

УДК 547.514 : 547.786 : 547.53

И. П. Антоневиц, Я. М. Каток, С. В. Нестерова
Белорусский государственный технологический университет

КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ГИДРИРОВАНИЕ 3-(2-ФТОРФЕНИЛ)- И 3-(4-ФТОРФЕНИЛ)-4,4-ЭТИЛЕНДИОКСИЦИКЛОПЕНТА[*d*]ИЗОКСАЗОЛИНОВ

Каталитическое гидрирование 3-(2-фторфенил)- или 3-(4-фторфенил)-4,4-этилендиоксициклопента[*d*]изоксазолинов привело к образованию с хорошими выходами соответствующих фторсодержащих β-гидроксикетонов. Синтезированные соединения являются предшественниками новых фторсодержащих простаноидов, а также карбоциклических аналогов ацетогенинов и представляют значительный интерес как потенциальные биологически активные вещества.

Ключевые слова: фторсодержащие простаноиды, ацетогенины, каталитическое гидрирование, никель Ренея, изоксазолины, β-гидроксикетоны.

I. P. Antonevich, Ya. M. Katok, S. V. Nesterova
Belarusian State Technological University

THE CATALYTIC HYDROGENATION OF 3-(2-FLUOROPHENYL)- AND 3-(4-FLUOROPHENYL)-4,4-ETHYLENEDIOXYCYCLOPENTA[*d*]ISOXAZOLINES

The catalytic hydrogenation of 3-(2-fluorophenyl)- and 3-(4-fluorophenyl)-4,4-ethylenedioxy-cyclopenta[*d*]isoxazolines led with good yields to corresponding fluorinated β-hydroxyketones. The synthesized compounds are precursors of new fluorinated prostanoids and carbocyclic analogs of acetogenins being of great interest as potential biologically active substances as well.

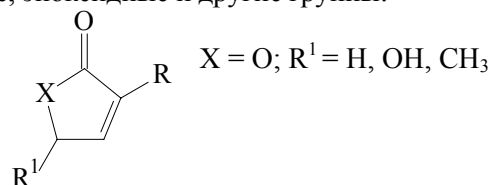
Key words: fluorinated prostanoids, acetogenins, catalytic hydrogenation, Raney nickel, isoxazolines, β-hydroxyketones.

Введение. Известно, что введение атома фтора, близкого по размеру к атому водорода, но обладающего высокой электроотрицательностью [1], может играть замечательную роль в медицинской химии [2–4]. В частности, фторсодержащие аналоги являются, как правило, более стабильными соединениями [4] при сохранении или повышении соответствующей биологической активности. Поэтому среди многочисленных фармакологических препаратов, продаваемых во всем мире, более 150 лекарственных средств в качестве действующих веществ содержат фторсодержащие соединения [3, 4]. В этой связи значительный интерес вызывает синтез новых фторсодержащих аналогов природных соединений, перспективных как биологически активные вещества.

В результате процессов окисления жирных кислот, протекающих *in vivo*, образуются соединения, которые объединяют под общим названием «оксипирины» [5]. Из наиболее важных продуктов среди последних выделяют ацетогенины, тромбоксаны, лейкотриены, карбоциклические оксипирины, в частности, простаноиды. К простаноидам наряду с простагландинами (ПГ) и их многочисленными аналогами относятся изопростаны (IsoPs), фитопростаны (PP) и др. [6–8]. ПГ отличаются исключительно высокой биологической активностью, что делает их привлекательными для использования в качестве

лекарственных средств. Однако их клиническое применение сдерживается высокой химической и метаболической нестабильностью этих соединений. В этой связи синтез более стабильных фторсодержащих простаноидов, обладающих более направленным и пролонгированным действием, является актуальной задачей.

Среди метаболитов жирных кислот также следует выделить относительно новую, но достаточно многочисленную группу ацетогенинов, которые отличаются структурной типичностью при наличии высокой и важной биологической активности [5, 9]. Для них описана инсектицидная, антипаразитарная и иммунорегулирующая активность, особо отмечается в ряде случаев исключительно мощное противораковое действие. По структуре ацетогенины характеризуются наличием пятичленного (γ-лактонного) цикла, в котором, как правило, имеется двойная углерод-углеродная связь. Размер алкильной боковой цепи (R) варьируется от C17 до C37, при этом она может содержать гидроксильные, карбонильные, тетрагидрофурановые, эпоксидные и другие группы:



Существуют также ацетогенины с нетипичным строением алкильной цепи, отсутствием фрагмента циклического эфира и т. д., для которых отмечают общую тенденцию к улучшению ряда показателей по биологической активности.

Цель настоящей работы – синтез новых предшественников фторсодержащих простаноидов, а также карбоциклических аналогов ацетогенинов. С этой целью нами было изучено каталитическое гидрирование этиленкетальных производных 4-оксоциклопента[*d*]изоксазолинов, содержащих фторфенильные заместители.

Данная работа является частью проводимых на кафедре систематических исследований в области синтеза аналогов биологически активных сложных природных соединений с применением нитрилоксидного метода [10–14].

