

УДК 547.743.1

## СИНТЕЗ НОВЫХ $\alpha$ -АМИНОФОСФОНАТОВ НА ОСНОВЕ ЦИКЛОГЕКСИЛАМИНА

© 2020 г. А. В. Смолочкин<sup>а,\*</sup>, А. С. Газизов<sup>а</sup>, К. А. Досжанова<sup>б</sup>, А. Б. Куандыкова<sup>б</sup>,  
Б. Ж. Джиембаев<sup>б</sup>, А. Р. Бурилов<sup>а</sup>, М. А. Пудовик<sup>а</sup>, Р. А. Черкасов<sup>с</sup>

<sup>а</sup> Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия

<sup>б</sup> Казахский государственный женский педагогический университет, Алматы, 050000 Казахстан

<sup>с</sup> Казанский федеральный университет, Казань, 420008 Россия

\*e-mail: smolochkin@iopc.ru

Поступило в Редакцию 19 февраля 2020 г.

После доработки 19 февраля 2020 г.

Принято к печати 28 февраля 2020 г.

Синтезирован ряд новых  $\alpha$ -аминофосфонатов на основе кислотно-катализируемой реакции Кабачника–Филдса с участием диэтилфосфита, циклогексиламина и замещенного бензальдегида. Структура продуктов реакции установлена методами ИК, ЯМР спектроскопии и масс-спектрологии.

**Ключевые слова:**  $\alpha$ -аминофосфонаты, диэтилфосфит, циклогексилламин, реакция Кабачника–Филдса

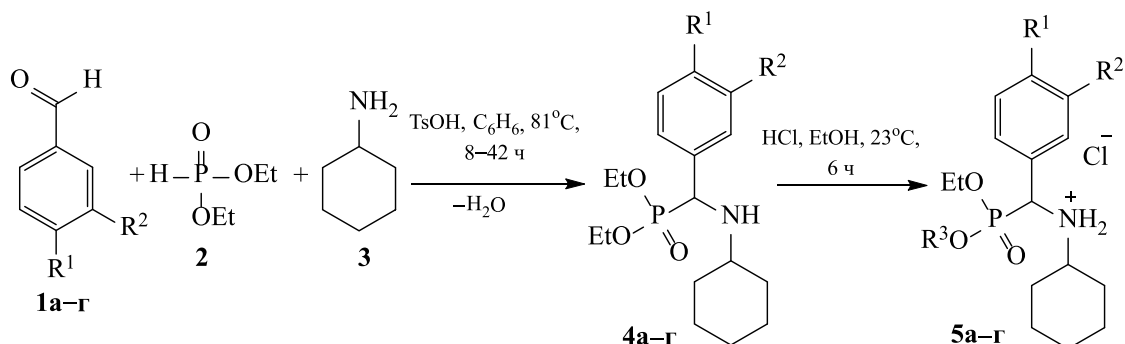
**DOI:** 10.31857/S0044460X20060212

Повышенный интерес исследователей к разработке методов синтеза и изучению свойств новых типов  $\alpha$ -аминофосфорильных соединений связан с возможностями их использования благодаря высокой и разнообразной биологической активности [1–6]. Синтетическая доступность этих соединений, возможность широкого варьирования структурных фрагментов и введения фармакофорных групп благоприятствуют их исследованию. Существуют два наиболее разработанных и удобных препаративных метода их получения. Первый из них базируется на использовании иминного варианта реакции Пудовика – на присоединении эфиров фосфористых кислот к имидам [7–9]; однако синтетический потенциал этого метода ограничен применением для получения иминов-предшественников только первичных аминов. Большее распространение приобрел метод, основанный на однократной реакции Кабачника–Филдса – на конденсации в трехкомпонентной системе гидрофосфорильное соединение–карбонильное соединение–амин [10–13]. Важное преимущество

второго метода заключается в использовании как первичных, так и различных по природе вторичных аминов. Введение в структуру аминофосфорильных соединений циклогексильной группы в ряде случаев приводит к проявлению ими высокой и разнообразной биологической активности.  $\alpha$ -Аминофосфонаты, включающие такой структурный фрагмент, являются ингибиторами ацетилхолинэстеразы [14, 15], лизофосфолипазы D [16], эпоксигидролазы [17], лейцинаминопептидазы [18], аланинаминопептидазы [19], обладают противораковой активностью [20, 21].

