

3-Арил-2-[4-арил(кумарин-3-ил, циклопропил)тиазол-2-ил]акрилонитрилы (III а-х). Метод А. Смесь 10 ммоль тиопирана I и 10 ммоль α -бромкетона II в 30 мл пропанола кипятили с обратным холодильником 10 ч и горячей отфильтровывали через складчатый фильтр. Через сутки осадок отделили, промывали пропанолом и гексаном, перекристаллизовывали из *n*-бутанола (табл. 1, 2).

Масс-спектр соединения III в, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 351 (4) $[M+2]^+$, 350 (22) $[M+1]^+$, 349 (100) $[M]^+$, 348 (43) $[M-1]^+$, 302 (31), 149 (18), 121 (56), 89 (23), 77 (15), 63 (8), 51 (9), 39 (3).

Масс-спектр соединения III е, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 351 (4) $[M+2]^+$, 350 (22) $[M+1]^+$, 349 (100) $[M]^+$, 348 (29) $[M-1]^+$, 301 (22), 150 (39), 121 (43), 105 (10), 91 (8), 78 (12), 51 (7), 40 (3).

Масс-спектр соединения III м, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (4) $[M+2]^+$, 303 (26) $[M+1]^+$, 304 (100) $[M]^+$, 303 (94) $[M-1]^+$, 287 (10), 271 (9), 155 (11), 140 (12), 121 (66), 89 (22), 77 (23), 69 (8), 45 (11), 39 (12).

Метод Б. Смесь 10 ммоль алкена VI и 10 ммоль α -бромкетона II в 20 мл ДМФА при 20 °С перемешивали 30 мин и оставляли. Через сутки реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. После перекристаллизации из *n*-бутанола получали соединения III а-х, идентичные по температуре плавления и R_f полученным по методу А.

РЕЗЮМЕ. Кросс-рециклізацією 2,6-діаміно-4-арил-4Н-тіопіран-3,5-дикарбонітрилів з α -бромкетонами синтезовано 3-арил-2-[4-арил(кумарин-3-іл, циклопропіл)тіазол-2-іл]акрилонітрили.

SUMMARY. 3-Aryl-2-[4-aryl(coumarin-3-yl, cyclopropyl)thiazol-2-yl]acrylonitriles were prepared by cross-recyclization of 4-aryl-2,6-diamino-4H-thiopyran-3,5-dicarbonitriles with α -bromketones.

Национальный педагогический университет им. Тараса Шевченко, Луганск

Поступила 07.09.2007

УДК 539.26

А.В. Дудко, В.В. Бонь, А.Н. Козачкова, Н.В. Царик, В.И. Пехньо

СИНТЕЗ И СТРУКТУРА 1-АМИНОЭТИЛИДЕН-1,1-ДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Предложен оптимизированный метод синтеза 1-аминоэтилиден-1,1-дифосфоновой кислоты с выходом конечного продукта 67.4 %. Показано, что основной причиной низкого выхода при проведении реакции синтеза по известной методике является недостаток хлороводорода, образующегося в среде синтеза. Молекулярная

