

К 40-летию Института физиологически активных веществ РАН

ОБЗОРЫ

ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ α -АМИНОАЛКИЛФОСФОРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ. СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

А.Ю. Аксиненко*, В.Б. Соколов

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432, Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1; *эл. почта: alaks@iprac.ac.ru

Обобщены собственные данные о синтезе фторсодержащих α -аминофосфонатов на основе доступных фосфорорганических и фторорганических соединений, некоторые их химические свойства и биологическая активность.

Ключевые слова: α -аминофосфонаты; имины полифторкетонов; диазафосфолы; фосфораны; цианогуанидины, биологическая активность

DOI: 10.18097/BMCRM00036

ВВЕДЕНИЕ

Фосфоновые кислоты и их производные, в частности α -аминоалкилфосфоновые, многие годы привлекают внимание с точки зрения их биологической активности как био-изостерных аналогов природных аминокислот [1]. Введение в структуру аминофосфонатов атомов фтора или фторированных заместителей зачастую приводит к существенному изменению химических и физических свойств, а также спектра проявляемой биологической активности. В связи с этим, разработка методов синтеза фторсодержащих α -аминофосфонатов продолжает оставаться актуальной [2].

В данном обзоре представлены полученные нами данные по синтезу фторсодержащих α -аминофосфонатов на основе доступных фосфорорганических (гидрофосфорильные соединения, различные фосфиты) и фторорганических (гексафторацетон, метилтрифторпируват, перфтор-2-азапропен) соединений и изучению химических свойств и биологической активности полученных фторсодержащих α -аминоалкилфосфорильных соединений.

1. СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Синтез фторсодержащих α -аминоалкилфосфорильных соединений предполагает два основных подхода: 1) формирование α -аминоалкилфосфорильного фрагмента из фосфорорганических и фторорганических прекурсоров; 2) введение атомов фтора или

фторированных заместителей в уже существующие α -аминоалкилфосфорильные соединения.

Для формирования α -аминоалкилфосфорильного фрагмента наиболее подходящими были реакции иминов полифторкетонов с соединениями трёхвалентного фосфора как трёхкоординированного $\lambda^3\text{P(III)}$, проходящие через стадию образования фосфоранов, так и четырёхкоординированного $\lambda^4\text{P(III)}$ путём присоединения гидрофосфорильных соединений по C=N-связи.

Так, в результате реакции [1+4]-циклоприсоединения иминов гексафторацетона **1** с дихлорфосфитами в среде SO_2 образуются 1,4,2-оксазафосфолы **3**, которые в дальнейшем мягко раскрываются различными нуклеофилами по внутримолекулярной P-O-связи с образованием соответствующих α -аминофосфонатов и α -аминофосфинатов **4** [3-5] (схема 1).

Аналогичным образом был синтезирован новый эффективный ингибитор пиридинфосфорилазы **7** из бициклического фосфита **5** и α -гидрогексафторизобутирилимина гексафторацетона **1a** [6]. В данном случае при гидролизе раскрываются два цикла образовавшегося фосфорана **6**: как 1,4,2-оксазафосфолиновый, так и 1,2-оксафосфоринановый (схема 2).

Присоединение PH-соединений **8** по C=N-связи иминов полифторкетонов **1,2** с образованием аминофосфонатов **4** протекает в большинстве случаев легко, однако легкость присоединения зависит

