

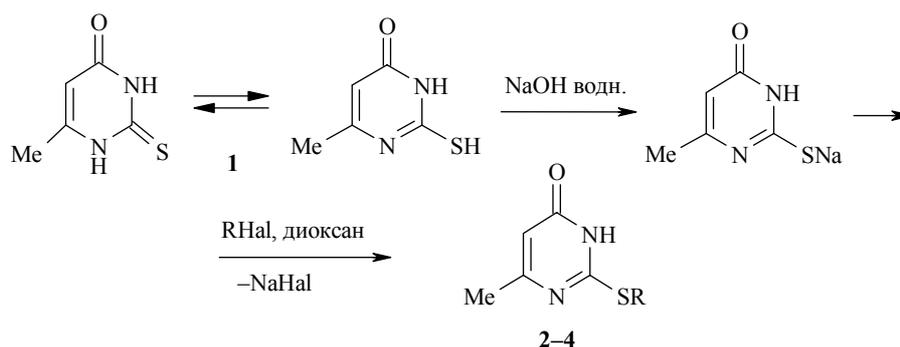
А. И. Рахимов, Е. С. Титова, Р. Г. Федунов^а, В. А. Бабкин^б

**ОСОБЕННОСТИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ
ГАЛОГЕНА В АЛКИЛ- И БЕНЗИЛГАЛОГЕНИДАХ
АНИОНАМИ, ГЕНЕРИРУЕМЫМИ ИЗ
4-ГИДРОКСИ-2-МЕРКАПТО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНА**

В водно-диоксановых средах осуществлено нуклеофильное замещение галогена (хлор, бром, иод) в алкил-, бензилгалогенидах S- и O-анионами, генерируемыми из 4-гидрокси-2-меркапто-6-метилпиримидина. В этих условиях замещение галогена идет по механизму S_N2 и реакционная способность S-анионов в 10 раз больше, чем O-анионов, что согласуется с результатами квантово-химических расчетов *ab initio* электронной структуры и полной энергии переходных состояний, выполненных в рамках ограниченного метода Хартри–Фока, базис 6-31G**.

Ключевые слова: 2-алкил(бензил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-он, S-, O-анионы, 4-гидрокси-2-меркапто-6-метилпиримидин, заряды на атомах, квантово-химические расчеты, метод *ab initio*, электронная плотность.

Производные 4-гидрокси-2-меркапто-6-метилпиримидина (**1**) широко используются как лекарственные препараты для лечения cerebrovascularных заболеваний [1], гипертиреоза [2], вируса HSV-1 [3, 4], гиперфункции щитовидной железы [5], неврологических заболеваний, гипогликемии, болезней Альцгеймера, Хантингтона, Паркинсона, мигреней, депрессий, нарушений памяти [6], в качестве транквилизаторов [7]. Производные соединения **1** являются ингибиторами обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) и проявляют мощные ингибиторные свойства в отношении ВИЧ-1 *in vitro* [8–21].



Hal = I, Cl, Br; **2** R = Bn; **3** R = Et, **4** R = Pr

Нами разработан метод синтеза S-монопроизводных соединения **1** нуклеофильным замещением галогена в галогенпроизводных S-анионом, генерируемым из тиолята натрия, который образуется при действии эквивалентного количества натриевой щелочи на соединение **1** в водно-диоксановой среде. Реакция с участием S-аниона идет в мягких условиях (30–50 °С) за короткий промежуток времени (15–60 мин) и позволяет синтезировать S-монопроизводные с высокими выходами (72–99%).

Водно-диоксанный раствор S-натриевой соли соединения **1** готовили при комнатной температуре. Выделенная из раствора S-натриевая соль представляет собой белое кристаллическое вещество с т. пл. 370–372 °С (с разл.). Строение соли доказывали с помощью спектроскопии ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.1 (3H, с, CH₃); 5.95 (1H, с, H-5); 12.2 (1H, с, NH). Полученную в водно-диоксановом растворе S-натриевую соль (концентрация соли 0.5 моль/л) обрабатывали алкил- или бензилгалогенидами.

