

На правах рукописи



НГУЕН ХОАНГ БАО ЧАН

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ ДИАРИЛМЕТИЛФОСФОНАТОВ,
СОДЕРЖАЩИХ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫЙ ФЕНОЛЬНЫЙ
ФРАГМЕНТ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Казань – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (ФГБОУ ВО «КНИТУ») 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: **Бурилов Александр Романович,**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Чусов Денис Александрович,**
доктор химических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, лаборатория эффективного катализа №103, заведующий;

Иевлев Михаил Юрьевич,
кандидат химических наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», кафедра органической и фармацевтической химии, доцент.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань.

Защита диссертации состоится 19 июня 2026 года в 10⁰⁰ ч. на заседании диссертационного совета 24.2.312.03, созданного на базе ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», по адресу: 420015, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68, зал заседаний Ученого совета, А-330.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и на сайте КНИТУ https://www.kstu.ru/event.jsp?id=178433&id_cat=141.

Отзыв на автореферат и диссертацию в 2-х экземплярах с подписями, заверенными печатью, просим направлять по адресу: 420015, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68, ФГБОУ ВО «КНИТУ», ученому секретарю диссертационного совета 24.2.312.03 и по e-mail: pyrullina@mail.ru.

Автореферат разослан _____ апреля 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.х.н., доцент



Нуруллина Наталья Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и связанная с ними смертность представляют собой серьезную проблему для здравоохранения во всем мире, включая Россию. Это определяет борьбу с онкологическими заболеваниями в качестве одного из важных направлений государственной стратегии «Фарма-2030», которая ставит научно-технологическую задачу по поддержке исследований, разработки и производства инновационных лекарств, соответствующих международным стандартам качества, безопасности и эффективности. Несмотря на достижения в таргетной и иммунотерапии на сегодняшний день, проблемы онкологии – развитие резистентности, системная токсичность и гетерогенность опухолей – сохраняют актуальность поиска новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов. Нарушение клеточного энергетического метаболизма и связанный с ним окислительно-восстановительный (редокс) дисбаланс входят в число «ключевых признаков (hallmarks)» рака, создавая специфическую среду в опухолевых клетках с повышенным уровнем активных форм кислорода (АФК). Эта особенность рассматривается как перспективная терапевтическая мишень, открывающая путь для разработки соединений, способных селективно активироваться или проявлять цитотоксичность в условиях опухолевого окислительного стресса. К числу таких соединений относятся пространственно-затрудненные фенолы (ПЗФ), такие как производные 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола, которые не только эффективно ингибируют окислительные процессы, но и проявляют высокую противоопухолевую активность. В ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, в лаборатории элементоорганического синтеза имени (ЭОС) А.Н. Пудовика ИОФХ, в научной группе Э.М. Гибадуллиной развиваются стратегии создания «гибридных» молекул на основе фосфорсодержащих производных ПЗФ. В рамках проводимых работ была успешно разработана синтетическая платформа на основе диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ и терминальные аминогруппы. Предварительные исследования показали, что данные соединения обладают высокой и селективной цитотоксичностью в отношении ряда опухолевых клеточных линий. Производные на их основе, содержащие мочевиновые и амидные фрагменты, стали первым этапом в изучении зависимостей «структура-активность». В связи с этим закономерным развитием этого направления является целенаправленная модификация диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ и концевые аминогруппы. Дальнейшая оптимизация терминальных фрагментов молекулы направлена как на усиление противоопухолевого эффекта, так и на выявление влияния заместителей на цитотоксичность. Важной задачей при этом остается установление зависимостей «структура-активность» для вводимых групп. Кроме того, перспективно включение в молекулу фрагментов, совместимых с реакциями клик-химии, что создает основу для конструирования гибридных или таргетных структур в будущем. Таким образом, актуальность данного исследования обусловлена необходимостью перехода от соединений-прототипов к оптимизированным структурам с улучшенной активностью и заданными свойствами.

Степень разработанности тем исследования. Соединения, содержащие фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола (ПЗФ), известны своей способностью проявлять как антиоксидантные, так и прооксидантные свойства, что позволяет им подавлять различные онкогенные пути. В лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика, Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова на протяжении ряда лет ведутся систематические исследования в области синтеза фосфорсодержащих производных данного класса соединений. Развитие этого научного направления связано с диссертационными работами Т.Р. Шаехова, Р.Р. Стародубцевой, Т.Т. Нгуен и А.М. Шакирова, выполненными под руководством д.х.н., профессора А.Р. Бурилова и непосредственном участии к.х.н. Э.М. Гибадуллиной. Первоначально в работе Т.Р. Шаехова были заложены основы методов синтеза фосфорсодержащих производных ПЗФ. В диссертации Т.Т. Нгуен были детально изучены методы получения диарилметилфосфонатов, а важным результатом работы стало обнаружение того, что диарилметилфосфонаты, содержащие ПЗФ фрагмент и две терминальные аминогруппы, проявляют высокую цитотоксичность по отношению к опухолевым клеточным линиям с хорошим индексом селективности ($SI > 7.0$). В исследованиях Р.Р. Стародубцевой и А.М. Шакирова основное внимание было уделено модификации фосфорсодержащих производных ПЗФ, главным образом, в направлении получения аминоксидонатов и фосфонамидов. В работе А.М. Шакирова были проведены целенаправленные исследования данного ряда соединений, включающие введение различных фармакофорных фрагментов и сравнительный анализ их биологической активности. Несмотря на достигнутые результаты, вопрос разработки простых, препаративных методов синтеза новых диарилметилфосфонатов, сочетающих в своей структуре фосфорильную группу, фрагмент ПЗФ и дополнительные функциональные группы, способные усиливать противоопухолевый потенциал, остается открытым. Особый интерес представляет поиск условий, позволяющих вести синтез в мягких условиях с высокими выходами. Таким образом, продолжение исследований в области химии фосфорсодержащих производных ПЗФ и создание на их основе новых соединений с высокой противоопухолевой активностью является актуальной задачей.

Цель диссертационной работы - направленный синтез новых функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола, изучение их цитотоксичности *in vitro* и установление структурных особенностей, определяющих активность.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Синтез новых диарил- и диалкилпроизводных мочевины в ряду диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент, на основе С-арилфосфорилированных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола при их взаимодействии с арилизоцианатами (имеющими донорные и акцепторные заместители) и 2-хлорэтилизоцианатом.

2. Синтез новых диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент и диамидные группы, путем взаимодействия С-арилфосфорилированных 2,6-диамино-

пиридина и 1,3-диаминобензола с бромацетилбромидом и 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропаноил хлоридом.

3. Синтез новых производных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент и изатиновый заместитель, на основе С-арилфосфорилированных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола при их взаимодействии с изатином и его галогенпроизводными (5-фтор-, 5-хлор-, 5-бромизатин).

4. Направленная функционализация синтезированных диарилметилфосфонатов, включающая:

- окисление ПЗФ-фрагментов в производных мочевины, содержащих хлорэтильный заместитель, до соответствующих хинонметидов;
- преобразование терминальных хлоралкильных групп в соответствующих диамидах и димочевинах в азидные производные с последующим их использованием в реакции азид-алкинового циклоприсоединения;
- модификацию диамидных соединений с терминальными хлорметильными группами NH-нуклеофилами (аминокислотами).

5. Анализ результатов исследования цитотоксической активности синтезированных соединений *in vitro* в отношении опухолевых и нормальных клеточных линий, установление взаимосвязей «структура–активность» и обобщение данных о способности наиболее активных диарилметилфосфонатов индуцировать образование активных форм кислорода в опухолевых клетках.

Научная новизна работы. Впервые осуществлен целенаправленный синтез новых функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент, и на их основе расширена библиотека соединений, включающая производные мочевины (с арильными и 2-хлорэтильным заместителями), амидные, азидные, триазольные и изатинсодержащие фрагменты. Для мочевины с 2-хлорэтильным фрагментом впервые проведено окисление ПЗФ-группы, приводящее к образованию соответствующих хинонметидов.

Проведено систематическое исследование реакции С-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола с арилизоцианатами, содержащими донорные (*n*-толил-, *m*-толил-, *n*-метоксифенил-) и акцепторные (*n*-хлорфенил-, *n*-нитрофенил-) заместители, а также с 2-хлорэтилизоцианатом. Установлено влияние структуры диаминового фрагмента и объема фосфонатных заместителей на селективность образования дизамещенных мочевины, что позволило оптимизировать условия синтеза для каждого типа субстратов. Впервые осуществлено окисление ПЗФ-фрагмента в 2-хлорэтилсодержащих мочевинах под действием DDQ (2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона), приводящее к образованию соответствующих хинонметидов.

Впервые синтезированы новые бромметиламидные и полихлоралкиламидачные производные диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент. Расширение библиотеки амидных соединений достигнуто за счет использования бромацетилбромида и 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропаноил хлорида - реагента, впервые примененного для модификации данного класса соединений. Полученные

структуры создают основу для изучения влияния природы галогена на цитотоксическую активность.

Исследовано взаимодействие *S*-арилфосфорилированных производных 1,3-диаминобензола и 2,6-диаминопиридина с изатином и его галогенпроизводными (5-фтор-, 5-хлор-, 5-бромизатин). Установлено, что для производных на основе 1,3-диаминобензола реакция протекает региоселективно с образованием моно-*N*-замещенных иминов, в которых изатиновый фрагмент присоединен по аминогруппе, находящейся в *орто*-положении к фосфорсодержащему заместителю.

Разработан подход к контролируемому введению азидных групп в структуру диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент и терминальные хлоралкильные заместители. Установлены закономерности влияния температуры, времени реакции и строения субстрата на соотношение продуктов нуклеофильного замещения, гидролиза и внутримолекулярной циклизации (для мочевиновых производных), что позволило оптимизировать условия селективного получения бис-азидов. Впервые показана возможность использования синтезированных азидов в реакции азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) для получения новых бис-1,2,3-триазольных производных с высокими выходами.

