

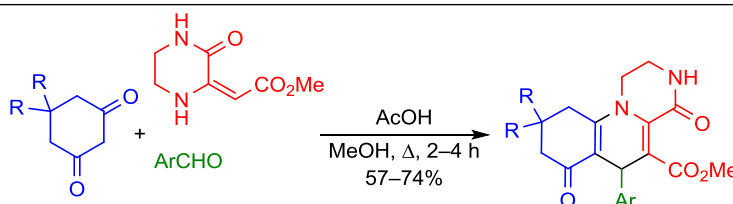
## Новый многокомпонентный метод синтеза полигидрированных пиразино[1,2-*a*]хинолинов

Светлана М. Медведева<sup>1</sup>, Хидмет С. Шихалиев<sup>1\*</sup>,  
Михаил Ю. Крысин<sup>1</sup>, Ирина В. Гоцак<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Воронежский государственный университет,  
Университетская пл., 1, Воронеж 394018, Россия; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

<sup>2</sup> Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко,  
Студенческая ул., 10, Воронеж 394036, Россия; e-mail: irinagocak@yandex.ru

Поступило 14.04.2016  
Принято 6.05.2016



Новый одnoreакторный способ синтеза 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидро-1*H*-пиразино[1,2-*a*]хинолинов разработан на основе трехкомпонентного взаимодействия метил(3-оксопиперазин-2-илиден)ацетата с ароматическими альдегидами и циклогексан-1,3-дионами. Методом хромато-масс-спектрометрии показано, что каскадный процесс включает последовательные реакции конденсации 1,3-дикетона с альдегидом, *C*-нуклеофильного присоединения гетероциклического енаминона и внутримолекулярной гетероциклизации.

**Ключевые слова:** метил(3-оксопиперазин-2-илиден)ацетат, 2-оксопиперазин, пиразино[1,2-*a*]хинолин, многокомпонентные реакции.

Фрагмент 2-оксопиперазина является звеном многих природных соединений разнообразной структурной сложности и биологической активности,<sup>1–8</sup> причем в структуре ряда алкалоидов (например, в агеластатине А,<sup>2–4</sup> маркфоргине В,<sup>5</sup> относящихся к группе факеллина<sup>6–8</sup>) данный фрагмент конденсирован с различными циклами. К настоящему времени предложено множество методов синтеза полизамещенных, в том числе и хиральных, 2-оксопиперазинов,<sup>9–16</sup> однако лишь некоторые из них приводят к образованию 2-оксопиперазинов, аннелированных по связи *C*(3)–*N*(4) с другими гетероциклами.<sup>12–17</sup> Так, описано получение пиридо[1,2-*a*]пиразинов<sup>12</sup> и пиразино[1,2-*c*]-пиримидинов.<sup>13–14</sup> Недавно нами был разработан эффективный метод синтеза новой полизагетероциклической системы – декагидро-3*bH*-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-*a*]пиразина – реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов на основе алкил-(3-оксопиперазин-2-ил)ацетатов к малеинимидам.<sup>15</sup>

Методы синтеза гидрированных производных пиразино[1,2-*a*]хинолина обычно включают аннелирование гидрохинолинового цикла к пиперазиновому фрагменту, ключевой стадией которого, в частности, является внутримолекулярное ароматическое нуклеофильное замещение лабильного атома фтора, находя-

щегося в *орто*-положении к карбонильным заместителям (путь А, схема 1).<sup>16,17</sup> Основу альтернативных способов получения пиразино[1,2-*a*]хинолинов составляет гетероциклизация 2-замещенных ди- и тетрагидрохинолинов, приводящая к образованию пиперазинового цикла на основе внутримолекулярного нуклеофильного замещения (например, пути В и С).<sup>18–22</sup> Многокомпонентные варианты синтеза полигидропиразино[1,2-*a*]хинолинов (путь D) до настоящего времени в литературе не описаны.

Схема 1

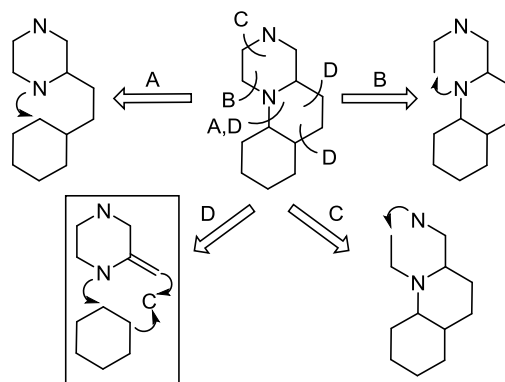
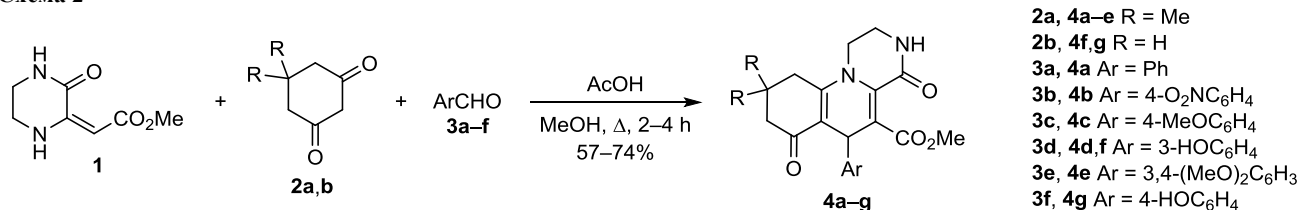


Схема 2



Производным полигидропиразино[1,2-*a*]хинолиновой гетероциклической системы свойствен широкий спектр биологической активности, например проявление прямого агонистического действия в отношении серотониновых рецепторов,<sup>19</sup> а также шistosомоцидной,<sup>20</sup> и гипотензивной<sup>21</sup> активности. Гидрированная гетероциклическая система 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидро-1*H*-пиразино[1,2-*a*]хинолина содержит конденсированный фрагмент 5,6,7,8-тетрагидрохинолина, который, так же как и 2-оксопиперазиновый, является основой структуры многочисленных соединений, проявляющих разнообразную биологическую активность, например антимикробную,<sup>23</sup> противораковую,<sup>24</sup> анти трипаносомную,<sup>25</sup> противогрибковую,<sup>26</sup> антиоксидантную,<sup>27</sup> а также действующих в качестве модуляторов кальциевых каналов,<sup>28</sup> антагонистов рецепторов C5a (аутоиммунные заболевания),<sup>29</sup> против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1)<sup>30</sup> и др. Таким образом, разработка новых синтетических подходов к гидрированным пиразино[1,2-*a*]хинолинам, в которых фрагменты 2-оксопиперазина и 5,6,7,8-тетрагидрохинолина аннелированы по связям C(3)–N(4) и N(1)–C(2) соответственно, представляет значительный интерес.