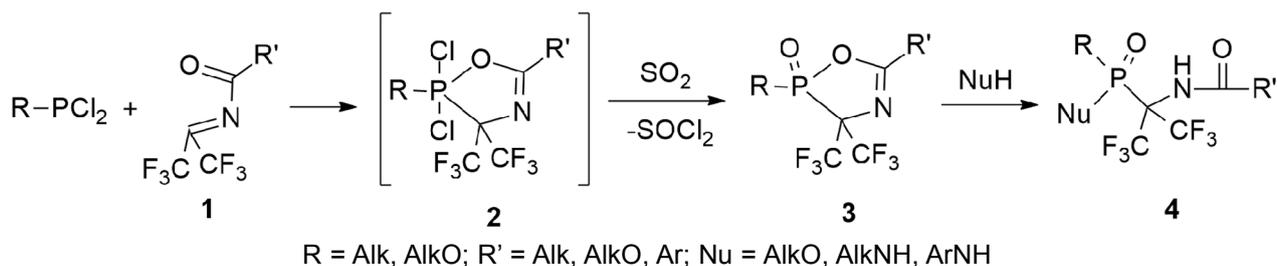
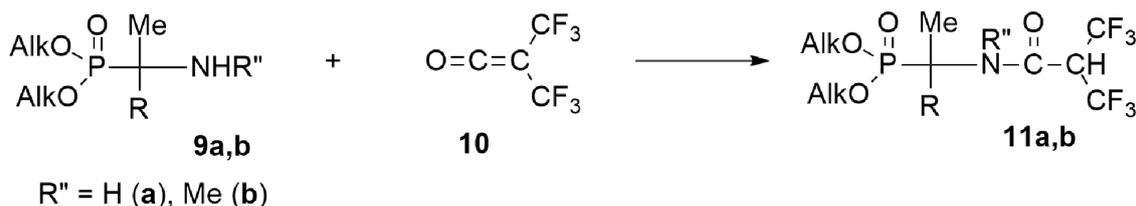
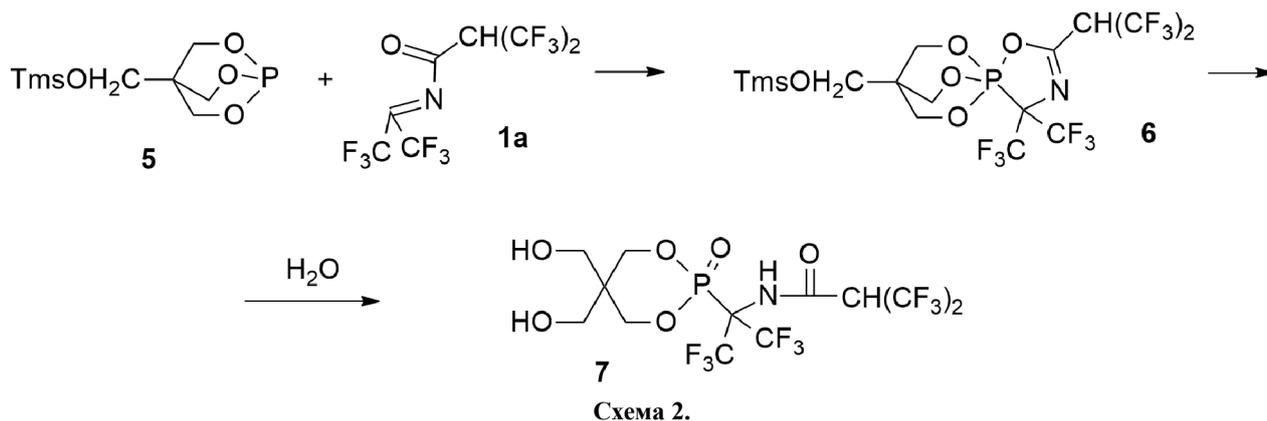


Схема 1.





от нуклеофильных свойств атома фосфора гидрофосфорильных соединений и электрофильности C=N-связи иминов. Так, дифенилфосфонистая кислота и O-алкилметилфосфониты экзотермично реагируют с ацилиминами гексафторацетона и метилтрифторпирувата [7, 8], в то время как для завершения реакции последних с диалкилфосфитами требуется длительное нагревание реакционной смеси при 70-80°C [9-11]. Имин гексафторацетона, обладающий наименее электрофильной C=N-связью, легко присоединяет дифенилфосфонистую кислоту, для реакции с метилалкилфосфонитами уже необходимо нагревание в запаянной ампуле, а продукты взаимодействия с диалкилфосфитами получены не были [12, 13] (схема 3).

Присутствие в α -положении аминоалкилфосфорильных соединений двух трифторметильных групп существенно увеличивает длину P-C-связи [11, 13, 17], что, в свою очередь, оказывает влияние на химические и биологические свойства подобных соединений. Была показана лёгкая гидролизруемость P-C-связи в 1-ацетиламино-1,1-бис(трифторметил)метилдифенилфосфиноксиде [14] и 1-фенил-сульфоиламино-1,1-бис(трифторметил)метилфосфонате [16] и установлено, что подобные

фторированные аминофосфонаты необратимо ингибируют различные ферменты, по-видимому, в результате лёгкого разрыва P-C-связи и образования ковалентной связи остатка α -аминофосфоната с активным центром эстераз (см. Биологическую активность).

Легкодоступные α -аминоалкилфосфонаты **9**, получаемые по реакции Кабачника-Филдса из диалкилфосфатов, метилалкилкетон и аммиака или метиламина, были выбраны для реализации подхода к синтезу фторсодержащих α -аминоалкилфосфорильных соединений путём введения атомов фтора или фторированных заместителей в уже существующие соединения с P-C-N остовом. α -Аминоалкилфосфонаты **9a,b** экзотермично реагируют с бис(трифторметил)кетеном, образуя соответствующие фторированные N-ацил- α -аминоалкилфосфонаты **11a,b** [18]. Полученные аминофосфонаты **11a,b** являются как обратимыми, так и необратимыми ингибиторами ацетил- и бутирилхолинэстераз, а также сериновых протеиназ при экспрессии рекомбинантного проинсулина [19] (схема 4).

