

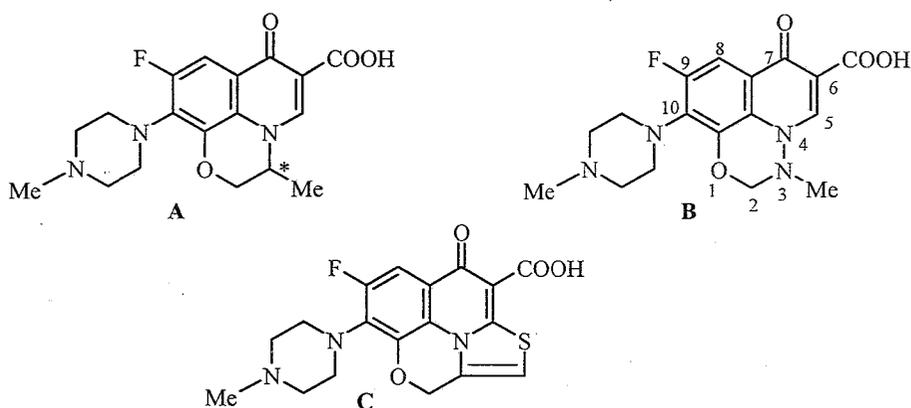
Г. Н. Липунова, Э. В. Носова, В. Н. Чарушин,
О. М. Часовских

СИНТЕЗ ФТОРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,4-ОКСАДИАЗИНО[6,5,4-*i,j*]ХИНОЛИНА

3-(2-Ацилгидразино)-2-тетра(пента)фторбензоилакрилаты легко превращаются в ациламинозамещенные хинолоны, а в более жестких условиях происходит аннелирование оксадиазинового цикла. Выявлена возможность циклизации указанных акрилатов в 4,5-замещенные пиразолы.

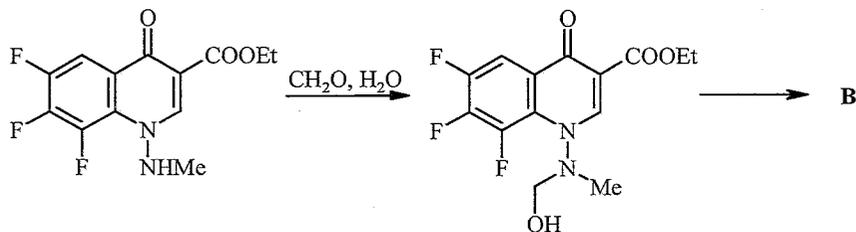
Ключевые слова: гидразиды ароматических и пиридинкарбоновых кислот, 1,3,4-оксадиазино[6,5,4-*i,j*]хинолины, реакционная способность, спектральные характеристики.

Производные 4-оксо-6-фтор-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновой кислоты (фторхинолоны) зарекомендовали себя как эффективные антибактериальные средства [1–3]. Особенно перспективны в этом ряду три- и тетрациклические фторхинолоны, которые наряду с антибактериальной обла- дают противовирусной и противоопухолевой активностью. Важнейшими представителями полициклических фторхинолонов, нашедшими приме- нение в клинической практике, являются препараты офлоксацин (А), лево- флоксацин (оптически активный S-изомер офлоксацина) и марбофлокса- цин (В), а также разрабатываемый препарат KB-5246 (С) [4–6].



В соединениях А и С хинолоновый остов аннелирован по [*i,j*]-граням оксазинового, а в соединении В – 1,3,4-оксадиазинового циклом. Построе- ние оксадиазинового цикла в соединении В осуществляется по схеме 1, причем данный способ позволяет получить только производные, не содержащие заместителей в положении 2 [7].

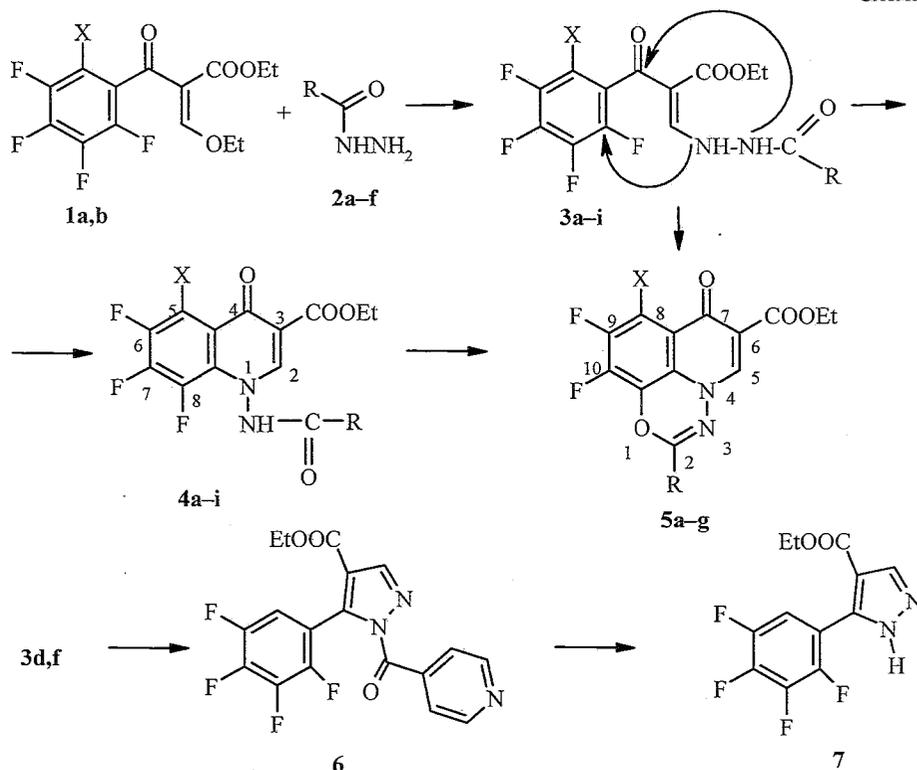
Схема 1



Синтез $[i,j]$ -аннелированных хинолонов можно осуществить, если у хинолонового атома азота имеются заместители, содержащие нуклеофильный центр в γ -положении [8, 9]. Так, циклизации хинолонов, включающих тиосемикарбазидный фрагмент, позволили получить 1,3,4-тиадиазино $[i,j]$ -аннелированные системы [9].

