

ПРИМЕНЕНИЕ ДВУМЕРНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОГО СТРОЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ БИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАНОВ

В.Н. Чарушин, Н.Н. Нагибина, Л.П. Сидорова
620002, г.Екатеринбург, ул.Мира, 19

Уральский государственный технический университет,

ЧАРУШИН ВАЛЕРИЙ НИКОЛАЕВИЧ, член-корреспондент РАН, профессор кафедры органической химии Уральского государственного технического университета, заведующий лабораторией физиологически активных веществ УГТУ, доктор химических наук.

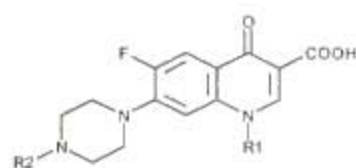
Область научных интересов: фундаментальная и прикладная химия гетероциклов, физические методы исследования структуры органических веществ, направленный синтез биологически активных веществ. Автор 4 монографий и более 200 научных публикаций в отечественных и международных изданиях, в том числе 30 изобретений.

НАГИБИНА НАТАЛИЯ НИКОЛАЕВНА, аспирант кафедры органической химии УГТУ. Область научных интересов: фторсодержащие гетероциклы, реакции циклоприсоединения, применение ЯМР в исследовании механизмов реакций.

СИДОРОВА ЛАРИСА ПЕТРОВНА, старший научный сотрудник кафедры органической химии УГТУ, кандидат химических наук. Область научных интересов: химия азотистых гетероциклов, направленный синтез биологически активных веществ. Автор более 80 статей в отечественных и международных изданиях, а также 20 изобретений.

Методом двумерной ЯМР спектроскопии исследовано пространственное строение замещенных бицикло[2.2.1]гептанов, полученных в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения (1,3-ДП ЦП) азида (1) и нитрона (10) 6-фтор-1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-7-ил-3-карбоновой кислоты к норборненам.

Производные 6-фтор-1-этил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты представляют собой важный класс антибактериальных препаратов нового поколения [1-3]. Более 10 сильнодействующих антимикробных препаратов фторхинолонового ряда, таких как норфлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин и др., уже нашли широкое применение в медицинской практике (схема 1).



R1	R2	
C ₂ H ₅	H	норфлоксацин (нольцин, норбактин)
C ₂ H ₅	CH ₃	пефлоксацин (абактал, пefлацин)
	H	ципрофлоксацин (ципробай, цифран, ципринол, ципролет)

Схема 1. Структура некоторых антибактериальных препаратов фторхинолонового ряда (в скобках приведены торговые названия).

Работы по химической модификации фторхинолонов ведутся широким фронтом и одним из перспективных направлений является введение в положение 7 остатков сложных бициклических аминов. Показано, в частности, что производные 7-(2-окса-5,8-диазабицикло[4.3.0]нонил-8) замещенного фторхинолона обладают высокой антибактериальной активностью и имеют преимущества перед выпускаемыми препаратами,

причем крайне важным является пространственное строение этих веществ. Так, из двух приведенных на схеме 2 энантимерно чистых дис-изомеров энантиомер с 1R,6S-конфигурацией асимметрических атомов углерода оказался в 2-6 раз более активным по сравнению со своим зеркальным антиподом [4].

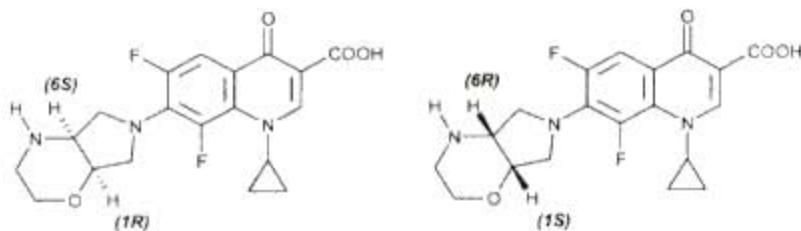


Схема 2.

Этот пример наглядно свидетельствует о важности работ, посвященных синтезу индивидуальных стереоизомеров и определению их пространственной структуры.

Ранее нами показано, что использование методологии 1,3-дипольного циклоприсоединения (1,3-ДП ЦП) является эффективным приёмом, позволяющим осуществить синтез широкого ряда фторхинолонов, содержащих в положении 7 остаток сложных бициклических аминов и гетероциклов [5].

В данной работе установлено, что азид 6-фтор-1-этил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-7-ил-3-карбоновой кислоты (**1**) вступает в реакцию 1,3-ДП ЦП с норборненом (**2a**) и 5-гидрокси-метил-2-норборненом (**2b**) в диоксане при 90°C с образованием циклических аддуктов - триазолинов (**3a, б**) с экзо-ориентацией триазолинового цикла по отношению к бициклопептановому остову. Первичные аддукты являются достаточно лабильными: триазолин (**3б**) не удается изолировать из реакционных смесей, а триазолин (**3a**) был выделен лишь с выходом 26% при сокращении продолжительности реакции, поскольку оба циклоаддукта склонны к дальнейшим превращениям, дающим в конечном итоге соединения **8** и **9** (схема 3). Предполагается, что начальной стадией этих превращений является образование диазонийбетаина **4** [6]. Последний выбрасывает молекулу азота, давая неклассический норборнильный катион **6** (при R=H) или азиридины **5** (при R=CH₂OH). Превращение **4** в **6** может осуществляться также через промежуточное образование азиридина **5**. Далее известная сигматропная перегруппировка катиона **6** ведёт к 7-аминобицикло[2.2.1]гепт-2-ену **8**, в то время как азиридин **5** подвергается внутримолекулярной циклизации с участием спиртовой гидроксиметильной группы в трициклическое соединение **9**, которая, возможно, протекает через катион **7**.

В данной статье мы приводим результаты ЯМР исследования структуры первичных циклических аддуктов 1,3-диполей фторхинолонового ряда к норборненам, а также продуктов их перегруппировки, которые позволяют судить о пространственной ориента-

ции заместителей в замещённых бицикло[2.2.1]гептанах и являются тем фактическим материалом, на основе которого сформулирован химизм реакции (схема 3).

О стереохимии реакции циклоприсоединения азида **1** к норборнену можно судить по величине vicinalной константы между узловыми протонами в 1D спектре ¹H ЯМР циклоаддукта **3a** (см. экспериментальную часть), которая равна ³J = 9.0 Гц, что соответствует экзо-ориентации триазолинового цикла относительно бициклопептанового фрагмента. Таким образом, присоединение азида **1** к норборнену протекает с экзо-стороны, диазогруппа в диазонийбетаине также находится в экзо-положении, что создает благоприятные условия для дальнейшей азопинаколиновой перегруппировки **4** в **7** через неклассический норборнильный катион **6** (схема 3).

