

ЕҢБЕК ҚЫЗЫЛ ТУ ОРДЕНДІ
«Ә. Б. БЕКТҰРОВ АТЫНДАҒЫ
ХИМИЯ ҒЫЛЫМДАРЫ ИНСТИТУТЫ»
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

ҚАЗАҚСТАННЫҢ ХИМИЯ ЖУРНАЛЫ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ КАЗАХСТАНА

CHEMICAL JOURNAL of KAZAKHSTAN

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
«ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ НАУК
им. А. Б. БЕКТУРОВА»

3 (71)

ИЮЛЬ – СЕНТЯБРЬ 2020 г.
ИЗДАЕТСЯ С ОКТЯБРЯ 2003 ГОДА
ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ
2020

А. Б. ҚАЛДЫБАЕВА¹, А. Е. МАЛМАКОВА², В. К. Ю², Қ. Ж. ПІРӘЛИЕВ²

¹ Қазақ ұлттық қыздар педагогикалық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы,

² «Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ,

Алматы, Қазақстан Республикасы

КЕЙБІР α -АМИНОФОСФОНАТТАР СИНТЕЗІ ЖӘНЕ БИОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

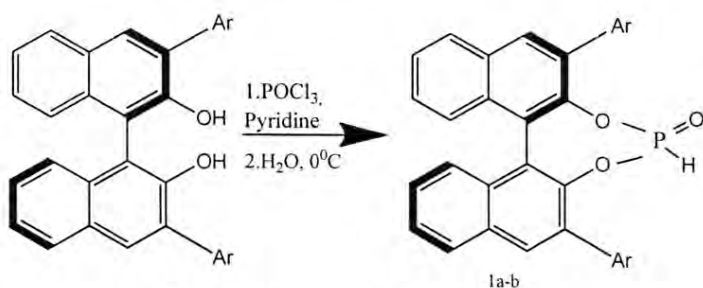
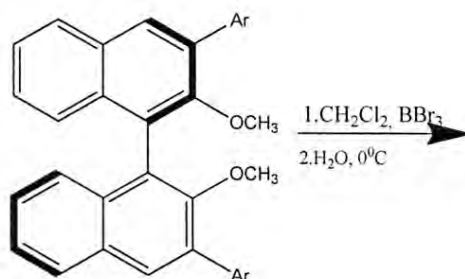
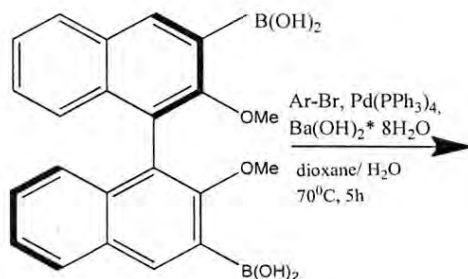
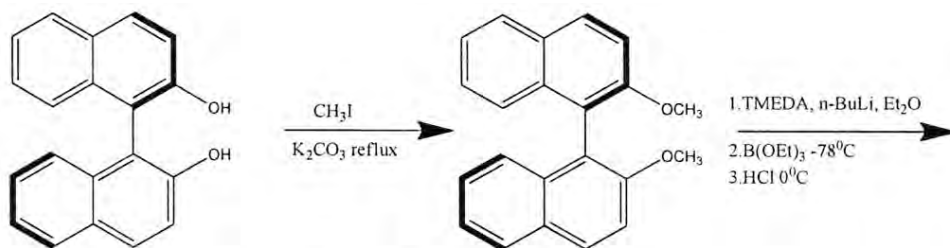
Аннотация. Мақалада Кабачник-Фильдс, Манних, Михаэлис-Беккер, Арбузов, Тодд-Атертон және Пудовик реакцияларын қолдану арқылы кейбір α -аминофосфонаттарды синтездеу негіздері және олардың биологиялық қасиеттері туралы зерттеу нәтижелеріне әдеби шолу жасалып, реакциялардың жүзеге асу үрдістері талқыланды. Барлық дерлік реакциялар үшкомпонентті синтез жолымен жүзеге асады.

Түйін сөздер: α -аминофосфонаттар, синтез, биологиялық белсенділік, үшкомпонентті жүйелер.

α -Аминофосфон қышқылдары аминқышқылдарының құрылымдық аналогы ретінде ауыл шаруашылығында биологиялық қолданысқа ие. Сонымен бірге α -аминофосфон қышқылдарының көпшілігі және олардың фосфонатты күрделі эфирлері мен бірқатар табиғи және синтетикалық пептидтері ферментті тежегіштік [1-11], антибиотикалық [12], антибактериалды [13-15], вирустарға қарсы [16-17] және гербицидтік [18] белсенділіктерге ие. Нақтылай кетсек, α -аминофосфонаттардың биологиялық қасиеттері фосфорлы орталықпен байланысқан α -көміртек атомының конфигурациясына тәуелді. Берілген қасиеттерге ие жаңа оптикалық α -аминофосфонаттар мен олардың туындыларының энантиомерлерін синтездеу органикалық синтездің өзекті мәселелерінің бірі.

Осы ассимметриялық трансформацияны жүзеге асыру үшін толығымен түзілген немесе түзілетін иминнің диалкилфосфитпен каталитикалық гидрофосфорилденуі қолданылады. Әдетте бұл реакциялар Манних бойынша нуклеофильді шабуылдан, реакция компоненттері ретінде электрофильді иминдегі фосфиттен және бифункционалды, органикалық катализаторлардан тұрады [19].

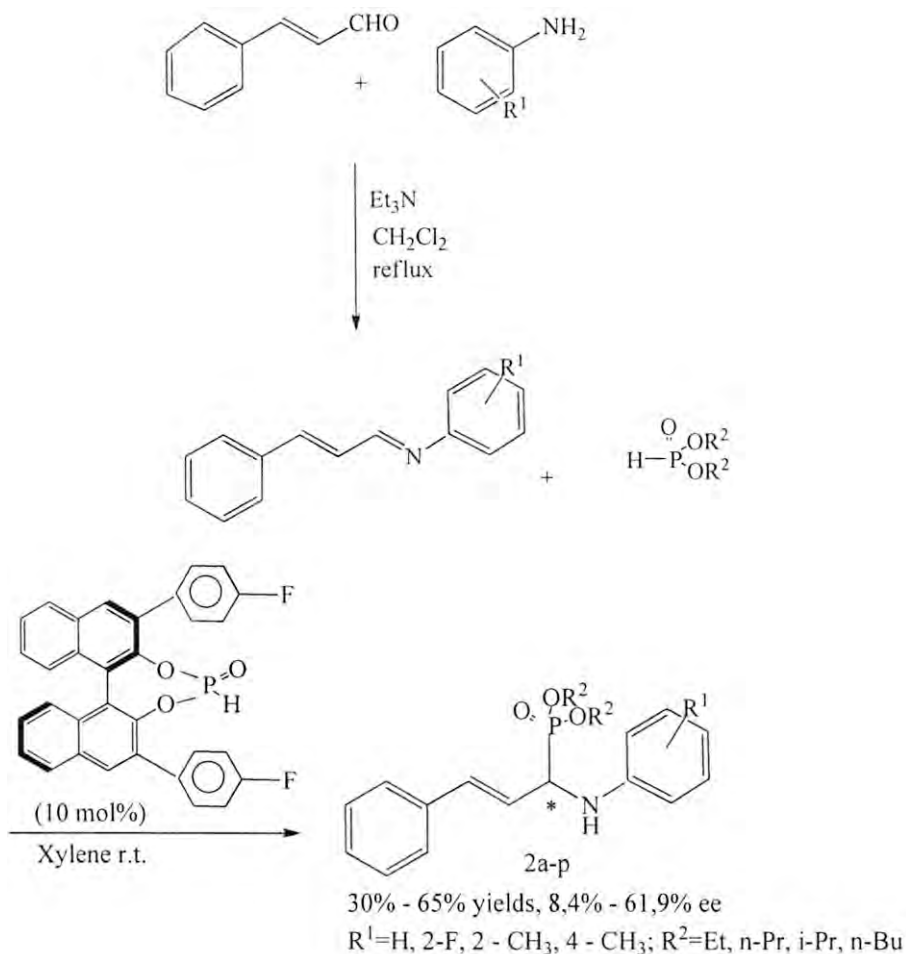
α -Аминофосфонаттарды синтездеуге қажетті **1a** және **1b** катализаторлары R-BINOL материалының бес кезеңді синтетикалық реттілікпен инертті атмосфера қатысында этерификациялану, борацялану, байланыстыру, деметилдену мен фосфорилденуі арқылы дайындалды [20].



1a: Ar=4 - fluorophenyl

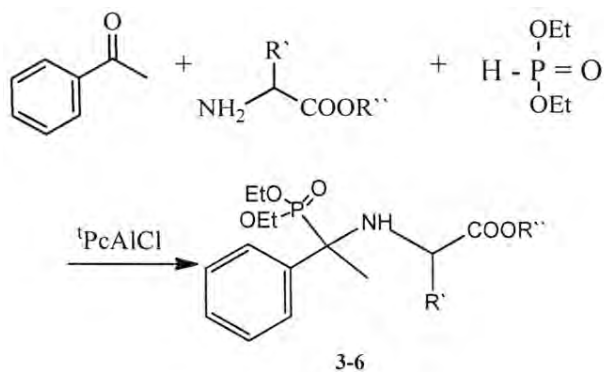
1b: Ar=3,5 - bis (trifluoro-methyl) phenyl

Хиральді катализатор қатысуымен асимметриялы α-аминофосфонаттарды алу төменгі сызбада келтірілген:



Диалкилфосфиттердің циннамальдегидтен алынған альдиминдерге асимметриялы қосылуы жағдайында қолданылатын қымбат емес (R)-3,3'-[4-фторфенил] 2-1,1'-бинафтолфосфат органокатализаторы жаңа α -аминофосфонаттар **2** (30-65%) және энантиомерлер (8,4% -61,9%) алудың негізгі жолы болып белгіленді.

