоген существенно возрастает (-0.87) при приближении S-аниона к углеродному атому связи C-Br уже на расстояние 0.24 нм. Кроме того, реакция сопровождается значительно большим выигрышем энергии (50.6 кДж/моль для бензилбромидом по сравнению с 16.3 кДж/моль для метилбромидом). Это согласуется со значениями константы скорости S<sub>N</sub>2 замещения для этилбромидом (0.0032 л/моль·с), которая в 17 раз меньше, чем для бензилбромидом (0.055 л/моль·с).

Кроме синтеза S,O-дизамещенных соединений с одинаковыми заместителями по атомам серы и кислорода, нами были синтезированы S-, O-дизамещенные с различными заместителями (схема 3).



Hal = Cl, Br, I

(XVII) R = Bn, R' = Pr; (XVIII) R = Bn, R' = Et; (XIX)

R = Bn, R' = All;

(XX) R = Bn, R' = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*m*-OPh); (XXI) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*n*-Ad), R' = Pr;

(XXII) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*n*-Ad), R' = All; (XXIII) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*n*-Ad), R' = Bn;

(XXIV) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*n*-Ad), R' = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*m*-OPh); (XXV) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*m*-OPh),

R' = All; (XXVI) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*m*-OPh), R' = Bn;

(XXVII) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*n*-Br), R' = Et; (XXVIII) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*n*-Br), R' = All; (XXIX) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(*n*-Br), R' = Pr.

Соединение (I) является амбидентным нуклеофилом. Квантово-химическими расчетами методом *ab-initio* нами было доказано, что вторая стадия нуклеофильного замещения по атому кислорода энергетически более выгодна, чем для азота: энергетический барьер реакции по атому кислорода ниже, чем по атому азота (рис. 1). ИК-спектры также доказывают структуру полученных соединений: в ИК-спектрах S-, O-дипроизводных отсутствует полоса поглощения карбонильной группы,  $\nu_{C=O}$  в области 1712 – 1644 см<sup>-1</sup>, характерная для продуктов S-,N-дизамещенных.

Таким образом, используя современные физико-химические методы определения концентрации реагентов во времени в реакционной смеси, и изучив электронное строение S- и O-анионов, генерируемых из соединения (I), с помощью квантово-химических методов, было установлено, что нуклеофильное замещение галогена (хлор, бром, йод) в галогенпроизводных на S-, и O-анионы, идет в две стадии: первая стадия – стадия получения S-монопроизводных; вторая стадия – стадия образования S-,O-дипроизводных соединения (I). Наибольшие скорость и выход продуктов замещения наблюдаются при температуре 50 °С в водно-диоксановой среде при объемном соотношении вода : диоксан 1 : 1.6 соответственно для реакций, идущих по механизму SN<sub>2</sub>. Для реакций с аллилгалогенидами, идущим по механизму SN<sub>1</sub> оптимальное соотношение вода : диоксан составляет 1 : 1.

### Экспериментальная часть

Для проведения опыта по исследованию кинетики собирали установку, состоящую из трехгорлого реактора, снабженного мешалкой, термометром и горлом для отбора проб. Реактор помещали в ультра термостат.

Количество моновалентной соли 6-метил-2-тиоурацила определялось по следующей методике: через каждые две минуты из реактора отбиралась

проба, V = 1 мл и переносилась в стаканчик, содержащий 30 мл дистиллированной воды.

Количество моновалентной соли 6-метил-2-тиоурацила в пробе ( $\omega$ ) определяли потенциометрическим титрованием стандартным 0.1 н раствором H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, приготовленным из стандарт-титра, на приборе иономер универсальный ЭВ-74. В качестве электрода сравнения использовали каломельный электрод, в качестве измерительного (индикаторного) электрода – стеклянный.

$$\omega = V_K \cdot V_p \cdot 0.1 / 1000$$

где V<sub>K</sub> – объем H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, пошедший на титрование моновалентной соли (I), мл; V<sub>p</sub> – объем реакционной массы, мл.

Концентрацию моновалентной соли 6-метил-2-тиоурацила в каждый момент времени (C) определяли по формуле:

$$C = \omega / V_p$$

где V<sub>p</sub> – объем реакционной массы, л.

По окончании опыта реакционную смесь охлаждали, продукты реакции отфильтровывали, промывали холодной водой и перекристаллизовывали.

Кинетические исследования второй стадии нуклеофильного замещения проводили аналогично, оттитровывая O-натриевые соли S-мозамещенных соединения (I).