Впервые синтезированы водорастворимые аналоги диарилметилфосфонатов модификацией хлорацетамидных производных аминокислотами. Установлено, что направление реакции и состав продуктов зависят от используемого основания: применение K_2CO_3 приводит к образованию солевых форм, тогда как использование КОН с последующей нейтрализацией позволяет выделить целевые дизамещенные продукты. Показано, что взаимодействие с *D*-пролином и *L*-пролином дает дизамещенные продукты в виде смеси диастереомеров, а с *L*-цистеином реализуется селективное *S*-алкилирование. Использование таурина, глицина, *L*-тирозина, *L*-гистидина и *L*-триптофана сопровождается образованием трудноразделяемых смесей. Получены новые водорастворимые соединения, содержащие ПЗФ-фрагмент и остатки пролина или цистеина.

Проведен систематический анализ цитотоксической *in vitro* активности 92 новых функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент. Установлены структурные закономерности, определяющие цитотоксический эффект: наличие бромметильных групп повышает активность (соединение **25a** – $IC_{50} = 0.9$ мкМ на M-HeLa, SI = 5.8), окисление до хинонметидов усиливает цитотоксичность, а природа заместителя в арилмочевинном фрагменте определяет селективность. Показано, что механизм действия соединений-лидеров связан с индукцией окислительного стресса в опухолевых клетках.

Теоретическая и практическая значимость.

Установленные в работе закономерности реакционной способности *S*-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола в реакциях с арилизоцианатами (*n*-толил-, *m*-толил-, *n*-метоксифенил-, *n*-хлорфенил-, *n*-нитрофенилизоцианатом), 2-хлорэтилизоцианатом, бромацетилбромидом, 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропаноил хлоридом, изатином и его 5-галогензамещенными

производными (5-фтор-, 5-хлор-, 5-бромизатин) выявили влияние структуры диаминового фрагмента и природы заместителей в реагентах на направление реакций, приводящих к образованию мочевины, амидов и иминов в ряду новых функционально замещенных диарилметилфосфонатов. Найдены факторы (температура, время реакции, строение субстрата), определяющие направление реакций нуклеофильного замещения в хлоралкилсодержащих мочевины и амидах при их взаимодействии с азидом натрия (азидирование, гидролиз, внутримолекулярная циклизация) и аминокислотами. Полученные данные могут быть использованы при разработке методов синтеза гетероциклических систем – пиримидин-2-онов (продукты циклизации мочевины) и 1,2,3-триазолов (продукты азид-алкинового циклоприсоединения). Показано, что цитотоксический эффект определяется природой заместителей в функционально замещенных диарилметилфосфонатах: замена хлора на бром в амидах приводит к субмикромольной активности, электронные свойства заместителей в арильном фрагменте мочевины влияют на селективность, а окисление ПЗФ-фрагмента до хинонметиды усиливает цитотоксичность.

Разработаны препаративные методы синтеза новых функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент. Условия проведения реакций (доступные растворители, отсутствие дорогостоящих катализаторов) позволяют получать целевые соединения с препаративно удобными выходами (от умеренных до высоких, 42-93%) и осуществлять их выделение без использования сложных методов очистки. В результате проведенного исследования синтезирована и охарактеризована библиотека из **92** новых соединений, включающая мочевины производные с арильными и 2-хлорэтильным заместителями, амидные производные с бромметильными и нолихлоралкильными группами, азидопроизводные, 1,2,3-триазолы, изатинсодержащие имины, а также хинонметиды, полученные окислением ПЗФ-фрагмента, и водорастворимые аналоги на основе модификации хлорацетамидных производных D/L-пролином и L-цистеином. В ряду синтезированных функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент, бромацетамидное производное **25a** с диметоксильными заместителями у атома фосфора проявило субмикромольную активность на линии M-HeLa ($IC_{50} = 0.9$ мкМ), что в 2.3 раза превосходит доксорубин и в 27.8 раз – сорафениб, при высоком индексе селективности ($SI=5.8$). Хинонметидное производное **23b** на основе пиридина с этильным заместителем у атома фосфора показало высокую цитотоксичность на линии M-HeLa ($IC_{50} = 5.1$ мкМ), в 5 раз превышающую активность сорафениба. Мочевинное производное **20b**, содержащее нитрогруппу в арильном фрагменте, продемонстрировало селективность в отношении линии HuTu80 ($IC_{50} = 13.2$ мкМ) с $SI = 5.6$. Выявленные закономерности «структура–активность» могут быть использованы для направленного дизайна новых противоопухолевых агентов на основе диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ. Установлено, что наиболее активные соединения индуцируют образование АФК в опухолевых клетках. Выявленные закономерности «структура–активность» могут быть использованы для направленного

дизайна новых противоопухолевых агентов на основе диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) по 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. Молекулярный дизайн на основе С-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола для получения новых функционально замещенных соединений: методы синтеза диарил/диалкилмочевин (с арилизоцианатами, содержащими донорные и акцепторные заместители, или 2-хлорэтилизоцианатом); синтез бромметиламидов и поли-хлорметиламидов; получение изатинсодержащих иминов (взаимодействием с изатином и его 5-галогензамещенными производными) и установление региоселективности их образования для производных на основе 1,3-диаминобензола.

2. Направленная модификация 2-хлорэтилмочевинных производных диарилметилфосфонатов их окислением под действием DDQ с образованием хинонметидов. Контролируемое нуклеофильное замещение в хлоралкилсодержащих мочевилах при взаимодействии с азидом натрия, приводящее к азидопроизводным, их циклическим формам и продуктам гидролиза, а также последующая модификация азидов в 1,2,3-триазолы в условиях CuAAC активации.

3. Методы синтеза новых амидных производных диарилметилфосфонатов с бромметильными и поли-хлоралкильными группами на основе С-арилфосфорилированных 1,3-диаминобензолов с бромацетилбромидом и 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропаноил хлоридом. Контролируемое введение азидных групп в хлоралкилсодержащие амиды с получением азидопроизводных и их последующая трансформация в 1,2,3-триазолы. Направленная функционализация хлорацетамидных производных аминокислотами (D-пролин, L-пролин, L-цистеин) с получением водорастворимых аналогов.

4. Синтез новых изатинсодержащих иминов на основе С-арилфосфорилированных производных 1,3-диаминобензола и 2,6-диаминопиридина при взаимодействии с изатином и его 5-галогензамещенными производными (5-фтор-, 5-хлор-, 5-бромизатин). Установление региоселективности реакции для производных 1,3-диаминобензола.

5. Результаты исследования цитотоксической активности *in vitro* синтезированных соединений в отношении опухолевых и нормальных клеточных линий, выявление закономерности «структура–активность», соединений-лидеров, обладающих высокой цитотоксичностью и селективностью действия и их способности индуцировать образование АФК в опухолевых клетках.

Апробация работы. Результаты работы докладывались и обсуждались на научных конференциях различного уровня: XXVIII Международной конференции студентов,

аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (2021, Москва); Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (2021, Уфа); Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (2021, Сочи); Международной конференции по химии «Байкальские чтения-2023» (2023, Иркутск); XXII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (2024, ФТ Сириус); VIII Разуваевских Чтениях «Все грани свободнорадикальной, элементоорганической и координационной химии» (теплоход Михаил Фрунзе, 2025); II Сибирском химическом симпозиуме (Томск, 2025); итоговой конференции Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение федерального государственного бюджетного учреждения науки ФИЦ КазНЦ РАН (2023, 2024 и 2025, Казань) и итоговой конференции Казанского национального исследовательского технологического университета (2023, 2024, 2025 и 2026, Казань).

Публикации. По материалам работы опубликовано 3 научные статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для размещения материалов диссертации и индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus (одна из них – в издании первого квартиля, Q1), получен 1 патент и опубликовано 7 тезисов докладов в материалах конференций различного уровня.

Методы исследования и степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается использованием целого ряда современных физико-химических методов: ЯМР ^1H , ^{31}P , ^{13}C в том числе с использованием 2D корреляций, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализа, а также воспроизводимостью экспериментальных данных.

Работа выполнена на кафедре технологии основного органического и нефтехимического синтеза имени профессора Г.Х. Камая федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и в лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 201 странице, содержит 8 таблиц, 24 схемы, 67 рисунков, состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы, включающего 175 наименований и приложения. В первой главе приведен литературный обзор, в котором рассмотрены современные тенденции в синтезе противоопухолевых соединений. Во второй главе представлены результаты собственных исследований, посвященных синтезу и свойствам новых диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент. Третья глава содержит экспериментальные данные проведенных исследований и спектральные характеристики полученных соединений. Приложение содержит 5 таблиц со значениями цитотоксической активности (IC_{50}) синтезированных соединений в отношении опухолевых и нормальных клеточных линий.

Личный вклад автора состоял в активном участие в постановке цели и задач исследования, поиске, анализе и систематизации литературных данных по теме диссертации. Основной объем экспериментальных данных, представленных в работе, получен автором лично и при его непосредственном участии.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

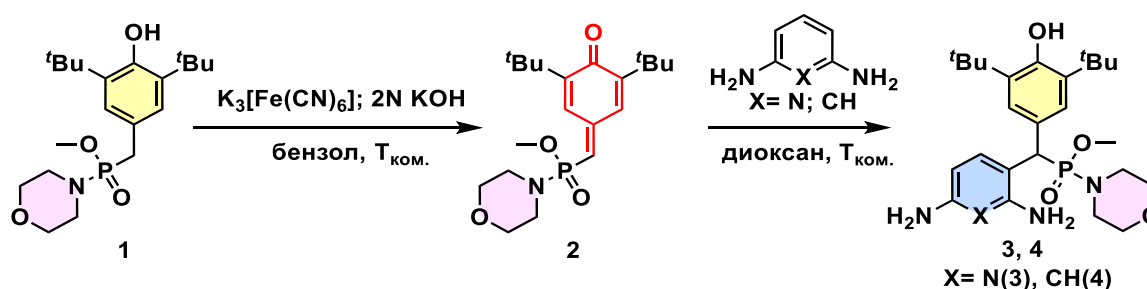
1 Выбор и обоснование объектов исследования

Связь онкогенеза с нарушением окислительно-восстановительного (редокс) гомеостаза определила интерес к синтетическим фенольным антиоксидантам, среди которых особое место занимают пространственно-затрудненные фенолы. Проведенные в лабораториях ЭОС им. А.Н. Пудовика и РАМС ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН под руководством к.х.н. Э.М. Гибадуллиной и д.х.н., профессора А.Р. Бурилова исследования показали, что применение фосфорсодержащих производных ПЗФ в качестве универсального синтона для направленного синтеза различных классов соединений (амино-, амидо-, диарилметилфосфонатов) является эффективной стратегией получения новых перспективных противоопухолевых агентов.