Целью настоящей работы было получение полигидрированных пиразино[1,2-*a*]хинолинов на основе многокомпонентной реакции метил(3-оксопиперазин-2-илиден)ацетата с ароматическими альдегидами, циклогексан-1,3-дионами и мониторинг процесса масс-спектрометрией в комбинации с жидкостной хроматографией. Среди разнообразных методик создания химических библиотек полифункциональных структурно диверсифицированных биологически активных соединений, содержащих пиридиновый или хинолиновый фрагмент, как одни из наиболее эффективных рассматриваются многокомпонентные варианты реакции Ганча.<sup>31</sup> Синтез замещенных 5,6,7,8-тетрагидрохинолинов по этому методу включает трехкомпонентное взаимодействие ациклических енаминокарбонильных реагентов с карбонильными и циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями,<sup>32–34</sup> причем наиболее гладко эта реакция протекает в спиртовой среде в присутствии кислотных катализаторов.<sup>35</sup> Для получения тетрагидрохинолинов, аннелированных с карбонили гетероциклами, применяются циклические 1,3-С,N-динуклеофилы.<sup>36,37</sup>

В продолжение наших работ по синтезу гетероциклических соединений на основе замещенных 2-оксопиперазинов<sup>14,15,38,39</sup> мы исследовали взаимодействие метил(3-оксопиперазин-2-илиден)ацетата (**1**) с циклогексан-1,3-дионами **2a, b** и ароматическими

альдегидами **3a–f**. Наличие енаминокарбонильного фрагмента в пиперазине **1** обуславливает возможность его использования в качестве гетероциклического енаминного компонента при реализации многокомпонентной реакции Ганча в синтезе гидрированных пиразино-[1,2-*a*]хинолинов по пути D (схема 1). Синтез метил-6-арил-4,7-диоксо-2,3,4,6,7,8,9,10-октагидро-1*H*-пиразино[1,2-*a*]хинолин-5-карбоксилатов **4a–g** проводили при кипячении эквимолярных количеств реагентов **1–3** в этаноле в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты (схема 2).

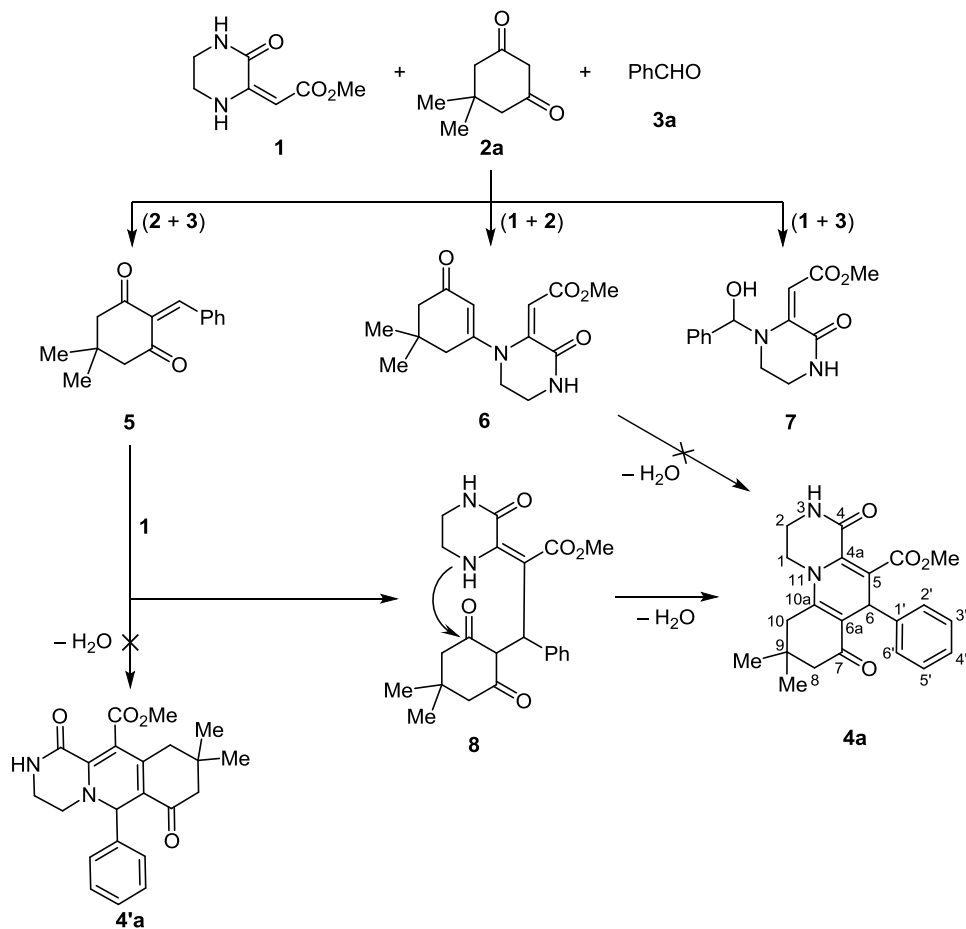
Основной проблемой при исследовании многокомпонентных процессов является определение последовательности реакций, которые приводят к целевым продуктам. Для этого необходима информация о структуре промежуточных соединений, однако их выделение из реакционной смеси наблюдается очень редко. В последние годы для решения данной проблемы применяется масс-спектрометрический мониторинг, в том числе в комбинации с жидкостной хроматографией, позволяющий анализировать состав интермедиатов и продуктов реакций, протекающих в жидкой фазе.<sup>40</sup>

ВЭЖХ-МС анализ (ионизация электрораспылением) в комбинации с УФ детектированием состава реакционной смеси при взаимодействии пиперазинона **1**, 1,3-дикетонов **2** и альдегидов **3** проводили на примере многокомпонентной реакции пиперазинона **1** с 5,5-диметилциклогексан-1,3-дионом (димедоном) (**2a**) и бензальдегидом (**3a**) через 15 мин, 1 и 3 ч после начала реакции.

