

# Aminofoszfín-oxidok, gyűrűs aminofoszfónátok és rokon vegyületeik szintézise és felhasználási lehetőségei<sup>+</sup>

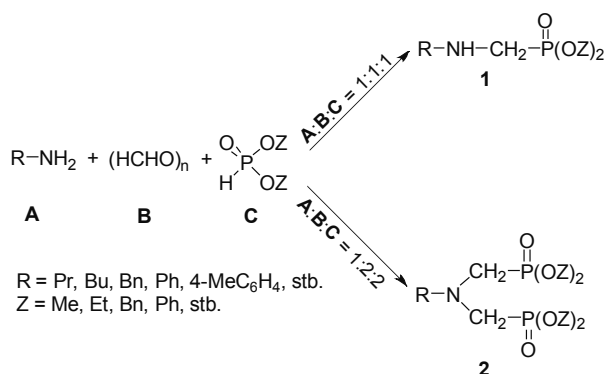
ZWILLINGER-TRIPOLSKY Anna<sup>a,\*</sup>, BÁLINT Erika<sup>a</sup>, KEGLEVICH György<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budafoki út 8. F. II. magasföldszint, 1111 Budapest, Magyarország

## 1. Bevezetés

Az  $\alpha$ -aminofoszfónátok, -foszfín-oxidok és a gyűrűs aminofoszfónátok tekinthető 1,2,3-triazolilfoszfónátok, valamint a foszfínát és foszfát rokonvegyületeik egyaránt kiemelt kutatási területet képviselnek a szerves foszforkémiaán belül [1,2]. A vegyületek széleskörű felhasználhatósága [3] és a különböző hatásterületeken tapasztalt bioaktivitása [4] a szintézis-módszerek folyamatos fejlesztésére és a molekula-könyvtárak bővítésére ösztönzi a kutatókat.

Az aminofoszfónátok (1), bisz(foszfónometil)aminok (2) és rokon vegyületeik egyik leggyakrabban alkalmazott előállítás módja a Kabachnik–Fields-reakció (1. ábra) [5-7].



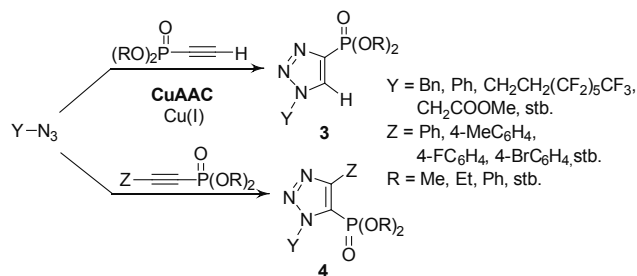
**1. Ábra.** Primer aminok, paraformaldehyd és >P(O)H reagensok egyszeres és kétszeres Kabachnik–Fields-reakciója

A kondenzációban három komponens, egy primer amin, egy oxovegyület, valamint egy >P(O)H reagens vesz részt. A sztöchiometriai arányok megfelelő megválasztásával általában jó termeléssel és szelektíven állíthatók elő az aminofoszfónátok (1) vagy bisz(foszfónometil)aminok (2).

Az egyszeres és kétszeres Kabachnik–Fields-reakciókat az esetek nagyobb részében valamilyen adalék (katalizátor és/vagy oldószer) jelenlétében hajtották végre [8], ugyanakkor az utóbbi évtizedekben egyre több publikáció tárgyal környezetbarát módszereket, melyekben a drága katalizátorokat és oldószereket mellőzték a szintézisek során [9-14].

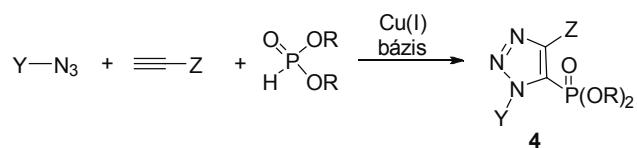
Az 1,2,3-triazolilfoszfónátok és származékaik egyik kézenfekvő előállítás módja a Huisgen-féle 1,3-dipoláris

azid–alkin cikloaddíció (2. ábra) [15,16]. Azidokat és foszfor-tartalmú terminális acetiléneket Cu(I)-katalizátor jelenlétében, szobahőmérsékleten reagáltatva, szelektíven szintetizálhatók az 1,2,3-triazol-4-il-foszfónátok (3) [17], valamint kétszeresen szubsztituált acetilének klikk-reakciójával triszubsztituált triazol-5-il-foszfónát–származékok (4) [18].