Аминоалкилфосфонаты **9a** экзотермично реагируют с трифторметилизиданатом, образуя соответствующие трифторметилмочевины **12** [20], и с перфтор-2-

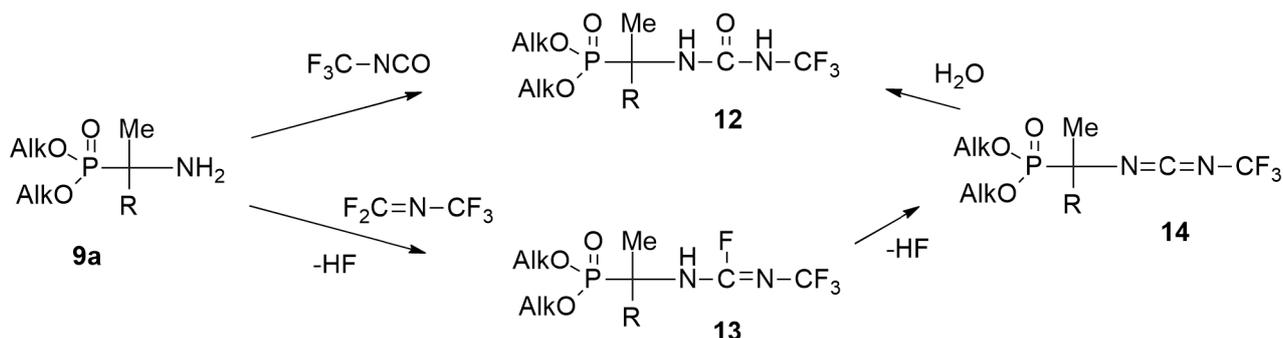


Схема 5.

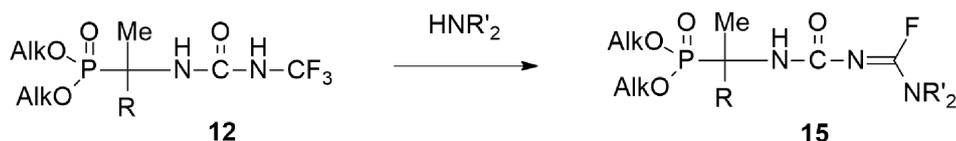


Схема 6.

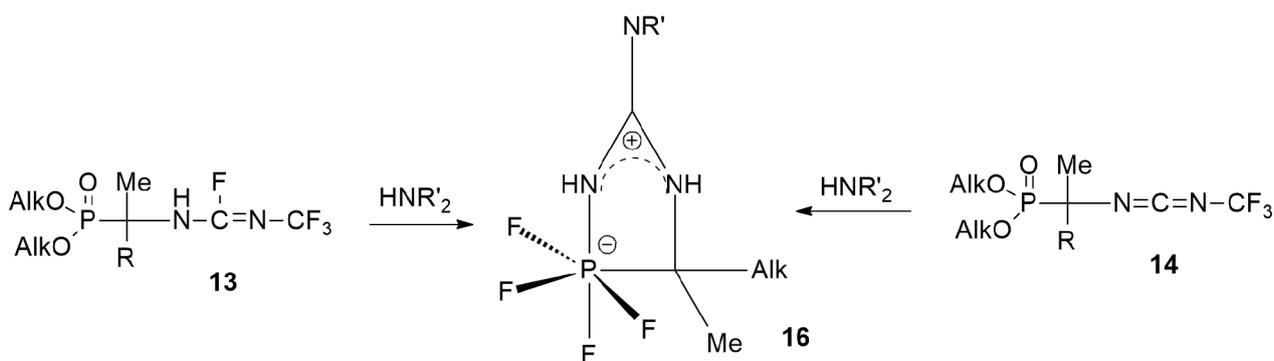


Схема 7.

азапропеном, образуя фосфорилированные трифторметилфторамидины **13** [21]. Дальнейшее дегидрофторирование фторамидинов **13** приводит к образованию фосфорилированных трифторметилкарбодиимидов **14** [22], которые легко присоединяют молекулу воды с образованием известных трифторметилмочевин **12** [20] (схема 5).

Синтезированные таким образом фторсодержащие α -аминоалкилфосфорильные соединения **12-14** были интересны с точки зрения превращений фторсодержащих фрагментов при взаимодействии с различными нуклеофилами, в качестве которых были выбраны аммиак и амины.

При взаимодействии трифторметилмочевин **12** с вторичными аминами после дегидрофторирования трифторметильной группы следовало замещение только одного атома фтора в образующейся дифторметиленовой группе с образованием фторамидинов **15**, отличительной особенностью которых по данным рентгеноструктурного анализа (РСА) являлся эффект F^- -сверхсопряжения [23, 24] (схема 6).

Результатом взаимодействия фосфорилированных трифторметилфторамидинов **13** и карбодиимидов **14** неожиданно оказались соединения гексакоординированного фосфора **16** – 5-диалкиламино-

2,2,2,2-тетрафтор-1,4,2-диазафосфатолаты [25-29]. Полученные фосфатолаты **16** были первыми нейтральными моноциклическими фосфатами со связью P-C в цикле, а метод, которым они были получены, является нетрадиционным для синтеза фосфатов. По-видимому, образование фосфатолатов протекает через образующийся фосфорилированный трифторметилгуанидин, трифторметильная группа которого полностью фторирует атом фосфора с одновременным замыканием цикла (схема 7).