Возможные варианты реагирования исходных соединений в многокомпонентном процессе представлены на схеме 3. Первоначальное взаимодействие димедона (**2a**) с бензальдегидом (**3a**) (путь **2 + 3**) может приводить к 2-бензилиденпроизводному **5**, при гетероциклизации которого с пиперазином **1** образуется октагидропиразино[1,2-*a*]хинолин **4a**. По пути **1 + 2** может образоваться пиперазиновый енаминон **6**, в котором замыкание гидропиридинового цикла в результате реакции с альдегидом приводит к соединению **4a**. Последнее также может образоваться через промежуточную стадию нуклеофильного присоединения пиперазинона **1** к альдегиду **3a** (путь **1 + 3**) и последующую циклизацию с циклогексан-1,3-дионом **2a**, однако данное направление маловероятно, и примеры подобной гетероциклизации в литературе не описаны.

Через 15 мин в реакционной смеси по данным ВЭЖХ-МС высокого разрешения присутствуют исходные вещества (в незначительных количествах):

Схема 3



димедон (**2a**) и пиперазинон **1**, а также соединения со значениями массы протонированных молекулярных ионов ( $m/z$ ), соответствующими структурам **4a**, **5** и **8** (табл. 1). Интермедиаты **6** и **7** не были обнаружены. При более длительном нагревании (анализ через 1 и 3 ч) соединения **5** и **8** из реакционной смеси исчезают.

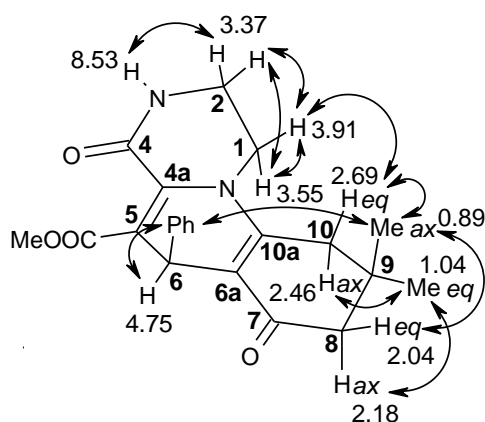
Это дает основание предположить, что механизм многокомпонентного процесса (схема 3) включает следующие последовательные стадии: 1) конденсация циклогексан-1,3-диона **2a** с альдегидом **3a**, приводящая к 2-арилденпроизводному **5**; 2) нуклеофильное присоединение по реакции Михаэля метоксикарбонил-

метиленипиперазина **1** к активированной связи C=C соединения **5** с образованием интермедиата **8**; 3) внутримолекулярная гетероциклизация последнего с отщеплением воды в октагидропиперазино[1,2-*a*]-хинолин **4a**.

Структуры полученных соединений **4a–g** были установлены на основании данных спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (в том числе с использованием двумерных корреляционных методик NOESY и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC), ИК спектроскопии, масс-спектрометрии. Отнесение большинства сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  пиперазинохинолинов **4a–g** не вызывает затруднений, за исключением тех, которые соответствуют протонам метиленовых групп пиперазинового и циклогексенового фрагментов (с учетом их различного пространственного расположения). Определяющими для их строгого соответствия являются кросс-пики в спектре NOESY (на примере соединения **4a**, рис. 1) между следующими протонами: NH (~8.53 м. д.) и 2-CH<sub>2</sub> (~3.37 м. д.); 1-CH (~3.91 м. д.) и вторым протоном 1-CH (~3.55 м. д.), 2-CH<sub>2</sub> (см. выше) пиперазина, а также 10-CH (дублет, 2.69 м. д.,  $J = 17.4$  Гц) циклогексена. Соответственно, дублет (2.46 м. д.,  $J = 17.4$  Гц) принадлежит другому протону 10-CH, а два дублета (2.03 и 2.18 м. д.,  $J = 15.7$  Гц) относятся к неэквивалентным протонам метиленовой группы 8-CH<sub>2</sub> циклогексенового фрагмента. В спектре  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC

**Таблица 1.** Состав реакционной смеси по данным ВЭЖХ-МС анализа в синтезе соединения **4a** через 15 мин после начала реакции

Соединение	Брутто-формула	Вычислено, $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>	Найдено, $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
<b>1</b>	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	171.0765	171.0762
<b>2</b>	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	141.0911	141.0905
<b>4a</b>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	381.1810	381.1805
<b>5</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	229.1224	229.1219
<b>6</b>	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	293.1497	–
<b>7</b>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	277.1184	–
<b>8</b>	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	399.1916	399.1914



**Рисунок 1.** Корреляции в спектре NOESY соединения **4a** (корреляции между протонами метильных групп, геминальными протонами 8-CH<sub>2</sub>, 10-CH<sub>2</sub> не показаны).

соединения **4a** наблюдаются кросс-пики дублетов протонов группы 8-CH<sub>2</sub> с сигналом атома C-7 карбонильной группы (194.1 м. д., табл. 2), что также подтверждает предлагаемое отнесение.

