

Г. А. Газиева*, П. А. Полубояров, Ю. В. Нелюбина^а,
М. И. Стручкова, А. Н. Кравченко

СИНТЕЗ ИМИДАЗО[4,5-*e*][1,3]ТИАЗОЛО[3,2-*b*][1,2,4]ТРИАЗИНОВ

Алкилированием пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов бромуксусной кислотой синтезированы неизвестные ранее имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]-триазины, строение которых подтверждено РСА.

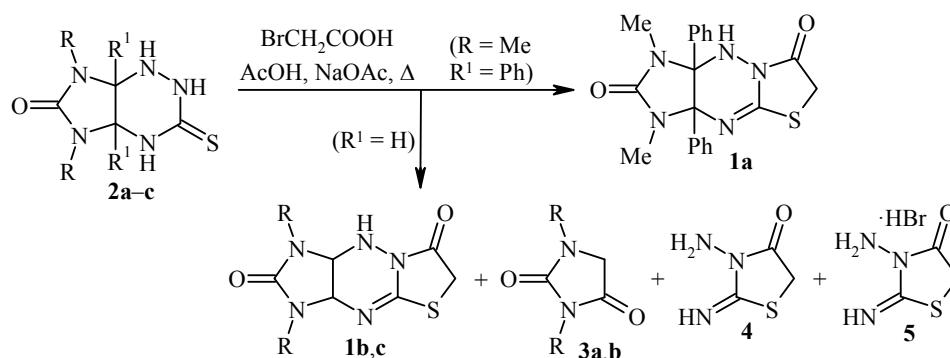
Ключевые слова: бромуксусная кислота, имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазины, пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионы, алкилирование.

Производные 1,2,4-триазина проявляют широкий спектр биологической активности. Азануклеозиды, содержащие 1,2,4-триазиновый цикл, например 6-азацитозин и 6-азаурацил, оказывают противовирусное [1, 2] и противоопухолевое действие [3, 4]. Известный препарат азарибин (триацетил-6-азауридин) используют для лечения вирусных, грибковых заболеваний и псориаза [5]. Описаны конденсированные 1,2,4-триазины с антипролиферативной [6–8], противогрибковой и анальгетической активностью [9–12]. Тиазоло[3,2-*b*]- или тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазины обладают антидепрессивными [13], анти-ВИЧ и противораковыми свойствами [14].

Одним из методов получения тиазоло[3,2-*b*]- или тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазинов является конденсация тетрагидро[1,2,4]триазин-3(2*H*)-тионов с галогенуксусными кислотами или их эфирами при кипячении в этаноле [13]. Эта же реакция в присутствии NaOAc, NaOH или KOH приводит к продуктам *S*-алкилирования триазинтионов – (1,2,4-триазин-3-илсульфанил)уксусным кислотам, которые циклизуют в тиазолотриазины действием водной щёлочи, кислот или уксусного ангидрида [14–17].

В настоящей работе с целью синтеза новых имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов изучено алкилирование пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов галогенуксусными кислотами.

Ранее мы синтезировали тиазолотриазин **1a** алкилированием триазинтиона **2a** бромуксусной кислотой в кипящей уксусной кислоте в присутствии NaOAc [17]. Однако при использовании производных триазинтионов **2b,c** в этих