Строение и состав синтезированных соединений доказывали методами ИК, ЯМР ¹H, масс-спектропии и данными элементного анализа.

По изменению концентрации S-натриевой соли изучали кинетику процессов, происходящих с участием S-аниона. Методом потенциметрического титрования 0.1 н. раствором H₂SO₄ определяли изменение концентрации S-натриевой соли при ее взаимодействии с галогенпроизводным и методом дифференцирования кинетических кривых вычисляли константы скорости реакций (табл. 1).

Нами был определен порядок изучаемых реакций, который для всех галогенидов близок к двум, что указывает на бимолекулярный механизм нуклеофильного замещения (S_N2).

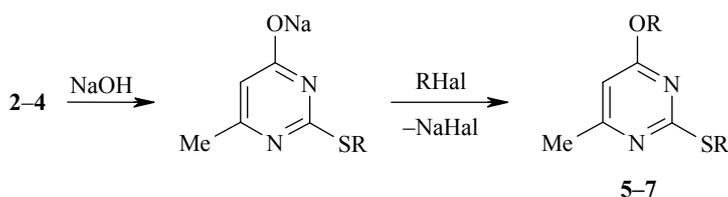
Т а б л и ц а 1

Выходы и константы скоростей реакций получения соединений 2–4

RXal	Продукт реакции	Температура, °С	<i>k</i> [*] , л/моль·с	Выход, %
PhCH ₂ Br	2	50	0.055	99
		40	0.038	96
		30	0.025	95
PhCH ₂ Cl	2	50	0.035	92
		40	0.025	87
		30	0.012	82
PrI	3	50	0.005	88
		40	0.0025	90
		30	0.001	85
EtBr	4	50	0.003	84
		40	0.001	82
		30	–	78

* *k* – константа скорости.

О-Натриевые соли 2-алкил(аралкил)тио-4-гидрокси-6-метилпиримидина получали взаимодействием эквимольных количеств S-производных с натриевой щелочью. Состав и строение О-натриевых солей доказывали методом ЯМР ^1H , ИК спектроскопии и данными элементного анализа. В спектре ЯМР отсутствует пик в области 12 м. д., характерный для группы NH в положении 3 гетероцикла, в ИК спектре отсутствует полоса поглощения карбонильной группы в области 1712–1644 и группы NH в области 3100–3450 cm^{-1} , что указывает на образование О-натриевой соли. Полученную соль обрабатывали алкил- и бензилгалогенидами в водно-диоксановом растворе с образованием S- и О-дипроизводных соединения 1.



Hal = Cl, Br, I; 5 R = Bn, 6 R = Et, 7 R = Pr

По изменению концентрации О-натриевой соли 2-алкил(аралкил)тио-4-гидрокси-6-метилпиримидина изучали кинетику процессов с участием О-анионов. Концентрацию О-натриевой соли определяли методом потенциометрического титрования стандартным раствором 0.1 н. H_2SO_4 .

Дифференциальным графическим методом определяли константы скорости реакций 2-алкил(аралкил)тио-4-гидрокси-6-метилпиримидина с алкил- и бензилгалогенидами. Данные реакции также идут по бимолекулярному механизму нуклеофильного замещения.

