

УДК 547.786.3+547.514.4

И. П. Антонец, кандидат химических наук, доцент (БГТУ);
С. В. Нестерова, ассистент (БГТУ)

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ФТОРФЕНИЛЬНЫХ 4-ОКСОЦИКЛОПЕНТА[*d*]ИЗОКСАЗОЛИНОВ И ИХ ДИОКСОЛАНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Осуществлен синтез ряда новых фторфенильных 4-оксоциклопента[*d*]изоксазолинов и их диоксолановых производных. Синтезированные соединения являются предшественниками циклических β-трикетонов, которые представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества, а также как промежуточные соединения в полном синтезе фторсодержащих простагланноидов.

A number of new fluorophenyl 4-oxocyclopentane[*d*]isoxazolines and their dioxolane derivatives has been synthesized. The obtained substances are of the interest as the perspective biologically active compounds as well as the intermediates in total synthesis of fluorinated prostaglandin analogues.

Введение. Разнообразные циклические β-ди- и β-трикетоны представляют интерес как полифункциональные, а многие из них как биологически активные соединения [1–3]. Особое значение приобретают фторсодержащие аналоги природных соединений [4–6], поскольку замена атомов водорода на фтор вследствие близости их размеров не приводит к существенному изменению пространственного строения молекул [7]. В случае биологически активных веществ это обуславливает их комплементарность с рецепторами и тем самым обеспечивает сохранение или усиление биологических свойств фторированных аналогов [1, 7], при этом, как правило, повышается их химическая и метаболическая стабильность. В этой связи актуальным является разработка схемы синтеза новых аналогов циклических β-трикетонов с фторсодержащей боковой ацильной цепью.

Цель настоящей работы – реализация схемы синтеза предшественников аналогов циклических β-трикетонов с фторсодержащей боковой ацильной цепью в качестве синтонов для получения новых фторированных простагланноидов [8, 9].

Основная часть. В рамках нитрилоксидного метода на первом этапе работы были получены соответствующие новые фторсодержащие 3-арил-4-оксоциклопента[*d*]изоксазолины посредством реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения ненасыщенных диполярофилов к соответствующим нитрилоксидам. В качестве диполярофила использовали 2-циклопентенон, который синтезировали в препаративных количествах из дициклопентадиена.

В качестве предшественников нитрилоксидов были использованы гидроксимоилхлориды **3 а, б** (схема 1). В этой связи первоначально был осуществлен синтез оксимов **2 а, б** из 2-фтор- или 4-фторбензальдегида **1 а, б** посредством взаимодействия фторсодержащих ароматических альдегидов с гидросиламингидрохлоридом (схема 1).

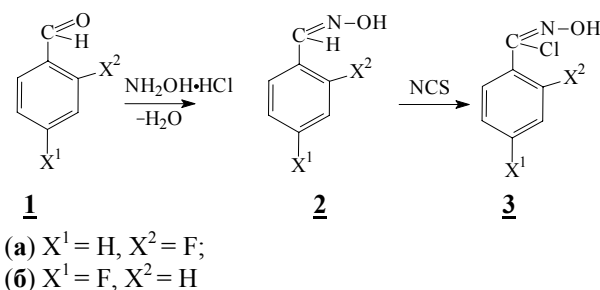


Схема 1

Гидроксимоилхлориды **3 а, б** в условиях реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения под действием триэтиламина превращались в нитрилоксиды **4 а, б**, которые *in situ* улавливались 2-циклопентеноном (схема 2).

