

ДОБРОМИР ДИМИТРОВ ЕНЧЕВ

РЕЗЮМЕ НА ПУБЛИКАЦИИ

1. Синтез на 1,2-алкадиенфосфонати и изучаване на взаимодействието им с електрофилни реагенти. Експериментални доказателства за механизма на 2,3-сигматропната прегрупировка на пропаргилфосфити.

1.1. Използвайки синтетичен протокол включващ заместване на реакционноспособните хлорни атоми в молекулите на дихлоридите на 1,2-алкадиенфосфоновите киселини, синтезирахме:

- N,N-Диалкиламидо-О-алкил-1,2-алкадиенфосфонатите – 10 примера
- N-Алкиламидо-О-алкил-1,2-алкадиенфосфонатите – 6 примера
- N-Морфолино-О-алкил-1,2-алкадиенфосфонатите – 6 примера
- N-(2-Хлороетил)-О-алкил-1,2-алкадиенфосфонатите – 3 примера
- N-(2-Хлороетил)-О-бензил-(фенилетил)-1,2-алкадиенфосфонатите – 2 примера
- 2-(1,2-Алкадиенил)-2-оксо-1,3,2-оксазафосфоланите – 3 примера
- Тиоестери на 1,2-алкадиенфосфонови киселини – 6 примера
- Алензаместени фосфиноксиди – 2 примера
- Арилокси производни на 1,2-алкадиенфосфонови киселини - 2-примера
- Алензаместени-диоксафосфолани и алензаместени оксазафосфолани – 9 примера
- Алензаместени диоксафосфорини и алензаместени оксазафосфорини – 5 примера

1.2. Синтез на 1-заместени-1,2-алкадиенфосфонати.

2,3-Сигматропна прегрупировка на модифицирани алкиндиоли.

Демонстрирани са възможностите за синтез на 1-заместени-1,2-алкадиенфосфонати с използването на различни синтетични протоколи (2,3-сигматропна прегрупировка на модифицирани алкин диоли, реакция на Sonogashira, реакции на аленил аниони, модифицирана *Correy-Fuchs-Barbier* кондензация). Демонстрирани са свойствата на

алкин диоли в качеството им на субстрати при тези реакции. По такъв начин е разширен наборът от алкиноли, използвани за синтез на 1,2-алкадиенфосфонати.

1.3. Изучаване на реакцията на електрофилно присъединяване към 1,2-алкадиенфосфонати. Доказателства за механизма на реакцията.

Получени са данни относно изучаване на влиянието на различни заместители, свързани с фосфорният атом, върху направлението на реакцията на електрофилно присъединяване към фосфорилирани алени.

Така амидоестери, диарилови естери на 1,2-алкадиенфосфонови киселини, както и ален-заместени 1,3,2-диоксафосфолани и 1,3,2-оксазафосфолани бяха изучени в реакции с електрофилни реагенти.

Установено беше, че независимо от природата на реагентите и субстратите във всички случаи с високи добиви се изолират 4-заместени-2,5-дихидро-1,2-оксафосфол-2-оксиди.

Освен наблюдаваната обща тенденция на описаното взаимодействие, налице са и някои особености.

Така например:

- Алензаместените 1,3,2-оксазафосфолани, в реакции с електрофилни реагенти претърпяват разрушаване на 1,3,2-оксазафосфоловият пръстен и образуването на производни на 2,5-дихидро-1,2-оксафосфол-2-оксид.
- Под действие на силни бази 2-N(хлороетил)-2,5-дихидро-1,2-оксафосфолите претърпяват азиридинова циклизация до образуването на очакваните 2-N-азиридин-2,5-дихидро-1,2-оксафосфол-2-оксиди.

Третирането на последните с литиев хлорид в разтвор от тетраhydroфуран, последвано от обработване на реакционната смес с вода води до отварянето на азиридиновият пръстен и образуване на изходните съединения.

