

УДК 547.854.83

АЛКИЛИРОВАНИЕ 6-ПОЛИФТОРАЛКИЛ-2-ТИОУРАЦИЛОВ ГАЛОГЕНАЛКАНАМИ

© 2019 г. О. Г. Худина^а, А. Е. Иванова^а, Я. В. Бургарт^а, М. Г. Первова^а, Т. В. Шатунова^а, С. С. Борисевич^б, С. Л. Хурсан^б, В. И. Салоутин^а *

^а ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН», 620990, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая 22/20

*e-mail: saloutin@ios.uran.ru

^б ФГБУН «Уфимский Институт химии РАН», 450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71

Поступила в редакцию 15 апреля 2019 г.

После доработки 23 апреля 2019 г.

Принята к публикации 25 апреля 2019 г.

Строение и реакционная способность нуклеофильных центров 6-полифторалкил-2-тиоурацилов оценены с помощью квантово-химических расчетов. Экспериментально найдено, что метилирование 6-полифторалкил-2-тиоурацилов приводит сначала к *S*-монозамещенному пиримидин-4-ону, а затем к *S,N*³- и *S,O*-диметилированным производным. Для селективного получения *S,N*³-изомера наиболее оптимальным оказалось кипячение в *t*-BuOH/Cs₂CO₃. Этилирование 6-полифторалкил-2-тиоурацилов приводило к образованию *S,N*³- и *S,O*-изомеров примерно в равных соотношениях. При нагревании *S,N*³-диметилзамещенных пиримидинов в этаноле в присутствии K₂CO₃ получены калиевые соли урацилов в результате нуклеофильного замещения метилсульфанильного фрагмента на спиртовый остаток и последующего его деалкилирования.

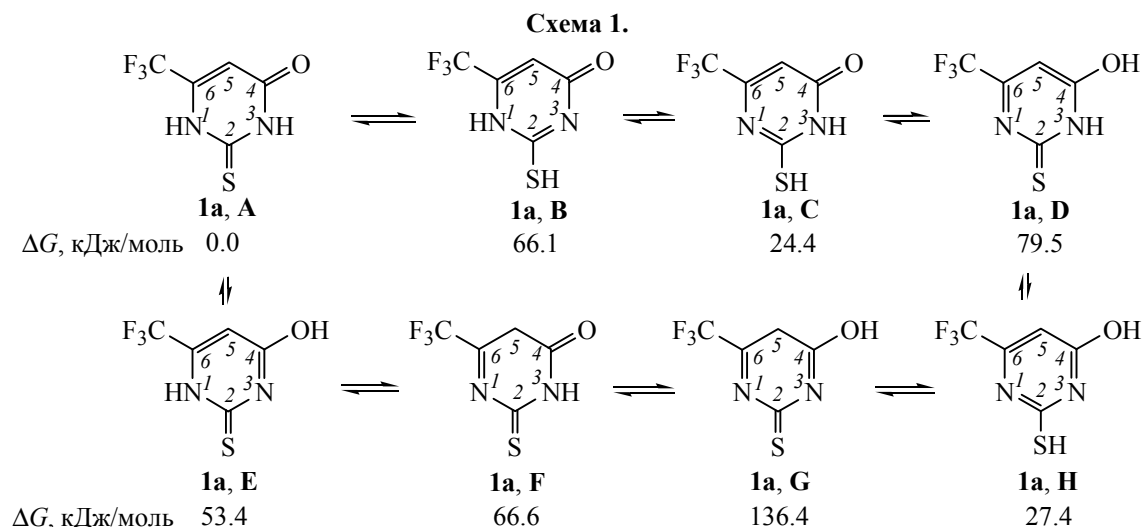
Ключевые слова: 6-полифторалкил-2-тиоурацилы, метилирование, этилирование, квантово-химические расчеты, нуклеофильное замещение, деалкилирование.

DOI: 10.1134/S0514749219060077

Структуру пиримидина имеют важнейшие лекарственные препараты: барбитураты (фенобарбитал, гексенал), сульфаниламиды (сульфадиметоксин, сульфадиазин), противовирусные средства (зидовудин, ламивудин), стимуляторы метаболических процессов (метилурацил, пентоксил). Современные противоопухолевые средства включают производные пиримидинов, которые действуют как антиметаболиты нуклеинового обмена (допан, фторурацил) [1, 2]. Введение в пиримидиновый остов полифторалкильного и тионного фрагментов также приводит к проявлению этими соединениями широкого спектра биологической активности. Так, 6-трифторметил-2-тиоурацил обладает высокой антипаразитарной активностью против *Toxoplasma gondii* в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [3], а 6-гептафторпропил-2-тиоурацил рекомендован в качестве антитреоидного препарата [4]. Алкилированные по тионному фрагменту *S*-(4-метоксибензил)- и *S*-

[1-(пиперидин-1-ил)этанон]-6-трифторметилпиримидин-4-оны проявляют высокую ингибирующую активность в отношении белков, связывающих жирные кислоты, что может быть эффективно в лечении диабета второго типа [5]. *N*-[4-(1*H*-Бензимидазол-2-ил)фенил]-2-{[4-(гидрокси)-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]сульфонил}ацетамид показывает высокую противогрибковую активность в отношении *Candida albicans*, *Candida lunata*, *Aspergillus niger* и *Aspergillus flavus* [6]. Этил 3-[4-гидрокси-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]сульфанил]-пропаноат обладает противовоспалительной активностью, селективно ингибирует ферменты циклооксигеназы-1/2 и липоксигеназы *in vitro* [7]. 2-[(2-Нафталенилметил)сульфанил]-6-(трифторметил)-пиримидин-4-амин ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 [8].

Широкий спектр биологической активности 2-тиоурацилов и их *S*-замещенных аналогов побудил



нас к изучению реакционной способности нуклеофильных центров полифторалкилсодержащих 2-тиоурацилов **1** с помощью квантово-химических расчетов и реакций алкилирования. Как известно, фторорганические соединения представляют особый интерес для создания новых лекарственных препаратов и материалов из-за отличительных свойств электроотрицательных атомов фтора, способных модулировать химические, физические и биологические характеристики создаваемых фторсодержащих молекул [9].

Теоретически 2-тиоурацилы **1** могут существовать в виде 8 различных таутомерных форм **A–H**, что обусловлено подвижностью двух протонов (схема 1). Для оценки термодинамической стабильности таутомерных форм **A–H** мы провели ряд квантово-химических расчетов. Согласно результатам теоретических исследований для 6-трифторметил-2-тиоурацила **1a** наиболее термодинамически стабильной является форма **A** (на схеме 1 указана разница значений энергии Гиббса в условиях идеального газа).

Данные ИК, ЯМР спектроскопии гетероциклов **1a, b** и РСА, выполненного для кристалла трифторметилсодержащего соединения **1a** [10], также свидетельствуют об их существовании в кристаллах и растворах в виде 2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-онов (схема 1, таутомерная форма **A**). Так, в их ИК спектрах присутствует полоса поглощения C=O лактамной группы как в твердом состоянии (при 1683–1689 см⁻¹), так и в растворе ацетонитрила (при 1717–1719 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H сигналы метиновых протонов в области 6.37–6.41 м.д. и слабопольные синглетные сигналы при 12.76–12.85 и 13.40–13.48 м.д., характерные для протонов двух NH-групп, говорят в пользу таутомерной формы **A** соединений **1a, b** в растворе ДМСО-*d*₆. Присутствие в спектре ЯМР ¹³C тиюрацила **1a** сигналов атома углерода тионной группы при 176.8 м.д. и карбонильного атома углерода при 159.9 м.д. также является доказательством существования в растворе ДМСО-*d*₆ таутомерной формы **A**.