Из этиловых эфиров 2-полифторбензоил-3-этоксикарбонильных кислот **1a,b** и гидразидов бензойной и *m*-нитробензойной и уксусной кислот **2a,b,e** в этаноле или пиридинкарбонильных кислот **2c,d** в толуоле при комнатной температуре с выходами 71–97% нами синтезированы 3-(2-ацилгидразино)-2-тетра(пента)фторбензоилакрилаты **3a–h** (схема 2) и изучена их циклизация. Подобно исходным акрилатам **1a,b**, соединения **3a–c,h** в растворе находятся в виде смеси двух изомеров (3' и 3'') относительно связи C=C боковой цепи, о чем свидетельствует наличие в спектрах ЯМР ^1H двойного набора сигналов протонов (табл. 1).

Схема 2



1a X = H, **b** X = F; **2a–5a** X = H, R = Ph; **2b–5b** X = H, R = C₆H₄NO₂-3;
3c–5c X = F, R = C₆H₄NO₂-3; **2c, 3d–5d** X = H, R = пиридинил-4;
3e–5e X = F, R = пиридинил-4; **2d, 3f–5f** X = H, R = пиридинил-3, **3g–5g** X = F,
R = пиридинил-3; **2e, 3h, 4h** X = H, R = Me; **2f, 3i, 4i** X = H, R = CH₂CN

Спектры ЯМР ^1H этиловых эфиров
 3-(2-ацилгидразино-1)-2-[тетра(пента)фторбензоил]акриловых кислот 3а-н, δ , м. д., КССВ (J), Гц

Соединение	Растворитель	$=\text{CHNH}$		NHCO, уш. с		$=\text{CHNH}$		Соотношение изомеров 3': 3''*
		3'	3''	3'	3''	3'	3''	
3а	CD_3CN	11.90, уш. д, $^3J_{\text{HH}} = 11.0$	10.45, уш. д, $^3J_{\text{HH}} = 11.0$	9.70		8.31, д, $^3J_{\text{HH}} = 11.0$	8.11, д, $^3J_{\text{HH}} = 11.0$	3:1
3б	CDCl_3	12.0, уш. д, $^3J_{\text{HH}} = 11.4$	11.1, уш. д, $^3J_{\text{HH}} = 11.4$	9.99	10.4	8.71, д, $J_{\text{HH}} = 11.4$		5:2
3с	CDCl_3	12.3, уш. с	11.1, уш. с	10.1	10.7	8.37, с	8.64, с	5:2
3д ^{*2}	DMCO-d_6	12.3, уш. с		11.0		8.4, с		—
3е	DMCO-d_6	11.5, уш. с		11.5		8.4, с		—
3f ^{*3}	DMCO-d_6	12.3, уш. с		11.0		8.3, с		—
3г	DMCO-d_6	11.2, уш. с		11.2		8.4, с		—
3н	DMCO-d_6	13.60, уш. с		10.15	11.05	8.24, с	7.83, с	4:3

Соединение	R		6-Н		COOEt			
	3'	3''	3'	3''	CH ₂ , к		CH ₃ , т	
					3'	3''	3'	3''
3a	7.87 (2H, м, 2'- и 6'-H), 7.56 (3H, м, 3',4'- и 5'-H)		7.19, м		4.04, ³ J _{HH} = 7.1		1.09, ³ J _{HH} = 7.1	
3b	8.2-8.5 (3H, м, 2'-, 4'- и 6'-H), 7.72 (1H, д. д, 5'-H, ³ J _{HH} = 8.0)		7.02, м		4.05 ³ J _{HH} = 7.0	4.12 ³ J _{HH} = 7.0	1.07 ³ J _{HH} = 7.0	1.24 ³ J _{HH} = 7.0
3c	8.72 (1H, м, 2'-H), 8.44 (1H, м, 4'-H или 6'-H), 8.27 (1H, м, 4'-H или 6'-H), 7.72 (1H, т, 5'-H, ³ J _{HH} = 7.9)	8.70 (1H, м, 2'-H), 8.41 (1H, м, 4'-H или 6'-H), 8.23 (1H, м, 4'-H или 6'-H), 7.68 (1H, т, 5'-H, ³ J _{HH} = 7.9)	—		4.06 ³ J _{HH} = 7.0	4.11 ³ J _{HH} = 7.0	1.09 ³ J _{HH} = 7.0	1.01 ³ J _{HH} = 7.0
3d	8.9 (2H, м, 3'- и 5'-H), 7.8 (2H, м, 2'- и 6'-H)		7.5, м		4.1, ³ J _{HH} = 7.1		1.1, ³ J _{HH} = 7.1	
3e	8.8 (2H, м, 3'- и 5'-H), 7.8 (2H, м, 2'- и 6'-H)		—		4.0, ³ J _{HH} = 7.1		1.1, ³ J _{HH} = 7.1	
3f	9.1 (1H, м, 2'-H), 8.8 (1H, м, 4'-H), 7.7 (1H, м, 6'-H), 7.5 (1H, м, 5'-H)		7.5, м		4.1, ³ J _{HH} = 7.2		1.1, ³ J _{HH} = 7.2	
3g	9.1 (1H, м, 2'-H), 8.7 (1H, м, 4'-H), 8.3 (1H, м, 6'-H), 7.6 (1H, м, 5'-H)		—		4.1, ³ J _{HH} = 7.2		1.1, ³ J _{HH} = 7.2	
3h	2.12 (3H, с, CH ₃ CO)	1.93 (3H, с, CH ₃ CO)	7.41, м	6.95, м	4.14 ³ J _{HH} = 7.0	3.94 ³ J _{HH} = 7.0	1.20 ³ J _{HH} = 7.0	0.99 ³ J _{HH} = 7.0