Основная часть. Исходные изоксазолины **2** (схема 1) были нами ранее получены [10] в результате реализации схемы, которая включала: 1) синтез 2-циклопентенона из дициклопентадена; 2) синтез соответствующих 4-оксоциклопентаноизоксазолинов **1** посредством реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-циклопентенона и нитрилоксидов, генерируемых *in situ* из соответствующих гидроксимюхлоридов; 3) защиту кетогруппы в виде этиленкетальных производных **2** (схема 1).

Полученные этиленкетальные производные **2** (схема 2) далее подвергались восстановительному расщеплению изоксазолинового гетероцикла в условиях каталитического гидрирования.

Как известно, каталитическое гидрирование изоксазолинов протекает в мягких условиях: в атмосфере водорода, при комнатной температуре, в присутствии каталитических количеств катализатора [11]. Применение мягких условий важно, так как необходимо для сохранения этиленкетальной группировки, присутствующей в этих соединениях. В этой связи в данном случае является неприемлемым применение аль-

тернативного метода восстановительного расщепления изоксазолинов при действии никеля Ренея в водном растворе трифторуксусной кислоты, который ранее нами использовался для синтеза более простых соединений, не содержащих кислородные функциональные группы в циклопентановом кольце [12, 13].

В результате реакции были получены с хорошими выходами соответствующие β-гидроксикетоны **3** (схема 2), при этом наблюдалось сохранение относительного *cis*-расположения гидроксильной группы и ацильной боковой цепи. Так, в результате каталитического гидрирования изоксазолина **2a** был выделен с выходом 74,4% гидроксикетон **3a**. Аналогично каталитическое гидрирование 3-(2-фторфенил)-4,4-этилендиоксициклопента[*d*]изоксазолина **2b** привело к образованию гидроксикетона **3b** (выход 70,9%). В последнем случае при использовании свежеприготовленного катализатора наряду с гидроксикетоном **3b** наблюдалось также образование енона **4b** и кетона **5b** (схема 3). Образование этих продуктов можно представить через последовательно протекающую в условиях реакции дегидратацию гидроксикетона **3** в енон **4**, в котором дальнейшее восстановление связи C=C приводит к образованию кетона **5**. Выделение продуктов достигалось с помощью препаративной ТСХ.

Структура полученных соединений доказана с помощью современных физико-химических методов анализа органических соединений: ПМР и ¹³C ЯМР спектроскопии (таблица). При обсуждении спектральных характеристик используется ПГ нумерация атомов. Так, в ¹H ЯМР спектре гидроксикетона **3a** (рис. 1) по сравнению со спектром изоксазолина **2a** (рис. 2) наиболее характерный сигнал протона H-12 смещается в более сильное поле и наблюдается в области 4,83 м. д. (вместо 5,24 м. д. в исходном) при сохранении сигналов протонов этиленкетальной защиты, а также бензольного и циклопентанового кольца.

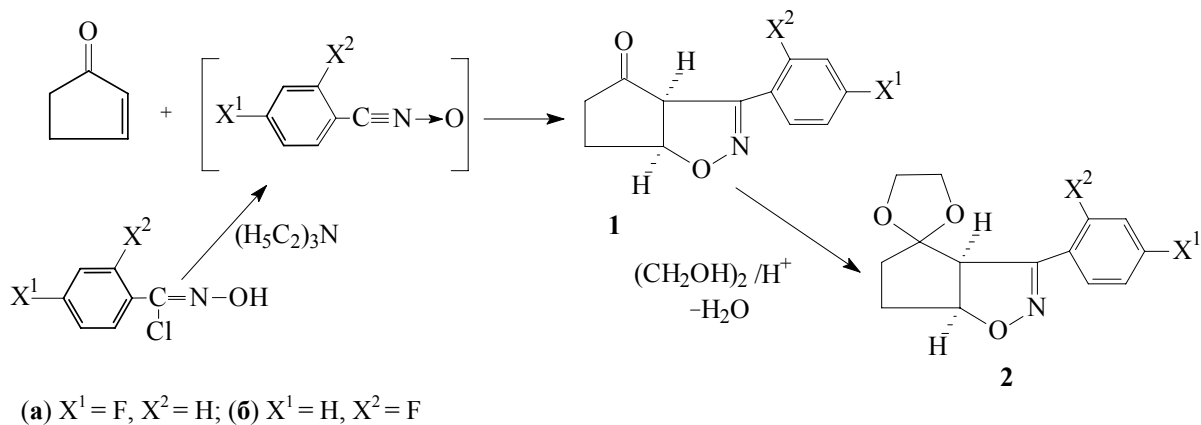
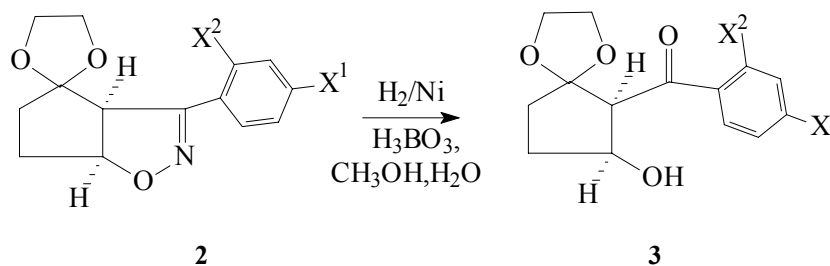