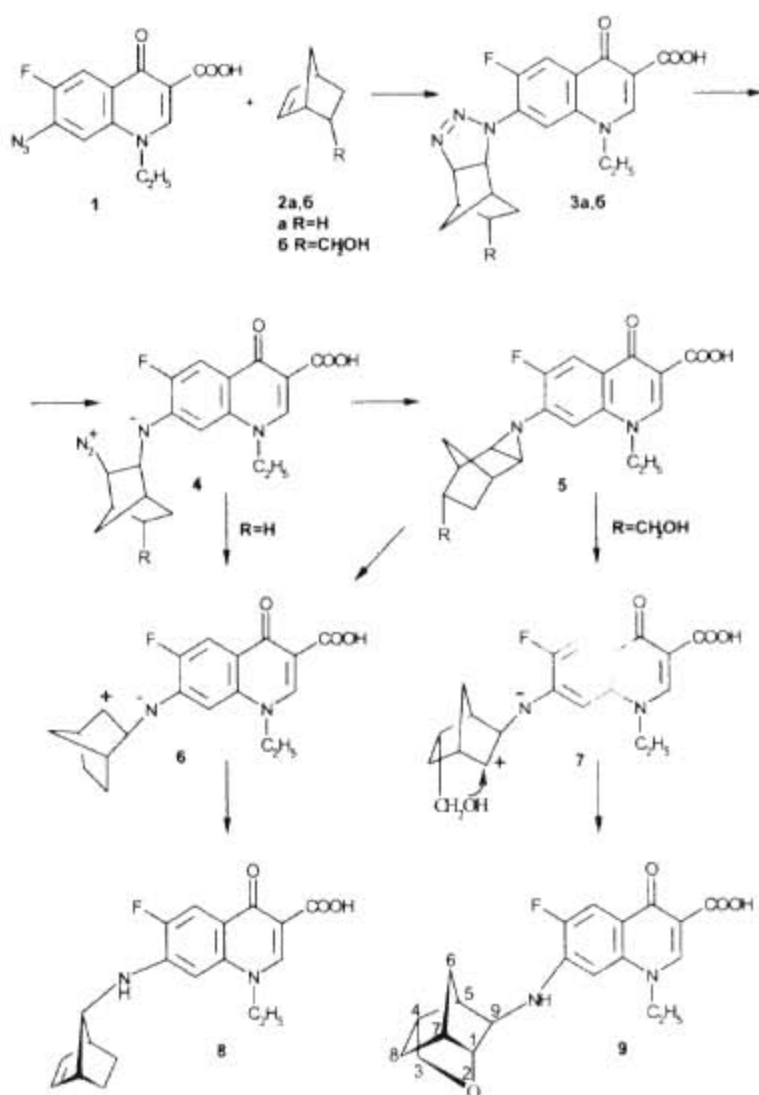


Схема 3.

Строение соединения **8** установлено с помощью двумерной гомо- и гетероядерной корреляционной спектроскопии ЯМР. Корреляционные спектры ^1H - ^1H и ^1H - ^{13}C COSY, приведённые на рисунках 1 и 2, позволяют надёжно идентифицировать сигналы протонов и углеродов в спектрах и сделать их взаимные отнесения (таблица 1). Хорошей стартовой точкой для отнесения сигналов в спектре ^1H - ^1H COSY является сигнал химически эквивалентных протонов двойной связи Н-2' и Н-3' при $\delta=6.04$ м.д. Отметив их диагональный пик, можно легко определить кросс-пик протонов Н-1' и Н-4', лежащих в голове моста ($\delta=3.07$ м.д.), которые в свою очередь связаны с экзо-протонами метиленовых групп Н-5'экзо и Н-6'экзо. Последние позволяют выявить положение эндо-протонов Н-5'эндо и Н-6'эндо (рис.1). В спектре ЯМР ^1H легко идентифицировать также сигнал NH из-за легкости его обмена на дейтерий. Обозначив диагональный пик NH при $\delta=6.53$ м.д., легко установить кросс-пик связанного с ним протона Н-7' при $\delta=3.66$ м.д. (рис.1).

Таблица 1. Отнесение сигналов в спектре ЯМР ^1H соединения **8**

№ протона	Химический сдвиг, δ , м.д.; мультиплетность; КССВ, Гц.
Н-5'эндо, Н-6'эндо	1.01 м.
С-CH ₂	1.44 т., $^3J=7.1$
Н-5'экзо, Н-6'экзо	1.92 м.
Н-1', Н-4'	3.07 с.
Н-7'	3.66 д., $^3J(\text{H-7}', \text{NH})=5.6$
Н-CH ₂	4.54 к., $^3J=7.1$
Н-2', Н-3'	6.04 с.
NH	6.53 д., $^3J(\text{NH}, \text{H-7}')=5.6$
Н-8	6.74 д., $^4J(\text{H-8}, \text{F-6})=7.2$
Н-5	7.79 д., $^3J(\text{H-5}, \text{F-6})=12.0$
Н-2	8.85 с.