© А.В. Дудко, В.В. Бонь, А.Н. Козачкова, Н.В. Царик, В.И. Пехньо, 2008

1. Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М., Нестеров В.Н. и др. // Журн. орган. химии. -1989. -25, вып. 6. -С. 1323—1330.
2. Шаранин Ю.А., Промоненков В.К., Шестопалов А.М. и др. // Там же. -1989. -25, вып. 3. -С. 622—628.
3. Дяченко В.Д., Кривоколыско С.Г., Шаранин Ю.А. и др. // Там же. -1997. -33, вып. 7. -С. 1084—1087.
4. Frolova N.G., Zav'yalova V.K., Litvinov V.P. // 12th Symp.on Chemistry of Heterocyclic Compounds and 6th Blue Danube Symp. on Heterocyclic Chemistry. -Brno, Czech. Republic, September 1-4. -1996. -P. 45.
5. Дяченко В.Д., Кривоколыско С.Г., Нестеров В.Н. // Химия гетероцикл. соединений. -1997. -№ 12. -С. 1655—1663.
6. Дяченко В.Д., Дяченко А.Д. // Журн. орган. химии. -2007. -43, вып. 2. -С. 286—291.
7. Шестопалов А.М., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П. // Там же. -1991. -27, вып. 6. -С. 1349—1356.
8. Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М. // Там же. -1989. -25, вып. 6. -С. 1331—1335.
9. Вацура К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. -М.: Химия, 1976. -С. 284.
10. Abdel G.F.M., Sallam M.M.S., Sherif M. et al. // Liebig's Ann. Chem. -1986. -№ 9. -P. 1639—1644.
11. Матросова С.В., Завьялова В.К., Литвинов В.П. и др. // Изв. АН. Сер. хим. -1991. -№ 7. -С. 1643—1646.
12. Quintela J.M., Moreira M.J., Peinador C. // Heterocycles. -2000. -52, № 1. -P. 333—348.
13. Dyachenko V.D., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Mendeleev commun. -1998. -№ 1. -P. 23—24.
14. Гончаренко М.П., Шаранин Ю.А. // Журн. орган. химии. -1993. -29, вып. 7. -С. 1465—1479.
15. Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М., Промоненков В.К. и др. // Там же. -1984. -20, вып. 7. -С. 1539—1553.
16. Гончаренко М.П., Шаранин Ю.А., Туров О.В. // Там же. -1993. -29, вып. 8. -С. 1610—1618.
17. Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И. и др. Основы масс-спектрологии органических соединений. -М.: МАИК "Наука"/Интерперіодика, 2001. -С. 286.
18. Сильверстейн Р., Басслер Г., Меррил Т. Спектрометрическая идентификация органических соединений. -М.: Мир, 1977. -С. 422.

структура синтезированного соединения исследована методом РСА. Показано, что в твердом виде 1-аминоэтилиден-1,1-дифосфоновая кислота существует в виде цвиттер-иона.

Известно, что наиболее эффективными средствами для лечения заболеваний, связанных с нарушением обмена кальция в организме являются полифосфононовые кислоты, которые по своей структуре и свойствам сходны с природными пирофосфатами, регулирующими данный процесс в организме [1]. В настоящее время бисфосфононовые кислоты нашли применение при лечении онкологических заболеваний, которые часто сопровождаются поражением кости [2]. Как показали последние исследования, бисфосфононовые кислоты не только снижают потерю костной ткани, но и уменьшают объем опухоли [3]. Высокую эффективность при лечении костных метастазов проявляют и аминозамещенные гем-бисфосфононовые кислоты, содержащие наряду с двумя физиологически стабильными фосфор-углеродными связями атом азота в боковой цепи [3].

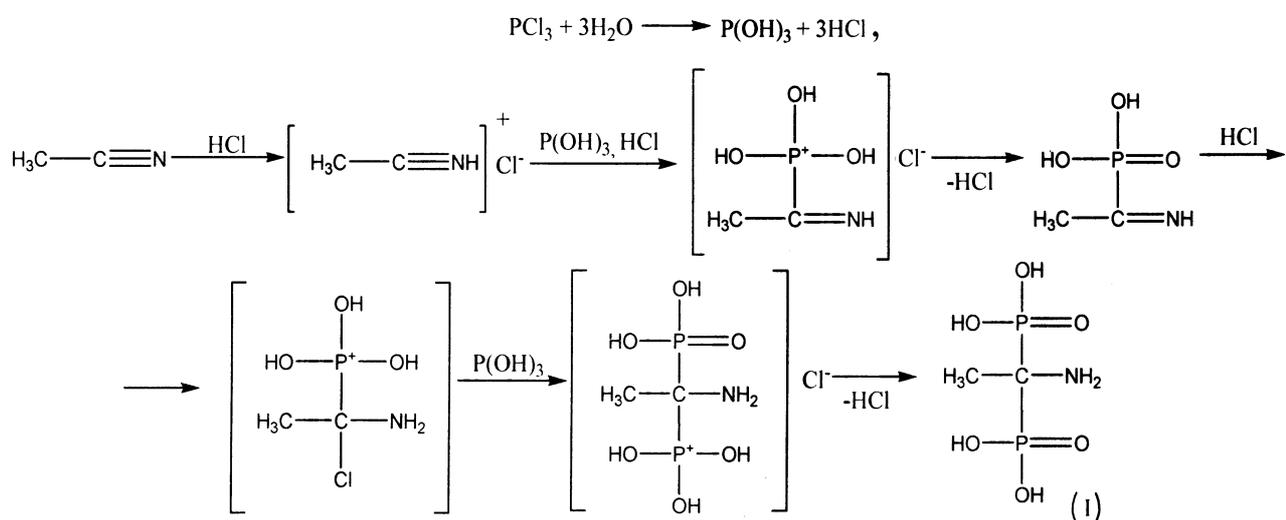
Одним из наиболее простых по структуре соединений этого класса является 1-аминоэтилиден-1,1-дифосфоновая кислота (I). Методы синтеза данной кислоты основаны на реакциях трибромида или трихлорида фосфора с ацетонитрилом при добавлении в реакционную смесь воды для генерации фосфористой кислоты $P(OH)_3$ [4—6]. В случае применения трибромида фосфора реакцию проводили в присутствии уксусной или фосфористой кислоты. Приведена методика синтеза 1-аминоэтилиден-1,1-дифосфоновой кислоты в мягких условиях с использованием раствора PCl_3 в ацетонитриле при добавлении воды [7]. Реакции, протекающие в результате синтеза представлены следующей схемой:

Однако при проведении синтеза по данной методике выделено лишь незначительное количество продукта, что не соответствует приводимому в статье выходу 63.6 %. Поэтому цель работы заключалась в усовершенствовании методики синтеза 1-аминоэтилиден-1,1-дифосфоновой кислоты со значительно более высоким выходом и установлении структуры данного соединения в кристаллическом состоянии.

Исходя из приведенной методики, следует, что количество выделившегося в результате реакции гидролиза 0.11 молей PCl_3 хлороводорода составляет 0.33 моля, что в 4 раза меньше количества ацетонитрила, введенного в реакционную смесь. Известно, что при растворении галогеноводорода в нитриле в зависимости от условий образуется большое количество продуктов их взаимодействия, обладающих высокой реакционной способностью [8]. Мы предположили, что количество выделяющегося хлороводорода в реакции образования фосфористой кислоты $P(OH)_3$ не достаточно для активирования ацетонитрила и может быть причиной наблюдаемого незначительного выхода конечного продукта реакции.

Анализ литературных данных показал, что методика синтеза 1-аминоалкан-1,1-дифосфононовых кислот из исходных нитрилов и фосфорных кислот включала стадию пропускания сухого хлороводорода через реакционную смесь [9].

Поэтому с целью повышения выхода соединения I нами проведен синтез по приведенной выше схеме при пропускании в реакционную смесь сухого хлороводорода. Для этого через охлажден-



ную льдом реакционную смесь, состоящую из 10 мл PCl_3 в 35 мл ацетонитрила, по капилляру барботировали сухой хлороводород. Через 5 мин с момента начала пропускания сухого хлороводорода в охлажденную реакционную смесь при интенсивном перемешивании добавляли по каплям 6.2 мл воды и еще 5—10 мин продолжали пропускать сухой хлороводород. После добавления воды реакционную смесь перемешивали в течение часа. Выдержав сутки реакционную смесь при комнатной температуре, отгоняли ацетонитрил до объема, равного одной третьей от первоначального, при этом наблюдалось выделение белого осадка. Осадок отделяли на фильтре Шотта, промывали этиловым спиртом. Полученный продукт очищали следующим образом: 1-аминоэтилиден-1,1-дифосфоновую кислоту растворяли в минимальном количестве воды, после отгонки около двух третей объема воды массу с обильным белым осадком повторно отделяли на фильтре Шотта и промывали этиловым спиртом, ацетоном и эфиром. Выход продукта составил 67.4 %. Получен белый кристаллический осадок с т.пл. 277—278 °С (с разложением). Литературные данные [4]: т.пл. 277 °С (с разложением).

ИК-спектр соединения I, записанный на при-

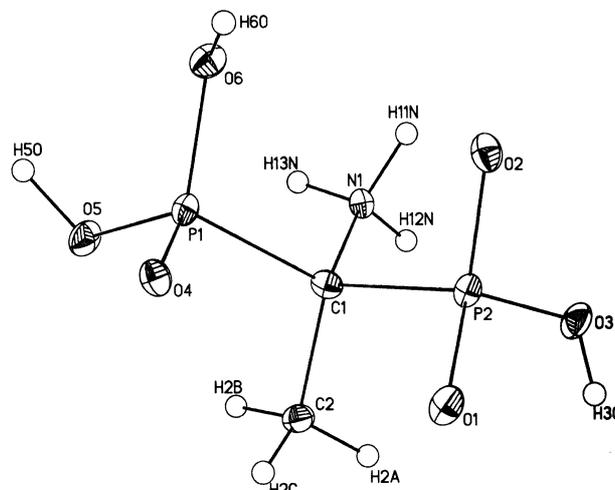


Рис. 1. Структура соединения I.