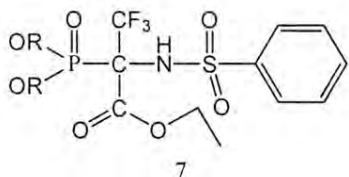
Ары қарай, Г.Ф. Махаева қызметтестерімен бірге [21], кейбір кетондардың үш компонентті каталитикалық синтез жағдайында аминқышқылдарын этил эфирлерімен әрекеттестіріп, сәйкес α -аминофосфонаттарын синтездеді. Бірақ негізгі үрдіс ретінде аминқышқылдарының екі молекула эфирінің циклизациясынан дикетопиперазиннің түзілуі қарастырылды. Аминқышқылдарының *трет*-бутил эфирлерін қолдану циклоконденсацияның жүруіне мүмкіндік беріп, қосымша үрдістердің жүрмеуін қамтамасыз етеді. Ацетофенон мысалында реакция әр түрлі еріткіштерде зерттелінді және солардың ішінде хлорлы метилден мен метанол ең жақсы нәтижелер көрсетті.



- 3 R' = CH₃, R'' = t-Bu
 4 R' = CH₃, R'' = H
 5 R' = CH₂Ph, R'' = t-Bu
 6 R' = CH₂Ph, R'' = H

Сонымен, ацетофеноналанин мен фенилаланин *трет*-бутил эфирлерімен хлорлы метилен қатысында бөлме температурасында бірқатар аминофосфонаттарды **3**, **5** 95 және 80%-дық шығыммен түзді [22].

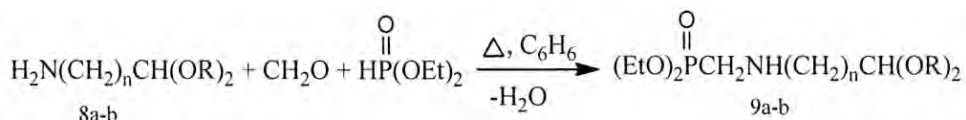
Фармакологиялық және токсиндік эффекттердің құрылуында карбэтоксид-1-аминофосфонаттар **7** (N-бензосульффонил-1-трифттометил-1-этоксикарбонил-1-аминофосфонаттар FAPCOOEt) маңызды рөл атқарады.



R = CH₃, C₂H₅, *i*-C₃H₇, *i*-C₄H₉, *n*-C₄H₉, *i*-C₅H₁₁, *n*-C₅H₁₁

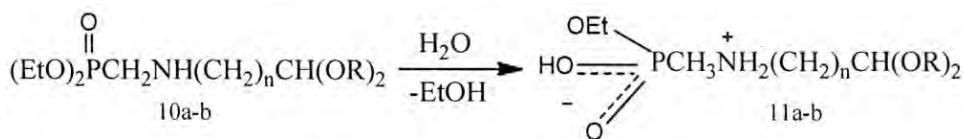
Серинді эстераздың бұл қосылыстармен тежелу механизмін түсіндіру үшін қосылыстардың құрылымы квантты-механикалық есептеулер арқылы зерттелінді [23].

Л.И. Вагапова [24] еңбегінде, Кабачник-Фильдс реакциясы көмегімен үштік жүйе (аминоацеталь - параформ - диэтилфосфит) арқылы құрамына ацеталь топтары мен олардың моноэфирлері кіретін жаңа аминофосфонаттар алынды. МАЛДИ масс-спектрометриясы молекула құрамында N-гидроксид-этоксифосфорилметиламинометил тобының болуын *n*-өлшемді сутектік байланыспен байланысқан ассоциаттардың түзілуімен сәйкестендірді. Аминобутиральдегидтің диэтилацеталі **8a-b** диэтилфосфит, және параформальдегидпен 1:1:1 қатынасында реакцияға түсіп, *n*-толуолсульфоқышқылының қатысуымен жаңа фосфорильденген γ -аминоацеталь **9b** түзді.



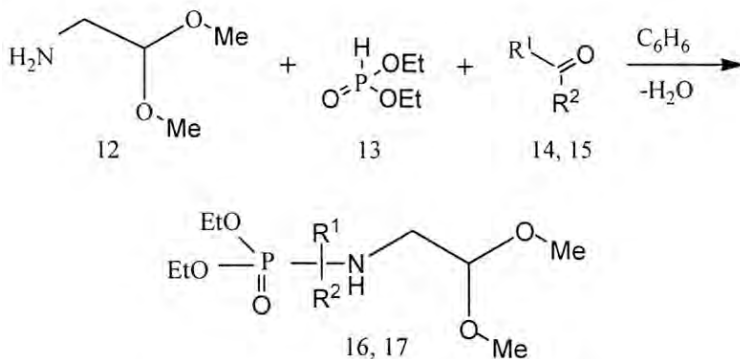
$n=1, \text{R}=\text{Me}$ (8a, 9a); $n=3, \text{R}=\text{Et}$ (8b, 9b)

Жайлы реакция жағдайында (ацетон, бөлме температурасы) фосфор атомымен байланысқан алкоксиготтарының бірінде таңдамалы гидролиздің жүруінен, аминоксилфосфон қышқылдарының моноэтил эфирлерінің бөлінетіндігі көрсетілді (**11a-b**) [24].



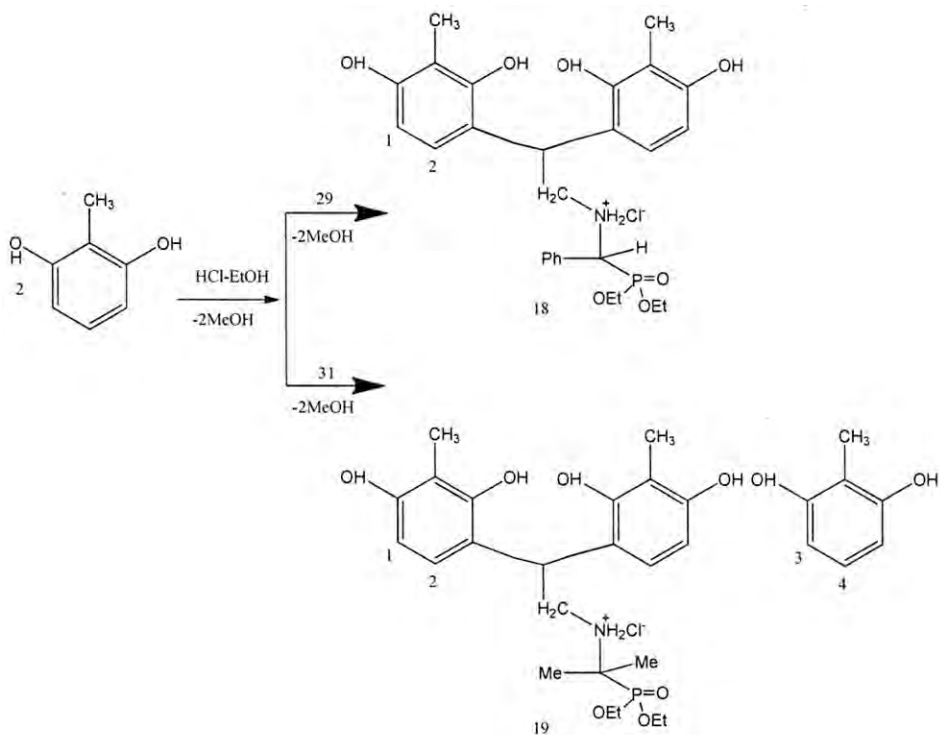
$n=1, \text{R}=\text{Me}$ (10a, 11a); $n=3, \text{R}=\text{Et}$ (10b, 11b)

Аминоацетальдегидтің диметилацеталі **12** *n*-толуол-сульфоқышқылының қатысуымен диэтилфосфитпен **13**, сонымен қатар бензальдегидпен **14** бензолда әрекеттесіп, 72%-дық шығыммен фосфорилденген аминоацеталь **16** түзді. Ұқсас реагенттер (**12** және **13**) Кабачник-Фильдс реакциясында карбонилді компонент ретінде ацетонмен **15** реакцияға түсіп, құрамында фосфат тобымен байланысқан α -көміртегі атомының метил тобы бар ацеталіне **17** әкелді:

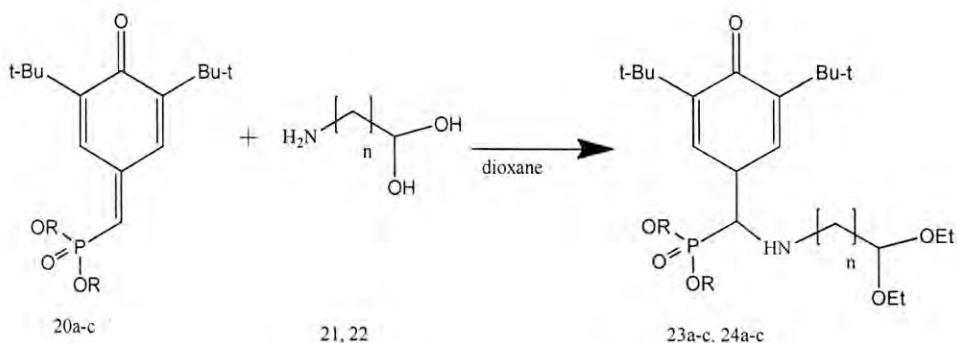


$\text{R}^1=\text{Ph}, \text{R}^2=\text{H}$ (14, 16); $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$ (15, 17)

Алынған ацетальдар 2-метилрезорцинмен этанолда, тұз қышқылымен конденсациялануынан диарилметан құрылымды оний тұздарына **18**, **19** айналады [25].