- Взаимодействието на синтезираните от нас N-(2-хлороетил)-O-бензил- и N-(2-хлороетил)-O-фенилетил-1,2-алкадиенфосфонати с силна база доведе до протичането на циклизация между N-(2-хлороетил)-групата при фосфора и съответните арилокси-групи при същият атом. В резултат от това взаимодействие беше изолиран 2-(1,2-алкадиенил)-2-оксо-1,3,2-оксазафосфолан.

1.4. Експериментални доказателства за механизма на реакцията на електрофилно присъединяване към 1,2-алкадиенфосфонати

Намерени са експериментални доказателства за механизма на електрофилното присъединяване към 1,2-алкадиенфосфонати, при изучаването на електрофилното присъединяване към алензамесените фосфиноксиди. Установено е, че при взаимодействието на диметил(3-метил-1,2-бутадиенил)фосфиноксид с бром, метилсулфенил- и метилселененилхлориди се изолират с количествени добиви цикличните фосфониеви соли.

Изолирането на цикличните фосфониеви соли е косвено, но убедително доказателство за вероятният механизъм на реакцията на 1,2-алкадиенфосфонати с електрофилни реагенти. И тук подобно на описаните по-горе реакции на електрофилно присъединяване, последната вероятно преминава през образуването на третичен карбениев йон, който се трансформира в циклична фосфониева сол. Указание за това е факта, че реакцията на хлориране на диметил(1,2-хексадиенил)фосфиноксид, протичаща през образуването на вторичен карбениев йон, води до получаването главно на

2,3-адукти във вид на смес от E и Z изомери, продукти на тяхната по-напъшна 1,3-сигматропна прегрупировка, като продукта с оксафосфониева структура съставлява само около 10% от тоталният добив на реакционните продукти.

Допълнително потвърждение на дискутираният механизъм на електрофилно присъединяване към 1,2-алкадиенфосфонати е намерено при изучаването на алензаместените 1,3,2-диоксафосфолани. Последните реагират с електрофилни реагенти с отваряне на диоксафосфолановият пръстен и образуване на производни на 2,5-дихидро-1,2-оксафосфол-2-оксидите.

Показано е, че при наличието на стабилизация на диоксафосфолановия, респективно на оксафосфолановия пръстен от заместителите, взаимодействието обаче на синтезираните от нас аленсъдържащи оксаза- и диоксафосфолани с бром протича със циклизация на аленфосфонатната система от двойни връзки и образуването на спирофосфониевите съединения:

Някои от получените по гореописаните процедури оксафосфолови производни бяха синтезирани и чрез провеждане на насрещен синтез, а именно при взаимодействието на 4-заместени-2-хлоро-2,5-дихидро-1,2-оксафосфол-2-оксиди със съответните диалкил- и алкиламини в присъствие на органична база.

Получените резултати могат да се интерпретират като доказателство за предложеният от други автори механизъм на електрофилната циклизация на производни на 1,2-алкадиенфосфонови киселини.

1.5. Циклизация на N-пропаргиламинофосфини – експериментални доказателства са механизма на 2,3-сигматропната прегрупировка на пропаргилфосфити -метод за получаване на 2,5-дихидро-1,2-азафосфол-2- оксиди

Намерени са доказателства за предложеният от V. Mark (Tetrahedron Lett., 3, 281 (1962)) механизъм на 2,3-сигматропна прегрупировка на пропаргилфосфити като един от най-удачните методи за синтез на 1,2-алкадиенфосфонати, а именно през междинно образуване на интермедиат с оксафосфолова структура. Това е постигнато при изучаването на азотният аналог на пропаргиловият алкохол(N-метил-N- пропаргиламин) с хлориди на тривалентният фосфор.

В продължение на изследванията ни в тази посока изучихме взаимодействието на N,N-диалкиламидосулфенилхлориди с β -алкиноли. Целта на това изследване беше получаването на диалкиламиди на 3-алкилбута-1,2-диен-1-сулфенови киселини и изучаване на тяхната реакционна способност спрямо електрофилни реагенти. При тези реакции се изолират съответните пропаргилсулфинамиди.