1b, 2a,b, 3a R = Me, **1c, 2c, 3b** R = Et, **2a** R¹ = Ph, **2b,c** R¹ = H

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

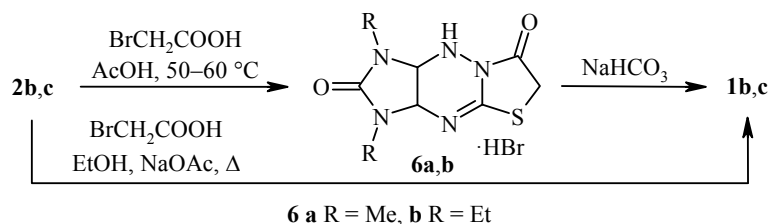
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С (с разл.)	Выход, %
		C	H	N	S		
1b	C ₈ H ₁₁ N ₅ O ₂ S	<u>39.91</u>	<u>4.73</u>	<u>29.09</u>	<u>13.21</u>	238–240	60 (65)*
		39.83	4.60	29.03	13.29		
1c	C ₁₀ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	<u>44.65</u>	<u>5.64</u>	<u>26.11</u>	<u>11.82</u>	98–100	63 (68)*
		44.60	5.61	26.00	11.91		
4	C ₃ H ₅ N ₃ OS	<u>27.41</u>	<u>3.79</u>	<u>32.07</u>	<u>24.32</u>	315–317	14
		27.47	3.84	32.04	24.45		
5	C ₃ H ₆ BrN ₃ OS	<u>17.27</u>	<u>3.01</u>	<u>20.10</u>	<u>15.01</u>	272–275	9
		16.99	2.85	19.81	15.12		
6a	C ₈ H ₁₂ BrN ₅ O ₂ S	<u>29.94</u>	<u>3.82</u>	<u>21.81</u>	<u>9.79</u>	215–217	59
		29.82	3.75	21.74	9.95		
6b	C ₁₀ H ₁₆ BrN ₅ O ₂ S	<u>34.38</u>	<u>4.71</u>	<u>20.09</u>	<u>9.02</u>	188–190	71
		34.29	4.60	20.00	9.15		
7a	C ₈ H ₁₃ N ₅ O ₃ S	<u>36.99</u>	<u>5.13</u>	<u>27.08</u>	<u>12.26</u>	178–180	50
		37.06	5.05	27.01	12.37		
9a	C ₈ H ₁₂ BrN ₅ OS ₂	<u>28.54</u>	<u>3.65</u>	<u>20.79</u>	<u>18.83</u>	224–226	69
		28.41	3.58	20.70	18.96		
9b	C ₁₀ H ₁₆ BrN ₅ OS ₂	<u>32.84</u>	<u>4.51</u>	<u>19.23</u>	<u>17.42</u>	183–185	74
		32.79	4.40	19.12	17.51		
10a	C ₈ H ₁₃ N ₅ O ₂ S ₂	<u>34.76</u>	<u>4.78</u>	<u>25.34</u>	<u>23.11</u>	205–207	72
		34.90	4.76	25.43	23.29		
11a	C ₈ H ₁₁ N ₅ OS ₂	<u>37.41</u>	<u>4.37</u>	<u>27.32</u>	<u>24.84</u>	237–239	71
		37.34	4.31	27.21	24.92		
11b	C ₁₀ H ₁₅ N ₅ OS ₂	<u>42.17</u>	<u>5.38</u>	<u>24.62</u>	<u>22.34</u>	235–237	66
		42.09	5.30	24.54	22.47		
11c	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₂ S ₂	<u>40.21</u>	<u>4.42</u>	<u>23.44</u>	<u>21.31</u>	195–197	56
		40.12	4.38	23.39	21.42		

* Выход указан для соединений, полученных методом Б, в скобках – методом В.

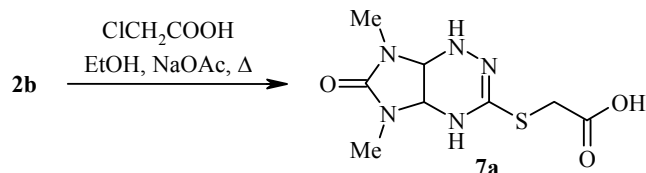
условиях реакция протекает неселективно и конденсированные трициклические соединения **1b,c** образуются с выходами не более 10–15%. При этом среди продуктов реакции обнаружены также гидантоины **3a,b**, 3-амино-2-иминотиазолидин-4-он **4** и его гидробромид **5**.

Гидантоины **3a,b** идентифицированы по спектрам ЯМР ¹H [18, 19] упаренных досуха реакционных смесей, а соединения **4** и **5** выделены с выходами 14 и 9% соответственно (табл. 1).

Исследование влияния растворителя и температуры на направление реакции триазинтионов **2b,c** с бромуксусной кислотой показало, что гидробромиды целевых тиазоло[3,2-*b*]триазинов **6a,b** образуются с выходами 59–71% в уксусной кислоте при более низкой температуре (50–60 °С). Реакция протекает региоспецифично, в спектрах ЯМР ¹H упаренных досуха реакционных смесей сигналов тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазинов не обнаружено. Основания **1b,c** получены с выходами 60–63% действием водного раствора NaHCO₃ на гидробромиды **6a,b**.