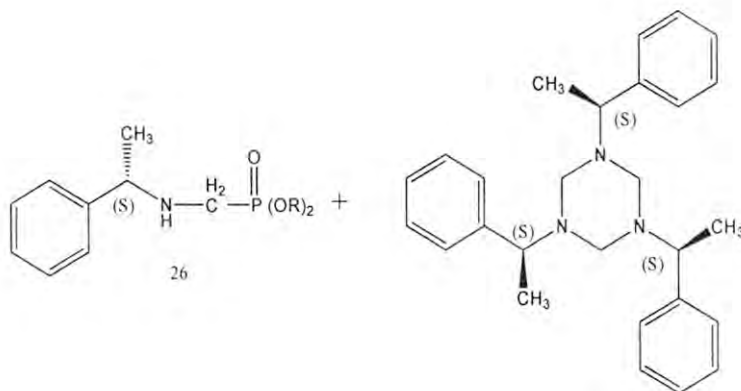
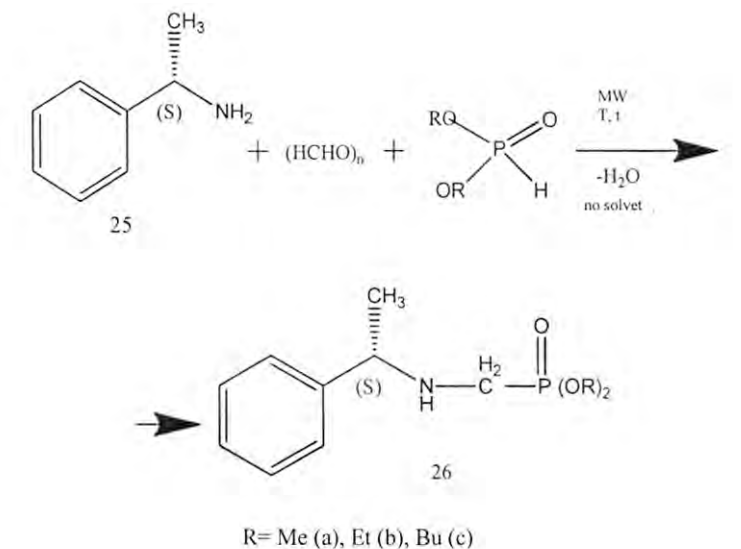
Ғылыми мәліметке негізделе отырып [26], құрамына кеңістіктік қиындатылған фенолды фрагмент кіретін шынайы ацетальдар алудың оңтайлы тәсілі ретінде фосфорилденген метиленихинондардың β, γ-аминоацетальдармен реакцияға түсуі қарастырылды.



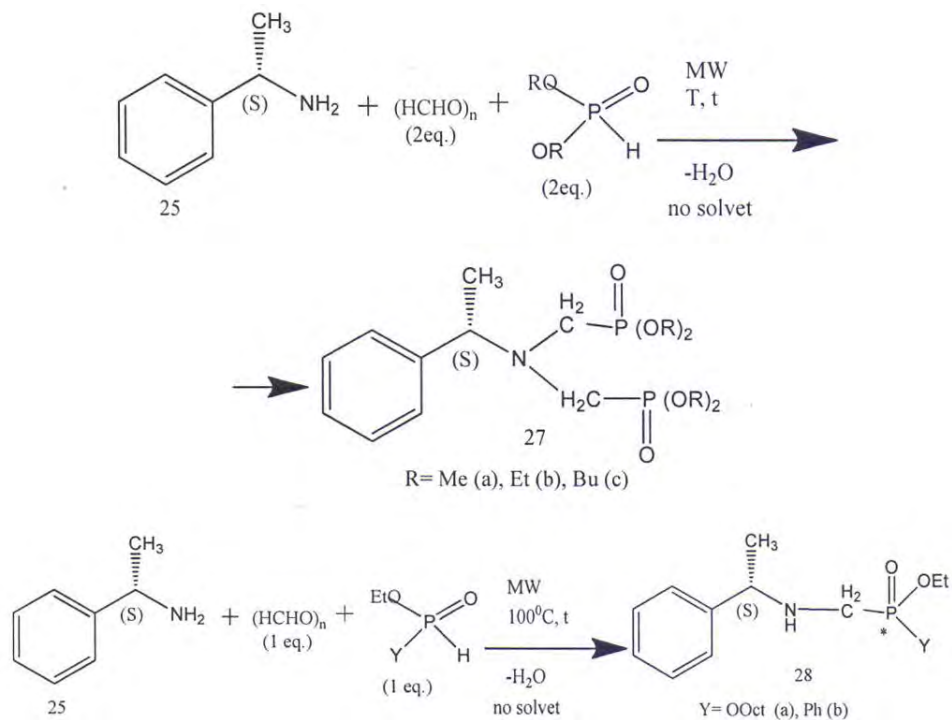
R=Me (a), Et (b), Bu (c); n=2 (21, 23), 3 (22, 24)

Оптикалық белсенді α-аминофосфонаттар, α-аминофосфинаттар және аминофосфин оксидтерін алу үшін Кабачник-Фильдс конденсациясында (S) - α-фенилэтиламинді микротолқынды пеште диалкилфосфиттер, этилфенил-Н-фосфинат және дифенилфосфин оксиді сияқты параформальдегидтермен

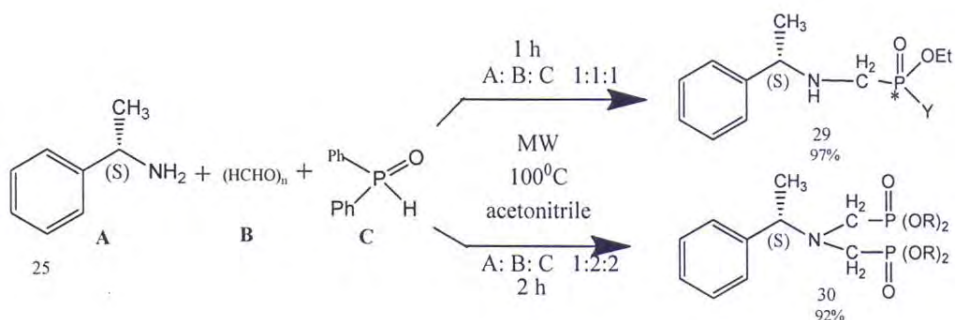
P(O)H реакцияға түсіруі арқылы немесе параформальдегид пен (RO)₂P(O)H, Ph₂P(O)H, бис(фосфометил) мен бис(фосфиноилметил)аминдердің **26** екі эквивалентті сандарын қолдануға болатындындығы көрсетілді. Бис(фосфиноилметил)амин **26** хиральді платиналы кешен синтезінде алдыңғы оптикалық бидентаттың қызметін атқарды.



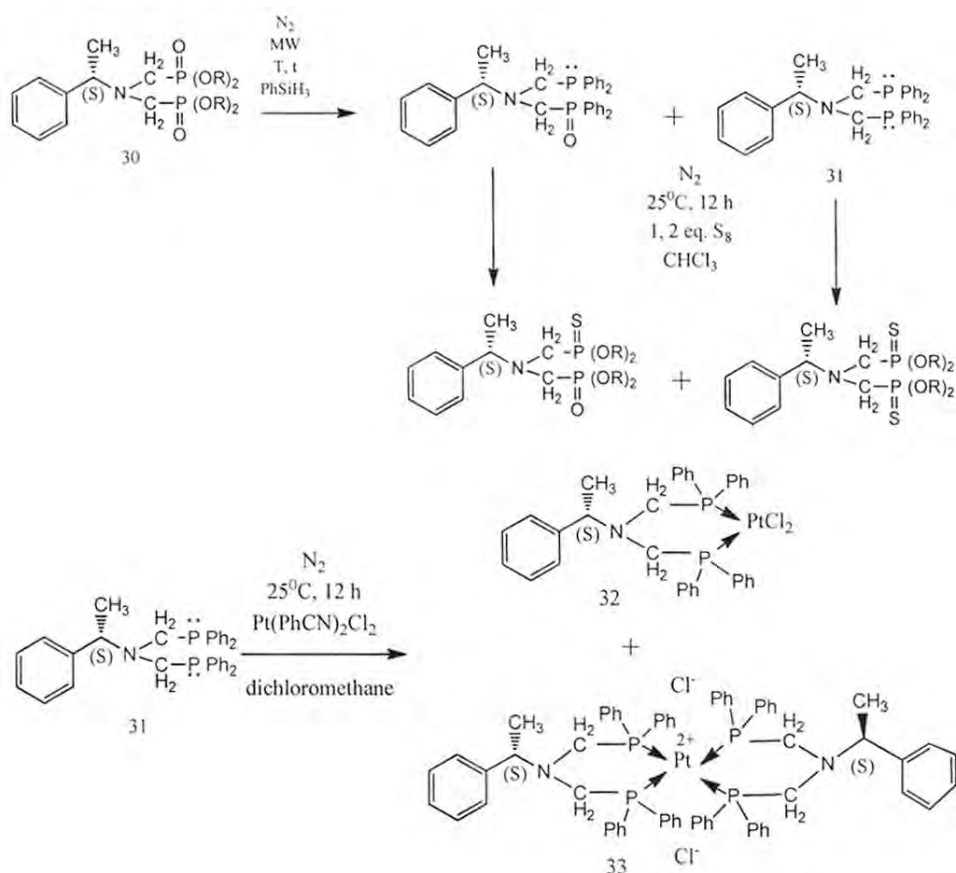
Диметилфосфит реакциясы 80°C температура, 1 сағ аралығында реакциялық қоспасы 98% бис-өнімі **27a** мен 2% N-метилденген моноаминофосфонаттардан (**28a**) құралды. Реакция уақыты 1,5 сағ өткенде **25c** мөлшері 14%-ке кемиді. Толық конверсия 1,5 сағ кейін 120°C-де жүруі мүмкін. MW-катализатор, этил-октил-фенилэтиламинометилфосфонат **28a** (78%) пен этил-фенилэтиламинометилфенил-Н-фосфинат **28b** (81%) еріткіштерін қолдануға негізделген әдіс төменде келтірілген:



Молярлық қатынастарының (1:1:1 немесе 1:2:2) тәуелділігіне қарай α -аминофосфиноксид **29** немесе бис(фосфиноилметил)амин **30** алынады. MW реакция катализатор қолданылуымен 100°C температурада 1-2 сағ созылады.

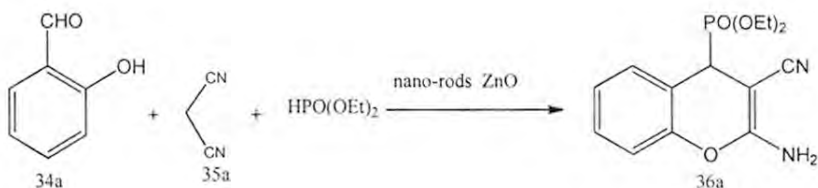


Өнімдердің шығымдары 97% пен 92% құрайды.

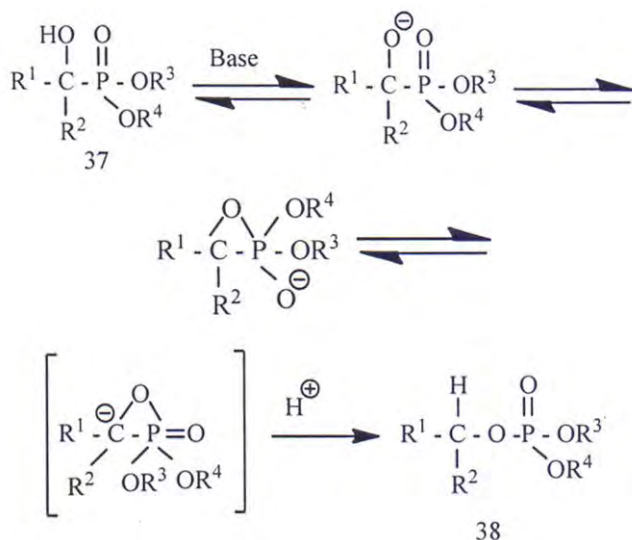


Платинаның дихлордобензонитрилмен оптикалық белсенді бисфосфин **31** реакцияға түсіп, платинаның (III) хиральді және бициклді комплекстеріне **32**, **33** айналды [27].

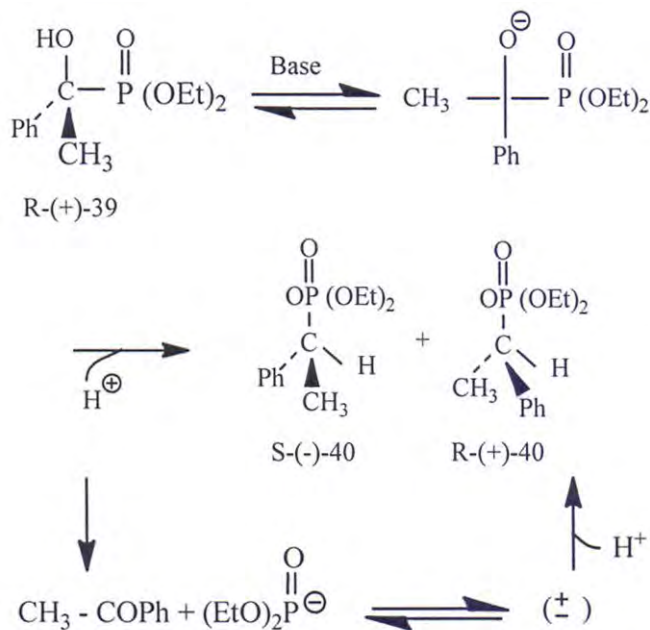
Салицилальдегид **34**, малонитрил **35** және диэтилфосфиттерді қолданып, 2-амино-4Н-хромен-4-илфосфонаттарды **36** алудың қарапайым және оңтайлы тәсілі жүзеге асырылды [28].



Аралық өнімдер мен фосфаттағы соңғы протонизацияға **38** айналатын, каталитикалық саны талап етілетін, алкоксид шайырындағы фосфонаттын сілтілендіруі зерттелінді.



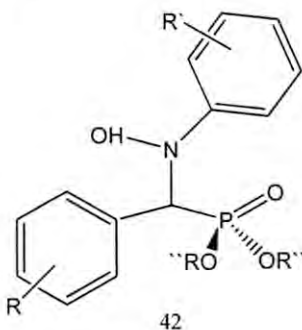
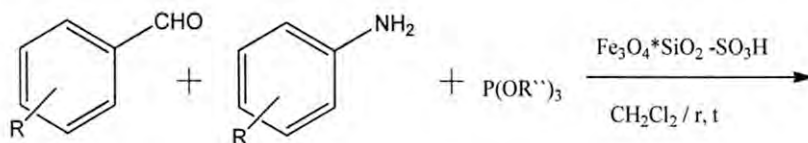
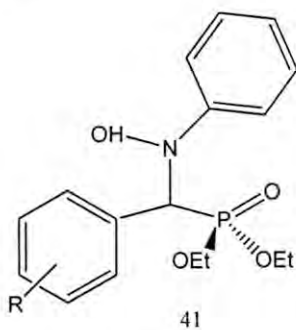
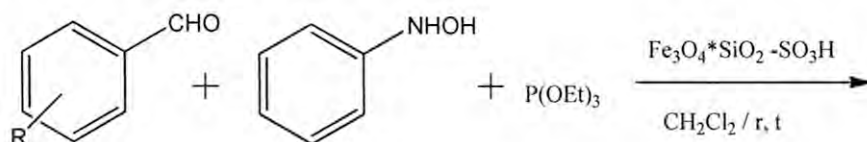
Сызбада көрсетілгендегідей, фосфор изомеризация кезінде хиральді күйде қалады.



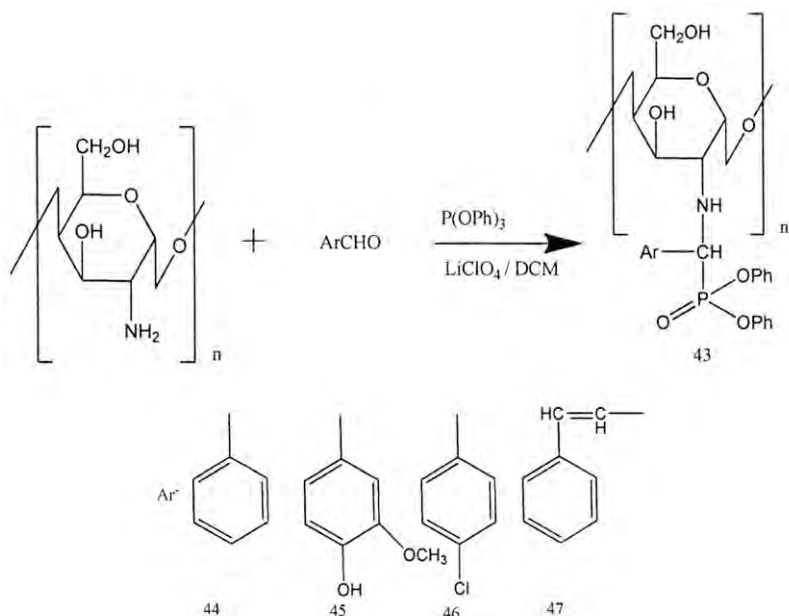
Фосфонат-фосфат қайта топтасуы бөлме температурасында, әр түрлі органикалық еріткіштер мен қоспаларда жүреді. Топтасу кезінде көміртегі өзінің конфигурациясын сақтайды.

ДМСО мен суды пайдаланған жағдайда фосфонаттың ацетофенон мен фосфитте бөлінуі байқалады, алынған фосфат шығымы барлығы 7,7% құрайды [29].

С.К. Ел-Рефайи қызметтестерімен бірге [30], фенилгидроксиламин немесе аминдердің альдегидтер мен триалкилфосфиттердің үштік жүйесі арқылы бөлім температурасында синтезделген N-гидрокси- α -аминофосфонаттар мен α -аминофосфонаттардың **41**, **42** бірсаылы синтезделу жолымен SO_3H -MNPc-тің каталитикалық активтілігін анықтады [30].