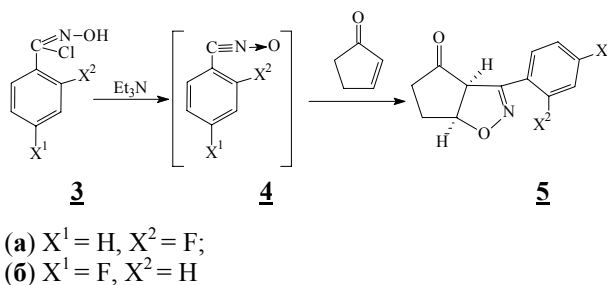
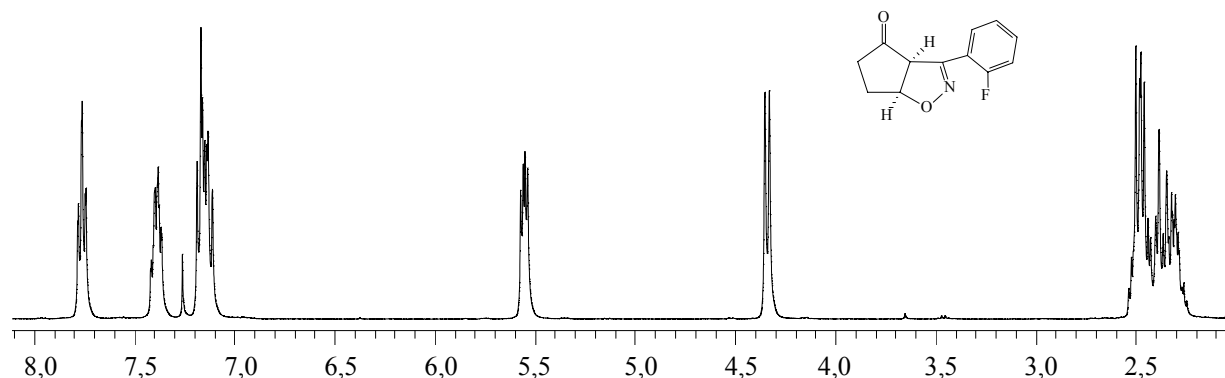


Схема 2

Реакцию циклоприсоединения проводили при комнатной температуре, продукты выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: эфир – петролейный эфир). В результате были получены 4-оксо-3-(*o*-фторфенил) или 4-оксо-3-(*n*-фторфенил)-циклопента[*d*]изоксазолины **5 а, б** с выходом 58,1 или 40,0% соответственно (таблица).

Структура полученных продуктов доказана с использованием современных физико-химических методов анализа органических соединений. В ПМР спектре полученного изоксазолина **5 а** (рис. 1) наиболее характерными для доказательства структуры являются сигналы Н-8 и Н-12 (для удобства сравнения спектральных данных используется ПГ нумерация атомов).

Рис. 1. ПМР спектр 4-оксо-3-(2-фторфенил)циклопента[*d*]изоксазолина

Так, сигнал протона Н-8 проявляется при 4,34 м. д. в виде дублета с константой спин-спинового взаимодействия $J = 8,7$ Гц. Сигнал в области 5,56 м. д. в виде дублета дублетов ($J_1 = 8,7$; $J_2 = 5,2$ Гц) отвечает протону Н-12. Положение сигналов, их мультиплетность соответствуют предложенной структуре. При этом смещение в более слабое поле сигнала Н-12 по сравнению с Н-8 обусловлено более сильным дезэкранирующим влиянием изоксазолинового атома кислорода, чем циклопентановой карбонильной группы.

Значение константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) Н-8 и Н-12 ($J_1 = 8,7$ Гц) соответствует *цис*-расположению соответствующих протонов, что подтверждает стереоспецифичность реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, протекающей по согласованному механизму.

В спектре ПМР соединения **5b** наблюдаются аналогичные сигналы, отвечающие всем фрагментам, присутствующим в формуле **5b**.

В ^{13}C ЯМР спектрах синтезированных конденсированных изоксазолинов **5** выполнено отнесение всех сигналов соответствующим С-атомам предложенной структуры.

Показано, что реакция протекала с высокой регио- и стереоселективностью, т. е. не наблюдалось образование региоизомерных, а также стереоизомерных продуктов. Об этом свидетельствует отсутствие характерных для данных изомеров сигналов в спектре ПМР, записанном для сырого продукта после первоначальной обработки реакционной смеси до хроматографического разделения. По-видимому, в данном случае первостепенным фактором, определяющим высокую региоселективность реакции диполярного циклоприсоединения, является электронный, а именно когда обладающий повышенной электронной плотностью атом кислорода нитрилоксидного диполя образует связь с наиболее электронодефицитным β -углеродным атомом $\text{C}=\text{C}$ связи диполярофила, в качестве которого выступает α,β -ненасыщенный кетон.

Выходы и физические свойства фторсодержащих конденсированных циклопента[*d*]изоксазолинов и их диоксолановых производных

Номер соединения	Структурная формула	Молекулярная масса, <i>M</i>	Брутто формула	Выход, %	$T_{\text{пл}}$, °С
5a		219,21	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$	58,1	84–87
5b		219,21	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$	40,0	134–137
6a		263,26	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$	30,0	114–117
6b		263,26	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$	50,5	115–118

Цис-стереохимия продуктов циклоприсоединения хорошо соответствует данным, полученным при рассмотрении стереохимических моделей изоксазолинов, созданных с помощью программы *CS ChemDraw 3D*, например для соединений **5a** и **6a** (см. рис. 2 и 3).