Всички наши опити за превръщането на тези съединения в техните 1,2-алкадиенови аналози се оказаха безуспешни. Вероятната причина за това би могла да бъде понижената нуклеофилна реакционна способност на серният атом в този конкретен случай за сметка на анхимерният ефект на азотните и кислородни атоми, което прави малко вероятна вътрешномолекулна нуклеофилна атака на сярата по терминалния C- атом на тройната въглерод-въглеродна връзка.

Приведените литературни данни, относно вероятният механизъм на 2,3- сигматропна прегрупировка на пропаргилфосфити, заедно с получените от нас резултати, показват че, реакцията преминава през междинно преходно състояние с оксафосфолова структура възникнало в резултат от вътрешномолекулно нуклеофилно присъединяване на фосфорният атом към терминален въглероден атом от тройната въглерод-въглеродна връзка.

В случаите когато нуклеофилната реакционна способност на атакуващата частица е

понижена за сметка на електронни ефекти 2,3-сигматропна прегрупировка е затруднена.

2. Изучаване на влиянието на структурата на субстрата върху направлението на реакцията на аленфосфонати с електрофилни реагенти

2.1. Взаимодействие на дихлориди на 1,2-алкатриенфосфонови киселини със сулфурилхлорид

Демонстрирана е повишената реакционна способност на 1,2-алкатриенфосфонатите в реакции с електрофилни реагенти. Синтезирани са 5- и 3-винилзаместени-2,5- дихидро-1,2-оксафосфол-2-оксиди съответно.

Получаването на тези съединения може да се обясни с допускането, че в реакцията с този реагент, субстратите участват със своята 1,2-диенова система от двойни връзки, като реакцията преминава през образуването на цикличен интермедиат с квазифосфониева или фосфоранова структура. В резултат се получават производни на 2,5-дихидро-1,2-оксафосфол-2-оксид с реакционаспособен хлорен атом, свързан с фосфорният атом от хетеропръстена. Реакционната способност на този атом бе потвърдена при взаимодействието на получените по горната реакция съединения с алкохоли в присъствие на база.

Взаимодействието на дихлорида на 3-метил-1,2,4-пентатриен-1-фосфоновата киселина със метилсулфенил- и метилселененилхлориди протича с участието на 1,3- диеновата част от триенфосфонатната система от двойни връзки, при което бяха изолирани тиофенови, съответно селенофенови производни.

За разлика от описаното взаимодействие дихлоридът на 5-метил-1,3,4-хексатриен-3-фосфоновата киселина реагира с метилсулфенилхлорид без да образува цикличен продукт, като вместо това се изолира продукт на 1,4-присъединяване на реагента, което е еднозначно потвърдено от спектралните изследвания.

Реакцията на изучавания субстрат с метилселененилхлорид следва вече описаната схема, т.е. в резултат от нея се изолира дихлорид на 2-изопропил-3- селенофенфосфоновата киселина.

Получените резултати се интерпретират в полза на йонен механизъм на взаимодействието, а вида на крайните продукти се опрадаля от структурните особености на субстратите.

3. Изучаване на влиянието на вида на електрофилният реагент върху направлението на реакциите на 1,2-алкадиен-и алкатриенфосфонати.

3.1. Взаимодействие на 1,2-алкадиенфосфонати с йод и интерхалогениди

Показано е, че при присъединяване на йод и/или на интерхалогениди към 1,2-алкадиенфосфонови диалкилови естери се образуват 4-йодо-2,5-дихидро-1,2- оксафосфол-2-оксидите.

Намерени са експериментални доказателства за йонният характер на взаимодействието чрез изучаване на относителната скорост на реакцията между йод,

хлорйод и бромйод с диметиллов естер на 3-метил-1,2-бутадиенфосфоновата киселина при 20°C и провеждането на описаните реакции в присъствие на инхибитор на радикалови процеси, както и на бързо полимеризиращ при наличие на радикали мономер.

