

М. В. Вовк\*, О. В. Кушнир<sup>a</sup>, Н. В. Мельниченко, И. Ф. Цымбал

## СИНТЕЗ АЛКИЛЬНЫХ ЭФИРОВ ГЕКСАГИДРОПИРАЗИНО[1,2-с]-ПИРИМИДИН-9-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Циклоконденсацией 3-алоксикарбонилметилиденпиперазин-2-онов с  $\alpha$ -хлорбензилизоцианатами синтезированы алкильные эфиры 8-арил-1,6-диоксо-1,3,4,6,7,8-гексагидро-2Н-пиразино[1,2-с]пиридин-9-карбоновой кислоты. Использование в аналогичной циклизации 1-арил-2,2,2-трифторметилизоцианатов приводит к эфирным 6-арил-1,8-диоксо-6-трифторметил-1,3,4,6,7,8-гексагидро-2Н-пиразино[1,2-с]пиридин-9-карбоновой кислоты.

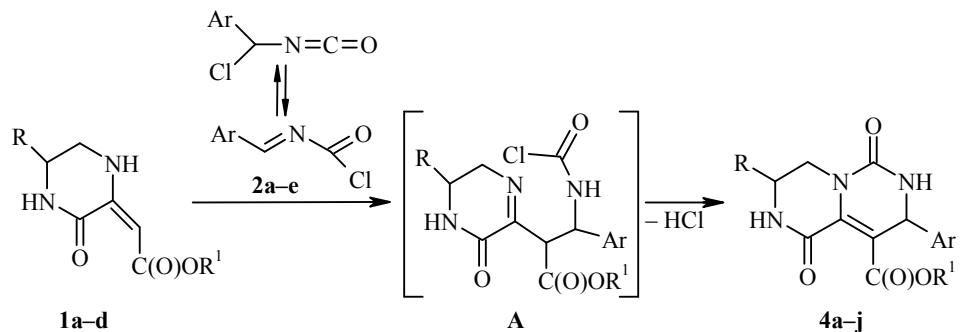
**Ключевые слова:** 3-алоксикарбонилметилиденпиперазин-2-оны, 1-арил-2,2,2-трифторметилизоцианаты,  $\alpha$ -хлорбензилизоцианаты, эфиры пиразино[1,2-с]-пиридин-9-карбоновой кислоты, циклоконденсация.

Гетероциклическая система пиразино[1,2-с]пиридинина характеризуется выраженным фармакологическими свойствами. В частности, 2-метил-7-этилоктагидро-6Н-пиразино[1,2-с]пиридин-6-он является активным веществом известного антифиляриального препарата Центперазина (Centperazine) [1, 2]. Кроме этого, среди замещенных октагидропиразино[1,2-с]пиридинов найдены соединения с высокой анальгетической, противовоспалительной и противоанорексической активностью [3]. Недавно [4] ряд 1,6,8-триоксопергидропиразинопиридинов был предложен в качестве новых высокофункционализированных исходных для пептидомиметиков. Следует отметить, что описанные в литературе [1, 2, 5–7] методы получения производных пиразино[1,2-с]пиридинина являются трудоёмкими, многостадийными и, как правило, приводят к целевым продуктам с невысокими выходами.

С целью разработать эффективный метод синтеза полифункциональных пиразино[1,2-с]пиридинов как важных исходных для рационального поиска биоактивных соединений нами предложен удобный подход синтезирования новых производных пиразино[1,2-с]пиридин-9-карбоновой кислоты. Подход основан на ранее [8–10] апробированном принципе формирования пиридинового цикла конденсаций  $[-C=C-N-]$ -бинуклеофильных и  $[-C-N=C-]$ -биэлектрофильных реагентов по приведенной ниже схеме. В качестве первых для данной цели были выбраны препаративно доступные [11–13] 3-алоксикарбонилметилиденпиперазин-2-оны **1a–d**, а вторых –  $\alpha$ -хлоралкилизоцианаты **2a–e**, **3a–c**.