**2. Ábra.** 1,2,3-Triazol-4-il-foszfónátok és 1,2,3-triazol-5-il-foszfónátok előállítása 1,3-dipoláris azid–alkin cikloaddícióval

A triszubsztituált 1,2,3-triazol-5-il-foszfónátok (4) azidok, acetilének és dialkil-foszfítok Cu(I)-katalizált dominó-reakciójával szintén előállíthatók (3. ábra) [19]. A háromkomponensű reakció előnye, hogy alkalmazásával elkerülhető az intermedierek izolálása.



Y = <sup>n</sup>C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, stb.  
 Z = Bn, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, stb.  
 R = Et, <sup>i</sup>Pr, Bn

**3. Ábra.** Azidok, alkinek és dialkil-foszfítok dominó-reakciója

Mindezt figyelembe véve, kutatómunkánk során egyrészt célul tűztük ki új  $\alpha$ -aminofoszfín-oxid-származékok előállítását. A vegyületek szintézisét Kabachnik–Fields-reakciókkal, katalizátor nélkül, mikrohullámú (MW) körülmények között kívántunk megvalósítani. Az új vegyületek preparálásán és jellemzésén túlmenően, vizsgálni kívántuk az előállított bisz(foszfínometil)-aminok foszfín-ligandumként történő hasznosíthatóságát átmenetifém-kompleksek szintézisében. Továbbá tanulmányozni kívántuk gyűrűs aminofoszfónátok, 1,2,3-triazolilfoszfónátok, valamint

<sup>+</sup> Zwillinger-Tripolszky Anna azonos című PhD értekezéséhez kapcsolódó Tézisfüzet alapján készült.

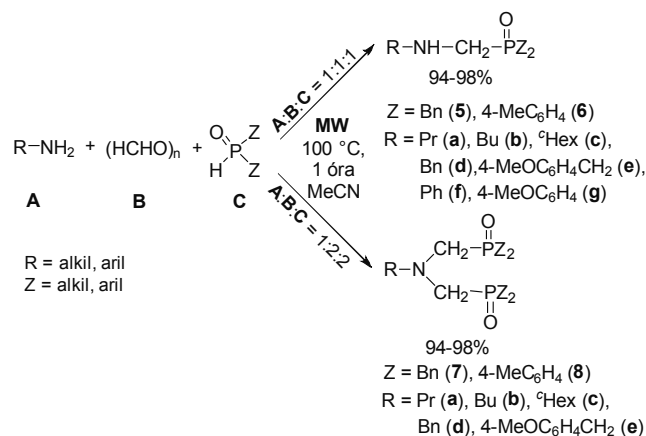
\* E-mail: tripolszky.anna@mail.bme.hu

1,2,3-triazolil-foszfinátok és foszfátok szintézisét réz(I)-katalizált dominó-, illetve klick-reakciókkal. Célul tűztük ki az előállított 1,2,3-triazolilfoszfonátok biológiai aktivitásának feltérképezését is.

## 2. Eredmények

### 2.1. $\alpha$ -Aminofoszfin-oxidok és bisz(foszfinoilmetil)aminok előállítása

Kutatómunkánk első részében különböző primer aminok, paraformaldehid és Grignard-reakcióval előállított szekunder foszfin-oxidok [20] egyszeres és kétszeres Kabachnik–Fields-kondenzációit tanulmányoztuk (4. ábra) [21]. A reakciókat minden esetben MW körülmények között, katalizátor nélkül valósítottuk meg. Az egyszeres és kétszeres Kabachnik–Fields-reakciók során 11 új  $\alpha$ -aminofoszfin-oxidot (5a-g és 6b-d,f) és 8 új *N,N*bisz-(foszfinoilmetil)amint (7a-e és 8b-d) szintetizáltunk 94-96%-os termeléssel.



4. Ábra. Primer aminok, paraformaldehid és szekunder foszfin-oxidok egyszeres és kétszeres Kabachnik–Fields-reakciója