Наличие кросс-пики в спектре NOESY между сигналами протонов метильной группы 9-CH<sub>3</sub> (0.89 м. д.) и бензольного цикла свидетельствует о формальном *цис*-расположении данных заместителей. Кроме того, это предполагает аксиальный характер данной метильной группы и соответствующее пространственное расположение геминальных протонов 8,10-CH, что также подтверждается корреляциями NOESY. С другой стороны, найденные корреляции 1-CH<sub>2</sub>–10-CH<sub>2</sub> однозначно исключают возможность образования региоизомерного пиперазино[1,2-*b*]изохинолина **4'a** (схема 3). Отнесение сигналов в спектре ЯМР <sup>13</sup>C октагидропиперазинохинолина **4a** сделано на основании корреляций

**Таблица 2.** Корреляции и координаты кросс-пигов в спектре <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C НМВС пиперазинохинолина **4a**

Протоны (δ, м. д.)	Атомы <sup>13</sup> C (δ, м. д.)
CH <sub>3</sub> ax (0.89)	CH <sub>3</sub> eq (29.2), C-9 (31.7), C-10 (38.3), C-8 (49.4)
CH <sub>3</sub> eq (1.04)	CH <sub>3</sub> ax (26.9), C-9 (31.7), C-10 (38.3), C-8 (49.4)
8-CHeq (2.04)	CH <sub>3</sub> ax (26.9), CH <sub>3</sub> eq (29.2), C-9 (31.7), C-10 (38.3), C-7 (194.1)
8-CHax (2.18)	CH <sub>3</sub> ax (26.9), CH <sub>3</sub> eq (29.2), C-9 (31.7), C-10 (38.3), C-7 (194.1)
10-CHax (2.46)	CH <sub>3</sub> ax (26.9), CH <sub>3</sub> eq (29.2), C-9 (31.7), C-8 (49.4), C-6a (108.2), C-10a (152.0)
10-CHeq (2.69)	CH <sub>3</sub> ax (26.9), C-9 (31.7), C-8 (49.4), C-6a (108.2), C-10a (152.0)
2-CH <sub>2</sub> (3.35–3.40)	C-1 (43.3)
CH <sub>3</sub> O (3.49)	COOCH <sub>3</sub> (169.4)
1-CH (3.52–3.58)	C-2 (37.9)
1-CH (3.89–3.93)	C-2 (37.9), C-4a (131.1)
6-CH (4.75)	C-6a (108.2), C-5 (117.5), C-2',3',5',6' (127.2), C-4a (131.1), C-1' (144.0), C-10a (152.0), COOCH <sub>3</sub> (169.4), C-7 (194.1)
H Ph (3H, 7.11–7.16)	C-6 (38.2), C-4' (126.5), C-2',3',5',6' (127.2, 128.3)

лящий в его спектре <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C НМВС (табл. 2). Для атомов C-4 лактамного фрагмента (159.7 м. д.) и CH<sub>3</sub>O сложноэфирной группы (51.8 м. д.) корреляций обнаружено не было. У сигналов C-2',6', так же как и у сигналов C-3',5', одинаковые химические сдвиги (127.2, 128.3 м. д.).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **4f,g**, продуктов многокомпонентных реакций метил(3-оксопиперазин-2-илиден)ацетата **1** с циклогексан-1,3-дионом **2b** и гидроксибензальдегидами **3d,f** соответственно, появляются слабопольные синглеты фенольных групп OH (~9.20 м. д.), а также два мультиплета неэквивалентных протонов метиленовой группы 9-CH<sub>2</sub> (~1.77 и 1.96 м. д.); сигналы геминальных групп 9-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> отсутствуют. Положение и вид сигналов протонов пиперазиновых метиленовых групп, метиновой 6-CH, лактамной NH, сложноэфирной метильной групп практически не изменяются. Мультиплетность сигналов метиленовых протонов 8(10)-CH<sub>2</sub> в фрагменте циклогексена усложняется, при этом для мультиплета экваториального протона 8-CHeq наблюдается смещение сигнала в более слабое поле и наложение на сигнал аксиального протона 8-CHax.

ИК спектры октагидропиперазинохинолинов **4a–g** в диапазоне 3394–3178 см<sup>-1</sup> содержат интенсивную уширенную полосу, связанную с валентными колебаниями связи NH лактамного (пиперазинового) цикла, а также фенольной группы OH (в спектрах соединений **4d,f,g**). В области, характерной для карбонильных групп, присутствует набор полос, соответствующих колебаниям сопряженных сложноэфирных (1724–1716 см<sup>-1</sup>), кетонных (1694–1681 см<sup>-1</sup>) карбонильных групп и лактамного фрагмента (полоса "амид I", 1650–1633 см<sup>-1</sup>). Для последнего также наблюдается полоса "амид II" (1574–1550 см<sup>-1</sup>). Полоса около ~1620 см<sup>-1</sup>, соответствующая сопряженной связи C=C, в спектрах некоторых соединений не проявляется. В области 1257–1178 см<sup>-1</sup> присутствуют две (или три) полосы, связанные с колебаниями сложноэфирного фрагмента C–(C=O)–O–Me. В спектре соединения **4b** одна из полос нитрогруппы совмещена с полосой "амид I" (1568 см<sup>-1</sup>), вторая проявляется при 1356 см<sup>-1</sup>.

В масс-спектрах с ионизацией ЭУ октагидропиперазино[1,2-*a*]хинолинов **4a–g** наблюдаются пики молекулярных ионов с низкой интенсивностью (5–15%), которые подвергаются дальнейшей фрагментации по двум направлениям. По первому направлению происходит отщепление бензольного фрагмента с образованием осколочных ионов, обладающих высокой интенсивностью (для соединений **4a,b,d–f** – максимальной, 100%). Параллельно идет распад с последовательным выбросом молекул CH<sub>3</sub>OH и HCN (при этом для соединения **4c** образуется осколочный ион с максимальной интенсивностью (100%)). Отщепление молекулы HCN свидетельствует о большей стабильности тетрагидрохинолинового фрагмента соединений **4a–g** по сравнению с пиперазиновым.

Таким образом, на основе новой трехкомпонентной реакции метил(3-оксопиперазин-2-илиден)ацетата с ароматическими альдегидами и циклогексан-1,3-диолами

получены производные полигидрированной гетероциклической системы 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиразино[1,2-*a*]хинолина. Последовательность каскада реакций, составляющих многокомпонентный процесс (конденсация 1,3-дикетонов с альдегидами → С-нуклеофильное присоединение гетероциклического енаминона → внутримолекулярная гетероциклизация), подтверждена методом ВЭЖХ-МС. Данный подход может быть использован в синтезе других конденсированных гетероциклических соединений, содержащих фрагмент пиперазина.

#### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Vertex 70 с использованием приставки НПВО Platinum ATR. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Bruker DRX-500 (500 и 125 Мгц соответственно) в  $\text{DMSO-}d_6$ . В качестве стандарта использованы сигналы остаточных протонов растворителя в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta_{\text{H}}$  2.50 м. д.) или сигнал  $\text{DMSO-}d_6$  в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta_{\text{C}}$  39.5 м. д.). Масс-спектры с ионизацией электронным ударом записаны на спектрометре FINNIGAN MAT.INCOS 50 с прямым вводом образца при 100–150 °С и ускоряющем напряжении 70 эВ. Хромато-масс-спектрометрический мониторинг многокомпонентной реакции осуществлен методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity с времяпролетным интерфейсом Agilent 6230 TOF LC/MS. Метод ионизации – электро-распыление, сканирование в положительной полярности, напряжение на капилляре 4 кВ, фрагменторе 191 В, скиммере 65 В. Диапазон сканирования  $m/z$  50–2000. Элюирование градиентное – ацетонитрил–вода (0.1% муравьиной кислоты); скорость потока 0.3 мл/мин; термостат колонки 23 °С. Колонка Poroshell 120 EC-C18 (4.6 × 50 мм, 2.7 мкм). Программное обеспечение: MassHunter Qualitative Analysis, B.06.00 (Agilent Tech). Исследуемую смесь перед ВЭЖХ-МС анализом растворяют в ацетонитриле (концентрация около 1 мг/мл) и центрифугируют на лабораторной мини-центрифуге ИКА mini G в течение 10–15 мин. Элементный анализ проведен на приборе Perkin Elmer 2400. Температуры плавления определены на приборе ПТП-М. Контроль за протеканием реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> в системе EtOAc–MeOH, 10:1 (проявление хроматограмм в УФ свете). Используются коммерчески доступные реагенты фирмы Lancaster.

Исходное соединение **1** синтезировано по известной методике.<sup>41</sup>

**Получение метил-6-арил-4,7-диоксо-2,3,4,6,7,8,9,10-октагидро-1H-пиразино[1,2-*a*]хинолин-5-карбоксилатов 4a–g** (общая методика). К смеси 0.85 г (5 ммоль) метил(3-оксопиперазин-2-илиден)ацетата (**1**) с 5 ммоль соответствующего циклогексан-1,3-диона **2a,b** в 15–20 мл метанола добавляют 2–3 капли уксусной кислоты и 5 ммоль соответствующего ароматического альдегида **3** и кипятят в течение 2–4 ч (контроль ТСХ). Выпавший

после охлаждения порошкообразный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА.

**Метил-9,9-диметил-4,7-диоксо-6-фенил-2,3,4,6,7,8,9,10-октагидро-1H-пиразино[1,2-*a*]хинолин-5-карбоксилат (4a)**. Выход 1.37 г (72%), светло-желтый порошок, т. пл. 250–251 °С (ДМФА). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3228 (шир., NH), 1718 ((MeO)C=O), 1690 (C=O, кетон), 1633 (C=O, амид I, лактам), 1574 (C=O, амид II, лактам), 1251, 1214 (C–(C=O)–O–Me). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.89 (3H, с, 9-CH<sub>3</sub>ax); 1.04 (3H, с, 9-CH<sub>3</sub>eq); 2.04 (1H, д, *J* = 15.7, 8-CHeq); 2.18 (1H, д, *J* = 15.7, 8-CHax); 2.46 (1H, д, *J* = 17.4, 10-CHax); 2.69 (1H, д, *J* = 17.4, 10-CHeq); 3.35–3.40 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 3.49 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.52–3.58 (1H, м) и 3.91 (1H, д, т, *J* = 12.1, *J* = 3.3, 1-CH<sub>2</sub>); 4.75 (1H, с, 6-CH); 7.11–7.16 (3H, м, H Ph); 7.21–7.25 (2H, м, H Ph); 8.52–8.54 (1H, м, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 26.9 (9-CH<sub>3</sub>ax); 29.2 (9-CH<sub>3</sub>eq); 31.7 (C-9); 37.9 (C-2); 38.2 (C-6); 38.3 (C-10); 43.3 (C-1); 49.4 (C-8); 51.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 108.2 (C-6a); 117.5 (C-5); 126.5 (C-4'); 127.2 (C-2',6'(3',5')); 128.3 (C-3',5'(2',6')); 131.1 (C-4a); 144.0 (C-1'); 152.0 (C-10a); 159.7 (C-4); 169.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 194.1 (C-7). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 380 [M]<sup>+</sup> (15), 348 [M–CH<sub>3</sub>OH]<sup>+</sup> (10), 321 [M–CH<sub>3</sub>OH–HCN]<sup>+</sup> (25), 303 [M–Ph]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 69.34; H 6.51; N 7.48. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 69.46; H 6.36; N 7.36.

**Метил-9,9-диметил-6-(4-нитрофенил)-4,7-диоксо-2,3,4,6,7,8,9,10-октагидро-1H-пиразино[1,2-*a*]хинолин-5-карбоксилат (4b)**. Выход 1.57 г (74%), желтый порошок, т. пл. 221–222 °С (ДМФА). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3394 (шир., NH), 1719 ((MeO)C=O), 1694 (C=O, кетон), 1650 (C=O, амид I, лактам), 1627 (C=C), 1569 (C=O, амид II, лактам, NO<sub>2</sub>), 1356 (NO<sub>2</sub>), 1254, 1217, 1178 (C–(C=O)–O–Me). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.89 (3H, с, 9-CH<sub>3</sub>ax); 1.04 (3H, с, 9-CH<sub>3</sub>eq); 2.05 (1H, д, *J* = 15.8, 8-CHeq); 2.20 (1H, д, *J* = 15.8, 8-CHax); 2.48 (1H, д, *J* = 17.6, 10-CHax); 2.69 (1H, д, *J* = 17.6, 10-CHeq); 3.35–3.40 (1H, м) и 3.42–3.48 (1H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 3.50 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.57–3.63 (1H, м) и 3.90 (1H, д, т, *J* = 12.2, *J* = 3.5, 1-CH<sub>2</sub>); 4.90 (1H, с, 6-CH); 7.42 (2H, д, *J* = 8.8, H-2',6' Ar); 8.12 (2H, д, *J* = 8.8, H-3',5' Ar); 8.59–8.62 (1H, м, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 27.0 (9-CH<sub>3</sub>ax); 29.1 (9-CH<sub>3</sub>eq); 31.8 (C-9); 37.8 (C-2); 38.2 (C-6); 38.5 (C-10); 43.3 (C-1); 49.2 (C-8); 51.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 107.2 (C-6a); 116.0 (C-5); 123.7 (C-2',6'); 128.5 (C-3',5'); 131.8 (C-4a); 146.3 (C-1'); 151.2 (C-10a); 152.6 (C-4'); 159.4 (C-4); 169.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 194.1 (C-7). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 425 [M]<sup>+</sup> (8), 393 [M–CH<sub>3</sub>OH]<sup>+</sup> (8), 366 [M–CH<sub>3</sub>OH–HCN]<sup>+</sup> (14), 303 [M–Ar]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 62.23; H 5.32; N 9.77. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 62.11; H 5.45; N 9.88.