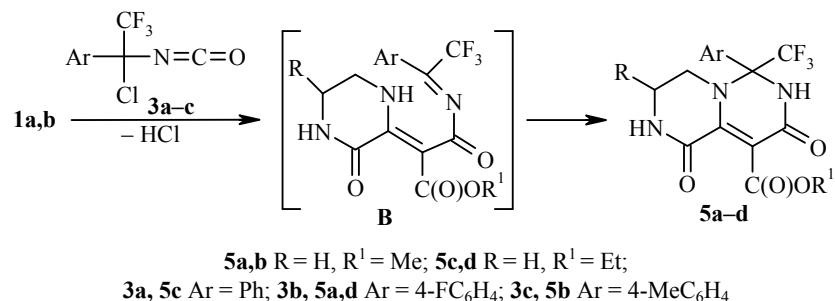
Найдено, что кипячение метилидензамещенных пиперазин-2-онов **1a–d** с  $\alpha$ -хлорбензилизоцианатами **2a–e** в хлористом метилене сопровождается образованием алкильных эфиров 8-арил-1,6-диоксо-1,3,4,6,7,8-гексагидро-2Н-пиразино[1,2-с]пиридин-9-карбоновой кислоты **4a–j** с хорошими выходами (табл. 1). Наиболее вероятно, что данная реакция протекает путём первоначального присоединения нуклеофильного углеродного атома экзоциклической аллоксикарбонилметилиденовой группы соединений

**1a–d** к C=N связи *N*-хлорформилиминной формы [14] изоцианатов **2a–e** по диазадиеновому механизму [15] с образованием интермедиатов **A**, которые затем циклизуются в целевые соединения **4a–j**.



**1a, 4a–e** R = H, R<sup>1</sup> = Me; **1b, 4f–h** R = H, R<sup>1</sup> = Et; **1c, 4i** R = R<sup>1</sup> = Me; **1d, 4j** R = Me, R<sup>1</sup> = Et;  
**2a, 4a,i** Ar = Ph; **2b, 4b,f** Ar = 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **2c, 4c,g,j** Ar = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **2d, 4d** Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**2e, 4e,h** Ar = 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

При исследовании взаимодействия пиперазин-2-онов **1a,b** с 1-арил-2,2,2-трифторэтилизоцианатами **3a–c** был получен качественно иной результат. Так, кипячение реагентов в толуоле приводит к эфирам 6-арил-1,8-диоксо-6-трифторметил-1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*c*]пиридин-9-карбоновой кислоты **5a–d**. С учетом ранее [16] выявленных закономерностей взаимодействия изоцианатов типа **3a–c** с *N*-замещенными аминокротонатами можно достоверно предположить, что в данном случае происходит *C*-карбамоилирование енаминного фрагмента соединений **1a,b** с образованием промежуточных продуктов *N*-алкилиденкарбамоильного строения **B**, склонных при повышенной температуре к циклизации в продукты **5a–d**. Такая схема подтверждается существенным снижением выходов соединений **5b** (Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) и **5c** (Ar = Ph), что обусловлено уменьшением электрофильности азометиновой связи в интермедиатах **B**, за счет влияния указанных донорных арильных заместителей.



Состав и структура синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, хромато-масс-спектров, ИК, ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С спектров. В случае соединений **4a–j** образование частично гидрированного пиридинового цикла проявляется наличием в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н дублетов протонов H-7 и H-8 в диапазонах 7.82–8.09 и 5.07–5.33 м. д. с КССВ 2.0–2.2 Гц, а в спектрах ЯМР <sup>13</sup>С – сигналов атомов C-8 в диапазоне 50–56 м. д. (табл. 2).