боре SPECORD M 80 в таблетке с KBr, характеризуется следующими полосами поглощения ν , см^{-1} : 635, 774, 917 (ν_s (P—OH)), 969 (ν (P—OH)₂), 989 (ν_s (PO₃)), 1140 (ν_{as} (PO₃)), 1238 (ν (P=O)), 1527, 3620.

Поскольку данные о структуре соединения I в литературе отсутствуют, нами впервые проведен его полный рентгеноструктурный анализ.

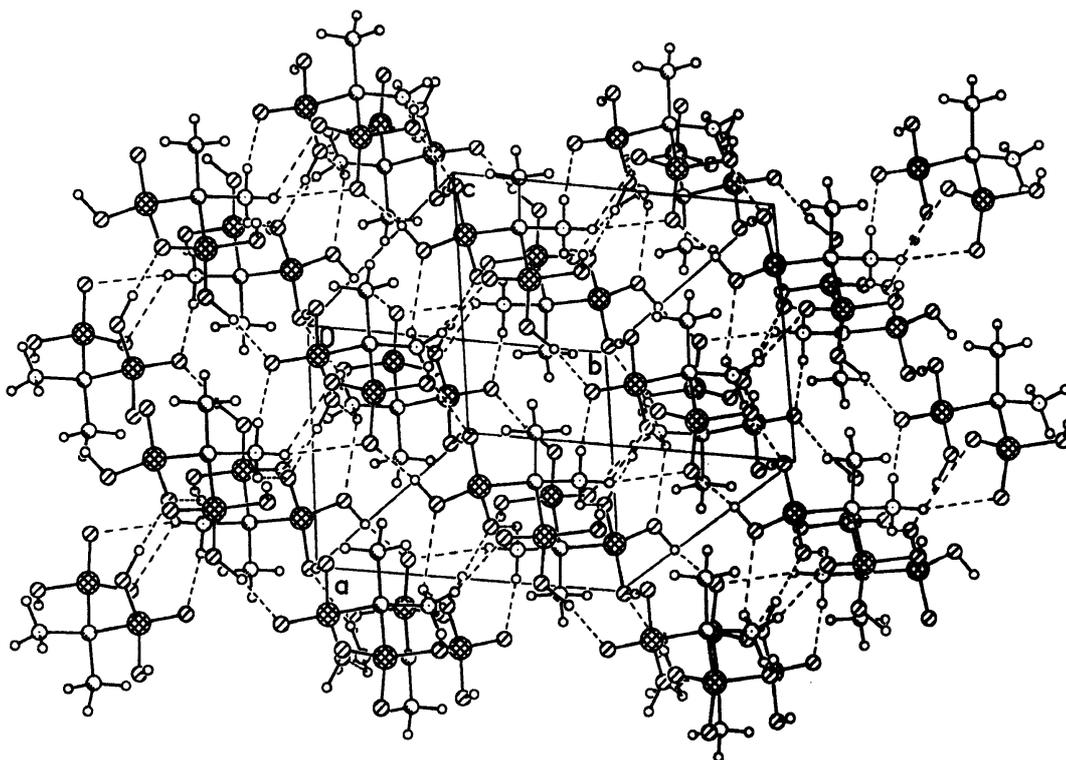


Рис. 2. Кристаллическая упаковка соединения I с трехмерной сетью водородных связей.