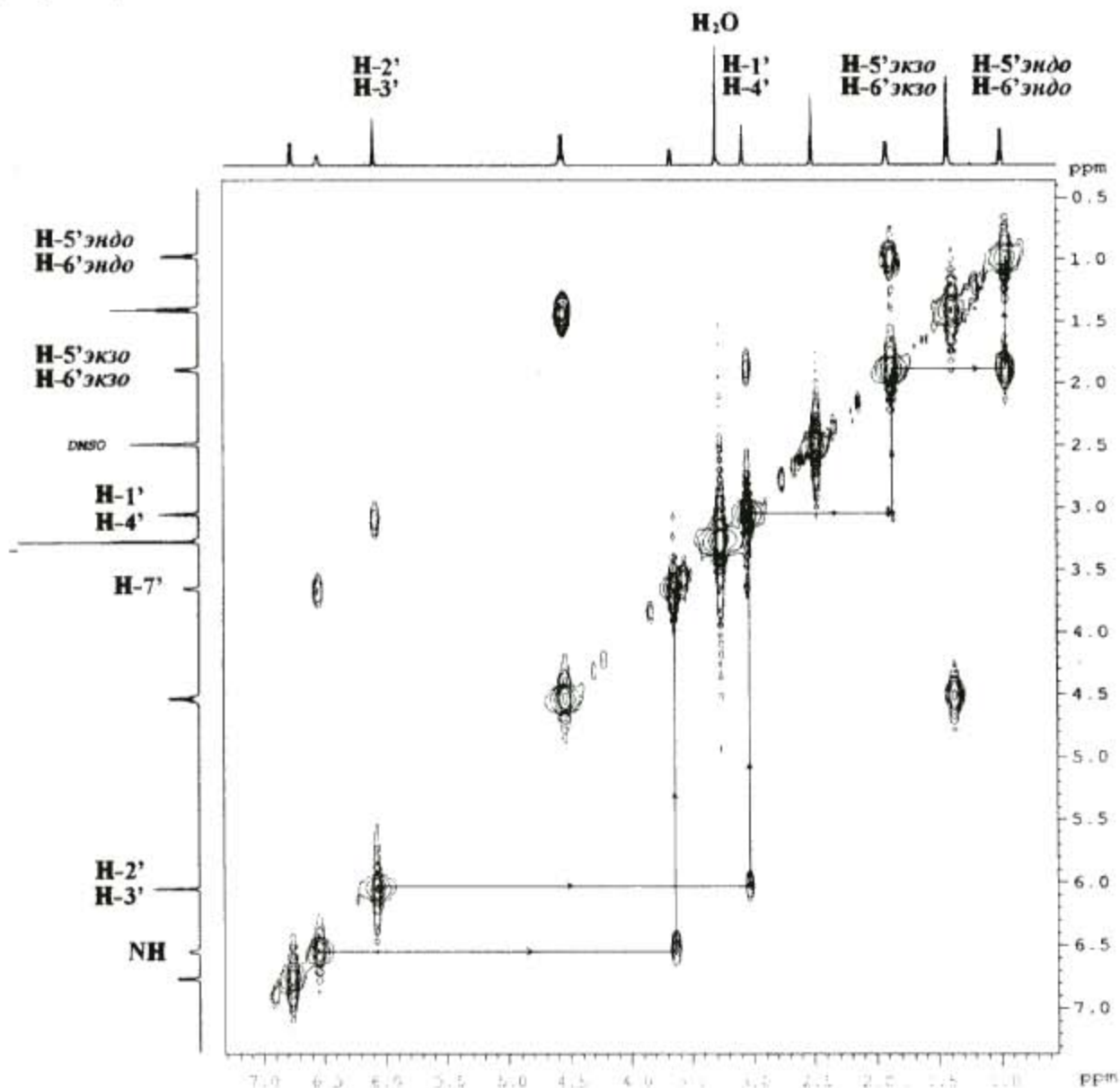


Рис.1. Двумерный ^1H - ^1H корреляционный ЯМР спектр (COSY) соединения **8**.

Убедительными доказательствами симметричности аминорборборнильного остатка и расположения аминогруппы при мостиковом углеороде С-7' в соединении **8** служат следующие данные:

- эквивалентность протонов Н-1' и Н-4', лежащих в голове моста, протонов при двойной связи Н-2' и Н-3', а также метиленовых протонов Н-5'эндо и Н-6'эндо, Н-5'экзо и Н-6'экзо.
- углеродные атомы С-1' и С-4', С-2' и С-3', С-5' и С-6' также являются химически эквивалентными, что наглядно демонстрирует гетероядерный ^1H - ^{13}C COSY спектр, приведённый на рис.2. На нем отчетливо видно, что общему для углеродов С-5' и

С-6' сигналу при $\delta=23.5$ м.д. соответствует две группы сигналов протонов с эндо- и экзо- расположением при $\delta= 1.01$ м.д. и $\delta= 1.92$ м.д. соответственно. Кроме того, спектр однозначно подтверждает, что атомы углерода С-1' и С-4', а также С-2' и С-3' являются химически эквивалентными (рис. 2).

- сигнал Н-7', легко обнаруживаемый в спектре ^1H - ^1H COSY по его взаимосвязи с протоном NH (рис.1), смещён в слабopольную область спектра и имеет $\delta=3.66$ м.д., в то время как протоны незамещённого норборнена резонируют при $\delta=1.07$ м.д. и $\delta=1.32$ м.д. [7].

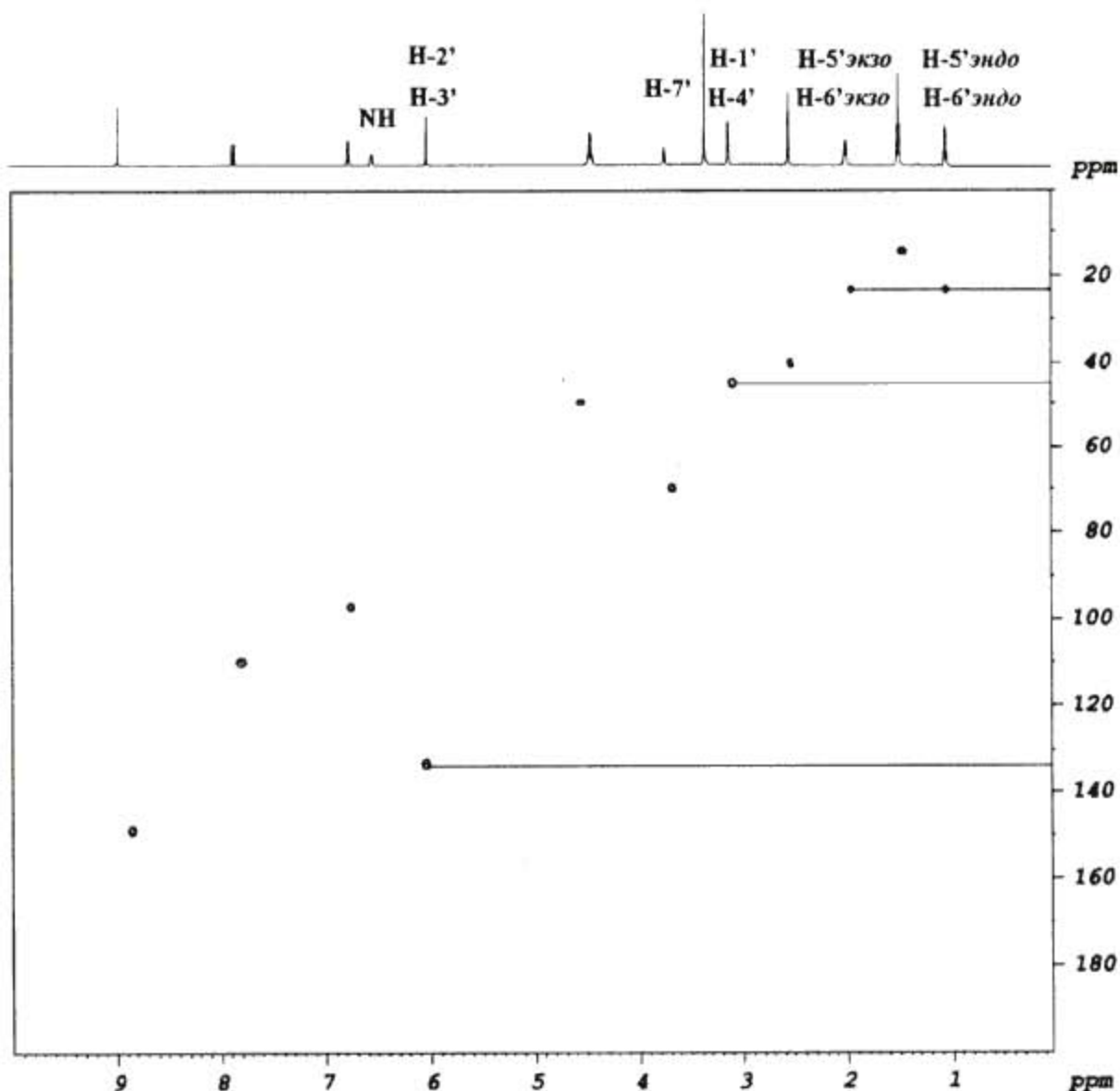


Рис 2. Двумерный ^1H - ^{13}C корреляционный ЯМР спектр (COSY) соединения **8**.

Иная ситуация наблюдается при взаимодействии азида **1** с (5-норборнен-2-ил)-метанолом **2б**. В этом случае основным продуктом реакции оказывается соединение **9**. Появление такого продукта может быть объяснено промежуточным образованием лабильного азиридина **5**, который превращается в 7-(2-оксатрицикло[3.2.1^{1,5}.1^{4,7}]нонил-9) замещенный фторхино-

лон **9** в результате внутримолекулярной циклизации.