Схема 1



(а) $X^1 = F, X^2 = H$; (б) $X^1 = H, X^2 = F$

Схема 2

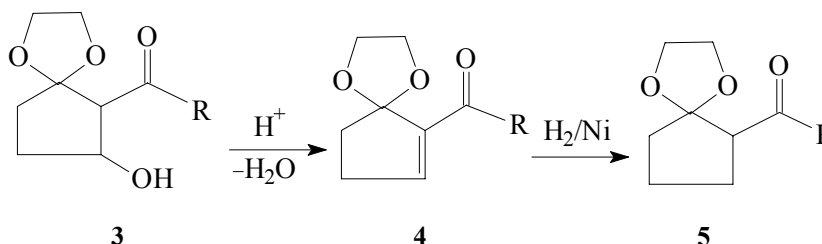
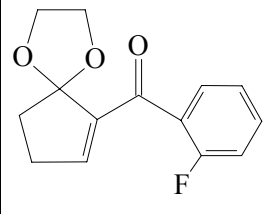
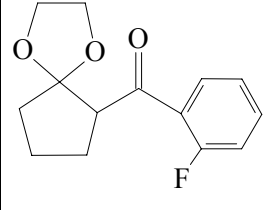


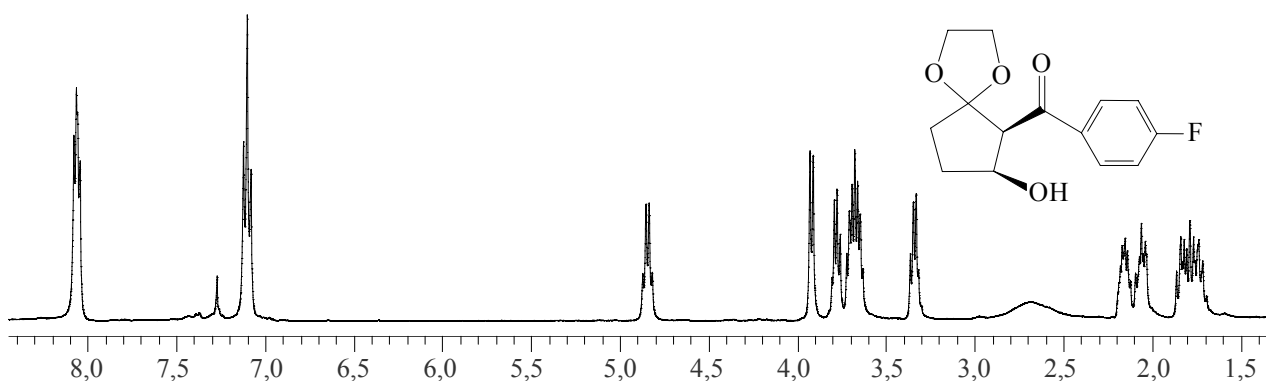
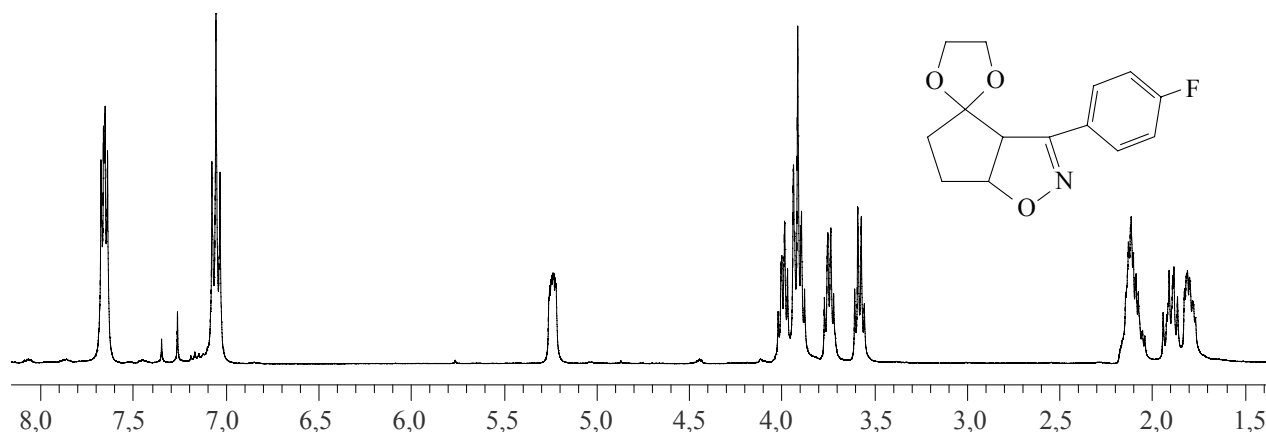
Схема 3

Сравнение характерных сигналов в ^1H ЯМР спектрах
продуктов каталитического гидрирования 3-(2-фторфенил)-
и 3-(4-фторфенил)-4,4-этилендиоксициклопента[*d*]изоксазолинов