2-Тиюурацилы **1** имеют пять альтернативных нуклеофильных центров (N¹, N³, S, O и C⁵), в связи

Таблица 1. Значение функций Фукуи для реакционных центров таутомера **A** тиюурацила **1a**^a.

Соединение, таутомер	Атом	q_{N+1}	q_N	q_{N-1}	f_{i+}	f_{i-}	Δf
1a, A	C(5)	-0.412	-0.305	-0.258	0.107	0.047	0.060
	S	-0.382	-0.133	0.458	0.249	0.591	-0.342
	O	-0.702	-0.563	-0.446	0.139	0.117	0.022
	N(1)	-0.576	-0.584	-0.543	-0.008	0.041	-0.049
	N(3)	-0.648	-0.618	-0.583	0.030	0.035	-0.005

^a q_N , q_{N-1} , q_{N+1} – заряды на атомах в молекуле, катион радикале и анион радикале; f_{i+} , f_{i-} – индексы Фукуи для нуклеофильной и электрофильной атаки, соответственно; Δf – двойные дескрипторы Фукуи, если значение $\Delta f > 0$, то эти реакционные центры молекулы «привлекательны» для нуклеофильной атаки, если $\Delta f < 0$ – то для электрофильной.

с чем для них в реакциях алкилирования возможно образование четырех региоизомерных продуктов монозамещения, а также шести дизамещенных производных. Для теоретической оценки реакционной способности нуклеофильных центров 6-трифторметил-2-тиоурацила **1a** в таутомерной форме **A** рассчитаны локальные индексы реакционной способности нуклеофильных центров в приближении идеального газа (табл. 1).

Оказалось, что для таутомера **A** гетероцикла **1a** наиболее нуклеофильным является S-центр, менее нуклеофильными – центры N¹ и N³, в то время как атомы O и C⁵ должны проявлять слабоэлектрофильный характер.

Для экспериментальной оценки реакционной способности нуклеофильных центров 2-тиоурацилов **1** были изучены реакции алкилирования (метилирование и этилирование).

Анализ литературных данных показал, что метилирование при комнатной температуре 6-трифторметил-2-тиоурацила **1a** MeI в основных условиях в ТГФ [11] и Me₂SO₄ в щелочных условиях (NaOH, H₂O) [12] проходит по атому серы с образованием S-метилзамещенного продукта **2**. Выполненное нами метилирование тиоурацила **1a** избытком (3 экв.) MeI в ТГФ в присутствии K₂CO₃ при 20°C или избытком (3 экв.) MeI в ацетонитриле в присутствии K₂CO₃ при охлаждении до –10÷–15°C привело к тем же результатам, поскольку в обоих случаях был выделен S-метилзамещенный пиримидинон **2** (схема 2). Это же соединение **2** было синтезировано нами ранее

[13] конденсацией эфира 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты с сернокислой S-метил-изо-тиомочевинной в водном растворе K₂CO₃, спектральные характеристики таких пиримидинов, полученных разными методами, совпадают.

При метилировании тиоурацилов **1a**, **b** трехкратным избытком MeI в ацетонитриле в присутствии K₂CO₃ получено два типа диметилзамещенных гетероциклов **3a**, **b** (выходы 68–74%) и **4a**, **b** (выходы 5–9%) (схема 2). С целью определения условий для селективного получения одного из продуктов нами опробованы различные системы для метилирования тиоурацилов **1a**, **b** MeI с анализом данных методом ГХ–МС. Наилучшие результаты с максимальным суммарным выходом продуктов в различных условиях даны в табл. 2.

Найдено, что наиболее полная конверсия 99% наблюдается при алкилировании соединений **1a**, **b** MeI в ацетоне или ацетонитриле в присутствии K₂CO₃ или Cs₂CO₃, при этом всегда преобладают продукты **3a**, **b**. Соотношение изомеров **3**: **4** в этих условиях изменяется незначительно (3.6–4.6:1) для **3a**:**4a** и (5.4–5.8:1) для **3b**:**4b**, однако при применении Na₂CO₃ конверсия и скорость реакции уменьшаются, а соотношение изомеров **3a**:**4a** увеличивается (6.2–6.8:1). В спиртах картина меняется, реакция протекает более селективно, однако в этом случае суммарный выход продуктов **3a** и **4a** уменьшается и зависит от природы используемого спирта. При этом при проведении реакции в EtOH суммарный выход почти не зависит от типа металла в добавляемом карбонате (40–46%), тогда как в *t*-BuOH выход существенно

Схема 2.

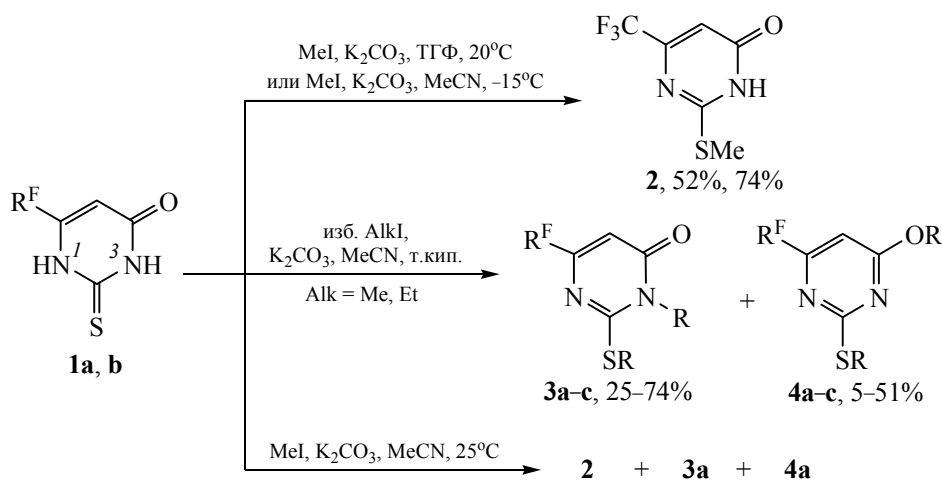


Таблица 2. Результаты анализа реакций метилирования тиоурацилов **1a**, **1b** методом ГХ.