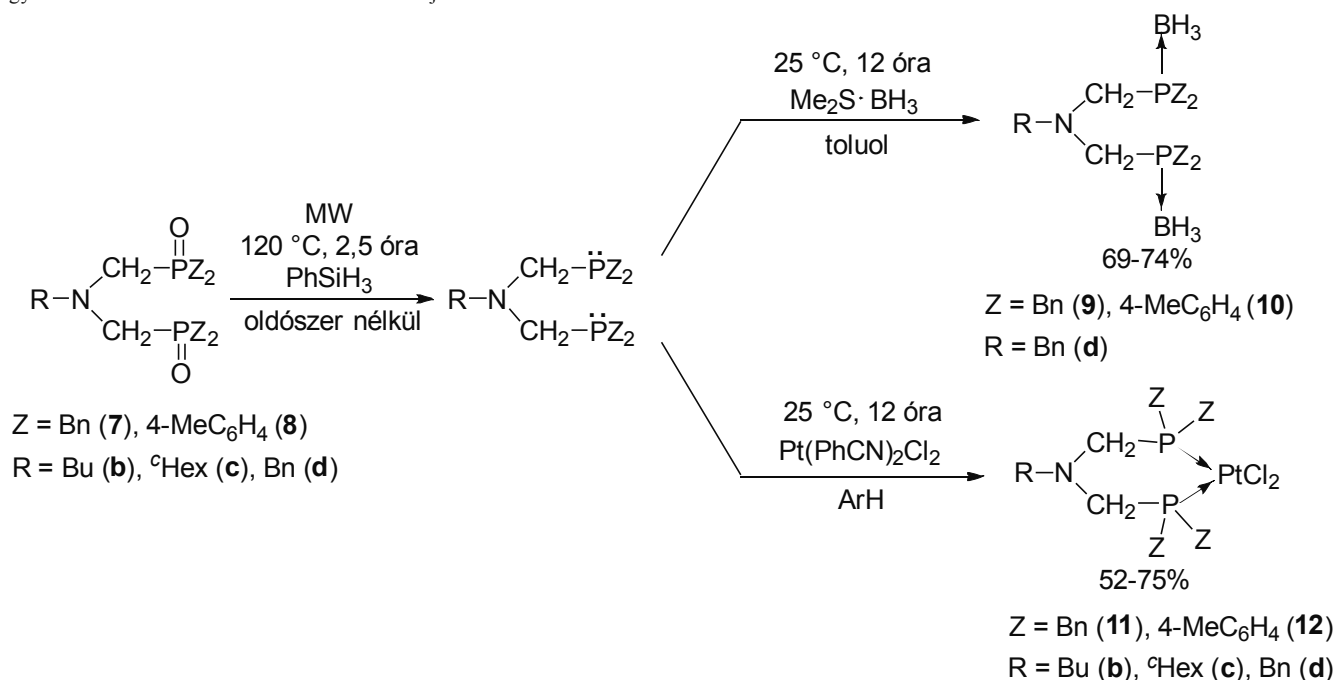
### 2.2. A bisz(foszfinoilmetil)aminok felhasználása kétfogú foszfin-ligandumként

Céljaink között szerepelt az előállított *N,N*bisz(foszfinoilmetil)aminok biszfoszfin-ligandumként történő alkalmazása (5. ábra) [21]. A vegyületek kétszeres deoxigénezésének optimalizálását követően, a bisz-foszfinokat borán- és platina-komplexek szintézisében hasznosítottuk. Megvalósítottuk új borán- (9d és 10d) és új gyűrűs platina-komplexek (11b-d és 12b-d) előállítását. Három platinaszármazék szerkezetét röntgendiffrakciós vizsgálattal, valamint kvantumkémia számításokkal is alátámasztottuk

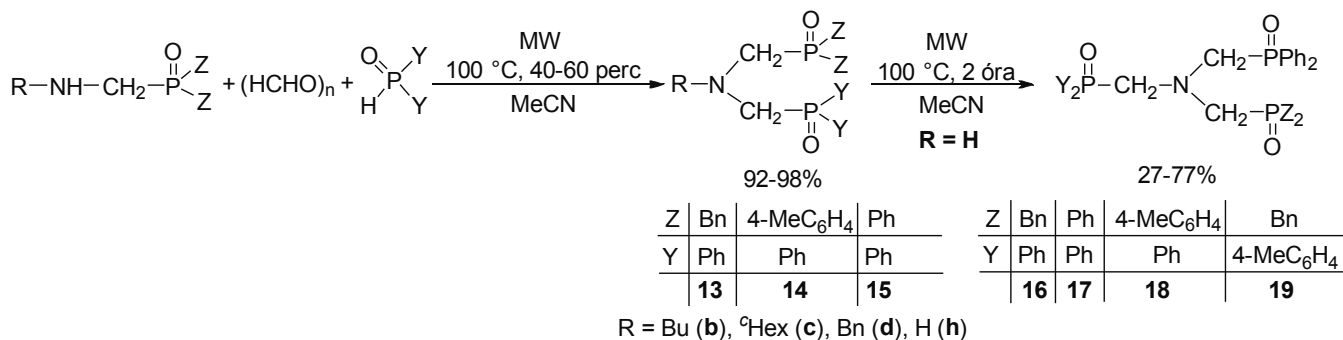
Az előállított Pt-komplexek (11b-d és 12b-d) katalitikus aktivitását együttműködő partnereink sztirol hidroformilezési reakciójában tesztelték. Az általunk előállított Pt-komplexek közül a [bisz[di(p-tolil)foszfonometil]-származékok (12b-d) bizonyultak hatékonyabbnak. A kísérletek során magas konverziót és kemoszelektivitást értünk el, valamint a megszokottól eltérő regioselektivitást tapasztaltunk, ugyanis a reakciók során minden esetben az elágazó láncú aldehid keletkezett nagyobb arányban.