#### 2-Бензилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он

(II) В 7мл воды растворяли 0.42 г (10.6 ммоль) едкого натра и 1.5 г (10.6 ммоль) 6-метил-2-тиоурацила (I). К раствору добавляли 7 мл диоксана и по каплям раствор 1.4 г (10.6 ммоль) бромистого бензила в 4.2 мл диоксана. Смесь перемешивали 15 мин при 50 °С. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, сушили и перекристаллизовывали из бензола. Выход 2-бензилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-она (II) 2.5 г (99 %), белые кристаллы, т.пл. 173 – 174 °С (лит: т.пл. 172 - 173 °С [1]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО),  $\delta$ , м.д.: 2.2 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 4.3 с, (2H, SCH<sub>2</sub>); 5.95 с, (1H, H-5); 7.05 – 7.39 м, (5H, ароматические H); 12.2 с, (1H, NH).

#### 2-(*m*-феноксibenзил)тио-6-

метилпиримидин-4(3H)-он (III) получали аналогично соединению (II) из 1.5 г (10.6 ммоль) соединения (I), 0.42 г (10.6 ммоль) едкого натра и 2.8 г (10.6 ммоль) *m*-феноксibenзилхлорида. Выход 2-(*m*-феноксibenзил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-она (III) составил 3 г (85 %), белые кристаллы т.пл. 137 - 139 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H ( $\delta$ , м.д.): 2.05 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 4.3 с, (2H, SCH<sub>2</sub>); 5.95 с, (1H, H-5); 6.8 – 7.4 м, (9H, ароматические H); 12.2 с, (1H, NH).

#### 2-(*n*-(1-адамантил)бензилтио)-6-

метилпиримидин-4(3H)-он (IV) получали алогично соединению (II) из 1.5 г (10.6 ммоль) соединения (I), 0.42 г (10.6 ммоль) едкого натра, 3.3 г (10.6 ммоль) *n*-(1-адамантил)бензилтио)-6-метилпиримидин-4(3H)-она (IV) 2.5 г (97 %), белые кристаллы, т.пл. 162 - 164 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО),  $\delta$ , м.д.: 1.65 - 1.8 м (15 H, адамантальные); 2.15 с (3 H, CH<sub>3</sub>); 4.25 с (2 H, SCH<sub>2</sub>); 5.95 с (1H, H-5); 7.2 - 7.4 м (4H, ароматические); 12.5 с (1H, NH).

### 2-пропилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он

(V)

получали аналогично соединению (II) из 1.5 г (10.6 ммоль) соединения (I), 0.42 г (10.6 ммоль) едкого натра и 1.8 г (10.6 ммоль) йодистого пропила. Выход 2-пропилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-она (V) составил 1.7 г (88 %), белые кристаллы т. пл. 99 – 100 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 0.85 – 0.95 т, (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.5 – 1.75 к, (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.1 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 3.0 – 3.1 т, (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.95 с, (1H, H-5); 12.2 с, (1H, NH).

### 2-этилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он (VI)

получали аналогично соединению (II) из 1.5 г (10.6 ммоль) соединения (I), 0.42 г (10.6 ммоль) едкого натра и 1.3 г (11.6 ммоль) этилбромид. Выход 2-этилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-она (VI) составил 1.5 г (84 %), белые кристаллы т. пл. 124 – 125 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м. д.: 1.15 – 1.22 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.15 с (3H, CH<sub>3</sub>); 2.95 – 3.05 к (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.95 с (1H, H-5); 12.5 с (1H, NH).

### 2-аллилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он

(VII) получали аналогично соединению (II) из 1.5 г (10.6 ммоль) соединения (I), 0.42 г (10.6 ммоль) едкого натра и 1.8 г (10.6 ммоль) аллилодида или 1.3 г (10.6 ммоль) аллилбромид. Выход 2-аллилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-она (VII) 1.92 г (99.6 %) и 1.88 г (98.1 %) соответственно, белые кристаллы т. пл. 133 – 134 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 2.1 с (3 H, CH<sub>3</sub>); 3.65 д (2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.75 – 5.9 м (1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.03 – 5.3 д д (2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.9 с (1H, H-5); 12.5 с (1H, NH).

### 2-(*n*-бензилсульфофторид)тио-6-

метлпиримидин-4(3H)-он (VIII) получали аналогично соединению (II) из 1.5 г (10.6 ммоль) соединения (I), 0.42 г (10.6 ммоль) едкого натра и 2.7 г (10.8 ммоль) *n*-бромметилбензолсульфофторида. Выход 2-(*n*-бензилсульфофторид)тио-6-метлпиримидин-4(3H)-она (VIII) 1.8 г (54.5 %), белые кристаллы т. пл. 230 °С разл. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 2.1 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 3.5 с, (2H, SCH<sub>2</sub>); 5.75 с, (1H, H-5); 7.6 – 8.2 м, (4H, ароматические H); 12.4 с, (1H, NH).