Таблица 1  
Характеристики соединений 4a–j, 5a–d

Соединение	Брутто-формула	<u>Найдено, %</u> <u>Вычислено, %</u>			[M + H] <sup>+</sup>	Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N			
<b>4a</b>	<chem>C15H15N3O4</chem>	<u>59.44</u>	<u>5.16</u>	<u>14.09</u>	302	290–292	72
		59.80	5.02	13.95			
<b>4b</b>	<chem>C15H14FN3O4</chem>	<u>56.21</u>	<u>4.48</u>	<u>12.94</u>	320	268–270	80
		56.43	4.42	13.16			
<b>4c</b>	<chem>C15H14BrN3O4</chem>	<u>47.72</u>	<u>3.58</u>	<u>11.26</u>	381	263–265	78
		47.39	3.71	11.05			
<b>4d</b>	<chem>C15H14N4O6</chem>	<u>52.29</u>	<u>3.96</u>	<u>16.30</u>	347	280–282	73
		52.03	4.07	16.18			
<b>4e</b>	<chem>C15H13Cl2N3O4</chem>	<u>48.91</u>	<u>3.67</u>	<u>11.52</u>	370	288–290	70
		48.67	3.54	11.35			
<b>4f</b>	<chem>C16H16FN3O4</chem>	<u>57.84</u>	<u>4.78</u>	<u>12.77</u>	334	263–265	71
		57.66	4.84	12.61			
<b>4g</b>	<chem>C16H16BrN3O4</chem>	<u>48.51</u>	<u>3.96</u>	<u>10.86</u>	395	273–275	65
		48.75	4.09	10.66			
<b>4h</b>	<chem>C16H15Cl2N3O4</chem>	<u>50.31</u>	<u>4.05</u>	<u>11.11</u>	384	260–262	63
		50.02	3.94	10.94			
<b>4i</b>	<chem>C16H17N3O4</chem>	<u>61.17</u>	<u>5.36</u>	<u>13.09</u>	316	> 300	65
		60.94	5.43	13.33			
<b>4j</b>	<chem>C17H18BrN3O4</chem>	<u>49.81</u>	<u>4.53</u>	<u>10.16</u>	409	282–284	69
		50.02	4.44	10.29			
<b>5a</b>	<chem>C16H13F4N3O4</chem>	<u>49.38</u>	<u>3.54</u>	<u>11.01</u>	388	> 300	56
		49.62	3.38	10.85			
<b>5b</b>	<chem>C17H16F3N3O4</chem>	<u>53.09</u>	<u>4.35</u>	<u>10.83</u>	384	280–282	39
		53.27	4.21	10.96			
<b>5c</b>	<chem>C17H16F3N3O4</chem>	<u>53.48</u>	<u>4.14</u>	<u>11.05</u>	384	285–287	45
		53.27	4.21	10.96			
<b>5d</b>	<chem>C17H15F4N3O4</chem>	<u>50.61</u>	<u>3.64</u>	<u>10.61</u>	402	288–290	62
		50.88	3.77	10.47			

В свою очередь, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений 4i,j с двумя асимметрическими углеродными центрами (атомы C-3 и C-8) наблюдается раздвоение сигналов протонов практически всех заместителей, что свидетельствует об их существовании в виде смеси двух диастереомеров в примерно одинаковом соотношении.

В ИК спектрах соединений 4a–j в твердом состоянии (таблетки KBr) в области поглощения групп C=O имеется три набора полос: группы C(O)OR<sup>1</sup>, NHC(O) и NC(O)NH (табл. 3). Две последние полосы сильно перекрываются друг с другом, и низкочастотная проявляется в виде плеча на высокочастотной. Область поглощения групп NH характеризуется двумя наборами полос. В растворе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в области поглощения групп C=O наблюдается исчезновение низкочастотной полосы, в то время как средне- и высокочастотные полосы остаются неизменными. В области поглощения групп NH исчезают полосы, характерные для твердого состояния и появляется новая полоса в интервале 3410–3415 cm<sup>-1</sup>. С большой долей вероятности это позволяет предположить, что в твердом состоянии исследуемые соединения существуют в виде ассоциатов,