Намерени са доказателства за предполагаемото образуване на квазифосфониев интермедиат при тази реакция.

Допълнително потвърждение на предполагаемия механизъм на разглежданата реакция са данните от взаимодействието на йод с N,N-диалкиламидо-О-алкил-1,2-алкадиенфосфонатите и на диарилите естери на 1,2-алкадиенфосфоновите киселини.

3.2. Взаимодействие на 1,2-алкадиенфосфонати със сулфенил и селененилбромиди.

Изучено е взаимодействието на дихлориди-, естери, амидоестери и тиоестери на 1,2-алкадиенфосфоновите киселини, както и на аленсъдържащите фосфиноксиди със сулфенил- и селененилбромиди.

Показано е, че с изключение на дихлоридите на 1,2-алкадиенфосфоновите киселини и аленсъдържащите фосфиноксиди, диалкиловите естери и тиоестерите на 1,2-алкадиенфосфоновите киселини, както и N,N-диалкиламидо-О-алкил- и N-алкиламидо-О-алкил-1,2-алкадиенфосфонатите в реакции с фенилсулфенил- и фенилселененилбромиди претърпяват хетероциклизация на аленфосфонатната система от двойни връзки до образуването на съответните производни на 2,5-дихидро-1,2-оксафосфол-2-оксид съответно. В случаите, когато като изходни съединения при тези реакции се използват дихлориди на 1,2-алкадиенфосфоновите киселини или алензаместени фосфиноксиди, реакциите водят до изолирането на циклични съединения с фосфониева или фосфоранова структура.

Успешното им синтезиране се дължи вероятно на значителната стабилизация на квазифосфониевият интермедиат от бромиден анион в сравнение със стабилизацията му от хлориден анион.

3.3. Взаимодействие на 1,2-алкадиенфосфонати с фосфорсъдържащи псевдохалогени

Изучено е взаимодействието на 1,2-алкадиенфосфонати със фосфорсъдържащи псевдохалогени (диалкокси-оксофосфорансулфенил-хлориди), като е показано, че диалкиловите естери и амидоестерите на 3,3-дизаместените-1,2-алкадиенфосфоновите киселини реагират с фосфорсъдържащите псевдохалогени с образуването на производни на 2,5-дихидро-1,2-оксафосфол-2-оксиди.

Структурата на крайните продукти, позволява да се направи предположението, че и тук реакцията следва основната реакционна схема, коментирана нееднократно.

С цел изясняване на механизма на реакцията на 1,2-алкадиенфосфонати с фосфорсъдържащи псевдохалогени е изучено взаимодействието на аленсъдържащи третични фосфиноксиди. Целта на това изследване беше изолирането на оксафосфониевият интермедиат, който според нас е вероятният интермедиат на реакцията. Взаимодействието на третичните аленови фосфиноксиди с избраните реагенти протича с образуването с почти количествени добиви на циклични фосфониеви соли.

Показано е, че алензаместените-1,3,2-диоксафосфолани и алензаместените 1,3,2-оксазафосфолани при тази реакция реагират с отваряне на диоксафосфолановият, респективно на оксазафосфолановият пръстен и затваряне на оксафосфолов пръстен.

3.4. Взаимодействие на 1,2-алкадиенфосфонати с фенилтелурилхалогениди

Изучена е реакционната способност на фенилтелурилхлорид в реакции с 1,2-алкадиенфосфонати, като е показано, че диалкиловите естери и амидоестерите на 1,2-алкадиенфосфоновите киселини реагират с изолирането на 4-фенилтелуро-2,5-дихидро-1,2-оксафосфол-2-оксидите.

Приведените в до тук данни от изследванията върху реакционната способност на 1,2-алкадиенфосфонати с електрофилни реагенти, показват недвусмислено, че независимо от вида на реагента 3,3-дизаместените-1,2- алкадинфосфонати винаги реагират с петчленна хетероциклизация на аленфосфонатната система от двойни връзки и образуване на производни на 2,5- дихидро-1,2-оксафосфол-2-оксидите.