2-(*n*-бромбензил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-он (IX) и 2-(*o*-бромбензил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-он (X) получали аналогично соединению (II) из 1.5 г (10.6 ммоль) соединения (I), 0.42 г (10.6 ммоль) едкого натра и 1.4 г (10.6 ммоль) смеси *o*-, *n*- бромбензилбромидов в 4.2 мл диоксана. Выход смеси изомеров составил 3.4 г (99.5 %). Разделение *o*- и *n*-изомеров проводили путем перекристаллизации из этанола. *n*-изомер выпадает сразу при охлаждении раствора, *o*-изомер выпадает при стоянии на холоду. Выход 2-(*n*-бромбензил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-она (IX) составил 2,3 г (99.3 %), белые кристаллы т. пл. 166 – 168 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 2.2 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 4.3 с, (2H, SCH<sub>2</sub>); 5.95 с, (1H, H-5); 7.1 – 7.7 м, (5H, ароматические H); 12.5 с, (1H, NH). выход 2-(*o*-бромбензил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-она (X) составил 1 г (98.2 %), белые кристаллы т.пл. 145 – 147 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 2.2 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 4.3 с, (2H, SCH<sub>2</sub>); 5.95 с, (1H, H-5); 7.1 – 7.7 м, (5H, ароматические H); 12.5 с, (1H, NH).

### 2-бензилтио-4-бензилокси-6-

метилпиримидин (XI) в 10 мл воды растворяли 0.56 г (14 ммоль) едкого натра и 1 г (7.0 ммоль) соединения (I). К раствору добавляли 20 мл диоксана и 1.85 г (14 ммоль) бромистого бензила. Смесь перемешивали 1ч при 50 °С. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и перекристаллизовывали из бензола. Выход 2-бензилтио-4-бензилокси-6-метилпиримидина (XI) 2.2 г (86 %), белые кристаллы, т.пл. 59 – 61 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 1.85 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 4.3 с, (2H, SCH<sub>2</sub>); 5.5 с, (2H, OCH<sub>2</sub>); 6.1 с, (1H, H-5); 7.05 – 7.39 м, (10H, ароматические H). Фильтрат нейтрализовывали 20 % раствором уксусной кислоты, выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2-бензилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-она 0.23 г, белые кристаллы, т.пл. 173 – 174 °С.

### 2-(*m*-феноксibenзил)тио-4-(*m*-

феноксibenзил)окси-6-метилпиримидин (XII) получали аналогично соединению (XI) из 0.56 г (14 ммоль) едкого натра, 1 г (7.0 ммоль) 6-метил-2-тиоурацила и 3.7 г (14 ммоль) *m*-феноксibenзилхлорида. Выход 2-(*m*-феноксibenзил)тио-4-(*m*-феноксibenзил)окси-6-метилпиримидина (XII) 2 г (57 %), белые кристаллы, т.пл. 78 – 79 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 2.0 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 4.2 с, (2H, SCH<sub>2</sub>); 4.7 с, (2H, OCH<sub>2</sub>); 5.9 с, (1H, H-5); 6.6 – 7.45 м, (18H, ароматические H).

### 2-(*n*-(1-адамантил)бензил)тио-4-(*n*-(1-

адамантил)бензил)окси-6-метилпиримидин (XIII) получали аналогично соединению (XI) из 0.56 г (14.0 ммоль) едкого натра 1г (7.0 ммоль) 6-метил-2-тиоурацила и 4.5 г (14.8 ммоль) *n*-(1-адамантил)бензилбромид. Выход 2-(*n*-(1-адамантил)тио)-4-(*n*-(1-адамантил)окси)-6-метилпиримидина (XIII) 3.4 г (83 %), белые кристаллы, т. пл. 239 – 240 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H(ДМСО), δ, м. д.: 1.657 – 1.99 м (30 H, адамантильные); 2.15с (3 H, CH<sub>3</sub>); 4.28 с (2 H, SCH<sub>2</sub>); 4.62 с (2 H, OCH<sub>2</sub>); 5.95с (1H, H-5); 7.2-7.8 м (8H, ароматические).

