

# СОЛИ МОЧЕВИНЫ С 1-ГИДРОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

© 2021 г. С. Ю. Паньшина<sup>a,b,\*</sup>, А. А. Бакибаев<sup>a</sup>, В. С. Мальков<sup>a</sup>, С. И. Белых<sup>a</sup>,  
К. Б. Жуманов<sup>c</sup>, С. И. Горбин<sup>a</sup>, Н. В. Понарин<sup>a</sup>, О. А. Котельников<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет, пр. Ленина 36, Томск, 634050 Россия

<sup>b</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, 634050 Россия

<sup>c</sup> Таразский региональный университет имени М. Х. Дулати, Тараз, 080020 Казахстан

\*e-mail: janim\_svetatusik@mail.ru

Поступило в Редакцию 8 декабря 2020 г.

После доработки 8 декабря 2020 г.

Принято к печати 21 декабря 2020 г.

Впервые изучено взаимодействие мочевины с 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислотой в соотношениях 1:1, 1:2, 1:3, в результате которых показано, что продуктами реакций являются соли состава 1:2 или 2:1 – потенциально биологически активные комплексы. Полученные соединения охарактеризованы методами атомно-эмиссионной спектроскопии, ИК и ЯМР спектроскопии. По данным атомно-эмиссионного анализа установлено, что увеличение количества мочевины от 3 молей и более на 1 моль 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты не вызывает повышения содержания мочевины в конечных продуктах. По данным ЯМР, исследуемые соединения, в образовании которых участвуют фосфорильные группы 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты, находятся в динамическом равновесии соль–свободная кислота.

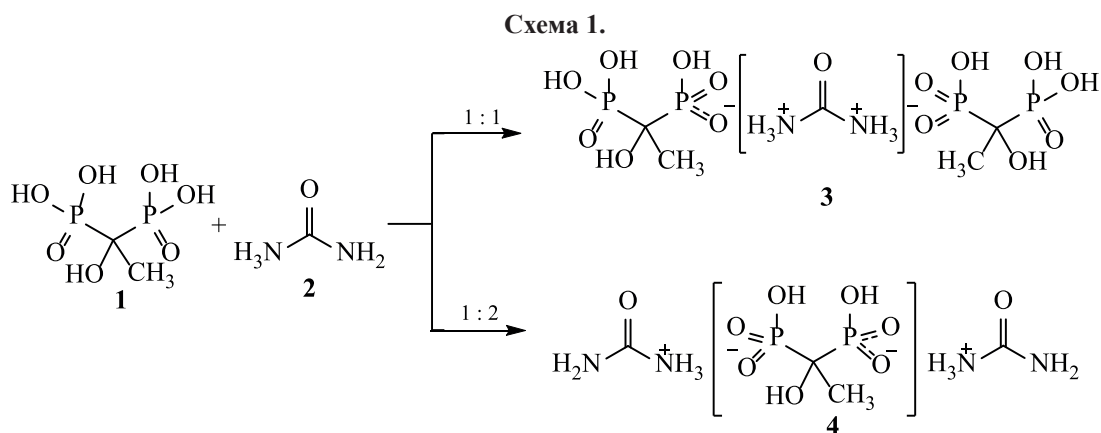
**Ключевые слова:** мочевина, 1-гидроксиэтилидендифосфоновая кислота, комплексообразующие свойства, фосфорильная группа

DOI: 10.31857/S0044460X21030069

Благодаря уникальным комплексообразующим свойствам 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты **1** на их основе создано множество новых фосфорорганических соединений, обладающих практически важными свойствами: регуляторов содержания кальция в организме человека, бактерицидных средств, ингибиторов коррозии, вспомогательных веществ в нефтедобыче и теплоэнергетике и др. [1].