Т а б л и ц а 1

Основные линейные и угловые характеристики соединения I

A-B	<i>d</i> , Å	A-B-C	Угол, град.
P1-O4	1.5014(19)	O4-P1-O6	114.91(11)
P1-O6	1.518 (2)	O4-P1-O5	112.70(11)
P1-O5	1.543 (2)	O6-P1-O5	109.79(11)
P1-C1	1.836 (3)	O4-P1-C1	108.02(11)
P2-O2	1.494 (2)	O6-P1-C1	107.54(12)
P2-O1	1.5117(19)	O5-P1-C1	103.04(12)
P2-O3	1.556 (2)	O2-P2-O1	112.99(11)
P2-C1	1.842 (3)	O2-P2-O3	110.74(11)
N1-C1	1.515 (3)	O1-P2-O3	112.89(11)
C1-C2	1.538 (4)	O2-P2-C1	108.45(12)
		O1-P2-C1	107.97(12)
		O3-P2-C1	103.20(12)
		N1-C1-C2	108.6 (2)
		N1-C1-P1	107.57(18)
		C2-C1-P1	111.40(19)
		N1-C1-P2	107.88(19)
		C2-C1-P2	109.67(18)
		P1-C1-P2	111.62(14)

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения I с линейными размерами 0.27×0.13×0.10 мм проведено при температуре 100 К на дифрактометре Bruker Smart Apex II (MoK_α-излучение, графитовый монохроматор, θ_{макс} 26.39°, сегмент сферы -9 ≤ *h* ≤ 9, -11 ≤ *k* ≤ 9, -14 ≤ *l* ≤ 14). Всего было собрано 7499 отражений, из которых 2904 являются независимыми (*R*-фактор усреднения 0.0392). Кристаллы соединения I C₂H₉NO₆P₂, *M*=205.04, триклинные, пространственная группа *P*-1, *a*=7.2373(2), *b*=8.8846(2), *c*=11.3536(3) Å, α=80.059(2), β=89.972(2), γ=86.397(2). *V*=717.62(3) Å³, *Z*=4, *d*_c=1.898 мг/мм³, μ=0.593 мм⁻¹, *F*(000) 424. Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием программ SHELXS97 и SHELXL97 [9, 10]. Атомы водорода при метильных углеродах посажены геометрически и уточнены как наездники с использованием стандартной процедуры, а атомы водорода при атомах кислорода и азота выявлены объективно из разностного ряда Фурье и уточнены изотропно. В уточнении исполь-

зованы 2904 отражения с *I*>2σ(*I*) (271 уточняемый параметр, число отражений на параметр 10), применялась весовая схема ω = 1/[σ²(Fo²) + (0.0443P)²], где P = (Fo² + 2Fc²)/3, отношение максимального (среднего) сдвига к погрешности в последнем цикле 0.001(0.000). Окончательные значения факторов расходимости: *R*1=0.0417, *R*_w2=0.0985, GOF 1.048 по отражениям с *I* > 2σ(*I*). Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения составила 0.530 и -0.378 е/Å³.

Структура соединения I приведена на рис. 1. В кристалле наблюдаются 2 молекулы I с близкими геометрическими параметрами. Молекула соединения I в кристаллическом состоянии находится в цвиттер-ионной форме, что подтверждается, с одной стороны, отсутствием протона на одной из фосфоновых групп P2, а с другой, — тетраэдрическим окружением атома азота, состоящим из атома углерода C1 и трех протонов. Атомы фосфора P1 и P2 имеют искаженное тетраэдрическое окружение с угловым диапазоном от 103.1 до 114.9° (табл. 1). Отклонение углов от тетраэдрических может быть обусловлено разницей в длинах связей P-O и P-C с одной стороны и отталкиванием электронных пар кислорода — с другой. Длины

Т а б л и ц а 2

Параметры водородных связей в соединении I *

D-H...A	<i>d</i> (D-H)	<i>d</i> (H...A)	<i>d</i> (D...A)	∠(DHA), град.
	Å			
O6-H6O...O11	0.858(10)	1.590(12)	2.445(3)	174(5)
N1-H11N...O10#1	0.93(3)	1.95(3)	2.858(3)	167(3)
O12-H12O...O2#1	0.858(10)	1.609(11)	2.465(3)	175(5)
N1-H12N...O7#2	0.84(4)	2.00(4)	2.815(3)	162(3)
N1-H13N...O12#2	0.86(3)	2.35(3)	2.998(3)	133(3)
N1-H13N...O6#2	0.86(3)	2.38(3)	3.017(3)	131(3)
N2-H22N...O11#3	0.86(3)	2.30(3)	2.906(3)	127(3)
N2-H23N...O4#3	0.87(3)	1.90(3)	2.764(3)	173(3)
O3-H3O...O7#4	0.846(10)	1.691(11)	2.535(3)	176(4)
O5-H5O...O10#5	0.851(10)	1.70(2)	2.535(3)	165(7)
O8-H8O...O1#6	0.850(10)	1.606(15)	2.451(3)	172(8)
O9-H9O...O4#7	0.854(10)	1.648(12)	2.498(3)	174(5)