* Установлено по соотношению интенсивностей удвоенных сигналов.

² Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-d₆): 157.6 (1F, м), 156.2 (1F, м), 143.4 (1F, м), 140.1 (1F, м).

³ Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-d₆): 157.7 (1F, м), 156.2 (1F, м), 142.3 (1F, м), 140.2 (1F, м).

Спектры ЯМР ^1H этиловых эфиров 5-Х-1-ациламино-4-оксо-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-3-хиолинкарбоновых кислот 4а-е,г,и,δ, м. д., КССВ (J), Гц

Соединение	Растворитель	NH, уш. с	2-Н, с	5-Н	R	OCH ₂ , к	CH ₃ , т
4а	CD ₃ CN	10.75	8.50	7.66 м	7.97 (3H, м); 7.58 (2H, м)	4.24	1.30
4b	CD ₃ CN	10.9	8.54	8.01 (д. д. д., ³ J _{HF} = 10.4, ⁴ J _{HF} = 8.2, ⁵ J _{HF} = 2.2)	8.76 (1H, д. д., ⁴ J _{HH} = 1.7, 2'-H); 8.49 (1H, д. д. д., ³ J _{HH} = 8.3, ⁴ J _{HH} = 2.4, ⁴ J _{HH} = 1.1, 4'- или 6'-H); 8.30 (1H, м, 4'- или 6'-H); 7.83 (1H, д. д., ³ J _{HH} = 8.1, 5'-H)	4.26	1.31
4c	CDCl ₃	12.4	8.54	—	8.98 (1H, д. д., ⁴ J _{HH} = 1.8, 2'-H); 8.45 (2H, м, 4'-, 6'-H); 7.73 (1H, д. д., ³ J _{HH} = 7.9, 5'-H)	4.09	1.19
4d	DMCO-d ₆	12.9	8.81	8.04 (д. д. д., ³ J _{HF} = 10.2, ⁴ J _{HF} = 8.0, ⁵ J _{HF} = 2.1)	8.87 (2H, д. д., ⁴ J _{HH} = 4.4, ⁵ J _{HH} = 1.5, 3'-, 5'-H); 7.87 (2H, д. д., ⁴ J _{HH} = 4.4, ⁵ J _{HH} = 1.5, 2'-, 6'-H)	4.26	1.30
4e	DMCO-d ₆	12.85	8.72	—	8.87 (2H, д. д., ⁴ J _{HH} = 4.4, ⁵ J _{HH} = 1.5, 3'-, 5'-H); 7.85 (2H, д. д., ⁴ J _{HH} = 4.4, ⁵ J _{HH} = 1.5, 2'-, 6'-H)	4.23	1.29
4g	DMCO-d ₆	12.6	8.56	—	9.09 (1H, д. д., ⁴ J _{HH} = 1.5, ⁵ J _{HH} = 0.9, 2'-H); 8.80 (1H, д. д., ³ J _{HH} = 4.9, ⁴ J _{HH} = 2.1, 4'-H); 8.26 (1H, д. д. д., ³ J _{HH} = 7.9, ⁴ J _{HH} = 2.1, ⁴ J _{HH} = 1.5, 6'-H); 7.58 (1H, д. д. д., ³ J _{HH} = 7.9, ³ J _{HH} = 4.9, ⁵ J _{HH} = 0.9, 5'-H)	4.27	1.34
4h	CDCl ₃	11.68	8.45	7.71 (д. д. д., ³ J _{HF} = 10.5, ⁴ J _{HF} = 8.1, ⁵ J _{HF} = 2.1)	2.33 (3H, с, COCH ₃)	4.09	1.24
4i	DMCO-d ₆	12.4	8.61	8.0 м	3.99 (2H, с, CH ₂ CN)	4.26	1.29

Циклизация акрилатов **3** может протекать по двум направлениям: кипячение соединений **3a-e,g,h** в бензоле (толуоле) в течение 1 ч приводит к 1-ациламинозамещенным хинолонам **4a-e,g,h** (выходы 40–92%); при более длительном нагревании акрилатов **3a-g** в толуоле в присутствии K_2CO_3 (3–4 ч) за формированием хинолонового остова следует циклизация с участием атома кислорода амидной группы, ведущая к соединениям **5a-g** (выходы 56–87%). Ацилгидразиды **3d,e,f,g** могут быть превращены в трициклические соединения **5d,e,f,g** в кипящем толуоле и в отсутствие основания. Акрилат **3f** циклизуется до хинолона **5f** настолько легко, что не удастся выделить производное **4f**. Бициклические хинолоны **4a-e** превращаются в трициклические производные **5a-e** при нагревании в толуоле в присутствии K_2CO_3 . Соединения **5e,g** получены также при кипячении соответствующих акрилатов **3e,g** в ацетонитриле в присутствии KF в течение 3 ч.

