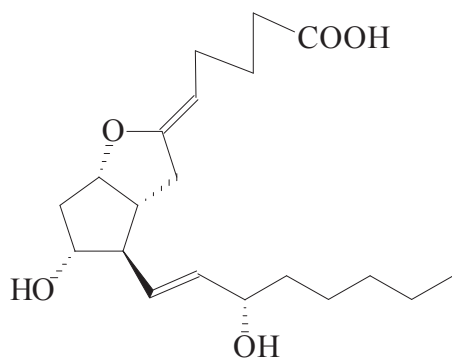


УДК 547.514 : 547.786

И. П. Антоневиц, доц., канд. хим. наук (БГТУ, г. Минск)

**СИНТЕЗ РЯДА 4-АЛКОКСИ ПРОИЗВОДНЫХ
3-ГЕПТИЛ-4,5,6,6а-ТЕТРАГИДРО-3aH-
ЦИКЛОПЕНТА[d]ИЗОКСАЗОЛ-4-ОЛА
КАК МОДЕЛЬНЫХ АЗА-, ОКСА-АНАЛОГОВ
ПРОСТАЦИКЛИНА**

Вследствие важности влияния каскада арахидоновой кислоты на широкий круг биологической активности большое внимание уделяется синтезу простаноидов и, особенно, их аналогов, обладающих химической и метаболической стабильностью и более направленным действием по сравнению с природными соединениями [1, 2], что обеспечивает возможности применения данных веществ в качестве перспективных лекарственных средств. Особенно актуальным в этой связи является синтез аналогов простаглицина (PGI_2), поскольку обусловленная наличием фрагмента енольного эфира неустойчивость последнего в физиологических условиях так высока ($t_{1/2} = 5-10$ мин), что исключает его клиническое использование в качестве вазодилатора или ингибитора агрегации тромбоцитов [2].



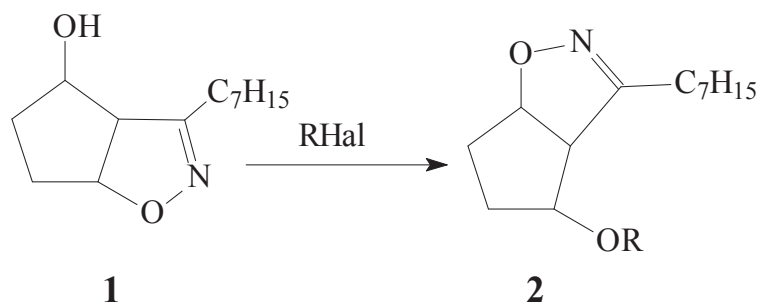
PGI_2

Данная работа является частью систематических исследований в области синтеза аналогов биологически активных сложных природных соединений с применением нитрилоксидного метода [3-5].

В настоящей работе приведены результаты по синтезу производных 4-алкокси-3-гептил-4,5,6,6а-тетрагидро-3aH-цикло-

пента[d]изоксазол-4-ола в качестве модельных аза-, окса-аналогов простаглицина.

Исходные гидроксоединения **1** доступны посредством реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-циклопентенона и нитрилоксидов, получаемых *in situ* из первичных нитросоединений с последующим восстановлением циклической кето-группы под действием борогидрида натрия [3].



Алкилирование гидроксильной группы соединений **1** проводилось с использованием соответствующих алкилгалогенидов. Первоначально эта реакция была изучена на примере взаимодействия иодметана с изоксазолином **1** (KOH, ДМСО, $\sim 20^\circ\text{C}$). В результате с выходом 74% был выделен соответствующий эфир **2a** (R = CH₃). Аналогично при взаимодействии спирта **1** с октилбромидом (NaH, ДМСО, $\sim 20^\circ\text{C}$) с выходом 73% был получен эфир **2b** (R = $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$). Структура полученных продуктов была доказана с применением современных физико-химических методов исследования.

В ходе выполнения данной работы были продемонстрированы новые возможности применения нитриоксидной технологии в синтезе разнообразных аналогов природных соединений, что позволяет использовать простые, дешевые и доступные исходные вещества и методы в синтезе сложных органических молекул.

ЛИТЕРАТУРА

1. Племенков В. В. Введение в химию природных соединений. Казань: Казань, 2001. 376 с.
2. 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.
3. Лахвич Ф.А., Хрипач В.А., Антоневиц И.П., Янкова Т.В., Королева Е.В., Ахрем А.А. Изоксазолиновый подход к синтезу 7-кетопростаноидов. // *ХГС*, 1988, № 7. – С. 966-971.
4. Формирование простаноидной боковой цепи в 1-ацилциклопентенах изоксазольным методом / И.П. Антоневиц [и др.] // Докл. НАН Беларуси. 2013. Т. 57, № 3. С. 70–75.
- Antonevich I. P. The catalytic hydrogenation of 3-(2-fluorophenyl)- and 3-(4-fluorophenyl)-4,4-ethylenedioxcyclopenta[*d*]-isoxazolines / I. P. Antonevich, Ya. M. Katok, S. V. Nesterova // *Trudy BGTU*. 2016. No. 4: *Khimiya, tekhnologiya organicheskikh veshchestv i biotekhnologiya*. [Proceedings of BSTU. 2016. No. 4: Chemistry, Technology of Organic Substances and Biotechnology]. P. 82 – 88.