**Метил-9,9-диметил-6-[4-(метокси)фенил]-4,7-диоксо-2,3,4,6,7,8,9,10-октагидро-1H-пиразино[1,2-*a*]хинолин-5-карбоксилат (4c)**. Выход 1.31 г (64%), желтый порошок, т. пл. 180–181 °С (ДМФА). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3393, 3198 (шир., NH), 1723 ((MeO)C=O), 1681 (C=O, кетон), 1635 (C=O, амид I, лактам), 1611 (C=C), 1562 (C=O, амид II, лактам), 1243, 1218, 1180 (C–(C=O)–O–Me). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.89 (3H, с, 9-CH<sub>3</sub>ax); 1.04 (3H, с, 9-CH<sub>3</sub>eq); 2.02 (1H, д, *J* = 15.7, 8-CHeq); 2.17 (1H, д, *J* = 15.7, 8-CHax); 2.45 (1H, д, *J* = 17.3, 10-CHax); 2.67 (1H,

д,  $J = 17.3$ , 10-CHeq); 3.33–3.40 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 3.49 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.51–3.57 (1H, м) и 3.89 (1H, д, т,  $J = 12.2$ ,  $J = 3.2$ , 1-CH<sub>2</sub>); 3.69 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.68 (1H, с, 6-CH); 6.78 (2H, д,  $J = 8.7$ , H-3',5' Ar); 7.03 (2H, д,  $J = 8.7$ , H-2',6' Ar); 8.51–8.53 (1H, м, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 26.9 (9-CH<sub>3</sub>ax); 29.2 (9-CH<sub>3</sub>eq); 31.7 (C-9); 37.4 (C-2); 37.9 (C-6); 38.1 (C-10); 43.3 (C-1); 49.4 (C-8); 51.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 55.0 (OCH<sub>3</sub>); 108.5 (C-6a); 113.7 (C-3',5'); 117.8 (C-5); 128.2 (C-2',6'); 130.9 (C-4a); 136.3 (C-1'); 151.7 (C-10a); 157.9 (C-4'); 159.8 (C-4); 169.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 194.1 (C-7). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 410 [M]<sup>+</sup> (11), 378 [M-CH<sub>3</sub>OH]<sup>+</sup> (12), 351 [M-CH<sub>3</sub>OH-HCN]<sup>+</sup> (100), 303 [M-Ar]<sup>+</sup> (87). Найдено, %: С 67.50; Н 6.27; N 6.91. C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 67.30; Н 6.38; N 6.82.

**Метил-6-(3-гидроксифенил)-9,9-диметил-4,7-диоксо-2,3,4,6,7,8,9,10-октагидро-1H-пиразино[1,2-а]хинолин-5-карбоксилат (4d)**. Выход 1.21 г (61%), желтый порошок, т. пл. 287–289 °С (ДМФА). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3179 (шир., NH, OH), 1716 ((MeO)C=O), 1687 (C=O, кетон), 1638 (C=O, амид I, лактам), 1565 (C=O, амид II, лактам), 1257, 1211 (C-(C=O)-O-Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 0.90 (3H, с, 9-CH<sub>3</sub>ax); 1.04 (3H, с, 9-CH<sub>3</sub>eq); 2.04 (1H, д,  $J = 15.8$ , 8-CHeq); 2.17 (1H, д,  $J = 15.8$ , 8-CHax); 2.45 (1H, д,  $J = 17.4$ , 10-CHax); 2.67 (1H, д,  $J = 17.4$ , 10-CHeq); 3.36–3.40 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 3.50 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.52–3.58 (1H, м) и 3.89 (1H, д, т,  $J = 12.2$ ,  $J = 3.0$ , 1-CH<sub>2</sub>); 4.67 (1H, с, 6-CH); 6.50–6.53 (1H, м, H-4'(6') Ar); 6.54–6.57 (2H, м, H-2',6'(4') Ar); 7.00 (1H, т,  $J = 8.0$ , H-5' Ar); 8.54 (1H, с, NH); 9.20 (1H, с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 27.0 (9-CH<sub>3</sub>ax); 29.2 (9-CH<sub>3</sub>eq); 31.8 (C-9); 37.9 (C-2); 38.1 (C-6); 38.2 (C-10); 43.4 (C-1); 49.5 (C-8); 51.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 108.3 (C-6a); 113.5; 114.1; 117.8 (C-2',4',6'); 117.5 (C-5); 129.2 (C-5'); 131.3 (C-4a); 145.3 (C-1'); 151.8 (C-10a); 157.3 (C-3'); 159.8 (C-4); 169.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 194.1 (C-7). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 396 [M]<sup>+</sup> (11), 364 [M-CH<sub>3</sub>OH]<sup>+</sup> (9), 337 [M-CH<sub>3</sub>OH-HCN]<sup>+</sup> (21), 303 [M-Ar]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 66.53; Н 6.22; N 7.21. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.10; N 7.07.