Так, в работе Э.М. Гибадуллиной было продемонстрировано антипролиферативное действие диарилметилфосфонатов, в структуре которых фрагменты 2,6-диаминопиридина или 1,3-диаминобензола с терминальными аминогруппами объединены с алкил-/арилфосфонатными и ПЗФ-фрагментами. В диссертационной работе Т.Т. Нгуен наряду с диарилметилфосфонатами был впервые синтезирован новый диарилметилфосфонамид на основе 2,6-диаминопиридина, содержащий у атома фосфора морфолиновый фрагмент. Для оценки влияния такой модификации на биологическую активность и проведения сравнительного анализа «структура-активность» нами был воспроизведен синтез описанного фосфонамида и впервые получен его аналог **4** на основе 1,3-диаминобензола (схема 1), что позволило в рамках единой серии оценить как вклад диаминового фрагмента и природы заместителя у атома фосфора (алкокси- и морфолино-).

Синтез целевых диарилметилфосфонамидов **3** и **4** осуществляли взаимодействием *n*-хинонметида **2** с соответствующими диаминами в 1,4-диоксане при комнатной температуре, что в обоих случаях приводило к образованию смеси продуктов. Соединения **3** и **4** были выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии с выходом ~60% для **3** и ~30% для **4**.

Схема 1



Данные ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P спектроскопии свидетельствуют, что соединения **3** и **4** получены в виде смесей диастереомеров. Анализ данных цитотоксичности позволил выявить SAR-зависимости представленные на рис. 1.

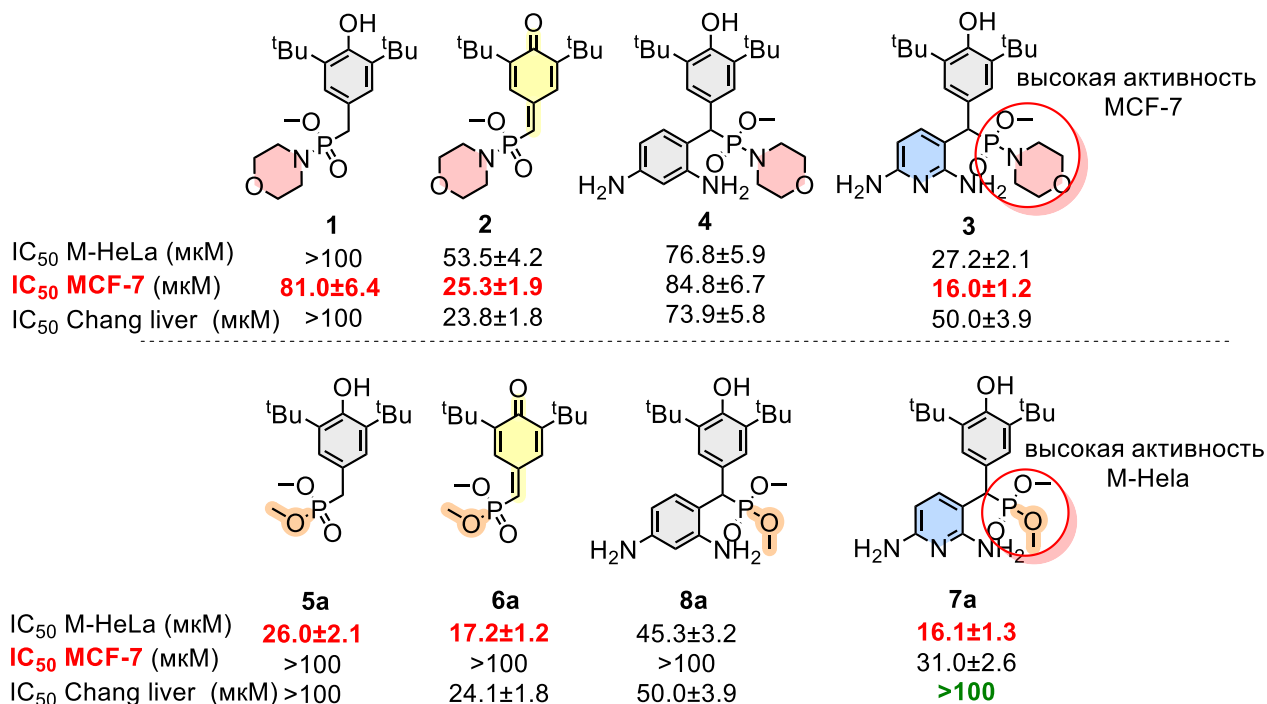


Рисунок 1 – Анализ «структура-активность» (SAR) диарилметилфосфоамидов **3,4** и диарилметилфосфонатов **7a, 8a**

Такая первичная оценка выявила следующие закономерности в ряду производных ПЗФ: восстановленные формы (фосфоамид/фосфонат) неактивны, тогда как их окисленные аналоги – хинонметиды – обладают хорошей, но неселективной токсичностью. Производные на основе 2,6-диаминопиридина (например, соединение **3** с $\text{IC}_{50} = 16.0$ мкМ в отношении линии MCF-7 и соединение **7a** с $\text{IC}_{50} = 16.1$ мкМ в отношении линии M-HeLa) превосходят аналоги на основе 1,3-диаминобензола, что подтверждает важную роль пиридинового гетероцикла.

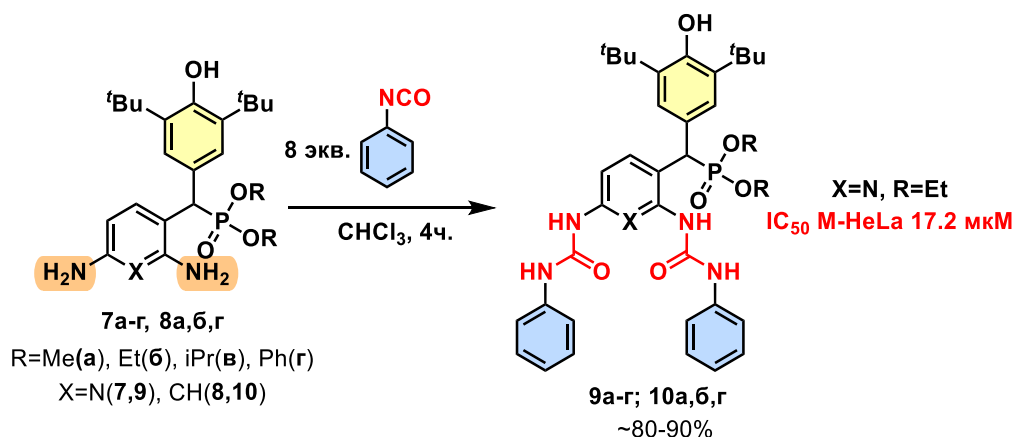
Следует отметить, что синтез и выделение целевых диарилметилфосфоамидов **3, 4** осложнены необходимостью хроматографического выделения продуктов и образованием смесей диастереоизомеров, что сопряжено с трудностями дальнейшего их масштабирования. Поэтому данный факт стал решающим аргументом в пользу выбора класса диарилметилфосфонатов в качестве основного объекта для дальнейших исследований. В связи с вышесказанным, настоящая диссертационная работа является логическим продолжением начатых исследований и ставит целью целенаправленный синтез потенциальных противоопухолевых агентов на основе диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ и терминальные аминогруппы.

2 Синтез новых диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ и диалкил-/диарилмочевинные фрагменты

Известно, что диарилмочевинный фрагмент является широко распространенной привилегированной структурой в дизайне противоопухолевых препаратов. Высокая

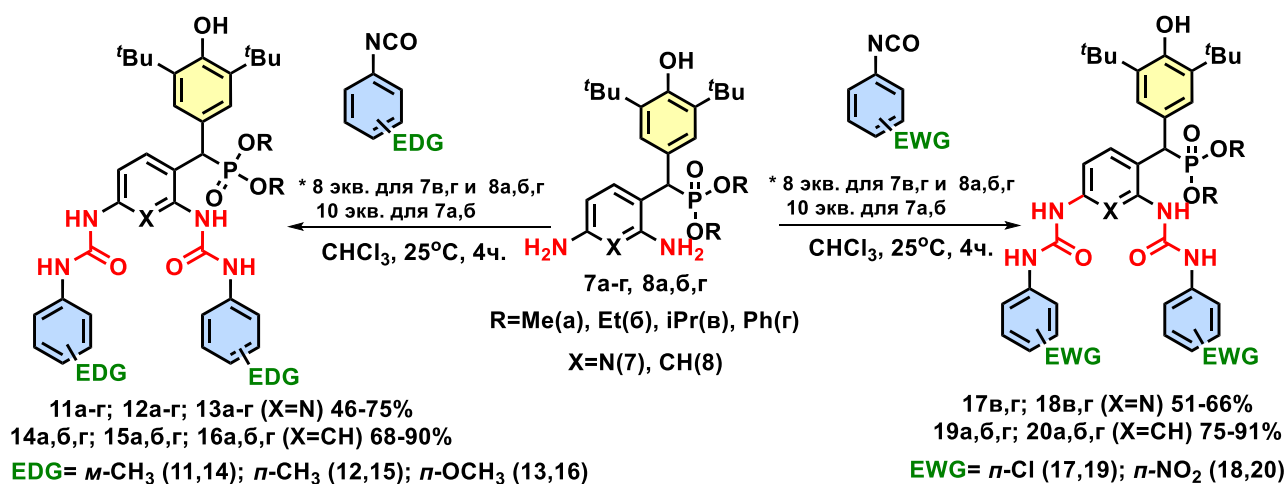
селективность и аффинность данных соединений, характерная для многих таргетных противоопухолевых препаратов, объясняется их способностью к образованию сети водородных связей с белковыми мишенями. В предшествующих исследованиях, описанных в диссертации Т.Т. Нгуен, была изучена реакция С-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола (7а-г, 8а,б,г) с фенилизотиоцианатом (схема 2). Было установлено, что при использовании соотношения реагентов 1:8 в хлороформе в течение 4 часов образуются дизамещенные производные мочевины с высокими выходами. Оптимальный выбор хлороформа в качестве растворителя обусловлен тем, что в ходе реакции целевые продукты выпадают в осадок, что существенно упрощает их выделение.