### 2-пропилтио-4-пропилокси-6-

метилпиримидин (XIV) получали аналогично соединению (XI) из 0.56 г (14.0 ммоль) едкого натра 1г (7.0 ммоль) 6-метил-2-тиоурацила и 2.4 г (14.0 ммоль) йодистого пропила. Выход 2-пропилтио-4-пропилокси-6-метилпиримидина (XIV) 0.8 (56 %), белые кристаллы, т. пл. 83 – 85 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м. д.: 0.85 – 0.95 м, (6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.5 – 1.75 м, (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.1 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 3.0 – 3.1 т, (2H, SCH<sub>2</sub>); 3.35 – 3.45 т, (2H, OCH<sub>2</sub>); 5.9 с, (1H, H-5).

### 2-этилтио-4-этилокси-6-метилпиримидин

(XV) получали аналогично соединению (XI) из 0.56 г (14.0 ммоль) едкого натра 1г (7.0 ммоль) 6-метил-2-тиоурацила и 2.4 г (14.0 ммоль) бромистого этила. Выход 2-этилтио-4-этилокси-6-метилпиримидина (XV) 0.8 г (51 %), белые кристаллы, т. пл. 124-125 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м. д.: 1.15 – 1.22 т, (3H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.3 – 1.35 т, (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.15 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 2.95 – 3.05 к, (2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.4 – 3.6 к, (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.95 с, (1H, H-5).

**2-аллилтио-4-аллилокси-6-метилпиримидин (XVI)** получали аналогично соединению (XI) из 0.56 г (14.0 ммоль) едкого натра 1 г (7.0 ммоль) 6-метил-2-тиоурацила и 2.4 г (14.0 ммоль) аллилиодида. Выход 2-аллилтио-4-аллилокси-6-метилпиримидина (XVI) 3.4 г (83 %), белые кристаллы, т. пл. 103 - 104 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м. д.: 2.15 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 3.7 д, (CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 4.5 д, (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.0 - 5.2 м, (2H, SCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.2 - 5.4 м, (2H, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.7 - 5.95 м, (1H, SCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.95 - 6.05 м (1H, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 6.45 с, (1H, H - 5).

**2-бензилтио-4-пропилокси-6-метилпиримидин (XVII)** В 6 мл воды растворяли 0.09 г (2.1 ммоль) едкого натра и 0.5 г (2.0 ммоль) соединения (II). К раствору добавляли 6 мл диоксана и 0.33 г (2.1 ммоль) пропила иодида. Смесь перемешивали 1ч при 50 °С. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и перекристаллизовывали из бензола. Выход 2-бензилтио-4-пропилокси-6-метилпиримидина (XVII) 0.35 г (63 %), белые кристаллы, т.пл. 146 - 147 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 0.87 - 0.92 т, (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.55 - 1.63 м, (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.15 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 3.0 - 3.1 м, (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.3 с, (2H, SCH<sub>2</sub>); 5.95 с, (1H, H-5); 7.2 - 7.39 м, (5H, ароматические H). Фильтрат нейтрализовывали 20 % раствором уксусной кислоты, выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход соединения (II) 0.14 г, белые кристаллы, т.пл. 172 - 173 °С.

**2-бензилтио-4-этилокси-6-метилпиримидин (XVIII)** получали аналогично соединению (XVII) из 0.09 г (2.1 ммоль) едкого натра, 0.5 г (2.0 ммоль) соединения (II) и 0.43 г (2.5 ммоль) бромистого этила. Выход 2-бензилтио-4-этилокси-6-метилпиримидина (XVIII) 0.28 г (53 %), белые кристаллы, т.пл. 150 - 152 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 1.05 - 1.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.15 с (CH<sub>3</sub>); 4.28 с (SCH<sub>2</sub>); 5.6 с (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.0 с, (1H, H-5); 7.1 - 7.5 м, (5H, ароматические H).

**2-бензилтио-4-аллилокси-6-метилпиримидин (XIX)** получали аналогично соединению (XVII) из 0.09 г (2.1 ммоль) едкого натра, 0.5 г (2.0 ммоль) соединения (II) и 0.34 г (2.1 ммоль) аллил иодида. Выход 2-бензилтио-4-аллилокси-6-метилпиримидина (XIX) 0.38 г (70 %), белые кристаллы, т.пл. 150 - 152 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 2.15 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 4.3 с, (2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.05 - 5.27 м, (2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.82 - 5.94 м, (1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.95 с, (1H, H-5); 7.2 - 7.39 м, (5H, ароматические H).