Среди многочисленных фосфорорганических соединений, полученных на основе 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты **1**, в гораздо меньшей степени представлены вещества, содержащие азотистый фрагмент. Так, в ряде работ показано солеобразование 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты **1** с некоторыми высоконуклеофильными

арилалкиламинами в различных соотношениях, а также с аминметилированными каликс[4]-резорцинаренами [2]. Сравнительно недавно установлено, что 1-гидроксиэтилидендифосфоновая кислота **1** является удобным катализатором в реакциях образования дигидропиримидонов и гликолурилов из карбонильных соединений с активной метиленовой группой, мочевины и альдегидов как в традиционных условиях [3–5], так и в условиях микроволнового синтеза [6]. С другой стороны, на основе мочевины (схема 1) создан не один десяток высокоэффективных лекарственных препаратов [7], гербицидов [8], удобрений [9] и других биологически активных соединений, нашедших применение в повседневной жизнедеятельности человека, а для самой мочевины установлена самостоятельная биологическая роль [10, 11]. Созда-



ны новые материалы на основе акрилатов мочевины, функционализированных бисфосфонатами кислот [12]. Также имеются сведения о получении разнообразных фосфазосоединений на основе мочевины с фосфорилирующими реагентами [13, 14], а о взаимодействии 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты **1** с мочевиной есть упоминания [4, 5], однако прямого изучения данного взаимодействия не проводилось.

Мочевина склонна к комплексообразованию с кислотами, причем состав полученных солей зависит от кислотности последних [15, 16]. В развитие этих работ сравнительно недавно были получены и изучены комплексы мочевины с высоколипофильными органическими кислотами [17].

Прежде всего, отметим, что ОЭДФ **1** от карбоновых кислот отличается некоторыми стереохимическими особенностями, а именно тетраэдрическим строением фосфорильной группы, что в конечном итоге определяет различие валентных углов и длин связей по сравнению с карбоксильной группой в органических кислотах [18].

Поскольку мочевина и 1-гидроксиэтилидендифосфоновая кислота **1** имеют множество полезных

свойств, в том числе обладают биологической активностью, на наш взгляд, значительный интерес представляет изучение взаимодействия данных соединений и получение продуктов с потенциальной биологической активностью на их основе.

С учетом вышесказанного целью нашего исследования явилось изучение взаимодействия 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты **1** с мочевиной **2** в различных соотношениях (1:1, 1:2 и 1:3). Пути данных реакций и соответствующие продукты **3**, **4** представлены на схеме 1.

Взаимодействие 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты **1** с мочевиной **2** в соотношениях 1:1, 1:2, 1:3 приводит к образованию солей **3** и **4**. Полученные соединения охарактеризованы методами ИК и ЯМР спектроскопии (табл. 1), а также атомно-эмиссионной спектроскопии (табл. 2) В ИК спектрах полученных соединений **3** и **4** имеются полосы поглощения в областях 2020–3030  $\text{см}^{-1}$  ( $\text{NH}_3^+$ ), 1695 ( $\text{C}=\text{O}$ ) и 3345, 3420 ( $\text{NH}_2$ ), что, в первую очередь, свидетельствует о солевой природе полученных соединений.

Совокупный анализ экспериментальных данных, приведенных в табл. 1 и 2, позволяет отметить

**Таблица 1.** Данные ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ) для соединений 1–4

№	$\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)		
	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^{31}\text{P}$
<b>1</b>	0.52 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J$ 16.4)	18.22 ( $\text{CH}_3$ ), 70.52, 69.01, 67.49	18.81 ( $\text{P}_{\text{кислота}}$ )
<b>2</b>	5.75 уш. с (4H, $\text{NH}_2$ )	162.74 ( $\text{C}=\text{O}$ )	–
<b>3</b>	1.34 т. т (6H, $\text{CH}_3$ , $J$ 16.0, 2.3), 6.84 д. т (4H, $\text{NH}_2$ , $J$ 52.0, 9.1)	19.11 ( $\text{CH}_3$ ), 71.56, 70.09, 68.61, 162.45 ( $\text{C}=\text{O}$ )	18.34 ( $\text{P}_{\text{кислота}}$ ), 3.95 д ( $\text{P}_{\text{соль}}$ , $J$ 142.7), 4.48 д ( $\text{P}_{\text{соль}}$ , $J$ 104.6)
<b>4</b>	1.31 т. д (3H, $\text{CH}_3$ , $J$ 16.0, 2.3), 6.83 д. т (8H, $\text{NH}_2$ , $J$ 52.2, 10.1)	19.11 ( $\text{CH}_3$ ), 71.56, 70.09, 68.61, 162.45 ( $\text{C}=\text{O}$ )	19.04 ( $\text{P}_{\text{кислота}}$ ), 11.52 д. д ( $\text{P}_{\text{соль}}$ , $J$ 25.7, 11.4)