Обобщеният до тук експериментален материал ни дава сериозни основания да потвърдим с достатъчна степен на достоверност вероятна реакционна схема на взаимодействието на 1,2-алкадиенфосфонати с електрофилни реагенти.

4. Взаимодействие на 1,2-алкатриенфосфонати с фенилсулфенилбромид и с фенилселененил бромид

4.1. Взаимодействие на дихлориди на 1,2-алкатриенфосфонови киселини с фенилсулфенилбромид и с фенилселененилбромид

Изучена е реакционната способност на дихлориди на 1,2-алкатриенфосфонови киселини с фенилсулфенил- и фенилселененилбромиди. При това изследване комбинирахме от една страна повишената реакционна способност на алкатриенфосфонатите, а от друга повишената реакционна способност на реагента. Независимо от това обаче в повечето случаи реакциите водеха до продукти идентични с продуктите при взаимодействието на същите субстрати със сулфенил- и селененилхлориди.

4.2. Взаимодействие на диалкилови естери на 1,2-алкатриенфосфонови киселини с фенилсулфенилбромид и с фенилселененилбромид

Показано е, че при взаимодействие на диалкиловите естери на 3-метил-1,2,4-пентатриен-1-фосфоновата киселина с фенилсулфенилбромид и с фенилселененилбромид се получават продукти на тиофенова- и селенофенова циклизации съответно.

Взаимодействието обаче на диалкиловите естери на 5-метил-1,3,4-хексатриен-3-фосфоновата киселина с фенилсулфенилбромид протича с образуването на смес от продукти на оксафосфолова- и тиофенова циклизации. При реакция на споменатите по-горе диалкилови естери на 5-метил-1,3,4-хексатриен-3-фосфоновата киселина с фенилселененилбромид се изолират само продукти на оксафосфолова циклизация.

4.3. Експериментални доказателства за вероятният механизъм на реакцията на 1,2-алкатриенфосфонати със сулфенил и селененилхалогениди. Взаимодействие на диалкилови естери на 1,2-алкатриенфосфонови киселини със серен диоксид и с диетилхлорофосфит

Показано е, че взаимодействието на диалкиловите естери на споменатите киселини със серен диоксид протича с 1,4-циклоприсъединяване на реагента по 1,3-диеновата част от триенфосфонатната система от двойни връзки с образуването на неизвестните по-рано циклични сулфонфосфонати.

При взаимодействието на същите съединения в реакцията на McCormack, а именно с производни на тривалетният фосфор се наблюдава получаването на петчленни циклични съединения. Реакцията на McCormack протича като 1,4-циклоприсъединяване и засяга 1,3-диеновата част от триенфосфонатната система.

Изолирането на цикличните сулфонфосфонати и цикличните дифосфонати е косвено, но достатъчно убедително доказателство в полза на предложеният механизъм на реакцията на алкатриенфосфонати с електрофилни реагенти и особено със сулфенил- и селенилхлориди, а именно, че тиофеновата и селенофенова циклизации

очевидно протичат през образуването на цикличен интермедиат, възникващ в резултат от 1,4-циклоприсъединяването на сулфенил- или селененилхлорид по 1,3-диеновата част от триенфосфонатната система от двойни връзки. Следващата 1,5-сигматропна прегрупировка води до ароматизация на петчленният хетеропръстен, което според нас е и движещата сила на процеса.

Липсата на свободна електронна двойка при серният атом в молекулата на цикличните сулфонфосфонати не позволява образуването на ароматна система и реакцията спира на получаването на 1,4-циклоадукт.

Нещо повече, необходимо е да се подчертае, че изолирането с почти количествени добиви на цикличните сулфонфосфонати, както и на тиофеновите и селенофенови производни на алкатриенфосфонатите, а така също и на цикличните дифосфонати, представлява пряко доказателство за s-цис-реакционната конформация на 1,3- диеновият фрагмент от триенфосфонатната система от двойни връзки в молекулите на алкатриенфосфонатите.