Строение соединения **9** установлено на основе данных двумерной спектроскопии ЯМР ¹H-¹H и ¹H-¹³C COSY, а также экспериментов NOESY. Данные ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии для соединения **9** приведены в таблице 2.

Таблица 2. Данные ¹H и ¹³C ЯМР спектров соединения **9**

Фрагмент	Химический сдвиг, δ, м.д., мультиплетность, КССВ, Гц	
	¹ H	¹³ C
C-2	8.84 с.	147.59 д.м., ¹ J(C-2, H-2)=181.2 ² J(C-2, CH ₂)= 4.4
C-3	15.44 уш. с.	106.89 с.
COOH		166.45 д.
C-4		176.05 д., ⁴ J(C-4, F-6)= 2.2
C-4a		114.96 уш. д., ³ J(C-4a, F-6)= 6.6
C-5	7.74 д. ³ J(C-5, F-6)= 11.8	109.10 д.д., ¹ J(C-5, H-5)= 166.1 ² J(C-5, F-6)= 19.8
C-6		150.03 д., ¹ J(C-6, F-6)= 246.9
C-7		141.63 д., ² J(C-7, F-6)= 15.4
C-8	6.71 д., ⁴ J(H-8, F-6)= 7.1	97.21 д. м., ¹ J(C-8, H-8)= 161.1 ³ J(C-8, F-6)= 4.4
C-8a		138.22 м.
N-CH ₂	4.45 к., ³ J(C, H)= 7.1	49.16 к. м., ¹ J(C, H)= 142.4
C-CH ₂	1.44 т. ³ J(C, H)= 7.1	13.91 к. т., ¹ J(C, H)= 128.1
C-1'	4.02 д., ³ J(H-1'экзо, H-7')= 4.7	84.43 уш. д., ¹ J(C-1', H-1'экзо)= 151.0
C-3'	3.74 д., ³ J(H-3', H-3'')= 7.9 Гц 3.75 д.д., ² J(H-3'', H-3')= 7.9 Гц ³ J(H-3'', H-4'экзо)= 4.4 Гц	
C-4'	2.44 м.	37.27 уш.д.
C-5'	2.37 м.	34.78 уш. т.
C-6'	1.57 д., ² J(H-6'анти, H-6'син)= 11.6 1.92 д., ² J(H-6'син, H-6'анти)= 10.7	35.58 уш. т.
C-7'	2.60 д., ³ J(H-7', H-1'экзо)= 4.7	65.01 к. м., ¹ J(C-7', H-7')= 147.0
C-8'	1.23 д., ² J(H-8'эндо, H-8'экзо)= 12.5 1.95- 2.00 м. (H-8'экзо)	
C-9'	3.01 д., ¹ J(H-9'эндо, NH)= 4.2	44.93 уш. д. ¹ J(C-9', H-9'эндо)= 143.0
NH	6.04 с., ³ J(NH, H-6'эндо)= 4.2	

Для однозначного отнесения сигналов в спектре ЯМР ¹³C зарегистрирован спектр ЯМР углерода ¹³C без развязки от протонов, а также выполнен ряд экспериментов по селективному декаплированию отдельных протонов. Наиболее информативной частью спектра является область 60-90 м.д., в которой резонируют углероды C-1' и C-9'. Углерод C-1' проявляется как дублет при 84.43 м.д. с уширенными компонентами, позволяющими определить с точностью до 1 Гц прямую константу ¹J(C-1', H-1'экзо)= 151 Гц. Углерод C-9' также проявляется в виде дублета с уширенными компонентами при 44.93 м.д. и ¹J(C-9', H-9'эндо)= 143 Гц. Химические сдвиги углеродов C-1' и C-9', а также значения КССВ через одну связь позволяют отнести эти сигналы с учетом литературных данных к резонансу углерода во фрагментах >CH-O и >CH-N< соответственно [7]. Положение протонов H-1'экзо и H-9'эндо норборнильного фрагмента в 1D спектре ¹H ЯМР также несет

важную информацию о пространственном строении. Протон H-1'экзо имеет химический сдвиг δ=4.02 м.д., свидетельствующий о наличии у углеродного атома C-1' электроотрицательного заместителя. Протон H-9'эндо регистрируется при δ=3.01 м.д. и обнаруживает спин-спиновое взаимодействие с подвижным протоном NH-группы с химическим сдвигом δ=6.04 м.д. и ³J(H-9'эндо, NH)= 4.2 Гц. Более подробную информацию о протон-протонных взаимодействиях позволяет получить спектр COSY, приведенный на рис. 3, где кросс-пики и диагональные пики партнеров спин-спинового взаимодействия выделены квадратами. Это значительно упрощает отнесения всех сигналов (таблица 2).

Информацию о пространственной ориентации заместителей в норборнановом цикле дают эксперименты двумерной ЯМР спектроскопии NOESY, приведенные на рисунке 4 (в конце статьи). Из спектра видно, что один из протонов оксиметильной группы H-3' испытывает взаимодействия с протоном H-4'экзо, протоном