Хинолоны **4h,i** могут быть получены и без выделения промежуточных гидразидакрилатов **3h,i**. Так, выдерживание в этаноле при комнатной температуре (5 ч) смеси гидразида уксусной кислоты **2e** и 2-тетрафторбензоил-3-этоксикарилата **1a** и последующее кипячение остатка после удаления растворителя в толуоле (4 ч) привели к продукту **4h** (выход 91%). При нагревании смеси гидразида циануксусной кислоты **2f** и акрилата **1a** в толуоле (80 °C, 1.5 ч), выход хинолона **4i** составил 63%.

Осуществить превращение **4h,i** → **5h,i** не удалось при проведении реакции как в толуоле с K_2CO_3 , так в диоксане с NaH. Только при нагревании соединения **4h** в ацетонитриле в присутствии диазабициклоундец-7-ена спектрально регистрируется продукт циклизации, в спектре ЯМР 1H которого сигнал протона полифторбензольного фрагмента наблюдается в виде дублета дублетов ($^3J = 10.2$, $^4J = 7.6$ Гц), в то время как для хинолона **4h** он проявляется в виде дублета дублетов дублетов. Изолировать индивидуальный продукт этой реакции и однозначно установить его строение не удалось.

Строение синтезированных этиловых эфиров 1-ациламино-5-X-4-оксо-6,7,8-трифтор-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **4a-e,g,h,i** и этиловых эфиров 2-R-8-X-7-оксо-9,10-дифтор-7-H-[1,3,4]-оксадиазино[6,5,4-i,j]-хинолин-6-карбоновых кислот **5a-g** установлено на основании данных ЯМР 1H , ^{19}F и масс-спектров. Так, в спектрах ЯМР 1H хинолонов **4a-e,g,h,i** наблюдаются синглетный сигнал протона 2-H, дублет дублетов дублетов протона 5-H в случае соединений **4a,b,d,h,i**, сигналы протонов этильной группы, заместителя R, а также уширенный синглет протона группы NH в области 10.7–12.9 м. д. (табл. 2). В спектрах ЯМР ^{19}F имеются сигналы всех атомов фтора.

Масс-спектры соединений **4** характеризуются низкой интенсивностью пика молекулярного иона (3–4% в случае хинолонов **4d,h,i**) или отсутствием такового, при наличии интенсивных пиков $[M-HF]^+$ у соединений **4a,b,e**, поскольку в условиях съемки масс-спектров данные хинолоны легко отщепляют HF с образованием трициклических производных **5**. Последующая фрагментация связана, по-видимому, с отщеплением этокси- и карбэтоксигруппы, а также с разрушением оксадиазинового цикла (табл. 3).

Масс-спектр и спектры ЯМР ^{19}F этиловых эфиров 5-X-1-ациламино-4-оксо-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-3-хиолинкарбоновых кислот 4a-e,g,h,i

Соединение	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ %)	Спектры ЯМР ^{19}F (в ДМСО- d_6), δ_{F} , м. д., КССВ (J), Гц
4a	[M-HF] $^+$ 370 (20), 325 (21), 298 (100), 222 (14), 195 (42)	151.31 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 23.1$, $^3J_{\text{FF}} = 19.5$, $^4J_{\text{HF}} = 8.3$, 7-F); 148.48 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 19.5$, $^4J_{\text{FF}} = 4.9$, $^5J_{\text{HF}} = 2.0$, 8-F); 136.45 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 23.1$, $^3J_{\text{HF}} = 10.5$, $^4J_{\text{FF}} = 4.9$, 6-F)
4b	[M-HF] $^+$ 415 (11), 370 (13), 343 (100), 324 (15), 297 (14), 222 (9), 195 (22)	151.14 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 23.1$, $^3J_{\text{FF}} = 19.4$, $^4J_{\text{HF}} = 8.2$, 7-F); 148.71 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 19.4$, $^4J_{\text{FF}} = 4.9$, $^5J_{\text{HF}} = 2.2$, 8-F); 136.36 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 23.1$, $^3J_{\text{HF}} = 10.4$, $^4J_{\text{FF}} = 4.9$, 6-F)
4c	[M-HF] $^+$ 434 (18), 388 (23), 361 (100), 342 (17), 315 (12), 240 (24), 213 (38)	160.11 (д. д., $^3J_{\text{FF}} = 21.7$, $^3J_{\text{FF}} = 20.2$, 7-F); 154.12 (д. д., $^3J_{\text{FF}} = 20.2$, $^4J_{\text{FF}} = 13.9$, 5-F); 147.15 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 21.7$, $^3J_{\text{FF}} = 20.2$, $^4J_{\text{FF}} = 9.2$, 6-F); 142.82 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 20.2$, $^4J_{\text{FF}} = 13.9$, $^4J_{\text{FF}} = 9.2$, 8-F)
4d	M $^+$ 391 (4), 371 (100), 326 (100), 300 (98), 299 (100), 222 (38)	151.13 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 23.2$, $^3J_{\text{FF}} = 19.2$, $^4J_{\text{HF}} = 8.0$, 7-F); 148.66 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 19.2$, $^4J_{\text{FF}} = 4.6$, $^5J_{\text{HF}} = 2.1$, 8-F); 136.32 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 23.2$, $^3J_{\text{HF}} = 10.2$, $^4J_{\text{FF}} = 4.6$, 6-F)
4e	[M-HF] $^+$ 389 (63), 344 (48), 317 (100), 240 (24)	160.75 (д. д., $^3J_{\text{FF}} = 22.6$, $^3J_{\text{FF}} = 21.6$, 7-F); 155.89 (д. д., $^3J_{\text{FF}} = 21.6$, $^4J_{\text{FF}} = 13.3$, 5-F); 148.65 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 21.6$, $^3J_{\text{FF}} = 22.6$, $^4J_{\text{FF}} = 8.5$, 6-F); 143.17 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 21.6$; $^4J_{\text{FF}} = 13.3$; $^4J_{\text{FF}} = 8.5$, 8-F)
4g	[M-HF] $^+$ 390 (30), 34 (27), 317 (100), 240 (24), 213 (42), 185 (31)	160.81 (д. д., $^3J_{\text{FF}} = 22.2$, $^3J_{\text{FF}} = 21.5$, 7-F); 155.91 (д. д., $^3J_{\text{FF}} = 21.5$, $^4J_{\text{FF}} = 13.3$, 5-F); 148.68 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 21.5$, $^3J_{\text{FF}} = 22.2$, $^4J_{\text{FF}} = 8.5$, 6-F); 143.22 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 21.5$, $^4J_{\text{FF}} = 13.3$, $^4J_{\text{FF}} = 8.5$, 8-F)
4h	M $^+$ 328 (3%), 308 (27), 263 (56), 236 (100), 222 (30), 195 (46)	151.53 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 23.3$, $^3J_{\text{FF}} = 19.4$, $^4J_{\text{HF}} = 8.6$, 7-F); 148.73 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 19.4$, $^4J_{\text{FF}} = 4.3$, $^5J_{\text{HF}} = 2.2$, 8-F); 136.60 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 23.3$, $^3J_{\text{HF}} = 10.8$, $^4J_{\text{FF}} = 4.3$, 6-F)
4i	M $^+$ 353 (3%), 333 (13), 308 (4), 288 (32), 261 (100), 223 (36), 195 (6)	151.29 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 23.2$, $^3J_{\text{FF}} = 19.3$, $^4J_{\text{HF}} = 7.8$, 7-F); 148.29 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 19.3$, $^4J_{\text{FF}} = 4.9$, $^5J_{\text{HF}} = 2.0$, 8-F); 136.42 (д. д. д., $^3J_{\text{FF}} = 23.2$, $^3J_{\text{HF}} = 10.5$, $^4J_{\text{FF}} = 4.9$, 6-F)