Схема 2



В настоящей работе поставлена задача расширить этот ряд путем синтеза диарилмочевин взаимодействием диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ и терминальные аминогруппы 7а-г, 8а,б,г с арилизотиоцианатами, содержащими электронодонорные (*n*-, *m*-толилизотиоцианаты, *n*-метоксифенилизотиоцианат) и электроноакцепторные (*n*-хлор-, *n*-нитрофенилизотиоцианаты) заместители (схема 3).

Схема 3

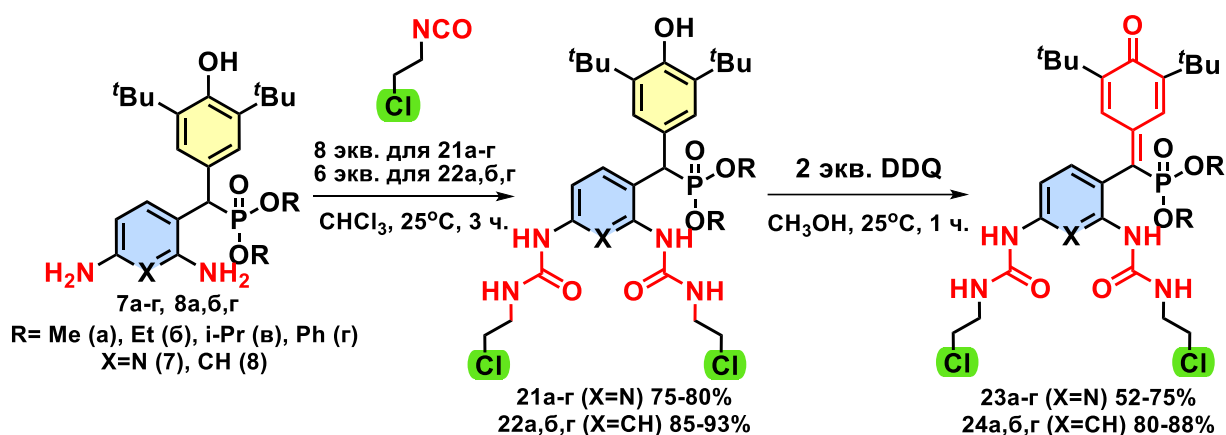


Селективность реакции определяется структурой диаминового фрагмента (пиридин/бензол) и природой диалкил/дифенилфосфонатного заместителя. Для достижения селективности при взаимодействии соединений 7а,б с

электронодонорными арилизоцианатами требуется соотношение реагентов 1:10 и время реакции 4 часа. Тогда как для **7в,г** и **8а,б,г** селективное образование дизамещенных мочевины с арилизоцианатами обоих типов достигается при соотношении 1:8 за 4 часа. Всего получено и охарактеризовано 31 новое производное диарилмочевины, содержащее в своей структуре ПЗФ-фрагмент **11а-г**; **12а-г**; **13а-г**; **14а,б,г**; **15а,б,г**; **16а,б,г**; **17в,г**; **18в,г**; **19а,б,г**; **20а,б,г**.

2-Хлорэтилмочевинный фрагмент является важным в разработки новых типов лекарств, обладающих противоопухолевой активностью, а наличие реакционноспособной хлорэтильной группы открывает возможности для дальнейшей направленной модификации молекул. Нами было исследовано взаимодействие С-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина **7а-г** и 1,3-диаминобензола **8а,б,г** с 2-хлорэтилизотиоцианатом в хлороформе (схема 4). Проведенная оптимизация показала, что селективное образование дизамещенных мочевины **21а-г** (на основе пиридина) и **22а,б,г** (на основе бензола) достигается при увеличении избытка изоцианата до 8 и 6 эквивалентов, соответственно, в течение 3 часов.

Схема 4



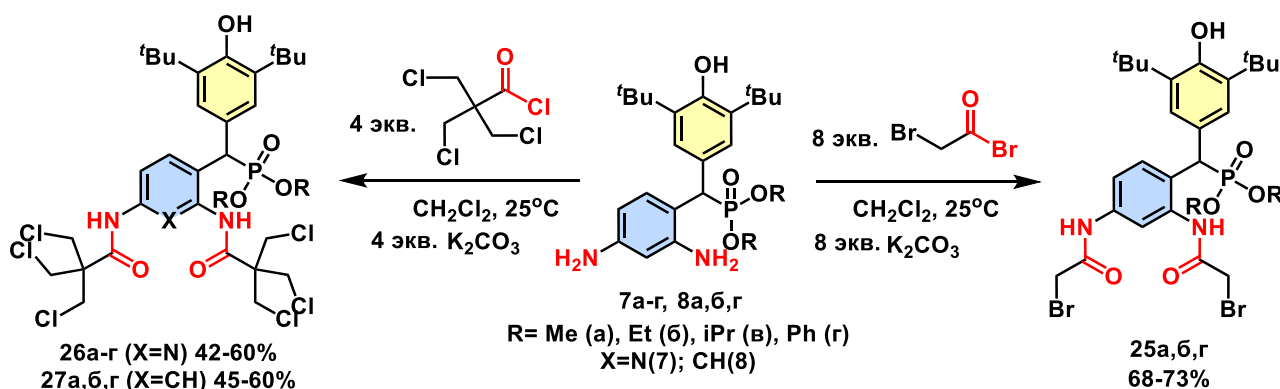
Для получения соответствующих хинонметидов было проведено окисление синтезированного ряда производных мочевины **21а-г** и **22а,б,г** с использованием 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) при мольном соотношении субстрат:окислитель = 1:2 в метаноле при комнатной температуре в течение 1 часа. Окисление производных мочевины, содержащих ПЗФ-фрагмент, в подобранных условиях привело к образованию новых 3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диенилиденметилфосфонатов, содержащих хлорэтилмочевинные, пиридиновый или бензольный фрагменты **23а-г**; **24а,б,г** (схема 4). Структура и состав впервые синтезированных соединений были подтверждены методами ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и данными элементного анализа.

3 Синтез новых диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ, бромметиламидные или полихлоралкиламидные фрагменты

Наша работа посвящена расширению библиотеки диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент, путем введения в их структуру амидных групп двух типов: бромметиламидных и полихлоралкиламидных. Нами были изучены реакция с

бромангидрида бромуксусной кислоты и 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропаноил хлоридом в дихлорметане при комнатной температуре в присутствии K_2CO_3 (схема 5).

Схема 5

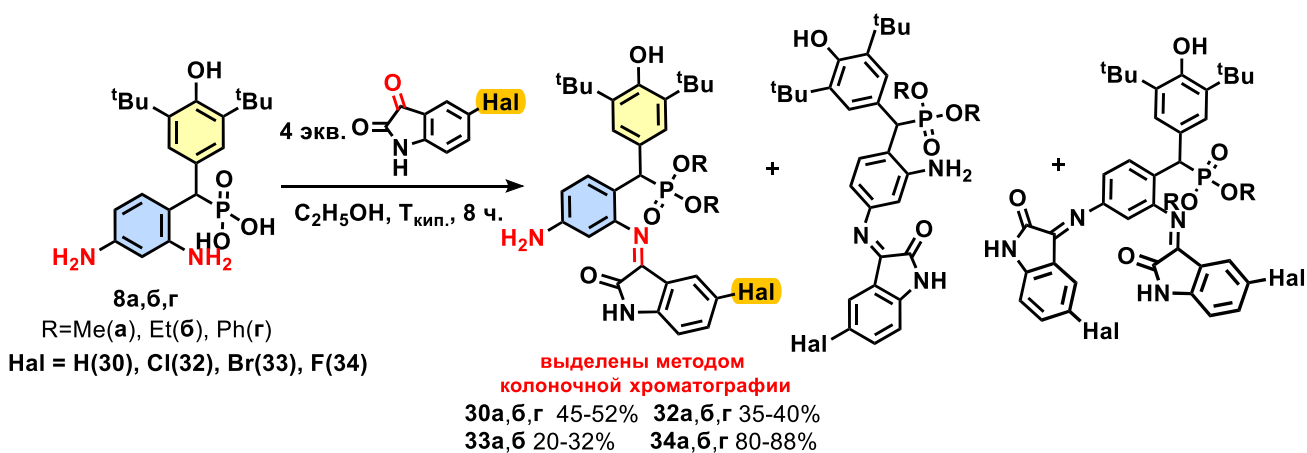


Взаимодействие С-арилфосфорилированных производных 1,3-диаминобензола с восьмикратным избытком бромангидрида бромуксусной кислоты привело к получению новых бромсодержащих производных **25a,б,г** с выходом 68-73%. Реакция производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола с четырехкратным молярным избытком 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропаноил хлорида приводит к образованию смеси продуктов моно- и дизамещения. Методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан:ацетон = 70:30) из реакционной смеси были выделены продукты **26a-г**; **27a,б,г** с выходами 42-60%.