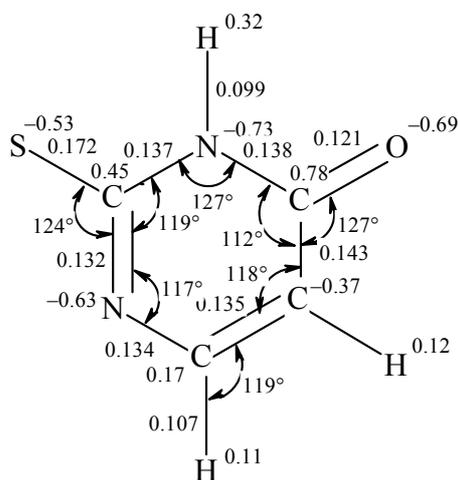
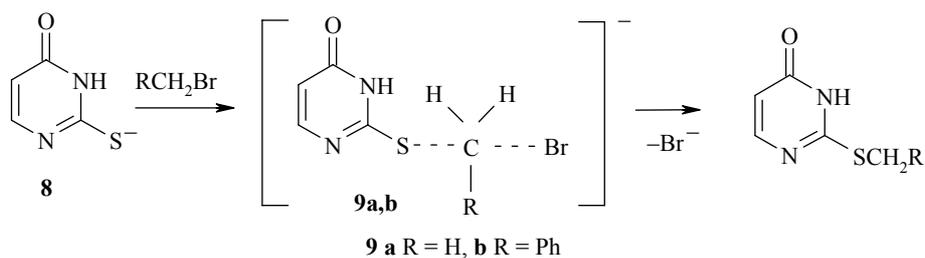


Рис. 1. Геометрическое и электронное строение S-аниона 8

Нами с помощью квантово-химических расчетов *ab initio* (ограни-
876

ченный метод Хартри–Фока, базис 6-31G**) из пакета программ GAMESS версия 6.0 [22] изучено геометрическое и электронное строение S-аниона **8** (рис. 1).

Полная энергия S-аниона **8** ниже, чем изомерного O-аниона на 55.9 кДж/моль, что делает образование последнего при прочих равных условиях маловероятным. Экспериментально нами установлено, что все изучаемые реакции идут по бимолекулярному механизму, поэтому рассмотрена электронная структура переходного состояния, определяющая S_N2 замещение галогена в галогенпроизводных с участием аниона **8**. В случае метилбромида и бензилбромида реакция идет по схеме:



По мере приближения аниона **8** к атому углерода метильной группы увеличивается отрицательный заряд на атоме брома в переходном состоянии **9a** (исходное значение заряда -0.32). На расстоянии 0.24 нм в барьерной точке ионизация брома достигает -0.78 , а затем при дальнейшем сближении атомов углерода и серы на 0.22 нм заряд на атоме брома достигает -0.92 . Одновременно с ионизацией брома образуется ковалентная связь между атомами серы и углерода метилбромида, что сопровождается уменьшением отрицательного заряда на атоме серы. В барьерной точке заряд на атоме серы равен -0.34 . Сразу же после барьерной точки на расстоянии 0.22 нм взаимодействующих атомов С и S наблюдается резкое уменьшение заряда на атоме серы до -0.14 (исходное значение заряда -0.53), и далее на расстоянии 0.20 нм заряд на атоме серы становится положительным, а бромид-ион практически удаляется с зарядом -0.96 . Нуклеофильное замещение, как показал расчет, идет с выделением энергии 16.3 кДж/моль.

При переходе от метилбромида к бензилбромиду ионизация связи углерод–галоген значительно возрастает по мере приближения к электрофильному центру аниона **8**: заряд на атоме брома увеличивается до -0.87 на расстоянии 0.24 нм в области барьерной точки, заряд на атоме серы равен -0.27 . В то же время в отличие от метилбромида для бензилбромида в переходном состоянии **9b** вблизи барьерной точки на расстоянии 0.20 нм заряд на атоме серы равен 0.18, что в 9 раз больше заряда в переходном состоянии **9a**. Реакция бензилбромида с анионом **8** сопровождается выигрышем энергии, равным 50.6 кДж/моль, что в 3 раза больше, чем для метилбромида (рис. 2).