**2-бензилтио-4-(*m*-феноксibenзил)окси)-6-метилпиримидин (XX)** получали аналогично соединению (XVII) из 0.09 г (2.1 ммоль) едкого натра, 0.5 г (2.0 ммоль) соединения (II) и 0.5 г (2.1 ммоль) *m*-феноксibenзилхлорида. Выход 2-бензилтио-4-пропилокси-6-метилпиримидина (XX) 0.49 г (62 %), белые кристаллы, т.пл. 134 - 135 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 2.15 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 4.3 с, (2H, SCH<sub>2</sub>); 5.5 с, (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>); 5.95 с, (1H, H-5); 6.82 -

7.37 м, (14H, ароматические H). Выход 2-бензилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-она 0.14 г, белые кристаллы, т.пл. 172 - 173 °С.

**2-(*n*-(1-адамантил)бензил)тио-4-пропилокси-6-метилпиримидин (XXI)** В 6 мл воды растворяли 0.04 г (1.0 ммоль) едкого натра и 0.3 г (0.8 ммоль) соединения (IV). К раствору добавляли 8 мл диоксана и 0.14 г (0.85 ммоль) пропила иодида. Смесь перемешивали 1ч при 50 °С. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и перекристаллизовывали из бензола. Выход 2-(*n*-(1-адамантил)бензил)тио-4-пропилокси-6-метилпиримидина (XXI) 0.22 г (68 %), белые кристаллы, т.пл. 239 - 240 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 0.87 - 0.96 т, (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.66 - 1.94 м, (15H адамантильные); 2.15 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 2.22 - 2.5 м, (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.2 м, (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.3 с, (2H, SCH<sub>2</sub>); 5.95 с, (1H, H-5); 7.22 - 7.31 м, (4H, ароматические H). Фильтрат нейтрализовывали 20 % раствором уксусной кислоты, выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2-(*n*-(1-адамантил)бензил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-она (IV) 0.09 г, белые кристаллы, т.пл. 162 - 164 °С.

**2-(*n*-(1-адамантил)бензил)тио-4-аллилокси-6-метилпиримидин (XXII)** получали аналогично соединению (XXI) из 0.04 г (1.0 ммоль) едкого натра, 0.3 г (0.8 ммоль) соединения (IV) и 0.13 г (0.85 ммоль) аллил иодида. Выход 2-(*n*-(1-адамантил)бензил)тио-4-аллилокси-6-метилпиримидина (XXII) 0.23 г (70 %), белые кристаллы, т.пл. 214 - 215 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 1.66 - 2.0 м, (15H, адамантильные); 2.15 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 4.61 д, (2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.05 - 5.3 м, (2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.79 - 5.92 м, (1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.95 с, (1H, H-5); 7.05 - 7.5 м, (4H, ароматические H).

**2-(*n*-(1-адамантил)бензил)тио-4-бензилокси-6-метилпиримидин (XXIII)** получали аналогично соединению (IV) из 0.04 г (1.0 ммоль) едкого натра, 0.3 г (0.8 ммоль) соединения (IV) и 0.11 г (0.85 ммоль) бензил хлорида. Выход 2-(*n*-(1-адамантил)бензил)тио-4-бензилокси-6-метилпиримидина (XXIII) 0.28 г (76 %), белые кристаллы, т.пл. 298 - 300 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 1.6 - 2.0 м, (15H адамантильные H); 2.13 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 4.27 с, (2H, SCH<sub>2</sub>); 4.85 с, (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>); 5.9 с, (1H, H-5); 7.2 - 7.3 м, (9H, ароматические H). Выход 2-(*n*-(1-адамантил)бензил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-она 0.07 г, белые кристаллы, т.пл. 162 - 164 °С.

**2-(*n*-(1-адамантил)бензил)тио-4-(*m*-феноксibenзил)окси)-6-метилпиримидин (XXIV)** получали аналогично соединению (XXI) из 0.04 г (1.0 ммоль) едкого натра, 0.3 г (0.8 ммоль) соединения (IV) и 0.20 г (0.8 ммоль) *m*-феноксibenзилбромида. Выход 2-(*n*-(1-адамантил)бензил)тио-4-(*m*-феноксibenзил)окси)-6-метилпиримидина (XXIV) 0.29 г (68 %), белые кристаллы, т.пл. 256 - 258 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 1.66 - 2.0 м, (15H, адамантильные); 2.15 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 4.25 с, (2H, SCH<sub>2</sub>); 4.78 с, (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>); 5.95 с, (1H, H-5); 6.9 - 7.48 м, (13H, ароматические H).