### 2.3. *N,N*-bisz- és *N,N,N*-trisz(foszfinoilmetil)aminok szintézise $\alpha$ -aminofoszfin-oxidokból kiindulva

Munkánk folytatásaként hatékony, katalizátormentes eljárást dolgoztunk ki a foszforatomjainkon azonos vagy különböző szubsztituenseket hordozó bisz(foszfinoilmetil)-alkilaminok (13b-d és 14b-d), bisz(foszfinoilmetil)aminok (13h, 14h és 15h) és trisz(foszfinoilmetil)aminok (16-19) előállítására (6. ábra) [22]. Összesen 13 új származék szintézisét valósítottuk meg egymást követő Kabachnik–Fields-reakciókkal.



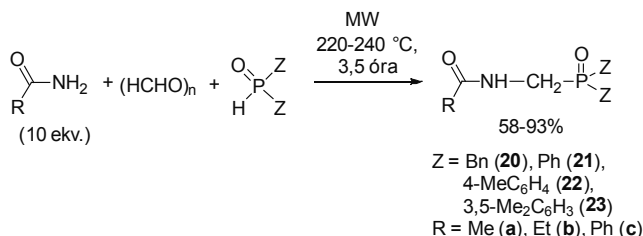
5. Ábra. Primer aminok, paraformaldehid és szekunder foszfin-oxidok egyszeres és kétszeres Kabachnik–Fields-reakciója



6. Ábra. Bisz(foszfinoilmetil)aminok és trisz(foszfinoilmetil)aminok szintézise

## 2.4. Acilaminofoszfin-oxidok előállítása

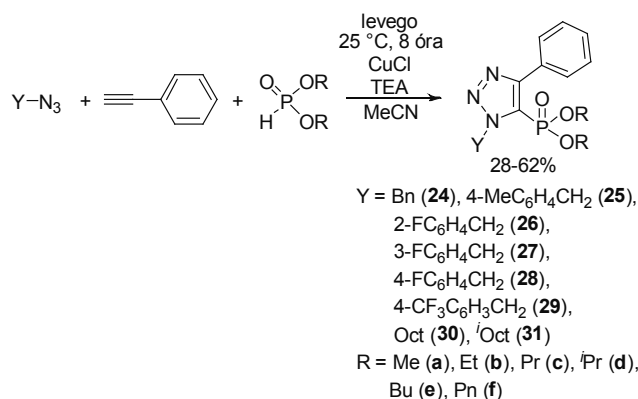
Bizonyítottuk, hogy a Kabachnik–Fields-kondenzáció a primer aminokhoz képest kisebb reakcióképességgel rendelkező amidokra is kiterjeszhető (7. ábra) [23]. A reakciókat MW reaktorban kivitelezve, az amidokat feleslegben – oldószerként is – alkalmazva, valósítottuk meg az acilezett aminofoszfin-oxidok előállítását. A kondenzációt három különböző amiddal, paraformaldehiddel és szekunder foszfin-oxidokkal elvégezve – változó termeléssel – összesen 12 új acilaminofoszfin-oxidot (**20a-c**, **21a-c**, **22a-c** és **23a-c**) szintetizáltunk.