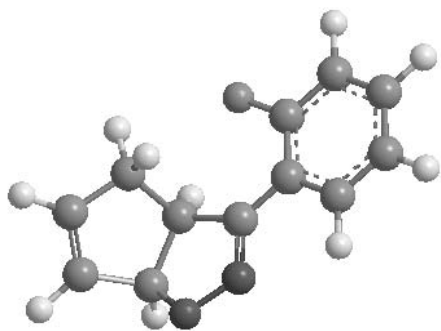


Рис. 2. Шаростержневая модель 3-(2-фторфенил)циклопент-5-ен[*d*]изоксазолина

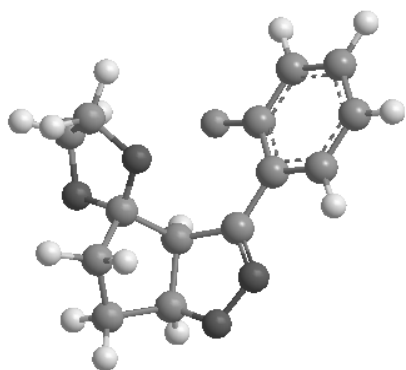
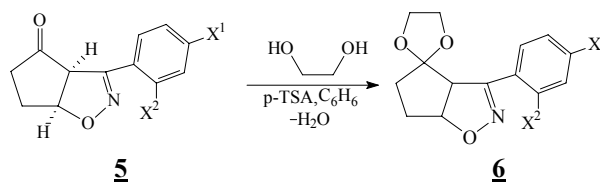


Рис. 3. Шаростержневая модель 3-(2-фторфенил)-4,4-этилендиоксициклопента[*d*]изоксазолина

В разработанной схеме синтеза новых аналогов биоактивных циклических β-трикетонс с фторсодержащей боковой ацильной цепью превращение изоксазолиновых предшественников в целевые синтоны достигается посредством восстановительного расщепления гетероцикла [10–12]. Однако реализация латентной бифункциональности изоксазолинового цикла в конденсированных изоксазолинах, содержащих кето-группу, не дало целевые ацилциклопентановые производные, а приводило к образованию сложной смеси неидентифицированных продуктов. В этой связи в данной работе до стадии восстановительного расщепления изоксазолинового цикла в 4-оксоциклопента[*d*]изоксазолинах было предпринято введение кетальной защиты карбонильной группы.

Взаимодействие кетона с этиленгликолем в присутствии *n*-толуолсульфоновой кислоты

проводили в колбе, снабженной ловушкой Дина – Старка с обратным холодильником для удаления выделяющейся в ходе реакции воды для смещения равновесия (схема 3). Синтез проводили до тех пор, пока в ловушке не переставала собираться вода. После водной обработки и колоночной хроматографии были выделены с выходами от хороших до умеренных соответствующие этиленкетали **6** наряду с непрореагировавшим исходным кетоном **5** (таблица). Так, в случае реакции 3-(*n*-фторфенил)-4-оксоциклопента[*d*]изоксазолина продукт получили в виде кристаллов с выходом 50,5%, а из 3-(*o*-фторфенил)-4-оксоциклопента[*d*]изоксазолина соответствующий этиленкеталь выделили с выходом 30,0% (таблица).



- (a) $X^1 = \text{H}, X^2 = \text{F}$;
(б) $X^1 = \text{F}, X^2 = \text{H}$

Схема 3

Структура полученных продуктов доказана с помощью ПМР и ^{13}C ЯМР спектроскопии.

В ПМР спектре продукта **6a** (рис. 4) появляются сигналы протонов этиленкетальной группы, которые для данных соединений с замещенными ароматическими радикалами являются химически неэквивалентными.

Изоксазолиновые протоны Н-8 и Н-12 кетала **6a** (рис. 4) проявляются в виде дублета дублетов при 4,10 и 5,26 м. д. соответственно, тогда как в исходном кетоне они наблюдались в области 4,34 и 5,56 м. д., т. е. оба сигнала сдвигаются в более сильное поле по сравнению с положением этих протонов в ПМР спектре исходного кетона.