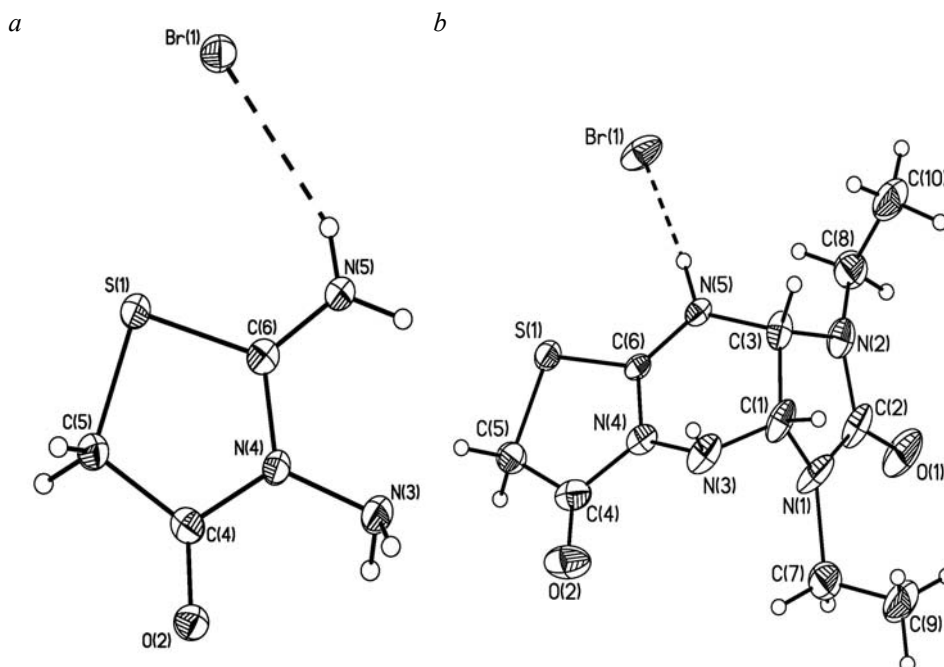


Нагревание соединений **2b,c** с бромуксусной кислотой и небольшим избытком NaOAc в кипящем этаноле приводит к имидазотриазинтионам **1b,c** с выходами 65–68%. При использовании в качестве алкилирующего реагента менее активной хлоруксусной кислоты образуется соединение **7a**.



Строение гидробромидов **5** и **6b** подтверждено РСА (рисунок). Геометрические параметры гетероциклов в кристаллах обоих соединений попадают в диапазон значений, характерных для гетероциклов данного типа (см., например [17, 20, 21]). Тиазолидиновый цикл плоский, выход атомов из среднеквадратичной плоскости не превышает 0.01(1) Å. В случае соединения **5** дополнительный вклад в стабилизацию такой конформации может вносить внутримолекулярная водородная связь N(5)–H···N(3) (расстояние N···N 2.763(4) Å, угол N–H···N 100(1)°). Конформация имидазолидинового и триазинового циклов в соединении **6b** – "твист" с выходом атомов C(1) (0.24(1) Å), C(3) (–0.14(1) Å) и C(1) (0.16(1) Å), N(3) (–0.34(1) Å) соответственно. Последний атом в триазиновом фрагменте заметно пирамидализован: сумма валентных углов при нём составляет 334.3(3)°. Для сравнения: это же значение в случае атома N(5) равно 359.7(4)°.

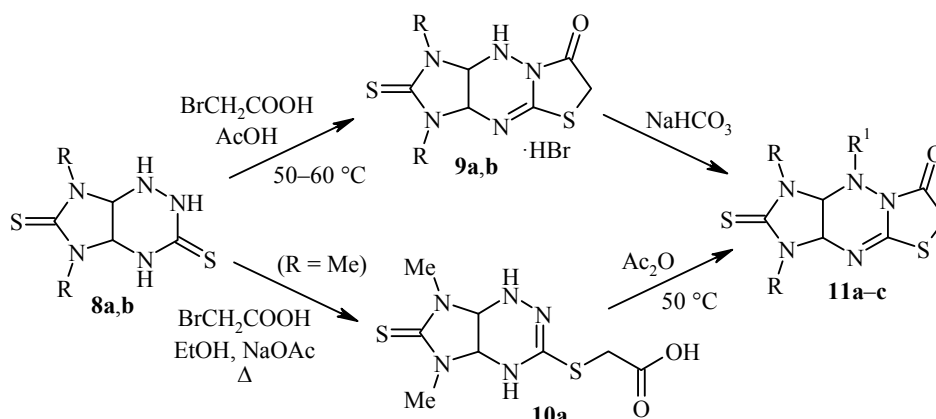
В кристаллах соединений **5** и **6b** молекулы объединяются водородными связями N–H···Br в цепи и centrosymmetric димеры соответственно (расстояние N···Br составляет 3.340(3)–3.648(3) и 3.185(4)–3.346(5) Å, угол N–H···Br – 155(1)–176(1) и 139(1)–175(1)°). В первом случае наличие двух



