

На правах рукописи



ТУРМАНОВ РАХЫМЖАН АХМЕТХАНОВИЧ

**ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 4,4-ДИЭТОКСИ-
БУТАН-1-АМИНА В СИНТЕЗЕ 2-(2-ОКСОАЛКИЛ)- И
2-ФОСФОРИЛПИРРОЛИДИНОВ – АНАЛОГОВ АЛКАЛОИДА
ГИГРИНА И ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ ПРОЛИНА**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Казань – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленном структурном подразделении федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

Научный руководитель: доктор химических наук
Газизов Альмир Сабирович

Официальные оппоненты: **Стойков Иван Иванович,**
доктор химических наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», кафедра органической и медицинской химии, заведующий;

Никитина Полина Андреевна,
кандидат химических наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», кафедра технологии тонкого органического синтеза и химии красителей, доцент.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва.

Защита диссертации состоится 23 декабря 2022 года в 10 ч. на заседании диссертационного совета 24.2.312.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», по адресу: 420015, г. Казань, К. Маркса, 68, зал заседаний Учёного совета, А-330.

С диссертаций можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и на сайте <https://www.kstu.ru/servlet/contentblob?id=432556>.

Отзыв на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, 68, КНИТУ, учёному секретарю диссертационного совета 24.2.312.03 и по e-mail: gulia_nn@yahoo.com.

Автореферат разослан _____ 2022 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета



Нугуманова Гульнара Наильовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Гетероциклические соединения играют важнейшую роль в различных биологических процессах и привлекают пристальное внимание исследователей на протяжении многих десятилетий. Производные пирролидина являются привлекательным классом гетероциклических соединений. Примечательно, что пирролидиновый цикл – один из наиболее часто встречающихся в структуре лекарственных препаратов гетероциклов. Этот структурный фрагмент входит в состав множества биологически активных соединений, как природных (алкалоиды никотин, гигрин, аминокислота пролин и.д.), так и синтетических. Учитывая это, не вызывает удивления значительное количество усилий, посвящённых поиску новых путей синтеза производных пирролидина.

Простыми пирролидиновыми алкалоидами являются 2-(2-оксопропил)пирролидины (1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-оны), в частности, гигрин и норгигрин. Повышенный интерес к этим производным пирролидина, а также структурно родственным соединениям, обусловлен как их разнообразной биологической активностью, так и участием норгигрина в биосинтезе обширного ряда алкалоидов, в частности, алкалоидов тропанового ряда. Не меньшее внимание вызывают фосфорсодержащие аналоги аминокислоты пролина – 2-фосфорилпирролидины. Отметим, что структурно эти соединения являются α -аминофосфонатами, биологическая активность которых также хорошо известна. Фосфорсодержащие производные пирролидина проявляют бактерицидную, фунгицидную, гербицидную активности, активность в отношении вируса гепатита В, обладают способностью ингибировать различные протеазы. Отдельно следует подчеркнуть, что модификация природных соединений, а также синтез их аналогов, в том числе и фосфорсодержащих, является одним из наиболее перспективных и широко используемых подходов для создания новых типов биологически активных агентов. Очевидно, что успешная реализация этого подхода неразрывно связана с возможностью получения соответствующих производных. Таким образом, разработка новых методов синтеза производных пирролидина, в частности, 2-(2-оксоалкил)- и 2-фосфорилпирролидинов, является важной и актуальной задачей органической химии.

Степень разработанности темы исследования. К началу наших исследований в литературе имелось значительное количество публикаций, посвященных методам синтеза как 2-(2-оксоалкил)-, так и 2-фосфорилпирролидинов. Несмотря на большое многообразие существующих подходов, все они могут быть разделены на две большие группы. Первая включает в себя модификацию существующего фрагмента пирролидина с введением в него карбонильной либо фосфорильной группы. Необходимым условием при этом является наличие в исходном производном пирролидина той или иной функциональной группы, обеспечивающей возможность его модификации. Второй подход подразумевает меж- или внутримолекулярную циклизацию ациклических соединений с формированием пирролидинового цикла, при этом необходимый заместитель (фосфорильная либо карбонильная группа) уже входит в состав соединения-предшественника.

Существенным недостатком этих методов является необходимость трудоёмкого предварительного синтеза исходных соединений – функционализированных производных пирролидина в одном случае, и карбонил/фосфорсодержащих

ациклических соединений – во втором. Зачастую эти синтезы отличаются многостадийностью, использованием труднодоступных либо дорогостоящих катализаторов и/или реагентов. Как правило, при этом требуется введение в молекулу тех или иных защитных групп с последующим их снятием, что также значительно усложняет синтетическую схему. К примеру, описанный в одной из работ синтез (4-амино-1-диазо-2-оксобутил)фосфоната – прекурсора для получения 2-фосфорилпирролидина – включает в себя три стадии с общим выходом ~ 40%, причем начинается синтез с далеко не тривиального сульфимина 2-аминопропановой кислоты. Очевидно, что при этом даже незначительное изменение структуры конечного продукта, скажем, замена одного заместителя у атома фосфора на другой, неизбежно влечет за собой необходимость повторного синтеза соответствующего исходного соединения. Таким образом, на настоящий момент имеется необходимость в создании общего подхода к синтезу 2-замещенных производных пирролидина на основе легкодоступных универсальных соединений-прекурсоров, позволяющего легко варьировать природу вводимых в пирролидиновый цикл заместителей и осуществлять синтез широкого круга целевых 2-замещенных пирролидинов.

Ранее нами был разработан одnoreакторный подход к синтезу 2-(гетеро)арилпирролидинов, основанный на кислотно-катализируемой реакции функционализированных производных 4,4-диэтоксипутан-1-амин и 2-этоксипирролидина с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами. Ключевой стадией этих реакций является внутримолекулярная циклизация производных 4,4-диэтоксипутан-1-амин с образованием электрофильной частицы – катиона 1-пирролиния. В целом, механизм этих реакций весьма похож на механизм реакции Манниха. Отметим, что способность электрофильных частиц вступать во взаимодействие с производными кислот Р(III) по схеме реакции Арбузова также хорошо известна. С учетом этих данных, мы предположили, что в реакциях с производными 4,4-диэтоксипутан-1-амин в качестве нуклеофилов могут быть использованы и карбонильные соединения – типичные субстраты для реакции Манниха, а также производные кислот Р(III).

Целью работы является синтез новых производных 2-(2-оксоалкил)- и 2-фосфорилпирролидина – аналогов алкалоида гигрина и фосфорсодержащих аналогов пролина, основанный на оригинальной кислотно-катализируемой реакции *C*- и *P*-нуклеофилов с функционализированными производными 4,4-диэтоксипутан-1-амин и 2-этоксипирролидина.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Синтез исходных соединений – замещённых производных 4,4-диэтоксипутан-1-амин: 1-(4,4-диэтоксипутил)мочевин, *N*-(4,4-диэтоксипутил)амидов кислот Р(V); а также 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов.
2. Изучение взаимодействия 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с карбонильными *C*-нуклеофилами на примере алифатических ациклических и циклических кетонов, и производных ацетофенона.
3. Изучение взаимодействия 1-(4,4-диэтоксипутил)мочевин, *N*-(4,4-диэтоксипутил)амидов кислот Р(V) и 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с производными кислот фосфора (III).

Научная новизна работы. В результате проведённого исследования впервые показано, что взаимодействие 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с кетонами различного строения в присутствии трифторуксусной кислоты, *L*-пролина и пиридина приводит к новым производным 2-(2-оксоалкил)пирролидина. Выявлено, что наличие в структуре кетона арильной группы препятствует протеканию реакции и приводит к снижению выхода целевых соединений, в то время как наличие алкильной группы его увеличивает. Установлено, что в случае несимметричных метил(алкил)кетонов реакция протекает региоселективно с замещением только метильной группы.

Впервые показано, что *N*-(4,4-диэтоксипропан-2-ил)амины кислот фосфора (V) вступают в реакцию с кетонами с образованием *N*-фосфорилированных 2-(2-оксоалкил)пирролидинов в присутствии каталитической системы *L*-пролин / трифторуксусная кислота / пиридин.

Впервые показано, что взаимодействие 1-(4,4-диэтоксипропан-2-ил)мочевин и 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с диарилхлорфосфинами в присутствии уксусной кислоты или диарилфосфинистыми кислотами в присутствии ацетилхлорида приводит к образованию новых (пирролидин-2-ил)фосфиноксидов – фосфорсодержащих аналогов пролина. Установлено, что наличие в арильном фрагменте 1-(4,4-диэтоксипропан-2-ил)-3-арилмочевины электронодонорных заместителей снижает выход целевых соединений, а наличие электроноакцепторных, напротив, увеличивает.