7. Ábra. Amidok, paraformaldehyd és szekunder foszfin-oxidok Kabachnik–Fields-reakciója

## 2.5. 1,2,3-Triazol-5-il-foszfonátok előállítása dominó-reakcióval

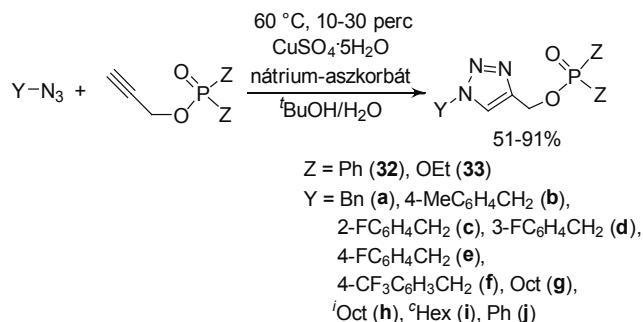
Kutatómunkánk következő fázisában vizsgáltuk gyűrűs aminofoszfonátok és származékaik előállítási lehetőségeit. Fenil-acetilén, benzil-azid és dibutil-foszfit modellreakcióján keresztül optimalizáltuk a Cu(I)-katalizált dominó-reakciót. A reakciót különböző szerves azidokkal és dialkyl-foszfitokkal végrehajtva 17 gyűrűs aminofoszfonátot (**24a-f**, **25a,b,e**, **26e**, **27e**, **28e**, **29e**, **30a,b,e** és **31e**) szintetizáltunk, melyek közül 15 új származék (8. ábra) [24].



8. Ábra. Triazol-5-il-foszfonátok előállítása dominó-reakcióval

## 2.6. (1,2,3-Triazol-4-il)metilfoszfinátok és -foszfátok szintézise klikk-reakcióval

A gyűrűs aminofoszfonátok előállítását követően, célul tűztük ki a 4-es helyzetben foszfortartalmú oldalláncot tartalmazó triazolok szintézisét is. A kívánt vegyületekhez az észteresítéssel könnyen előállítható propinilfoszfinát, valamint propinilfoszfát és szerves azidok Cu(I)-katalizált klikk-reakciójával jutottunk (9. ábra) [25]. A klikk-reakció optimalizálását követően, a cikloaddíció kiterjesztése során 20 új (1,2,3-triazol-4-il)metilfoszfinát (**32a-j**) és -foszfát (**33a-j**) szintézisét valósítottuk meg.

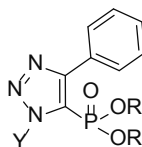


9. Ábra. (1,2,3-Triazol-4-il)metilfoszfinát- és -foszfát-származékok előállítása

## 2.7. Az 1,2,3-triazol-5-il-foszfónatok antibakteriális aktivitás és *in vitro* citotoxicitás vizsgálata

Együttműködő partnereink segítségével meghatároztuk az előállított 1,2,3-triazol-5-il-foszfónatok antibakteriális hatását Gram-pozitív (*Bacillus subtilis*) és Gram-negatív (*Escherichia coli*) baktériumsejtekkel szemben, továbbá

a vegyületek *in vitro* citotoxicitását is vizsgáltuk három különféle sejtvonalon (1. Táblázat) [25]. Az 1,2,3-triazolil-foszfónatok enyhe antibakteriális hatással rendelkeztek az érzékenyebb *Bacillus subtilis* baktériumsejtekkel szemben, valamint több származék (**24c**, **24e**, **24f**, **25a**, **26e**, **27e**, **28e**, **29e** és **30e**) aktivitást mutatott egér fibroblaszt (NIH/3T3) és humán mieloid leukémia (HL-60) sejtvonalakon.



Vegyület	Y	R	Antibakteriális hatás (IC <sub>50</sub> , μM)			<i>In vitro</i> citotoxicitás (IC <sub>50</sub> , μM)	
			<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	A549	NIH/3T3	HL-60
<b>24a</b>	Bn	Me	>30	>30	>30	>30	>30
<b>24b</b>	Bn	Et	>30	>30	>30	>30	>30
<b>24c</b>	Bn	Pr	29.3±1.2	>30	>30	>30	12.6±1.7
<b>24d</b>	Bn	<sup>t</sup> Pr	>30	>30	>30	>30	>30
<b>24e</b>	Bn	Bu	>30	>30	>30	27.5±1.4	>30
<b>24f</b>	Bn	Pn	23.9±1.0	>30	>30	26.2±1.1	15.4±1.2
<b>25a</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	>30	>30	>30	19.8±1.2	11.0±1.2
<b>25b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	>30	>30	>30	>30	>30
<b>25e</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bu	18.2±1.0	>30	>30	>30	>30
<b>26e</b>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bu	19.3±1.0	>30	>30	27.5±1.1	11.7±1.2
<b>27e</b>	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bu	>30	>30	>30	>30	15.4±1.2
<b>28e</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bu	23.2±1.1	>30	>30	>30	16.6±1.3
<b>29e</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bu	>30	>30	>30	23.1±1.2	9.7±1.1
<b>30a</b>	Oct	Me	>30	>30	>30	>30	>30
<b>30b</b>	Oct	Et	>30	>30	>30	>30	>30
<b>30e</b>	Oct	Bu	>30	>30	>30	>30	>30
<b>31e</b>	<sup>i</sup> Oct	Bu	29.6±1.0	>30	>30	>30	26.7±1.0
		Doxiciklin	0.04±0.01	0.10±0.02	–	–	–
		Gentamicin	0.49±0.14	4.23±0.99	–	–	–
		Doxorubicin	–	–	0.31±0.24	5.65±0.81	–
		Bortezomib	–	–	–	–	7.4210 <sup>-3</sup> ±2.601 <sup>0-3</sup>