Интересно, что в ПМР спектре 3-(2-фторфенил)-4,4-этилендиоксициклопента-[*d*]изоксазолина (рис. 4) все протоны циклопентанового кольца проявляются в виде отдельных сигналов. С помощью экспериментов по двойному резонансу было проведено доказательство полного отнесения этих сигналов. Так, подавление сигнала Н-12 в области 5,26 м. д. вызвало упрощение сигналов Н-8, который из дублета дублетов стал дублетом с КССВ 2,7 Гц, а также Н-11 в области 2,00–2,09 м. д. В свою очередь при подавлении сигнала Н-11 (2,00–2,09 м. д.) сигнал Н-12 превратился в дублет с $J = 9,1$ Гц, что соответствует его КССВ с Н-8 и характерно для относительно *цис*-расположения этих протонов. При этом

изменяется мультиплетность остальных протонов в положениях С-10 и С-11. Так, сигнал в области 1,76 м. д. из дублета дублетов стал дублетом с $J = 11,7$ Гц, т. е. исчезает КССВ, равная 6,7 Гц, что не может соответствовать геминальной константе С-11 протонов. Следовательно, этот сигнал отвечает одному из протонов при С-10.

Таким образом, удалось убедительно выполнить полное отнесение всех сигналов в ПМР спектре всем протонам, имеющимся в предложенной структурной формуле кеталя **ба**.

В ПМР спектре 3-(4-фторфенил)-4,4-этилендиоксициклопента[*d*]изоксазолина наблюдаются аналогичные сигналы, при этом сигнал Н-8 (3,99 м. д.) смещается в более сильное поле на 0,11 м. д. по сравнению с *o*-изомером (4,10 м. д.), что, очевидно, связано с более сильным дезэкранирующим влиянием на Н-8 фтора как электроноакцепторного заместителя в *o*-положении, чем в *n*-положении бензольного кольца молекулы.

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 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 [13].

Синтез оксимов 2-фтор- и 4-фторбензальдегидов. К раствору 15,0 г (0,120 моль) 4-фторбензальдегида в 30 мл этанола при охлаждении и перемешивании прибавили раствор 10,1 г (0,15 моль) гидроксиламина гидрохлорида в 30 мл воды. В реакционную смесь добавили 60 г льда и 6,0 г (0,15 моль) гидроксида натрия, после чего температуру реакционной смеси повысили до комнатной, при которой пере-

мешивали еще в течение 4 ч. Затем спирт отогнали на роторном испарителе, остаток экстрагировали эфиром (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия. После отделения осушителя основную часть эфира упарили на роторном испарителе. При этом выпали кристаллы, которые отфильтровали и промыли водой.

Получили 15,22 г (91%) оксима 4-фторбензальдегида, $T_{\text{пл}} = 87\text{--}90^\circ\text{C}$.

Аналогично из 15,0 г 2-фторбензальдегида получили 14,84 г (89%) оксима 2-фторбензальдегида, $T_{\text{пл}} = 69\text{--}71^\circ\text{C}$.

Синтез 2-фтор- и 4-фтор-N-гидроксибензимидазолхлоридов. К раствору 10 г (0,073 моль) соответствующего альдоксима в 155 мл свежеперегнанного хлороформа небольшими порциями при перемешивании и комнатной температуре прибавили 9,75 г (0,073 моль) N-хлорсукцинимиды. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение суток, а затем 2 ч при 50°C . Контроль за ходом реакции вели с помощью аналитической тонкослойной хроматографии.

Затем к реакционной смеси прибавили 20 мл воды, органический слой отделили, сушили сульфатом натрия, удалили растворитель на роторном испарителе при пониженном давлении. В результате получили 13,24 г или 16,15 г 2-фторфенил- или 4-фторфенил-производного соответственно. Остаток по данным ТСХ представлял собой продукт, достаточно чистый для дальнейшего использования.