Соединение	Структурная формула	H-8	H-12	H-10; H-11	α -цепь
2а		3,87–3,94 м (2H, H-8 + H-этиленкет; $J_1 = 9,2$; $J_2 = 6,7$; $J_3 = 1,5$)	5,24 м (1H, H-12, $J_1 = 9,0$; $J_2 = 6,8$; $J_3 = 4,7$; $J_4 = 1,9$)	2,04–2,18 м (2H; H^A -11 + H^B -11; $J_1 = 13,9$; $J_2 = 6,7$; $J_3 = 4,9$); 1,86–1,94 м (1H, H^A -10; $J_1 = 12,8$; $J_2 = 10,5$; $J_3 = 7,6$); 1,76–1,82 м (1H, H^B -10; $J_1 = 12,8$; $J_2 = 10,5$; $J_3 = 6,1$)	7,65 м (2H; H_{ap} -2' + H_{ap} -6'; $J_1 = 9,0$; $J_2 = 5,4$; $J_3 = 2,1$); 7,05 тд (2H; H_{ap} -3' + H_{ap} -5'; $J_1 = 9,0$; $J_2 = 2,1$)
3а		3,91 д (1H, H-8; $J = 6,9$)	4,83 м (1H, H-12, $J_1 = 7,2$; $J_2 = 6,9$)	2,14 м (1H, H^A -11; $J_1 = 12,0$; $J_2 = 7,2$); 2,04 м (1H, H^A -10; $J_1 = 11,5$; $J_2 = 9,0$); 1,82 м (1H, H^B -10; $J_1 = 13,3$; $J_2 = 9,4$); 1,72 м (2H, H^B -11; $J_1 = 11,8$; $J_2 = 9,0$)	8,05 дд (2H; H_{ap} -2 + H_{ap} -6; $J = 8,5$); 7,09 т (2H; H_{ap} -3 + H_{ap} -5; $J = 8,5$)
2б		4,10 дд (1H, H-8, $J_1 = 9,1$; $J_2 = 3,2$)	5,26 дд (1H, H-12, $J_1 = 9,1$; $J_2 = 4,7$)	2,15 дд (1H; H^A -11; $J_1 = 13,8$; $J_2 = 7,3$); 2,00–2,09 м (1H; H^B -11; $J_1 = 13,8$; $J_2 = 6,5$; $J_3 = 4,8$); 1,90 тд (1H, H^A -10; $J_1 = 12,8$; $J_2 = 7,4$); 1,76 дд (1H, H^B -10; $J_1 = 12,8$; $J_2 = 6,7$)	7,78 дт (1H; H_{ap} -6'; $J_1 = 7,7$; $J_2 = 1,8$); 7,35 м (1H; H_{ap} -4'; $J_1 = 7,3$; $J_2 = 1,8$); 7,16 дт (1H; H_{ap} -5'; $J_1 = 7,6$; $J_2 = 1,0$); 7,07 м (1H; H_{ap} -3'; $J_1 = 8,3$; $J_2 = 1,0$)
3б		4,04 д (1H, H-8, $J_1 = 5,6$)	4,46 дд (1H, H-12, $J_1 = 6,7$; $J_2 = 5,9$)	2,16 м (1H; H^A -11; $J_1 = 14,1$; $J_2 = 5,9$); 1,96 м (1H; H^A -10; $J_1 = 13,6$; $J_2 = 7,2$; $J_3 = 5,6$); 1,86 м (1H, H^B -10; $J_1 = 13,3$; $J_2 = 7,9$); 1,77 м (1H, H^B -11; $J_1 = 13,8$; $J_2 = 8,7$; $J_3 = 6,1$)	7,75 дт (1H; H_{ap} -6; $J_1 = 7,7$; $J_2 = 1,8$); 7,44 м (1H; H_{ap} -4; $J_1 = 7,2$; $J_2 = 1,8$); 7,22 м (1H; H_{ap} -5; $J_1 = 7,4$); 7,12 м (1H; H_{ap} -3; $J_1 = 8,7$; $J_2 = 8,4$; $J_3 = 7,7$; $J_4 = 2,0$)

Окончание таблицы

Соединение	Структурная формула	H-8	H-12	H-10; H-11	α -цепь
46		–	6,76 кв (1H, H-12, $J_1 = 2,6$)	2,54 тд (2H; CH ₂ -11; $J_1 = 6,9$; $J_2 = 2,8$); 2,26 м (2H; CH ₂ -10; $J_1 = 6,4$)	7,76 дт (1H; H _{ap} -6; $J_1 = 8,4$; $J_2 = 1,5$); 7,49 м (1H; H _{ap} -4; $J_1 = 7,4$; $J_2 = 2,0$); 7,19 м (1H; H _{ap} -5; $J_1 = 7,7$; $J_1 = 3,6$); 7,12 м (1H; H _{ap} -3; $J_1 = 8,7$; $J_2 = 8,4$; $J_3 = 7,7$; $J_4 = 2,0$)
56		3,98 дд (1H, H-8, $J_1 = 7,9$; $J_2 = 7,7$)	1,77–1,92 м (4H; H ^B -10 + CH ₂ -12 + H ^A -11)	1,86 м (1H; H ^A -10; $J_1 = 13,1$; $J_2 = 8,7$; $J_3 = 4,3$); 1,77–1,92 м (4H; H ^B -10 + CH ₂ -12 + H ^A -11); 1,71 м (1H; H ^B -11; $J_1 = 11,5$; $J_2 = 7,7$; $J_3 = 3,1$)	7,70 дт (1H; H _{ap} -6; $J_1 = 7,7$; $J_2 = 1,8$); 7,46 м (1H; H _{ap} -4; $J_1 = 7,2$; $J_2 = 4,9$; $J_2 = 1,8$); 7,19 дт (1H; H _{ap} -5; $J_1 = 7,7$; $J_2 = 1,0$); 7,10 м (1H; H _{ap} -3; $J_1 = 8,4$; $J_2 = 0,8$)