Теоретическая и практическая значимость. Разработан новый метод синтеза ранее неизвестных производных 2-(2-оксоалкил)пирролидинов (аналогов алкалоида гигрина), основанный на реакции 2-этоксипирролидинов с алифатическими и ароматическими кетонами – производными ацетофенона – с использованием в качестве катализатора системы *L*-пролин / трифторуксусная кислота / пиридин.

Разработан новый метод синтеза (пирролидин-2-ил)фосфиноксидов (фосфорсодержащих аналогов аминокислоты пролина), базирующийся на взаимодействии функционализированных производных 4,4-диэтоксипропан-1-амина и 2-этоксипирролидина с диарилхлорфосфинами и диарилфосфинистыми кислотами.

Синтезировано 59 новых соединений и установлено, что некоторые из полученных производных пирролидина обладают цитотоксичностью в отношении клеточных линий M-Hela, MCF-7, сопоставимой с цитотоксичностью препарата сравнения Тамоксифена, являясь при этом гораздо менее токсичными по отношению к нормальным клеткам Chang liver.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту научной специальности ВАК 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в пунктах: п.1. «Выделение и очистка новых соединений», п.3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п.7. «Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

На защиту выносятся следующие положения:

1. Метод синтеза 2-(2-оксоалкил)пирролидинов (1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-онов) (аналогов алкалоида гигрина), основанный на реакции производных 2-этоксипирролидина с кетонами в присутствии смешанного катализатора *L*-пролин / трифторуксусная кислота / пиридин;

2. Метод синтеза 2-фосфорилпирролидинов (фосфорсодержащих аналогов аминокислоты пролина), основанный на реакции диарилхлорфосфинов с функционализированными производными 4,4-диэтоксипутан-1-амин и 2-этоксипирролидина в присутствии уксусной кислоты;

3. Синтез производных 2-фосфорилпирролидина взаимодействием ди-*n*-толилфосфинистой кислоты с 1-(4,4-диэтоксипутан)мочевинами в присутствии ацетилхлорида;

4. Синтез 2-(2-оксипропил)пирролидина, имеющего у атома азота фосфорильный заместитель, основанный на реакции ди-*o*-толил-*N*-(4,4-диэтоксипутан)амидофосфата с ацетоном.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (2019, Санкт-Петербург); XXIII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием) (2020, Нижний Новгород); II Научная конференция «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященная 75-летию ИОФХ им. А.Е. Арбузова и Казанского научного центра РАН (2020, Казань); Научная инициатива иностранных студентов и аспирантов (с международным участием) (2021, Томск); Современные проблемы органической химии (2021, Новосибирск); Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней (2021, Сочи); Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений (2021, Сочи); VI Северокавказский симпозиум по органической химии (2022, Ставрополь).

Публикации. Диссертант является соавтором 15 публикаций, из них 6 статей в отечественных и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для размещения материалов диссертаций и входящих в реферативные базы Web of Sciences, Scopus, РИНЦ, 8 тезисов докладов на конференциях различного уровня; по результатам работы получен 1 патент Российской Федерации.

Методы исследования и степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается использованием большого набора спектральных методов: спектроскопии ^1H , ^{13}C , 2D ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа.

Работа выполнена на кафедре технологии основного органического и нефтехимического синтеза имени профессора Г.Х. Камая ФГБОУ ВО «КНИТУ» и в лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Объём и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 134 страницах машинописного текста, включает 7 рисунков, 83 схемы и 6 таблиц. Работа состоит из введения, 3 глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка использованной литературы, включающего 171 библиографическую ссылку. Первая глава посвящена литературному обзору по синтезу аналогов алкалоида гигрина и фосфорсодержащих аналогов пролина. Вторая глава посвящена обсуждению полученных результатов. В третьей главе приведено описание экспериментов и спектральные характеристики полученных соединений.

Личный вклад автора. Автор диссертационной работы самостоятельно проведён анализ литературных данных, экспериментальная часть работы, анализ и

обработка данных физико-химических методов исследования. Также соискатель принимал участие в постановке цели работы и разработке плана исследований, обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке статей и тезисов докладов по теме диссертационной работы.

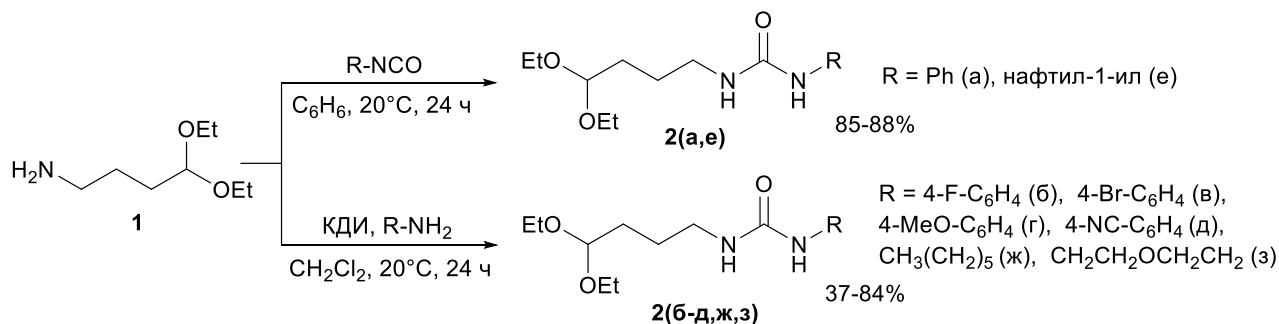
Автор выражает благодарность своему научному руководителю д.х.н., проф. А.С. Газизову за всестороннюю поддержку, ценные советы и помощь в обсуждении полученных результатов. Автор также считает своим долгом выразить благодарность к.х.н., н.с. А.В. Смолобочкину за повседневное внимание и помощь при проведении исследований. Автор выражает благодарность зав. лабораторией ЭОС им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, д.х.н., проф. А.Р. Бурилову и всем сотрудникам лаборатории за поддержку и помощь при выполнении данной диссертационной работы. Автор благодарит зав. кафедрой ТООНС ФГБОУ ВО «КНИТУ», д.х.н., проф. С.В. Бухарову и всех её сотрудников за помощь при подготовке диссертационной работы. Автор выражает глубокую признательность сотрудникам лаборатории физико-химического анализа и лаборатории радиоспектроскопии ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН; к.б.н., зав. лабораторией микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН А.Д. Волошиной за проведение биологических исследований; к.х.н., с.н.с. лаборатории химии координационных полиядерных соединений Института неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН Ю.К. Ворониной за проведение рентгеноструктурного анализа.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2.1 Синтез исходных производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина и 2-этоксипирролидина

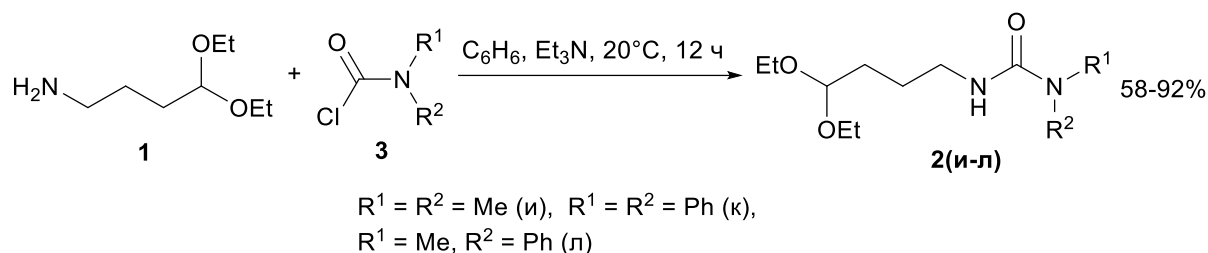
Синтез исходных 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин осуществляли несколькими способами по ранее разработанным методикам. Соединения **2(а,е)** были синтезированы взаимодействием 4,4-диэтоксибутан-1-амина с соответствующими изоцианатами в бензоле. 1-(4,4-Диэтоксибутил)мочевины **2(б-д,ж,з)** были получены взаимодействием аминов с 1,1'-карбонилдиимидазолом и последующей обработкой образующихся 1*H*-имидазол-1-карбоксамидов 4,4-диэтоксибутан-1-амином (Схема 2.1).

Схема 2.1



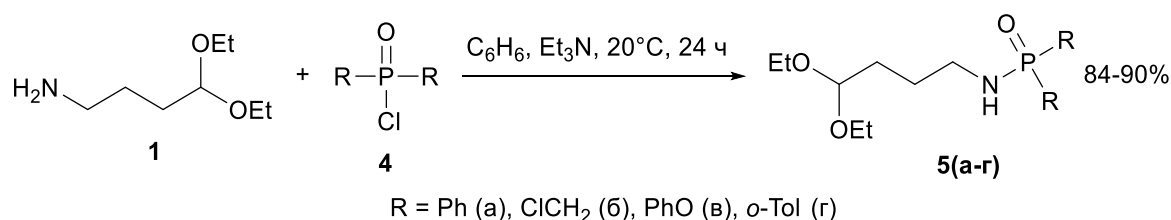
Реакцией аминокетала **1** с диметилкарбамоилхлоридом **3и**, дифенилкарбамоилхлоридом **3к**, метил(фенил)карбамоилхлоридом **3л** в бензоле в присутствии триэтиламина были синтезированы соединения **2(и-л)** (Схема 2.2).