Взаимодействие фосфорилированных трифторметилфторамидинов **13a** и карбодиимидов **14** с аммиаком приводит к образованию цианогванидинов **17** в результате присоединения молекулы аммиака по двойной C=N-связи с последующим полным дегидрофторированием трифторметильной группы [30] (схема 8).

В отличие от фосфорилированных трифторметилфторамидинов **13a** их N-метилированный аналог **13b** взаимодействует с аммиаком с образованием цианогванидина **18**, который обладает амидоэфирной группой в фосфорильной части молекулы [32, 33]. По-видимому, промежуточный трифторметилгуанидин фторирует атом фосфора до фторангидрида, который в избытке аммиака замещается на аминогруппу. Амидоэфир **18** при кипячении в ацетонитриле

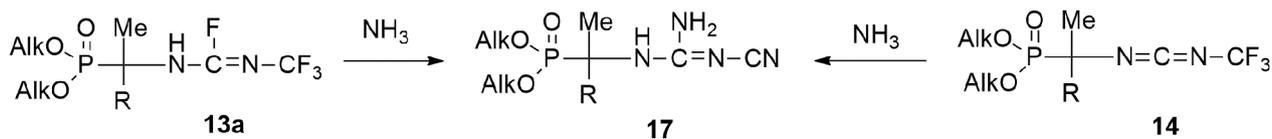


Схема 8.

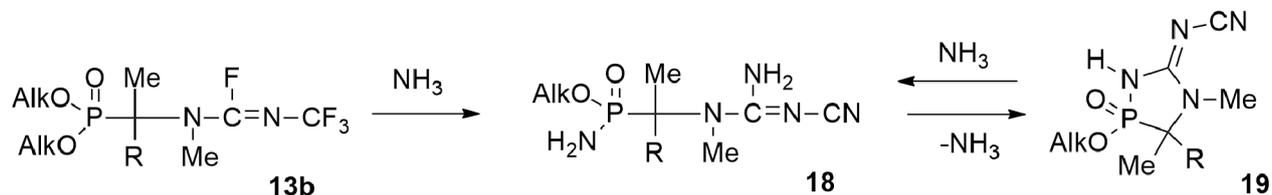


Схема 9.

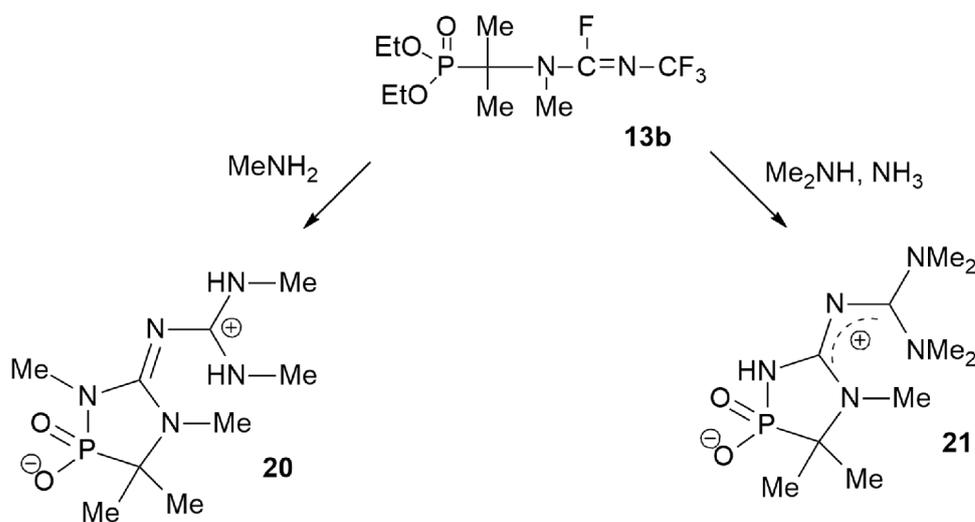


Схема 10.

элиминирует аммиак, образуя 1,4,2-дизафосфол **19**. Диазафосфол **19** легко раскрывается в жидком аммиаке с образованием исходного амидоэфира **18** (схема 9).

В результате взаимодействия фосфорилированного трифторметилфторамина **13b** с метиламином образуется 1,4,2-дизафосфол **20**, имеющий цвиттерионную структуру [34]. Молекулярная структура 1,4,2-дизафосфол **20** была однозначно подтверждена РСА, который был выполнен для ацетонитрильного полусольвата моногидрата полученного цвиттериона [35]. При выдерживании трифторметилфторамина **13b** в спиртовом растворе аммиака и диметиламина (1:1) с высоким выходом образуется цвиттерионный 1,4,2-дизафосфол **21**, структура которого также была подтверждена РСА [36] (схема 10).