С целью получения новых типов  $\alpha$ -аминофосфонатов, включающих фармакофорный циклогексилламинный фрагмент, нами проведена реакция Кабачника–Филдса с участием ряда замещенных бензальдегидов **1a–e**, диэтилфосфористой кислоты **2** и циклогексиламина **3**. На примере взаимодействия 4-хлорбензальдегида, диэтилфосфита и циклогексиламина мы оптимизировали условия протекания реакции, варьируя температуру, природу растворителя и продолжительность взаимо-

Схема 1.



$R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Et}$  (**a**),  $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Et}$  (**б**),  $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Et}$  (**в**),  $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{OMe}, R^3 = \text{H}$  (**г**).

действия компонентов. При проведении реакции Кабачника–Филдса в воде, бензоле и хлороформе независимо от температуры во всех случаях были получены трудноразделимые смеси веществ. Основываясь на принципах «зеленой» химии, мы предприняли попытку осуществить эту реакцию в отсутствие растворителя. Реакция проходит до конца при  $90^\circ\text{C}$  в течение 160 ч. При использовании в качестве катализатора *n*-толуолсульфоновой кислоты время реакции удалось сократить до 45 ч. Наиболее оптимально проведение реакции при кипячении реагентов с азеотропной отгонкой воды в течение 30 ч в бензоле в присутствии 10% *n*-толуолсульфоновой кислоты. Выход соединения **4a** составил 91%.

Влияние структуры альдегида на протекание реакции было исследовано при введении в реакцию с диэтилфосфитом и циклогексиламином замещенных бензальдегидов (схема 1). При взаимодействии с альдегидами **1a** и **1б**, содержащими в качестве заместителя атом галогена (хлор и бром), из реакционной смеси в результате 30-часового нагревания были выделены соединения **4a** и **4б** с выходами 91 и 86% соответственно. Введение донорных заместителей в бензольное кольцо (альдегиды **1в**, **г**) позволило уменьшить время реакции до 8 ч;  $\alpha$ -аминофосфонаты **4в**, **г** были выделены с выходами 77 и 89% соответственно.

С целью увеличения растворимости  $\alpha$ -аминофосфонатов **4a–г** в воде их обрабатывали водно-спиртовым раствором соляной кислоты при комнатной температуре и выделяли гидрохлориды

**5a–в** с количественным выходом. При обработке фосфоната **4г** соляной кислотой происходил его частичный гидролиз с образованием соединения **5г**.

Таким образом, на основе кислотно-катализируемой трехкомпонентной реакции Кабачника–Филдса разработан одnoreакторный метод синтеза ранее неописанных замещенных диэтил[(фенил)-(циклогексиламино)метил]фосфонатов. Включение в их структуру фармакофорного циклогексиламинного фрагмента предполагает появление новых биоактивных свойств, которые находятся в стадии изучения.

**Диэтил[(4-хлорфенил)(циклогексиламино)метил]фосфонат (4a).** К смеси 0.24 г (2.10 ммоль) диэтилфосфита в 50 мл бензола добавляли 0.20 г (2.10 ммоль) гексиламина, 0.30 г (2.10 ммоль) 4-хлорбензальдегида и 0.04 г (0.21 ммоль) *n*-толуолсульфоновой кислоты. Реакционную смесь кипятили, используя насадку Дина–Старка, в течение 30 ч. Реакционной массы обрабатывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия ( $3 \times 10$  мл). Органическую фазу отделяли и сушили в вакууме. Выход 0.69 г (91%), желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.98–1.15 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.18 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц), 1.31 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц), 1.51–1.59 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.64–1.80 м (3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.82–1.92 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28–2.37 м (1H, CH), 3.82–3.93 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.96–4.04 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.07–4.15 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.19 д (1H, CH,  $^2J_{\text{HP}} = 21.9$  Гц), 7.31–7.35 м (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.36–7.40 м (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{P}}$  23.56 м. д.