Рис. 1. ¹H ЯМР ¹H ЯМР спектр 2-гидрокси-5,5-этилендиоксициклопентил-(4-фторфенил)метанонаРис. 2. ¹H ЯМР спектр 3-(4-фторфенил)-4,4-этилендиоксициклопента[*d*]изоксазолина

Для этого образца с помощью экспериментов по двойному резонансу было выполнено отнесение всех наблюдаемых в спектре сигналов соответствующим протонам в предложенной структуре. Аналогичный ¹H ЯМР спектр был получен для гидроксикетона **3б**.

В ¹³C ЯМР спектре гидроксикетона **3а** появляется сигнал карбонильного С-атома в области 196,38 м. д. при наличии сигналов угле-

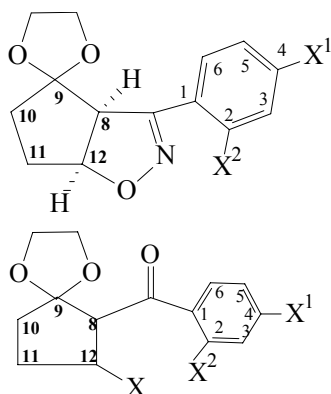
родных атомов этиленкетальной защитной группы и характерных сигналов С-8, С-12, бензольного кольца при соответствующих значениях химических сдвигов.

Дальнейшее использование гидроксикетонов **3** в синтезе простаноидов, а также карбоциклических аналогов ацетогенинов включает их превращение в еноны **4** в соответствии с ранее отработанной методикой [14].

Еноны **4** являются карбоциклическими аналогами ацетогенинов и представляют значительный интерес как потенциальные биологически активные вещества. С другой стороны, эти соединения наряду с гидроксикетонами **3** являются ключевыми интермедиатами в синтезе фторсодержащих простанаидов.

Экспериментальная часть. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР растворов веществ в CDCl_3 с ГМДС в качестве внутреннего стандарта получены на спектрометре Bruker AVANCE (400 МГц). Контроль за ходом реакции осуществляли методом аналитической ТСХ на пластинах с силикагелем Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck), элюент: эфир – петролейный эфир, проявитель – пары йода или 4%-ный раствор KMnO_4 . Очистку растворителей проводили по стандартным методикам [15].

При обсуждении спектральных данных использовали следующую нумерацию атомов:



Каталитическое гидрирование 3-(4-фторфенил)- или 3-(2-фторфенил)-4,4-этилендиоксициклопента[d]изоксазолина. К раствору 0,134 г (0,52 ммоль) изоксазолина **2a** в 8 мл смеси метанол : вода (15 : 1) добавили каталитическое количество свежеприготовленного никеля Ренея и 0,128 г (2,07 ммоль) борной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода до прекращения поглощения газа. После окончания гидрирования реакционную смесь фильтровали через слой оксида алюминия, который затем дополнительно промыли этиловым спиртом. Из фильтрата отогнали растворитель при пониженном давлении, остаток растворили в эфире и сушили сульфатом натрия. После отделения осушителя эфир отогнали при пониженном давлении, в результате получили сырой продукт массой 0,126 г. Целевой гидроксикетон выделяли при помощи препаративной ТСХ на силикагеле, элюент: эфир – петролейный эфир. Выход гидроксикетона 0,094 г (74,4%).

Аналогично в результате восстановления 0,1175 г (0,45 ммоль) 3-(2-фторфенил)-4,4-этилендиоксициклопента[d]изоксазолина был получен *цис*-(2-гидрокси-5,5-этилендиоксициклопентил)-(2-фторфенил)метанол с выходом 0,084 г (70,9%).

***цис*-(2-Гидрокси-5,5-этилендиоксициклопентил)-(4-фторфенил)метанол** выделен с выходом 74,4%. Масло.

Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 8,05 дд (2H; $\text{H}_{\text{ар-2+}} + \text{H}_{\text{ар-6}}$; $J = 8,5$); 7,09 т (2H; $\text{H}_{\text{ар-3}} + \text{H}_{\text{ар-5}}$; $J = 8,5$); 4,83 м (1H, H-12, $J_1 = 7,2$; $J_2 = 6,9$); 3,91 д (1H, H-8; $J = 6,9$); 3,77 м (1H, $\text{H}_{\text{этиленкет}}$; $J_1 = 13,3$; $J_2 = 7,2$); 3,66 м (2H, $\text{H}_{\text{этиленкет}}$; $J_1 = 12,5$; $J_2 = 6,4$); 3,33 м (1H, $\text{H}_{\text{этиленкет}}$; $J_1 = 13,3$; $J_2 = 7,2$); 2,64 уш. с (1H, OH); 2,14 м (1H, H^{A} -11; $J_1 = 12,0$; $J_2 = 7,2$); 2,04 м (1H, H^{A} -10; $J_1 = 11,5$; $J_2 = 9,0$); 1,82 м (1H, H^{B} -10; $J_1 = 13,3$; $J_2 = 9,4$); 1,72 м (2H, H^{B} -11; $J_1 = 11,8$; $J_2 = 9,0$).

Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 196,38 (C=O); 165,64 ($J = 254$; $\text{C}_{\text{ар-4}}$); 134,14 ($\text{C}_{\text{ар-1}}$); 131,53 ($J = 10$; $\text{C}_{\text{ар-2}} + \text{C}_{\text{ар-6}}$); 116,30 (C-9); 115,35 ($J = 22$; $\text{C}_{\text{ар-3}} + \text{C}_{\text{ар-5}}$); 72,41 (C-12); 64,69 + 64,25 ($\text{C}_{\text{этиленкет}}$); 62,42 (C-8); 35,87 (C-10); 30,92 (C-11).

***цис*-(2-Гидрокси-5,5-этилендиоксициклопентил)-(2-фторфенил)метанол** получен с выходом 70,9%. Масло.

Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 7,75 дт (1H; $\text{H}_{\text{ар-6}}$; $J_1 = 7,7$; $J_2 = 1,8$); 7,44 м (1H; $\text{H}_{\text{ар-4}}$; $J_1 = 7,2$; $J_2 = 1,8$); 7,22 м (1H; $\text{H}_{\text{ар-5}}$; $J_1 = 7,4$); 7,12 м (1H; $\text{H}_{\text{ар-3}}$; $J_1 = 8,7$; $J_2 = 8,4$; $J_3 = 7,7$; $J_4 = 2,0$); 4,46 дд (1H, H-12, $J_1 = 6,7$; $J_2 = 5,9$); 4,04 д (1H, H-8, $J_1 = 5,6$); 3,79 м (1H, $\text{H}_{\text{этиленкет}}$); 3,68 м (2H, $\text{H}_{\text{этиленкет}}$; $J = 13,6$); 3,42 дд (1H, $\text{H}_{\text{этиленкет}}$; $J_1 = 13,1$; $J_2 = 6,4$); 2,16 м (1H; H^{A} -11; $J_1 = 14,1$; $J_2 = 5,9$); 1,96 м (1H; H^{A} -10; $J_1 = 13,6$; $J_2 = 7,2$; $J_3 = 5,6$); 1,86 м (1H, H^{B} -10; $J_1 = 13,3$; $J_2 = 7,9$); 1,77 м (1H, H^{B} -11; $J_1 = 13,8$; $J_2 = 8,7$; $J_3 = 6,1$).

Каталитическое гидрирование 3-(2-фторфенил)-4,4-этилендиоксициклопента[d]изоксазолина с использованием свежеприготовленного катализатора.

К раствору 0,0914 г (0,347 ммоль) изоксазолина в смеси, приготовленной из 3,0 мл метанола и 0,5 мл воды, добавили каталитическое количество свежеприготовленного никеля Ренея и 0,0878 г (1,42 ммоль) борной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода до прекращения поглощения газа. После окончания гидрирования реакционную смесь фильтровали через слой оксида алюминия, который дополнительно промыли этиловым спиртом. Из фильтрата отогнали растворитель при пониженном давлении, остаток растворили в эфире и сушили сульфатом натрия. После отделения осушителя и упаривания эфира при пониженном давлении получили 0,1136 г сырого продукта, который затем подвергли препаративной ТСХ на силикагеле, элюент: эфир – петролейный эфир. В результате получили 0,0248 г (26,8%) *цис*-(2-гидрокси-5,5-этилендиоксициклопентил)-(2-фторфенил)метанола, 0,0069 г (8,1%) (2-фторфенил)-(5,5-этилендиоксициклопент-1-енил)метанола и 0,0192 г (22,2%) (2-фторфенил)-(2,2-этилендиоксициклопентил)метанола.

(2-Фторфенил)-(5,5-этилендиоксициклопент-1-енил)метанол получен с выходом 8,1%. Масло.

Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 7,76 дт (1H; $\text{H}_{\text{ар-6}}$; $J_1 = 8,4$; $J_2 = 1,5$); 7,49 м (1H; $\text{H}_{\text{ар-4}}$; $J_1 = 7,4$; $J_2 = 2,0$); 7,19 м (1H; $\text{H}_{\text{ар-5}}$; $J_1 = 7,7$; $J_1 = 3,6$); 7,12 м (1H; $\text{H}_{\text{ар-3}}$; $J_1 = 8,7$; $J_2 = 8,4$; $J_3 = 7,7$; $J_4 = 2,0$); 6,76 кв (1H, H-12, $J_1 = 2,6$); 4,28 м (2H, $\text{H}_{\text{этиленкет}}$); 4,04 м (2H, $\text{H}_{\text{этиленкет}}$); 2,54 тд (2H; CH_2 -11; $J_1 = 6,9$; $J_2 = 2,8$); 2,26 м (2H; CH_2 -10; $J_1 = 6,4$).

(2-Фторфенил)-(2,2-этилендиоксициклопентил)метанол получен с выходом 22,2%. Масло.

Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 7,70 дт (1H; $\text{H}_{\text{ар-6}}$; $J_1 = 7,7$; $J_2 = 1,8$); 7,46 м (1H; $\text{H}_{\text{ар-4}}$; $J_1 = 7,2$; $J_2 = 4,9$; $J_2 = 1,8$); 7,19 дт (1H; $\text{H}_{\text{ар-5}}$; $J_1 = 7,7$; $J_2 = 1,0$); 7,10 м (1H; $\text{H}_{\text{ар-3}}$; $J_1 = 8,4$; $J_2 = 0,8$); 3,98 дд (1H, H-8, $J_1 = 7,9$; $J_2 = 7,7$); 3,78 м (1H, $\text{H}_{\text{этиленкет}}$; $J_1 = 12,0$; $J_2 = 7,4$); 3,70 м (1H, $\text{H}_{\text{этиленкет}}$; $J_1 = 12,0$; $J_2 = 7,4$; $J_3 = 4,4$); 3,47 м (2H, $\text{H}_{\text{этиленкет}}$; $J_1 = 12,6$; $J_2 = 6,4$); 1,86 м (1H; H^{A} -10; $J_1 = 13,1$; $J_2 = 8,7$; $J_3 = 4,3$); 1,77–1,92 м (4H; H^{B} -10 +

+ CH_2 -12 + H^{A} -11); 1,71 м (1H, H^{B} -11; $J_1 = 11,5$; $J_2 = 7,7$; $J_3 = 3,1$).

Заключеніе. Таким образом, в результате проведенных исследований:

– осуществлен синтез новых предшественников фторсодержащих простанаидов, а также карбоциклических аналогов ацетогенинов посредством восстановительного расщепления изоксазолинового гетороцикла этиленкетальных производных 4-оксоциклопентаноизоксазолинов в условиях каталитического гидрирования;

– каталитическое гидрирование фторсодержащих циклопентаноизоксазолинов протекало с хорошими выходами;

– полученные фторсодержащие соединения представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества;

– продемонстрированы новые возможности применения нитрилоксидной технологии в синтезе аналогов сложных природных соединений.

Литература

1. Kirsch K. Modern fluoroorganic chemistry: synthesis, reactivity, application. Willey-VCH: Weinheim, 2004. 310 p.
2. Shah P., Westwell A. D. The role of fluorine in medicinal chemistry // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2007. Vol. 22, No. 5. P. 527–540.
3. Be'gue' J.-P., Bonnet-Delpon D. Recent advances (1995–2005) in fluorinated pharmaceuticals based on natural products // *Journal of Fluorine Chemistry*. 2006. Vol. 127. P. 992–1012.
4. Isanbor C., O'Hagan D. Fluorine in medicinal chemistry: a review of anti-cancer agents // *Journal of Fluorine Chemistry*. 2006. Vol. 127. P. 303–319.
5. Племенков В. В. Введение в химию природных соединений. Казань, 2001. 376 с.
6. Total syntheses of iso-, neuro- and phytoprostanes: new insight in lipid chemistry / T. Durand [et al.] // *Chemistry and Physics of Lipids*. 2004. Vol. 128. P. 15–33.
7. Isoprostanes and phytoprostanes: Bioactive lipids / T. Durand [et al.] // *Biochimie*. 2011. Vol. 93, No. 1. P. 52–60.
8. Total synthesis of isoprostanes: discovery and quantitation in biological systems / J. Rokach [et al.] // *Chemistry and Physics of Lipids*. 2004. Vol. 128. P. 35–56.
9. Rupprecht J. K., Hui J.-H., McLaughlin J. L. Annonaceous acetogenins: a review // *J. Nat. Prod.* 1990. Vol. 53, No. 2. P. 237–278.
10. Антоневиц И. П., Нестерова С. В. Синтез некоторых фторфенильных 4-оксоциклопента[*d*]изоксазолинов и их диоксолановых производных // *Труды БГТУ*. 2013. № 4: Химия, технология орган. в-в и биотехнология. С. 85–90.
11. Синтез простанаидных синтонов. 2. Каталитическое гидрирование циклопент-5,6-ен[*d*]изоксазолинов / Ф. А. Лахвич [и др.] // *Вестні НАН Беларусі. Сер. хім. навук*. 2012. № 2. С. 70–74.
12. Синтез простанаидных синтонов. 1. Восстановительное расщепление циклопент-5,6-ен[*d*]изоксазолинов и 5-бром-6-гидроксициклопента-[*d*]изоксазолинов никелем Ренея в трифторуксусной кислоте / Ф. А. Лахвич [и др.] // *Вестні НАН Беларусі. Сер. хім. навук*. 2012. № 1. С. 73–80.
13. Антоневиц И. П., Катов Я. М., Нестерова С. В. Синтез и восстановительное расщепление 3-(2-фторфенил)- и 3-(4-фторфенил)-циклопент-5-ен[*d*]изоксазолинов никелем Ренея в трифторуксусной кислоте // *Труды БГТУ*. 2013. № 4: Химия, технология орган. в-в и биотехнология. С. 91–95.
14. Антоневиц И. П. Улучшенная методика формирования енонового фрагмента на основе β -гидроксикетонов // *Труды БГТУ. Сер. IV, Химия и технология орган. в-в*. 2002. Вып. X. С. 36–38.
15. Armarego W. L. F, Chai C., Chai C. L. L. Purification of laboratory chemicals. Elsevier, 2003. 609 p.

