

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 SN2 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 SN2 замещения при переходе от этилбромида 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 неврологических 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 °C 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 °C 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 Si O-анионов из соединения (I) в водно-диоксановых средах. В условиях образования моновалентной соли соединения (I) происходит генерирование только S-аниона, участвующего далее в нуклеофильном замещении галогена в галогенпроизводном. Двукратное увеличение натриевой щелочи приводит к генерированию O-аниона и образованию S, O-дизамещенного (схема 1). Поскольку реакции нуклеофильного замещения протекают с участием Si 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 0C. Для оценки реакционной способности анионов и выявления оптимальных условий синтеза определяли кинетические параметры реакций. За ходом синтеза S-производных следили по изменению концентрации моновалентной соли соединения (I) во времени. Концентрацию моновалентной соли тиаурацила определяли методом потенциометрического титрования раствором 0.1 н H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. По данным изменения мольной концентрации моновалентной соли тиаурацила 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 0C. Также из таблицы 1 видно влияние строения углеводородного радикала и природы галогена в галогенпроизводном на его реакционную способность в реакции с S-анионом: замена этилбромида на бензилбромид увеличивает константу скорости замещения в 17 раз; введение м-фенокси-заместителя в молекулу бензилхлорида в 6 раз по сравнению с бензилхлоридом снижает скорость реакции с тиоильным и окси-анионами, генерируемыми из 6-метил-2-тиаурацила; адамантильный заместитель в пара-положении бензилбромида в 2 раза уменьшает скорость реакции по сравнению с бензилбромидом, что объясняется SN<sub>2</sub> механизмом реакции и значительным объемом молекул нуклеофильных реагентов [31]; галоген (бром) в орто- и пара-положениях бензилбромида 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 SN<sub>1</sub> механизму, за счет взаимодействия неподеленной пары электронов кислорода. Для бензилгалогенидов наблюдается обратная закономерность, что согласуется с SN<sub>2</sub> механизмом. В случае аллилгалогенидов увеличение содержания диоксана приводит к уменьшению константы скорости реакции, что согласуется SN<sub>1</sub> 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 галогенпроизводных, кроме аллилгалогенидов, равен 2 и реакции протекают через переходное состояние (схема 2). Схема 2 R = Me, Et, Ph, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(o-Br), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(п-Br), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(м-Ph), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(о-Br), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(п-Ad) Селективное протекание