Описаните в този раздел резултат ни окуражават да потвърдим реакционна схема за взаимодействието на 1,2-алкатриенфосфонати със сулфенил- и селененилхалогениди, предложена от други автори.

5. Нуклеофилно присъединяване към 1,2-алкадиенфосфонати

Изучено е взаимодействието на диалкилови естери и амидоестери на 3,3- дизаместени-1,2-алкадиенфосфонови киселини с вторични амини при което са получени β -кетосулфонатни производни.

Описаната двустадийна методика представлява изключително удобен и лесен синтетичен подход за синтез на β -кетосулфонатни производни.

Показано е, че в тази реакция участват и аленови сулфони при което се изолират съответните β -кетосулфони.

6. Циклоизомеризация на 1,2-алкадиенфосфонати, катализирана от преходни метали

Изследвана е реакцията на циклоизомеризация на 1,2-алкадиенфосфонати, като се установи, че 1,2-алкадиенфосфоновите киселини и техните амидоестери също участват в подобен тип реакции, при което чрез едностадийен процес, лесен за изпълнение, се получават 2,5-дихидро-1,2-оксафосфол 2-оксиди.

В случая е изключително важно да се подчертае високата реакционна способност на реагента и високата стереоселективност на описаната трансформация. Както е показано с помощта на ab initio изчисления, в основата на това взаимодействие лежи способността на солите на Ag^+ и на Au^+ да реагират като меки, карбофилни киселини по Люис, които са способни да се координират с аленовата система от двойни връзки до образуването на π -комплекс. Като последица от това се наблюдава повишаване на електрофилността при терминалния C атом, което води до циклизация, преминаваща през преходно състояние от SN_2 -тип, последвано от протодеметалиране и образуване на крайните циклични продукти – производни на 2,5-дихидро-1,2- оксафосфола – с пълна стереохимичен трансфер от аксиална до централна симетрия.

Проведените от нас изследвания на реакциите на нуклеофилно присъединяване към 1,2-алкадиенфосфонати и на циклоизомеризация под действието на соли на преходни метали, потвърждават от една страна високата реакционна способност на тези съединения, както и представляват нови доказателства за механизмите на реакциите.

7. Изучаване на биологичната активност на синтезираните елементорганични съединения

7.1. Изучаване на растеж-регулируща активност на органофосфорни съединения

Показано е, че 1,2-алкадиенфосфонати, производни на 2,5-дихидро-1,2-оксафосфол-2-оксид и фосфорилирани-2,5-дихидро-1,1-диоксиди притежават растеж-регулируща активност по отношение на селскостопански култури, което ги прави перспективни за приложението им като хербициди.

7.2. Оценка на токсичността на производни на 2,5-дихидро-1,2-оксафосфоли

Показано е, че в избрания диапазон от концентрации оксафосфолиите повлияват процеса на нарастване на корена на мека пшеница. Това влияние се изразява в инхибиране на кореновия растеж, нарастващо с увеличаване на концентрацията.

В заключение, нашите изследвания показват, че след 24 ч. и 48 ч. въздействие в концентрация 10⁻³ М, оксафосфолиите проявяват генотоксичен и цитотоксичен ефект спрямо меристемни клетки от корен на *Allium* *sepa* L.

7.3. Определяне на влиянието на оксафосфоли върху темпа на клетъчно делене на митотични клетки от корен на *Allium* *sepa* L.

Показано е, че 3 часовия период на третиране с оксафосфолиите, последван от 24 часов и 48 часов период на възстановяване, е достатъчен за да бъде повлияна клетъчната пролиферация.

Резултатите от проведеното изследване показват, че оксафосфолиите проявяват митостатичен ефект 24 ч. и 48 ч. след края на 3 часов период на въздействие.