**2-(*m*-феноксibenзил)тио-4-аллилокси-6-метилпиримидин (XXV)** получали аналогично соединению (XVII) из 0.07 г (1.65 ммоль) едкого натра, 0.5 г (1.5 ммоль) соединения (III) и 0.26 г (1.6 ммоль) аллил иодида. Выход 2-(*m*-феноксibenзил)тио-4-аллилокси-6-метилпиримидина (XXV) 0.31 г (60 %), белые кристаллы, т.пл. 119 – 120 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 2.15 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 4.3 с, (2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.05 – 5.27 м, (2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.82 – 5.94 м, (1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.95 с, (1H, H-5); 6.85 – 7.33 м, (9H, ароматические H).

**2-(*m*-феноксibenзил)тио-4-бензилокси-6-метилпиримидин (XXVI)** получали аналогично соединению (XVII) из 0.07 г (1.65 ммоль) едкого натра, 0.5 г (1.5 ммоль) соединения (III) и 0.26 г (1.6 ммоль) аллил иодида. Выход 2-(*m*-феноксibenзил)тио-4-бензилокси-6-метилпиримидина (XXVI) 0.36 г (61 %), белые кристаллы, т.пл. 127 – 128 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 2.15 с, (3H, CH<sub>3</sub>); 4.3 с, (2H, SCH<sub>2</sub>); 5.65 с, (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>); 5.93 с, (1H, H-5); 6.83 – 7.43 м, (14H, ароматические H).

**2-(*n*-бромбензил)тио-4-этилокси-6-метилпиримидин (XXVII)** получали аналогично соединению (XVII) из 0.08 г (2 ммоль) едкого натра, 0.5 г (1.6 ммоль) соединения (IX) и 0.43 г (2.5 ммоль) бромистого этила. Выход 2-(*n*-бромбензил)тио-4-этилокси-6-метилпиримидина (XXVII) 0.35 г (52 %), белые кристаллы, т.пл. 142 – 143 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 1.05 – 1.15 м (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.15 с (CH<sub>3</sub>); 4.2 – 4.45 м (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.65 с (SCH<sub>2</sub>); 6.0 с, (1H, H-5); 7.1 – 7.6 м, (4H, ароматические H).

**2-(*n*-бромбензил)тио-4-аллилокси-6-метилпиримидин (XXVIII)** получали аналогично соединению (XVII) из 0.08 г (2 ммоль) едкого натра, 0.5 г (1.6 ммоль) соединения (IX) и 0.42 г (2.5 ммоль) аллил иодида. Выход 2-(*n*-бромбензил)тио-4-аллилокси-6-метилпиримидина (XXVIII) 0.48 г (69 %), белые кристаллы, т.пл. 139 – 141 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 2.15 с (CH<sub>3</sub>); 4.22 с (SCH<sub>2</sub>); 5.05 – 5.3 д. д. (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.8 – 5.9 м (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.95 с, (1H, H-5); 7.1 – 7.6 м, (4H, ароматические H).

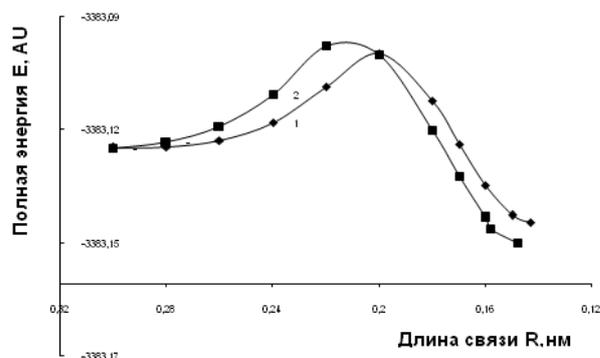
**2-(*n*-бромбензил)тио-4-пропилокси-6-метилпиримидин (XXIX)** получали аналогично соединению (VII) из 0.08 г (2 ммоль) едкого натра, 0.5 г (1.6 ммоль) соединения (IX) и 0.28 г (2.5 ммоль) пропила иодида. Выход 2-(*n*-бромбензил)тио-4-пропилокси-6-метилпиримидина (XXIX) 0.4 г (60 %), белые кристаллы, т.пл. 130 – 132 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО), δ, м.д.: 0.8 – 0.95 т (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.5 – 1.7 м (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.05 с (CH<sub>3</sub>); 3.0 – 3.1 т (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.25 с (SCH<sub>2</sub>); 5.93 с, (1H, H-5); 7.1 – 7.6 м, (4H, ароматические H).