Спектры ЯМР ^1H производных трициклических фторхинолонов **5** характеризуются наличием синглета протона 2-H, дублета дублетов протона 8-H (**5a,b,d,e**), а также сигналов протонов этильной группы и заместителя R (табл. 4). Спектры ЯМР ^{19}F также отвечают предложенной структуре **5**. В масс-спектрах хинолонов **5** наблюдаются интенсивные пики молекулярных ионов. Пик с интенсивностью 100%, соответствующий отщеплению карбэтоксигруппы, подчеркивает высокую термическую стабильность трициклической системы **5** (табл. 5).

На примере акрилатов **3d,f** показано, что при их кипячении в ацетонитриле в присутствии KF (4 ч) протекает циклизация по второму направлению с участием карбонильной группы, ведущая к 4,5-замещенным пиразолам **6, 7**.

Таблица 4

Спектры ЯМР ^1H этиловых эфиров 2-R-8-X-7-оксо-9,10-дифтор-7-Н-[1,3,4]-оксадиазино[6,5,4-*i,j*]хинолин-6-карбоновых кислот 5а-г*, δ , м. д., КССВ (J), Гц

Соединение	5-Н, с	8-Н	R	OCH ₂ , к	CH ₃ , г
5а	8.48	7.63 м	8.02 (2H, м), 7.63 (3H, м)	4.27	1.33
5b	8.72	7.59 д. д. ($^3J_{\text{HF}} = 10.5$, $^4J_{\text{HF}} = 7.6$)	7.90 (д. д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$, 5'-H); 8.37 (м, 1H, 4'- или 6'-H); 8.48 (м, 1H, 4'- или 6'-H); 8.54 (м, 1H, 2'-H)	4.26	1.35
5c	8.46	—	7.89 (д. д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$, 5'-H); 8.34 (м, 1H, 4'- или 6'-H); 8.51 (м, 1H, 4'- или 6'-H); 8.68 (м, 1H, 2'-H)	4.24	1.34
5d	8.56	7.63 д. д. ($^3J_{\text{HF}} = 11.0$, $^4J_{\text{HF}} = 7.5$)	7.88 (д. д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$, 2'- и 6'-H); 8.85 (д. д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$, 3'- и 5'-H)	4.23	1.30
5e	8.47	—	7.85 (д. д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$, 2'- и 6'-H); 8.84 (д. д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$, 3'- и 5'-H)	4.22	1.28
5f	8.57	7.64 д. д. ($^3J_{\text{HF}} = 10.4$, $^4J_{\text{HF}} = 7.6$)	7.67 (д. д. д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$, $^5J_{\text{HH}} = 0.8$, 5'-H); 8.32 (д. д. д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$, 6'-H); 8.85 (д. д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$, 4'-H); 9.14 (д. д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$, $^5J_{\text{HH}} = 0.8$, 2'-H)	4.23	1.30
5g	8.50	—	7.65 (д. д. д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$, $^5J_{\text{HH}} = 0.9$, 5'-H); 8.32 (д. д. д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$, 6'-H); 8.86 (д. д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$, 4'-H); 9.12 (д. д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$, $^5J_{\text{HH}} = 0.9$, 2'-H)	4.23	1.29

* Спектр соединения 5а снят в CD₃CN, остальных соединений – в ДМСО-d₆.