Таблица 2

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 4a–j, 5a–d\*

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
<b>4a</b>	3.36–3.48 (3H, м, $\text{CH}_2$ , $\text{CH}$ ); 3.50 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 3.76–3.83 (1H, м, $\text{CH}$ ); 5.07 (1H, д, $J$ = 2.1, H-8); 7.24–7.35 (5H, м, H Ar); 7.82 (1H, д, $J$ = 2.1, H-7); 8.49 (1H, с, H-2)
<b>4b</b>	3.34–3.44 (3H, м, $\text{CH}_2$ , $\text{CH}$ ); 3.47 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 3.78–3.84 (1H, м, $\text{CH}$ ); 5.33 (1H, д, $J$ = 2.2, H-8); 7.08–7.32 (4H, м, H Ar); 7.76 (1H, д, $J$ = 2.2, H-7); 8.49 (1H, с, H-2)
<b>4c</b>	3.32–3.44 (3H, м, $\text{CH}_2$ , $\text{CH}$ ); 3.50 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 3.75–3.81 (1H, м, $\text{CH}$ ); 5.11 (1H, д, $J$ = 2.1, H-8); 7.22–7.48 (4H, м, H Ar); 7.90 (1H, д, $J$ = 2.1, H-7); 8.54 (1H, с, H-2)
<b>4d</b>	3.36–3.47 (3H, м, $\text{CH}_2$ , $\text{CH}$ ); 3.49 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 3.79–3.86 (1H, м, $\text{CH}$ ); 5.25 (1H, д, $J$ = 2.2, H-8); 7.54 (2H, д, $J$ = 9.0, H Ar); 8.09 (1H, д, $J$ = 2.2, H-7); 8.20 (2H, д, $J$ = 9.0, H Ar); 8.55 (1H, с, H-2)
<b>4e</b>	3.34–3.49 (3H, м, $\text{CH}_2$ , $\text{CH}$ ); 3.50 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 3.76–3.82 (1H, м, $\text{CH}$ ); 5.12 (1H, д, $J$ = 2.1, H-8); 7.24–7.28 (1H, м, H Ar); 7.45 (1H, д, $J$ = 2.4, H Ar); 7.55 (1H, д, $J$ = 7.6, H Ar); 7.91 (1H, д, $J$ = 2.1, H-7); 8.54 (1H, с, H-2)
<b>4f</b>	0.99 (3H, т, $J$ = 7.0, $\text{CH}_3$ ); 3.33–3.48 (3H, м) и 3.81–3.97 (3H, м, $3\text{CH}_2$ ); 5.36 (1H, д, $J$ = 2.0, H-8); 7.21–7.37 (4H, м, H Ar); 7.83 (1H, д, $J$ = 2.0 Гц, H-7); 8.54 (1H, с, H-2)
<b>4g</b>	1.05 (3H, т, $J$ = 7.5, $\text{CH}_3$ ); 3.26–3.32 (3H, м, $\text{CH}_2$ , $\text{CH}$ ); 3.76–3.96 (3H, м, $\text{CH}_2\text{O}$ , $\text{CH}$ ); 5.09 (1H, д, $J$ = 2.1, H-8); 7.28–7.47 (4H, м, H Ar); 7.86 (1H, д, $J$ = 2.1, H-7); 8.51 (1H, с, H-2)
<b>4h</b>	1.02 (3H, т, $J$ = 7.0, $\text{CH}_3$ ); 3.37–3.47 (3H, м, $\text{CH}_2$ , $\text{CH}$ ); 3.75–3.98 (3H, м, $\text{CH}_2\text{O}$ , $\text{CH}$ ); 5.19 (1H, д, $J$ = 2.1, H-8); 7.30 (1H, д, $J$ = 8.0, H Ar); 7.52 (1H, с, H Ar); 7.64 (1H, д, $J$ = 8.0, H Ar); 7.95 (1H, д, $J$ = 2.1, H-7); 8.57 (1H, с, H-2)
<b>4i</b>	1.11–1.18 (3H, м, $\text{CH}_3$ ); 2.78–2.98 (1H, м, $\text{CH}$ ); 3.57 и 3.60 (3H, два с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3.62–3.85 (2H, м, $\text{CH}_2$ ); 5.07 и 5.12 (1H, два д, $J$ = 2.0, H-8); 7.24–7.37 (5H, м, H Ar); 7.82 и 7.86 (1H, два д, $J$ = 2.0, H-7); 8.55 (1H, с, H-2)
<b>4j</b>	1.02–1.08 (3H, м, $\text{CH}_3$ ); 1.16–1.19 (3H, м, $\text{CH}_3$ ); 2.86–3.01 (1H, м) и 3.59–3.92 (4H, м, $\text{CH}$ , $\text{CH}_2$ , $\text{CH}_2\text{O}$ ); 5.05 и 5.11 (1H, два д, $J$ = 2.0, H-8); 7.28–7.45 (4H, м, H Ar); 7.87 и 7.90 (1H, два д, $J$ = 2.0, H-7); 8.56 (1H, с, H-2)
<b>5a</b>	2.86–3.34 (4H, м, $\text{CH}_2$ ); 3.59 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7.34–4.41 (2H, м, H Ar); 7.70–7.75 (2H, м, H Ar); 8.80 (1H, с, NH); 8.99 (1H, с, NH)
<b>5b</b>	2.37 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.84–3.28 (4H, м, $\text{CH}_2$ ); 3.60 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7.30 (2H, д, $J$ = 7.2, H Ar); 7.52 (2H, д, $J$ = 7.2, H Ar); 8.70 (1H, с, NH); 8.83 (1H, с, NH)
<b>5c</b>	1.24 (3H, т, $J$ = 6.5, $\text{CH}_3$ ); 2.84–3.32 (4H, м, $\text{CH}_2$ ); 4.08 (2H, к, $J$ = 6.5, $\text{CH}_2\text{O}$ ); 7.36–7.42 (2H, м, H Ar); 7.64–7.70 (3H, м, H Ar); 8.72 (1H, с, NH); 8.90 (1H, с, NH)
<b>5d</b>	1.25 (3H, т, $J$ = 6.5, $\text{CH}_3$ ); 2.88–3.35 (4H, м, $\text{CH}_2$ ); 4.10 (2H, к, $J$ = 6.5, $\text{CH}_2\text{O}$ ); 7.29–7.35 (2H, м, H Ar); 7.71–7.74 (2H, м, H Ar); 8.70 (1H, с, NH); 8.90 (1H, с, NH)