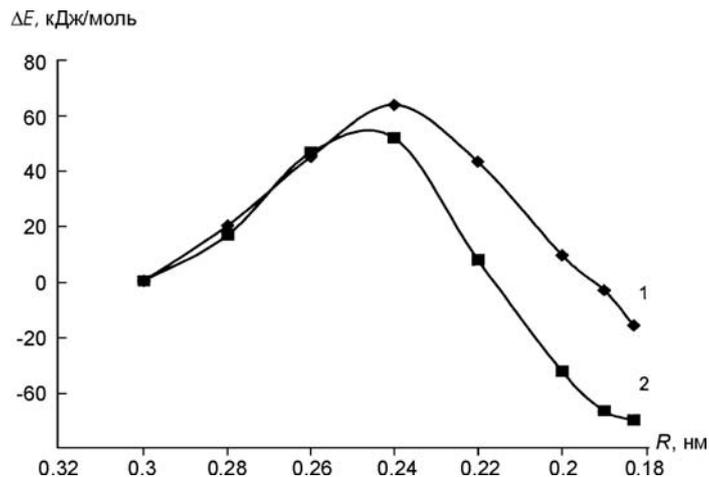
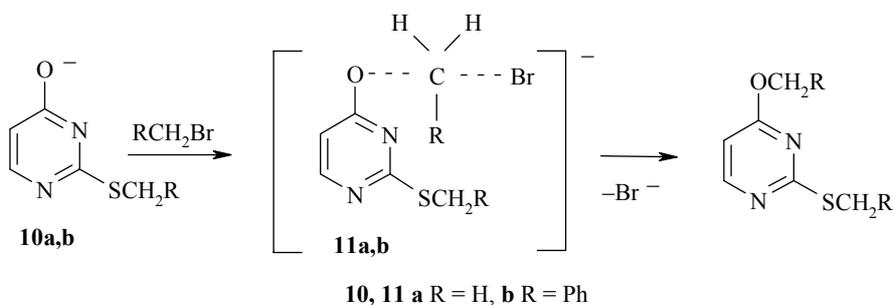


Рис. 2. Изменение энергии в реакции 4-гидрокси-2-меркапто-6-метилпиримидина с метилбромидом и бензилбромидом. 1 – метилбромид, 2 – бензилбромид.
 $\Delta E = E_o - E_i$ – изменение энергии, R – длина связи

Результаты квантово-химических расчетов согласуются с кинетическими параметрами реакции S_N2 замещения (табл. 1).

Константа скорости S_N2 замещения для этилбромида (ближайший гомолог метилбромида) в 17 раз меньше при температуре 50 °С, чем для бензилбромида.

Квантово-химическим методом *ab initio* изучена также реакционная способность O-анионов, генерируемых из 2-алкил(аралкил)тио-4-гидрокси-6-метилпиримидинов в реакции S_N2 замещения метил- и бензилбромидами, протекающей по схеме:



Поляризация связи углерод–бром в метилбромиде идет в меньшей степени, чем в бензилбромиде при подходе аниона **10a** к электрофильному центру: для переходного состояния **11a** заряд на бром равен -0.76 , а для **11b** заряд равен -0.84 . Большой степенью ионизации брома в **11b** и уходом его в виде иона объясняется увеличение константы скорости реакции для бензилбромида в 16 раз по сравнению с константой этилбромида (табл. 2). Порядок образующихся ковалентных связей C–S, C–O и разрываемых полярных ковалентных связей C–Br (табл. 1, 2) в процессе реакции изменяется по-разному на первой и второй стадиях процесса. На первой стадии в барьерной точке 0.24 нм происходит резкое усиление связи C–S

одновременно с резким ослаблением связи C–Br, а на расстоянии 0.20 нм полностью разрывается связь C–Br и образуется прочная ковалентная связь C–S. Менее реакционноспособные O-анионы (**10a**, **10b**) участвуют в образовании ковалентной связи, приближаясь на более короткое расстояние к электрофильному центру 0.20 нм, и характеризуются более медленным нарастанием порядка связи.