Фосфорсодержащие цианогуанидины **17** и **19**, обладающие нуклеофильной цианогруппой и аминогруппой гуанидина, представляли интерес для дальнейшей модификации фторсодержащими электрофильными реагентами, такими как гексафторацетон и его ацилимины. Так, фосфорсодержащие цианогуанидины **17** легко

реагируют с гексафторацетоном с образованием соответствующих 1,3,5-диоксазинов **22** и **23** в зависимости от количества эквивалентов гексафторацетона, которые при 20°C медленно или при кипячении в бензоле быстро элиминируют гексафторацетон с образованием 1,3,5-триазинов **24** [35]. Представленная молекулярная структура 1,3,5-триазинов **24** была однозначно подтверждена выполненным РСА, который исключил альтернативную структуру 1,3,5-триазинов по положению внутрициклической C=N-связи [38] (схема 11).

При взаимодействии фосфорсодержащие цианогуанидинов **17** и **19a** с имидами гексафторацетона первоначально образуются продукты реакции [2+4]-циклоприсоединения – 1,3,5-оксадиазины **25** и **27**. В данном случае цианогруппа фосфонатов **17** и диазафосфола **19a** реагирует в качестве донорного диенофила, а имины гексафторацетона в качестве электрофильных гетеродиенов [39, 40]. Дальнейшее присоединение иминов гексафторацетона протекает по иминному атому азота гуанидинового фрагмента с образованием 1,3,5-оксадиазин **26** [39] (схемы 12, 13).

не замедляло рост штамма, но заметно снижало деградацию проинсулина – целевого продукта процесса – протеиназами культуральной жидкости [19].

Как было показано выше, присутствие в α -положении аминоалкилфосфорильных соединений двух трифторметильных групп существенно увеличивает длину и этим облегчает разрыв P-C-связи, что приводит к образованию ковалентной связи остатка α -аминофосфоната с активным центром различных ферментов. Так, дифенилфосфиноксид и циклический фосфонат, гексафторбутирилимина гексафторацетона, эффективно ингибируют пиримидинфосфорилазу [6] и α -тромбин, а α -аминофосфонаты и –фосфинаты, полученные из алкоксикарбонил- и трифторацетил- иминов гексафторацетона проявили активность в отношении ацетилхолинэстеразы [9].

Комплексное исследование по взаимодействию сериновых гидролаз с O,O-диалкил-1-фенилсульфонил-амино-1,1-бис(трифторметил)метилфосфонатами показало, что ингибирование четырёх исследованных эстераз действительно протекает через фосфорилирование активного центра с разрывом P-C-связи аминофосфонатов, которые являются новым типом ингибиторов ферментов [16, 17].

В таблице суммирована биологическая активность фторсодержащих α -аминоалкилфосфорильных соединений, представленных в данном обзоре.

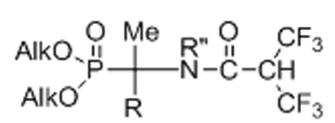
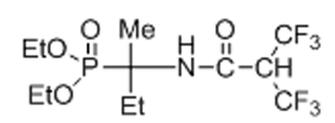
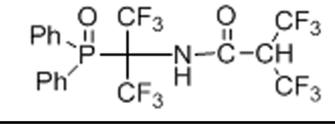
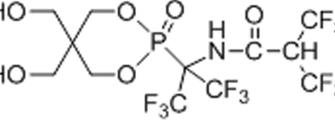
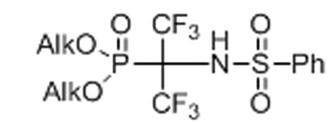
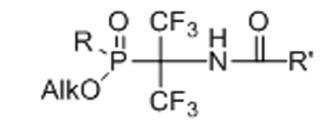
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами показаны возможности синтеза фторсодержащих α -аминофосфонатов на основе доступных фосфорорганических и фторорганических соединений формированием α -аминоалкилфосфорильного фрагмента из фосфорорганических и фторорганических прекурсоров и введением атомов фтора или фторированных заместителей в уже существующие α -аминоалкилфосфорильные соединения. Ряд синтезированных фторсодержащих α -аминофосфонатов проявил ингибирующее действие в отношении α -тромбина, различных сериновых гидролаз, пиримидинфосфорилазы, проявляя свойства антикоагулянтов, нейропротекторов и противоопухолевых препаратов. Изучение химических свойств и биологической активности полученных фторсодержащих α -аминоалкилфосфорильных соединений указывает на их перспективность для развития фосфорорганической, фторорганической и медицинской химии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания 2018 года (тема №0090-2017-0023).