\*Спектры ЯМР  $^{19}\text{F}$ , δ, м. д.: **5a** –111.49 (1F, с, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), –75.49 (3F, с, CF<sub>3</sub>); **5b** –74.50 (3F, с, CF<sub>3</sub>); **5c** –74.99 (3F, с, CF<sub>3</sub>); **5d** –111.07 (1F, с, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), –75.02 (3F, с, CF<sub>3</sub>).

в которых участвуют обе группы NHC(O). Причем карбамоильная группа пиразинового цикла связана в ассоциате с карбамоильной группой другой молекулы, а группа NHC(O) уреидного фрагмента пиримидинового цикла – также с уреидным фрагментом другой молекулы.

Образование производных 1,8-диоксопиразино[1,2-*c*]пиrimидин-9-карбоновой кислоты **5a–d** согласуется с данными спектров ЯМР  $^{19}\text{F}$ , в которых наличие сигналов атомов фтора CF<sub>3</sub> указывает на ее находде-

ние в аминальном фрагменте N–C(CF<sub>3</sub>)Ar–NH [16, 17]. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C сигналы атомов C-6 фиксируются квартетом, что подтверждает их тетракоординированный характер[18].

Таким образом, региоселективные циклоконденсации 3-алкоксиарбонилметилиденпiperазин-2-онов с хлорбензилизоцианатами представляют собой удобный метод синтеза структурно родственных эфиров 1,6-диоксо- и 1,8-диоксопиразино[1,2-с]пиrimидин-9-карбоновых кислот – перспективных объектов для дальнейших химических и биологических исследований.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках KBr и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C – на спектрометре Bruker Avance DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно), в растворе DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт – ТМС. Спектры ЯМР <sup>19</sup>F получены на спектрометре Varian Gemini-2000 (188 МГц), в растворе DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт CCl<sub>3</sub>F. Хромато-масс-спектры получены на приборе Agilent 1100 Series, оборудованном масс-селективным детектором Agilent LC\MSDLS. Колонка Zorbax SB-C18, 1.8 μm, 4.6×15 мм. Метод ионизации – химическая ионизация при атмосферном давлении.

3-Алкоксиарбонилметилиденпiperазин-2-оны **1a–d** синтезированы по методу [11]. α-Хлорбензилизоцианаты **2a–e** и 1-арил-2,2,2-трифторм-1-хлорэтилизоцианаты **3a–c** получены по методикам [9] и [19], соответственно.