При обсуждении спектральных данных использовали следующую нумерацию атомов:

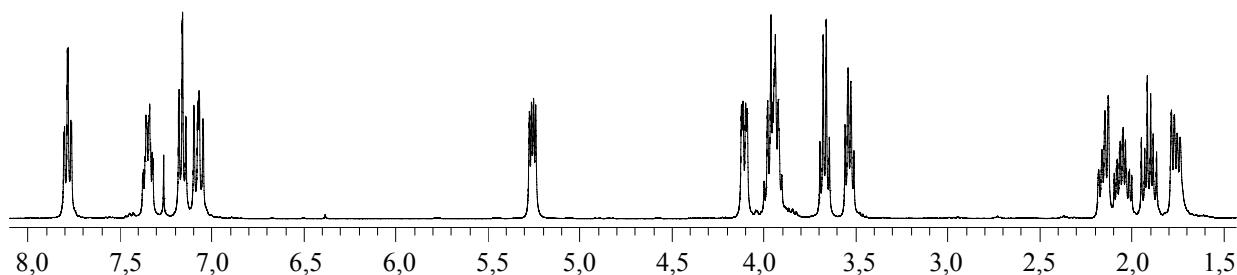
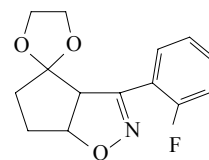
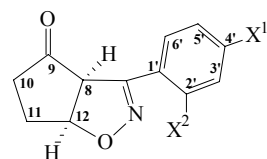


Рис. 4. ПМР спектр 3-(2-фторфенил)-4,4-этилендиоксициклопента[*d*]изоксазолина

Синтез 3-арил-4-оксоциклопента[*d*]-изоксазолинов. К раствору 5,1 г (0,062 моль) циклопент-2-енона в 30 мл диэтилового эфира при перемешивании одновременно из двух капельных воронок прибавляли растворы 8,6 мл (0,062 моль) триэтиламина в 30 мл эфира и 10,69 г (0,062 моль) соответствующего гидроксимоилхлорида в 30 мл эфира. Реакцию проводили при перемешивании и комнатной температуре до исчезновения исходного (анализ по ТСХ). Выпавший осадок затем отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром. Эфирный фильтрат упарили при пониженном давлении. Из полученного остатка выделяли продукт методом колоночной хроматографии на силикагеле при постепенном увеличении полярности элюента (эфир : гексан).

4-оксо-3-(2-фторфенил)циклопента-*[d]*-изоксазолин получен с выходом 58,1%. Кристаллы. $T_{пл} = 84-87^\circ\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР, (δ , м. д., CDCl_3 ; J , Гц): 7,77 дт (1H; $\text{H}_{ар-6}$; $J_1 = 7,4$; $J_2 = 1,5$); 7,37–7,42 м (1H; $\text{H}_{ар-4}$; $J_1 = 7,9$; $J_2 = 5,1$); 7,10–7,20 м (2H; $\text{H}_{ар-3}$ + $\text{H}_{ар-5}$; $J = 7,7$); 5,56 дд (1H, H-12, $J_1 = 8,7$; $J_2 = 5,2$); 4,34 д (1H, H-8; $J = 8,7$); 2,40–2,54 м (2H, H^A-10 + H^A-11 ; $J_1 = 9,1$; $J_2 = 5,3$); 2,30–2,41 м (2H, H^B-10 + H^B-11 , $J_1 = 6,8$; $J_2 = 5,9$; $J_3 = 2,3$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., CDCl_3 ; J , Гц): 209,91 (C=O); 160,33 ($J = 255$; C-F); 150,17 ($J = 4$; C=N); 131,91 ($J = 9$; C-4'); 130,02 ($J = 3$; C-6'); 124,20 ($J = 4$; C-5'); 116,42 ($J = 22$; C-3'); 115,92 ($J = 12$; C-1'); 85,61 (C-12); 60,83 ($J = 4$; C-8); 35,29 (C-10); 27,60 (C-11).

4-оксо-3-(4-фторфенил)циклопента-*[d]*-изоксазолин получен с выходом 40,0%. Кристаллы. $T_{пл} = 134-137^\circ\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР, (δ , м. д., CDCl_3 ; J , Гц): 7,83 м (2H; $\text{H}_{ар-2}$ + $\text{H}_{ар-6}$; $J = 8,8$); 7,05 т (2H; $\text{H}_{ар-3}$ + $\text{H}_{ар-5}$; $J = 8,8$); 5,52 дд (1H, H-12, $J_1 = 8,6$; $J_2 = 5,1$); 4,08 д (1H, H-8; $J = 8,6$); 2,44–2,56 м (2H, H^A-10 + H^A-11 ; $J_1 = 9,0$; $J_2 = 3,3$); 2,30–2,40 м (1H, H^B-11 , $J = 8,4$); 2,21–2,28 м (1H, H^B-10 , $J_1 = 5,4$; $J_2 = 4,1$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., CDCl_3 ; J , Гц): 210,18 (C=O); 163,66 ($J = 252$; C-F); 152,17 (C=N); 129,59 ($J = 8$; C-2' + C-6'); 124,23 ($J = 4$; C-1'); 115,59 ($J = 22$; C-3' + C-5'); 85,97 (C-12); 60,04 (C-8); 35,30 (C-10); 27,57 (C-11).