Спектры ЯМР<sup>1</sup>H растворов веществ в ДМСО-d<sub>6</sub> записывали на спектрометре Varian рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт - ГМДС. Температуры плавления определяли капиллярным методом.

**Таблица 1 - Константы скорости реакций получения S-монопроизводных 6-метил-2-тиоурацила, полученных нуклеофильным замещением галогена в галогенпроизводном, для различных значений температур и соотношении вода : диоксан 1 : 1.6**

Название соединения и галогенпроизводного	Константа скорости К, л/моль с		
	T = 50 °C	T = 40 °C	T = 30 °C
2-бензилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он (бензилбромид)	0.055	0.038	0.025
2-бензилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он (бензилхлорид)	0.035	0.025	0.0126
2-( <i>m</i> -феноксibenзил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-он ( <i>m</i> -феноксibenзилхлорид)	0.006	0.004	0.002
2-( <i>n</i> -(1-адамантил)бензил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-он ( <i>n</i> -(1-адамантил)бензилбромид)	0.029	0.015	0.0075
2-пропилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он (пропилиодид)	0.005	0.0025	0.0013
2-этилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он (этилбромид)	0.0032	0.00178	-
Смесь 2-( <i>o</i> -бромбензил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-она 2-( <i>n</i> -бромбензил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-она (смесь <i>o</i> -, <i>n</i> -бромбензилбромидов)	0.08	0.042	-
2-( <i>n</i> -бензилсульфофторид)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-он ( <i>n</i> -бромметилбензолсульфофторид)	0.008	-	-
2-аллилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он (аллилбромид)	0.0063 <sup>a</sup>	0.0032 <sup>a</sup>	-
2-аллилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он (аллилиодид)	0.0095 <sup>a</sup>	0.005 <sup>a</sup>	0.0025 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> константа скорости имеет размерность с<sup>-1</sup>



**Рис. 1 - Энергетические барьеры второй стадии нуклеофильного замещения по атому азота и кислорода. 1 – по кислороду; 2 – по азоту**

**Таблица 2 - Влияние соотношения вода : диоксан на скорость реакции 6-метил-2-тиоурацила с аллилиодидом и бензилхлоридом при температуре 50 °С**

Название соединения	Константа скорости реакции К, л/моль с (с <sup>-1</sup> )	
	Соотношение вода : диоксан	
	1 : 1	1 : 1.6
2-бензилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он	0.0126	0.035
2-аллилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он	0.02	0.0095