**Метил-9,9-диметил-6-[3,4-бис(метокси)фенил]-4,7-диоксо-2,3,4,6,7,8,9,10-октагидро-1H-пиразино[1,2-а]-хинолин-5-карбоксилат (4e)**. Выход 1.52 г (69%), светло-желтый порошок, т. пл. 236–237 °С (ДМФА). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3393, 3360 (шир., NH), 1724 ((MeO)C=O), 1686 (C=O, кетон), 1641 (C=O, амид I, лактам), 1620 (C=C), 1573 (C=O, амид II, лактам), 1252, 1211, 1184 (C-(C=O)-O-Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 0.92 (3H, с, 9-CH<sub>3</sub>ax); 1.05 (3H, с, 9-CH<sub>3</sub>eq); 2.05 (1H, д,  $J = 15.7$ , 8-CHeq); 2.20 (1H, д,  $J = 15.7$ , 8-CHax); 2.46 (1H, д,  $J = 17.4$ , 10-CHax); 2.70 (1H, д,  $J = 17.4$ , 10-CHeq); 3.34–3.38 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 3.51 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.53–3.58 (1H, м) и 3.91 (1H, д, т,  $J = 12.1$ ,  $J = 3.2$ , 1-CH<sub>2</sub>); 3.66 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.68 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.69 (1H, с, 6-CH); 6.61 (1H, д,  $J = 8.3$ ,  $J = 2.0$ , H-6' Ar); 6.66 (1H, д,  $J = 2.0$ , H-2' Ar); 6.79 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-5' Ar); 8.52 (1H, т,  $J = 3.5$ , NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 26.8 (9-CH<sub>3</sub>ax); 29.3 (9-CH<sub>3</sub>eq); 31.7 (C-9); 37.6 (C-2); 37.9 (C-6); 38.1 (C-10); 43.3 (C-1); 49.4 (C-8); 51.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 55.3 (OCH<sub>3</sub>); 55.5 (OCH<sub>3</sub>); 108.3 (C-6a); 110.8; 111.7 (C-2',5'); 117.8 (C-5); 118.9 (C-6'); 131.0 (C-4a); 136.6 (C-1'); 147.5; 148.5 (C-3',4'); 151.9 (C-10a); 159.8 (C-4); 169.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

194.2 (C-7). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 440 [M]<sup>+</sup> (6), 408 [M-CH<sub>3</sub>OH]<sup>+</sup> (8), 381 [M-CH<sub>3</sub>OH-HCN]<sup>+</sup> (65), 303 [M-Ar]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 65.58; Н 6.53; N 6.50. C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 65.44; Н 6.41; N 6.36.

**Метил-6-(3-гидроксифенил)-4,7-диоксо-2,3,4,6,7,8,9,10-октагидро-1H-пиразино[1,2-а]хинолин-5-карбоксилат (4f)**. Выход 1.16 г (63%), белый порошок, т. пл. 310–312 °С (ДМФА). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3252 (шир., NH, OH), 1722 ((MeO)C=O), 1686 (C=O, кетон), 1644 (C=O, амид I, лактам), 1619 (C=C), 1562 (C=O, амид II, лактам), 1250, 1209, 1185 (C-(C=O)-O-Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.75–1.80 (1H, м) и 1.97 (1H, д, т,  $J = 13.2$ ,  $J = 5.1$ , 9-CH<sub>2</sub>); 2.19–2.23 (2H, м, 8-CH<sub>2</sub>); 2.51–2.56 (1H, м) и 2.82 (1H, д, т,  $J = 17.7$ ,  $J = 5.1$ , 10-CH<sub>2</sub>); 3.36–3.40 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 3.51 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.52–3.58 (1H, м) и 3.88 (1H, д, т,  $J = 12.1$ ,  $J = 3.1$ , 1-CH<sub>2</sub>); 4.72 (1H, с, 6-CH); 6.50–6.57 (3H, м, H Ar); 6.98–7.02 (1H, м, H Ar); 8.54 (1H, т,  $J = 3.5$ , NH); 9.20 (1H, с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 20.5 (C-9); 24.9 (C-10); 35.9 (C-8); 37.8 (C-2); 37.9 (C-6); 43.4 (C-1); 51.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 109.4 (C-6a); 113.5, 114.1, 117.9 (C-2',4',6'); 117.4 (C-5); 129.2 (C-5'); 131.3 (C-4a); 145.4 (C-1'); 153.7 (C-10a); 157.3 (C-3'); 159.9 (C-4); 169.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 194.3 (C-7). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 368 [M]<sup>+</sup> (5), 336 [M-CH<sub>3</sub>OH]<sup>+</sup> (9), 309 [M-CH<sub>3</sub>OH-HCN]<sup>+</sup> (17), 275 [M-Ar]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 65.34; Н 5.57; N 7.73. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 65.21; Н 5.47; N 7.60.

**Метил-6-(4-гидроксифенил)-4,7-диоксо-2,3,4,6,7,8,9,10-октагидро-1H-пиразино[1,2-а]хинолин-5-карбоксилат (4g)**. Выход 1.05 г (57%), белый порошок, т. пл. 290–292 °С (ДМФА). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3179 (шир., NH, OH), 1716 ((MeO)C=O), 1681 (C=O, кетон), 1639 (C=O, амид I, лактам), 1608 (C=C), 1550 (C=O, амид II, лактам), 1256, 1220, 1186 (C-(C=O)-O-Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.75–1.77 (1H, м) и 1.93–1.98 (1H, м, 9-CH<sub>2</sub>); 2.18–2.21 (2H, м, 8-CH<sub>2</sub>); 2.51–2.55 (1H, м) и 2.82 (1H, д, т,  $J = 17.6$ ,  $J = 5.1$ , 10-CH<sub>2</sub>); 3.35–3.38 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 3.49 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.51–3.57 (1H, м) и 3.88 (1H, д, т,  $J = 12.1$ ,  $J = 3.3$ , 1-CH<sub>2</sub>); 4.66 (1H, с, 6-CH); 6.60 (2H, д,  $J = 8.5$ , H-3',5' Ar); 6.90 (2H, д,  $J = 8.5$ , H-2',6' Ar); 8.49 (1H, т,  $J = 3.5$ , NH); 9.16 (1H, с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 20.6 (C-9); 24.9 (C-10); 35.9 (C-8); 37.2 (C-2); 37.8 (C-6); 43.3 (C-1); 51.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 109.8 (C-6a); 115.0 (C-3',5'); 118.1 (C-5); 128.2 (C-2',6'); 130.7 (C-4a); 134.8 (C-1'); 153.5 (C-10a); 156.0 (C-4'); 159.9 (C-4); 169.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 194.3 (C-7). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 368 [M]<sup>+</sup> (6), 336 [M-CH<sub>3</sub>OH]<sup>+</sup> (2), 309 [M-CH<sub>3</sub>OH-HCN]<sup>+</sup> (16), 275 [M-Ar]<sup>+</sup> (12). Найдено, %: С 65.37; Н 5.56; N 7.73. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 65.21; Н 5.47; N 7.60.