4 Функционализация С-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола изатином и его производными

Для получения диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ- и изатиновый фрагменты, была исследована реакция С-арилфосфорилированных производных 1,3-диаминобензола **8a,б,г** и 2,6-диаминопиридина **7a** с изатином и его производными (5-фтор-, 5-хлор-, 5-бромизатин). Реакцию проводили в этаноле при кипячении с использованием 4 экв. изатина.

Схема 6



Взаимодействие с производными 2,6-диаминопиридина **7a** приводило к образованию трудноразделимой смеси продуктов, включающей моно- и ди-N-замещенные имины, а также непрореагировавшие исходные соединения. В отличие от пиридинового аналога, при взаимодействии соединения **8a,б,г** с изатином и 5-галогензамещенными изатинами основными продуктами являлись моно-N-замещенные имины. Методом колоночной хроматографии (элюент – хлороформ: метанол = 95:5) из реакционной смеси был выделен ряд моно-N-замещенных иминов **30a,б,г**, **32a,б,г**, **33a,б**, **34a,б,г** с выходом 25-52% (схема 6).

Структура соединения **30б** подтверждена данными двумерной ЯМР спектроскопии. В спектре гетероядерной корреляции ^1H - ^{13}C НМВС соединений **30б** определены характерные кросс-пики ($\text{NH}_2\text{-C}^{12}$, $\text{NH}_2\text{-C}^{10}$), соответствующие взаимодействию протонов аминогруппы (NH_2) с углеродами C^{10} , C^{12} , а образование иминной связи подтверждается взаимодействием по атому углерода C^{13} (рис. 2).

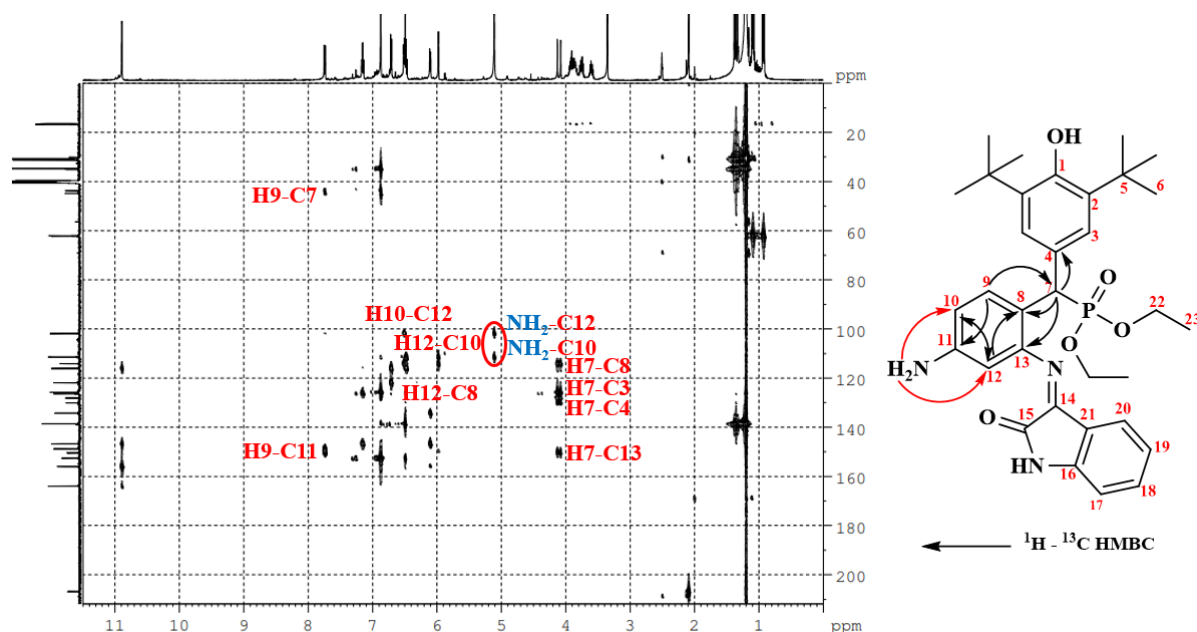


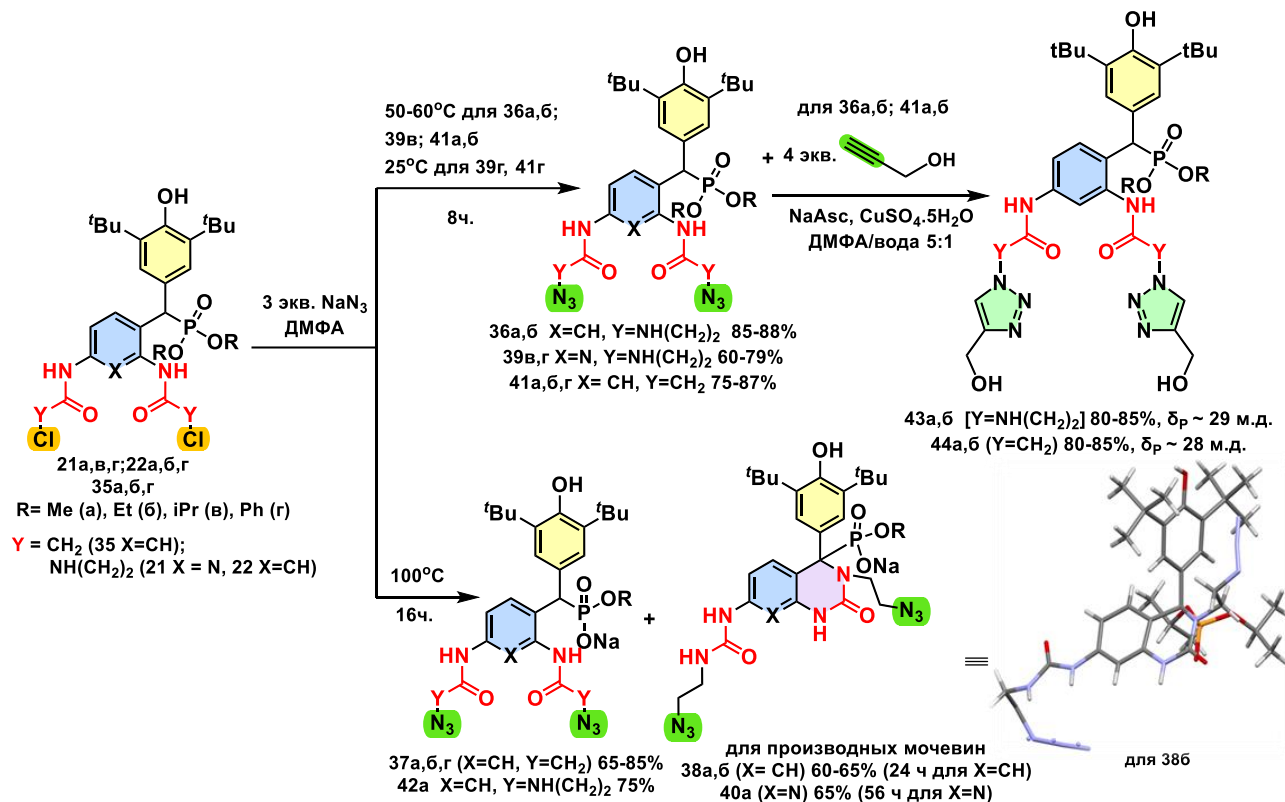
Рисунок 2 – Спектр гетероядерной корреляции ^1H - ^{13}C НМВС соединения **30б**

5 Модификация производных мочевины и амидов на основе диарилметилфосфонатов, содержащих терминальные хлоралкильные и ПЗФ фрагменты

Серия диарилметилфосфонатов, содержащих в своей структуре ПЗФ-фрагмент и терминальные хлоралкильные группы – хлорметиламидные **35a,б,г** или 2-хлорэтилуридные **21a,в,г**; **22a,б,г** послужили основой для дальнейшей функционализации, направленной на введение азидогруппы. Нуклеофильное замещение атома хлора на азид-ион осуществляли действием азидата натрия, варьируя температуру, время реакции и растворитель. В результате оптимизации в качестве оптимального растворителя был выбран ДМФА (схема 7). Мягкие условия реакции (50-60°C, 8ч) обеспечивают образование целевых продуктов дизамещения диазидов (для производных мочевины – **36a,б**; **39в,г**; для амидов – **41a,б,г**). Дальнейшее увеличение времени реакции и температуры до 100°C приводит к гидролизу фосфорильного

фрагмента с образованием соответствующих натриевых солей **37а,б,г**; **42а**, соответственно. Для производных мочевины при увеличении времени реакции помимо образования продуктов гидролиза происходит внутримолекулярная циклизация с образованием циклических мочевинов **38а,б**; **40а**.

Схема 7



Нами был реализован синтез бис-1,2,3-триазольных производных **43а,б**; **44а,б**, образующихся с высоким выходом, в реакции катализируемого медью азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) азидов **36а,б**; **41а,б** с пропаргиловым спиртом в присутствии каталитической системы ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ / аскорбат натрия в смеси ДМФА/вода (5:1 об.)), осуществляемой при комнатной температуре в течение 12 часов (схема 7). Структура и состав полученных соединений подтверждены методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (ESI) и данными элементного анализа.