Таблица. Ингибиторная активность фторсодержащих α -аминоалкилфосфорильных соединений

Структура	Активность	Литература
	Ингибиторы ацетил- и бутирилхолинэстеразы	18
	Ингибитор сериновых протеиназ	19
	Ингибитор α -тромбина	15
	Ингибитор пиримидинфосфорилазы	6
	Ингибиторы ацетил-, карбоксил- и бутирилхолинэстеразы, нейротоксичной эстеразы	16, 17
 <p>R = AlkO, Ph R' = AlkO, CF₃</p>	Ингибиторы ацетил- и бутирилхолинэстеразы	9

ЛІТЕРАТУРА

1. Kukhar, V.P., Hudson H.R. (2000) Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids. Chemistry and Biological Activity". Chichester, John Wiley & Sons Ltd.
2. Romanenko, V.D., Kukhar, V.P. (2006) Fluorinated Phosphonates: Synthesis and Biomedical Application, Chem. Rev., 106(9), 3868–3935. DOI: 10.1021/cr051000q
3. Sokolov, V.B., Aksinenko, A.Yu., Korenchenko, O.V., Martynov I.V. (1989) Reaction of methylchlorophosphine with the ethoxycarbonylimine of hexafluoroacetone in SO₂, Russ. Chem. Bull. 38(5), 1106. DOI: 10.1007/BF00955472.
4. Korenchenko, O.V., Aksinenko, A.Yu., Sokolov, V.B., Martynov I.V. (1991) Reaction of fluorine-containing 1,4,2-oxazaphospholine with OH-nucleophiles, Russ. Chem. Bull. 40(1), 220-222. DOI: 10.1007/BF00959672
5. Korenchenko, O.V., Aksinenko, A.Yu., Sokolov, V.B., Martynov I.V. (1992) Synthesis of fluorinated 2-Oxo-1,4,5-oxazaphosphol-4-ines and their opening by alcohols. Heteroatom Chem., 3(2), 147-150. DOI: 10.1002/hc.520030210
6. Dmitrieva, N.A., Molchan, O.K., Komissarov, A.A., Sokolov, V.B., Aksinenko, A.Yu., Pushin, A.N., Chekhlov, A.N., Debabov, V.G.(1998) A new inhibitor of pyrimidine phosphorylases, Russ. J. Bioorg. Chem. 24(12), 817-821.
7. Osipov, S.N., Sokolov, V.B., Kolomiets, A.F., Martynov I.V., Fokin A.V. (1987) Reactions of methyl 2-imino-3,3,3-trifluoropropionates with CH-and PH-acids, Russ. Chem. Bull. 36(5), 1098-1100. DOI: 10.1007/BF00956387
8. Chekhlov, A.N., Aksinenko, A.Yu., Sokolov, V.B., Martynov I.V. (1991) Sterically strained molecular structure of (1-acetamido-1-trifluoromethyl-2,2,2-trifluoroethyl) diphenylphosphine oxide, Doklady Akademii Nauk SSSR, 319(6), 1396-1400.
9. Korenchenko, O.V., Ivanov, Yu.Ya., Sokolov, V.B., Martynov I.V. (1992) Synthesis and anticholinesterase activity of fluorine-containing α -aminophosphoryl compounds, Pharm. Chem. J. 26(6), 489-492. DOI: 10.1007/BF00773074
10. Aksinenko, A.Yu., Chekhlov, A.N., Korenchenko, O.V., Sokolov, V.B., Martynov I.V. (1990) Synthesis and structure of O,O-dialkyl-1-(ethoxycarbonyl)-aminohexafluoroisopropyl phosphonate, Zhurnal obshchei khimii 60(1), 61-65.
11. Chekhlov, A.N., Aksinenko, A.Yu., Sokolov, V.B., Martynov I.V. (1995) Crystal and molecular structures and synthesis of O,O-diisopentyl-1-phenylsulphonamido-1-trifluoromethyl-2,2,2-trifluoroethylphosphonate, Doklady Akademii Nauk 345(3), 360-363.
12. Martynov I.V., Aksinenko, A.Yu., Chekhlov, A.N., Sokolov, V.B. (1989) Interaction of hexafluoroacetoneimine with PH-acids, Zhurnal obshchei khimii 59(4), 809-811.
13. Chekhlov, A.N., Aksinenko, A.Yu., Sokolov, V.B., Martynov I.V. (1988) X-Ray diffraction structural investigation of 1-aminohexafluoroisopropylidiphenylphosphine oxide, Russ. Chem. Bull. 37(11), 2363-2364. DOI: 10.1007/BF00959899
14. Aksinenko, A.Yu., Pushin, A.N., Sokolov V.B. (1993) The easy P-C-bond cleavage of fluorinated phosphine oxide, Phosphorus, Sulfur and Silicon, 84, 249-251. DOI: 10.1080/10426509308034338
15. Kireeva, E.G., Strukova, S.M., Dugina, T.N., Sokolov, V.B., Aksinenko, A.Yu. (1992) Inhibition of enzymatic activity of alpha-thrombin by low molecular weight synthetic inhibitor, Biokhimiia. 57(1), 21-26.