Общий вид гидробромидов **5** (a) и **6b** (b) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

NH₂-групп также способствует образованию N–H···O водородных связей (расстояние N···O 3.018(3) Å, угол N–H···O 112(1)°), которые приводят к "сдвоению" указанных выше N–H···Br-связанных цепей. Также стоит отметить достаточно прочные взаимодействия $n(\text{Br}) \rightarrow \sigma^*(\text{C}-\text{S})$ в обеих структурах (расстояние S···Br 3.481(3) Å в гидробромиде **5** и 3.453(4)–3.594(4) Å в гидробромиде **6b**, угол C–S···Br 175.7(1)° в структуре **5** и 158.0(2)–172.4(2) Å в соединении **6b**) и S(1)···O(1) в кристалле гидробромида **5** (расстояние S···O 2.914(3) Å, угол C–S···O 161.1(1)°). Формирование трёхмерного каркаса завершают более слабые контакты C–H···O и C–H···Br, а также Br···π в кристалле соединения **5** и C–H···π, O···π и H···H в кристалле гидробромида **6b**.

Имидазотриазиндитионы **8a,b** реагируют с бромуксусной кислотой в уксусной кислоте с образованием гидробромидов **9a,b** (табл. 1). При проведении реакции в кипящем этаноле соединение **8a** алкилируется только по атому серы и превращается в кислоту **10a**. Имидазотиазолотриазины **11a,b** получены из гидробромидов **9a,b** действием водного раствора NaHCO₃, а ацетилпроизводное **11c** – из кислоты **10a** нагреванием в уксусном ангидриде. Выходы соединений **9a,b**, **10a** и **11a–c** составляют 69–74, 72 и 56–71% соответственно.



8, 9, 11 a R = Me, **b** R = Et; **11c** R = Me; **11a,b** R¹ = H, **c** R¹ = Ac

Состав соединений **1b,c**, **4**, **5**, **6a,b**, **9a,b**, **10a**, **11a,b** подтверждён данными элементного анализа, а структура – ЯМР ¹H и ¹³C и масс-спектрометрией (табл. 1, 2). В масс-спектрах соединений **1b,c**, **4**, **11a–c** присутствуют интенсивные пики молекулярных ионов, в спектрах солей **5**, **6a,b**, **9a,b** – пики [M–HBr]⁺, в спектрах кислот **7a** и **10a** – пики [M–H₂O]⁺.

Таким образом, региоспецифическим алкилированием пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов бромуксусной кислотой синтезированы новые имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазины.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Kratos MS-30 (ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на приборах Perkin Elmer 2400 CHN Analyzer и EuroVector Euro EA Elemental Analyzer. Температуры плавления определены на приборе Sanyo Gallenkamp.

5,7-Диалкил-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-оны(тионы) **2b,c** (**8a,b**) синтезированы по методикам [22, 23].