6 Модификация хлорацетамидных производных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент, аминокислотами - как подход к получению водорастворимых соединений

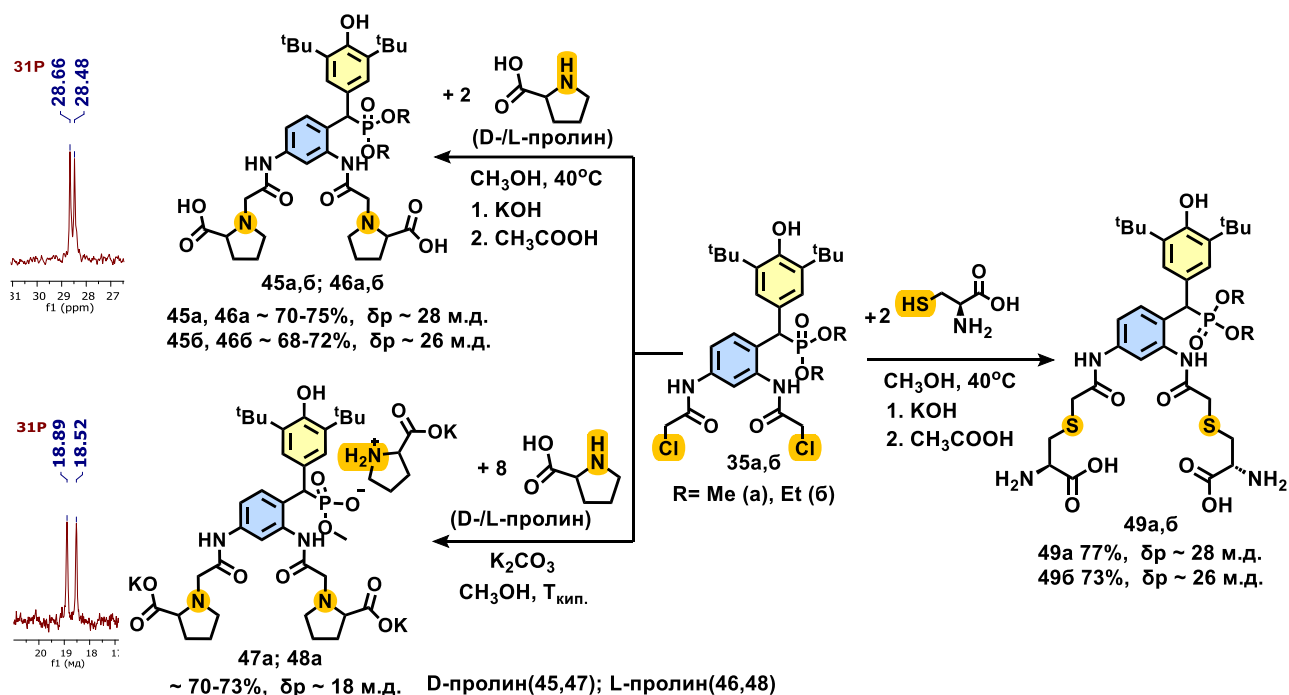
Синтезированные диарилметилфосфонаты с ПЗФ-фрагментом нерастворимы в воде и ограниченно растворимы в органических растворителях, что существенно затрудняет их изучение в условиях *in vivo* и создает препятствия для разработки лекарственных форм. На данном этапе работы проведено введение аминокислотных остатков в структуру диамидов, содержащих терминальные хлорметильные группы.

Взаимодействие хлорацетамида **35а** с D- и L-пролином в присутствии K_2CO_3 при температуре кипения в течение 8 часов были выделены соответствующие солевые

формы **47a**, **48a** с выходами 68–75% (схема 8). Для селективного получения дизамещенных продуктов **45a,б**; **46a,б** условия реакции были изменены: вместо K_2CO_3 использовали 2 эквивалента KOH в метаноле при $40^\circ C$ в течение 4 часов с последующей нейтрализацией уксусной кислотой.

Реакция хлорацетамидов **35a,б** с цистеином в метаноле в присутствии KOH при $40-50^\circ C$ протекает селективно по SH -группе с образованием продуктов S -алкилирования **49a,б** с высокими выходами (схема 8). Взаимодействие хлорацетамида **35a** с L -таурином, глицином, L -тирозином, L -гистидином и триптофаном образуются трудноразделимые смеси дизамещенных продуктов и их солевых форм, выделить которые в индивидуальном виде не удалось.

Схема 8



Таким образом, впервые получен ряд водорастворимых производных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент и остатки пролина или цистеина.

7 Цитотоксичность диарилметилфосфонатов, содержащих в своей структуре ПЗФ-фрагменты

В Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова в лаборатории микробиологии зав. лабораторией с.н.с., к.б.н. А.Д. Волошиной, м.н.с. А.П. Любиной, м.н.с. А.С. Сапуновой были проведены исследования цитотоксичности *in vitro* синтезированных в работе функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ фрагмент (рис. 2) в отношении опухолевых и нормальных клеточных линий человека с помощью МТТ-теста. Для проведения экспериментов использовали опухолевые культуры клеток М-HeLa, Т 98G; Hep G2; PANC-1; HuTu 80; MCF-7; A 549, PC3; SK-OV-3; DU-145; A-375; PC-3 и нормальную клеточную линию: Chang liver и Wi-38. Полученные данные о цитотоксичности для некоторых соединений-лидеров приведены на рис. 3.

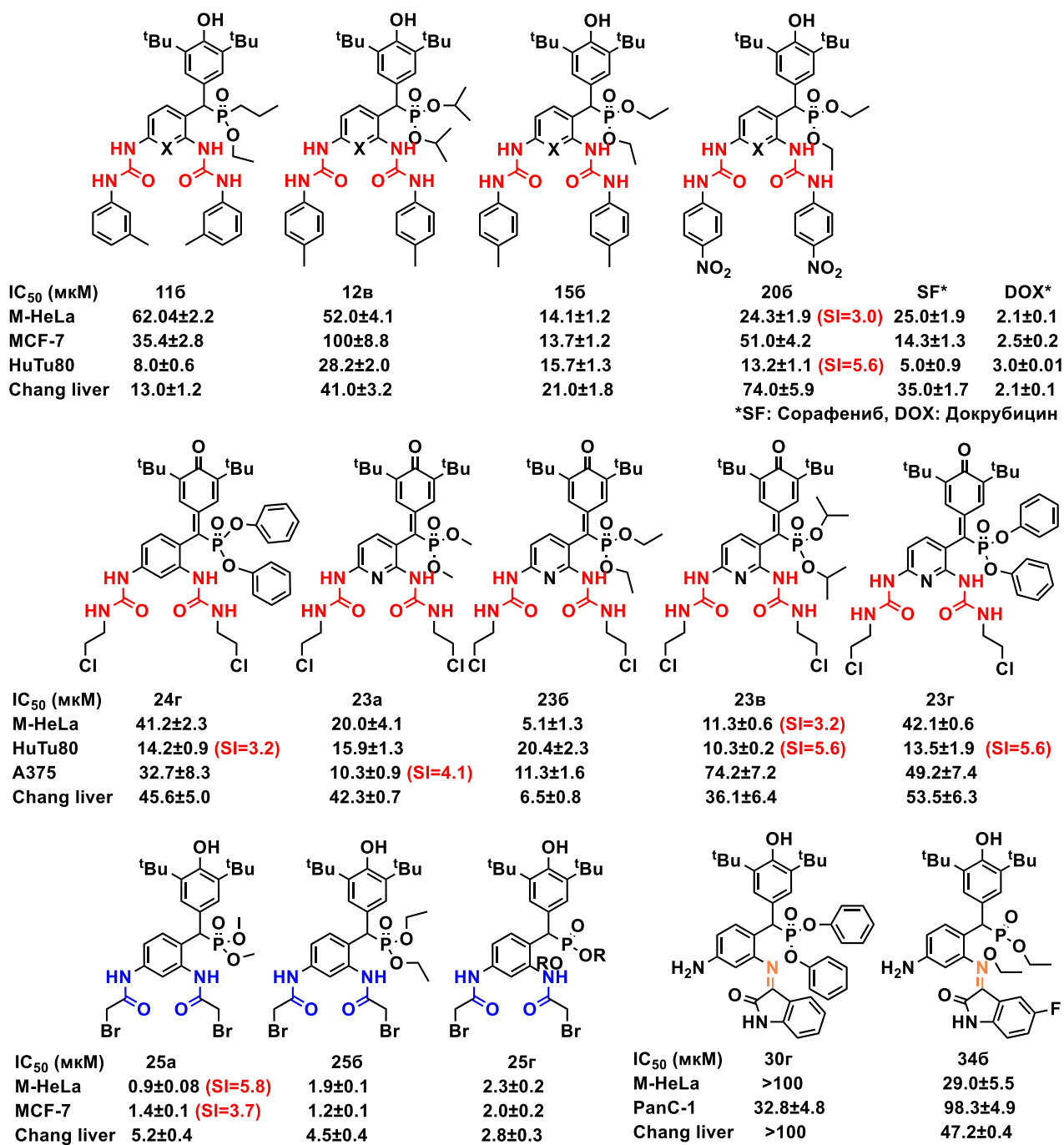


Рисунок 3 – Структура и цитотоксичность соединений-лидеров на основе диарилметилфосфонатов, содержащих в своей структуре ПЗФ-фрагменты

Среди производных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ и диарилмочевинные фрагменты, более высокую активность проявляют соединения с диэтоксильным заместителем (OC₂H₅) у атома фосфора. Наибольшей цитотоксичностью в отношении линий M-HeLa, MCF-7, HuTu80 и нормальной линии Chang liver обладает соединение **156**. При введении электроноакцепторной нитрогруппы в *п*-положение (соединение **206**) наблюдается хорошая селективность с SI=5.6 для HuTu80 и SI=3.0 для M-HeLa. Обнаружено, что метильная группа в арилмочевине способствует повышению общей цитотоксичности, тогда как нитрогруппа обеспечивает селективность в отношении опухолевых клеток, природа гетероциклического фрагмента влияет на биологическую активность.