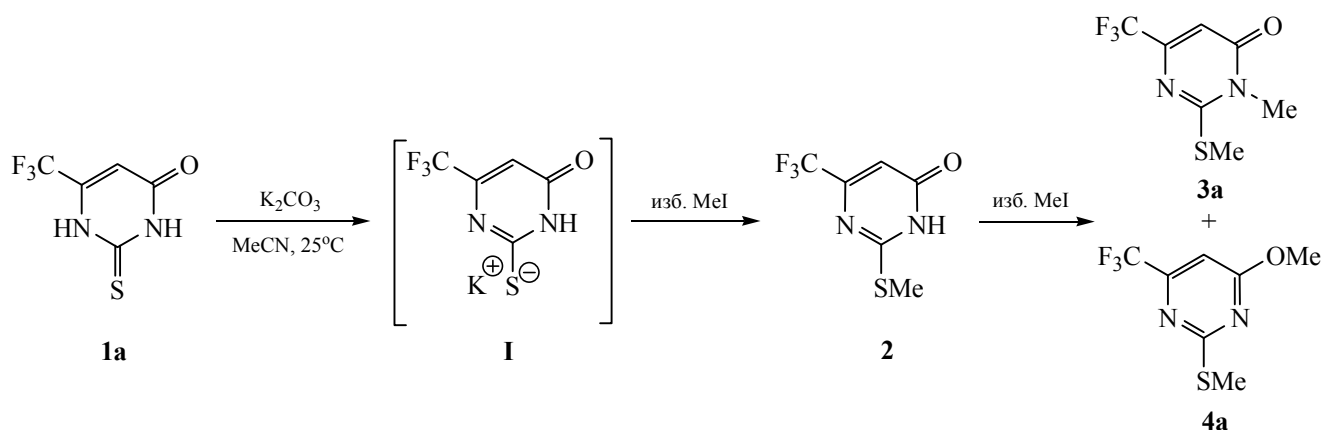
Тиоурацил	Условия реакции	Т. кип. растворителя, °С	Время реакции, ч	Соотношение продуктов 3:4	Выход продуктов, 3 + 4, %
1a	Me ₂ CO/Na ₂ CO ₃	56	4	6.8:1	88
	Me ₂ CO/K ₂ CO ₃	56	2	4.6:1	99
	Me ₂ CO/Cs ₂ CO ₃	56	4	3.7:1	99
	MeCN/Na ₂ CO ₃	82	6	6.2:1	78
	MeCN/K ₂ CO ₃	82	1	4.1:1	99
	MeCN/Cs ₂ CO ₃	82	2	3.6:1	99
	ТГФ/K ₂ CO ₃	66	6	17:1	86
	EtOH/Na ₂ CO ₃	78	5	16.5:1	40
	EtOH/K ₂ CO ₃	78	5	12.5:1	43
	EtOH/Cs ₂ CO ₃	78	5	14.9:1	46
	<i>t</i> -BuOH/Na ₂ CO ₃	83	3	1:0	3
	<i>t</i> -BuOH/K ₂ CO ₃	83	5	49.7:1	38
	<i>t</i>-BuOH/Cs₂CO₃	83	7	40.5:1	85
	<i>t</i> -BuOH/NaOH	83	5	3.2:1	5
	1,4-диоксан/K ₂ CO ₃	101	1	Реакция не идет	
1b	Me ₂ CO/K ₂ CO ₃	56	1	5.8:1	99
	MeCN/K ₂ CO ₃	82	1	5.4:1	99
	EtOH/K ₂ CO ₃	78	2	15.4:1	40

увеличивается от 3 до 85% с ростом радиуса катиона металла соли. Наилучший результат мы наблюдали в системе *t*-BuOH/Cs₂CO₃, в которой соотношение изомеров **3a:4a** равнялось 40.5:1, а суммарный выход составил 85% (табл. 2). Эти условия являются оптимальными для селективного получения изомера **3a**.

Таким образом, нами показано, что алкилирование тиоурацила **1a** избытком MeI в ацетонитриле в присутствии K₂CO₃ при охлаждении до -10÷-15°C приводит к *S*-метилзамещенному продукту **2**, а при кипячении в ацетонитриле уже образуется смесь диметилзамещенных продуктов

3a и **4a** (схема 2). Мы также провели реакцию метилирования в MeCN/K₂CO₃ при 25°C. В реакционной массе через 3 ч нами методом ГХ была зафиксирована смесь трех соединений **2:3a:4a** в соотношении (24:65:11). Результаты, полученные при комнатной температуре, являются экспериментальным доказательством механизма прохождения реакции: сначала образуется калиевая соль тиоурацила **1**, которая метилируется в первую очередь по самому нуклеофильному центру – атому S, а затем метилирование *S*-монозамещенных производных проходит по конкурентным центрам N³ и O с доминирующим образованием изомера **3a** (схема 3).

Схема 3.



Данных по этилированию 6-трифторметил-2-тиоурацила **1a** в литературе не обнаружено, хотя для синтеза *S*-этилзамещенного 6-трифторметилпиримидин-4-она предложено использовать циклизацию этил-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата с *S*-этил-изо-тиомочевинной [14].

Для реакции этилирования тиоурацила **1a** EtI нами также опробованы различные условия с анализом данных методом ГХ–МС. Наилучшие результаты с максимальным суммарным выходом продуктов в различных условиях приведены в табл. 3. Использование EtI для алкилирования тиоурацила **1a** приводит к выравниванию

соотношения изомеров **3c:4c**. Если в ацетоне и ацетонитриле в присутствии Na_2CO_3 наблюдается небольшой избыток изомера **3c**, соотношение продуктов **3c:4c** равно 1.1–1.4:1, то в присутствии K_2CO_3 и Cs_2CO_3 незначительно преобладает уже изомер **4c**, соотношение изомеров **3c:4c** составляет 1:1.3–1.9. В спиртах суммарный выход продуктов **3c** и **4c** падает до 35–41%, хотя реакция протекает более селективно, соотношение изомеров **3c:4c** при этом составляет 4.2–21.4:1 (табл. 3).

Для установления региоизомерного строения диалкилзамещенных продуктов **3a–c** и **4a–c** полезными оказались данные ИК спектроскопии,

Таблица 3. Результаты анализа реакций этилирования тиоурацила **1a** методом ГХ.

Тиоурацил	Условия реакции	Т. кип. растворителя, °С	Время реакции, ч	Соотношение продуктов 3c:4c	Выход продуктов, 3c + 4c , %
1a	Me ₂ CO/Na ₂ CO ₃	56	5	1.4:1	68
	Me ₂ CO/K ₂ CO ₃	56	4	1:1.3	82
	Me ₂ CO/Cs ₂ CO ₃	56	3	1:1.6	94
	MeCN/Na ₂ CO ₃	82	6	1.1:1	40
	MeCN/K ₂ CO ₃	82	3	1:1.9	91
	MeCN/Cs ₂ CO ₃	82	1	1:1.3	92
	EtOH/Na ₂ CO ₃	78	1	17.9:1	40
	EtOH/K ₂ CO ₃	78	3	21.4:1	41
	EtOH/Cs ₂ CO ₃	78	3	4.2:1	35
	<i>t</i> -BuOH/Cs ₂ CO ₃	83	3	5:1	36

поскольку в спектрах *S,O*-диметил- изомеров **4a–c** отсутствует полоса поглощения C=O лактамной группы, тогда как в спектрах *S,N*-диметилированных производных **3a–c** она фиксируется в области 1696–1699 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H продуктов **3a, b** и **4a, b**, измеренных в CDCl₃, сигналы протонов MeS-групп наблюдаются в интервале δ 2.56–2.63 м.д., в то время как сигнал протонов MeN-заместителя *S,N*-изомеров **3a, b** резонирует при δ 3.54–3.55 м.д., а сигнал протонов MeO-группы *S,O*-изомеров **4a, b** регистрируется при δ 4.03 м.д.

В спектрах ЯМР ¹H *S,N*- и *S,O*-диэтилсодержащих продуктов **3c** и **4c** в CDCl₃ наблюдается незначительная разница в сдвигах метиленовых протонов EtS-заместителя (δ 3.15 и 3.23 м.д.) и EtN- и EtO-групп (δ 4.11 и 4.47 м.д.), соответственно. Химические сдвиги ядер углерода метиленовых групп в спектрах ЯМР ¹³C гетероцикла **3c** наблюдаются при δ_C 26.91 и 40.12 м.д., что соответствует ядрам углерода SCH₂- и NCH₂-групп, а у пиримидина **4c** регистрируются сигналы ядер углерода метиленовых групп при δ_C 25.42 и 63.42 м.д., что характерно для SCH₂- и OCH₂-фрагментов.