Схема 2.2



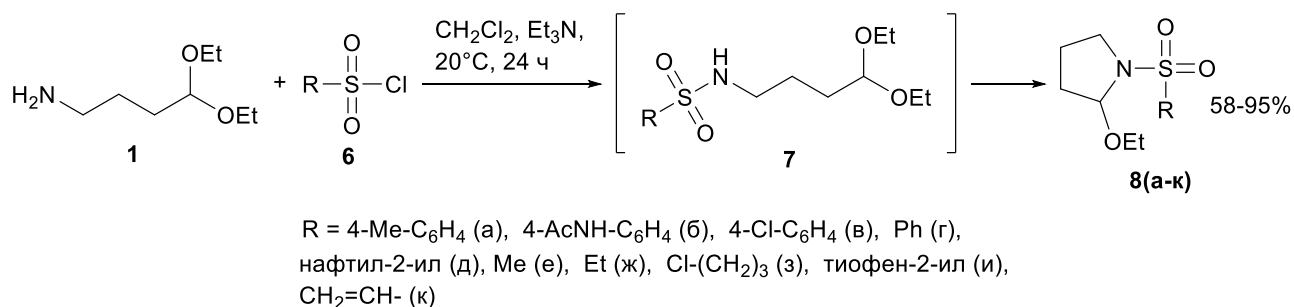
N-фосфорилзамещенные производные 4,4-диэтоксипутан-1-амина **5(a-г)** были получены взаимодействием аминокетала **1** с хлорангидридами кислот фосфора **4(a-г)** в соответствии с ранее описанной методикой (Схема 2.3).

Схема 2.3



Синтез соединений **8(a-к)** осуществлялся в одну стадию с использованием ранее описанной методики – взаимодействием сульфонилхлоридов **6** с 4,4-диэтоксипутан-1-амином **1** в присутствии триэтиламина (Схема 2.4).

Схема 2.4



2.2 Взаимодействие функционализированных производных 4,4-диэтоксипутан-1-амина и 2-этоксипирролидина с кетонами. Синтез 2-(2-оксоалкил)пирролидинов

Как уже отмечалось, в основу настоящего исследования легло предположение о том, что взаимодействие функционализированных производных 4,4-диэтоксипутан-1-амина и/или 2-этоксипирролидина с *C*-нуклеофилами – кетонами – может привести к 2-замещённым производным пирролидина, имеющим в своем составе карбонильную группу. Интерес к этим соединениям вызван как их биологической активностью, так и участием структурно родственных алкалоидов пирролидинового ряда – гигрина и норгигрина – в биосинтезе большого числа пирролидинсодержащих алкалоидов. Следует отметить, что несмотря на имеющиеся в литературе примеры синтеза 2-(2-оксоалкил)пирролидина на основе реакции Манниха, большинство из них требует предварительного многостадийного синтеза исходных соединений и отличается использованием дорогостоящих и труднодоступных катализаторов, таких, как смешанный комплекс полиоксвольфрамата и гафния (IV), или бис(имидодифосфат) на основе производного 2,2'-гидрокси-1,1'-бинафталина.

2.2.1 Взаимодействие 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с кетонами

Предварительные эксперименты с использованием в качестве модельных соединений 1-тозил-2-этоксипирролидина **8a** и ацетона показали, что в присутствии трифторуксусной кислоты действительно наблюдается образование целевого 1-(1-тозилпирролидин-2-ил)пропан-2-она **9a** (не более 10% согласно данным ^1H ЯМР-спектроскопии) наряду с большим количеством побочных продуктов (табл. 2.1, № 2) (Схема 2.5). Отметим, что образование целевого соединения **9a** наблюдается только при кипячении реакционной смеси, при комнатной температуре реакция не протекает (табл. 2.1, № 1). Проведённый анализ литературы показал, что использование в качестве исходных соединений енаминов вместо кетонов способствует более гладкому протеканию реакции, при этом зачастую возможно формирование енаминов *in situ* из соответствующих карбонильных соединений и вторичных аминов. С учётом этих данных, нами была проведена серия экспериментов с использованием в качестве со-катализаторов вторичных аминов. Действительно, оказалось, что использование в качестве катализатора *L*-пролина позволяет повысить выход продукта, хотя и довольно незначительно – до 15% (табл. 2.1, № 3). Мы предположили, что невысокий выход целевого пирролидина **9a** в этом случае связан с тем, что пролин является слабой кислотой, что препятствует образованию катиона пирролиния из 2-этоксипирролидина **8a**. В эту же пользу свидетельствует и более низкий выход продукта **9a** в присутствии пиридина (табл. 2.1, № 4). В то же время, добавление 1 эквивалента трифторуксусной кислоты значительно увеличивает выход целевого соединения – до 85% (табл. 2.1, № 5). Отметим, что все эти реакции проводились с использованием ацетона в качестве и реагента, и растворителя, что может представлять неудобства при использовании других, более высококипящих и менее доступных кетонов. С учетом этого, мы попытались уменьшить количество используемого кетона, при этом в качестве растворителя был выбран диоксан. Проведение реакции в присутствии 10 мольных эквивалентов ацетона привело лишь к незначительному снижению выхода целевого соединения (табл. 2.1, № 6). Примечательно, что реакция может быть проведена и в отсутствие пиридина, при этом выход целевого соединения несколько снижается (табл. 2.1, № 7). Использование в качестве со-катализатора *D*-пролина вместо *L*-пролина не оказывает существенного влияния на выход целевого соединения **9a** (табл. 2.1, № 8). Несмотря на то, что *L*-пролин является одним из наиболее часто используемых органокатализаторов в асимметрической реакции Манниха, в нашем случае какой-либо энантиоселективности реакции добиться не удалось.

Схема 2.5

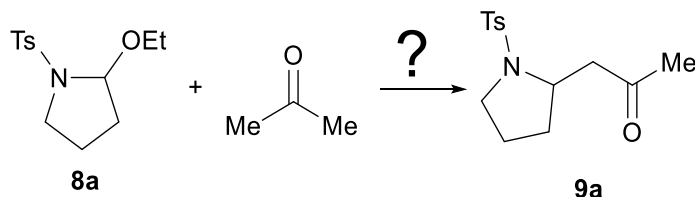


Таблица 2.1 – Оптимизация условий реакции ацетона с 1-(1-тозилпирролидин-2-ил)пропан-2-оном

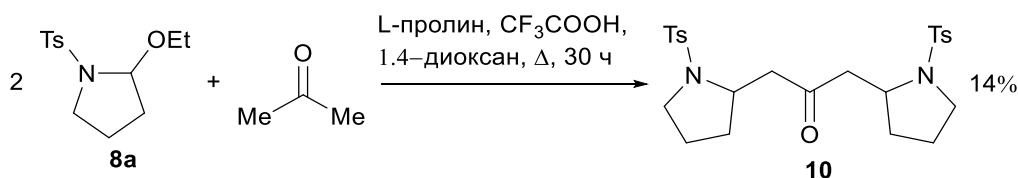
№	8a : ацетон : <i>L</i> -пролин : пиридин : CF ₃ CO ₂ H (экв)	Растворитель, температура, время	Выход (%) ^a
1	1 : - : 0 : 0 : 1	ацетон (10 мл), 20°C, 16 ч	0
2	1 : - : 0 : 0 : 1	ацетон (10 мл), Δ, 16 ч	10
3	1 : - : 1 : 0 : 0	ацетон (10 мл), Δ, 18 ч	15
4	1 : - : 1 : 1 : 0	ацетон (10 мл), Δ, 16 ч	7
5	1 : - : 1 : 1 : 1	ацетон (10 мл), Δ, 12 ч	85
6	1 : 10 : 1 : 1 : 1	1,4-диоксан, Δ, 15 ч	80
7	1 : - : 1 : 0 : 1	ацетон (10 мл), Δ, 10 ч	75
8	1 : - : 1 ^b : 0 : 1	ацетон (10 мл), Δ, 10 ч	90

^a выход продукта согласно данным ¹H ЯМР-спектроскопии;

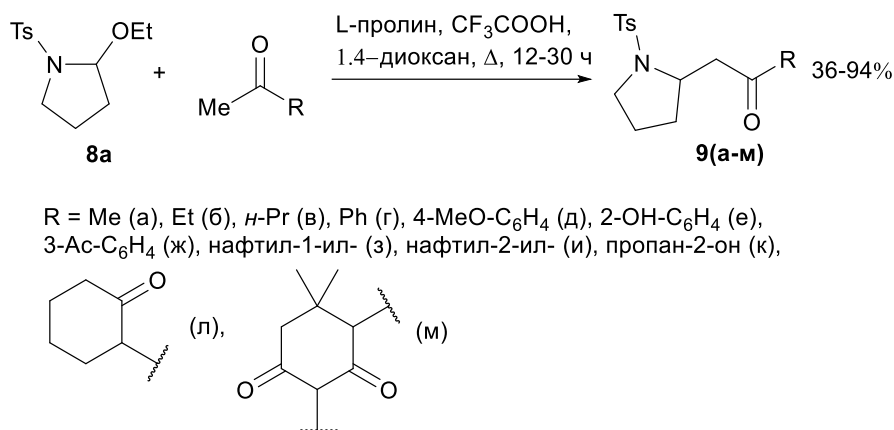
^b в качестве со-катализатора использовался *D*-пролин.

