

NUCLEOPHILIC SUBSTITUTION AT NITROGEN
AS WAY OF CREATING OF P-N BOND

Shtamburg V.G.¹, Klots E.A.¹, Kravchenko S.V.,² Anishchenko A.A.³,
Shishkina S.V.⁴, Mazepa A.V.⁵

¹*Ukrainian State University of Chemical Technology*

²*Dnipro State Agrarian and Economic University*

svtailor@ukr.net

³*Oles Gonchar Dnipro National University*

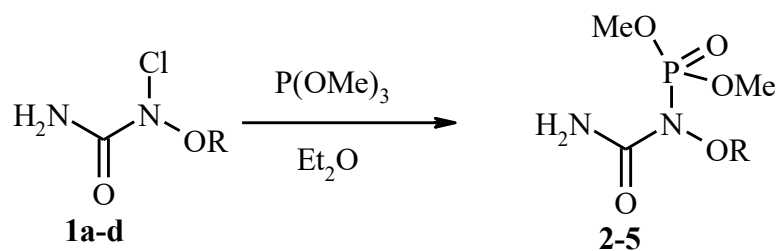
⁴*Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine*

⁵*A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute
of National Academy of Sciences of Ukraine*

The different kinds of the substituted ureas use as pharmaceutical materials. The chemical properties of *N*-alkoxy-*N*-chloroureas allow to create the new reaction strategies that give access to such new biological relevant scaffolds. But the nucleophilic substitution of the chlorine atom in *N*-alkoxy-*N*-chloroureas by *P*-nucleophile remained unstudied.

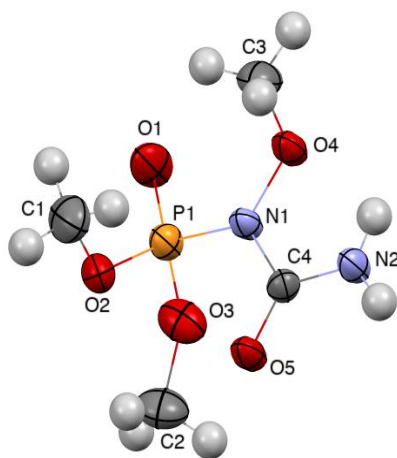
As a rule the common *N*-phosphorylureas are obtained as the result of the amines interaction with dialkyl isocyanatidophosphate, e.g. [1,2]. But the interaction of *N*-alkoxy-*N*-chloroureas with trimethyl phosphite or triphenylphosphine had never been reported before. The *N*-alkoxy-*N*-chloroureas interaction with *P*-nucleophiles had not been reported as well. The synthesis of the *N*-phosphorylureas from other *N*-chloroureas is either unknown.

We have studied the interaction *N*-alkoxy-*N*-chloroureas **1a-d** with trimethyl phosphite in ether. The *N*-alkoxy-*N*-chloroureas **1a-d** react with trimethyl phosphite selectively forming the *N*-alkoxy-*N*-phosphorylureas **2-5** [3].

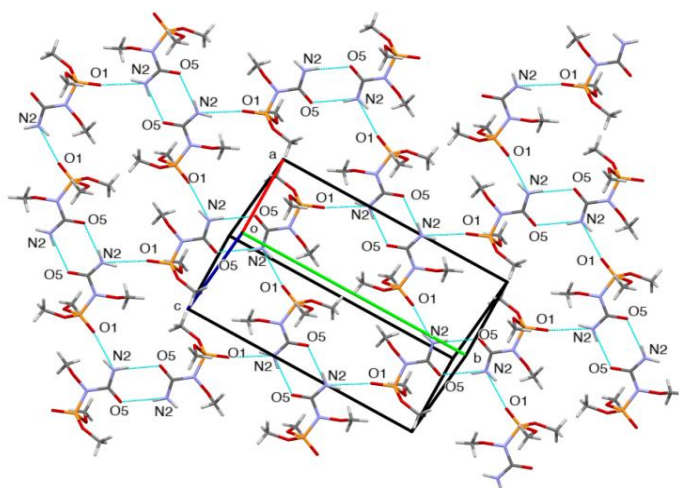


R=Me(**1a,2**), Et(**1b,3**), n-Bu(**1c,4**), i-Pr(**1d,5**)

The structure of *N*-alkoxy-*N*-phosphorylureas **2–5** has been proved by the ^1H , ^{13}C , ^{31}P NMR spectra and mass spectra. Also, its structure of compounds **2,4** has been confirmed by the XRD study [3].