Термодинамика реакции бензилбромида с анионом **10b** также складывается в его пользу – реакция идет с выделением энергии, равной 51.4 кДж/моль, и близка к термодинамике для бензилбромида и аниона **8**. Большая реакционная способность аниона **8**, чем аниона **10b**, объясняется меньшим энергетическим барьером, необходимым для протекания реакции и равным 51.9 кДж/моль, энергетический барьер для аниона **10b** составляет 64 кДж/моль. Это согласуется с тем, что константа скорости реакции S_N2 замещения в бензилбромиде с участием аниона **10b** в 10 раз меньше константы скорости S_N2 замещения для аниона **8**.

Экспериментально найденные значения энергии активации (E_a) S_N2 замещения брома в метилбромиде (52.35 кДж/моль) и бензилбромиде (32.83 кДж/моль) 6-метилзамещенным анионом **8** и 6-метилзамещенными анионами **10a** и **10b** ($E_a = 41.13$ кДж/моль для бензилбромида) в соответствии с уравнением Аррениуса коррелируют со значениями энергетических барьеров, рассчитанными методом *ab initio* (рис. 2).

Реакция O-замещения энергетически более выгодна, чем реакция N-замещения (рис. 3), что также согласуется с экспериментальными данными, доказывающими образование S,O-дизамещенных. Таким образом, квантово-химический расчет с помощью метода *ab initio* позволил прояснить причину высокой реакционной способности аниона **8** и селективности получения S-моно- и S,O-дипроизводных соединения **1**.

Различия абсолютных значений энергий активации, найденных экспериментально и рассчитанных квантово-химическим методом (рис. 2), объясняются прежде всего различиями свойств газовой и жидкой фаз, хотя относительные закономерности, найденные обоими методами, полностью совпадают.

Т а б л и ц а 2

Выходы и константы скорости реакций S,O-дипроизводных соединений **5** и **6**

RXal	Продукт реакции	Температура, °C	k^* , л/моль•с	Выход, %
PhCH ₂ Cl	5	30	0.00095	41
		40	0.00190	54
		50	0.00360	84
PhCH ₂ Br	5	30	0.00148	43
		40	0.00296	56
		50	0.00560	70
EtBr	6	50	0.00020	51

* k – константа скорости.

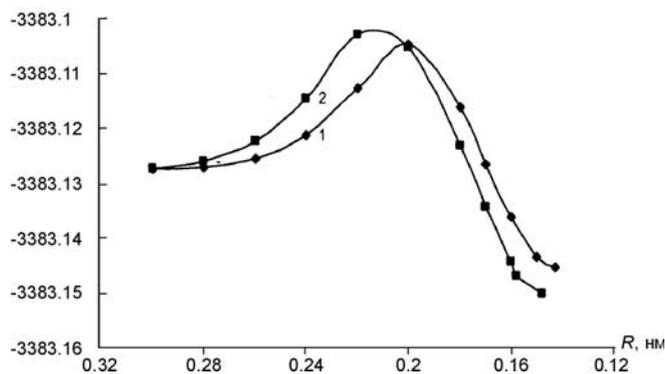


Рис. 3. Энергетические барьеры нуклеофильного замещения по атому азота в положении 3 гетероцикла и кислорода в реакции с метилбромидом. 1 – по кислороду; 2 – по азоту. E – полная энергия, R – длина связи

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H веществ снимали на приборе Varian Mercury-300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). ИК спектры получали в суспензии с вазелиновым маслом на приборе Specord M-82, призмы из бромида калия.

Синтез S-натриевой соли 4-гидрокси-2-меркапто-6-метилпиримидина. В 7 мл воды растворяют 0.42 г (10.6 ммоль) NaOH и 1.5 г (10.6 ммоль) 6-метил-2-тиоурацила. Раствор упаривают, остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход соли 1.7 г (99.9%). Т. пл. 370 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.1 (3H, с, CH_3); 5.95 (1H, с, H-5); 12.2 (1H, с, NH). Найдено, %: N 17.00. $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2\text{NaOS}$. Вычислено, %: N 17.12.