16. Makhaeva, G.F., Malygin, V.V., Aksinenko, A.Yu., Sokolov, V.B., Strakhova, N.N., Rasdolsky, A.N., Richardson, R.J., Martynov, I.V. (2005) Fluorinated alpha-aminophosphonates – a new type of irreversible inhibitors of serine hydrolases, Dokl. Biochem. Biophys. 400(1-6), 92-95. DOI: 10.1007/s10628-005-0041-7
17. Makhaeva G.F., Aksinenko A.Yu., Sokolov V.B., Baskin I.I., Palyulin V.A., Zefirov N.S., Hein N.D., Kampf J.W., Wijeyeskere S.J., Richardson R.J. (2010). Kinetics and mechanism of inhibition of serine esterases by fluorinated aminophosphonates. Chem. Biol. Interact., 187(1-3), 177-184. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.12.018
18. Kuusk, V.V., Morozova, I.V., Agabekian, R.S., Aksinenko, A.Yu., Epishina, T.A., Sokolov, V.B., Kovaleva, N.V., Razzdol'skiy, A.N., Fetisov, V.N., Martynov, I.V. (1990) Inhibition of cholinesterase activity with fluorine-containing derivatives of alpha-aminophosphonic acid, Bioorg. Khim. 16(11), 1500-1508.
19. Parfenova, E.V., Popov, D.G., Novikov, A.A., Sterkin, V.E., Strongin, A.Ya., Aksinenko, A.Yu., Korenchenko, O.V., Fetisov, V.I., Martynov, I.V., Sokolov, V.B. (1989) The effect of synthetic proteinase inhibitors of the level of human recombinant proinsulin production, secreted by a genetically engineered strain of *Bacillus subtilis*, Bioorg. Khim. 15(7), 987-989.
20. Martynov I.V., Aksinenko, A.Yu., Korenchenko, O.V., Gontar, A.F., Sokolov, V.B. (1988) Phosphorus-containing trifluoromethylureas and their reaction with secondary amines, Russ. Chem. Bull. 37(11), 2359-2360. DOI: 10.1007/BF00959897
21. Chekhlov, A.N., Aksinenko, A.Yu., Korenchenko, O.V., Sokolov, V.B., Martynov I.V. (1988) Molecular and crystal structure of O,O-diethyl-1-(N-2-trifluoromethylfluoroformamido)-1-methylethylphosphonate, Doklady Akademii Nauk SSSR 302(4), 855-858.
22. Aksinenko, A.Yu., Pushin, A.N., Sokolov, V.B., Gontar, A.F., Martynov I.V. (1987) Reaction of α -aminoalkylphosphonates with perfluoro-2-azapropene, Russ. Chem. Bull. 36(5), 1090-1091. DOI: 10.1007/BF00956383
23. Martynov I.V., Aksinenko, A.Yu., Korenchenko, O.V., Chekhlov, A.N., Fokin, E.A., Sokolov, V.B. (1988) interaction of phosphorus-containing N-trifluoromethylfluoroamidino with N-nucleophiles, Zhurnal obshchei khimii 58(9), 2165-2167.
24. Chekhlov, A.N., Aksinenko, A.Yu., Sokolov, V.B., Martynov I.V. (1989) Effect of F-hyperconjugation in the structure of O,O-diethyl-1-[(N,N-diisopropylfluoroformamido)carbonyl]amino-1-methylpropyl phosphonate, Doklady Akademii Nauk SSSR, 304(2), 400-404.
25. Martynov I.V., Aksinenko, A.Yu., Chekhlov, A.N., Pushin, A.N., Sokolov, V.B. (1987) New hexacoordinated phosphorus compounds, Russ. Chem. Bull. 36(7), 1559. DOI: 10.1007/BF01557558
26. Martynov I.V., Chekhlov, A.N., Aksinenko, A.Yu., Sokolov, V.B., Pushin, A.N. (1987) Unusual synthesis and structure of new hexacoordinated phosphorus compounds with 5-membered C₂N₂P-cycle, Doklady Akademii Nauk SSSR, 297(5) 1132-1136.
27. Chekhlov, A.N., Martynov I.V., Aksinenko, A.Yu., Sokolov, V.B. (1988) Molecular and crystal structure of a hexacoordinated phosphorus compound, F₄PC(R₁R₂)N(H)C(NR₃)₂NH (R₁ = Me, R₂ = i-Bu, R₃ = i-Pr), Russ. Chem. Bull. 37(4), 815-817. DOI: 10.1007/BF01455517
28. Martynov, I.V., Aksinenko, A.Yu., Pushin, A.N., Chekhlov, A.N., Fokin, E.A., Sokolov, V.B. (1988) Synthesis and NMR spectra of 5-dialkylamino-2,2,2-tetrafluoro- Δ^5 -1,4,2,6-diazaphosphoratolines, Russ. Chem. Bull. 37(9), 1906-1910. DOI: 10.1007/BF00962511
29. Chekhlov, A.N., Martynov I.V., Aksinenko, A.Yu., Sokolov, V.B. (1989) Molecular structure of new heterocyclic