* Преобразования симметрии, использованные для генерирования эквивалентных атомов: #1 -*x*, -*y*, -*z*+1; #2 -*x*+1, -*y*, -*z*+1; #3 -*x*, -*y*+1, -*z*+1; #4 *x*, *y*, *z*-1; #5 *x*+1, *y*, *z*; #6 *x*, *y*, *z*+1; #7 -*x*+1, -*y*+1, -*z*+1.

связей P–O находятся в интервале 1.493—1.556 Å, что является следствием их неэквивалентной природы. Значения длин связей P1–O4 и P2–O2 соответствуют двойной связи P=O.

В кристалле соединения обнаружена разветвленная трехмерная сеть водородных связей O–H...O и N–H...O (рис. 2), параметры которых приведены в табл. 2. Данный факт обуславливает высокую температуру плавления исследуемого соединения.

Полный набор структурных характеристик соединения I депонирован в Кембриджскую структурную базу данных под номером CCDC 686165 и может быть доступен по адресу:

<http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/request/>

В результате предложена усовершенствованная методика синтеза 1-аминоэтилиден-1,1-дифосфоновой кислоты, позволяющая повысить выход конечного продукта до 67.4 %. Впервые выполнен рентгеноструктурный анализ соединения, подтвердивший цвиттер-ионное строение продукта в кристаллическом состоянии.

РЕЗЮМЕ. Запропоновано оптимізований метод синтезу 1-аміноетиліден-1,1-дифосфонової кислоти з виходом кінцевого продукту 67.4 %. Показано, що основною причиною низького виходу при проведенні реакції синтезу за відомою методикою є нестача хлорводню, що утворюється в середовищі синтезу. Молекулярна структура синтезованої сполуки досліджена методом рентгеноструктурного аналізу. Показано, що в твердому вигляді 1-аміноетиліден-1,1-дифосфорова кислота існує у вигляді цвітер-йона.

Институт общей и неорганической химии
им. В.И. Вернадского НАН Украины, Киев

SUMMARY. An optimized method for the synthesis of 1-aminoethylidenediphosphonic acid with a yield of the end product of 67.4 % is proposed. It has been shown that the main reason of low yield in the case of carrying out the synthetic reaction by the known procedure is the lack of hydrogen chloride, which is formed in the synthesis medium. The molecular structure of the compound synthesized has been studied by X-ray spectroscopic analysis. It has been shown that 1-aminoethylidenediphosphonic acid exists in the solid state in the form of zwitterions.

1. *Матковская Т.А., Попов К.И., Юрьева Э.А.* Бисфосфонаты. Свойства, строение и применение в медицине. -М.: Химия, 2001.
2. *Clark N.V., Holbrook I.B., McClure J. et. al.* // Br. J. Cancer. -1991. -**63**. -Р. 420—423.
3. *Орлова Р.В., Тюкавина Н.В.* Бисфосфонаты в системе паллиативного лечения костных метастазов // VII Российская онкологическая конференция. -Москва, 25–27 ноября 2003 г.
4. *Pat. GE №1002355* // -Publ. 14.02.1957.
5. *Нифатьев Э.Е.* Химия фосфорорганических соединений. -М: Изд-во МГУ, 1971.
6. *Пурдела Д., Вьлчану Р.* Химия органических соединений фосфора. -М.: Химия, 1972.
7. *Кабаак Л.В., Кузьмина Н.Е., Худенко А.В., Томилов А.П.* // Журн. общ. химии. -2006. -**76**, № 10. -С. 1745—1746.
8. *Орловский В.В., Вовси Б.А.* // Журн. орган. химии. -1976. -**46**, № 2. -С. 297—300.
9. *Pat. USA №3919296* // -Publ. 11.11.1975.
10. *Sheldric G.M.* (1997) SHELXS97. Program for the Solution of Crystal Structure, University of Gottingen, Germany.
11. *Sheldric G.M.* SHELXL97. Program for the Refinement of crystal Structures, University of Gottingen, Gottingen, Germany.

Поступила 26.06.2008