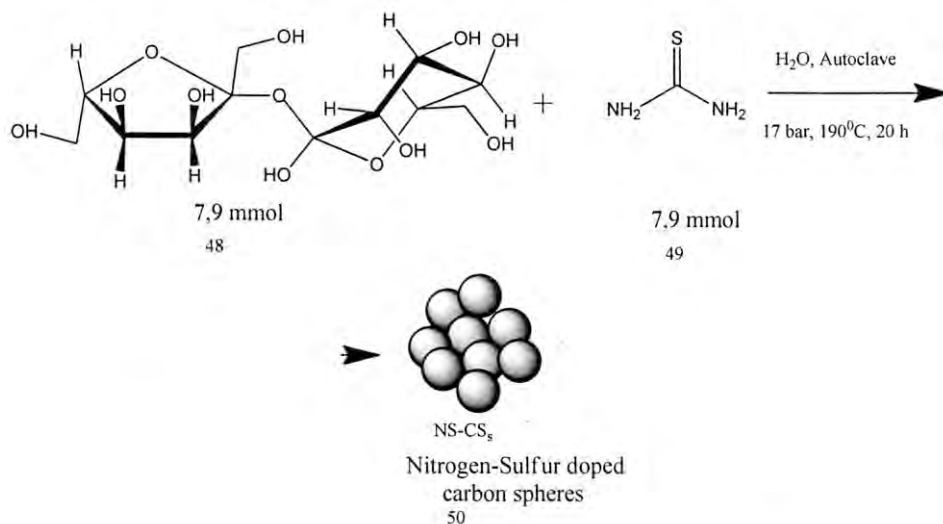


Құрамына хитозан бөлігі кіретін α -аминофосфонаттардың **43** жаңа сериясы хитозанның ароматикалық альдегидтерімен, трифенилфосфиттермен реакцияға түсуі арқылы синтезделінді. Катализатор ретінде литийдің перхлораты қолданылды [31-32].



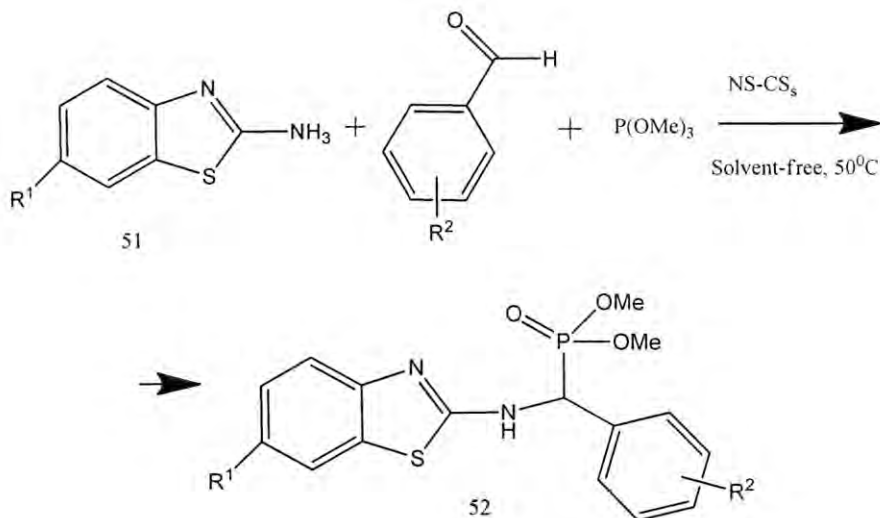
Алынған қосылыстардың **43-47** вирустар мен бактерияларға, атап айтқанда: *Escherichia coli* (NCIM2065), *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella enterica*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis* (PC1219), *Staphylococcus aureus* (ATCC25292) және *Candida albicans* бактерияларына, төменгі концентрацияда (2,5-10 мг/мл) аса жоғары микроптарға қарсы белсенділік көрсететіндігі дәлелденді [31-32].

Сахароза **48** мен тиомочевина **49** қарапайым гидротермальді үрдіс көмегімен азот және күкірттен тұратын көміртектен аймағына (NSCS) **50** айналды.



Екінші реттік өңдеуге қолданылатын микрошарлы көміртек катализаторы 2-аминобензотиазолдардан **51** α -аминофосфонаттарды **52** алу үшін реакцияға енгізілді.

2-Аминобензотиазолдар **51**, ароматтық альдегидтер және триметилфосфиттер арасындағы үшкомпонентті реакция микроорганизматор күйіндегі NS-CSs қатысында, 50°C температурада, еріткіштерсіз және жоғары шығыммен жүргізілді.

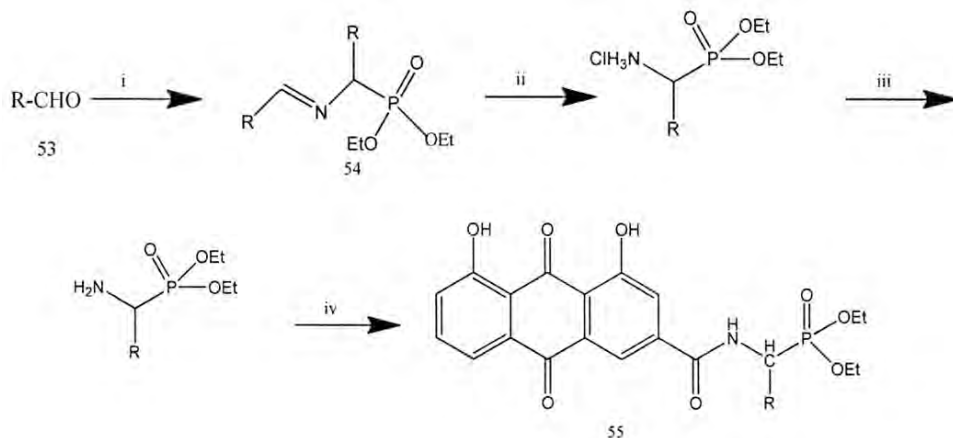


Аморфты күйдегі NS-CSs өлшемі бірнеше жүз нанометрден бірнеше микрометрге дейін өзгереді. Микрошарлы көміртегі катализаторы α -аминофосфонаттардың **52** туындыларын алуда сәтті қолданылды. Реакцияны 50°C температурада, еріткіштерсіз, 15 мин аралығында және 3 мг катализатор қатысуымен жүргізу арқылы ең жоғары шығымға (92%) жетті.

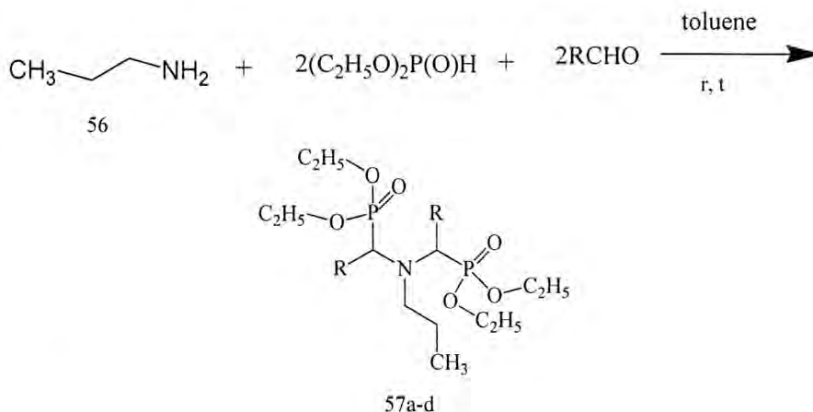
Алынған α -аминофосфонат **52** биологиялық, соның ішінде ісікке қарсы белсенділік көрсетті [33-35].

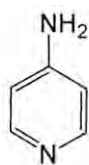
Берлицкий және оның әріптестері [36] құрылымдық өзгерістерге көптеген мүмкіндіктер ұсынатын, сонымен қоса, биологиялық маңызды N–C–P молекулалық фрагменті мен оның химиясын болжады. Құрамына α -аминофосфонаттар мен олардың туындылары кіретін, биологиялық белсенділік көрсететін, әсіресе ісікке қарсы және онкогенездік басымдылықпен [37-45] байланысқан ингибитор ферментіне [46-49] ие N–C–P топтары органикалық химияның маңызды қосылыстары болып табылады. Дегенмен, α -аминофосфонаттардың синергетикалық эффектісінің ұлғаюы тек белгілі бір ісік жасушаларында, әсіресе тоқ ішек ісінде байқалды. Аминофосфонат тобының табиғи қосылыстардың ісікке қарсы белсенділіктерін арттыратындығы анықталды. Зерттеу аясында, тоқ ішек ісін емдеу үшін жаңа стратегияны жүзеге асыруға реин-аминофосфонаттың конъюгаттары алынды [50-51].

Бензальдегидтің **53** аммоний ацетаты мен фосфиттің О, О'-диалкилімен реакцияға түсуі нәтижесінде О,О'-диалкил{[N-(фенилметил)-α-амино]-α-(фенилорынбасқан)метил}фосфонаттар **54** синтезделінді. Гидролиз нәтижесінде О, О'-диалкил-амино-[α-(фенилорынбасқан)метил]фосфонат **55** түзді [52].