Выявив наиболее оптимальные условия реакции, мы приступили к изучению границ её применимости с использованием в качестве карбонильной компоненты различных метилкетонов (Схема 2.6). Первоначально, нами была осуществлена попытка синтеза соединения, имеющего в своем составе два пирролидиновых фрагмента, с использованием в качестве карбонильной компоненты ацетона. Целевой продукт был выделен в виде смеси диастереомеров (*dr* = 1 : 1) с выходом 14%, основным продуктом при этом является соединение **9a**. Отметим, что полученное соединение **10** является аналогом одного из пирролидиновых алкалоидов – кускогигрина.

Схема 2.6

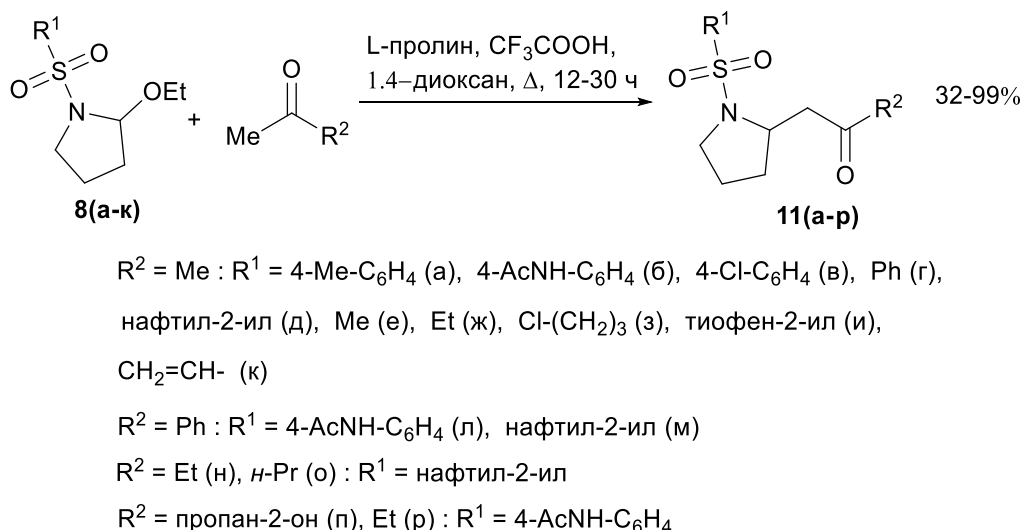


Взаимодействие 2-этоксипирролидина **8a** с другими алифатическими кетонами позволило получить соединения **9(a-м)** (Схема 2.7). Интересно, что реакция протекала исключительно региоселективно, с участием только метильной группы кетона. Аналогичным образом реагировал с соединением **8a** и циклический кетон – циклогексанон. Согласно данным ЯМР ¹H спектроскопии, соединение **9л** образуется в виде эквимольной смеси диастереомеров (*dr* = 1 : 1). С таким же успехом были использованы в реакции ароматические кетоны – производные ацетофенона, а также 1- и 2-ацетонафтоны. Использование в реакции 1,3-диацетилбензола привело к образованию сложной смеси продуктов, из которой был выделен монозамещенный продукт **9ж** с выходом 36%. В целом, ароматические кетоны реагируют несколько хуже алифатических, приводя к целевым соединениям с меньшими выходами. Это согласуется с литературными данными и может быть объяснено более низкой нуклеофильностью промежуточных ароматических енаминов.



На следующем этапе исследований нами был расширен круг *N*-замещенных 2-этоксипирролидинов **8**, вступающих в эту реакцию (Схема 2.8). Наличие в сульфонильном фрагменте 2-этоксипирролидина ароматических (соединения **8а-г**), полиароматических (соединение **8д**), гетероциклических (соединение **8и**), алифатических (соединения **8е-з**) и ненасыщенных (соединение **8к**) заместителей не мешает протеканию реакции. При этом какой-либо явно выраженной зависимости выхода целевого соединения от природы заместителя не наблюдается. Так, например, соединения **11в**, **11и**, **11ж** и **11д**, имеющие в своем составе *p*-хлорфенильный, 2-тиофенильный, этильный и 2-нафтильный фрагменты, соответственно, были получены со сравнимыми выходами – 72-79%. В то же время, сохраняется тенденция к снижению выхода целевого соединения при переходе от алифатических альдегидов к производным ацетофенона (например, выходы соединений **11б** и **11л**, **11д** и **11м** отличаются в два раза – 68 и 32%, 58 и 29%, соответственно).

Схема 2.8



Структура полученных соединений была подтверждена данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии.

Структура соединений **9г** (номер CCDC 2175119), **9д** (номер CCDC 2175120), **11в** (номер CCDC 2175121) была дополнительно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа. В качестве примера на рисунке 2.1. приведена структура соединения **11в**.

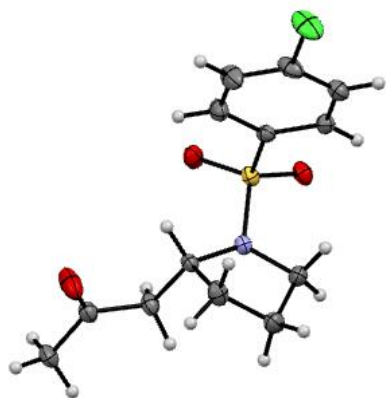
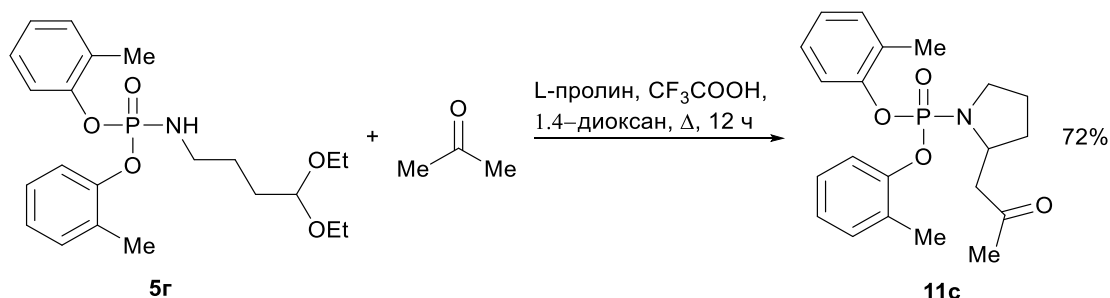


Рисунок 2.1 – Структура соединения **11в** в кристалле согласно данным рентгеноструктурного анализа

В ходе наших предыдущих исследований было установлено, что *N*-(4,4-диэтоксипентил)мочевины, а также *N*-(4,4-диэтоксипентил)амиды кислот фосфора (V) также способны взаимодействовать с нуклеофильными реагентами с образованием производных пирролидина. Мы предположили, что использование этих соединений в реакциях с кетонами позволит нам получить соответствующие 2-замещённые производные пирролидина. К сожалению, оказалось, что взаимодействие 1-(4,4-диэтоксипентил)-3-фенилмочевины с ацетоном не приводит к желаемому продукту. В тоже время, реакция ацетона с фосфорсодержащим производным 4,4-диэтоксипентан-1-амин **5г** позволила получить соответствующий пирролидин **11с**, содержащий у атома азота фосфорильный фрагмент, с выходом 72% (Схема 2.9).