Синтез S-монопроизводных соединения 1 (общая методика).

2-Бензилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он (2). А. В 7 мл воды растворяют 0.42 г (10.6 ммоль) NaOH и 1.5 г (10.6 ммоль) соединения 1. К раствору добавляют 7 мл диоксана и по каплям раствор 1.4 г (10.6 ммоль) бромистого бензила в 4.2 мл диоксана. Смесь перемешивают 15 мин при 50 °С. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат и перекристаллизовывают из бензола. Выход соединения 2 2.5 г (99%), белые кристаллы, т. пл. 173–174 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.2 (3H, с, CH_3); 4.3 (2H, с, SCH_2); 5.95 (1H, с, H-5); 7.05–7.39 (5H, м, H аром.); 12.2 (1H, с, NH). Найдено, %: N 11.77. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: N 11.86.

Б. Аналогично методу А из 0.42 г (10.6 ммоль) NaOH, 1.5 г (10.6 ммоль) 6-метил-2-тиоурацила и 1.4 г (10.6 ммоль) хлористого бензила получают соединение 2 с выходом 2.3 г (92%), белые кристаллы, т. пл. 173–174 °С.

6-Метил-2-этилтиопиримидин-4(3H)-он (3) получают аналогично соединению 2 из 1.5 г (10.6 ммоль) соединения 1, 0.42 г (10.6 ммоль) NaOH и 1.3 г (11.6 ммоль) этилбромидом с выходом 1.5 г (84%). Белые кристаллы, т. пл. 124–125 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.15–1.22 (3H, т, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 2.15 (3H, с, CH_3); 2.95–3.05 (2H, к, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 5.95 (1H, с, H-5); 12.5 (1H, с, NH). Найдено, %: N 16.23. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: N 16.46.

6-Метил-2-пропилтиопиримидин-4(3Н)-он (4) получают аналогично соединению **2** из 1.5 г (10.6 ммоль) соединения **1**, 0.42 г (10.6 ммоль) NaOH и 1.8 г (10.6 ммоль) иодистого пропила. Выход 1.7 г (88%), белые кристаллы т. пл. 99–100 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.85–0.95 (3H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.5–1.75 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.1 (3H, с, CH_3); 3.0–3.1 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 5.95 (1H, с, Н-5); 12.2 (1H, с, NH). Найдено, %: N 15.04. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: N 15.20.

Синтез О-натриевой соли 2-бензилтио-4-гидрокси-6-метилпиримидина. В 7 мл воды растворяют 10.17 г (4 ммоль) NaOH и 1 г (4 ммоль) соединения **2**. Раствор упаривают, полученную О-натриевую соль соединения **2** перекристаллизовывают из этанола. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.2 (3H, с, CH_3); 4.3 (2H, с, SCH_2); 5.95 (1H, с, Н-5); 7.05–7.39 (5H, м, H аром.). Найдено, %: N 10.87. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{NaOS}$. Вычислено, %: N 11.02.

Синтез S,O-дипроизводных соединения 1 (общая методика).

4-Бензилокси-2-бензилтио-6-метилпиримидин (5). В 9 мл воды растворяют 0.2 г (5 ммоль) NaOH и 1 г (4 ммоль) соединения **2**. К раствору добавляют 18 мл диоксана и 0.7 г (5 ммоль) бензилхлорида. Смесь перемешивают 1 ч при 50 °С. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодной водой и перекристаллизовывают из бензола. Выход соединения **5** 1.0 г (84%), белые кристаллы, т. пл. 59–61 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.85 (3H, с, CH_3); 4.3 (2H, с, SCH_2); 5.5 (2H, с, OCH_2); 6.1 (1H, с, Н-5); 7.05–7.39 (10H, м, H аром.). Найдено, %: N 8.54. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: N 8.60. Фильтрат нейтрализуют 20% раствором уксусной кислоты, выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход соединения **2** 0.3 г, белые кристаллы, т. пл. 173–174 °С.