**Диэтил[(4-бромфенил)(циклогексиламино)метил]фосфонат (4б).** Выход 0.73 г (86%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.97–1.13 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.18 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Гц), 1.34 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Гц), 1.55–1.64 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.64–1.82 м (3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.84–1.94 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.29–2.37 м (1H,  $\text{CH}$ ), 3.83–3.94 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.95–4.05 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.08–4.15 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.22 д (1H,  $\text{CH}$ ,  $^2J_{\text{HP}} = 21.8$  Гц), 7.33 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Гц), 7.40 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{P}}$  23.78 м. д.

**Диэтил[(4-гидроксифенил)(циклогексил-амино)метил]фосфонат (4в).** Выход 0.55 г (77%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.86 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Гц), 0.99 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Гц), 1.04–1.20 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.36–1.64 м (5H,  $\text{CH}_2$ ), 1.69–1.83 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.56–2.69 м (1H,  $\text{CH}$ ), 3.57–3.67 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.69–3.90 м (3H,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 7.28 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$  Гц), 7.46 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta_{\text{P}}$  25.08 м. д.

**Диэтил[(4-гидрокси-3-метоксифенил)(циклогексиламино)метил]фосфонат (4г).** Выход 0.69 г (89%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.99–1.19 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.16 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц), 1.31 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц), 1.52–1.59 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.63–1.75 м (3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.79–1.95 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.18 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.33–2.42 (1H,  $\text{CH}$ ), 3.76–3.86 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.92–4.00 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.08–4.12 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.13 д (1H,  $\text{CH}$ ,  $^2J_{\text{HP}} = 21.1$  Гц), 6.83–6.90 м (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.00–7.08 м (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.37 с (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{P}}$  24.35 м. д.

**N-[(Диэтоксифосфорил)(4-хлорфенил)метил]циклогексанамина хлорид (5а).** К 0.69 г (1.74 ммоль)  $\alpha$ -аминофосфоната **4а** в 10 мл этанола добавляли 0.5 мл конц.  $\text{HCl}$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре 6 ч, затем удаляли растворитель. Остаток промывали 5 мл диэтилового эфира. Выход 0.67 г (98%), белый порошок, т. пл. 123–124°C. ИК спектр  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2573, 2491, 2418, 1252, 1032. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.96–1.07 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.07–1.18 м (3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.20 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц), 1.36 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Гц), 1.52–1.66 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.74–1.86 м (3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.94–2.05 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.45–2.54 м (1H,  $\text{CH}$ ), 3.99–4.10 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.13–4.23 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.26–4.37 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.64 д (1H,  $\text{CH}$ ,  $^2J_{\text{HP}} = 19.5$  Гц), 7.48 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Гц), 7.80 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta_{\text{P}}$  14.87 м. д. Масс-спектр (MALDI-TOF),  $m/z$ : 361  $[M - \text{Cl}]^+$ . Найдено, %: С 51.65; Н 7.30; Cl 17.71; N 3.69; P 7.99.  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{P}$ . Вычислено, %: С 51.52; Н 7.12; Cl 17.89; N 3.53; P 7.82.

**N-[(4-Бромфенил)(диэтоксифосфорил)метил]циклогексанамина хлорид (5б).** Выход 96%, т. пл. 119–121°C. ИК спектр  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1034, 1254, 2411, 2464, 2585. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.01–1.17 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.23 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц), 1.38 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Гц), 1.57–1.66 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.68–1.83 м (3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.84–1.94 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.32–2.39 м (1H,  $\text{CH}$ ), 3.89–3.99 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.00–4.08 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.09–4.18 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.66 д (1H,  $\text{CH}$ ,  $^2J_{\text{HP}} = 19.1$  Гц), 7.41 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Гц), 7.52 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{P}}$  16.98 м. д. Масс-спектр (MALDI-TOF),  $m/z$ : 405  $[M - \text{Cl} + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 46.45; Н 6.57; Br 18.36; Cl 7.94; N 3.03; P 6.84.  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{BrClNO}_3\text{P}$ . Вычислено, %: С 46.33; Н 6.40; Br 18.13; Cl 8.04; N 3.18; P 7.03.