References

1. Kirsch K. Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Application. Willey-VCH: Weinheim, 2004. 310 p.
2. Shah P., Westwell A. D. The role of fluorine in medicinal chemistry. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2007, vol. 22, no. 5. pp. 527–540.

3. Be'gue' J.-P., Bonnet-Delpon D. Recent advances (1995–2005) in fluorinated pharmaceuticals based on natural products. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2006, vol. 127, pp. 992–1012.
4. Isanbor C., O'Hagan D. Fluorine in medicinal chemistry: a review of anti-cancer agents. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2006, vol. 127, pp. 303–319.
5. Plemenkov V. V. *Vvedenie v khimiyu prirodnykh soedineniy* [Introduction to chemistry of natural compounds]. Kazan, 2001. 376 p.
6. Durand T., Guy A., Henry O., Roland A., Bernad S., Fangour S. E., Vidal J.-P., Rossi J.-C. Total syntheses of iso-, neuro- and phytoprostanes: new insight in lipid chemistry. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2004, vol. 128, pp. 15–33.
7. Durand T., Butel-Ponce V., Guy A., Fanour S. E., J.-C. Rossi, Galano J. M. Isoprostanes and phytoprostanes: bioactive lipids. *Biochimie*, 2011, vol. 93, no. 1, pp. 52–60.
8. Rokach J., Kim S., Bellone S., Lawson J. A., Praticò D., Powell W. S., FitzGerald G. A. Total synthesis of isoprostanes: discovery and quantitation in biological systems. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2004, vol. 128, pp. 35–56.
9. Rupprecht J. K., Hui J.-H., McLaughlin J. L. Annonaceous Acetogenins: a Review. *J. Nat. Prod.*, 1990, vol. 53, no. 2, pp. 237–278.
10. Antonevich I. P., Nesterova S. V. Synthesis of some fluorophenyl 4-oxocyclopenta[d]isoxazolines and their dioxolane derivatives. *Trudy BGTU* [Proceedings of BSTU], 2013, no. 4: Chemistry, Technology of Organic Substances and Biotechnology, pp. 85–90 (In Russian).
11. Lakhvich F. A., Antonevich I. P., Katok Ya. M., Nesterova S. V. Synthesis of prostanoid synthons. 2. Catalytic hydrogenation of cyclopent-5,6-ene[d]isoxazolines. *Vesti NAN Belarusi. Ser. chimichnykh nauk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Chemical Series], 2012, no. 2, pp. 70–74 (In Russian).
12. Lakhvich F. A., Antonevich I. P., Katok Ya. M., Nesterova S. V. Synthesis of prostanoid synthons. 1. Reductive cleavage of cyclopent-5,6-ene[d]isoxazolines and 5-bromo-6-hydroxycyclopenta[d]isoxazolines with Raney Nickel in trifluoroacetic acid. *Vesti NAN Belarusi. Ser. chimichnykh nauk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Chemical Series], 2012, no. 1, pp. 73–80 (In Russian).
13. Antonevich I. P., Katok Ya. M., Nesterova S. V. Synthesis and reductive cleavage of 3-(2-fluorophenyl)- and 3-(4-fluorophenyl)-cyclopent-5-ene[d]isoxazolines with Raney Nickel in trifluoroacetic acid. *Trudy BGTU* [Proceedings of BSTU], 2013, no. 4: Chemistry, Technology of Organic Substances and Biotechnology, pp. 91–95 (In Russian).
14. Antonevich I. P. The improved procedure of enone fragment formation on the basis of β -hydroxyketones. *Trudy BGTU* [Proceedings of BSTU], series IV, Chemistry and Technology of Organic Substances, 2002, issue X, pp. 36–38 (In Russian).
15. Armarego W. L. F., Chai C., Chai C. L. L. Purification of laboratory chemicals. Elsevier, 2003. 609 p.

Информация об авторах

Антоневиц Инесса Петровна – кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры органической химии. Белорусский государственный технологический университет (220006, г. Минск, ул. Свердлова, 13а, Республика Беларусь). E-mail: ipantonevich@rambler.ru

Каток Ядвига Марьяновна – кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры органической химии. Белорусский государственный технологический университет (220006, г. Минск, ул. Свердлова, 13а, Республика Беларусь). E-mail: iadwiga59@mail.ru

Нестерова Светлана Владимировна – кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры органической химии. Белорусский государственный технологический университет (220006, г. Минск, ул. Свердлова, 13а, Республика Беларусь). E-mail: svet_lanavl@yahoo.com

Information about the authors

Antonevich Inessa Petrovna – PhD (Chemistry), Assistant Professor, Assistant Professor, Department of Organic Chemistry. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlova str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ipantonevich@rambler.ru

Katok Yadwiga Mar'yanovna – PhD (Chemistry), Assistant Professor, Assistant Professor, Department of Organic Chemistry. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlova str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: iadwiga59@mail.ru

Nesterova Svetlana Vladimirovna – PhD (Chemistry), Senior Lecturer, Department of Organic Chemistry. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlova str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: svet_lanavl@yahoo.com

Поступила 23.02.2016