В спектрах ЯМР ¹⁹F соединений **3a, c** не наблюдается расщепления сигнала CF₃-заместителя или его сдвига (δ 89.91, 89.80 м.д. в CDCl₃) по сравнению с 2-метилсульфанил-6-трифторметилпиримидин-4(3*H*)-оном (δ 89.88 м.д. в CDCl₃) [13], которое имело бы место при его близком расположении с алкильным заместителем при N¹. Отсюда можно заключить, что алкильный

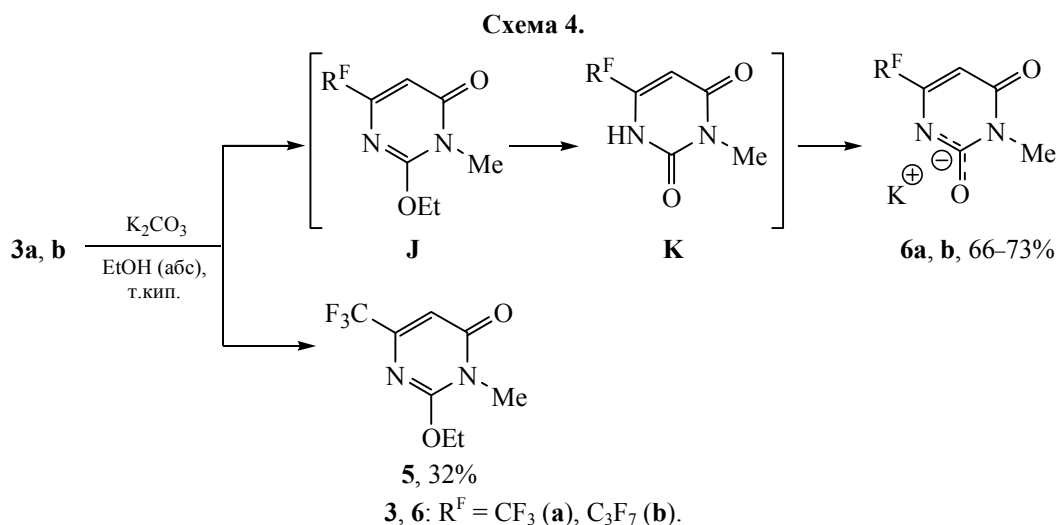
заместитель находится при атоме азота N³ лактамной группы.

Следует отметить, что *S,O*-диметилзамещенный пиримидин **4a** был получен ранее [15] другим способом из 2-метилтио-6-трифторметил-4-хлорпиримидина, но охарактеризован только элементарным анализом и температурой плавления.

Для сравнения в литературе описано, что метилирование 6-метил-2-тиоурацила MeI в ацетоне в присутствии KOH приводит к образованию двух *S,N*¹- и *S,N*³-диметил-изомерных пиримидинонов [16], хотя авторы [17] сообщали об образовании только одного *S,N*³-изомера в этой реакции. Получение *S,O*-диметил-изомера реализовано путем метоксилирования 6-метил-2-метилтио-4-хлорпиримидина [18].

Нами установлено, что низкий суммарный выход продуктов **3b** и **4b** (40%, табл. 1) в реакции алкилирования тиоурацила **1b** MeI в EtOH в присутствии K₂CO₃ обусловлен дальнейшими превращениями *S,N*³-изомера **3b**. Так, в реакционной массе через 2 ч методом ГХ-МС был зарегистрирован пик *m/z* 322 [M]⁺ 2-этоксизамещенного пиримидинона **J** (R^F = C₃F₇), а последующий мониторинг этой реакции через 4 ч показал присутствие 3-метил-6-гептафторпропилаурацила **K** (R^F = C₃F₇) с пиком *m/z* 294 [M]⁺ (схема 4).

Целенаправленное кипячение соединений **3a, b** в абсолютном EtOH в присутствии K₂CO₃ привело к образованию калиевых солей урацилов **6a, b**. При этом из реакции *S,N*-диметилзамещенного пиримидинона **3a** нам удалось выделить промежуточный



продукт – 3-метил-6-трифторметил-2-этоксипиридин-4-он **5** (схема 4). Спектр ЯМР ^1H этого продукта наряду с синглетным сигналом MeN-группы при 3.44 м.д. содержит триплетный сигнал при 1.45 м.д. и кватерный сигнал при 4.54 м.д., характерные для EtO-заместителя.

Кислотно-катализируемый гидролиз MeS-группы в пиримидинах широко используется для получения урацилов [19, 20]. Однако, мы полагаем, что в исследуемых нами превращениях образование урацилов **6a**, **b** проходит иначе. Очевидно, что сначала реализуется нуклеофильное замещение MeS-группы на EtO-фрагмент растворителя с промежуточным образованием 2-этоксипиридинонов **J** (продукт **5** выделен). Нуклеофугность SMe-группы хорошо известна. Так, нами ранее [13] была показана возможность замещения MeS-функции в положении 2 6-(полифторалкил)пиримидин-4-онов на фрагмент гидразина или морфолина. Описано замещение 2-MeS-группы в пиридо-[3,4-*d*]пиримидин-4-оне на EtO-остаток при нагревании в растворе этилата натрия в условиях микроволнового облучения [21].

Мы полагаем, что далее протекает dealкилирование этоксильного заместителя в 3-метил-2-этоксипиридинонах **J** под действием EtOH как нуклеофила по α -C или β -C этильной группы с последующим прохождением реакции по S_N^2 или E_2 механизму, давая урацилы **K** как интермедиаты, которые выделить нам не удалось из-за быстрого образования из них калиевых солей **6a**, **b** (схема 4). Возможность реализации dealкилирования по предложенной схеме описана для 3-бензил-2-этоксихиназолин-4-она при нагревании с бензиламином до 150°C или морфолином до 100°C [22]. Авторы этой работы считают, что стерические затруднения в 3-бензил-2-этоксихиназолин-4-оне являются причиной предпочтительной атаки нуклеофилов – бензиламина и морфолина не по положению 2 гетероцикла, а по α -C или β -C этильной группы с образованием 3-бензилхиназолин-2,4-диона.

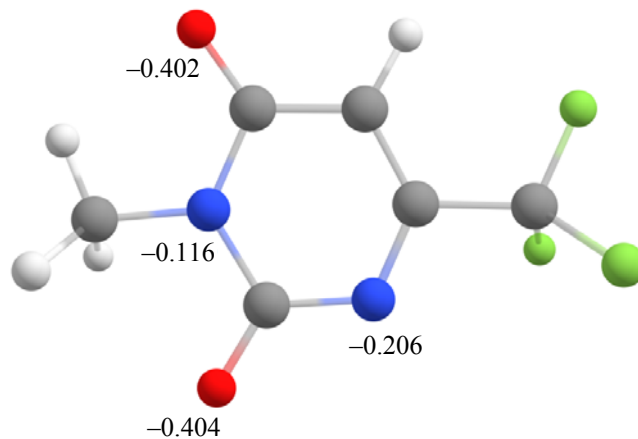
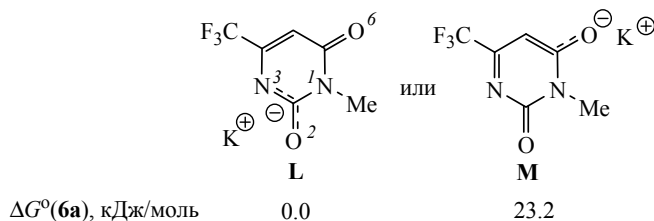
Соли **6a**, **b** охарактеризованы методами ИК, ЯМР спектроскопии и элементным анализом. Так, в ИК спектрах гетероциклов **6a**, **b** присутствует полоса поглощения C=O лактамной группы при 1654–1668 cm^{-1} , которая имеет батохромный сдвиг по сравнению с полосой поглощения C=O лактамов **3a**, **b**. В спектрах ЯМР ^1H соединений **6a**, **b**, измеренных в ДМСО-*d*₆, наблюдается синглетный

сигнал MeN-группы при 3.06 м.д. и протона CH= при 5.47 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C соли **6b** регистрируется сигнал ядра углерода метильной группы при 26.54 м.д., что является характерным для MeN-фрагмента.