реакции с образованием S-монозамещенных объясняется большей стабильностью тио-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 атакуемого углеродного атома метилбромида 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 метилбромида 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 бензилбромида по сравнению с 16.3 кДж/моль для метилбромида). Это согласуется со значениями константы скорости SN2 замещения для этилбромида (0.0032 л/моль·с), которая в 17 раз меньше, чем для бензилбромида (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). Схема 3 Hal = Cl, Br, I (XVII) R = Bn, R<sub>2</sub> = Pr; (XVIII) R = Bn, R<sub>2</sub> = Et; (XIX) R = Bn, R<sub>2</sub> = All; (XX) R = Bn, R<sub>2</sub> = 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>(p-Ad), R<sub>2</sub> = Pr; (XXII) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(p-Ad), R<sub>2</sub> = All; (XXIII) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(p-Ad), R<sub>2</sub> = Bn; (XXIV) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(p-Ad), R<sub>2</sub> = 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<sub>2</sub> = All; (XXVI) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(m-OPh), R<sub>2</sub> = Bn; (XXVII) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(p-Br), R<sub>2</sub> = Et; (XXVIII) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(p-Br), R<sub>2</sub> = All; (XXIX) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(p-Br), R<sub>2</sub> = 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). Наибольшая 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 SN2. Для реакций с аллилгалогенидами, идущим по механизму SN1 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 моноватриевой 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 моноватриевой 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  $V_k$  – объем H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, пошедший на титрование моноватриевой соли (I), мл;  $V_p$  – объем реакционной массы, мл. Концентрацию моноватриевой соли 6-метил-2-тиоурацила в каждый момент времени (C) определяли по формуле:  $C = \omega / V_p$ , где  $V_p$  – 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 0С (лит: т. пл. 172 - 173 0С [1]). Спектр ЯМР 1H (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); 7.05 - 7.39 м, (5H, ароматические H); 12.2 с, (1H, NH). 2-(м-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) м-феноксibenзилхлорида. Выход 2-(м-феноксibenзил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-она (III) составил 3 г (85 %), белые кристаллы т.пл. 137 - 139 0С. Спектр ЯМР 1H (δ,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-(п-(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) п-(1-адамантил)бензилбромида. Выход 2-(п-(1-адамантил)бензилтио)-6-метилпиримидин-4(3H)-она (IV) 2.5 г (97 %), белые кристаллы, т.пл. 162 - 164 0С. ЯМР 1H (ДМСО), δ, м. д.: 1.65 - 1.8 м (15 H, адамантильные); 2.15 с (3 H, CH<sub>3</sub>); 4.25 с (2 H, SCH<sub>2</sub>); 5.95с (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 0С. Спектр ЯМР 1H (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) этилбромида. Выход 2-этилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-она (VI) составил 1.5 г (84 %), белые кристаллы т. пл. 124 - 125 0С. Спектр ЯМР 1H (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) аллилиодида или 1.3 г (10.6 ммоль) аллилбромида. 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 0С. Спектр ЯМР 1H (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-(п-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) п-бромметилбензолсульфофторида. Выход 2-(п-бензилсульфофторид)тио-6-метлпиримидин-4(3H)-она (VIII) 1.8 г (54.5 %), белые кристаллы т. пл. 230 0 С разл. Спектр ЯМР 1H (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-(п-бромбензил)тио-6-метилпиримидин-4(3Н)-он (IX) и 2-(о-бромбензил)тио-6-метилпиримидин-4(3Н)-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 о-, п - бромбензилбромидов в 4.2 мл диоксана. Выход смеси изомеров составил 3.4 г (99.5 %). Разделение о- и п-изомеров проводили путем перекристаллизации из этанола. п-изомер выпадает сразу при охлаждении раствора, о-изомер выпадает при стоянии на холоду. Выход 2-(п-бромбензил)тио-6-метилпиримидин-4(3Н)-она (IX) составил 2,3 г (99.3 %), белые кристаллы т. пл. 166 - 168 0С. Спектр ЯМР 1Н (ДМСО), δ, м.