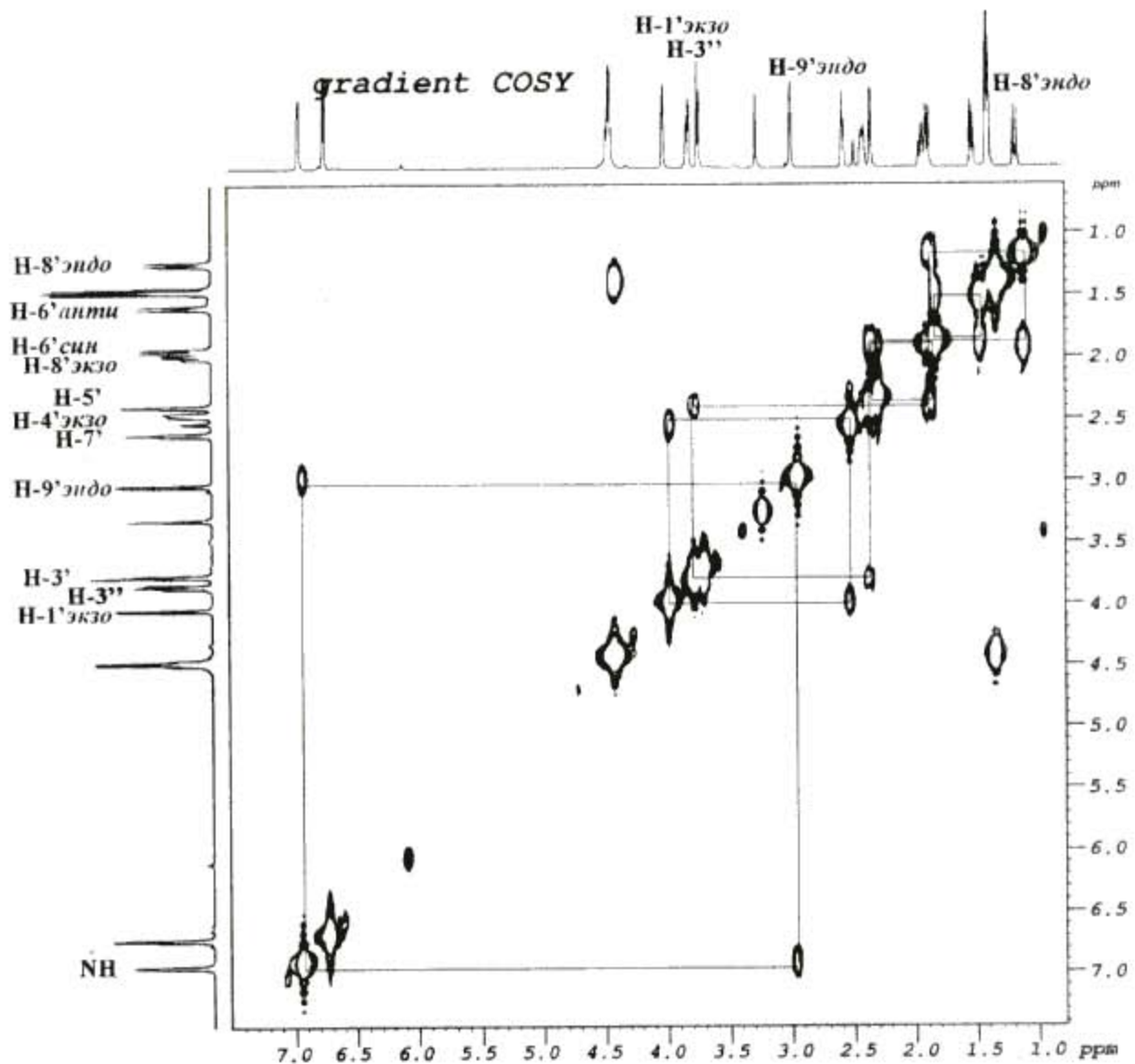


Рис.3. Двумерный ¹H-¹H корреляционный ЯМР спектр (COSY) соединения 9.

H-7' в голове моста, протоном H-9'эндо и протоном H-8'эндо, что возможно, лишь в том случае, если оксиметильная группа расположена под плоскостью норборнанового цикла, а протон H-8'эндо имеет эндо-расположение (рисунок 5а). Протон H-1'экзо обнаруживает

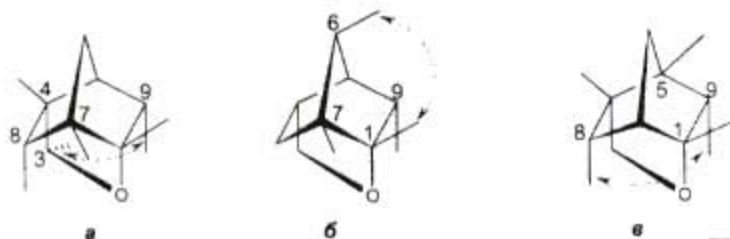


Рис.5. Пространственное расположение заместителей в бицикло[2.2.1]алкановом фрагменте соединения 9.

пространственное взаимодействие с одним из мостиковых протонов H-6'син, а это возможно в случае экзо-расположения H-1'. Таким образом, оксиметильная группа при этом должна иметь эндо-ориентацию в пространстве (рису-

нок 5б). Кроме того, на экзо-расположение протона H-1'экзо указывает значение vicинальной константы $^1J(H-1'экзо, H-7') = 4.7$ Гц (литературные данные $^1J = 3-4$ Гц) [7]. И, наконец, протон H-9'эндо, связанная с NH группой, имеет взаимодействие с протоном H-8'эндо, что также подтверждает эндо-расположение H-9'эндо и экзо-ориентацию аминогруппы (рисунок 5в).

Таким образом, в норборнановом цикле оксиметильная группа имеет эндо-расположение, а аминогруппа экзо-ориентирована в пространстве.

Методология 1,3-ДП ЦП также успешно применена для введения во фторхинолоны остатков бициклоалканов, конденсированных с изоксазолидиновым циклом.

Установлено, что нитрон 6-фтор-1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-7-ил-3-карбоновой кислоты (10), полученный *in situ* конденсацией 7-гидроксиламино-производного с параформальдегидом [8], взаимодействует с норборне-ном, образуя соединение 11 (рис. 4) (схема 4).

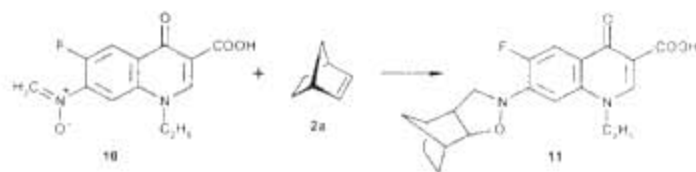


Схема 4.

Отнесение сигналов трициклического заместителя при С-7 в соединении **11** осуществлено с помощью двумерной гетеро-ядерной ЯМР спектроскопии (таблица 3).

Таблица 3. Данные ^1H и ^{13}C ЯМР спектров соединения **11**

Фрагмент	Химический сдвиг, δ , м.д., мультиплетность, КССВ, Гц	
	^1H	^{13}C
C-2	8.68 с.	148.48 с.
C-3		107.11 с.
COOH	15.9 уш. с.	165.77 с.
C-4		176.03 с.
C-4a		120.26 с.
C-5	8.0 д., $^3J(\text{H-5}, \text{F-6}) = 12.3$	111.20 д., $^3J(\text{C-5}, \text{F-6}) = 22.1$
C-6		149.0 д., $^1J(\text{C-6}, \text{F-6}) = 247.5$
C-7		144.69 д., $^3J(\text{C-7}, \text{F-6}) = 11.4$
C-8	7.37 д., $^3J(\text{H-8}, \text{F-6}) = 6.6$	103.37 с.
C-8a		136.80 с.
N-CH ₃	4.37 к.	48.99 т.
C-CH ₃	1.60 т.	14.22 к.
C-1' (C-7')	2.51-2.56 м.	39.24 д.
C-7' (C-1')	2.19-2.27 м.	38.59 д.
C-2'	4.27 м., $^3J(\text{H-2}', \text{H-6}') = 6.6$	84.73 д.
C-5'	3.0-3.10 м. (H-5')	57.39 д.д.
	4.15-4.26 м. (H-5'')	
C-6'	2.54-2.62 м.	50.24 д.
C-8', C-9', C-10'	1.05-1.88 м.	22.73, 26.60, 31.10

В приведённом на рисунке 6 спектре ЯМР углероды, связанные с чётным количеством протонов, обозначены красным цветом, а с нечётным – чёрным. Корреляционный спектр позволяет легко идентифицировать узловые углероды C-1', C-2', C-6' и C-7', связанные с одним протоном. Очевидно, что из этой группы ядер в более слабом поле должны резонировать углероды C-2' и C-6', вследствие индуктивного влияния гетероатомов изоксазолидинового цикла. Действительно, C-2' имеет $\delta = 84.73$ м.д. и ему в корреляционном спектре соответствует протон H-2' с $\delta = 4.27$ м.д., в свою очередь C-6' имеет $\delta = 50.24$ м.д., и ему в корреляционном спектре соответствует протон H-6' в виде мультиплета с $\delta = 2.54-2.62$ м.д.. Химические сдвиги углеродов C-1' и C-7' как и следовало ожидать, близки, что вполне соответствует литературным данным по химсдвигам протонов норборнанового цикла, лежащим в голове моста [7]. Исходя из корреляционного спектра сразу можно идентифицировать протоны H-1' и H-7'. Далее легко отнести метиленовую группу изоксазолидинового цикла, углерод которой резонирует при $\delta = 57.39$ м.д. Как видно из