Этиленкетальная защита 3-арилзамещенных 4-оксоциклопента-*[d]*-изоксазолинов. Смесь, состоящую из 2,06 г (9,4 ммоль) 3-арилзамещенного 4-оксоциклопента-*[d]*-изоксазолина, 97 мл свежеперегнанного этиленгликоля, 171 мл бензола и каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты, кипятили с насадкой Дина – Старка до тех пор, пока в ловушке не перестала собираться вода, после чего воду

отделили, в ловушку Дина – Старка внесли активированные молекулярные сита и реакционную смесь кипятили еще 3 суток. Затем к реакционной смеси добавили насыщенный раствор хлорида натрия. Органический слой отделили, а водный экстрагировали бензолом (5×50 мл). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, растворитель отогнали на роторном испарителе. Полученный в виде масла сырой продукт подвергли колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир – гексан).

3-(2-фторфенил)-4,4-этилендиоксициклопента-*[d]*изоксазолин получен с выходом 30,0%. Кристаллы. $T_{пл} = 114-117^\circ\text{C}$.

Спектр ПМР (δ , м. д., CDCl_3 , J , Гц): 7,78 дт (1H; $\text{H}_{ар-6}$; $J_1 = 7,7$; $J_2 = 1,8$); 7,35 м (1H; $\text{H}_{ар-4}$; $J_1 = 7,3$; $J_2 = 1,8$); 7,16 дт (1H; $\text{H}_{ар-5}$; $J_1 = 7,6$; $J_2 = 1,0$); 7,07 м (1H; $\text{H}_{ар-3}$; $J_1 = 8,3$; $J_2 = 1,0$); 5,26 дд (1H, H-12, $J_1 = 9,1$; $J_2 = 4,7$); 4,10 дд (1H, H-8, $J_1 = 9,1$; $J_2 = 3,2$); 3,90–4,00 м (2H, $\text{H}_{этиленкет}$); 3,67 кв (1H, $\text{H}_{этиленкет}$; $J = 6,8$); 3,54 кв (1H, $\text{H}_{этиленкет}$; $J_1 = 6,8$); 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 ; $J_1 = 12,8$; $J_2 = 6,7$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., CDCl_3 ; J , Гц): 159,93 ($J = 250$; C-F); 152,85 ($J = 2$; C=N); 130,86 ($J = 9$; C-4'); 129,43 ($J = 4$; C-6'); 124,30 ($J = 3$; C-5'); 118,80 ($J = 12$; C-1'); 118,48 (C-9); 115,66 ($J = 22$; C-3'); 86,70 (C-12); 64,29 + 65,24 ($\text{C}_{этиленкет}$); 60,08 ($J = 6$; C-8); 33,02 (C-10); 30,56 (C-11).

3-(4-фторфенил)-4,4-этилендиоксициклопентаноизоксазолин получен с выходом 50,5%. Кристаллы. $T_{пл} = 115-118^\circ\text{C}$.

Спектр ПМР (δ , м. д., CDCl_3 , J , Гц): 7,65 м (2H; $\text{H}_{ар-2}$ + $\text{H}_{ар-6}$; $J_1 = 9,0$; $J_2 = 5,4$; $J_3 = 2,1$); 7,05 тд (2H; $\text{H}_{ар-3}$ + $\text{H}_{ар-5}$; $J_1 = 9,0$; $J_2 = 2,1$); 5,24 м (1H, H-12, $J_1 = 9,0$; $J_2 = 6,8$; $J_3 = 4,7$; $J_4 = 1,9$); 3,99 м (1H, $\text{H}_{этиленкет}$, $J = 6,5$); 3,87–3,94 м (2H, H-8 + $\text{H}_{этиленкет}$; $J_1 = 9,2$; $J_2 = 6,7$; $J_3 = 1,5$); 3,74 м (1H, $\text{H}_{этиленкет}$; $J_1 = 13,4$; $J_2 = 7,5$; $J_3 = 6,5$); 3,58 м (1H, $\text{H}_{этиленкет}$; $J_1 = 14,2$; $J_2 = 7,5$; $J_3 = 6,5$); 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 ; $J_1 = 12,8$; $J_2 = 10,5$; $J_3 = 6,1$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., CDCl_3 ; J , Гц): 163,24 ($J = 250$; C-F); 155,15 (C=N); 128,91 ($J = 9$; C-2' + C-6'); 126,62 ($J = 4$; C-1'); 118,29 (C-9); 115,31 ($J = 22$; C-3' + C-5'); 86,92 (C-12); 60,37 + 64,91 ($\text{C}_{этиленкет}$); 59,31 (C-8); 33,66 (C-10); 30,23 (C-11).