**N-[(4-Гидроксифенил)(диэтоксифосфорил)метил]циклогексанамина хлорид (5в).** Выход 91%, т. пл. 143–145°C. ИК спектр  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2537, 2476, 2411, 1254, 1036. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.87 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Гц), 1.01 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Гц), 1.04–1.20 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.38–1.66 м (5H,  $\text{CH}_2$ ), 1.68–1.82 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.59–2.72 м (1H,  $\text{CH}$ ), 3.59–3.68 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.69–3.91 м (3H,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 7.33 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Гц), 7.57 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta_{\text{P}}$  18.64 м. д. Масс-спектр (MALDI-TOF):  $m/z$ : 343  $[M - \text{Cl} + \text{H}]^+$ , 365  $[M - \text{Cl} + \text{Na}]^+$ . Найдено, %: С 54.26; Н 7.90; Cl 9.25; N 3.89; P 8.29.  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{ClNO}_4\text{P}$ . Вычислено, %: С 54.04; Н 7.74; Cl 9.38; N 3.71; P 8.20.

**N-[(4-Гидрокси-3-метоксифенил)гидрокси(этокси)фосфорил]метил]циклогексанамина хлорид (5г).** Выход 98 %, т. пл. 170–173°C. ИК спектр  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2858, 2557, 2459, 1284, 1033. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.99–1.06 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.09 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Гц), 1.23–1.36 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.39–1.49 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.52–1.61 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.69–1.76 м (2H,  $\text{CH}$ ), 2.09 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.10–2.17 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.81–2.88 м (1H,  $\text{CH}$ ), 3.82–3.89 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.59 д (1H,  $\text{CH}$ ,  $^2J_{\text{HP}} = 17.3$  Гц), 6.81 д (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Гц), 7.02 д (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$  Гц), 7.33 с (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta_{\text{P}}$  14.48 м. д. Масс-спектр

(MALDI-TOF),  $m/z$ : 343  $[M - Cl]^+$ , 366  $[M - Cl + Na]^+$ , 382  $[M - Cl + K]^+$ . Найдено, %: C 50.70; H 7.28; Cl 9.43; N 3.87; P 8.01.  $C_{16}H_{27}ClNO_5P$ . Вычислено, %: C 50.60; H 7.17; Cl 9.33; N 3.69; P 8.15.

ИК спектры регистрировали на спектрометре Bruker Tensor 27 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1H$  записаны на спектрометре Bruker MSL 400 (400 МГц) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя ( $CDCl_3$ ,  $DMCO-d_6$ ). Спектры ЯМР  $^{31}P$  регистрировали на приборе Bruker Avance II-400 (161.9 МГц), в качестве внешнего стандарта использовали 85%-ную  $H_3PO_4$ . Масс-спектры МАЛДИ снимали на масс-спектрометре UltraFlex III TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany) в линейном режиме. Лазер Nd:YAG,  $\lambda = 266$  нм. Данные обрабатывали с помощью программы FlexAnalysis 3.0 (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany). Фиксировали положительно заряженные ионы. Использовали металлическую мишень. В качестве матрицы использовали 2,5-дигидроксibenзойную кислоту. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba марки EA 1108. Температуры плавления определяли в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10.