6-Метил-4-этоксипиримидин (6) получают аналогично соединению **5** из 0.24 г (6 ммоль) NaOH, 1 г (5.5 ммоль) соединения **3** и 1 г (6 ммоль) этилбромида в 8 мл воды и 13 мл диоксана. Выход 2.4 г (51%), белые кристаллы, т. пл. 124–125 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.15–1.22 (3H, м, SCH_2CH_3); 1.30–1.35 (3H, м, OCH_2CH_3); 2.15 (3H, с, CH_3); 2.95–3.05 (2H, м, SCH_2CH_3); 3.40–3.60 (2H, м, OCH_2CH_3); 5.95 (1H, с, Н-5). Найдено, %: N 13.56. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: N 13.83.

6-Метил-4-пропокси-2-пропилтиопиримидин (7) получают аналогично соединению **5** из 0.24 г (6 ммоль) NaOH, 1 г (5.4 ммоль) соединения **4** и 1 г (6 ммоль) иодистого пропила с выходом 1.1 г (69%). Белые кристаллы, т. пл. 83–85 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.85–0.95 (6H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.5–1.75 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.1 (3H, с, CH_3); 3.00–3.10 (2H, м, SCH_2); 3.35–3.45 (2H, м, OCH_2); 5.9 (1H, с, Н-5). Найдено, %: N 11.87. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: N 11.98.

Кинетические исследования реакций нуклеофильного замещения галогена в производных пиримидина на S-анион. Реакции проводят в термостатированном трехгорлом реакторе, снабженном мешалкой, термометром и горлом для отбора проб.

Количество моноватриевой соли соединения **1** определяют через каждые 2 мин, отбирая из реактора пробу, $V = 1$ мл, которую переносят в стаканчик, содержащий 30 мл дистиллированной воды. Количество моноватриевой соли в пробе (ω) определяют потенциометрическим титрованием 0.1 н. раствором H_2SO_4 на приборе иономер универсальный ЭВ-74, используя в качестве электрода сравнения каломельный, а в качестве измерительного (индикаторного) электрода – стеклянный электрод, по формуле:

$$\omega = V_{\text{к}} \cdot V_{\text{р}} \cdot 0.1 / 1000,$$

где $V_{\text{к}}$ – объем H_2SO_4 , пошедшей на титрование моноватриевой соли **1**, мл; $V_{\text{р}}$ – объем реакционной массы, мл.

Концентрацию моновалентной соли (c) в каждый момент времени определяют по формуле:

$$c = \omega / V_p.$$

По окончании опыта реакционную смесь охлаждают, продукты реакции отфильтровывают, промывают холодной водой и перекристаллизовывают.

Исследование реакций нуклеофильного замещения, идущих по атому кислорода, проводят аналогично.