Производные диалкилмочевин с 2-хлорэтильными фрагментами в фенольной форме **21а,б,г**, **22а-г** проявляют слабую цитотоксичность по сравнению с диарилмочевинами. Окисление фенолов **21а,б,г**, **22а-г** до хинонметидов **23а,б,г**, **24а-г** приводит к повышению активности ($IC_{50} > 30$ мкМ для фенолов и $IC_{50} < 20$ мкМ для хинонметидов) в отношении опухолевых клеток, таких как М-HeLa, MCF-7, HuTu80, A-375, HepG2, Du-145, PC3 и T98G. Наиболее активным соединением в данном ряду является соединение **23б** с $IC_{50} = 5.1$ мкМ в отношении линии клеток М-HeLa, что в 5 раз превышает активность сорафениба, также высокие значения IC_{50} в диапазоне 6.5–12.5 мкМ продемонстрированы в отношении других опухолевых линий. Соединения **24г**, **23в** и **23г** проявляют селективность в отношении линии HuTu80 со значениями IC_{50} 10.3–14.2 мкМ и индексами селективности 3.2–4.0. Соединение **23а** показало высокую активность меланомы A-375 (10.3 мкМ, SI = 4.1 к нормальной линии Chang liver).

Синтезированные ранее хлорпроизводные **35а,б,г** проявили умеренную активность ($IC_{50} = 16–70$ мкМ), и замена хлора на бром привела к субмикромольным значениям в отношении линии М-HeLa ($IC_{50} = 0.9$ мкМ для **25а** с диметоксильным заместителем, SI=5.8 к нормальной линии Chang liver), что в 18 раз активнее соответствующего хлорацетамида **28а**, а также превосходит доксорубин в 2.3 раза и сорафениб в 27.8 раз. Соединение **25б** с этильным заместителем показало высокую активность в отношении линии MCF-7 (1.2 мкМ, SI = 3.8 к нормальной линии Chang liver). Наличие полихлоралкильных фрагментов в молекулах диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ, не приводит к цитотоксической активности в отношении исследованных опухолевых клеточных линий (их значения $IC_{50} > 100$ мкМ).

Исследование цитотоксичности диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ и изатиновый фрагменты **30а,б,г**; **32а,б,г**; **33а,б**; **34а,б,г**, показало, что большинство соединений данного ряда не проявляют цитотоксичность. Лишь отдельные представители продемонстрировали умеренную активность: соединение **30г** в отношении линии PANC-1 ($IC_{50} = 32.8$ мкМ); соединение **34б** в отношении линии М-HeLa ($IC_{50} = 29.0$ мкМ) при сопоставимой цитотоксичности к нормальным клеткам.

Исследование цитотоксичности азидопроизводных амидов и мочевины **36а,б**; **37а,б,г**; **38а,б**; **39в,г**; **40а**; **41а,б,г**; **42а** и триазолов **43а,б**; **44а,б** показало, что они не проявляют выраженной активности в отношении линий М-HeLa и HuTu80. Соединение **36б**, **37г** продемонстрировало умеренную активность в отношении линии HuTu80 с IC_{50} 32.3 мкМ и 64.1 мкМ, соответственно но при этом соединение **38а** обладает цитотоксичностью в отношении нормальных клеток Wi-38 ($IC_{50} = 6.0$ мкМ).

Таким образом, проведенный анализ взаимосвязи «структура–активность» для функциональнозамещенных диарилметилфосфонатов с ПЗФ-фрагментом позволил выявить структурные особенности, влияющие на цитотоксическую активность и селективность действия, представленные на рис. 4.

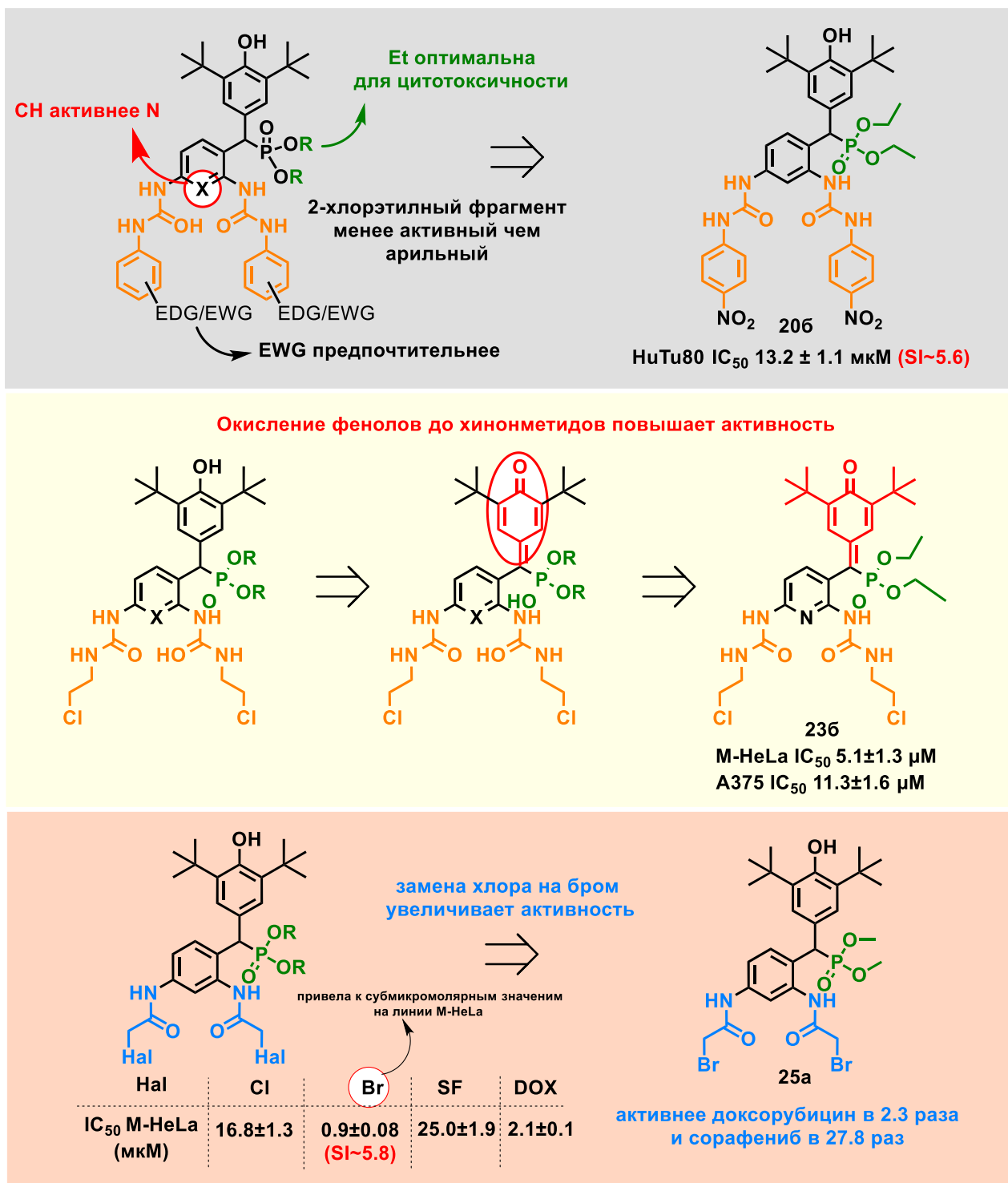


Рисунок 4 – Анализа «структура-активность» (SAR) синтезированных соединений

Для изучения прооксидантной активности соединения **206**, **236** и **25a** в клетках M-HeLa (концентрации IC₅₀/2 и IC₅₀) был применен метод проточной цитометрии с флуорогенным зондом CellROX® Deep Red. Результаты (рис. 5) демонстрируют достоверное увеличение флуоресценции зонда в обработанных клетках по сравнению с интактным контролем, свидетельствующее об индукции **206**, **236** и **25a** выработки АФК. Эффект носил выраженный дозозависимый характер в обеих испытанных концентрациях.

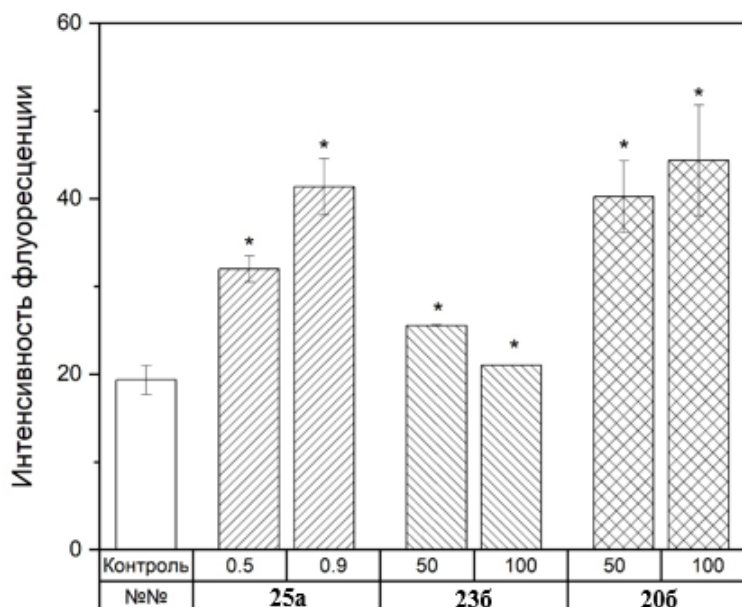


Рисунок 5 – Уровень АФК в клетках М-HeLa в результате 24 ч воздействия соединений **206**, **236**, **25a** * - $p < 0,01$ при сравнении с контрольным образцом

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований можно сделать следующие основные выводы:

1. Впервые осуществлен целенаправленный синтез и расширена библиотека новых функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент, включающих производные мочевины (с арильными и 2-хлорэтильными заместителями), амидные производные (с бромметильными и полихлоралкильными группами), изатинсодержащие имины, азидопроизводные, 1,2,3-триазолы, хинонметиды (полученные окислением 2-хлорэтилмочевин), а также водорастворимые аналоги модификации хлорацетамидных производных аминокислотами. Всего синтезировано и охарактеризовано 92 новых соединения.