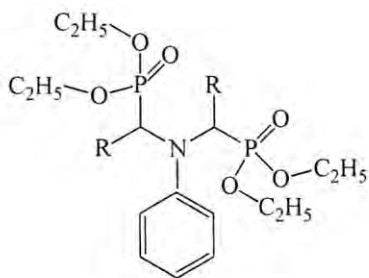
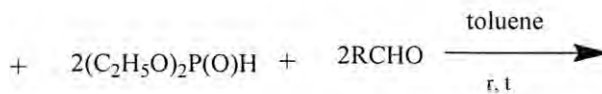


Диэтилфосфитті пиридин-альдиминге термиялық қосу әр түрлі амино-фосфонаттарды синтездеудің ең ыңғайлы тәсілі екендігі көрсетілді. Фосфонаттардың екі категориясы **57**, **59** пропиламиннің төрт туындысы **56** және *para*-аминопиридиннің үш туындысы **58** арқылы синтезделінді.

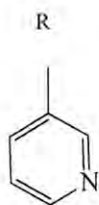




58

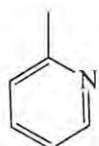


59a-c

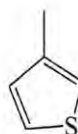


compound

57a, 59a

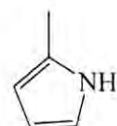


57d

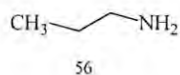


compound

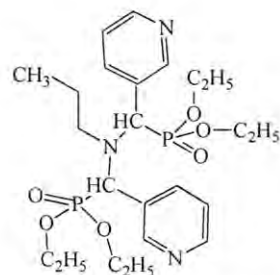
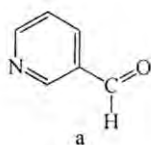
57a, 59a



57d

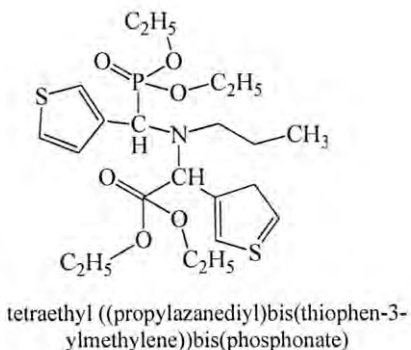
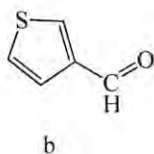


56



tetraethyl ((propylazanediy)bis(pyridin-3-ylmethylene))bis(phosphonate)

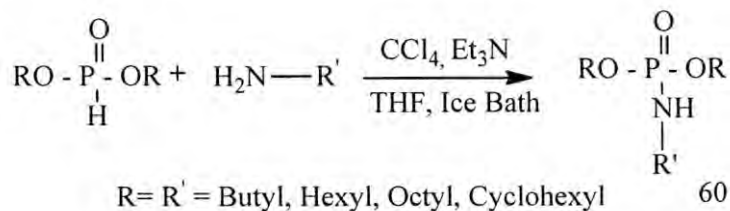
57a



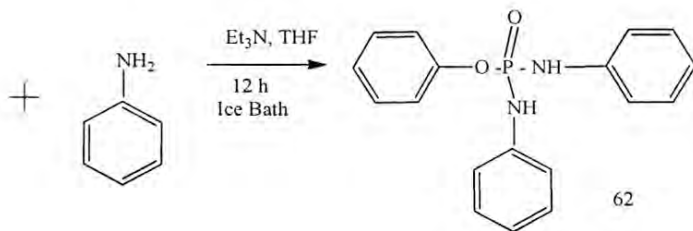
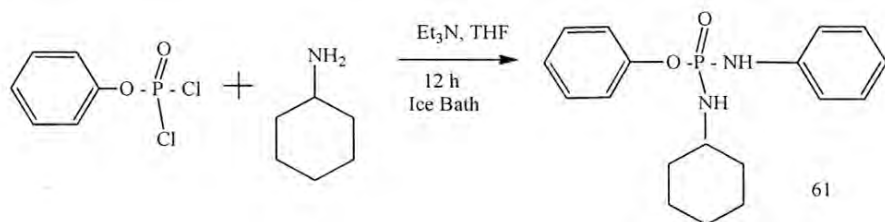
57b

Зерттеу нәтижелеріне сәйкес **57a**, **59a** және **57d** молекулаларының ВНТ мен С витаминіне қарағанда антиоксиданттық потенциалы жоғары екендігі анықталды. **59b** молекуласының қабынуға қарсы белсенділігі өте жақсы, ал **57a**, **59a** және **59c** молекулаларының белсенділігі диклофенакқа жақын. Синтезделген заттардың антибактериалдық белсенділігі салыстырмалы түрде жоғары. **57b**, **57c**, **59b** және **59c** заттарының гемолиз жылдамдығы 5%-тен төмен.

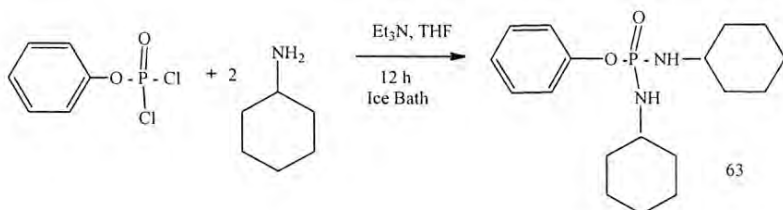
Д. Дхрубайоти әріптестерімен бірге [53], жаңа алкил аминофосфонаттарды **60**, соның ішінде, дибутил бутил аминофосфонат (DBVAmP), дигексил гексил аминофосфонат (DHHAmP), диоктил октил аминофосфонат (DOOAmP) және бір циклді аминофосфонат – дициклогексил циклогексил аминофосфонаттарын (DcyCyAmP) Атертон-Тодд реакциясының көмегімен, CCl_4 пен TEA қатысында, сәйкес өздерінің Н-фосфонаттарын сәйкес аминдермен әсер ету арқылы синтездеп алды.



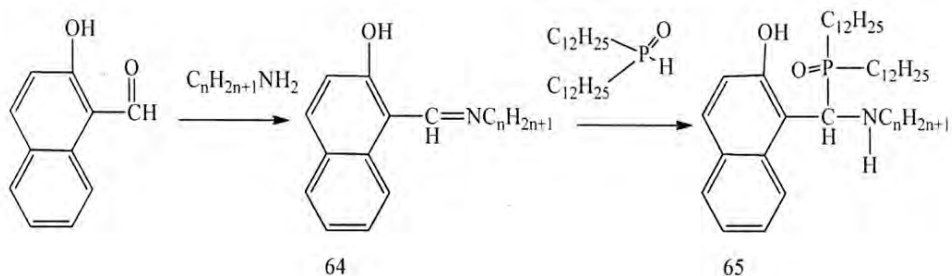
Дифенилциклогексил аминофосфонат (DphCyAmP) **61** және дифенилфенил аминофосфонат (DphPhAmP) **62** сәйкесінше дифенилфосфорилхлоридтің циклогексиламин және фениламиндермен реакцияға түсуі нәтижесінде синтезделді.



Циклогексиламиннің екі эквивалентімен фенолфосфинді дихлоридтің бір эквиваленті реакцияласуынан, монофенил дициклогексил аминофосфонат (MphDCyAmP) **63** түзілді.

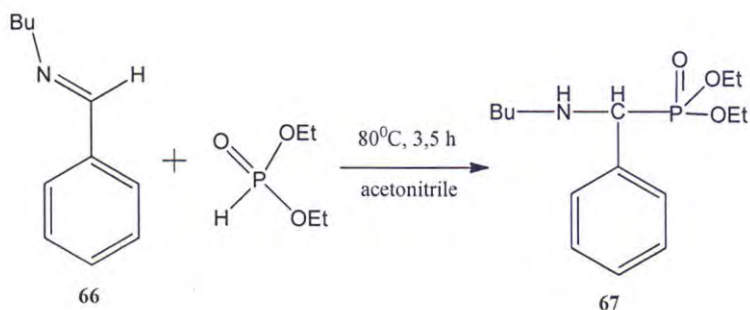


Жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды синтездеу мақсатында, орынбасқан нафталальдегидтің аминмен реакциясы зерттелінді. До-, тетра-, гекса-, октадекан-1-аминдердің 2-гидрокси-1-нафталальдегидпен конденсациясы азотиндердің **64** қатарын түзді. Бұл қосылыстардың дидодецилфосфиноксидпен келесі реакциясы α -аминофосфонаттарды **65** береді [54]:



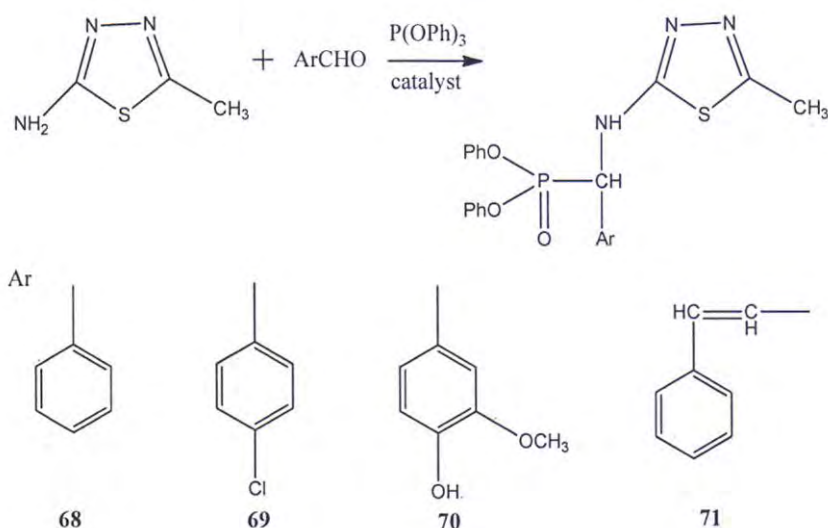
Синтезделген заттар адамзат пен жануарлардың патогенді микрофлорасынан да жоғары антибактериалдық және вирусқа қарсы белсенділік көрсететіні анықталды.