1. Táblázat. Az 1,2,3-triazol-5-il-foszfónatok antibakteriális aktivitás és *in vitro* citotoxicitás vizsgálatának eredményei és azok szórása

## Összefoglalás

Összességében elmondható, hogy a célul kitűzött új α-aminofoszfín-oxidok (**5a-g**, **6b-d,f**, **20a-c**, **21a-c**, **22a-c** és **23a-c**), bisz(foszfinoilmetil)aminok (**7a-e**, **8b-d**, **13b-d,h**, **14b-d,h** és **15h**) és trisz(foszfinoilmetil)aminok (**16-19**) előállítását hatékonyan megvalósítottuk. A vegyületek szintézisét MW besugárzással elősegített egyszeres, kétszeres és több lépésben elvégzett Kabachnik–Fields-reakciókkal hajtottuk végre. A bisz(foszfinoilmetil)-aminokat (**7b-d** és **8b-**

**d**) kettős deoxigénezést követően biszfoszfín-ligandumként hasznosítottuk borán- (**9d**, **10d**) és platina-komplexek (**11b-d**, **12b-d**) szintézisében. Elvégeztük gyűrűs aminofoszfónatok, 1,2,3-triazolilfoszfónatok (**24a-f**, **25a,b,e**, **26e**, **27e**, **28e**, **29e**, **30a,b,e** és **31e**), valamint (1,2,3-triazol-4-il)metilfoszfínatok (**32a-j**) és -foszfátok (**33a-j**) előállítását réz(I)-katalizált dominó- és klikk-reakciókkal. A témában végzett kutatómunkánk során közel 100 új vegyülettel bővítettük az aminofoszfín-oxid-származékok és a gyűrűs aminofoszfónatok, illetve rokon vegyületeik vegyület-családjait.

## Köszönetnyilvánítás

A B.E. és T.A. köszönetét fejezik ki a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (FK123961), valamint az Új Nemzeti Kiválóság Program (ÚNKP-19-3-I-BME-391) anyagi támogatásáért.