## Литература

1. Adav Geo, Kolczewski Sabine, Mutel Vincent, Wichmann Jurden. (1999). РЖ.хим. 1999, 23 О.136
2. Имаидзуми Масаеси, Сакада Синдзи, Кано Фумитаха, Ямасо Сею. (1992). Япония, РЖхим. 1995, 14 О.59
3. Maccha Marko, Antonell Guido, Balsamo Aldo, Barontini Daniela. Farmaco(Amsterdam).1999, V.54, 242
4. Larson Janus S., Abdel Abl Mohammed Taha, Pedersen Erik B., Nielsen Claus. J. Heterocycl. Chem. 2001, V. 38, 679
5. Morris Joel, Adams Wade, Friis Janice, Wishka Donn. Пат 6124306 (1999). США. 2000, 54
6. Mai A., Sbardella G., Artico M., Ragno R., Massa S., Novellino E., Greco G., Lavfcchia A., Musiu C., La Colla M., Marongiu M. E., La Colla P., Loddo . J. Med. Chem. 2001, V. 44, 2544 .
7. Новиков М. С., Озеров А. А., Брель А. К., и др. Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов: Сб. науч. трудов / ВолгГТУ. – Волгоград, 2002. С. 53
8. Mai A., Sbardella G., Artico M., Ragno R., Massa S., Novellino E., Greco G., Lavfcchia A., Musiu C., La Colla M., Marongiu M. E., La Colla P., Loddo . Med. Chem. 1999, V.42, 619
9. Quaglia M., Mai A., Artico M., Sbardella G., Ragno R., Massa S., del Piano D., Setzu G., Doratotto S., Cotchini V. . Chirality . 2001, V.13, 75
10. Sudbeck E.A., Mao C., Venkatachalam T.K., Tuel-Angren L., Uckun F.M. Antimicrob. Agents Chemother. 1998, V.42, 3225
11. Jmam Dalia R., El-Barbary Ahmed A., Nielsen Claus, Pedersen Erik B. Monatsh. Chem. 2002, 133, 723
12. Ole S. Pedersen, Lene Petersen, Malene Brandt, Claus Nielsen find Erik B. Pedersen. Monatsh. Chem. 1999, 130, 1499
13. Goff, S.P. J. Acquired Immune Defic. Syndr. 1990, 3, 817
14. Vorbruggen H., Bennua B. A. Chem Ber. 1981,114, 1279
15. De Clercq E. J. Med. Chem. 1995, 38, 2491
16. Baba M., Tanaka H., Miysaka T., Yuasa S., Ubasawa , Wolcer R.T., De Clercq E. Nucleosides Nucleotides. 1995, 14, 497
17. Abdel Abl Mohammed Taha. Synth. Commun. 2003, 32, 1365
18. Карп В.К., Портняшка В.А., Баркова И.С.ХГС. 1987, 9, 1252
19. Вайнилавичюс П.Й., Сядрявичюте В.Ю. ХГС. 1987, 12,1655
20. Вайнилавичюс П.Й., Сядрявичюте В.Ю., Гайдялис П.Г., Гумбаргите Л.Ф. Хим. - фарм. журн. 1993, 8, 17
21. Слесарев В.И. Автореф. Дис. ... докт. Хим. Наук. СПб. 1992. 39 с.
22. Краснов К.А. Автореф. Дис. ... канд. Хим. Наук. Л., 1990. 23 с.
23. Boarland M.P.V., McOmie J.F.W., Timms R.N. J. Chem. Soc. 1952, 4691
24. D'Attri G., Comparasca P., Resanti G., Tronconi G., Scolatico C. J. Med. Chem. 1984, 27, 1621
25. Капустина Г.В. Автореф. Дис. ... канд. Хим. Наук. Л., 1990. 21 с.
26. Федорова Е.В., Мещеряков М.П., Ганина М.Б., Москвин А.В., Ивин Б.А. ЖОХ. 2004, 74, 139
27. Подкопаева Е.В., Ким Д.Г. Проблемы теоретической и экспериментальной химии: Тезисы докладов 12 Всероссийской студенческой научной конференции, Екатеринбург, 23-26 апр., 2002. Екатеринбург: Изд-во УрГУ. 2002, 213
28. Федорова Е.В., Мещеряков М.П., Ганина М.Б., Москвин А.В., Ивин Б.А. ЖОХ. 2004, 74, 139
29. Фролов Д.В., Ким Д.Г. Проблемы теоретической и экспериментальной химии: Тезисы докладов 12 Всероссийской студенческой научной конференции, Екатеринбург, 23-26 апр., 2002. Екатеринбург: Изд-во УрГУ. 2002, 223
30. Пальм В.А. Основы количественной теории органических реакций. Л.:Химия, 1977. – с. 360.
31. Жданов Ю.А., Минкин В.И. Корреляционный анализ в органической химии. – Ростов: Ростовский университет, 1966. – 470 с.
32. Щембелов Г.А., Устюнюк Ю.А., Мамаев В.М. Квантово-химические методы расчета молекул. М.: Химия, 1980
33. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A., et. al. J.Comput.Chem. 1993, 14, 1347
34. A.I. Rahimov, E.S. Titova, R.G. Fedunov, V.A. Babkin s- and o-anions, denerated from 6-methye-2-ТНЮ-2-thiolkyl(aralkyl) uracils. In synthesis of s-mono-and s-, o-diderivations. In book: Quantum-Chemical Celcuation of Malecular Systems as the Basis of Nanotechnologies in appeied Quantum Chemistry. New York, Nava Seienу Pudlisher, 2012, Chepter 8 pp. 47-61.

© **А. И. Рахимов** – д-р хим. наук, проф., зав. каф. органической химии Волгоградского госуд. технич. ун-та; **Е. С. Титова** – канд. хим. наук, доц. той же кафедры; **Р. Г. Федун** – к.ф.-м.н, доц. каф. теоретической физики и волновых процессов Волгоградского госуд. ун-та, [gofedor@yandex.ru](mailto:gofedor@yandex.ru); **В. А. Бабкин** - д-р хим. наук, проф. нач. научн. отдела Себряковского филиала Волгоградского госуд. архитектурно-строительного ун-та, [Babkin\\_v.a@mail.ru](mailto:Babkin_v.a@mail.ru); **О. В. Стоянов**, д-р техн. наук, проф., зав. каф. технологии пластических масс КНИТУ, [ov\\_stoyanov@mail.ru](mailto:ov_stoyanov@mail.ru); **Г. Е. Заиков** - Институт биохимической физики РАН, Москва, [chembio@sky.chph.ras.ru](mailto:chembio@sky.chph.ras.ru).