Для калиевых солей **6a**, **b** можно предположить различное строение из-за разной локализации отрицательного заряда. Достоверно установить их строение с помощью физико-химических методов нам не удалось. Выполненные квантово-химические расчеты показали, что отрицательный заряд в урацильном анионе соли **6a** сильно делокализован (см. рисунок). Исходя из анализа распределения электронной плотности отрицательного заряда в анионе соли **6a**, можно предположить два наиболее вероятных положения катиона калия: между атомом кислорода O^2 и азотом N^3 (соль **L**) или при атоме кислорода O^6 (соль **M**). Оценка термодинамической стабильности солей **L** и **M** показала предпочтительность существования соли **L** (схема 5).

Таким образом, в результате выполненного исследования показано, что 6-полифторалкил-2-тиоурацилы согласно квантово-химическим расчетам и экспериментальным данным существуют в виде 2-тиоксо-6-полифторалкил-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-онов. Наши и литературные

Схема 5.

Распределение отрицательного заряда в анионе соли **6a**.

данные [6–8, 11, 12] свидетельствуют о первоначальном алкилировании полифторалкилсодержащих тиоурацилов по самому нуклеофильному центру – атому S. Однако в этой работе нами найдено, что в основных условиях (особенно при нагревании) проходит дальнейшее алкилирование S-монозамещенных производных по конкурентным центрам N³ и O. При этом при метилировании наблюдается преимущественное образование S,N³-изомеров, а при этилировании S,N³- и S,O-изомеры регистрируются в примерно равном соотношении. Такое изменение в направлении этилирования может быть обусловлено стерическими факторами, поскольку введение в S-положение более объемного по сравнению с метильной группой этильного заместителя может затруднять атаку алкилирующего реагента по соседнему атому азота. Кроме того, установлено, что S,N³-диметилзамещенные пиримидины при нагревании в абсолютном этаноле в основных условиях подвергаются нуклеофильному замещению метилсульфанильной группы на этоксильный фрагмент с последующим его деалкилированием и образованием калиевых солей урацилов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР записаны на спектрометрах «Bruker DRX-400» [400 МГц (¹H) относительно SiMe₄, 376 МГц (¹⁹F) относительно C₆F₆] и «Avance 500» [500 МГц (¹H) относительно SiMe₄, 470 МГц (¹⁹F) относительно C₆F₆, 126 МГц (¹³C) относительно сигнала растворителя] в CDCl₃ и DMSO-*d*₆. ИК спектры записаны на ИК-Фурье спектрометре «Perkin Elmer Spectrum One» в интервале 4000–400 см⁻¹ с помощью приставки диффузного отражения (ДО), на ИК-Фурье спектрометре «Thermo Electron Corporation Nicolet 6700» с помощью приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) или в слое. Элементный анализ (C, H, N) выполнен на анализаторе «Perkin Elmer PE 2400 series II». Температуры плавления измерены в открытых капиллярах на аппарате для определения точки плавления «Stuart SMP30». Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 (0.063–0.02 мм) марки «Merck».

Контроль за ходом взаимодействий проводили с использованием газового хроматографа «Shimadzu GC 2010Plus» с пламенно-ионизационным детектором (ГХ), кварцевой капиллярной колонкой ZB-5

(полидиметилсилоксан, 5 мас% фенильных групп), длиной 30 м, диаметром 0.25 мм, толщиной пленки 0.25 мкм. Температура колонки – начальная 40°C (изотерма 3 мин), программирование со скоростью 10°C·мин⁻¹ до 280°C (изотерма 30 мин), температура испарителя – 250°C, детектора – 300°C. Газ-носитель – азот, деление потока 1:30, расход через колонку 1.0 мл/мин. Масс-спектры образующихся соединений регистрировали с помощью газового хроматографа/масс-спектрометра «Trace GC Ultra DSQ II» с кварцевой капиллярной колонкой Thermo TR-5MS (полидиметилсилоксан, 5 мас% фенильных групп) длиной 30 м, диаметром 0.25 мм с толщиной пленки 0.25 мкм и квадрупольным масс-спектрометрическим детектором (ГХ/МС). Масс-спектры записывали в условиях электронной ионизации (ЭИ) с энергией ионизации 70 эВ при сканировании в диапазоне 20–1000 Да. Температура колонки начальная 40°C (изотерма 3 мин), программирование 10°C·мин⁻¹ до 280°C (изотерма 40 мин), температура испарителя – 250°C, переходной линии – 230°C, масс-спектрометрического источника – 200°C. Газ-носитель – гелий, деление потока 1:50, расход через колонку 1.0 мл/мин.

Квантово-химические расчеты. Теоретические расчеты (оптимизация геометрических параметров и решение колебательной задачи) проводили с помощью программного обеспечения GAUSSIAN C09 [23] с использованием TPSS [24] с базисным набором 6-311+G(d,p) [25]. Термодинамические параметры таутомерных форм, а также NBO анализ реакционных центров тиоурацила **1a** проводили в приближении газовой фазы, а калиевых солей **6a**, **b** в условиях эксперимента (поляризованная модель континуума [26]), температура 298.15 К и давление 1 атм, в качестве растворителя рассматривали этанол.

Определение функции Фукуи [26] для реакционного центра может быть записано как: $f_A^+ = q_N^A + q_{N+1}^A$ – для нуклеофильной атаки, $f_A^- = q_{N-1}^A - q_N^A$ – для электрофильной атаки, где q_N^A – заряд на атоме в молекуле, а q_{N+1}^A – заряд атома в анион-радикале, q_{N-1}^A – заряд на катион-радикале.

Расчет двойного дескриптора функций Фукуи:

$$\Delta f_A = f_A^+ - f_A^- = (q_N^A - q_{N+1}^A) - (q_{N-1}^A - q_N^A) = 2q_N^A - q_{N+1}^A - q_{N-1}^A.$$

2-Тиоксо-6-(трифторметил)-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-он (1a) синтезирован по методу [10]. Нами сняты ИК и ЯМР спектры тиоурацила

1a, поскольку в более ранних работах [10, 27] эти данные не были приведены. ИК спектр (ДО), ν , см^{-1} : 3128, 3064, 2968, 2895 ($\text{NH}^{\text{вал}}$, CH), 1689 ($\text{C}=\text{O}$), 1655, 1582 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{NH}^{\text{деф}}$), 1090–1210 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 6.41 д (1H, H^5 , J 1.4 Гц), 12.85 с (1H, NH), 13.48 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 105.17 к (C^5 , J 3.8 Гц), 118.85 к (CF_3 , J 275 Гц), 140.57 к (C^6 , J 36 Гц), 159.86 ($\text{C}=\text{O}$), 176.85 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 94.47 (3F, CF_3). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 196 (83) $[M]^+$, 177 (3) $[M - \text{F}]^+$, 163 (4) $[M - \text{HS}]^+$, 149 (4) $[M - \text{CH}_2\text{SH}]^+$, 138 (29) $[M - \text{NCS}]^+$, 69 (13) $[\text{CF}_3]^+$, 68 (100) $[\text{C}_2\text{H}_2\text{NCO}]^+$, 45 (3) $[\text{CHS}]^+$.