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
1	2	3	4
1b	2.56 (3H, с, NCH ₃); 2.73 (3H, с, NCH ₃); 3.92 (1H, д, $J=17.1$) и 3.98 (1H, д, $J=17.1$, SCH ₂); 4.63 (1H, д, $J=5.9$, CH); 4.73 (1H, д, $J=5.9$, CH); 6.71 (1H, уш. с, NH)	26.9 (NCH ₃); 27.8 (NCH ₃); 29.1 (SCH ₂); 64.8 (CH); 65.8 (CH); 152.1 (C=N); 158.8 (C=O); 166.8 (C=O)	241 [M] ⁺ (100)
1c	0.94 (3H, т, $J=7.0$, CH ₂ CH ₃); 1.11 (3H, т, $J=7.0$, CH ₂ CH ₃); 3.04–3.11 (3H, м) и 3.25–3.32 (1H, м, 2NCH ₂); 3.91 (1H, д, $J=17.0$) и 4.00 (1H, д, $J=17.0$, SCH ₂); 4.78 (2H, уш. с, 2CH); 6.64 (1H, с, NH)	12.7 (CH ₃); 13.3 (CH ₃); 28.9 (SCH ₂); 34.2 (NCH ₂); 35.0 (NCH ₂); 62.6 (CH); 63.9 (CH); 152.0 (C=N); 157.8 (C=O); 166.7 (C=O)	269 [M] ⁺ (100)
4	3.92 (2H, с, CH ₂); 8.06 (1H, с, NH); 11.74 (2H, с, NH ₂)	32.0 (CH ₂); 157.7 (C=N); 172.3 (C=O)	131 [M] ⁺ (100)
5	4.27 (2H, с, CH ₂); 5.75 (2H, уш. с, NH ₂); 10.95 (2H, уш. с, N ⁺ H ₂)	31.9 (CH ₂); 170.2; 174.7	131 [M–HBr] ⁺ (55)
6a	2.58 (6H, с, 2NCH ₃); 4.11 (1H, д, $J=17.5$) и 4.16 (1H, д, $J=17.5$, SCH ₂); 4.96 (1H, д, $J=6.3$, CH); 5.11 (1H, д, $J=6.3$, CH); 7.59 (2H, уш. с, NH, N ⁺ H)	27.3 (NCH ₃); 27.7 (NCH ₃); 31.3 (SCH ₂); 63.8 (CH); 66.0 (CH); 147.9 (C=N); 157.8 (C=O); 167.1 (C=O)	241 [M–HBr] ⁺ (100)
6b	0.95 (3H, т, $J=7.0$, CH ₂ CH ₃); 1.11 (3H, т, $J=7.0$, CH ₂ CH ₃); 3.05–3.16 (3H, м) и 3.30–3.42 (1H, м, 2NCH ₂); 4.05 (1H, д, $J=17.5$) и 4.15 (1H, д, $J=17.5$, SCH ₂); 5.01–5.05 (2H, м, 2CH); 6.79 (2H, уш. с, NH, N ⁺ H)	12.6 (CH ₃); 13.4 (CH ₃); 30.7 (SCH ₂); 34.7 (NCH ₂); 35.2 (NCH ₂); 62.0 (CH); 64.3 (CH); 147.0 (C=N); 157.2 (C=O); 167.1 (C=O)	269 [M–HBr] ⁺ (91)
7a	2.55 (3H, с, NCH ₃); 2.61 (3H, с, NCH ₃); 3.58 (1H, д, $J=15.9$) и 3.65 (1H, д, $J=15.9$, SCH ₂); 4.67 (1H, д, $J=7.8$, CH); 4.82 (1H, д, $J=7.8$, CH); 6.89 (1H, уш. с, NH); 7.63 (1H, уш. с, NH); 12.76 (1H, уш. с, COOH)	26.8 (NCH ₃); 27.2 (NCH ₃); 32.4 (SCH ₂); 65.3 (CH); 68.2 (CH); 146.0 (C=N); 158.2 (C=O); 170.2 (COOH)	241 [M–H ₂ O] ⁺ (84)
9a	2.88 (3H, с, NCH ₃); 3.08 (3H, с, NCH ₃); 3.99 (1H, д, $J=17.3$) и 4.06 (1H, д, $J=17.3$, SCH ₂); 5.09 (2H, уш. с, 2CH); 6.98 (2H, уш. с, NH, N ⁺ H)	31.0 (SCH ₂); 31.3 (NCH ₃); 31.6 (NCH ₃); 65.1 (CH); 68.7 (CH); 164.1 (C=N); 167.0 (C=O); 182.6 (C=S)	257 [M–HBr] ⁺ (100)
9b	0.99 (3H, т, $J=6.9$, CH ₂ CH ₃); 1.16 (3H, т, $J=6.9$, CH ₂ CH ₃); 3.31–3.58 (3H, м) и 3.81–3.91 (1H, м, 2NCH ₂); 3.98 (1H, д, $J=17.2$) и 4.06 (1H, д, $J=17.2$, SCH ₂); 5.13 (1H, д, $J=7.0$, CH); 5.21 (1H, д, $J=7.0$, CH); 8.90 (1H, с, NH, N ⁺ H)	11.8 (CH ₃); 12.9 (CH ₃); 30.1 (SCH ₂); 38.1 (NCH ₂); 38.5 (NCH ₂); 63.7 (CH); 66.9 (CH); 159.0 (C=N); 166.8 (C=O); 181.0 (C=S)	285 [M–HBr] ⁺ (65)
10a	2.87 (3H, с, NCH ₃); 2.93 (3H, с, NCH ₃); 3.57 (1H, д, $J=16.1$) и 3.66 (1H, д, $J=16.1$, SCH ₂); 5.02 (1H, д, $J=8.6$, CH); 5.05 (1H, д, $J=8.6$, CH); 7.13 (H, с, NH); 7.69 (1H, уш. с, NH); 12.74 (1H, уш. с, COOH)	31.3 (NCH ₃); 32.3 (SCH ₂); 68.0 (CH); 71.9 (CH); 146.6 (C=N); 170.0 (COOH); 181.1 (C=S)	275 [M] ⁺ (19), 257 [M–H ₂ O] ⁺ (100)
11a	2.89 (3H, с, NCH ₃); 3.07 (3H, с, NCH ₃); 3.91 (1H, д, $J=17.0$) и 4.00 (1H, д, $J=17.0$, SCH ₂); 4.79 (2H, уш. с, 2CH); 6.84 (1H, уш. с, NH)	28.9 (SCH ₂); 30.8 (NCH ₃); 31.1 (NCH ₃); 66.6 (CH); 68.0 (CH); 153.4 (C=N); 166.6 (C=O); 182.6 (C=S)	257 [M] ⁺ (100)