приведенного на рисунке 6 спектра ЯМР $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ COSY, этому сигналу углерода соответствует два сигнала в протонном спектре. Магнитная неэквивалентность протонов при C-5', подтверждается также корреляционным спектром $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, приведённом на рисунке 7, где взаимодействие между H-5' и H-5'' показано меньшим квадратом. Из этого же спектра видно, что существует взаимодействие между узловыми протонами H-2' и H-6' (большой квадрат). Важно отметить, что в протонном спектре сигнал H-2' выглядит как дублет и имеет КССВ равную 6.64 Гц. Согласно литературным данным значение $^3J = 6-7$ Гц характерно для экзо-сочленения циклов. Таким образом, применение различных методик двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР ($^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, фазочувствительный $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ COSY, $^1\text{H}-^1\text{H}$ NOESY) позволило решить сложные задачи по определению пространственного строения замещенных бицикло[2.2.1]гептанов и добиться, тем самым, лучшего понимания стереохимических особенностей протекания реакции 1,3-ДП ЦП в ряду фторхинолонов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C в ДМСO-d₆ сняты на спектрометре Bruker DRX-500** с рабочими частотами 500,13 МГц (^1H) и 125,76 МГц (^{13}C), в качестве внутреннего стандарта использовали ТМС.

7-азидо-1-этил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (1). Суспензию, содержащую 1.0 г (3.95 ммоль) 6,7-дифтор-1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты и 0.26 г (3.98 ммоль) азидата натрия в 7 мл ДМФА, выдерживали при 120°C в течение двух часов. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали 20 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали водой, холодным этанолом, эфиром. Перекристаллизацией из ацетонитрила получали аналитически чистое соединение 1 с т.пл. > 270°C.

Выход 1 1.10 г (55%)

Найдено, %: C 52.1, H 3.4, N 20.1 C₁₂H₉FN₃O₃

Вычислено, %: C 52.2, H 3.3, N 20.3

ИК, см⁻¹: 1320 и 2125 ($\nu_{\text{C-F}}$ и ν_{N_3} азидной группы)

^1H ЯМР (DMSO-d₆): 1.43 т. (3H, C-CH₃), 4.60 к. (2H, N-CH₂), 7.79 д. [1H, H-8, $^3J(\text{H-8}, \text{F-6}) = 6.9$ Гц], 8.03 д. [1H, H-5, $^3J(\text{H-5}, \text{F-6}) = 11.1$ Гц], 9.00 с. (1H, H-2), 14.84 с. (1H, COOH).

** Авторы выражают благодарность доктору Уве Айххоффу за любезно предоставленную возможность регистрации спектров в лаборатории фирмы «Брукер».

1-Этил-6-фтор-7-(3,4,5-триазатрицикло [5.2.1.0^{2,6}]декен-4-ил-3)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (3a). Смесь азида 1 (1.0 г, 3.62 ммоль) и норборнена 2a (0.86 г, 7.24 ммоль) выдерживали в 50 мл диоксана при 90°C в течение 2,5 часов. Растворитель отгоняли на ротационном вакуум-испарителе почти досуха, осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством ацетона и перекристаллизовывали из абсолютного этанола. Выход 3a 0.35 г (26%), т.пл. 147-149°C.

Найдено, %: С 61.6, Н 5.5, N 14.7 C₁₉H₁₉FN₃O₃
Вычислено, %: С 61.6, Н 5.2, N 15.1

¹H ЯМР (CDCl₃): 0.9-1.8 м. (6H бициклопептанового фрагмента), 1.62 т. (3H, C-CH₃), 2.52 уш.с. (1H) и 2.82 уш.с. (1H) (протоны в голове моста Н-1' и Н-7'), 4.13 д.д. (1H, Н-2', ³J=9 Гц, ²J=6 Гц), 4.37 к. (2H, N-CH₂), 4.80 д. (1H, Н-6', ³J=9 Гц), 7.97 д. [1H, Н-8, ³J(Н-8, F-6)=6.4 Гц], 8.21 д. [1H, Н-5, ³J(Н-5, F-6)=12.7 Гц], 8.74 с. (1H, Н-2), 14.80 с. (1H, COOH).

Масс-спектр электронного удара, m/z (I>5%):

77 (6), 190 (6), 206 (8), 232 (7), 298 (100), 299 (18), 342 (13, псевдомолекулярный ион [M-N₂]⁺).

1-этил-6-фтор-7-(бицикло [2.2.1] гепт-2-ен-7-ил)амино-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (8). Смесь азида 1 (1.0 г, 3.62 ммоль) и норборнена 2a (1.02 г, 10.86 ммоль) в 50 мл диоксана выдерживали при 90°C в течение 16 часов. Растворитель отгоняли на ротационном вакуум-испарителе почти досуха, к маслянистому остатку добавляли 10 мл абсолютного этанола. Осадок отфильтровывали и промывали этанолом. Выход продукта 8 0.75 г (61%), т.пл. >270°C. Аналитически чистый образец получали перекристаллизацией из водного ДМФА.

Найдено, %: С 66.3, Н 5.7, N 8.1 C₁₉H₁₉FN₂O₃
Вычислено, %: С 66.6, Н 5.6, N 8.2

Масс-спектр электронного удара, m/z (I>5%): 91 (5), 93 (7), 206 (10), 232 (8), 298 (100), 299 (18), 342 (22, молекулярный ион M⁺).