Таблица 5

Масс-спектры и спектры ЯМР ^{19}F этиловых эфиров 2-R-8-X-7-оксо-9,10-дифтор-7-Н-[1,3,4]оксадиазино[6,5,4-*i,j*]хинолин-6-карбоновых кислот 5а-г

Соединение	Масс-спектр, <i>m/z</i> (отн., %)	Спектры ЯМР ^{19}F (в ДМСО-d ₆), δ_{F} , м. д., КССВ (J), Гц
5а	M ⁺ 370 (23), 325 (24), 298 (100), 222 (17), 195 (51)	154.65 (д. д, $^3J_{\text{FF}} = 22.0$, $^4J_{\text{HF}} = 7.3$, 10-F); 134.91 (д. д, $^3J_{\text{FF}} = 22.0$, $^3J_{\text{HF}} = 10.7$, 9-F)
5b	M ⁺ 415 (14), 370 (16), 343 (100), 324 (20), 297 (16), 222 (11), 195 (26)	154.65 (д. д, $^3J_{\text{FF}} = 22.1$, $^4J_{\text{HF}} = 7.8$, 10-F); 134.59 (д. д, $^3J_{\text{FF}} = 22.1$, $^3J_{\text{HF}} = 10.5$, 9-F)
5c	M ⁺ 433.6 (16), 389 (14), 362 (100), 42 (13), 315 (8), 240 (12), 213 (29), 185 (23)	160.58 (д. д, $^3J_{\text{FF}} = 19.5$, $^3J_{\text{FF}} = 20.5$, 9-F); 151.45 (д. д, $^3J_{\text{FF}} = 20.5$, $^4J_{\text{FF}} = 5.5$, 10-F); 146.25 (д. д, $^3J_{\text{FF}} = 19.5$, $^4J_{\text{FF}} = 5.5$, 8-F)
5d	M ⁺ 371 (50), 326 (51), 299 (100)	154.24 (д. д, $^3J_{\text{FF}} = 22.0$, $^4J_{\text{HF}} = 7.5$, 10-F); 134.51 (д. д, $^3J_{\text{FF}} = 22.0$, $^3J_{\text{HF}} = 11.0$, 9-F)
5e	M ⁺ 389 (40), 344 (45), 317 (100), 240 (36), 213 (34), 185 (34)	160.59 (д. д, $^3J_{\text{FF}} = 20.2$, $^3J_{\text{FF}} = 21.4$, 9-F); 151.43 (д. д, $^3J_{\text{FF}} = 21.4$, $^4J_{\text{FF}} = 6.0$, 10-F); 146.19 (д. д, $^3J_{\text{FF}} = 20.2$, $^4J_{\text{FF}} = 6.0$, 8-F)
5f	M ⁺ 371 (82), 326 (73), 299 (100)	154.24 (д. д, $^3J_{\text{FF}} = 22.0$, $^4J_{\text{HF}} = 7.6$, 10-F); 134.66 (д. д, $^3J_{\text{FF}} = 22.0$, $^3J_{\text{HF}} = 10.4$, 9-F)
5g	M ⁺ 389 (34), 344 (30), 317 (100), 240 (29), 213 (33), 185 (27)	160.77 (д. д, $^3J_{\text{FF}} = 20.2$, $^3J_{\text{FF}} = 21.3$, 9-F); 151.42 (д. д, $^3J_{\text{FF}} = 21.3$, $^4J_{\text{FF}} = 5.5$, 10-F); 146.31 (д. д, $^3J_{\text{FF}} = 20.2$, $^4J_{\text{FF}} = 5.5$, 8-F)