Схема 2.9



2.3 Взаимодействие функционализированных производных 4,4-диэтоксипентан-1-амин и 2-этокси-1-пирролидина с *P*-нуклеофилами. Синтез фосфорзамещенных пирролидинов

Как уже говорилось, производные пирролидина, имеющие в своём составе фосфорорганический фрагмент – фосфорсодержащие аналоги аминокислоты пролина – вызывают особый интерес исследователей. Имеющиеся методы синтеза производных фосфопролина были обобщены нами в обзорной публикации и могут быть разделены на два основных подхода. Первый базируется на фосфорилировании производных пирролидина и 1-пирролина. Основными ограничениями этого подхода служат доступность и стабильность соответствующим образом замещённых исходных производных пирролидина, а также зачастую необходимость использования дорогостоящих металлокомплексных катализаторов. Второй подход заключается в формировании требуемого фосфорзамещённого гетероцикла из линейных предшественников. Существенным недостатком этого подхода является необходимость предварительного введения в молекулы исходных соединений как фосфорильного фрагмента, так и функциональных групп, обеспечивающих

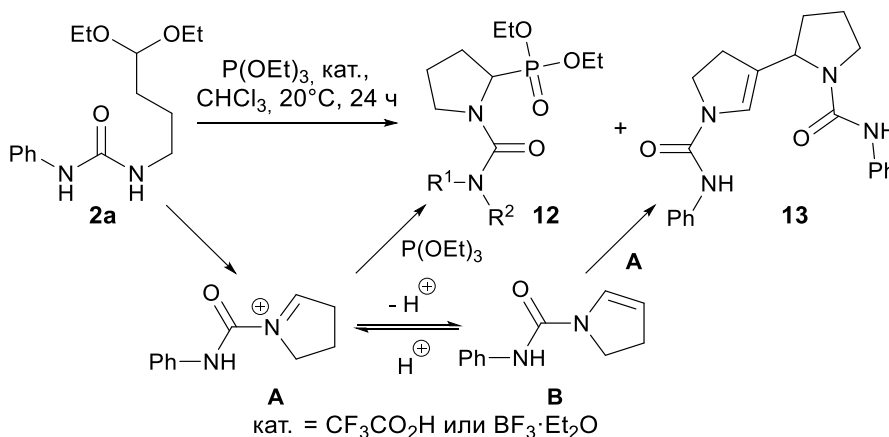
возможность внутри- или межмолекулярной циклизации. Во многих случаях при этом требуется также одновременная защита других имеющихся групп, что ещё больше усложняет синтетическую схему и приводит к снижению выхода целевого соединения.

Ранее нами был разработан подход к синтезу 2-замещённых производных пирролидина, основанный на кислотно-катализируемой реакции *N*-замещённых производных 4,4-диэтоксипутан-1-амин – *N*-(4,4-диэтоксипутан-1-ил)мочевин, *N*-(4,4-диэтоксипутан-1-ил)сульфонамидов и *N*-(4,4-диэтоксипутан-1-ил)пиримидин-2-амин – с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами. Ключевой стадией этих реакций является образование циклического иминиевого катиона – 1-пирролиния – и его последующее взаимодействие с ароматическим нуклеофилом. Мы предположили, что замена ароматического нуклеофила на производные кислот Р (III) позволит нам осуществить синтез производных пирролидина, имеющих в своём составе фосфорорганический фрагмент.

2.3.1 Взаимодействие производных 4,4-диэтоксипутан-1-амин с диарилхлорфосфинами

Первоначально нами было изучено взаимодействие наиболее доступной 1-фенил-3-(4,4-диэтоксипутан-1-ил)мочевины **2a** с триэтилфосфитом в присутствии трифторуксусной кислоты или эфира трехфтористого бора в качестве катализатора. Согласно данным ^1H и ^{31}P ЯМР-спектроскопии, в реакционной смеси присутствовал фосфорсодержащий пирролидин **12** наряду с продуктами частичного и полного гидролиза диэтоксифосфорильного фрагмента, а также большим количеством производного бипиррола **13**. Образование последнего можно объяснить конкурентной димеризацией промежуточного катиона иминия **A** в соответствии с механизмом, описанным нами ранее (Схема 2.10). Несмотря на предпринятые попытки, выделить целевое соединение **12** из этой смеси в индивидуальном виде нам не удалось.

Схема 2.10



Опираясь на литературные данные, мы предположили, что в качестве фосфорсодержащего нуклеофила в этих реакциях могут быть использованы ацетокси-производные кислот Р (III), генерируемые *in situ* из хлорангидрида кислоты Р (III) и уксусной кислоты.

Для проверки этого предположения нами было изучено влияние условий на протекание реакции 1-(4,4-диэтоксипутан-1-ил)-3-фенилмочевины **2a** с дифенилхлорфосфином в присутствии уксусной кислоты (Схема 2.11).

Взаимодействие мочевины **2a** с дифенилхлорфосфином при комнатной температуре в присутствии 1.1 эквивалента ледяной уксусной кислоты привело к образованию 2-фосфорилпирролидина **12a** с выходом 69% (табл. 2.2, № 1). В тоже время, повышение температуры реакции приводит к снижению выхода производного пирролидина (табл. 2.2, № 2). Любопытно, что уменьшение количества кислоты в два раза практически не сказалось на выходе целевого соединения (табл. 2.2, № 3). Более того, реакция протекает и в отсутствии уксусной кислоты, хотя и с несколько меньшим выходом (табл. 2.2, № 4).

Схема 2.11

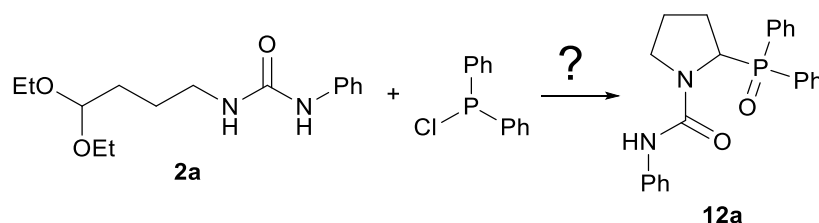


Таблица 2.2 – Оптимизация условий реакции 1-(4,4-диэтоксibuтил)-3-фенилмочевины **2a** с дифенилхлорфосфином

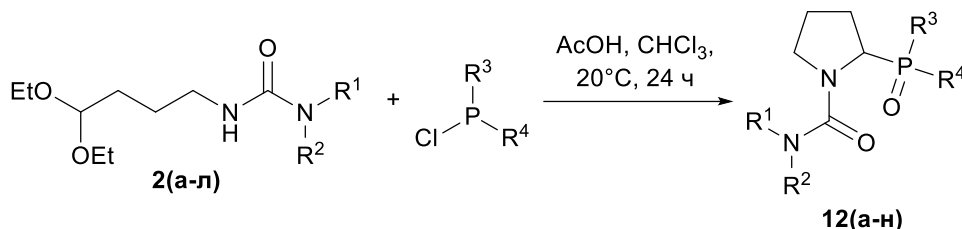
№	CH ₃ COOH (экв)	Температура	Выход 12a , %
1	1.1	20°C	69
2	1.1	кипение	53
3	0.5	20°C	68
4	0	20°C	52

В ходе дальнейших исследований было установлено, что в реакцию с дифенилхлорфосфином с образованием соответствующих (пирролидин-2-ил)фосфиноксидов **12a** вступают и другие *N*-(4,4-диэтоксibuтил)мочевины, содержащие у атома азота как арильные, так и алкильные заместители (табл. 2.3, схема 2.12). В случае алкильных заместителей выходы целевых соединений **12e**, **12л** ниже (~45%) (табл. 2.3, № 6,11), чем в случае арильных. Наличие в фенильном фрагменте галогенов (F, Br), а также метокси-группы также приводит к снижению выхода целевых соединений до 47-55% (табл. 2.3, № 2,3 и 4, соответственно). В случае мочевины, содержащих 4-цианофенильный и незамещённый фенильный фрагмент, выход пирролидинов **12a,д** составил 69-78% (табл. 2.3, № 1,5). Одновременно с уменьшением выхода целевых соединений наблюдалось увеличение количества производного бипиррола **13** в реакционной смеси. Следует отметить, что при использовании в качестве нуклеофилов фенолов зависимость выхода 2-арилпирролидинов от электроноакцепторности/электронодонорности заместителя была прямо противоположной. Объяснить такое влияние заместителей на протекание реакции *N*-(4,4-диэтоксibuтил)арилмочевин с дифенилхлорфосфином на данном этапе исследований затруднительно.

Использование более стерически загруженного бис(3,5-диметилфенил)хлорфосфина в качестве реагента также привело к получению 2-фосфорилпирролидина **12з**, однако с более низким выходом по сравнению с дифенилхлорфосфином. Несимметричный этилфенилхлорфосфин реагировал аналогичным образом. В этом случае благодаря наличию двух хиральных центров – атома углерода во втором положении пирролидинового цикла и атома фосфора –

целевое соединение **12и** образуется в виде смеси диастереомеров. Диастереомерное соотношение (*dr*) было определено при помощи данных ^1H и ^{31}P ЯМР-спектроскопии и составило 1 : 3. Многократная перекристаллизация из ацетона позволила получить один диастереомер с выходом 25%. К сожалению, все попытки получить кристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа, потерпели неудачу, поэтому мы не смогли определить точные конфигурации хиральных центров (табл. 2.3, схема 2.12).