- compounds of F₄PC(R₁R₂)N(H)C(NR-2(3))NH hexacoordinated phosphorus, *Koordinatsionnaya khimiya*, 15(9), 1192-1198.
30. Martynov I.V., Chekhlov, A.N., Aksinenko, A.Yu., Pushin, A.N., Sokolov, V.B., Gontar, A.F. (1987) Synthesis and structure of phosphorus-containing cyanoguanidines, *Zhurnal obshchei khimii* 57(10), 2285-2289.
31. Aksinenko, A.Yu., Sokolov, V.B., Korenchenko, O.V., Pushin, A.N., Martynov I.V. (1988) Reaction of a phosphorus-containing N₂-trifluoromethyl-N₁-methylfluoroamidine with ammonia, *Russ. Chem. Bull.* 37(7), 1503-1503. DOI: 10.1007/BF00962776
32. Chekhlov, A.N., Aksinenko, A.Yu., Korenchenko, O.V., Sokolov, V.B., Fokin, E.A., Martynov I.V. (1990) Synthesis and structure of 2-ethoxy-2-oxo-3,3,4-trimethyl-5-(2-ethoxy-4H-4,4-bis(trifluoromethyl)-2,3,5-oxadiazin-6-yl)imino-1,4,2-diazaphospholane, *Zhurnal obshchei khimii* 60(8), 1739-1745.
33. Chekhlov, A.N., Levkovskii, A.V., Aksinenko, A.Yu., Sokolov, V.B., Martynov I.V. (1989) Crystal and molecular structure of 2-ethoxy-2-oxo-3,3,4-trimethyl-5-(cyanoimino)-1,4,2-diazaphospholane, *Doklady Akademii Nauk SSSR* 309(6), 1410-1413.
34. Levkovskii, A.V., Aksinenko, A.Yu., Pushin, A.N., Sokolov, V.B., Martynov I.V. (1989) Reaction of a phosphorus-containing N-trifluoromethylfluoroformamidine with methylamine, *Russ. Chem. Bull.* 38(12), 2631. DOI: 10.1007/BF00962466
35. Chekhlov, A.N., Levkovskii, A.V., Aksinenko, A.Yu., Sokolov, V.B., Martynov I.V. (1991) Crystal and molecular structure of acetonitrile semisolvate monohydrate of 2-hydroxy-2-oxo-1,3,3,4-tetramethyl-5-(N',N'-dimethylamidinoformyl)imino-1,4,2-diazaphospholane zwitterion, *Doklady Akademii Nauk SSSR* 317(6), 1413-1417.
36. Chekhlov, A.N., Levkovskii, A.V., Aksinenko, A.Yu., Sokolov, V.B., Martynov I.V. (1993) Synthesis and crystal structure of monohydrate zwitterion 3,3,4-trimethyl-5-bis(dimethylamino)-methylenamino-2-oxy-2-oxo-1,4,2-diazaphospholine, *Doklady Akademii Nauk* 332(3), 338-341.
37. Martynov I.V., Aksinenko, A.Yu., Chekhlov, A.N., Korenchenko, O.V., Torgun, I.N., Sokolov, V.B. (1989) Interaction of N-substituted cyanoguanidines with hexafluoroacetone, *Zhurnal obshchei khimii* 59(6), 1397-400.
38. Chekhlov, A.N., Aksinenko, A.Yu., Sokolov, V.B., Korenchenko, O.V., Martynov I.V. (1988) Crystal and molecular structure of O,O-diethyl-1-(2-(1H)-oxo-3,4-dihydro-4,4-bis(trifluoromethyl)-1,3,5-triazin-6-yl)amino-1-methylpropyl phosphonate, *Doklady Akademii Nauk SSSR* 300(3), 658-661.
39. Aksinenko, A.Yu., Sokolov, V.B., Korenchenko, O.V., Chekhlov, A.N., Fokin, E.A., Martynov I.V. (1989) Reaction of phosphorus-containing cyanoguanidines with hexafluoroacetone imines, *Russ. Chem. Bull.* 38(12), 2580-2583. DOI: 10.1007/BF00962449
40. Chekhlov, A.N., Aksinenko, A.Yu., Korenchenko, O.V., Sokolov, V.B., Fokin, E.A., Martynov I.V. (1990) Synthesis and structure of 2-ethoxy-2-oxo-3,3,4-trimethyl-5-(2-ethoxy-4H-4,4-bis(trifluoromethyl)-1,3,5-oxadiazin-6-yl)imino-1,4,2-diazaphospholane, *Zhurnal obshchei khimii* 60(8), 1739-1745.

Поступила: 28. 05. 2018.
Принята к публикации: 31. 08. 2018.

FLUORINATED α -AMINOALKYLPHOSPHORYL COMPOUNDS. SYNTHESIS, CHEMICAL PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTIVITY

A.Yu. Aksinenko, V.B. Sokolov*

Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,
1 Severny proezd, Moscow region, Chernogolovka, 142432 Russia; *e-mail: alaks@ipac.ac.ru

The review reports data on the synthesis of fluorine-containing α -aminophosphonates based on available organophosphorus and fluoroorganic compounds, some of their chemical properties and biological activity.

Key words: α -aminophosphonates; imines of polyfluoroketones; diazaphospholes; phosphorans; cyanoguanidine; biological activity

ACKNOWLEDGMENTS

The research was performed within the framework of the government task of 2018 (Theme No. 0090-2017-0023).