**Таблица 2.** Данные атомно-эмиссионного анализа соединений **1–4**

№	Т. пл., °С	Выход, %	Содержание фосфора, %	
			вычислено	найдено
<b>1</b>	198	–	30.07	30.05
<b>2</b>	133	–	–	–
<b>3</b>	172	82	26.24	25.50
<b>4</b>	160	89	19.00	19.75

следующее. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  химический сдвиг  $\text{NH}_2$ -групп фрагмента мочевины **2** в синтезированных соединениях **3**, **4** сдвигается в область слабого поля (на 1.1 м. д. по сравнению с самой мочевиной) за счет протонирования. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соли **3** сигнал  $\text{NH}_3$ -группы мочевины проявляется в виде уширенного дублета триплетов при 6.84 м. д. с  $J$  52.0, 9.1 Гц, что указывает на наличие ионов  $\text{NH}_3^+$  в исследуемом соединении, сигналы которых накладываются друг на друга. Сигнал  $\text{NH}_3$ -группы мочевинового фрагмента соединения **4** присутствует в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  в виде дублета триплетов при 6.83 м. д. с константами спин-спинового взаимодействия  $J$  52.2, 10.1 Гц, что свидетельствует об участии двух ионов  $\text{NH}_3^+$  в солеобразовании соединения **4** и наложении их сигналов друг на друга.

Согласно данным ЯМР  $^{13}\text{C}$ , сигналы четвертичного атома углерода (до 2 м. д.) и  $\text{CH}_3$ -группы (до 1.5 м. д.) фрагмента 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты в соединениях **3** и **4** смещаются, вследствие появления дезэкранирующего эффекта при солеобразовании с мочевиной.

В спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  соединения **3** обнаружены 2 типа сигналов атомов фосфора: синглет при 18.34 м. д. (близкий к химическому сдвигу фосфорильной группы 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты **1**) и два дублета при 3.95 ( $J$  142.7 Гц) и 4.48 м. д. ( $J$  104.6 Гц) двух неэквивалентных атомов фосфора фосфорильной группы, так как при солеобразовании кислоты **1** с мочевиной **2** для однозарядного аниона возможны два варианта распределения заряда. Так, две  $\text{PO}_3$ -группы могут быть неэквивалентны: одна из них (фосфонатная группа) монопротонирована, а другая (фосфоновая группа) – дипротонирована [17].

В спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  соединения **4** обнаружены также 2 типа сигналов: синглет при 19.04 м. д.,

схожий с фосфорильным сигналом 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты **1**, дублет дублетов при 11.52 м. д. с  $J$  25.7, 11.4 Гц. Мультиплетность данных сигналов, вероятно, обусловлена наложением сигналов неэквивалентных атомов фосфора  $\text{PO}_3$ -группы.

Наличие в спектрах  $^{31}\text{P}$  соединений **3** и **4**, синглета схожего с сигналом самой 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты **1**, и сигналов мультиплетного типа, вероятно, связано с динамическим равновесием в растворе между солью и свободной кислотой **1**, не связанной с непротонированной мочевиной.

Данные атомно-эмиссионного анализа (табл. 2) по определению содержания фосфора и спектроскопии ЯМР (табл. 1) полученных соединений свидетельствуют о том, что при эквимольных соотношениях реагентов образуются соединения типа **3** (схема 1), в которых на молекулу мочевины **2** приходится 2 молекулы 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты **1**. Увеличение количества мочевины **2** до 2 молей на 1 моль кислоты **1** дает соединение типа **4** (схема 1), а увеличение количества мочевины до 3 молей не вызывает симбатного повышения ее содержания в конечном продукте. Следует отдельно отметить, что дальнейшее увеличение количества мочевины вплоть до 8-кратного избытка, не позволило нам выделить устойчивые соли с 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислотой, так как в этих случаях были получены аддукты неустановленного состава, которые при сушке или хранении быстро разлагались с обильным выделением аммиака.