Таблица 6

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Выход, % (метод)
		C	H	N		
3a	C ₁₉ H ₁₄ F ₄ N ₂ O ₄	<u>55.84</u>	<u>3.35</u>	<u>7.01</u>	148–150	74 (A)
		55.62	3.44	6.83		
3b	C ₁₉ H ₁₃ F ₄ N ₃ O ₆	<u>49.98</u>	<u>3.08</u>	<u>9.41</u>	68–70	90 (A)
		50.12	2.88	9.23		
3c	C ₁₉ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₆	<u>47.74</u>	<u>2.76</u>	<u>8.96</u>	79–81	79 (A)
		48.12	2.56	8.88		
3d	C ₁₈ H ₁₃ F ₄ N ₃ O ₄	<u>52.47</u>	<u>3.59</u>	<u>9.62</u>	111–113	97 (B)
		52.56	3.19	10.22		
3e	C ₁₈ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₄	<u>50.20</u>	<u>3.00</u>	<u>10.03</u>	125–127	89 (B)
		50.36	2.89	9.79		
3f	C ₁₈ H ₁₃ F ₄ N ₃ O ₄	<u>52.61</u>	<u>3.35</u>	<u>10.03</u>	127–129	93 (B)
		52.56	3.19	10.22		
3g	C ₁₈ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₄	<u>49.97</u>	<u>3.00</u>	<u>10.40</u>	117–119	97 (B)
		50.36	2.82	9.79		
3h	C ₁₄ H ₁₂ F ₄ N ₂ O ₄ ·H ₂ O	<u>45.92</u>	<u>3.60</u>	<u>7.81</u>	133–135	71 (A)
		45.91	3.85	7.65		
4a	C ₁₉ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₄ ·H ₂ O	<u>56.06</u>	<u>3.77</u>	<u>6.80</u>	82–84	91 (D)
		55.89	3.70	6.86		
4b	C ₁₉ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₆ ·H ₂ O	<u>50.43</u>	<u>3.23</u>	<u>9.15</u>	124–126	82 (D)
		50.34	3.11	9.27		
4c	C ₁₉ H ₁₁ F ₄ N ₃ O ₆ ·0.5H ₂ O	<u>49.70</u>	<u>2.85</u>	<u>9.12</u>	176–178	96 (D)
		49.38	2.62	9.05		
4d	C ₁₈ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₄ ·C ₂ H ₅ OH	<u>55.10</u>	<u>4.22</u>	<u>9.58</u>	140–142	40 (C)
		54.92	4.15	9.61		
4e	C ₁₈ H ₁₁ F ₄ N ₃ O ₄ ·H ₂ O	<u>51.14</u>	<u>3.09</u>	<u>9.86</u>	136–138	56 (C)
		50.60	3.07	9.83		
4g	C ₁₈ H ₁₁ F ₄ N ₃ O ₄ ·H ₂ O	<u>50.81</u>	<u>3.38</u>	<u>9.78</u>	112–114	78 (D)
		50.60	3.07	9.83		
4h	C ₁₄ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₄ ·H ₂ O	<u>49.13</u>	<u>3.48</u>	<u>8.22</u>	172–174	84 (D), 91 (E)
		48.56	3.78	8.09		
4i	C ₁₅ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₄	<u>50.96</u>	<u>3.02</u>	<u>12.77</u>	213–215	63 (F)
		51.00	2.85	11.90		
5a	C ₁₉ H ₁₂ F ₂ N ₂ O ₄	<u>60.90</u>	<u>3.31</u>	<u>7.39</u>	209–211	85 (I), 95 (J)
		61.63	3.27	7.56		
5b	C ₁₉ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₆ ·0.5H ₂ O	<u>54.08</u>	<u>2.94</u>	<u>9.83</u>	256–258	76 (I), 89 (J)
		53.81	2.85	9.91		
5c	C ₁₉ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₆ ·0.5H ₂ O	<u>51.79</u>	<u>2.65</u>	<u>9.46</u>	248–250	71 (I), 83 (J)
		51.62	2.51	9.51		
5d	C ₁₈ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₄	<u>58.10</u>	<u>2.99</u>	<u>10.86</u>	244–246	69 (I), 78 (J), 61 (G)
		58.23	2.99	11.32		
5e	C ₁₈ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₄	<u>55.67</u>	<u>2.71</u>	<u>11.17</u>	238–240	87 (I), 81 (J), 72 (H), 87 (G)
		55.54	2.59	10.79		
5f	C ₁₈ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₄	<u>58.42</u>	<u>2.89</u>	<u>11.11</u>	216–218	67 (I), 58 (G)
		58.23	2.99	11.32		
5g	C ₁₈ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₄	<u>55.38</u>	<u>2.67</u>	<u>10.57</u>	226–228	56 (I), 76 (H), 64 (G)
		55.54	2.59	10.79		
6	C ₁₈ H ₁₁ F ₄ N ₃ O ₃ ·H ₂ O	<u>52.53</u>	<u>3.10</u>	<u>10.07</u>	143–145	47
		52.56	3.19	10.22		
7	C ₁₂ H ₈ F ₄ N ₂ O ₂	<u>50.41</u>	<u>3.15</u>	<u>9.89</u>	140–142	38
		50.09	2.80	9.72		

Эта реакция сопровождается гидролизом амидной группы (схема 2), причем в случае акрилата **3f** был выделен только пиразол **7**. Строение продуктов **6**, **7** подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{19}F спектров (см. экспериментальную часть).

В заключение отметим, что производные **5** являются важными синтетическими интермедиатами и могут быть использованы для получения широкого ряда новых производных трициклических фторхинолонкарбоновых кислот с целью изучения их биологической активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Bruker WP-250 (250 МГц), растворители – DMSO-d_6 , CDCl_3 , CD_3CN , внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ^{19}F получены на приборе Bruker WP-80 (80 МГц), растворитель DMSO-d_6 , внутренний стандарт гексафторбензол. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре Varian MAT 311A. Условия съемки: ускоряющее напряжение 3 кВ, ток эмиссии катода 300 мкА, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, прямой ввод образца в источник.

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 6.

Этиловые эфиры 3-[2-(R-карбонил)гидразино-1]-2-[тетра(пента)фторбензоил]акриловых кислот (3a-h). А. К суспензии 3.9 ммоль гидразида **2a,b,e** в 15 мл этанола добавляют 4 ммоль этилового эфира 2-тетра(пента)фторбензоил-3-этоксикариловой кислоты **1a,b**. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 2–3 ч, осадок продукта отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают соединения **3a-c, h**.

В. К суспензии 1 г (7 ммоль) пиридинилгидразида **2c,d** в 15 мл абсолютного толуола добавляют 7 ммоль этилового эфира 2-тетра(пента)фторбензоил-3-этоксикариловой кислоты **1a,b**. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 2–3 ч, полученный осадок отфильтровывают и промывают *n*-гексаном. Получают соединения **3d-g**.

Этиловые эфиры 5-X-1-ациламино-4-оксо-6,7,8-трифтор-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот (4a-e,g,h,i). С. Раствор 0.8 г (1.9 ммоль) соединения **3d** в 12 мл абс. толуола кипятят 1 ч, реакционную массу отфильтровывают горячей, фильтрат упаривают, продукт **4d** перекристаллизовывают из изопропанола. Выход 0.3 г. Аналогично из ацилгидразида **3e** получают соединение **4e**.

Д. Раствор 0.7 г (1.5 ммоль) акрилата **3b** в 10 мл абсолютного бензола выдерживают при 80 °С 2 ч. После охлаждения осадок соединения **4b** отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Аналогично получают соединения **4a,c,g,h**.