## Hivatkozások

- Hudson, H. R.; Kukhar, V. P. *Aminophosphonic and aminophosphinic acids: chemistry and biological activity*; Wiley: Chichester, 2000. ISBN 0-471-89149-5
- Moonen, K.; Laureyn, I.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6177–6215.  
<https://doi.org/10.1021/cr030451c>
- Shartri, R.A. *Chem. Sci. Trans.* **2019**, *8*, 359–367.  
<https://doi.org/10.7598/cst2019.1585>
- Tajti, Á.; Keglevich, G. The importance of organophosphorus compounds as biologically active agents. In: *Organophosphorus Chemistry*; Keglevich, G. (ed.); Walter de Gruyter: Berlin, **2018**, pp. 53–65  
ISBN 978-3-11-053583-9  
<https://doi.org/10.1515/9783110535839-003>
- Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1952**, *689*. *Chem. Abstr.* **1953**, *47*, 2724b.
- Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528–1531.  
<https://doi.org/10.1021/ja01126a054>
- Keglevich, G.; Bálint, E. *Molecules* **2012**, *17*, 12821–12835.  
<https://doi.org/10.3390/molecules171112821>
- Zefirov, N. S.; Matveeva, E. D. *Arkivoc* **2008**, *2008*, 1–17.  
<https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0009.101>
- Kafarski, P.; Gorny vel Gorniak, M.; Andrasiak, I. *Curr. Green Chem.* **2015**, *2*, 218–222.  
<https://doi.org/10.2174/2213346102666150109203606>
- Keglevich, G.; Szekrényi, A. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 616–622.  
<https://doi.org/10.2174/157017808786857598>
- Tajti, Á.; Bálint, E.; Keglevich, G. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *13*, 638–645.  
<https://doi.org/10.2174/1570179413666151218202757>
- Bálint, E.; Tóth, R. E.; Keglevich, G. *Heteroat. Chem.* **2016**, *27*, 323–335.  
<https://doi.org/10.1002/hc.21343>
- Bálint, E.; Takács, J.; Drahos, L.; Juranovič, A.; Kočevár, M.; Keglevich, G. *Heteroat. Chem.* **2013**, *24*, 221–225.  
<https://doi.org/10.1002/hc.21086>
- Bálint, E.; Tajti, Á.; Kalocsai, D.; Mátravölgyi, B.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Keglevich, G. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5659–5667.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.07.060>
- Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.  
[https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4)
- Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.  
<https://doi.org/10.1021/jo011148j>
- Mukai, S.; Flematti, G. R.; Byrne, L. T.; Besant, P. G.; Attwood, P. V.; Piggott, M. J. *Amino Acids* **2012**, *43*, 857–874.  
<https://doi.org/10.1007/s00726-011-1145-2>
- Huang, P.; Su, Q.; Dong, W.; Zhang, Y.; An, D. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4275–4284.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.05.076>
- Li, L.; Hao, G.; Zhu, A.; Fan, X.; Zhang, G.; Zhang, L. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 14403–14406.  
<https://doi.org/10.1002/chem.201303324>
- Tripolszky, A.; Keglevich, G. *Lett. Org. Chem.* **2018**, *15*, 387–393.  
<https://doi.org/10.2174/1570178615666171227144555>
- Bálint, E.; Tripolszky, A.; Jablonkai, E.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Mucsi, Z.; Kollár, L.; Pongrácz, P.; Keglevich, G. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *801*, 111–121.  
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2015.10.029>
- Bálint, E.; Tripolszky, A.; Hegedűs, L.; Keglevich, G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 469–473.  
<https://doi.org/10.3762/bjoc.15.40>
- Tripolszky, A.; Zoboki, L.; Bálint, E.; Kóti, J.; Keglevich, G. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 1047–1054.  
<https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1584675>
- Tripolszky, A.; Tóth, E.; Szabó, P. T.; Hackler, L.; Kari, B.; Puskás, L. G.; Bálint, E. *Molecules* **2020**, *25*, 2643.  
<https://doi.org/10.3390/molecules25112643>
- Tripolszky, A.; Németh, K.; Szabó, P. T.; Bálint, E. *Molecules* **2019**, *24*, 2085.  
<https://doi.org/10.3390/molecules24112085>

## Synthesis and utilization of aminophosphine oxides, cyclic aminophosphonates and their related compounds

$\alpha$ -Aminophosphonates, aminophosphine oxides and cyclic aminophosphonates, 1,2,3-triazolylphosphonates, as well as their phosphinate and phosphate related derivatives have received an intensively growing interest within organic phosphorus chemistry [1,2]. The widespread applicability [3] and the versatile bioactivity [4] of the compounds encourage researchers to develop synthetic methods and expand molecule libraries continuously.

One of the most convenient and widespread methods for the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates (**1**) and bis(phosphonomethyl) amines is the Kabachnik–Fields, or so called phospho-Mannich reaction (Fig. 1.) [5-7]. This reaction is based on the condensation of an amine, an aldehyde and a  $>P(O)H$  species. Aminophosphonates (**1**) or bis(phosphonomethyl)amines (**2**) can be prepared selectively, and generally in good yields by changing the stoichiometric ratios properly.

Since the discovery of the reaction, most of the papers were on cases utilizing catalyst and/or solvent [8]. However, in recent decades, an increasing number of publications discuss environmentally friendly methods without expensive catalysts and solvents [9-14].

One of the most effective tools for the preparation of 1,2,3-triazolylphosphonates and their derivatives is the Huisgen's 1,3-dipolar azide-alkyne cycloaddition (Fig. 2) [15,16]. 1,2,3-Triazol-4-ylphosphonates (**3**) can be selectively synthesized by the Cu(I)-catalyzed reaction of azides and phosphorus-containing terminal acetylenes at room temperature [17]. Trisubstituted triazol-5-ylphosphonate derivatives (**4**) can be prepared by the click reaction of azides and internal acetylenes [18].

Trisubstituted 1,2,3-triazol-5-ylphosphonates (**4**) can also be prepared by Cu(I)-catalyzed domino reactions of azides, acetylenes, and dialkyl phosphites (Fig. 3) [19]. One of the many advantages of the three-component reaction is that it avoids the isolation of intermediates, and thus has the ability to save time and energy and being environmentally friendly.