**Алкильные эфиры 8-арил-1,6-диоксо-1,3,4,6,7,8-гексагидро-2Н-пиразино-[1,2-с]пиrimидин-9-карбоновой кислоты 4a–j.** К раствору 2.0 ммоль соответствующего пиперазина **1** в 20 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> прибавляют 2.0 ммоль изоцианата **2** в 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и кипятят 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из этанола.

Таблица 3  
ИК спектры соединений **4a–j, 5a–d**

Соединение	<i>v</i> , cm <sup>-1</sup>				
	NHC(O)	NHC(O)	C(O)OR <sup>1</sup>	N–H	
	KBr			KBr	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
<b>4a</b>	1677	1689	1725	3080, 3210	3410
<b>4b</b>	1677	1689	1729	3079, 3205	3412
<b>4c</b>	1685	1695	1730	3085, 3210	3414
<b>4d</b>	1677	1687	1722	3080, 3210	3412
<b>4e</b>	1675	1687	1725	3070, 3200	3415
<b>4f</b>	1679	1690	1726	3080, 3210	3412
<b>4g</b>	1686	1693	1730	3085, 3210	3414
<b>4h</b>	1677	1688	1723	3080, 3215	3415
<b>4i</b>	1680	1690	1725	3080, 3210	3410
<b>4j</b>	1685	1695	1728	3080, 3210	3412
<b>5a</b>	1645	1680	1720	3130, 3220	
<b>5b</b>	1640	1670	1720	3115, 3220	
<b>5c</b>	1645	1675	1720	3120, 3230	
<b>5d</b>	1640	1675	1725	3125, 3220	

Таблица 4

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений 4a–h, 5a–d

Соеди- нение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)							C-9a ( $\kappa, J = 298.1$ )	C-6 ( $\kappa, J = 298.1$ )	C(O)O ( $\kappa, J = 30.2$ )	C-1 ( $\kappa, J = 30.2$ )
	CH <sub>3</sub>	C-3,4	CH <sub>2</sub> O	C-8	C-9	CF <sub>3</sub>	C <sub>Ar</sub>				
<b>4a</b>	52.3	38.6; 40.6	—	55.8	112.5	—	127.1; 128.6; 129.2; 131.0	142.1	151.9	159.2	167.7
<b>4b</b>	52.3	38.6; 41.0	—	50.4	111.0	—	116.0; 125.4; 129.0; 129.1; 130.7; 159.7 ( $\Delta, J_{\text{C-F}} = 244.5$ )	151.8	159.1	160.9	167.3
<b>4c</b>	52.4	38.6; 40.8	—	55.1	111.6	—	122.3; 126.3; 128.0; 130.0; 131.0; 131.4	144.7	151.7	159.0	167.5
<b>4d</b>	54.5	38.1; 41.1	—	51.9	110.6	—	123.8; 128.0; 131.2; 147.2	148.6	151.1	158.4	166.8
<b>4e</b>	54.6	38.6; 40.8	—	52.4	111.2	—	127.6; 129.4; 131.2; 131.4; 131.5; 131.6	143.1	151.6	158.9	167.4
<b>4f</b>	13.47	38.2; 41.1	60.3	50.0	111.0	—	115.4; 124.8; 128.6; 130.0; 130.1; 159.4 ( $\Delta, J_{\text{C-F}} = 246.5$ )	130.2	151.3	158.5	166.7
<b>4g</b>	14.04	38.6; 41.1	60.8	55.4	112.2	—	122.2; 126.3; 130.0; 130.7; 131.3; 131.4	144.6	151.7	158.9	166.9
<b>4h</b>	13.48	37.8; 40.7	60.3	54.3	111.1	—	127.2; 128.9; 130.4; 130.6; 130.8; 131.0	142.5	151.1	158.3	166.2
<b>5a</b>	51.6	38.2; 43.5	—	157.9	102.8	124.6 ( $\kappa, J = 296.8$ )	115.8 ( $\Delta, J_{\text{C-F}} = 22.6$ ); 130.3; 130.8; 62.6 ( $\Delta, J_{\text{C-F}} = 251.2$ )	142.0	78.2 ( $\kappa, J = 29.2$ )	160.1	165.2
<b>5b</b>	51.1	38.2; 43.4	—	157.7	102.8	124.3 ( $\kappa, J = 298.1$ )	127.8; 129.1; 131.6; 139.5	141.6	78.2	159.9	164.9
<b>5c</b>	13.41	38.2; 43.4	59.9	157.7	103.2	124.8 ( $\kappa, J = 298.1$ )	127.3; 128.5; 129.9; 134.6	141.4	78.4 ( $\kappa, J = 30.2$ )	159.9	164.4
<b>5d</b>	13.47	38.2; 43.4	59.9	157.7	103.8	124.8 ( $\kappa, J = 296.8$ )	115.7 ( $\Delta, J_{\text{C-F}} = 21.4$ ); 130.2; 130.8; 62.6 ( $\Delta, J_{\text{C-F}} = 249.0$ )	141.5	77.9 ( $\kappa, J = 30.2$ )	160.0	164.4