1	2	3	4
11b	0.99 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 1.18 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 3.25–3.59 (3H, м) и 3.79–3.88 (1H, м, 2NCH_2); 3.93 (1H, д, $J = 16.9$) и 4.03 (1H, д, $J = 16.9$, SCH_2); 5.01 (1H, д, $J = 6.8$, CH); 5.09 (1H, д, $J = 6.8$, CH); 6.96 (1H, уш. с, NH)	11.8 (CH_3); 13.0 (CH_3); 29.5 (SCH_2); 38.0 (NCH_2); 38.4 (NCH_2); 64.0 (CH); 66.7 (CH); 147.8 (C=N); 166.8 (C=O); 180.9 (C=S)	285 [M] ⁺ (100)
11c	2.27 (3H, с, COCH_3); 2.92 (3H, с, NCH_3); 3.08 (3H, с, NCH_3); 4.13 (1H, д, $J = 17.1$) и 4.22 (1H, д, $J = 17.1$, SCH_2); 5.30 (1H, д, $J = 7.1$, CH); 6.22 (1H, д, $J = 7.1$, CH)	21.1 (CH_3); 29.2 (SCH_2); 30.9 (NCH_3); 31.4 (NCH_3); 66.6 (CH); 68.6 (CH); 151.3 (C=N); 164.4 (C=O); 168.2 (C=O); 182.5 (C=S)	299 [M] ⁺ (91)

Алкилирование имидазотриазинов 2b,c бромуксусной кислотой. А. К 7 ммоль имидазотриазина **2b,c**, 0.93 г (7 ммоль) бромуксусной кислоты и 0.57 г (7 ммоль) NaOAc добавляют 15 мл ледяной AcOH и кипятят при перемешивании в течение 1 ч. Выпавший после охлаждения реакционной смеси осадок гидробромида **5** отфильтровывают и перекристаллизовывают из AcOH. Фильтрат оставляют на ночь при комнатной температуре, выпавший осадок смеси соединений **4** и **6a,b** отфильтровывают и разделяют дробной кристаллизацией из метанола. Выходы гидробромидов 1,3-диалкил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]-триазин-2,7(1*H*,6*H*)-дионов **6a,b** не превышают 10–15%.