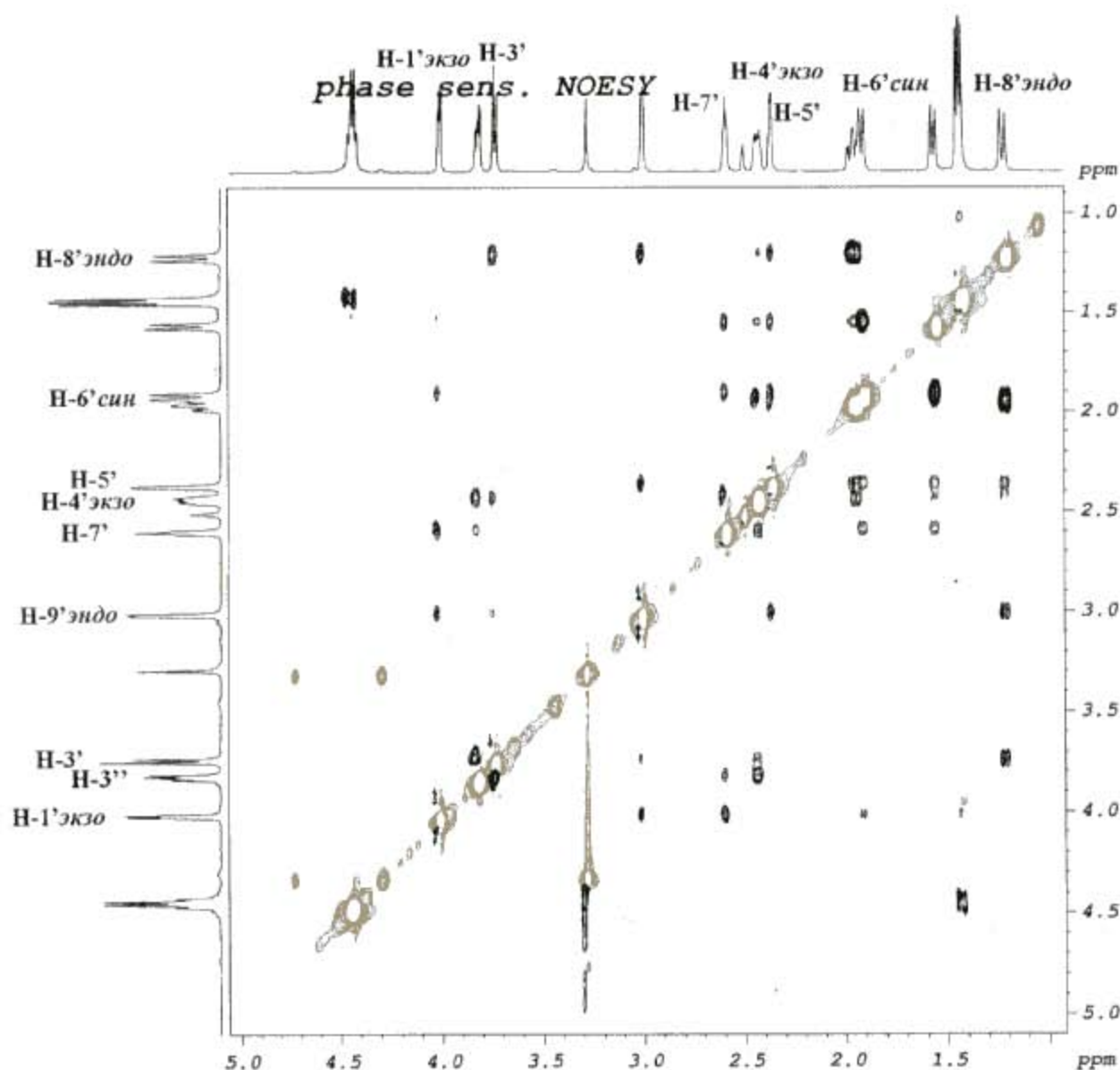


Рис 4. ¹H-¹H ЯМР спектр NOESY соединения 9.

1-этил-6-фтор-7-(2-оксатрицикло [3.2.1^{1,5}.1^{4,7}]нонил-6)амино-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (9). Смесь азида **1** (1.0 г, 3.62 ммоль) и 5-гидроксииметил-2-норборненон **2b** (0.9 г, 7.24 ммоль) в 20 мл диоксана кипятили в течение 8 часов. Растворитель отгоняли на ротационном вакуум-испарителе, к остатку добавили 5 мл этанола. Осадок отфильтровывали и промывали этанолом. После кристаллизации из водного этанола (1:10) получали 0.79 г (56%) **9**, т. пл. >250°C.

Найдено, %: С 64.4, Н 5.8, N 7.6 C₂₀H₂₁FN₂O₃
Вычислено, %: С 64.5, Н 5.7, N 7.5

Масс-спектр электронного удара, m/z (I > 4%): 67(10), 69(6), 79(4), 81(4), 190(4), 206(4), 219(5), 328(100), 372(21 молекулярный ион M⁺).

1-Этил-6-фтор-7-(3-окса-4-азатрицикло-

[5.2.1.0^{2,6}]децил-4)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (11). Суспензию, содержащую 1-этил-6-фтор-7-гидроксиамино-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту [8] **10** (1.0 г, 3.76 ммоль), норборнен **2a** (7.1 г, 75 ммоль) и триоксан (10 г, 33.3 ммоль) в 10 мл ДМФА, нагревали в стальном автоклаве до 90°C и выдерживали в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали 70 мл дистиллированной воды. Осадок отфильтровывали, промывали горячей водой, небольшим количеством этанола и перекристаллизовывали из водного ДМФА (1:2). Выход продукта **11** 0.75 г (54%), т. пл. > 250°C.

Найдено, %: С 64.4, Н 5.7, N 7.5 C₂₀H₂₁FN₂O₄
Вычислено, %: С 64.5, Н 5.7, N 7.5

Масс-спектр электронного удара, m/z (I > 10%): 328(100), 324(24), 372(32, молекулярный ион M⁺).