Схема 2.12

Таблица 2.3 – Взаимодействие мочевин **2а-л** с диарилхлорфосфинами

№	Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %
1	12а	Ph	H	Ph	Ph	69
2	12б	4-MeO-C ₆ H ₄	H	Ph	Ph	47
3	12в	4-Br-C ₆ H ₄	H	Ph	Ph	55
4	12г	4-F-C ₆ H ₄	H	Ph	Ph	52
5	12д	4-NC-C ₆ H ₄	H	Ph	Ph	78
6	12е	CH ₃ (CH ₂) ₅	H	Ph	Ph	45
7	12ж	Ph	Ph	Ph	Ph	73
8	12з	Ph	H	3,5-Me ₂ -C ₆ H ₃	3,5-Me ₂ -C ₆ H ₃	47
9	12и	Ph	H	Et	Ph	25
10	12к	1-нафтил	H	Ph	Ph	82
11	12л	Me	Me	Ph	Ph	44
12	12м	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		Ph	Ph	73
13	12н	Me	Ph	Ph	Ph	58

Структура полученных соединений была подтверждена данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии. В спектре ЯМР ^{31}P соединения **12б** наблюдается единственный сигнал атома фосфора с химическим сдвигом 32.59 м.д.

Структура соединений **12а** (номер CCDC 1997834), **12б** (номер CCDC 1997835), **12з** (номер CCDC 1997836) была дополнительно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа. В качестве примера на рисунке 2.2. приведена структура соединения **12б**.

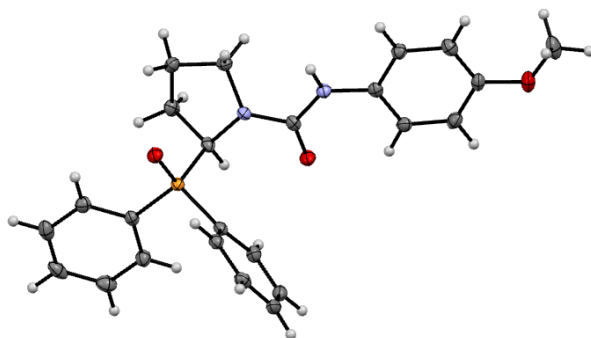
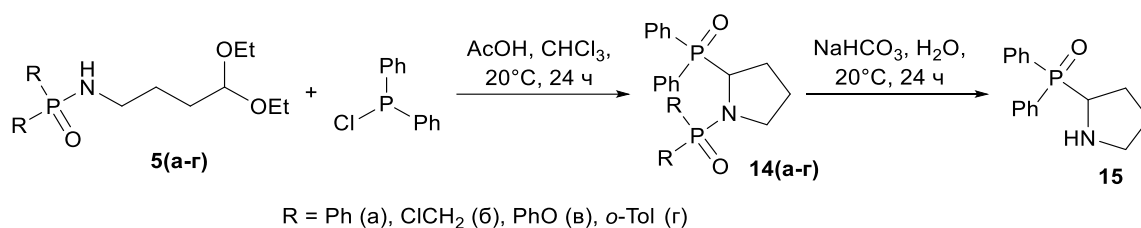


Рисунок 2.2 – Структура соединения **126** в кристалле согласно данным рентгеноструктурного анализа

В дальнейшем эта реакция была нами расширена и на другие производные 4,4-диэтоксипутан-1-амин, в частности, *N*-(4,4-диэтоксипутан-1-ил)амиды кислот Р(V) **5(a-г)**. Взаимодействие этих соединений с дифенилхлорфосфином в присутствии уксусной кислоты позволило получить дифосфорильные производные пирролидина **14(a-г)** с выходами 48-82%. Последующая обработка синтезированных пирролидинов водным раствором гидрокарбоната натрия привела к образованию 2-(дифенилфосфорил)пирролидина **15** (Схема 2.13). Присутствие фрагментов фосфорамидата и фосфиноксида в соединениях **14(a-г)** было подтверждено данными ^{31}P ЯМР-спектроскопии. В спектре ^{31}P ЯМР полученных соединений наблюдалось два дублета с химическими сдвигами 30.81-38.64 и (-1.37)-31.98 м.д. с КССВ $^3J_{\text{PP}} = 17.1\text{-}24.1$ Гц. Следует отметить, что соединения **14(a-г)** – это первые представители производных пирролидина, имеющих в своем составе две фосфорсодержащие группы.

Схема 2.13

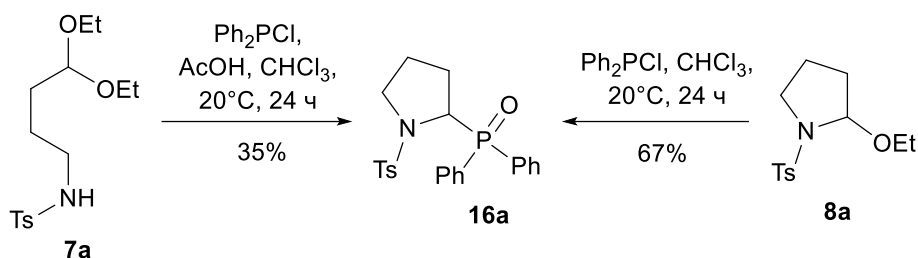


2.3.2 Взаимодействие 2-этокси-1-(сульфонил)пирролидинов с диарилхлорфосфинами

Нами также была предпринята попытка расширить эти реакции на серусодержащие аналоги *N*-(4,4-диэтоксипутан-1-ил)мочевин – *N*-(4,4-диэтоксипутан-1-ил)сульфониламиды. В качестве модельного соединения был выбран наиболее легкодоступный *N*-(4,4-диэтоксипутан-1-ил)-4-метилбензолсульфониламид **7a**. Поскольку ранее нами было показано, что 2-этокси-1-сульфонил-2-этокси-1-пирролидин также могут выступать в качестве исходных соединений для синтеза 2-замещенных пирролидинов, нами дополнительно было изучено взаимодействие 1-сульфонил-2-этокси-1-пирролидина **8a** с дифенилхлорфосфином в присутствии уксусной кислоты (Схема 2.14). В обоих случаях реакция привела к образованию целевого соединения **16a**. Тем не менее, при использовании *N*-(4,4-диэтоксипутан-1-ил)сульфониламида **7a** реакция сопровождалась образованием заметных количеств неидентифицированных побочных продуктов, затруднявших выделение пирролидина **16a** в индивидуальном виде. 2-Этокси-1-пирролидин **8a** взаимодействовал с дифенилхлорфосфином гораздо более гладко, приводя к продукту **16a** с большим выходом. С учётом этого, в

дальнейшем в качестве исходных соединений нами были использованы 1-сульфонил-2-этоксипирролидины **8(а-и)**.

Схема 2.14



Расширение ряда исходных 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов **8(а-и)** показало, что природа заместителя у атома серы не оказывает существенного влияния на протекание реакции (табл. 2.4, схема 2.15).

Схема 2.15

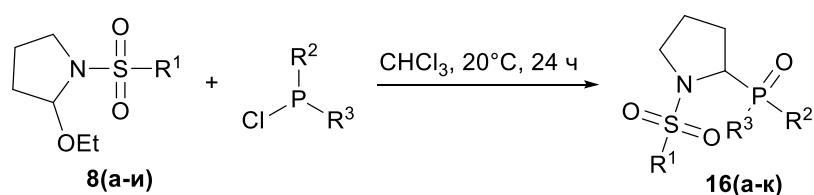


Таблица 2.4 – Взаимодействие 2-этоксипирролидинов **8(а-и)** с диарилхлорфосфинами

№	Соединение	R^1	R^2	R^3	Выход, %
1	16а	$\text{Me-C}_6\text{H}_4$	Ph	Ph	67%
2	16б	$4\text{-AcNH-C}_6\text{H}_4$	Ph	Ph	86%
3	16в	$4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	Ph	Ph	63%
4	16г	Ph	Ph	Ph	30%
5	16д	Нафтил-2-ил	Ph	Ph	52%
6	16е	Me	Ph	Ph	65%
7	16ж	Et	Ph	Ph	67%
8	16з	$\text{Cl-(CH}_2\text{)}_3$	Ph	Ph	41%
9	16и	Тиофен-2-ил	Ph	Ph	50%
10	16к	$4\text{-AcNH-C}_6\text{H}_4$	$3,5\text{-Me}_2\text{-C}_6\text{H}_3$	$3,5\text{-Me}_2\text{-C}_6\text{H}_3$	58%

Реакция протекала как при наличии ароматических заместителей, таких, как *n*-метилфенил и *n*-хлорфенил, так и алифатических (метил, этил), приводя к образованию пирролидинов **16а,в** и **16е,ж** с выходами 63-67%. Отметим, однако, что присутствие полиароматических и гетероароматических заместителей несколько снижало выходы производных пирролидина **16д** и **16и** до 50%. Так же, как и в случае мочевины **2а-л**, использование в качестве реагента стерически загруженного бис(3,5-диметилфенил)хлорфосфина препятствует протеканию реакции, что хорошо видно при сравнении выходов соединений **16б** и **16к** (86% и 58%, соответственно). Наименьший выход наблюдался в случае пирролидинов **16з** и **16г**, имеющих в своем составе фенильный и 3-хлорпропильный заместители (менее 40%). Учитывая, что в случае других арильных и алкильных заместителей выход продуктов заметно выше, эта разница обусловлена скорее высокой растворимостью и большими потерями при

очистке соединений **16з** и **16г**, нежели электронными/стерическими эффектами заместителей. Весьма любопытно также отметить, что в случае 2-этоксипирролидинов **8а-и**, в отличие от мочевины **2а-л**, более высокие выходы продуктов были достигнуты при проведении реакции в отсутствии уксусной кислоты.