В процессе изучения солей мочевины с 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислотой **3** и **4** установлено, что последние визуально образуют стабильные эмульсии и увеличивают гомогенность модельных косметических составов (кремов). Можно предположить, что полученные комплексы 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты **1** с мочевиной (которая используется в косметических составах для улучшения проникновения косметических веществ через дермальный барьер [11]), могут приводить к улучшению проникновения косметического средства в кожу, способствовать регулированию минерального обмена в организме, замедлять окисление жирных кислот и способствовать увлажнению. Получен-

ные комплексы 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты с мочевиной могут быть использованы в качестве специальных добавок, которые способны даже в малых дозировках увеличивать эффективность природных компонентов и одновременно уменьшать их количество в составе косметического средства.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли в открытых капиллярах с использованием анализатора температур плавления Büchi M560 (Büchi, Швейцария). Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE III HD (Bruker Corporation, Германия) с рабочей частотой 400 МГц в дейтерированной воде. В качестве внутренних стандартов для спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  использовали тетраметилсилан, для спектров ЯМР  $^{31}\text{P}$  – 80%-ную фосфорную кислоту. Количественное содержание фосфора в полученных соединениях определяли на атомно-эмиссионном спектрометре микроволновой плазмы Agilent 4100 MP-AES (Agilent Technologies, США). ИК спектры регистрировали на спектрометре FTIR Bruker Alpha в диапазоне 400–4000  $\text{cm}^{-1}$ .

**Методика получения солей.** Смесь 20.6 г (0.1 моль) кислоты **1** и 50 мл воды нагревали при перемешивании до 90°C. Далее, вследствие эндотермичности процесса, порционно добавляли 12.0 г (0.2 моль) мочевины **2**. По окончании прибавления мочевины **2** выдерживали реакционную смесь при 90°C в течение 2 ч. По завершении процесса отгоняли 25 мл воды, и смесь охлаждали. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали, промывали 30 мл ацетона и сушили. Выход соединения **4** 28.6 г (89%). Синтез при соотношениях **1:2** = 1:1 и 1:3 проводили аналогично. Выход соединения **3** составил 82%. При соотношении **1:2** = 1:3 образовалась смесь соединений **3** и **4** в соотношении 25:75, согласно данным ЯМР  $^{31}\text{P}$ .

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Томского государственного университета