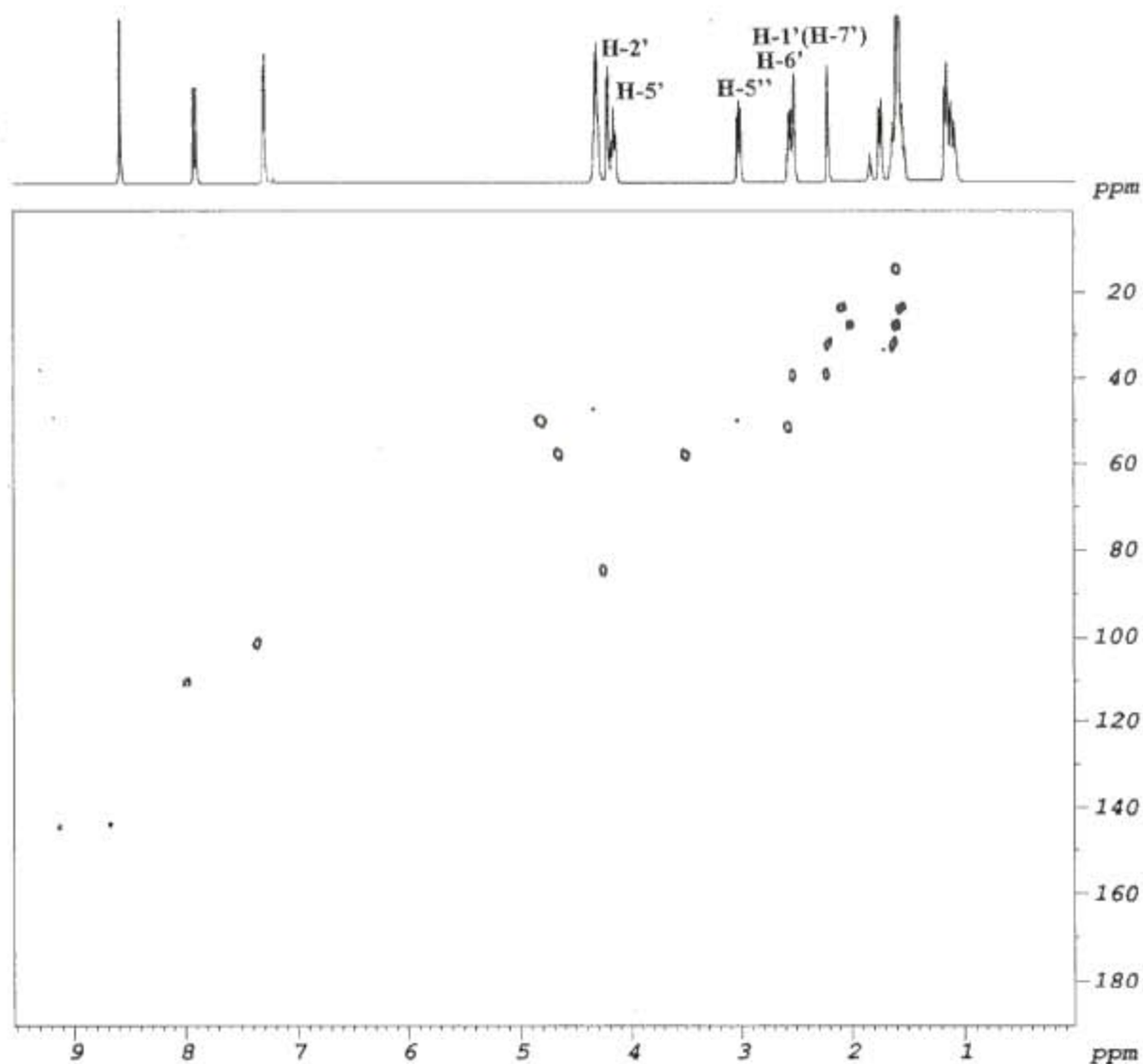


Рис 6. Фазочувствительный ¹H-¹³C COSY соединения **11**.

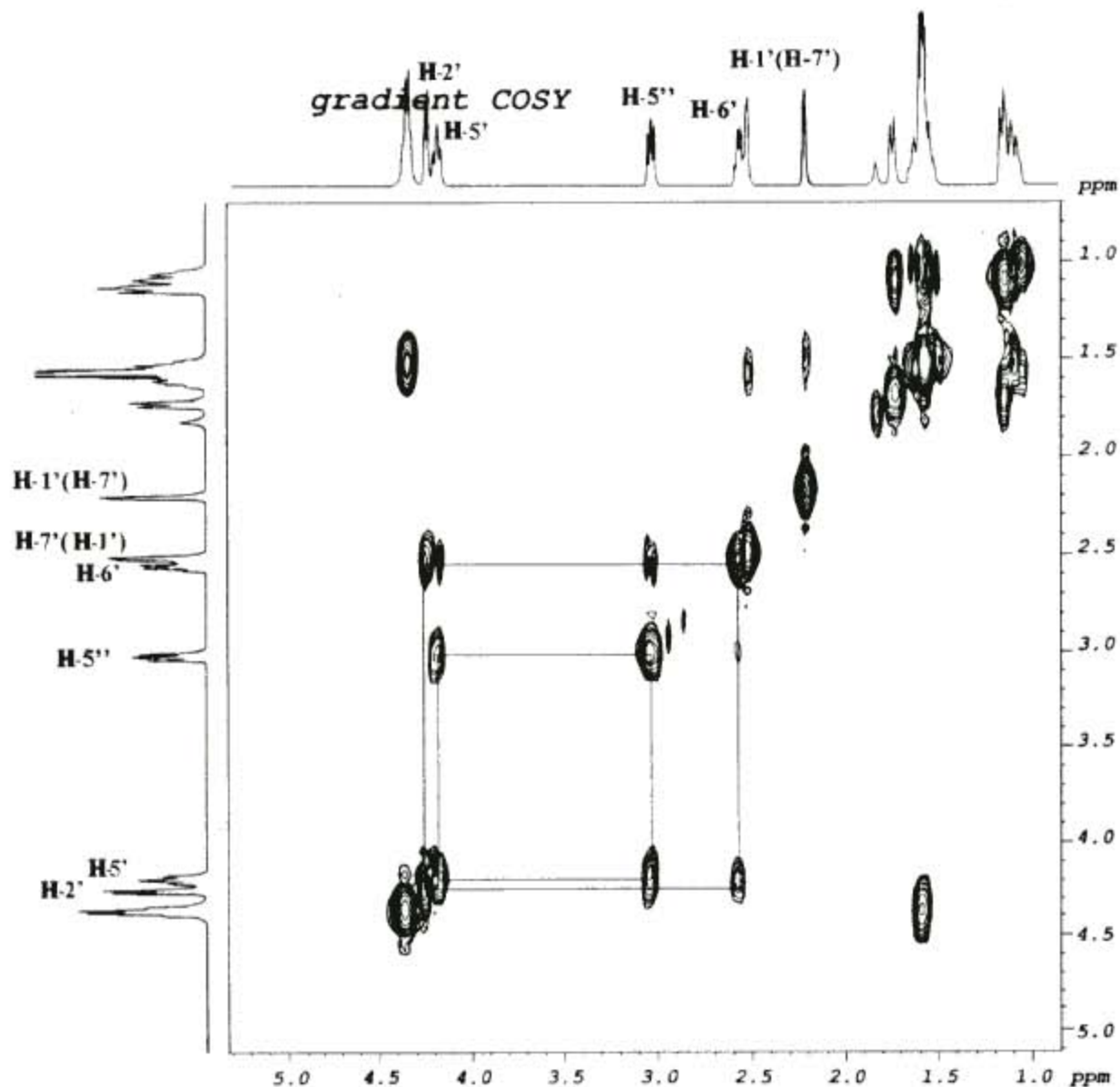


Рис 7. Двумерный ^1H - ^1H корреляционный спектр соединения II.

Литература

1. Bořuzard D. Recent developments in the chemistry of quinolones. In: Antibiotic and antiviral compounds. Chemical synthesis and modification / Ed. By R. Krohn, H. A. Kirst, H. Meeg. Wienheim - New York: VCH Publishers Inc. 1993. P. 187-203.
2. Мокрушина Г.А., Алексеев С.Г., Чарушин В.Н., Чулахин О.Н. Направленный синтез фторхинолон-карбоновых кислот. // Журнал Всесоюзного Химического Общества им. Д.И. Менделеева. 1991. XXXVI, № 4, с. 447-455.
3. Мокрушина Г.А., Чарушин В.Н., Чулахин О.Н. Взаимосвязь структуры и антибактериальной активности в ряду фторхинолонов (обзор). // Хим.-фарм. журнал. 1995. № 9 с. 5-19.
4. Peterson U., Bartel S., Brenn K.-D., Himmel T., Krebs A., Schenke T. The synthesis and biological Buil. Soc.Chim. Belg. 1996. Vol. 105. № 10-11. P. 6883-699.
5. Нагибина Н.Н., Сидорова Л.П., Клеев Н.А., Чарушин В.Н., Чулахин О.Н. Применение методологии 1,3-диполярного циклоприсоединения для синтеза новых фторхинолонов. // ЖОрХ. 1997. Т. 33. № 10. с.1548-1555.
6. Семенов В.П. Молекулярные перегруппировки 1,2,3-триазолинов. Лабильные азиридины. // ЖОрХ. 1996. Т.32. № 11 с. 1627-1656.
7. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. Физико-химические свойства, методики, библиография: Пер. с англ. - М.: Мир., 1976. -594 с.
8. Ziegler C.B.Jr., Bitha P., Lin Y. Synthesis of some novel 7-Substituted quinolone-carboxylic acids via nitroso and nitrono cycloadditions. // J. Heterocyclic Chem. 1988. Vol. 25. № 4. P. 719-722.