2-Тиоксо-6-(гептафторпропил)-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-он (1b). Смесь этил 4,4,5,5,6,6,6-гептафтор-3-оксогексаноата (4.262 г, 15 ммоль), тиомочевины (1.52 г, 20 ммоль) и 2 М этанольного раствора этилата натрия (15 мл) кипятили в течение 20 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Осадок растворяли в дистиллированной воде. Раствор подкисляли ледяной уксусной кислотой и оставляли на ночь. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из уксусной кислоты. Выход 2.088 г (47%), белый порошок, т.пл. 229–231°C. ИК спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 3128, 3072, 2952, 2883 ($\text{NH}^{\text{вал}}$, CH), 1683 ($\text{C}=\text{O}$), 1122–1233 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 6.37 с (1H, H^5), 12.76 с (1H, NH), 13.40 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 37.15 м (2F, CF_2), 46.92 м (2F, CF_2), 82.97 т (3F, CF_3 , J 9.3 Гц). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 (41) $[M]^+$, 263 (2) $[M - \text{HS}]^+$ (2), 249 (2) $[M - \text{CH}_2\text{SH}]^+$, 238 (22) $[M - \text{NCS}]^+$, 69 (16) $[\text{CF}_3]^+$, 68 (100) $[\text{C}_2\text{H}_2\text{NCO}]^+$, 45 (4) $[\text{CHS}]^+$. Найдено, %: С 28.56; Н 1.12; N 9.39. $\text{C}_7\text{H}_3\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 28.39; Н 1.02; N 9.46.

Метилирование тиоурацилов 1. а. Смесь тиоурацила **1a** (200 мг, 1 ммоль), MeI (426 мг, 3 ммоль) и K_2CO_3 (276 мг, 2 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали 40 мин при 20°C. Осадок отфильтровывали, избыток MeI и растворитель отгоняли под вакуумом. Продукт **2** выделяли колоночной хроматографией, элюент – хлороформ–этилацетат, 1:1.

б. Смесь тиоурацила **1a** (200 мг, 1 ммоль), MeI (426 мг, 3 ммоль) и K_2CO_3 (276 мг, 2 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) перемешивали 3 ч при –10÷–15°C. Осадок отфильтровывали, избыток MeI и растворитель отгоняли под вакуумом. Продукт **2** выделяли колоночной хроматографией, элюент – хлороформ–этилацетат, 1:1.

в. Смесь тиоурацила **1a, b** (1 ммоль), галогеналкана (3 ммоль) и K_2CO_3 (276 мг, 2 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) кипятили 1–3 ч. Осадок отфильтровывали, маточный раствор концентрировали. Диметилзамещенные тиоурацилы **3** и **4** очищали колоночной хроматографией, элюент – гексан–этилацетат (4:1) использовали для разделения изомеров **3a, c** и **4a, c**, элюент – гексан–этилацетат (6:1) применяли для выделения продуктов **3b** и **4b**.

2-(Метилсульфанил)-6-(трифторметил)пиримидин-4(3H)-он (2). Выход 109 мг (52%) по методу *а*, 155 мг (74%) по методу *б*, белый порошок, т.пл. 178–180°C (т.пл. 178–179°C [13]). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 210 (100) $[M]^+$, 190 (16) $[M - \text{HF}]^+$, 177 (2) $[M - \text{HS}]^+$, 163 (40) $[M - \text{CH}_3\text{S}]^+$, 138 (14) $[M - \text{NCS}, \text{CH}_2]^+$, 69 (9) $[\text{CF}_3]^+$, 68 (16) $[\text{C}_2\text{H}_2\text{NCO}]^+$, 46 (9) $[\text{CH}_2\text{S}]^+$.

3-Метил-2-(метилсульфанил)-6-(трифторметил)пиримидин-4(3H)-он (3a). Выход 152 мг (68%) по методу *в*, белый порошок, т.пл. 83–85°C. ИК спектр (ДО), ν , см^{-1} : 3065, 2937 (CH), 1696 ($\text{C}=\text{O}$), 1519 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$), 1136–1173 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.63 с (3H, SCH_3), 3.54 с (3H, NCH_3), 6.55 с (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 89.91 с (CF_3). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 224 (40) $[M]^+$, 209 (6) $[M - \text{CH}_3]^+$, 205 (7) $[M - \text{F}]^+$, 196 (1) $[M - \text{CO}]^+$, 191 (3) $[M - \text{HS}]^+$, 179 (100) $[M - \text{CHS}]^+$, 138 (3) $[M - \text{NCS}, \text{C}_2\text{H}_4]^+$, 69 (12) $[\text{CF}_3]^+$, 68 (4) $[\text{C}_2\text{H}_2\text{NCO}]^+$, 45 (11) $[\text{CHS}]^+$. Найдено, %: С 37.66; Н 3.13; N 12.35. $\text{C}_7\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 37.50; Н 3.15; N 12.49.

6-(Гептафторпропил)-3-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4(3H)-он (3b). Выход 240 мг (74%) по методу *в*, белый порошок, т.пл. 29–30°C. ИК спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 3085, 2939 (CH), 1699 ($\text{C}=\text{O}$), 1516 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$), 1100–1227 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.60 с (3H, SCH_3), 3.55 с (3H, NCH_3), 6.59 с (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 35.50 м (2F, CF_2), 43.92 м (2F, CF_2), 81.42 т (3F, CF_3 , J 9.2 Гц). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 (30) $[M]^+$, 309 (4) $[M - \text{CH}_3]^+$, 305 (<1) $[M - \text{F}]^+$, 295 (1) $[M - \text{HCO}]^+$, 291 (2) $[M - \text{HS}]^+$, 279 (100) $[M - \text{CHS}]^+$, 238 (5) $[M - \text{NCS}, \text{C}_2\text{H}_4]^+$, 69 (29) $[\text{CF}_3]^+$, 68 (15) $[\text{C}_2\text{H}_2\text{NCO}]^+$, 45 (17) $[\text{CHS}]^+$. Найдено, %: С 33.61; Н 2.19; N 8.45. $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 33.34; Н 2.18; N 8.64.

3-Этил-2-(этилсульфанил)-6-(трифторметил)пиримидин-4(3H)-он (3c). Выход 63 мг (25%) по методу *в*, бесцветное масло, т.пл. 21–22°C. ИК

спектр (в слое), ν , см^{-1} : 2981, 2937 (CH), 1698 (C=O), 1505 (C=N, C=C), 1070–1183 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.34 т (3H, SCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 1.41 т (3H, NCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 3.23 к (2H, SCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 4.11 к (2H, NCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 6.52 с (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 12.13 (CH_3), 13.60 (CH_3), 26.91 (SCH_2), 40.12 (NCH_2), 107.31 к (C^5 , J 3.5 Гц), 120.34 к (CF_3 , J 274.7 Гц), 150.44 к (C^6 , J 35.5 Гц), 161.13 (C^4), 164.70 (C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 89.80 с (CF_3). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 252 (23) $[M]^+$, 233 (8) $[M - F]^+$, 224 (25) $[M - \text{CO}]^+$, 223 (79) $[M - \text{C}_2\text{H}_5]^+$, 219 (15) $[M - \text{HS}]^+$, 191 (40) $[M - \text{C}_2\text{H}_5\text{S}]^+$, 163 (100) $[\text{C}_3\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}]^+$, 138 (21) $[M - \text{NCS}, \text{C}_4\text{H}_8]^+$, 69 (17) $[\text{CF}_3]^+$, 68 (31) $[\text{C}_2\text{H}_2\text{NCO}]^+$, 45 (12) $[\text{CHS}]^+$. Найдено, %: С 43.06; Н 4.33; N 11.17. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 42.85; Н 4.40; N 11.11.