DEP молекуласының N-бензилиден (бутил) аминмен қосылу реакциясы 80°C температурада, ацетонитрил қатысында жүріп, реакция соңында диэтил ((бутиламино)(фенил) метил)фосфонат **67** синтезделді.



Пудовик реакциясының көмегімен α -арил- α -аминофосфонаттар мен α -арил- α -аминофосфиноксидтерді еріткіштерсіз, құрамына катализатор кірмейтін MW арқылы синтездеудің оңтайлы жолдары жасалынды [55].

М.А. Мохамед қызметтестерімен бірге [56] құрамына тиадиазол молекуласы кіретін жаңа α -аминофосфонаттар **68-71** 2-амино-5-метил-1,3,4-тиадиазолдың сәйкес альдегидтер және трифенилфосфиттермен реакцияға түсіп, мыстың (I), (II) валентті координациялық полимері катализатор ретінде қатысуымен синтездеп алды.



Синтезделген α -аминофосфонаттардың **68-71** шығымы 76-89% құрайды. Бұл қосылыстар адамның гепатоцеллюлярлы карцином жасушаларына қарсы цитотоксинді эффект көрсететіндігі анықталды. **70** қосылысының қабынуға қарсы белсенділігі жоғарырақ болды. Дегенмен, адамның сүт безінің аденокарциномдарында **68** қосылысы ең күшті қабынуға қарсы белсенділік көрсетті [56].

Осылайша, кейбір жаңа α -аминофосфонаттардың катализатор қатысында және катализатор қолданбай синтездеу жағдайларын қарастырған кезінде, олардың әрқайсысының өзіндік құрылымдар түзумен бірге, сол ерекше құрылымдарға сәйкес түрлі биологиялық қасиеттерге ие болатындығы анықталды. Олардың шығымын арттыру жолындарының нәтижелері де келтірілді.

ӘДЕБИЕТ

[1] Hirschmann R., Smith, A.B., Taylor C.M., Benkovic P.A., Taylor S.D., Yager K.M., Sprengler P.A., Benkovic S.J. Peptide synthesis catalyzed by an antibody containing a binding site for variable amino acids // *Science*. – 1994. – 265. – P. 234-237.

[2] Allen M.C., Fuhrer W., Tuck B., Wade R., Wood J.M. Renin inhibitors. Synthesis of transition-state analog inhibitors containing phosphorus acid derivatives at the scissile bond // *J. Med. Chem.* – 1989. – 32. – P. 1652-1661.

[3] Logusch E.W., Walker D.M., McDonald J.F., Leo G.C., Franz, J.E. Synthesis of α - and γ -alkyl-substituted phosphinothricins: Potent new inhibitors of glutamine synthetase // *J. Org. Chem.* – 1988. – 53. – P. 4069-4074.

[4] Giannousis P.P., Bartlett P.A. Phosphorus amino acid analogs as inhibitors of leucine-aminopeptidase // *J. Med. Chem.* – 1987. – 30. – P. 1603-1609.

[5] Emgenbroich M., Wulff G. A new enzyme model for enantioselective esterases based on molecularly imprinted polymers // *Chem. Eur. J.* – 2003. – N 9. – P. 4106-4177.

[6] Senten K., Danie L., Var der Veken P., De Meester I., Lambeir A.M., Scharpe S., Haemers A., Augustyns K. Rapid parallel synthesis of dipeptide diphenylphosphonate esters as inhibitors of dipeptidyl peptidases // *J. Comb. Chem.* – 2003. – N 5. – P. 336-344.

[7] Stowasser B., Budt K.H., Li J.Q., Peyman A., Ruppert D. New hybrid transition state analog inhibitors of HIV protease with peripheral C_2 -symmetry // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – N 33. – P. 6625-6628.

[8] Patel D.V., Rielly-Gauvin K., Ryono D.E. Preparation of peptidic α -hydroxyphosphonates a new class of transition state analog renin inhibitors // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – N 31. – P. 5587-5590.

[9] Beers S.A., Schwender C.F., Loughney D.A., Malloy E., Demarest K., Jordan J. Phosphatase inhibitors-III. Benzylaminophosphonic acids as potent inhibitors of human prostatic acid phosphatase // *Bioorg. Med. Chem.* – 1996. – N 4. – P. 1693-1701.

[10] Burke T.R., Barchi J.J., George C., Wolf G., Shoelson S.E., Yan X. Conformationally constrained phosphotyrosylmimetics designed as monomeric src homology 2 domain inhibitors // *J. Med. Chem.* – 1995. – N 38. – P. 1386-1396.

[11] Atherton F.R., Hassall C.H., Lambert R.W. Synthesis and structure-activity relationships of antibacterial phosphonopeptides incorporating (1-aminoethyl)phosphonic acid and (aminomethyl)phosphonic acid // *J. Med. Chem.* – 1986. – N 29. – P. 29-40.

[12] Lejczak B., Kafarski P., Sztajer H., Mastalerz P. Antibacterial activity of phosphonodipeptides related to alafosfalin // *J. Med. Chem.* – 1986. – N 29. – P. 2212-2217.

[13] Grembecka J., Mucha A., Cierpicki T., Kafarski P. The most potent organophosphorus inhibitors of leucine aminopeptidase. Structure-based design, chemistry and activity // *J. Med. Chem.* – 2003. – N 46. – P. 2641-2655.

[14] Moore J.D., Sprott K.T., Hanson P.R. Conformationally constrained α -boc-aminophosphonates via transition metal-catalyzed/curtius rearrangement strategies // *J. Org.Chem.* – 2002. – 67. – P. 8123-8129.

[15] Liu W.S., Rogers C.J., Fisher A.J., Toney M.D. Aminophosphonate inhibitors of dialkylglycine decarboxylase: Structural basis for slow binding inhibition // *Biochemistry.* – 2002. – N 41. – P. 12320-12328.

[16] Huang J., Chen R. An overview of recent advances on the synthesis and biological activity of α -aminophosphonic acid derivatives // *Heteroatom. Chem.* – 2000. – N 11. – P. 480-492.

[17] Maier L., Diel P.J. Organic phosphorus compounds 941 preparation, physical and biological properties of amino-arylmethylphosphonic and phosphonous acids // *Phosphor. Sulfur Silicon.* – 1991. – Vol. 57. – P. 57-64.

[18] Yager K.M., Taylor C.M., Smith A.B. III Asymmetric synthesis of α -aminophosphonates via diastereo selective addition of lithium diethyl phosphite to chelating imines // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – Vol. 116. – P. 9377-9378.

[19] Bhadury P.S., Zhang Y.P., Zhang S., Song B.A., Yang S., Hu D.Y., Chen Z., Xue W., Jin L.H. An effective route to fluorine containing asymmetric alpha-aminophosphonates using chiral bronsted acid catalyst // *Chirality.* – 2009. – Vol. 21. – P. 547-557.

[20] Weiming X., Sha Zh., Song Y., Lin-Hong J., Pinaki S.B., De-Yu H., Yuping Zh.. Asymmetric synthesis of α -aminophosphonates using the inexpensive chiral catalyst 1,1'-binaphthol phosphate // *Molecules.* – 2010. – Vol. 15. – P. 5782-5796.

[21] Матвеева Е.Д., Подругина Т.А., Присяжной М.В., Зефиоров Н.С. Аминокислоты в каталитическом синтезе α -аминофосфонатов // *Вест. Моск. Сер. 2. Химия.* – 2007. – Т. 48, № 5. – С. 333-334.

[22] Махаева Г.Ф., Лушкина С.В., Серебрякова О.Г., Аксиненко А.Ю., Горева Т.В., Ричардсон Р.Дж., Мартынов И.В. Кинетика и механизм ингибирования сериновых эстераз фторсодержащими карбэтокси-1-аминофосфонатами // *Доклады Акад. наук.* – 2013. – Т. 451, № 4. – С. 458-461.

[23] Вагапова Л.И., Шарафутдинова Д.Р., Базанова О.Б., Воронина Ю.К., Криволапов Д.Б., Бурилов А.Р., Ризванов И.Х., Пудовик М.А. Синтез и строение фосфорилированных ацеталей // *Журнал общей химии.* – 2014. – Т. 84, вып. 2. – С. 298-303.

[24] Вагапова Л.И., Амирова Л.Р., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. Новые α -аминофосфонаты, содержащие ацетальную группу, в реакции с 2-метилрезорцином // *Журнал общей химии.* – 2016. – Т. 86, вып. 3. – С. 532-535.

[25] Вагапова Л.И., Амирова Л.Р., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Сняшин О.Г. Синтез и строение новых фосфорилированных β -, γ -аминоацеталей, содержащих пространственно затрудненную фенольную группу // *Журнал органической химии.* – 2015. – Т. 51, вып. 9. – С. 1294-1297.

[26] Namadi H., Norouzi M. SO₃H-functionalized magnetic Fe₃O₄ nanoparticles as an efficient and reusable catalyst for one-pot synthesis of α -amino phosphonates // *Journal of Chemical Sciences.* – 2018. – P. 1530.

[27] Hazeri N., Maghsoodlou M.T., Habibi-Khorassani S.M., Aboonajmi J., Lashkari M., Sajadikhah S.S. A green protocol for one-pot three-component synthesis of α -amino phosphonates catalyzed by succinic acid // *Res. Chem. Intermed.* – 2014. – 50. – P. 1781.