7.4. Определяне на влиянието на оксафосфоли върху честотата на митотичните клетки с нарушения

Доказано е, че след 3 часов период на въздействие, оксафосфолиите проявяват генотоксично действие върху меристемни клетки от *Allium* *sepa* L., като индуцират нарушения с висока честота. След период на възстановяване от 24 ч. и от 48 ч. този ефект е по-силно изразен.

7.5. Определяне на влиянието на оксафосфолиите върху честотата на анормални интерфазни клетки от коренова меристема на *Allium* *sepa* L.

Показано е, че след 3 часов период на въздействие с оксафосфоли се наблюдава тенденция за промяна в честотата на анормалните интерфазни клетки от меристемни корени на *Allium* *sepa* L. С увеличаване на периода на възстановяване намалява честотата на анормалните интерфазни клетки.

Проведен е тест за хромозомни аберации в клетки от костен мозък на бели лабораторни мишки при изследване на генотоксичното и цитотоксично действие на оксафосфолиите е проведен въз основа на данните от *Allium* *sepa*-теста.

От получените резултати може да се направи заключението, че оксафосфолиите оказват кластогенно и цитотоксично действие върху клетките от костен мозък на бели лабораторни мишки.

7.6. Определяне на цитотоксичната и апоптотична активност на оксафосфоли върху туморни клетки

Показано е, че оксафосфоли индуцират двойноверижни ДНК разкъсвания, както и наличие на фрагментирани и кондензирани ядра.

Проведен е тест с WST-1 (тетразолиево сол) за оценка на влиянието на оксафосфоли върху виталността и пролиферативната активност на белодробни туморни клетки от клетъчната линия SK-MES-1. Изследвани бяха 8 концентрации в диапазона от 1 мг/мл до 3 мг/мл, като времето на въздействие беше 48 ч.

Анализът на резултатите показва, че в избрания диапазон от концентрации оксафосфоли инхибират виталността и пролиферативната активност на клетките от клетъчната линия SK-MES-1.

Определена е стойността на концентрацията, при която се наблюдава 50%-но инхибиране на клетъчната виталност и пролиферативна активност.

Изучен е потенциала на оксафосфоли да индуцират апоптоза в белодробни туморни клетки от клетъчна линия SK-MES-1 като е показано че, и при двете изследвани концентрации е установено нарастване на количеството ДНК-фрагменти в цитоплазмата на клетките. Тези данни показват, че изследваните съединения индуцират апоптоза в клетки от клетъчната линия SK-MES-1. Тези резултати са в съответствие с установената от нас кластогенна активност на оксафосфоли спрямо костно-мозъчни клетки от бели мишки след 3 часов период на третиране.

Представените тук резултати ни дават основание да очакваме, че вероятно изследваните от нас оксафосфоли притежават антитуморна активност и биха могли да намерят приложение в борбата с някои туморни заболявания при човека.

Първите резултати показват, че след въздействие с 2 мг/мл жизнеспособните чернодробни туморни клетки (SK-HEP-1) са 7% спрямо контролната група. Това ни дава основание да очакваме, че оксафосфоли притежават селективно цитотоксично и апоптотично действие върху различните видове туморни клетки.

В заключение можем да обобщим, че оксафосфоли притежават цитотоксична и апоптотична активност спрямо белодробни туморни клетки от клетъчната линия SK-MES-1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаните реакции на електрофилно присъединяване и на циклоизомеризация катализирана от преходни метали, заедно с реакциите на нуклеофилно присъединяване, демонстрират широкият спектър на приложение на 1,2- алкадиеновите въглеродороди и в частност на 1,2-алкадиен- и алкатриенфосфонатите като изходни съединения за синтез на най- разнообразни органофосфорни съединения. Това им качество се засилва още повече и от факта на изключително удобните методи за тяхното получаване.

В тази връзка имайки пред вид рутинната вече реакция на получаване на β - алкиноли при присъединяването на алдехиди и кетони към 1-алкини, описаните реакции представляват препаративни методи за превръщането на карбонилни производни в циклични или нециклични органофосфорни съединения.