2-(Метилсульфанил)-4-метокси-6-(трифторметил)пиримидин (4а). Выход 20 мг (9%) по методу в, бесцветное масло (т.пл. 36–37°C [15]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.58 с (3H, SCH_3), 4.03 с (3H, OCH_3), 6.69 с (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 91.17 с (CF_3). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 224 (100) $[M]^+$, 209 (59) $[M - \text{CH}_3]^+$, 205 (9) $[M - F]^+$, 191 (<1) $[M - \text{HS}]^+$, 178 (32) $[M - \text{CH}_2\text{S}]^+$, 138 (11) $[M - \text{NCS}, \text{C}_2\text{H}_4]^+$, 109 (18) $[M - \text{CH}_3\text{O}, \text{CH}_3, \text{CF}_3]^+$, 69 (12) $[\text{CF}_3]^+$, 68 (9) $[\text{C}_2\text{H}_2\text{NCO}]^+$, 45 (11) $[\text{CHS}]^+$.

4-(Гептафторпропил)-2-(метилсульфанил)-6-метоксипиримидин (4б). Выход 16 мг (5%) по методу в, бесцветное масло. ИК спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 1586, 1558 (C=N, C=C), 1123–1227 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.56 с (3H, SCH_3), 4.03 с (3H, OCH_3), 6.72 с (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 36.22 м (2F, CF_2), 45.51 м (2F, CF_2), 82.35 т (3F, CF_3 , J 9.3 Гц). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 (100) $[M]^+$, 309 (54) $[M - \text{CH}_3]^+$, 305 (11) $[M - F]^+$, 291 (<1) $[M - \text{HS}]^+$, 278 (33) $[M - \text{CH}_2\text{S}]^+$, 238 (18) $[M - \text{NCS}, \text{C}_2\text{H}_4]^+$, 69 (33) $[\text{CF}_3]^+$, 68 (24) $[\text{C}_2\text{H}_2\text{NCO}]^+$, 45 (17) $[\text{CHS}]$. Найдено, %: С 33.49; Н 2.09; N 8.60. $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_7\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 33.34; Н 2.18; N 8.64.

4-Этокси-2-(этилсульфанил)-6-(трифторметил)пиримидин (4с). Выход 129 мг (51%) по методу в, бесцветное масло. ИК спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 2985, 2934 (CH), 1590, 1558 (C=N, C=C), 1101–1185 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.41 т (6H, 2 CH_2CH_3 , J 7.2 Гц), 3.15 к (2H, SCH_2CH_3 , J 7.2 Гц), 4.47 к (2H, NCH_2CH_3 , J 7.2 Гц), 6.66 с (1H,

H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.04 (CH_3), 14.23 (CH_3), 25.42 (SCH_2), 63.42 (OCH_2), 100.41 к (C^5 , J 3.1 Гц), 120.33 к (CF_3 , J 274.7 Гц), 155.91 к (C^6 , J 35.5 Гц), 169.47 (C^4), 173.56 (C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 91.15 с (CF_3). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 252 (98) $[M]^+$, 233 (10) $[M - F]^+$, 223 (68) $[M - \text{C}_2\text{H}_5]^+$, 219 (23) $[M - \text{HS}]^+$, 191 (100) $[M - \text{C}_2\text{H}_5\text{S}]^+$, 138 (83) $[M - \text{NCS}, \text{C}_4\text{H}_8]^+$, 109 (21) $[M - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}, \text{C}_2\text{H}_5, \text{CF}_3]^+$, 69 (16) $[\text{CF}_3]^+$, 68 (40) $[\text{C}_2\text{H}_2\text{NCO}]^+$, 45 (16) $[\text{CHS}]^+$. Найдено, %: С 42.62; Н 4.49; N 11.01. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 42.85; Н 4.40; N 11.11.

Нуклеофильное замещение в гетероцикле 3а. Смесь соединения **3а**, **б** (1 ммоль) и K_2CO_3 (414 мг, 3 ммоль) в абсолютном этаноле (15 мл) кипятили 3 ч. Осадок отфильтровывали, маточный раствор концентрировали. Продукт **5** выделяли колоночной хроматографией, элюент – гексан–этилацетат, 4:1.

3-Метил-6-(трифторметил)-2-этоксипиримидин-4(3H)-он (5). Выход 71 мг (32%), бесцветное масло. ИК спектр (ДО), ν , см^{-1} : 3068, 2996 (CH), 1697 (C=O), 1556, 1507 (C=N, C=C), 1071–1163 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.45 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 3.44 с (3H, NCH_3), 4.54 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 6.48 с (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 89.72 с (CF_3). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 222 (30) $[M]^+$, 207 (10) $[M - \text{CH}_3]^+$, 203 (8) $[M - F]^+$, 194 (100) $[M - \text{C}_2\text{H}_4]^+$, 178 (23) $[M - \text{OC}_2\text{H}_4]^+$, 166 (19) $[M - \text{COC}_2\text{H}_4]^+$, 137 (59) $[M - \text{COC}_2\text{H}_4, \text{NCH}_3]^+$, 108 (13) $[M - \text{OC}_2\text{H}_5, \text{CF}_3]^+$, 69 (9) $[\text{CF}_3]^+$, 68 (41) $[\text{C}_2\text{H}_2\text{NCO}]^+$. Найдено, %: С 42.97; Н 4.03; N 12.44. $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 43.25; Н 4.08; N 12.61.

Синтез калиевых солей урацилов 6а, б. Смесь соединения **3а**, **б** (1 ммоль) и K_2CO_3 (414 мг, 3 ммоль) в этаноле (15 мл) кипятили 3 ч. Осадок отфильтровывали, маточный раствор концентрировали. Остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила для очистки продукта **6а** или из смеси этанол–хлороформ (1:2) для очистки гетероцикла **6б**.

Калий 1-метил-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-2-олат (6а). Выход 153 мг (66%), белый порошок, т.пл. 364–365°C (разл.). ИК спектр (ДО), ν , см^{-1} : 3152, 3097 (CH), 1668 (C=O), 1643, 1624, 1600, 1568 (C=N, C=C), 1107–1207 (C–F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 3.06 с (3H, NCH_3), 5.47 с (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 92.37 с (CF_3). Найдено, %: С 30.89; Н 1.75; N 12.01. $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_3\text{KN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 31.04; Н 1.74; N 12.06.