[28] Hosseini M., Roosta S.A. Synthesis of 2-amino-4*h*-chromen-4-ylphosphonates via C-P bond formation catalyzed by nano-rods ZnO under solvent-free condition // *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening.* – 2014. – 17. – P. 47-52.

[29] Баяндина Е.В., Давыдова Е.Ю., Абаскалова М.А., Мусин Р.З., Альфонсов А.В. Новое направление в реакции диалкилхлорфосфитов с солями бензилиденаминокислот. Прямой синтез аминофосфонатов из изоструктурных бензилиденаминокислот // *Известия Академии наук. Серия химическая.* – 2005. – № 6. – С. 1449-1451.

[30] El-Refaie S.K., Mohamed M.A., Saad-Allah Kh.M. Synthesis and antimicrobial activity of α -aminophosphonates containing chitosan moiety // *Arabian Journal of Chemistry.* – 2015. – 8. – P. 427-432.

[31] Reddy C.B., Kumar K.S., Kumar M.A., Reddy M.N., Krishna B.S., Naveen M., Arunasree M.K., Reddy C.S., Raju C.N., Reddy C.D. PEG-SO(3)H catalyzed synthesis and cytotoxicity of α -aminophosphonates // *J. Med. Chem.* – 2012. – 47. – P. 553.

[32] Kukhar V.P., Hudson H.R. Aminophosphonic and aminophosphinic acids // *Chemistry and biological activity*. Chichester: Wiley. – 2000. – P. 579-621.

[33] Bhagat S., Chakraborti A.K. Zirconium (IV) compounds as efficient catalysts for synthesis of alpha-aminophosphonates // *J. Org. Chem.* – 2008. – 73. – P. 6029-6032.

[34] Torbati M.T., Eshghi H., Rounaghi S.A., Shiri A., Mirzaei M. Synthesis, characterization and application of nitrogen-sulfur-doped carbon spheres as an efficient catalyst for the preparation of novel α -aminophosphonates // *Iranian Chemical Society*. – 2017. – P. 1971-1982.

[35] Zhan Z., Yang R. Microwave-assisted one-pot synthesis of α -amino phosphonates via three component coupling on a silica gel support // *J. Chem. Lett.* – 2005. – 34. – P. 1042.

[36] Mucha A., Kafarski P., Berlicki L. Remarkable potential of the α -aminophosphonate/phosphinate structural motif in medicinal chemistry // *J. Med. Chem.* – 2011. – 54. – P. 5955-5980.

[37] Atherton F.R., Hassall C. H., Lambert R.W. Synthesis and structure-activity relationships of antibacterial phosphonopeptides incorporating (1-aminoethyl)phosphonic acid and (aminomethyl)phosphonic acid // *J. Med. Chem.* – 1986. – Vol. 29, N 1. – P. 29-40.

[38] Allen M.C., Fuhrer W., Tuck B., Wade R.W. Renin inhibitors. Synthesis of transition-state analogue inhibitors containing phosphorus acid derivatives at the scissile bond // *J. M. J. Med. Chem.* – 1989. – 32. – P. 1652-1661.

[39] Liu W., Rogers C.J., Fisher A.J., Toney M.D. Aminophosphonate inhibitors of dialkylglycine decarboxylase: Structural basis for slow binding inhibition // *Biochemistry*. – 2002. – 41. – P. 12320-12328.

[40] Kafarski P., Lejczak B. Aminophosphonic acids of potential medical importance // *Curr. Med. Chem. Anti-cancer agents*. – 2001. – 1. – P. 301-312.

[41] Jin L.H., Song B.A., Zhang G.P., Xu R.Q., Zhang, S.M., Gao X.W., Hu D.Y., Yang S. Synthesis, structure, and bioactivity of N'-substituted benzylidene-3, 4, 5-trimethoxybenzohydrazide and 3-acetyl-2-substituted phenyl-5-(3, 4, 5-trimethoxyphenyl)-2, 3-dihydro-1, 3, 4-oxadiazole derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – 16. – P. 5036-5040.

[42] Kudzin Z.H., Kudzin M.H., Drabowicz J., Stevens C. V. Aminophosphonic acids - phosphorus analogues of natural amino acids. Part 1: Syntheses of α -aminophosphonic acids // *Curr. Org. Chem.* – 2011. – 15. – P. 2015-2071.

[43] Orsini F., Sello G., Sisti M. Aminophosphonic acids and derivatives. synthesis and biological applications // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – 17. – P. 264-289.

[44] Naydenova E., Troev K., Topashka-Ancheva, M., Hagele G., Ivanov I., Kril A. Synthesis, cytotoxicity and clastogenicity of novel α -aminophosphonic acids // *Amino Acids*. – 2007. – 33. – P. 695-702.

[45] Naydenova E.D., Todorov P.T., Troev K.D. Recent synthesis of aminophosphonic acids as potential biological importance // *Amino Acids*. – 2010. – 33. – P. 23-30.

[46] Flors V., Miralles C., Gonzalez-Bosch C., Carda M., Garcia-Agustin P. Induction of protection against the necrotrophic pathogens *Phytophthora citrophthora* and *Alternaria solani* in *Lycopersicon esculentum* Mill. by a novel synthetic glycoside combined with amines // *Physiol. Mol. Plant P.* – 2003. – 63. – P. 151.

[47] Lamberth C., Kempf H.J., Kriz M. Synthesis and fungicidal activity of N-2-(3-methoxy-4-propargyloxy)phenethyl amides. Part 3: stretched and heterocyclic mandelamide oomycetocides // *Pest Manag. Sci.* – 2007. – 63. – P. 57-62.

[48] Jennings L.D., Rayner D.R., Jordan D.B., Okonya J.F., Basarab G.S., Amorose D.E., Anaclerio B.M., Lee J.K., Schwartz D.B., Whitmore K.A. Cyclobutane carboxamide inhibitors of fungal melanin: Biosynthesis and their evaluation as fungicides // *Bioorg. Med. Chem.* – 2000. – 8. – P. 897-907.

[49] Navickiene H.M., Miranda J.E., Bortoli S.A., Kato M.J., Bolzani V.S., Furlan M. Toxicity of extracts and isobutyl amides from *Piper tuberculatum*: potent compounds with potential for the

control of the velvet bean caterpillar, *Anticarsia gemmatalis* // Pest Manag. Sci. – 2007. – 63. – P. 399-403.

[50] Huang X.C., Wang M., Pan Y.M., Yao G.A., Wang H.S., Tian H.A., Zhang Y. Synthesis and antitumor activities of novel thiourea α -aminophosphonates from dehydroabietic acid // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 69. – P. 508-520.

[51] Ye M.Y., Yao G.Y., Wei J.C., Pan Y.M., Liao Z.X., Wang H.S. Synthesis and antitumor activities of novel α -aminophosphonate derivatives containing an alizarin moiety // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – 14. – P. 9424.

[52] Damiche R., Chafaa S. Synthesis of new bioactive aminophosphonates and study of their antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial activities as well the assessment of their toxicological activity // Journal of Molecular Structure. – 2017. – 1130. – P. 1009-1017.

[53] Das Dh., Brahmananda C.V., Sivaraman N., Sivaramakrishna A., Vijayakrishna K. Synthesis and extraction behavior of alkyl and cyclic aminophosphonates towards actinides // Inorganica Chimica Acta. – 2018. – 482. – P. 597-604.

[54] Galkina I.V., Khayarov K.R., Davletshin R.R., Gaynullin A.Z., Gerasimov A.V., Shulaeva M.P. The Pudovik reaction: the synthesis of bioactive α -aminophosphonates with long alkyl chains // J. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2019. – Vol. 194, I 4-6. – P. 463-466.

[55] Balint E., Tajti A., Adam A., Csontos I., Karaghiosoff K., Czugler M., Abranyi-Balogh P. The synthesis of α -aryl- α -aminophosphonates and α -aryl- α -aminophosphine oxides by the microwave-assisted Pudovik reaction. Beilstein // J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 13. – P. 76-86.

[56] Mohamed M.A., El-Refaie K., Ahmed S.B., Abeer A.Kh., Mohammed A.E. Antioxidant and anticancer activities of α -aminophosphonates containing thiadiazole moiety // J. Saudi Chemical Society. – 2018. – Vol. 22. – P. 34-41.

Резюме

А. Б. Қалдыбаева, А. Е. Малмакова, В. К. Ю, К. Д. Пралиев

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ α -АМИНОФОСФОНАТОВ

В статье представлен литературный обзор результатов исследований по синтезу некоторых α -аминофосфонатов и их биологических свойств, а также обсуждаются основы синтеза некоторых α -аминофосфонатов с использованием реакций Кабачника-Филдса, Манниха, Михаэлиса-Беккера, Арбузова, Тодда-Атертона и Пудовика. Почти все реакции были проведены с использованием трехкомпонентных систем.

Ключевые слова: синтез, α -аминофосфонаты, биологическая активность, трехкомпонентные системы.

Summary

A. B. Kaldybayeva, A. Ye. Malmakova, V. K. Yu, K. D. Praliyev

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF SOME α -AMINOPHOSPHONATES

The article presents a literature review of the results of studies on the synthesis of certain α -aminophosphonates and their biological properties, and also discusses the basics of the synthesis of some α -aminophosphonates using the reactions of Kabachnik-Fields, Mannich, Michaelis-Becker, Arbuzov, Todd-Atherton and Pudovik. Almost all reactions were carried out using ternary systems.

Key words: synthesis, α -aminophosphonates, biological activity, three-component systems.