Б. К 3 ммоль имидазотриазина **2b,c** и 0.42 г (3 ммоль) бромуксусной кислоты добавляют 10 мл ледяной AcOH и перемешивают при 50–60 °С в течение 2 ч. Раствор

Таблица 3

Основные кристаллографические данные и параметры уточнения соединений **5** и **6b**

Параметр	5	6b
Брутто-формула	$\text{C}_3\text{H}_6\text{BrN}_3\text{OS}$	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S}$
Молекулярная масса	212.08	350.25
T , К	120	293
Кристаллическая система	Моноклиная	Моноклиная
Пространственная группа	$P2_1/n$	$P2_1/c$
Z	4	4
Параметры элементарной ячейки:		
a , Å	7.1996(8)	10.694(5)
b , Å	8.7790(10)	12.516(6)
c , Å	11.0130(13)	11.102(5)
α , град.	90.00	90.00
β , град.	101.027(2)	96.457(10)
γ , град.	90.00	90.00
V , Å ³	683.23(14)	1476.6(12)
$d_{\text{выч}}$, г·см ⁻³	2.062	1.576
μ , см ⁻¹	62.42	29.31
$F(000)$	416	712
$2\theta_{\text{max}}$, град.	58	52
Число измеренных отражений	7167	4194
Число независимых отражений	1797	2808
Число отражений с $I > 2\sigma(I)$	1470	1771
Количество уточняемых параметров	82	172
$R1$	0.0306	0.0478
$wR2$	0.0659	0.1221
$GOOF$	1.004	1.001
Остаточная электронная плотность, $e \cdot \text{Å}^{-3}$ ($d_{\text{min}}/d_{\text{max}}$)	1.087 / -0.434	0.539 / -0.558

оставляют на ночь при комнатной температуре, выпавший осадок гидробромида **6a,b** отфильтровывают, растворяют в 10–15 мл воды, прибавляют 10% водный раствор NaHCO₃ до pH 7–8 и перемешивают в течение 5 мин. Выпавший осадок тиазолотриазина **1b,c** отфильтровывают и сушат.

В. Растворяют 3.0 ммоль имидазотриазина **2b,c**, 0.42 г (3.0 ммоль) бромуксусной кислоты и 0.26 г (3.2 ммоль) NaOAc в 10 мл EtOH и кипятят при перемешивании в течение 2 ч. Затем реакцию смесь оставляют при комнатной температуре, выпавший осадок соединения **1b,c** отфильтровывают и сушат.

[(5,7-Диметил-6-оксо-4,4a,5,6,7,7a-гексагидро-1H-имидазо[4,5-e][1,2,4]триазин-3-ил)сульфанил]уксусная кислота (7a). Суспензию 0.40 г (2 ммоль) имидазотриазина **2b**, 0.19 г (2 ммоль) хлоруксусной кислоты и 0.17 г (2 ммоль) NaOAc в 10 мл EtOH кипятят при перемешивании в течение 2 ч. Растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовывают из смеси ацетон–MeOH, 1:2. Выход 0.25 г (50%).

1,3-Диалкил-2-тиоксо-1,2,3,3a,9,9a-гексагидроимидазо[4,5-e][1,3]тиазоло[3,2-b]-[1,2,4]триазин-7(6H)-оны 11a,b и их гидробромиды **9a,b** получают аналогично соединениям **1b,c** и **6a,b** алкилированием имидазотриазинов **8a,b** бромуксусной кислотой по методу Б.

[(5,7-Диметил-6-тиоксо-4,4a,5,6,7,7a-гексагидро-1H-имидазо[4,5-e][1,2,4]триазин-3-ил)сульфанил]уксусная кислота (10a). Растворяют 0.65 г (3 ммоль) имидазотриазина **8a**, 0.42 г (3 ммоль) бромуксусной кислоты и 0.25 г (3 ммоль) AcONa в 10 мл EtOH и кипятят при перемешивании в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре, выпавший осадок кислоты **10a** отфильтровывают и сушат.

9-Ацетил-1,3-диметил-2-тиоксо-1,2,3,3a,9,9a-гексагидроимидазо[4,5-e][1,3]тиазоло[3,2-b][1,2,4]триазин-7(6H)-он (11c). Растворяют 0.55 г (2 ммоль) кислоты **10a** в 5 мл Ac₂O и перемешивают при 50 °C в течение 2.0–2.5 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH.