Калий 4-(гептафторпропил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-олат (6b). Выход 242 мг (73%), белый порошок, т.пл. 372–374°C (разл.). ИК спектр (ДО), ν , cm^{-1} : 3089, 2952 (CH), 1654 (C=O), 1590, 1567 (C=N, C=C), 1116–1232 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.06 с (3H, NCH_3), 5.47 с (1H, H 3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 26.54 (NCH_3), 92.94 т (C^5 , J 4.6 Гц), 108.67 т.секст. (CF_2 , J 266, 37 Гц), 112.56 т.т (CF_2 , J 255.1, 28.9 Гц), 117.62 (CF_3 , J 287.5, 34.3 Гц), 153.08 т (C^4 , J 23.5 Гц), 158.88 (C^2), 165.30 (C^6). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 36.77 м (2F, CF_2), 46.02 м (2F, CF_2), 82.64 т (3F, CF_3 , J 9 Гц). Найдено, %: С 28.72; Н 1.43; N 8.22. $\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_7\text{KN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 28.92; Н 1.21; N 8.43.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП «САОС»). Квантово-химические расчеты выполнены на кластерном суперкомпьютере Уфимского института химии УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственной темы АААА-А19-119011790132-7, при поддержке Минобрнауки России (госзадание АААА-А17-117011910028-7).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lagoja I.M. *Chem. Biodiversity*. **2005**, *2*, 1. doi 10.1002/cbdv.200490173
- Verma A., Sahu L., Chaudhary N., Dutta T., Dewangan D., Tripathi D.K. *Asian J. Biochem. Pharm. Res.* **2012**, *2*, 1.
- Choi H.-J., Yu S.-T., Lee K.-I., Choi J.-K., Chang B.-Y., Kim S.-Y., Ko M.-H., Song H.-O., Park H. *Exp. Parasitol.* **2014**, *143*, 24. doi 10.1016/j.exppara.2014.05.002
- Abdullah M.E., Aboul-Enein H.Y., Hassan M.M.A., Taha S.A. *Proc. Int. Symp. Appl. Technol. Ioniz. Radiat.* **1983**, *1*, 531; *C.A.*, **1984**, *100*, 17232.
- Gupta S., Pulman D.A., Rho T. *Международ. Заявка WO 2004008859. C.A.* **2004**, *140*, 124046.
- Gullpelli K., Bhaskar P., Muralikrishna T., Brahmeshwari G. *Int. J. Pharm. Biol. Sci.* **2014**, *4*, 59.
- Lokwani D., Azad R., Sarkate A., Reddanna P., Shinde D. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 4533. doi 10.1016/j.bmc.2015.06.008
- Nugent R.A., Schlachter S.T., Murphy M.J., Cleek G.J., Poel T.J., Wishka D.G., Graber D.R., Yagi Y., Keiser B.J., Olmsted R.A., Kopta L.A., Swaney S.M., Poppe S.M., Morris J., Tarpley W.G., Thomas R.C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3793. doi 10.1021/JM9800806
- Smart B.E. *J. Fluor. Chem.* **2001**, *109*, 3. doi 10.1016/S0022-1139(01)00375-X
- Худина О.Г., Иванова А.Е., Бургарт Я.В., Слепухин П.А., Салоутин В.И., Чупахин О.Н., Кравченко М.А. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2013**, *62*, 1059. [Khudina O.G., Ivanova A.E., Burgart Y.V., Slepukhin P.A., Saloutin V.I., Chupakhin O.N., Kravchenko M.A. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 1060.] doi 10.1007/s11172-013-0142-x
- Ringom R., Axen E., Uppenberg J., Lundback T., Rondahl L., Barf T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4449. doi 10.1016/j.bmcl.2004.06.058
- Huang T.H., Tu H.Y., Aibibu Z., Hou C.J., Zhang A.D. *Arkivoc.* **2011**, *ii*, 1. doi 10.3998/ark.5550190.0012.201
- Худина О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. *ХГС.* **2014**, 928. [Khudina O.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 856.] doi 10.1007/s10593-014-1539-7
- Bergmann E.D., Cohen S., Shahak I. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3278. doi 10.1039/jr9590003278
- Gershon H., Grefig A.T., Scala A.A. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 219. doi 10.1002/jhet.5570200145
- Bhabak K.P., Muges G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1175. doi 10.1002/chem.200902145
- Erkin A.B., Крутиков В.И. *ЖОХ.* **2007**, *77*, 133. [Erkin A.V., Krutikov V.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2007**, *77*, 124.] doi 10.1134/S1070363207010173
- Senda S., Suzui A. *Chem. Pharm. Bull.* **1958**, *6*, 479. doi 10.1248/cpb.6.479
- Matsukawa T., Ohta B. *Yakugaku Zasshi* **1950**, *70*, 134; *C.A.*, **1950**, *44*, 30180.
- Lee H.-J., Kim D.-H., Kim T.-K., Yoon Y.-A., Sim J.-Y., Cha M.-H., Jung E.-J., Ahn K.-K., Lee T.-A. *Международ. Заявка WO 2012115478. C.A.* **2012**, *157*, 438379.
- Westaway S.M., Preston A.G.S., Barker M.D., Brown F., Brown J.A., Campbell M., Chung C., Drewes G., Eagle R., Garton N., Gordon L., Haslam C., Hayhow T.G., Humphreys P.G., Joberty G., Katso R., Kruidenier L., Leveridge M., Pemberton M., Rioja I., Seal G.A., Shipley T., Singh O., Suckling C.J., Taylor J., Thomas P., Wilson D.M., Lee K., Prinjha R.K. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 1370. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b01538

22. Dean W.D., Papadopoulos E.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1117. doi 10.1002/jhet.5570190527
23. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas Ö., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. *Gaussian 09, Revision C.01*. Gaussian, Inc.: Wallingford CT, **2010**.
24. Tao J.M., Perdew J.P., Staroverov V.N., Scuseria G.E. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 146401. doi 10.1103/PhysRevLett.91.146401
25. McLean A. D., Chandler G. S. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639. doi 10.1063/1.438980
26. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999. doi 10.1021/cr9904009
27. Miller W.H., Dessert A.M., Anderson G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 500. doi 10.1021/ja01182a020

Alkylation of 6-Polyfluoroalkyl-2-thiouracils with Halogenalkanes

O. G. Khudina^a, A. E. Ivanova^a, Y. V. Burgart^a, M. G. Pervova^a,
T. V. Shatunova^a, S. S. Borisevich^b, S. L. Khursan^b, and V. I. Saloutin^a *

^a Postovsky Institute of Organic Synthesis, UB, RAS, 620990, Russia, Yekaterinburg, ul. S. Kovalevskoi/Akademicheskaya 22/20
*e-mail: saloutin@ios.uran.ru

^b Ufa Institute of Chemistry, RAS, 450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Otyabrya 71

Received April 15, 2019; revised April 23, 2019; accepted April 25, 2019

The structure and reactivity of the nucleophilic centers of 6-polyfluoroalkyl-2-thiouracils were evaluated using quantum-chemical calculations. It has been experimentally found that the methylation of 6-polyfluoroalkyl-2-thiouracils leads first to the *S*-monosubstituted pyrimidin-4-one, and then to *S,N*³- and *S,O*-dimethylated derivatives. The most optimal conditions for the selective synthesis of *S,N*³-isomer were refluxing in *t*-BuOH/Cs₂CO₃. Ethylation of 6-polyfluoroalkyl-2-thiouracils resulted in the formation of *S,N*³- and *S,O*-isomers in approximately equal proportions. We obtained potassium salts of uracils from *S,N*³-dimethylsubstituted pyrimidines under heating in ethanol in the presence of K₂CO₃. It occurred due to a nucleophilic substitution of the methylsulfanyl fragment for an alcohol moiety and its subsequent dealkylation.

Keywords: 6-polyfluoroalkyl-2-thiouracils, methylation, ethylation, quantum-chemical calculations, nucleophilic substitution, dealkylation