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X21030069 для авторизованных пользователей.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кабачник М.И., Дятлова Н.М., Медведь Т.Я., Бихман Б.И., Уринович Е.М., Колтакова И.Д., Крилицкая Л.В., Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А., Ластовский Р.П. // Хим. пром. 1975. № 4. С. 254.
2. Вагапова Л.И., Насирова З.А., Бурилова Е.А., Зобов В.В., Бурилов А.Р., Амиров Р.Р., Пудовик М.А. // ЖОрХ. 2017. Т. 53. № 2. С. 310; Vagarova L.I., Nasirova Z.H., Burilova E.A., Zobov V.V., Burilov A.R., Amirov R.R., Pudovik N.A. // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. N 2. P. 312. doi 10.1134/S1070428017020324
3. Pansuriya A.M., Savant M.M., Bhuvu C.V., Singh J., Naliapara Y.T. // Arkivoc. 2009. N 7. P. 79. doi 10.3998/ark.5550190.0010.707
4. Panshina S., Bakibaev A., Uhov A., Malkov V. // J. Heterocycl. Chem. 2020. P. 1 doi 10.1002/jhet.4132
5. Паньшина С.Ю., Пономаренко О.В., Бакибаев А.А., Мальков В.С. // ЖОрХ. 2020. Т. 56. № 12. С. 1836; Panshina S.Yu., Ponomarenko O.V., Bakibaev A.A., Malkov V.S. // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. N 12. P. 2067. doi 10.1134/S1070428020120039
6. Savant M.M., Pansuriya A.M., Bhuvu C.V., Kapuriya N.P., Naliapara Y.T. // Catal. Lett. 2009. Vol. 132. P. 281. doi 10.1007/s10562-009-0112-y
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2012. С. 84
8. Захаренко В.А. Гербициды. М.: Агропромиздат, 1990. 240 с.
9. Kiss S., Simihaian M. Improving Efficiency of Urea Fertilizers by Inhibition of Soil Urease Activity. Amsterdam: Springer, 2002. P. 43. doi 10.0.3.239/978-94-017-1843-1
10. Williams A.C. In: Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement / Eds N. Dragicevic, H. Maibach. Heidelberg: Springer, 2015. P. 301. doi 10.1007/978-3-662-47039-8\_18
11. Decaux G., Fabrice C.A., Kengne G., Soupart A. // Critical Care. 2010. Vol. 14. N 5. P. 1. doi 10.1186/cc9292
12. Guven M.N., Akyol E., Duman F.D., Yagci H.A., Karahan O., Avcı D. // J. Polymer Sci. (A). 2017. Vol. 55. N 19. P. 3195. doi 10.1002/pola.28684
13. Gholivand K., Dorosti N., Shariatinia Z., Ghaziany F., Sarikhani S., Mirshahi, M. // Med. Chem. Res. 2011. Vol. 20. P. 1287. doi 10.1007/s00044-010-9466-3
14. Markalous F., Jerman Z., Beranek J., Cernik M., Touzin J. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1972. Vol. 37. P. 725. doi 10.1135/cccc19720725
15. Smith A.E. // Acta. Crystallogr. 1952. Vol. 5. P. 224. doi 10.1107/S0365110X52000629

16. *Боховкин И.М., Боховкина Ю.И.* // ЖОХ. 1947. Т. 17. Вып. 4. С. 621; *Bokhovkin I.M. Bokhovkina Yu.I.* // USSR J. Gen. Chem. 1949. Vol. 19. N 5. P. 1002. Mol. Recogn. Chem. 1994. Vol. 18. P. 115. doi 10.1007/BF00705815
17. *Ahmad J., Freestone A. J., Hussain A.* // J. Incl. Phenom. 18. *Uchtman V.A., Gloss R.A.* // J. Phys. Chem. 1972. Vol. 76. N 9. P. 1298. doi 10.1021/j100653a013

## Urea Salts with 1-Hydroxyethylidenediphosphonic Acid

S. Yu. Panshina<sup>a,b,\*</sup>, A. A. Bakibaev<sup>a</sup>, V. S. Malkov<sup>a</sup>, S. I. Belykh<sup>a</sup>, K. B. Zhumanov<sup>c</sup>,  
S. I. Gorbin<sup>a</sup>, N. V. Ponarin<sup>a</sup>, and O. A. Kotelnikov<sup>a</sup>

<sup>a</sup> National Research Tomsk State University, Tomsk, 634050 Russia

<sup>b</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, 634050 Russia

<sup>c</sup> M.Kh. Dulaty Taraz State University, Taraz, 080012 Kazakhstan

\*e-mail: janim\_svetatusik@mail.ru

Received December 8, 2020; revised December 8, 2020; accepted December 21, 2020

The reaction of urea with 1-hydroxyethylidenediphosphonic acid in the ratios of 1:1, 1:2, 1:3 was first studied. As a result of the reactions, the corresponding 1:2 or 2:1 salts were formed, which can exhibit biological activity. The synthesized compounds were characterized by atom emission spectroscopy, IR and NMR spectroscopy. According to atom emission analysis, an increase in the amount of urea from 3 moles or more per 1 mole of 1-hydroxyethylidenediphosphonic acid does not cause an increase in the urea content in the final products. According to NMR spectroscopy data, compounds in the formation of which phosphoryl groups of 1-hydroxyethylidenediphosphonic acid are involved are in dynamic equilibrium salt-free acid.

**Keywords:** urea, 1-hydroxyethylidenediphosphonic acid, complexing properties, phosphoryl group