2. Установлены закономерности, определяющие селективность образования дизамещенных мочевины: тип диаминового фрагмента, фосфонатных заместителей и природа изоцианата в результате реакций С-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола с арилизоцианатами, содержащими донорные (*n*-толил-, *m*-толил-, *n*-метоксифенилизотиоцианаты) и акцепторные (*n*-хлорфенил-, *n*-нитрофенилизотиоцианаты) заместители и 2-хлорэтилизоцианатом. Показано, что производные пиридина с фосфонатными группами (диметил-, диэтил-) требуют большего избытка изоцианата и времени реакции, тогда как соединения с объемными заместителями (диизопропил-, дифенил-) и все производные 1,3-диаминобензола реагируют быстрее и с меньшим избытком изоцианата. Реакции с 2-хлорэтилизоцианатом протекают селективно при 8-кратном избытке реагента в случае пиридиновых производных и при 6-кратном – для бензольных аналогов. Из полученных 2-хлорэтилсодержащих мочевины окислением ПЗФ-фрагмента под действием DDQ впервые синтезированы соответствующие хинонметиды.

3. Ацилированием С-арилфосфорилированных производных 1,3-диаминобензола и 2,6-диаминопиридина бромацетилбромидом и 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропаноил хлоридом впервые получены новые амидные производные диарилметилфосфонатов, содержащие терминальные бромметильные или полихлоралкильные заместители.

4. Установлено, что взаимодействие С-арилфосфорилированных производных 1,3-диаминобензола и 2,6-диаминопиридина с изатином и его 5-галогензамещенными производными (5-фтор-, 5-хлор-, 5-бромизатин) независимо от соотношения реагентов приводит к образованию смесей моно- и ди-*N*-замещенных иминов. Методом колоночной хроматографии выделены индивидуальные моно-*N*-замещенные продукты, для производных 1,3-диаминобензола установлена региоселективность реакции с присоединением изатинового фрагмента по аминогруппе в *o*-положении к фосфорсодержащему заместителю.

5. Впервые показана возможность контролируемого введения азидных групп через нуклеофильное замещение в хлоралкильных предшественниках, что позволило получить как целевые линейные бис-азиды, так и исследовать конкурирующие процессы с образованием водорастворимых продуктов гидролиза и пиримидин-2-онов (для мочевины). Показана реакционная способность синтезированных бис-азидов в классической реакции СуААС с пропаргиловым спиртом, результатом которой стало получение соответствующих бис-1,2,3-триазольных производных с высокими выходами.

6. Взаимодействие хлорацетамидных производных диарилметилфосфонатов с D-пролином, L-пролином и L-цистеином приводит к образованию продуктов дизамещения: с пролинами реакция протекает по NH-группе с образованием смеси диастереомеров, а с цистеином реализуется селективное S-алкилирование. При использовании K_2CO_3 в качестве основания образуются солевые формы, тогда как применение КОН с последующей нейтрализацией позволяет выделить целевые дизамещенные продукты. Взаимодействие с таурином, глицином, L-тирозином, L-гистидином и триптофаном в аналогичных условиях приводит к образованию трудноразделяемых смесей.

7. В результате скрининга цитотоксической активности *in vitro* среди диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ фрагмент, классов диарилмочевин, диалкилмочевин и их хинонметидных аналогов, диамидов, бисазидов, бис-триазолов и иминов выявлены закономерности «структура–активность» и соединения-лидеры. Установлено, что наличие бромметильных групп вместо хлорметильных резко повышает активность: бромацетамид **25a** проявил субмикромольную активность на линии M-HeLa ($IC_{50} = 0.9$ мкМ), превосходя доксорубин в 2.3 раза и сорафениб в 27.8 раз при высоком индексе селективности ($SI=5.8$). Окисление ПЗФ-фрагмента до хинонметида усиливает цитотоксичность: хинонметид **23b** показал активность на линии M-HeLa ($IC_{50} = 5.1$ мкМ), в 5 раз превышающую сорафениб. Среди производных мочевины выделено соединение **20b** с нитрогруппой в арильном фрагменте, проявившее селективность в отношении линии NuTu80 ($IC_{50} = 13.2$ мкМ, $SI=5.6$). Показано, что наиболее активные соединения индуцируют образование АФК в опухолевых клетках.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для размещения материалов диссертаций

1. Gibadullina, E. Hybrids of Sterically Hindered Phenols and Diaryl Ureas: Synthesis, Switch from Antioxidant Activity to ROS Generation and Induction of Apoptosis / E. Gibadullina, M. Neganova, Y. Aleksandrova, **Н.В.Т. Nguyen**, A. Voloshina, M. Khrizanforov, T.T. Nguyen, E. Vinyukova, K. Volcho, D. Tsypyshev, A. Lyubina, S. Amerhanova, A. Strel'nik, J. Voronina, D. Islamov, R. Zhapparbergenov, N. Appazov, B. Chabuka, K. Christopher, A. Burilov, N. Salakhutdinov, O. Sinyashin, I. Alabugin // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, №16. – Article 12637. **Q1**
2. Gibadullina, E.M. Synthesis of New p-Quinone Methide Containing Morpholine Fragment: Access to (Diarylmethyl)phosphoramidates with Antitumor Activity / E.M. Gibadullina, **Т.Н.В. Nguyen**, T.T. Nguyen, A.G. Strel'nik, A.D. Voloshina, A.P. Lyubina, S.K. Amerhanova, A.R. Burilov // Mendeleev Communications. – 2023. – Vol. 33, №2. – P. 234-236. **Q3**
3. **Nguyen, Н.В.Т.** Diarylmethylphosphonates Containing a Sterically Hindered Phenol and Terminal Amino Groups in the Synthesis of Polychloroalkyl Diamides / Н.В.Т. Nguyen, A.M. Shakirov, T.R. Shaekhov, A.G. Strel'nik, A.P. Lyubina, E.M. Gibadullina, A.D. Voloshina, A.R. Burilov // Russian Journal of General Chem. – 2026. – Vol. 96, № 4. – Article 82. **Q4**

Патент

1. Пат. RU2822270C1. Бромсодержащие пространственно-затрудненные фенолы, обладающие противоопухолевой активностью / А.Р. Бурилов, Э.М. Гибадуллина, А.Д. Волошина, А.П. Любина, А.С. Сапунова, Е.А. Чугунова, **Х.Б.Ч. Нгуен**, И.В. Алабугин, А.М. Шакиров. Заявитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук». – № 2023134586; заявл. 22.12.2023; опубл. 03.07.2024 – 16 с.

Тезисы докладов

1. **Нгуен, Х.Б.Ч.** Реакции С-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина с изоцианатами / Х.Б.Ч. Нгуен, Т.Т. Нгуен // XXVIII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов»: сб. материалов / отв. ред. И.А. Алешковский, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, Е.И. Зимакова. [Электронный ресурс] – М.: МАКС Пресс, 2021. – 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM). – URL: <https://lomonosov-msu.ru/rus/event/7000/>.
2. **Нгуен, Х.Б.Ч.** Синтез новых N,N'-дизамещенных мочевины на основе реакции С-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина с изоцианатами / Х.Б.Ч. Нгуен, Т.Т. Нгуен, Э.М. Гибадуллина, А.Р. Бурилов // VI Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»: сб. тез. докл. (Уфа, 21-22 мая, 2021). – Уфа: РИЦ БашГУ, 2021. – С. 138-139.

3. **Нгуен, Х.Б.Ч.** Синтез новых замещенных (тио)мочевин на основе реакции С-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3- диаминобензола с (тио)изоцианатами / Х.Б.Ч. Нгуен, Э.М. Гибадуллина, Т.Т. Нгуен, И.А. Судаков, А.Б. Выштакалюк, А.Д. Волошина, А.Р. Бурилов // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней»: сб. тез. докл. (Сочи, 8-11 октября, 2021). – Сочи: Изд-во Химического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова, 2021.– С. 126.

4. Гибадуллина, Э.М. Диарилметилфосфонаты, содержащие пространственно-затрудненный фенольный фрагмент, в синтезе потенциальных противоопухолевых агентов / Э.М. Гибадуллина, М.Е. Неганова, **Х.Б.Ч. Нгуен**, Ю.Ю. Александрова, А.Д. Волошина, А.Р.Бурилов, И.В. Алабугин // Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023»: сб. тез. докл. (Иркутск, 4-8 сентября, 2023). – Иркутск: Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, 2023. – С. 72.

5. Гибадуллина, Э.М. Диарилметилфосфонаты, содержащие пространственно-затрудненный фенол: синтез, переход от антиоксидантной активности к генерации АФК и нидукции апоптоза / Э.М. Гибадуллина, **Х.Б.Ч. Нгуен**, М.Е. Неганова, Ю.Р. Александрова, А.П. Любина, А.Д. Волошина, Е.А. Чугунова, А.Р. Бурилов, О.Г. Синяшин, И.В. Алабугин // XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: сб. тез. докл. в 7 томах. Том 5 (Фгт Сириус, 7-12 октября, 2024). – М.: ООО «Адмирал Принт», 2024. – С. 164.

6. Гибадуллина, Э.М. Пространственно-затрудненные фенолы, содержащие азидогруппы: стратегия синтеза противоопухолевых агентов / Э.М. Гибадуллина, **Х.Б.Ч. Нгуен**, А.М. Шакиров, М.Е. Неганова, А.Д. Волошина, Е.А. Чугунова, А.Р. Бурилов, О.Г. Синяшин, И.В. Алабугин // Конференция с международным участием «VIII Разуваевские Чтения. Все грани свободнорадикальной, элементорганической и координационной химии»: сб. тез. докл. (Нижний Новгород, 14-19 сентября, 2025). – Нижний Новгород: Изд-во ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 2025. – С. 54.

7. Гибадуллина, Э.М. Синтез пространственно-затрудненных фенолов с терминальными алкинильными/азидными группами: Редокс-активные платформы в дизайне новых противоопухолевых агентов / Э.М. Гибадуллина, А.М. Шакиров, **Х.Б.Ч. Нгуен**, М.Е. Неганова, А.Д. Волошина, М.Н. Хризанфоров, Е.А. Чугунова, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, И.В. Алабугин // II Сибирский химический симпозиум: сб. тез. докл. (Томск, Россия, 20-24 октября, 2025). – Томск: Изд-во Томского политехн. ун-та, 2025. – С. 137.