The aim of our research work was to synthesize new  $\alpha$ -aminophosphine oxides and 1,2,3-triazolylphosphonates, as cyclic  $\alpha$ -aminophosphonates, and other derivatives. The aminophosphine oxides and their derivatives were synthesized by Kabachnik–Fields reactions. In addition to the preparation and characterization of the new compounds, we wished to investigate the utility of the prepared bis(phosphinoylmethyl) amines as phosphine ligands in the synthesis of transition metal complexes. The synthesis of cyclic aminophosphonates, 1,2,3-triazolylphosphonates, 1,2,3-triazolylphosphinates and phosphates was studied by copper(I)-catalyzed domino and click reactions. The biological activity of the 1,2,3-triazolyl-phosphonates prepared was examined.

Considering the aspects of green chemistry, the  $\alpha$ -aminophosphine oxides (**5a-g** and **6b-d,f**) and bis(phosphinoylmethyl)amines (**7a-e** and **8b-d**) were synthesized by the microwave-assisted and cat-

alyst-free single and double Kabachnik–Fields reactions (Fig. 4.) [21]. After double deoxygenation, the bis(phosphinoylmethyl) amines (**7b-d** and **8b-d**) were utilized in the preparation of boron (**9d, 10d**) and cyclic platinum complexes (**11b-d** and **12b-d**) (Fig. 5.). In the hydroformylation of styrene high conversion, chemoselectivity, and an unusual regioselectivity toward branched aldehyde were observed using the platinum complexes synthesized (**11b-d** and **12b-d**).

As a continuation of our work, we have developed an efficient, catalyst-free process for the synthesis of bis(phosphinoylmethyl) amines (**13b-d, 14b-d, 13h, 14h** and **15h**), as well as tris(phosphinoylmethyl)amines (**16-19**) bearing identical or different substituents on their phosphorus atoms (Fig. 6.) [22].

The Kabachnik-Fields condensation was extended to amides that have a considerably lower reactivity than primary amines (Fig. 7.) [23]. The reactions were carried out in a MW reactor, using the amides in excess to afford the new acylaminophosphine oxides (**20a-c, 21a-c, 22a-c**) with good yields.

In the next part, we elaborated the synthesis of cyclic aminophosphonates, 1,2,3-triazolylphosphonates (**24a-f, 25a,b,e, 26e, 27e, 28e, 29e, 30a,b,e** and **31e**), (1,2,3-triazol-4-yl)methylphosphinates (**32a-j**) and -phosphates (**33a-j**). The synthesis of cyclic aminophosphonates, 1,2,3-triazolylphosphonates (**24a-f, 25a,b,e, 26e, 27e, 28e, 29e, 30a,b,e** and **31e**) was investigated by the copper(I)-catalyzed domino reaction of organic azides, phenylacetylene and dialkyl phosphites (Fig. 8.) [24]. The (1,2,3-triazol-4-yl)methylphosphinates (**32a-j**) and phosphates (**33a-j**) were prepared by the copper(I)-catalyzed click reaction of organic azides and prop-2-ynyl diphenylphosphinate or diethylprop-2-ynyl phosphate (Fig. 9.) [25].

The antibacterial activity of the synthesized 1,2,3-triazol-5-yl-phosphonates (**24a-f, 25a,b,e, 26e, 27e, 28e, 29e, 30a,b,e** and **31e**) was tested, and in vitro cytotoxicity assays were performed on three different cell lines.

To summarize, the targeted new  $\alpha$ -aminophosphine oxides (**5a-g, 6a-g, 20a-c, 21a-c, 22a-c** and **23a-c**), bis(phosphinoylmethyl) amines (**7b-e, 8b-e, 13b-d, h, 14b-d, h** and **15h**) and tris(phosphinoylmethyl)amines (**16-19**) were successfully prepared. The synthesis of the compounds was performed by single, double, and multi-step Kabachnik–Fields reactions under MW irradiation. After double deoxygenation, bis(phosphinoylmethyl) amines (**7b-d** and **8b-d**) were successfully utilized as bisphosphine ligands in the synthesis of borane (**9d, 10d**) and platinum complexes (**11b-d, 12b-d**). Cyclic aminophosphonates, 1,2,3-triazolylphosphonates (**24a-f, 25a,b,e, 26e, 27e, 28e, 29e, 30a,b,e** and **31e**) and (1,2,3-triazol-4-yl)methyl-phosphinates (**32a-j**) and -phosphates (**33a-j**) were synthesized by copper(I)-catalyzed domino and click reactions. In the course of our research work, we have expanded the family of aminophosphine oxide derivatives and cyclic aminophosphonates and their related compounds with nearly 100 new compounds.