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C и масс-спектры соединений **4a–g** и результаты мониторинга ВЭЖХ-МС реакции синтеза пиразинохинолина **4a**, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания вузам в сфере научной деятельности на 2014–2016 гг. (проект № 4.2100.2014/K).

### Список литературы

1. Qian, W.; Chen, J. J.; Human, J.; Aya, T.; Zhu, J.; Biswas, K.; Peterkin, T.; Hungate, R. W.; Arik, L.; Johnson, E.; Kumar, G.; Joseph, S.; Jona, J.; Guo, H.-X.; Wue, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1061.
2. Davis, F. A.; Deng, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 621.
3. Trost, B. M.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6054.
4. Dickson, D. P.; Wardrop, D. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1341.
5. Trost, B. M.; Cramer, N.; Bernsmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3086.
6. Jacquot, D. E. N.; Hoffmann, H.; Polborn, K.; Lindel, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3699.
7. Chung, R.; Yu, E.; Incarvito, C. D.; Austin, D. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3881.
8. Wang, S.; Romo, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1284.
9. Jana, A. K.; Das, S. K.; Panda, G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10114.
10. Lencina, C. L.; Dassonville-Klimpt, A.; Sonnet, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1689.
11. De Risi, C.; Pelà, M.; Pollini, G. P.; Trapella, C.; Zanirato, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 255.
12. Kawahara, N.; Nakajima, T.; Itoh, T.; Ogura, H. *Heterocycles* **1983**, *20(9)*, 1721.
13. Vovk, M. V.; Kushnir, O. V.; Mel'nichenko, N. V.; Tsybal, I. F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 989. [Химия гетероцикл. соединений **2011**, 1205.]
14. Shikhaliev, Kh. S.; Shestakov, A. S.; Medvedeva, S. M.; Gusakova, N. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2008**, *57*, 170. [Изв. АН, Сер. хим. **2008**, 164.]
15. Medvedeva, S. M.; Stashina, G. A.; Firgang, S. I.; Malikova, E. S.; Krysin, M. Yu.; Shikhaliev, Kh. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 537. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 586.]
16. Bernotas, R. C. *Synlett* **2004**, *12*, 2165.
17. Bernotas, R. C.; Adams, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7343.
18. Cincinelli, R.; Musso, L.; Beretta, G.; Dallavalle, S. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9797.
19. Huff, J. R.; King, S. W.; Saari, W. S.; Springer, J. P.; Martin, G. E.; Williams, M. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 945.
20. Baxter, C. A. R.; Richards, H. C. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 351.
21. Rao, V. A.; Jain, P. C.; Anand, N.; Srimal, R. C.; Dua, P. R. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 516.
22. Sullivan, H. B.; Day, A. R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 326.
23. Mazimba, O. *J. King Saud Univ., Sci.* **2015**, *27*, 42.
24. Alqasoumi, S. I.; Al-Taweel, A. M.; Alafeefy, A. M.; Ghorab, M. M.; Noaman, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1849.
25. Cretton, S.; Breant, L.; Pourrez, L.; Ambuehl, C.; Marcourt, L.; Ebrahimi, S. N.; Hamburger, M.; Perozzo, R.; Karimou, S.; Kaiser, M.; Cuendet, M.; Christen, P. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 2304.
26. Gholap, A. R.; Kiran, S.; Totia, K. S.; Shirazi, F.; Kumari, R.; Bhat, M. K.; Deshpande, M. V.; Srinivasan, K. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6705.
27. Rudenko, D. A.; Shavrina, T. V.; Shurov, S. N.; Zykova, S. S. *Pharm. Chem. J.* **2014**, *48*, 100. [Хим.-фарм. журн. **2014**, *48(2)*, 32.]
28. Tu, S.; Miao, C.; Fang, F.; Youjian, F.; Li, T.; Zhuang, Q.; Zhang, X.; Zhu, S.; Shi, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1533.
29. Barbay, J. K.; Gong, Y.; Buntinx, M.; Li, J.; Claes, C.; Hornby, P. J.; Van Lommen, G.; Van Wauwe, J.; He, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2544.
30. Gudmundsson, K. S.; Boggs, S. D.; Catalano, J. G.; Svolto, A.; Spaltenstein, A.; Thomson, M.; Wheelan, P.; Jenkinson, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6399.
31. Biggs-Houk, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. T. *Curr. Opinion. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371.
32. Mohammadi, A. A.; Hadadzahmatkesh, A.; Asghariganjeh, M. R. *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 931.
33. Quiroga, J.; Hormaza, A.; Insuasty, B.; Ortiz, A. J.; Sánchez, A.; Nogueras, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 231.
34. Quiroga, J.; Cruz, S.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Nogueras, M.; Cobo, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 27.
35. Stankevich, E. I.; Grinshtein, E. E.; Dubur, G. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1975**, *11*, 196. [Химия гетероцикл. соединений **1975**, 228.]
36. Meyer, H.; Bossert, F.; Horstmann, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1888.
37. Meyer, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1523.
38. Medvedeva, S. M.; Shikhaliev, Kh. S. *J. Mat. Sc. Eng. A.* **2015**, *5(7–8)*, 310; *Chem. Abstr.* **2016**, *164*, 148992.
39. Медведева, С. М.; Шестаков, А. С.; Сидоренко, О. Е.; Кондрашев, Е. В.; Чернышёва, Г. Н.; Шихалиев, Х. С. В кн. *Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты*, Карцев, В. Г., Ред.; МБФНП: Москва, 2014, т. 1, с. 302.
40. Santos, V. G.; Godoi, M. N.; Regiani, T.; Gama, F. H. S.; Coelho, M. B.; de Souza, R. O. M. A.; Eberlin, M. N.; Garden, S. J. *Chem.–Eur. J.* **2014**, *20*, 12808.
41. Iwanami, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 1311.