Рентгенодифракционные исследования соединений 5 и 6b проводили на дифрактометре SMART 1000 CCD (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены МНК в анизотропном полноматричном приближении по *F2hkl*. Атомы водорода NH-групп локализованы из разностных Фурье-синтезов электронной плотности. Позиции остальных атомов водорода рассчитаны геометрически. Все атомы водорода уточнены в изотопном приближении по модели "наездник". Все расчёты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS. Полная кристаллографическая информация по соединениям **5** и **6b** депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 906498 и CCDC 906499 соответственно).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. W. Sidwell, G. J. Dixon, S. M. Sellers, F. M. Schabel, Jr., *Appl. Microbiol.*, **16**, 370 (1968).
2. I. Alexeeva, L. Palchikovskaya, A. Shalamay, L. Nosach, V. Zhovnovataya, O. Povnitsa, N. Dyachenko, *Acta Biochim. Pol.*, **47**, 95 (2000).
3. W. A. Creasey, M. E. Fink, R. E. Handschumacher, P. Calabresi, *Cancer Res.*, **23**, 444 (1963).
4. T. R. Walters, R. J. A. Aur, K. Hernandez, T. Vietti, D. PinKel, *Cancer*, **29**, 1057 (1972).
5. M. Negwer, in *Organic Chemical Drugs and Their Synonyms (an International Survey)*, Akademie, Berlin, 1987, vol. 1, p. 352.
6. J. T. Hunt, T. Mitt, R. Borzilleri, J. Gullo-Brown, J. Fagnoli, B. Fink, W.-C. Han, S. Mortillo, G. Vite, B. Wautlet, T. Wong, C. Yu, X. Zheng, R. Bhide, *J. Med. Chem.*, **47**, 4054 (2004).
7. P. Diana, P. Barraja, A. Lauria, A. Montalbano, A. M. Almerico, G. Dattolo, G. Cirrincione, *Eur. J. Med. Chem.*, **37**, 267 (2002).
8. S. A. Patil, B. A. Otter, R. S. Klein, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5339 (1994).
9. S. Singh, K. Husain, F. Athar, A. Azam, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **25**, 255 (2005).

10. Y. Kurasawa, M. Kanoh, Y. Kamigaki, M. Okiyama, A. Takada, Y. Okamoto, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1015 (1988).
11. K. Sztanke, S. Fidecka, E. Kedzierska, Z. Karczmarzyk, K. Pihlaja, D. Matosiuk, *Eur. J. Med. Chem.*, **40**, 127 (2005).
12. W. A. El-Sayed, I. F. Nassar, A. A.-H. Abdel-Rahman, *J. Heterocycl. Chem.*, **48**, 135 (2011).
13. D. L. Trepanier, P. E. Krieger, US Pat. Appl. 3641019; *Chem. Abstr.*, **76**, 127024 (1972).
14. R. M. Abdel-Rahman, M. Seada, M. Fawzy, I. El-Baz, *Pharmazie*, **49**, 729 (1994).
15. K. S. Dhaka, H. S. Chaudhary, K. S. Sharma, H. K. Pujari, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **14B**, 541 (1976).
16. S. Bala, M. L. Sachdeva, R. N. Handa, H. K. Pujari, *Heterocycles*, **14**, 149 (1980).
17. S. V. Vasilevskii, P. A. Belyakov, G. A. Gazieva, Yu. V. Nelyubina, N. G. Kolotyrkina, A. N. Kravchenko, *Mendeleev Commun.*, **20**, 47 (2010).
18. H. Petersen, *Synthesis*, 273 (1973).
19. A. S. Sigachev, A. N. Kravchenko, G. A. Gazieva, P. A. Belyakov, N. G. Kolotyrkina, O. V. Lebedev, N. N. Makhova, *J. Heterocycl. Chem.*, **43**, 1295 (2006).
20. P. J. Steel, J. A. M. Guard, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, **50**, 1721 (1994).
21. A. N. Kravchenko, P. A. Poluboyarov, S. V. Vasilevskii, G. A. Gazieva, Yu. V. Nelyubina, *Mendeleev Commun.*, **22**, 90 (2012).
22. А. С. Сигачев, А. Н. Кравченко, П. А. Беляков, О. В. Лебедев, Н. Н. Махова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 836 (2006).
23. G. A. Gazieva, S. V. Vasilevskii, P. A. Belyakov, Yu. V. Nelyubina, E. D. Lubuzh, A. N. Kravchenko, *Mendeleev Commun.*, **20**, 285 (2010).

*Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия
e-mail: gaz@ioc.ac.ru*

Поступило 6.03.2012

^a *Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова РАН,
ул. Вавилова, 28, Москва 119991, Россия
e-mail: unelya@xrlab.ineos.ac.ru*