д.: 2.2 (с, 3Н, СН3); 4.3 (с, 2Н, SCH2); 5.95 (с, 1Н, Н-5); 7.1 - 7.7 (м, 5Н, ароматические Н); 12.5 (с, 1Н, NH). выход 2-(о-бромбензил)тио-6-метилпиримидин-4(3Н)-она (X) составил 1 г (98.2 %), белые кристаллы т.пл. 145 - 147 0С. Спектр ЯМР 1Н (ДМСО), δ, м.д.: 2.2 с, (3Н, СН3); 4.3 с, (2Н, SCH2); 5.95 с, (1Н, Н-5); 7.1 - 7.7 м, (5Н, ароматические Н); 12.5 с, (1Н, 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 0С. 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 0С. Спектр ЯМР 1Н (ДМСО), δ, м.д.: 1.85 с, (3Н, СН3); 4.3 с, (2Н, SCH2); 5.5 с, (2Н, OCH2); 6.1 с, (1Н, Н-5); 7.05 - 7.39 м, (10Н, ароматические Н). Фильтрат нейтрализовывали 20 % раствором уксусной кислоты, выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2-бензилтио-6-метилпиримидин-4(3Н)-она 0.23 г, белые кристаллы, т.пл. 173 - 174 0С. 2-(м-феноксibenзил)тио-4-(м-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) м-феноксibenзилхлорида. Выход 2-(м-феноксibenзил)тио-4-(м-феноксibenзил)окси-6-метилпиримидина (XII) 2 г (57 %), белые кристаллы, т.пл. 78 - 79 0С. Спектр ЯМР 1Н (ДМСО), δ, м.д.: 2.0 с, (3Н, СН3); 4.2 с, (2Н, SCH2); 4.7 с, (2Н, OCH2); 5.9 с, (1Н, Н-5); 6.6 - 7.45 м, (18Н, ароматические Н). 2-(п-(1-адамантил)бензил)тио-4-(п-(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) п-(1-адамантил)бензилбромида. Выход 2-(п-(1-адамантил)тио)-4-(п-(1-адамантил)окси)-6-метилпиримидина (XIII) 3.4 г (83 %), белые кристаллы, т. пл. 239 - 240 0С. Спектр ЯМР 1Н(ДМСО), δ, м. д.: 1.657 - 1.99 м (30 Н, адамантильные); 2.15с (3 Н, СН3); 4.28 с (2 Н, SCH2); 4.62 с (2 Н, OCH2); 5.95с (1Н, Н-5); 7.2-7.8 м (8Н, 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 0С. Спектр ЯМР 1Н (ДМСО), δ, м. д.: 0.85 - 0.95 м, (6Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.5 - 1.75 м, (4Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.1 с, (3Н, CH<sub>3</sub>); 3.0 - 3.1 т, (2Н, SCH<sub>2</sub>); 3.35 - 3.45 т, (2Н, OCH<sub>2</sub>); 5.9 с, (1Н, Н-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-метил-пиримидина (XV) 0.8 г (51 %), белые кристаллы, т. пл. 124-1250С. Спектр ЯМР 1Н (ДМСО), δ, м. д.: 1.15 - 1.22 т, (3Н, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.3 - 1.35 т, (3Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.15 с, (3Н, CH<sub>3</sub>); 2.95 - 3.05 к, (2Н, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.4 - 3.6 к, (2Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.95 с, (1Н, Н-5). 2-аллилтио-4-аллилокси-6-метилпиримидин (XVI) 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) аллилиодида. Выход 2-аллилтио-4-аллилокси-6-метилпиримидина (XVI) 3.4 г (83 %), белые кристаллы, т. пл. 103 - 104 0С. Спектр ЯМР 1Н (ДМСО), δ, м. д.: 2.15 с, (3Н, 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, (2Н, SCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.2 - 5.4 м, (2Н, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.7 - 5.95 м, (1Н, SCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.95 - 6.05 м (1Н, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 6.45 с, (1Н, Н - 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) пропил иодида. Смесь перемешивали 1ч при 50 0С. 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 0С. Спектр ЯМР 1Н (ДМСО), δ, м.д.: 0.87 - 0.92 т, (3Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.55 - 1.63 м, (2Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.15 с, (3Н, CH<sub>3</sub>); 3.0 - 3.1 м, (2Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.3 с, (2Н, SCH<sub>2</sub>); 5.95 с, (1Н, Н-5); 7.2 - 7.39 м, (5Н, ароматические Н). 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 0С. 2-бензилтио-4-этилокси-6-метилпиримидин (XVII) 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 0С. Спектр ЯМР 1Н (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, (1Н, Н-5); 7.1 - 7.5 м, (5Н, ароматические Н). 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 0С. Спектр ЯМР 1Н (ДМСО), δ, м.д.: 2.15 с, (3Н, CH<sub>3</sub>); 4.3 с, (2Н, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.05 - 5.27 м, (2Н, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.82 - 5.94 м, (1Н, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.95 с, (1Н, Н-5); 7.2 - 7.39 м, (5Н, ароматические Н). 2-бензилтио-4-