Закключение. Показано, что синтез изоксазолинов протекал с высокой регио- и стереоселективностью.

Превращение полученных изоксазолинов в аналоги фторсодержащих циклических

β -трикетоннов возможно посредством восстановительного расщепления изоксазолинового гетероцикла.

Синтезированные соединения являются предшественниками аналогов фторсодержащих триацетилметанов и удобными интермедиатами в синтезе фторированных прогестероидов и других сложных природных соединений и их биоактивных аналогов.

Литература

1. Исакова, В. Г. Химия фторзамещенных β -дикетоннов и их производных / В. Г. Исакова, Т. С. Хлебникова, Ф. А. Лахвич // Успехи химии. – 2010. – Т. 79, № 10. – С. 929–960.
2. Synthesis and properties of fluorinated 2-benzoylcyclohexane-1,3-diones / Т. S. Khlebnikova [et al.] // Russian Journal of General Chemistry. – 2007. – Vol. 77, No. 10. – P. 1724–1731.
3. 2-perfluoroalkanoylcyclopentane-1,3-diones. Synthesis and some transformations / Т. S. Khlebnikova [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2012. – Vol. 48, No. 10. – P. 1277–1282.
4. Be'gue', J.-P. Recent advances (1995–2005) in fluorinated pharmaceuticals based on natural products / J.-P. Be'gue', D. Bonnet-Delpon // Journal of Fluorine Chemistry. – 2006. – Vol. 127. – P. 992–1012.
5. Isanbor, C. Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents / C. Isanbor, D. O'Hagan // Journal of Fluorine Chemistry. – 2006. – Vol. 127. – P. 303–319.
6. Shah, P. The role of fluorine in medicinal chemistry / P. Shah, A. D. Westwell // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2007. – Vol. 22, No. 5. – P. 527–540.
7. Kirsch, K. Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Application. / K. Kirsch. – Weinheim: Wiley-VCH, 2004. – 320 p.
8. Barnette, W. E. The synthesis and biology of fluorinated prostacyclins / W. E. Barnette // CRC Crit. Rev. Biochem. – 1984. – Vol. 15, No. 3. – P. 201–235.
9. Серков, И. В. Фторангидриды простагландинов в синтезе производных природных простагландинов по карбоксильной группе / И. В. Серков, В. В. Безуглов // Биоорг. химия. – 2009. – Т. 35, № 1. – С. 122–128.
10. Антоневиц, И. П. Взаимодействие 3-фенилциклопентеноизоксазолина с никелем Ренея в трифторуксусной кислоте / И. П. Антоневиц, Я. М. Каток, С. В. Нестерова // Труды БГТУ. Сер. IV. Химия и технология орган. в-в. – 2008. – Вып. XVI. – С. 8–11.
11. Антоневиц, И. П. Восстановительное расщепление 5-бром-6-гидроксициклопентаноизоксазолинов / И. П. Антоневиц, С. В. Нестерова, Я. М. Каток // Труды БГТУ. Сер. IV. Химия и технология орган. в-в. – 2010. – Вып. XVIII. – С. 17–22.
12. Антоневиц, И. П. Каталитическое гидрирование ряда 3-арил- и 3-алкилциклопентеноизоксазолинов / И. П. Антоневиц, С. В. Нестерова // Труды БГТУ. Сер. IV. Химия и технология орган. в-в. – 2009. – Вып. XVII. – С. 18–22.
13. Armarego, W. L. F. Purification of laboratory chemicals / W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai. – 5-th ed. – Oxford: Butterworth – Heinemann, 2003. – 609 p.

Поступила 28.02.2013