**Алкильные эфиры 6-арил-1,8-диоксо-6-трифторметил-1,3,4,6,7,8-гексагидро-2Н-пиразино[1,2-с]пиримидин-9-карбоновой кислоты (5а-д).** К раствору 2.0 ммоль соответствующего пиперазина **1** в 15 мл толуола прибавляют 2.0 ммоль соответствующего изоцианата **3** в 5 мл толуола и кипятят 9 ч. Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из этанола.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. P. Sahu, *Indian J. Chem.*, **37B**, 1149 (1998).
2. S. Sengupta, D. P. Sahu, S. K. Chatterjee, *Liebigs Ann. Chem.*, 437 (1993).
3. B. Anders, K. Konrad, K. Bengt, A. Sigvard, A. Lisbeth, S. E. H. Hernestam, Pat. Appl. DE19772837089; *Chem. Abstr.*, **90**, 204134 (1979).
4. S. Herrero, A. Salgado, M. T. Garcia-Lopes, R. Herrant, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4899 (2002).
5. N. Anand, R. K. Chatterjee, R. N. Iyer, R. Sakena, A. B. Sen, Pat. Appl. US19713560503; *Chem. Abstr.*, **74**, 141845 (1979).
6. N. Anand, R. Sakena, R. K. Chatterjee, R. N. Iyer, A. B. Sen, Pat. Appl. GB19721284582; *Chem. Abstr.*, **77**, 152226 (1972).
7. S. Sharma, R. Bindra, R. N. Iyer, N. Anand, *J. Med. Chem.*, **18**, 913 (1975).
8. М. В. Вовк, В. А. Сукач, *ЖОрХ*, **41**, 1261 (2005).
9. V. A. Sukach, A. V. Bol'but, A. D. Sinitsa, M. V. Vovk, *Synlett*, 375 (2006).
10. М. В. Вовк, О. В. Кушнир, В. А. Сукач, И. Ф. Цымбал, *ЖОрХ*, **46**, 716 (2010).
11. V. Y. Iwanami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 1311 (1971).
12. J. Toman, J. Klíchar, V. Machacek, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **43**, 2179 (1978).
13. M.-J. Fan, G.-Q. Li, Y.-M. Liang, *Tetrahedron*, **62**, 6782 (2006).
14. V. I. Gorbatenko, L. I. Samarai, *Synthesis*, 85 (1980).
15. L. Ambroise, D. Desmaele, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 9705 (1994).
16. М. В. Вовк, В. В. Пироженко, *XTC*, 96 (1994) [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 85 (1994)].
17. М. В. Вовк, П. С. Лебедь, В. А. Сукач, М. Ю. Корнилов, *ЖОрХ*, **39**, 1852 (2003).
18. О. В. Кушнир, В. А. Сукач, М. В. Вовк, *ЖОрХ*, **45**, 768 (2009).
19. Б. Н. Фетюхин, А. С. Корецкий, В. И. Горбатенко, Л. И. Самарай, *ЖОрХ*, **13**, 271 (1977).

Институт органической химии НАН Украины,  
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина  
e-mail: mvovk@i.com.ua

Поступило 12.04.2011

<sup>a</sup>Черновицкий национальный  
университет им. Ю. Федьковича,  
ул. Коцюбинского, 2, Черновцы 58012, Украина  
e-mail: oleg\_kushn@ukr.net