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы благодарят Коллективный спектроданалитический Центр физико-химических исследований строения и свойств Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» за техническую поддержку проведенных исследований.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mucha A., Kafarski P., Berlicki L. // J. Med. Chem. 2011. Vol. 54. P. 5955. doi 10.1021/jm200587f
2. Seto H., Kuzuyama T., Seto H., Kuzuyama T. // Nat. Prod. Rep. 1999. Vol. 16. P. 589. doi 10.1039/a809398i
3. Fields S.C. // Tetrahedron. 1999. Vol. 55. P. 12237. doi 10.1016/S0040-4020(99)00701-2
4. Romanowska J., Kolodziej K., Sobkowski M., Rachwalak M., Jakubowski T., Golebiewska J., Kraszewski A., Boryski J., Dabrowska A., Stawinski J. // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 164. P. 47. doi 10.1016/j.ejmech.2018.12.038
5. Wang Q., Zhu M., Zhu R., Lu L., Yuan C., Xing S., Fu X., Mei Y., Hang Q. // Eur. J. Med. Chem. 2012. Vol. 49. P. 354. doi 10.1016/j.ejmech.2012.01.03
6. Romero-Estudillo I., Viveros-Ceballos J.L., Cazares-Carreño O., González-Morales A., de Jesús B.F., López-Castillo M., Razo-Hernández R.S., Castañeda-Corral G., Ordóñez M. // Bioorg. Med. Chem. 2019. Vol. 27. P. 2376. doi 10.1016/j.bmc.2018.12.041
7. Пудовик А.Н. // Докл. АН СССР. 1952. Т. 83. С. 865.
8. Alfonsov V.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2008. Vol. 183. P. 2637. doi 10.1080/10426500802344022
9. Zhao D., Mao L., Yang D., Wang R. // J. Org. Chem. 2010. Vol. 75. P. 6756. doi 10.1021/jo1014917
10. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. // CA. Cancer J. Clin. 2011. Vol. 61. P. 69. doi 10.3322/caac.20107
11. Черкасов Р.А., Галкин В.И. // Усп. хим. 1998. Т. 67. С. 940; Cherkasov R.A., Galkin V.I. // Russ. Chem. Rev. 1998. Vol. 67. P. 857. doi 10.1070/RC1998v067n10ABEH000421
12. Fields E.K. // J. Am. Chem. Soc. 1952. Vol. 74. P. 1528. doi 10.1021/ja01126a054
13. Zefirov N.S., Matveeva E.D. // Arkivoc. 2008. Vol. 1. P. 1 doi 10.3998/ark.5550190.0009.101
14. Kaboudin B., Arefi M., Emadi S., Sheikh-Hasani V. // Bioorg. Chem. 2012. Vol. 41. P. 22. doi 10.1016/j.bioorg.2012.01.003
15. Kaboudin B., Emadi S., Faghihi M.R., Fallahi M., Sheikh-Hasani V. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2013. Vol. 28. P. 576. doi 10.3109/14756366.2012.663362
16. Jiang G., Madan D., Prestwich G.D. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. Vol. 21. P. 5098. doi 10.1016/j.bmcl.2011.03.068
17. Kim I.-H., Park Y.-K., Nishiwaki H., Hammock B.D., Nishi K. // Bioorg. Med. Chem. 2015. Vol. 23. P. 7199. doi 10.1016/j.bmc.2015.10.016
18. Drag M., Grembecka J., Pawelczak M., Kafarski P. // Eur. J. Med. Chem. 2005. Vol. 40. P. 764. doi 10.1016/j.ejmech.2005.02.011
19. Węglarz-Tomczak E., Berlicki L., Pawelczak M., Nocek B., Joachimiak A., Mucha A. // Eur. J. Med. Chem. 2016. Vol. 117. P. 187. doi 10.1016/j.ejmech.2016.04.018
20. Shi L., Huang X.-F., Zhu Z.-W., Li H.-Q., Xue J.-Y., Zhu H.-L., Liu C.-H. // Aust. J. Chem. 2008. Vol. 61. P. 472. doi 10.1071/CH08029
21. Abdou W.M., Bekheit M.S. // Arab. J. Chem. 2018. Vol. 11. P. 1260. doi 10.1016/j.arabjc.2015.04.014

## Synthesis of New $\alpha$ -Aminophosphonates Based on Cyclohexylamine

A. V. Smolobochkin<sup>a,\*</sup>, A. S. Gazizov<sup>a</sup>, K. A. Doszhanova<sup>b</sup>, A. B. Kuandykova<sup>b</sup>,  
B. Zh. Jiyembayev<sup>b</sup>, A. R. Burilov<sup>a</sup>, M. A. Pudovik<sup>a</sup>, and R. A. Cherkasov<sup>c</sup>

<sup>a</sup> *A.E. Arbusov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420088 Russia*

<sup>b</sup> *Kazakh State Women's Pedagogical University, Almaty, 050000 Kazakhstan*

<sup>c</sup> *Kazan Federal University, Kazan, 420008 Russia*

\* *e-mail: smolobochkin@iopc.ru*

Received February 19, 2020; revised February 19, 2020; accepted February 28, 2020

A series of new  $\alpha$ -aminophosphonates was synthesized based on the acid-catalyzed Kabachnik–Fields reaction involving diethyl phosphite, cyclohexylamine and substituted benzaldehyde. Structure of the reaction products was established by IR, NMR spectroscopy, and mass spectrometry methods.

**Keywords:**  $\alpha$ -aminophosphonates, diethyl phosphite, cyclohexylamine, Kabachnik–Fields reaction