Структура соединений **16а** (номер CCDC 1997839), **16г** (номер CCDC 1997837), **16ж** (номер CCDC 1997838) была подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 2.3).

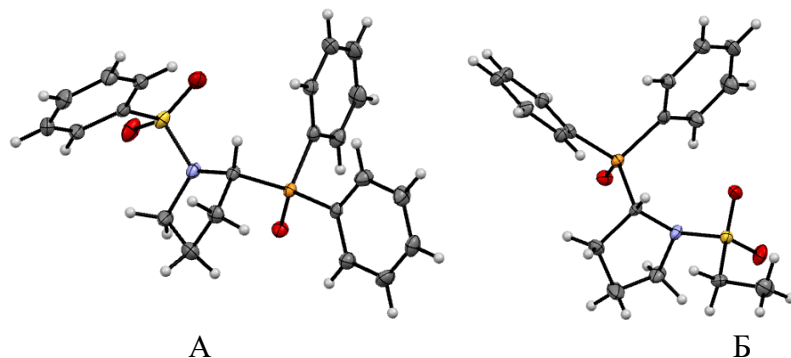
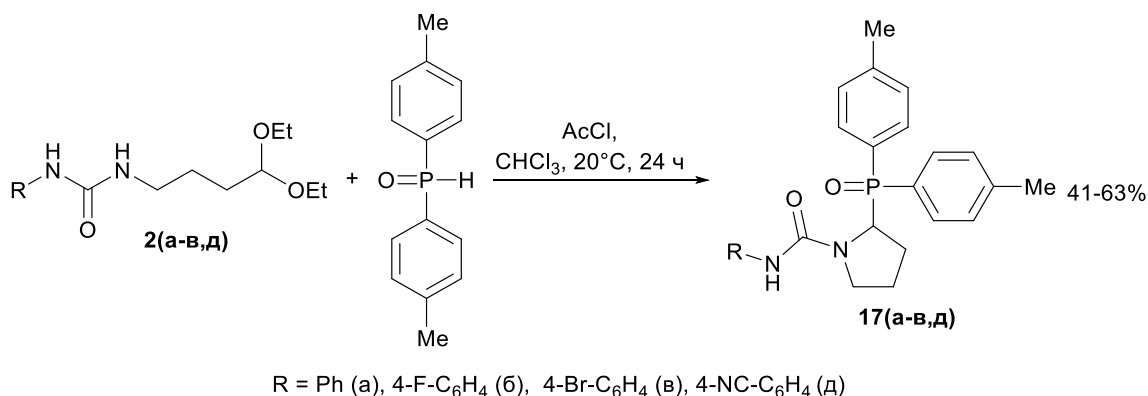


Рисунок 2.3 – Структура соединений **16г** (А) и **16ж** (Б) в кристалле согласно данным рентгеноструктурного анализа

Одной из ключевых частиц, обеспечивающих образование 2-фосфорилпирролидинов в этих реакциях, является смешанный ангидрид фосфинистой и уксусной кислот, образующийся *in situ* из хлорфосфина и уксусной кислоты. Мы предположили, что это же соединение может быть получено и другим путем – взаимодействием фосфинистой кислоты и ацетилхлорида. Действительно, оказалось, что реакция дитолилфосфинистой кислоты с мочевинами **2а-в,д** в присутствии ацетилхлорида в хлороформе при комнатной температуре также приводит к ранее неизвестным фосфорилированным пирролидинам **17(а-в,д)** (Схема 2.16).

Схема 2.16



Таким образом, в ходе проведенных исследований нами был разработан новый одностадийный подход к синтезу ранее неизвестных фосфорсодержащих производных пирролидина, основанный на кислотно-катализируемой реакции *N*-замещённых производных 4,4-диэтоксипутан-1-амин и 2-этоксипирролидина с производными кислот Р (III). Преимуществами предложенного подхода являются доступность как катализаторов, так и исходных соединений, мягкие условия реакции, хороший выход целевых 2-фосфорилпирролидинов. Подчеркнем, что предложенный метод позволяет легко варьировать как заместители у атома азота, так и

фосфорсодержащий фрагмент и открывает удобный путь к синтезу новых 2-фосфорилпирролидинов, что подтверждается синтезом целого ряда ранее неизвестных соединений этого класса.

2.4 Изучение цитотоксичности некоторых полученных соединений

В ходе проведения работ была изучена цитотоксичность некоторых полученных *N*-замещенных 2-фосфорилпирролидинов в отношении нормальных (Chang liver) и опухолевых (M-Hela, MCF-7) клеточных линий человека. Оценку их цитотоксического действия проводили путём подсчёта жизнеспособных клеток с помощью многофункциональной системы CytellCellImaging (GE HelthcareLifeScience, Швеция), используя приложение CellViabilityBioApp, которое позволяет точно подсчитать количество клеток, оценить их жизнеспособность на основании интенсивности флуоресценции. Цитотоксичность оценивалась в диапазоне концентраций 1-100µM.

В таблице 2.5 приведены значения концентраций полумаксимального ингибирования (IC₅₀) для изученных соединений **12а-и**, **14г**, **16а-з,к** и препарата сравнения Тамоксифена.

Таблица 2.5 – Цитотоксическое действие производных пирролидина к нормальным и опухолевым клеточным линиям человека

№	Соединение	IC ₅₀ (µM)		
		Cell lines		
		M-Hela	MCF-7	Chang liver
1	12а	51.0 ± 4.2	>100	>100
2	12б	51.5 ± 4.4	>100	>100
3	12в	54.9 ± 4.6	>100	>100
4	12г	51.1 ± 4.1	>100	>100
5	12д	52.1 ± 4.3	>100	>100
6	12и	32.8 ± 2.9	34.7 ± 3.1	86.2 ± 7.8
7	16а	50.1 ± 4.1	>100	>100
8	16б	56.2 ± 4.7	>100	>100
9	16в	50.1 ± 4.2	>100	91 ± 8.8
10	16г	52.1 ± 4.4	>100	>100
11	16д	63.3 ± 5.5	>100	>100
12	16е	50.2 ± 4.2	>100	>100
13	16ж	79.4 ± 6.7	>100	>100
14	16з	>100	>100	>100
15	16к	56.1 ± 4.8	>100	>100
16	14г	53.8 ± 4.5	>100	>100
Тамоксифен		28.0 ± 2.5	25.0 ± 2.2	46.2 ± 3.5

^а Было проведено три независимых эксперимента; (-) - отсутствие селективности; NA - отсутствие активности. M-HeLa - рак шейки матки человека; MCF-7 - эпителиоподобная клеточная линия человека; Chang Liver - клетки печени человека.

Как видно из полученных данных, соединения **12а-д**, **16а-г,е,к** и **14г** проявляют примерно в два раза меньшую цитотоксичность в отношении линии опухолевых

клеток М-Нела ($IC_{50} \approx 50 \mu M$) по сравнению с Тамоксифеном. Цитотоксичность *N*-сульфонил-2-фосфорилпирролидинов **16д,ж** значительно ниже, тогда как соединение **16з** оказалось неактивным в изученном диапазоне концентраций. Таким образом, присутствие алкильной цепи или полиароматического заместителя у атома серы значительно снижает цитотоксичность *N*-сульфонилпирролидинов **16**. Наиболее активным среди изученных соединений оказался 2-фосфорилпирролидин-1-карбоксамид **12и**. Его цитотоксичность в отношении линий опухолевых клеток М-Нела и MCF-7 сопоставима с препаратом сравнения Тамоксифена. Примечательно, что при этом цитотоксичность соединения **12и** в отношении нормальных клеток в два раза ниже, чем цитотоксичность Тамоксифена.

Следует особо подчеркнуть, что активность большинства изученных соединений всего лишь в 2 раза меньше активности препарата сравнения Тамоксифена, при полном отсутствии токсического действия в отношении нормальных клеток линии Chang liver. Обобщая полученные данные, можно сказать, что производные пирролидина, имеющие фосфорсодержащий заместитель во втором положении гетероциклического кольца, обладают селективной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток линий М-Нела/MCF-7, что делает этот класс соединений весьма перспективным для дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан новый метод синтеза производных пирролидина, имеющих во втором положении цикла 2-оксоалкильный фрагмент, основанный на одностадийной реакции функционализированных производных 4,4-диэтоксипирролидина с кетонами в присутствии каталитической системы *L*-пролин/трифторуксусная кислота/пиридин.