(м-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) м-феноксibenзилхлорида. Выход 2-бензилтио-4-пропилокси-6-метилпиримидина (XX) 0.49 г (62 %), белые кристаллы, т.пл. 134 – 135 0С. 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 0С.

2-(п-(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 0.14г (0.85 ммоль) пропил иодида. Смесь перемешивали 1ч при 50 0С. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и перекристаллизовывали из бензола. Выход 2-(п-(1-адамантил)бензил)тио-4-пропилокси-6-метилпиримидина (XXI) 0.22 г (68 %), белые кристаллы, т.пл. 239 – 240 0С. 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-(п-(1-адамантил)бензил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-она (IV) 0.09 г, белые кристаллы, т.пл. 162 – 164 0С.

2-(п-(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-(п-(1-адамантил)бензил)тио-4-аллилокси-6-метилпиримидина (XXII) 0.23 г (70 %), белые кристаллы, т.пл. 214 – 215 0С. 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-(п-(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-(п-(1-адамантил)бензил)тио-4-бензилокси-6-метилпиримидина (XXIII) 0.28 г (76 %), белые кристаллы, т.пл. 298 – 300 0С. 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-(п-(1-адамантил)бензил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-она 0.07 г, белые кристаллы, т.пл. 162 – 164 0С.

2-(п-(1-адамантил)бензил)тио-4-(м-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) м-феноксibenзилбромид. Выход 2-(п-(1-адамантил)бензил)тио-4-(м-феноксibenзил)окси)-6-метилпиримидина (XXIV) 0.29

г (68 %), белые кристаллы, т.пл. 256 – 258 0С. Спектр ЯМР 1H (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-(м-феноксibenзил)тио-4-аллилокси-6-мтилпиримидин (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-(м-феноксibenзил)тио-4-аллилокси-6-мтилпиримидина (XXV) 0.31 г (60 %), белые кристаллы, т.пл. 119 – 120 0С. Спектр ЯМР 1H (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-(м-феноксibenзил)тио-4-бензилокси-6-мтилпиримидин (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-(м-феноксibenзил)тио-4-бензилокси-6-мтилпиримидина (XXVI) 0.36 г (61 %), белые кристаллы, т.пл. 127 – 128 0С. Спектр ЯМР 1H (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-(п-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-(п-бромбензил)тио-4-этилокси-6-метилпиримидина (XXVII) 0.35 г (52 %), белые кристаллы, т.пл. 142 – 143 0С. Спектр ЯМР 1H (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-(п-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-(п-бромбензил)тио-4-аллилокси-6-метилпиримидина (XXVIII) 0.48 г (69 %), белые кристаллы, т.пл. 139 - 141 0С. Спектр ЯМР 1H (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-(п-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-(п-бромбензил)тио-4-пропилокси-6-метилпиримидина (XXIX) 0.4 г (60 %), белые кристаллы, т.пл. 130 - 132 0С. Спектр ЯМР 1H (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 ЯМР1H 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  
 K, л/моль с T = 50 0C T = 40 0C T = 30 0C 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-(м-феноксibenзил)тио-6-метилпиримидин-  
 4(3H)-он (м-феноксibenзилхлорид) 0.006 0.004 0.002 2-(п-(1-  
 адамантил)бензилтио)-6-метилпиримидин-4(3H)-он (п-(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-(о-бромбензил)тио-6-  
 метилпиримидин-4(3H)-она 2-(п-бромбензил) тио-6-метилпиримидин-4(3H)-она  
 (смесь о-,п-бромбензилбромидов) 0.08 0.042 - 2-(п-бензилсульфофторид)тио-6-  
 метилпиримидин-4(3H)-он (п-бромметилбензолсульфофторид) 0.008 - - 2-  
 аллилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он (аллилбромид) 0.0063а 0.0032а - 2-  
 аллилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он (аллилиодид) 0.0095а 0.005а 0.0025а  
 а константа скорости имеет размерность с-1 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 500C Название соединения Константа скорости реакции K, л/моль с  
 (с-1) 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