Е. К суспензии 0.5 г (6.76 ммоль) ацетгидразида **2e** в 15 мл этанола добавляют 2.2 г (6.8 ммоль) этилового эфира **1a**. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 5 ч, затем упаривают. К остатку добавляют 12 мл абсолютного толуола, раствор кипятят 4 ч. Выпавший осадок соединения **4h** отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Ф. К суспензии 1 г (10 ммоль) гидразида циануксусной кислоты **2f** в 15 мл абс. толуола добавляют 3.2 г (10 ммоль) этилового эфира 2-(2,3,4,5-тетрафторбензоил)-3-этоксикариловой кислоты. Реакционную массу выдерживают при 80 °С 1.5 ч, охлаждают, осадок соединения **4i** отфильтровывают и перекристаллизовывают из ацетонитрила.

Этиловые эфиры 2-R-8-X-7-оксо-9,10-дифтор-7-H-[1,3,4]оксадиазино[6,5,4-*i,j*]хиолин-6-карбоновых кислот (5a-g). Г. Раствор 0.5 г (1.2 ммоль) соединения **3e** в 20 мл абсолютного толуола кипятят 2 ч. После охлаждения осадок продукта **5e** отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропанола. Аналогично получают соединения **5d,f,g**.

Н. Раствор 0.5 г (1.2 ммоль) соединения **3g** и 0.14 г (2.4 ммоль) фторида калия в 10 мл абсолютного ацетонитрила кипятят 2 ч. После охлаждения реакционной массы осадок продукта **5g** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Аналогично получают соединение **5e**.

И. К суспензии 0.5 г (1.2 ммоль) акрилата **3g** в 8 мл абсолютного толуола добавляют 0.3 г (2.4 ммоль) карбоната калия. Реакционную массу кипятят 2 ч, затем охлаждают. Осадок соединения **5g** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Аналогично получают соединения **5a-f**.

К раствору 0.3 г (0.7 ммоль) хинолонопроизводного **4b** в 8 мл абсолютного толуола добавляют 0.1 г (0.7 ммоль) карбоната калия. Реакционную массу кипятят 3 ч, затем охлаждают. Осадок продукта **5b** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизуют из диметилформамида. Аналогично получают соединения **5a,c,d,e**.

1-(Пиридин-4-ил)карбонил-5-(2,3,4,5-тетрафторфенил)-4-этоксикарбонилпиразол (6) и **1-Н-5-(2,3,4,5-тетрафторфенил)-4-этоксикарбонилпиразол (7)**. К раствору 0.5 г (1.2 ммоль) акрилата **3d** в 12 мл абсолютного ацетонитрила добавляют 0.14 г (2.4 ммоль) фторида калия. Реакционную массу кипятят 4 ч, затем охлаждают. Осадок пиразола **6** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизуют из этанола. Маточный раствор разбавляют водой, осадок соединения **7** отфильтровывают и перекристаллизуют из этанола.

Соединение 6: спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.73 (2H, д. д, 3'-H, 5'-H, $^4J_{\text{HH}} = 4.4$; $^5J_{\text{HH}} = 1.5$, 3'- и 5'-H); 8.39 (1H, с, 3-H); 7.78 (2H, д. д, $^4J_{\text{HH}} = 4.4$, $^5J_{\text{HH}} = 1.5$, 2'- и 6'-H); 7.54 (1H, м, 6''-H); 4.20 (2H, к, CH_2); 1.10 (3H, т, CH_3); спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 117.6 (1F, м); 116.5 (1F, м); 100.9 (1F, м); 99.3 (1F, м).

Соединение 7: спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 13.77 (1H, уш. с, NH); 8.40 (1H, с, 3-H); 7.54 (1H, м, 6''-H); 4.10 (2H, к, CH_2); 1.20 (3H, т, CH_3); спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 157.7 (1F, м), 156.7 (1F, м), 141.1 (1F, м), 139.4 (1F, м); масс-спектр, m/z (%): M^+ 288 (26), 260 (17), 243 (100), 240 (65), 216 (22), 18 (21).

Работа выполнена при финансовой поддержке федеральной целевой научно-технической программы "Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники гражданского назначения", направление "Фундаментальные проблемы современной химии", проект 9.1.06.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Quinolone Antibacterial Agents*, eds. D. C. Hooper, J. S. Wolfson, ASM, Washington, 1993.
2. Г. А. Мокрушина, С. Г. Алексеев, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *ЖВХО*, **36**, 447 (1991).
3. D. Bouzard, *Antibiotics and Antiviral Compounds*, eds. K. Krohn, H. A. Kirst, H. Maag, VCH, Weinheim, 1993.
4. M. Taguchi, H. Kondo, Y. Inoue, Y. Kawahata, Y. Jinbo, F. Sakamoto, G. Tsukamoto, *J. Med. Chem.*, **35**, 94 (1992).
5. S. Atarashi, S. Yokohama, K. Yamazaki, K. Sakano, M. Imamuro, I. Hayakawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1896 (1987).
6. R. J. Dorgan, D. W. Gottschall, WO Pat. 9727201; *Chem. Abstr.*, **127**, 176444 (1997).
7. S. L. Dax, C. C. Wei, *J. Org. Chem.*, **57**, 744 (1992).
8. G. N. Lipunova, G. A. Mokrushina, E. V. Nosova, L. I. Rusinova, V. N. Charushin, *Mendeleev Commun.*, 109 (1997).
9. G. N. Lipunova, E. V. Nosova, V. N. Charushin, L. P. Sidorova, O. M. Chasovskikh, *Mendeleev Commun.*, 131 (1998).

Уральский государственный технический
университет,
Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: charushin@prm.uran.ru
e-mail:azine@htf.rcupi.e-burg.su

Поступило в редакцию 20.07.99
После переработки 05.06.2000