Квантово-химические расчеты. Для расчета модельных молекул используют квантово-химический *ab initio* ограниченный метод Хартри–Фока, базис 6-31G** из пакета программ GAMESS версия 6.0. Минимизацию полной энергии системы проводят градиентным методом с оптимизацией всех геометрических параметров при "замороженной" координате реакции. Расчет проводят в классическом приближении изолированной молекулы в газовой фазе. Для воспроизведения барьера реакции используют стандартную методику минимизации энергии геометрического строения из предыдущего расчета при новом значении фиксированной координаты. Выбор базиса обусловлен наличием в молекулярной системе элементов третьего и четвертого периодов таблицы Менделеева с ярко выраженными дальнедействующими взаимодействиями за счет вытянутых *d*-орбиталей, которые могут быть учтены при включении в базис поляризационных экспонент (звездочки в обозначении базиса). Точность вычисления полной энергии определяется вириальным коэффициентом, который составляет ~2.005 для систем, включающих Br, и ~2.002 для остальных систем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sh. Chokai, Y. Ukai, T. Aoki, K. Ideguchi, US Pat. 5945426 (1999); *РЖХим*, 19O102 (2000).
2. E. Rabusic, Pat. Dan. 77130 (1994); *РЖХим*, 17O53 (1995).
3. A.-H. Abdel-Rahman, *Afinidad*, **54**, 135 (1997).
4. A. A.-H Abdel-Rahman, M. T. Abdel-Aal, *Pharmazie*, **53**, 377 (1998).
5. A. Besada, N. B. Tadros, Y. A. Gawargyious, *Egypt. J. Pharm. Sci.*, **30**, 251 (1989).
6. G. Adam, S. Kolczewski, V. Mutel, J. Wichmann, T. J. Waltering, Eur. Pat. 98112915; *РЖХим*, 23O136 (1999).
7. М. Имаидзуми, С. Сакада, Ф. Кано, Пат. Япония 2-186688 (1992); *РЖХим*, 14O59 (1995).
8. M. Macchia, G. Antonelli, A. Balsamo, S. Barontini, F. Calvani, D. Gentili, A. Martinelli, A. Rossello, O. Turriziani, R. Tesoro, *Farmaco*, **54**, 242 (1999).
9. J. S. Larson, A. M. T. Abdel, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 679 (2001).
10. A. Mai, G. Sbardella, M. Artico, R. Ragno, S. Massa, E. Novellino, G. Greco, A. Lavfechia, C. Musiu, M. La Colla, M. E. Marongiu, P. La Colla, R. J. Loddo, *J. Med. Chem.*, **44**, 2544 (2001).
11. М. С. Новиков, А. А. Озеров, А. К. Брель, М. Б. Навроцкий, О. Г. Сим, в кн. *Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов*, Сб. науч. трудов, ВолгГТУ, Волгоград, 2002, с. 53.
12. A. Mai, G. Sbardella, M. Artico, R. Ragno, S. Massa, E. Novellino, G. Greco, A. Lavfechia, C. Musiu, M. La Colla, M. E. Marongiu, P. La Colla, R. Loddo, *J. Med. Chem.*, **42**, 619 (1999).
13. M. Quaglia, A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, R. Ragno, S. Massa, D. del Piano, G. Setzu, S. Doratiotto, V. Cotchini, *Chirality*, **13**, 75 (2001).
14. E. A. Sudbeck, C. Mao, T. K. Venkatachalam, L. Tuel-Angren, F. M. Uckun, 882

- Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 3225 (1998).
15. D. R. Imam, A. A. El-Barbary, C. Nielsen, E. B. Pedersen, *Monatsh. Chem.*, **133**, 723 (2002).
 16. O. S. Pedersen, L. Petersen, M. Brandt, C. Nielsen, E. B. Pedersen, *Monatsh. Chem.*, **130**, 1499 (1999).
 17. H. Mitsuya, S. Broder, *Nature*, **325**, 773 (1987).
 18. S. P. Goff, *J. Acquired Immune Defic. Syndr.*, **3**, 817 (1990).
 19. H. Vorbruggen, B. A. Bennua, *Chem Ber.*, **114**, 1279 (1981).
 20. E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, **38**, 2491 (1995).
 21. M. Baba, H. Tanaka, T. Miysaka, Y. S. Ubasawa, R. T. Wolcer, E. De Clercq, *Nucleosides Nucleotides*, **14**, 497 (1995).
 22. M. W. Schmidt, K. K. Baldrige, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. J. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery, *J. Comput. Chem.*, **14**, 1347 (1993).

Волгоградский государственный
технический университет,
Волгоград 400131, Россия
e-mail: organic@vstu.ru

Поступило 14.02.2006
После доработки 12.01.2007

^aИнститут химических проблем экологии РАН,
Волгоград 400131

^bВолгоградский государственный архитектурно-
строительный университет,
Себряковский филиал,
Волгоградская область, г. Михайловка 403330,
Россия
e-mail: sfi@reg.avtlg.ru

_____ -