2. Впервые осуществлен синтез ранее неизвестных 1-сульфонил-2-(2-оксоалкил)- и 1-сульфонил-2-(2-оксо-2-арилэтил)пирролидинов взаимодействием 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с метил(алкил)кетонами и метил(арил)кетонами, соответственно, и оптимизированы условия этой реакции. Установлено, что на выход целевых соединений существенное влияние оказывает природа кетона. Наличие в структуре метилкетона алифатического фрагмента способствует протеканию реакции, в то время как наличие ароматического, напротив, препятствует. Обнаружено, что в случае метил(алкил)кетонов реакция протекает с высокой степенью региоселективности, приводя к продуктам замещения метильной группы.

3. На примере ди-*o*-толил-*N*-(4,4-диэтоксипирролил)амидофосфата и ацетона впервые показано, что в аналогичную реакцию с кетонами вступают *N*-(4,4-диэтоксипирролил)амиды кислот фосфора (V), и осуществлен синтез ранее неизвестного 2-(2-оксопропил)пирролидина, имеющего у атома азота фосфорильный заместитель.

4. Разработан оригинальный метод синтеза производных пирролидина, имеющих во втором положении цикла фосфиноксидный заместитель, основанный на взаимодействии функционализированных производных 4,4-диэтоксипирролидина с производными кислот Р (III).

5. Осуществлен синтез новых (1-карбамоилпирролидин-2-ил)фосфиноксидов взаимодействием *N*-(4,4-диэтоксипирролил)мочевин с диарилхлорфосфинами в присутствии уксусной кислоты, либо с

диарилфосфинистыми кислотами в присутствии ацетилхлорида. Выявлено, что на выход целевых фосфиноксидов существенное влияние оказывает структура исходных соединений. Наличие в арильном фрагменте 1-(4,4-диэтоксипирролин-2-ил)-3-арилмочевины электроноакцепторных заместителей способствует протеканию реакции и увеличивает выход (1-карбамоилпирролин-2-ил)фосфиноксидов, в то время как наличие донорных, напротив, его снижает.

6. Впервые получены новые (1-сульфонилпирролин-2-ил)фосфиноксиды на основе реакции 1-сульфонил-2-этоксипирролинов с диарилхлорфосфинами. Установлено, что природа заместителя у атома серы не оказывает существенного влияния на протекание реакции и выход целевых (1-сульфонилпирролин-2-ил)фосфиноксидов.

7. Установлено, что некоторые из синтезированных (пирролин-2-ил)фосфиноксидов проявляют селективную цитотоксичность по отношению к раковым клеточным линиям человека M-Hela и MCF-7, сопоставимую с таковой препарата сравнения Тамоксифена, при этом являясь нетоксичными либо малотоксичными в отношении нормальной клеточной линии Chang liver.

Дальнейшее развитие представленного в настоящей диссертационной работе научного направления, с учетом возможности использования новых 2-замещённых пирролинов, проявивших высокую цитотоксичность по отношению к раковым клеточным линиям человека, позволит создать на их основе новые перспективные биологически активные агенты.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:

1. Gazizov, A.S. Synthesis of phosphaprolidine derivatives: A short overview / A.S. Gazizov, A.V. Smolobochkin, **R.A. Turmanov**, M.A. Pudovik, A.R. Burilov, O.G. Sinyashin // Synthesis. - 2019. - V.51. - №18. - P. 3397-3409.

2. Смолобочкин, А.В. Синтез 2-(дифенилфосфорил)пирролин-1-карбоксамидов, на основе реакции 1-(4,4-диэтоксипирролин-2-ил)-3-арилмочевин с дифенилхлорфосфином / А.В. Смолобочкин, **Р.А. Турманов**, А.С. Газизов, Н.О. Аппазов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // ЖОХ. - 2019. - Т.89. - №10. - С. 1606-1610.

3. Смолобочкин, А.В. Взаимодействие N-(4,4-диэтоксипирролин-2-ил)-3-арилмочевин с дифенилхлорфосфином. Синтез 2-(дифенилфосфорил)пирролинов / А.В. Смолобочкин, **Р.А. Турманов**, А.С. Газизов, Е.А. Кузнецова, Н.О. Аппазов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // ЖОПХ. - 2020. - Т.56. - №6. - С. 979-983.

4. Smolobochkin, A.V. N-phosphorylated pyrrolidines: An overview of synthetic approaches / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, **R.A. Turmanov**, D.S. Abdullaeva, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Synthesis. - 2020. - V.52. - №15. - P. 2162-2170.

5. Smolobochkin, A.V. One-pot imination / Arbuzov reaction of 4-aminobutanal derivatives: Synthesis of 2-phosphorylpyrrolidines and evaluation of anticancer activity / A.V. Smolobochkin, **R.A. Turmanov**, A.S. Gazizov, A.D. Voloshina, J.K. Voronina, A.S. Sapunova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Tetrahedron. - 2020. - V.76. - №33. - P. 131369.

6. Turmanov, R.A. Enamine-mediated Mannich reaction of cyclic N,O-acetals and amido acetals: the multigram synthesis of pyrrolidine alkaloid precursors / **R.A. Turmanov**, A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, T.S. Rizbayeva, D.D. Zapytkin, J.K. Voronina, A.D.

Voloshina, V.V. Syakaev, A.V. Kurenkov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Org. Biomol. Chem. - 2022. - V.20. - P. 7105-7111.

Патент Российской Федерации:

Пат. РФ № 2736205. 1-Сульфонил-2-(дифенилфосфорил)пирролидины, обладающие цитотоксичностью в отношении раковых клеток шейки матки, и способ их получения / А.С. Газизов, А.В. Смолобочкин, **Р.А. Турманов**, А.Д. Волошина, А.Р. Бурилов; заявитель и патентообладатель КазНЦ РАН; заявл. 30.04.2020; опубл. 12.11.2020.

Тезисы докладов:

1. **Турманов, Р.А.** Синтез производных пирролидин-2-фосфиноксидов, на основе реакций хлорфосфинов с 1-(4,4-диэтоксипропан-2-ил)мочевинами и 1-сульфонил-2-этоксипирролидинами / Р.А. Турманов, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // XXI Менделеевский Съезд по общей и прикладной химии (9-13 сентября, Санкт-Петербург), 2019. - С. 300.

2. **Турманов, Р.А.** Синтез 2-(дифенилфосфорил)пирролидинов на основе реакции производных 4,4-диэтоксипропан-1-амина с дифенилхлорфосфином / Р.А. Турманов, Д.С. Абдуллаева, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // XXIII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием) (21-23 апреля, Нижний Новгород), 2020. - С. 214.

3. **Турманов, Р.А.** Синтез новых 2-(диарилфосфорил)пирролидинов на основе реакции производных 4,4-диэтоксипропан-1-амина с диарилхлорфосфинами / Р.А. Турманов, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Динамические процессы в химии элементоорганических соединений (11-13 ноября, Казань), 2020. - С. 173.

4. **Турманов, Р.А.** Синтез новых фосфорилированных 2-(гет)арилпирролидинов на основе реакции производных 4,4-диэтоксипропан-1-амина с С-нуклеофилами / Р.А. Турманов, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Научная инициатива иностранных студентов и аспирантов (27-29 апреля, Томск), 2021. - С. 381-383.

5. **Турманов, Р.А.** Синтез новых фосфорилированных 2-(гет)арилпирролидинов на основе реакции N-(4,4-диэтоксипропан-1-ил)амидов кислот Р (V) с С-нуклеофилами / Р.А. Турманов, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Современные проблемы органической химии (9-11 июня, Новосибирск), 2021. - С. 108.

6. **Турманов, Р.А.** Реакция 2-этоксипирролидинов с С,Р-нуклеофилами: новый подход к синтезу замещённых пирролидинов / Р. Турманов, Д. Запылкин, А. Смолобочкин, А. Газизов, А. Бурилов, М. Пудовик // Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней (8-11 октября, Сочи), 2021. - С. 84.

7. **Турманов, Р.А.** Реакция 2-этоксипирролидинов с карбонильными соединениями – эффективный метод синтеза новых производных норгигрина / Р. Турманов, А. Смолобочкин, А. Газизов, А. Бурилов, М. Пудовик // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (12-16 октября, Сочи), 2021. - С. 293.

8. **Турманов, Р.А.** Reaction of 2-ethoxypyrrolidines with carbonyl compounds – an efficient method of synthesis of novel norhygrin derivatives / Р.А. Турманов, Д.Д. Запылкин, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // VI Северо-Кавказский симпозиум по органической химии (18-22 апреля, Ставрополь), 2022. - С. 265.