Molecular structure of *N*-methoxy-*N*-(dimethoxyphosphoryl)urea **2** according to X-ray diffraction data. Thermal ellipsoids are shown with 50% probability.



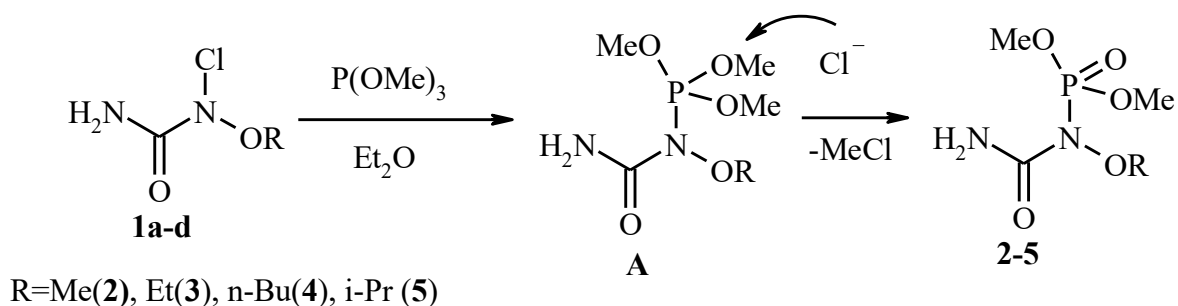
The layer formed by hydrogen bonds (cyan dotted lines) between molecules *N*-methoxy-*N*-(dimethoxyphosphoryl)urea **2**.

In compounds **2, 4** both nitrogen atoms have planar configuration. The

carbamoyl group and the N–O bond lie within the plane. Thus, it has been found that *N*-alkoxy-*N*-(dimethoxyphosphoryl)ureas have a number of structural features different from those of anomeric ureas [4–7].

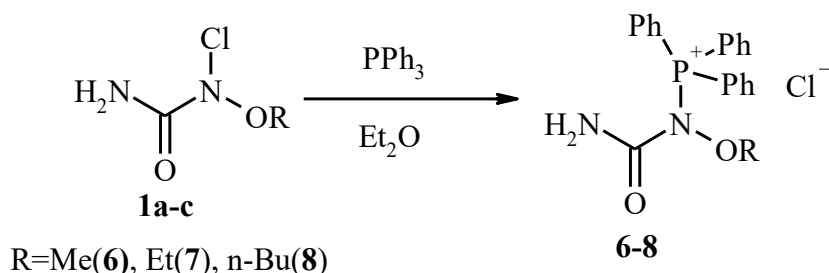
The obtained *N*-alkoxy-*N*-(dimethoxyphosphoryl)ureas **2–5** are the products of the nucleophilic substitution at nitrogen. This reaction is new synthetic route to the *N*-phosphorylureas.

It may be proposed this is another possible mechanism of *N*-alkoxy-*N*-phosphorylureas **2–5** formation.



At the first stage the labile *N*-alkoxy-*N*-(trimethoxyphosphonium)urea chlorides **A** formed by the nucleophilic substitution at the nitrogen in the *N*-alkoxy-*N*-chloroureas **2a–c**. At the second stage the *O*-demethylation of the intermediate **A** by the chloride anion takes place (this is the kind of Arbuzov reaction). It yields *N*-alkoxy-*N*-(dimethoxyphosphoryl)ureas **2–5**.

We had found that *N*-alkoxy-*N*-chloroureas **1a–c** interact with triphenylphosphine selectively yielding the compounds **6–8**.



The structure of *N*-alkoxy-*N*-(triphenylphosphonium)ureas chlorides **6–8** has been characterized by the ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR spectra. These compounds easily decompose by the action of the moisture of air and in the protonic solvents.

Thus, the possibility of the N–P bond formation by *N*-alkoxy-*N*-chloroureas interaction with *P*-nucleophiles had became clear. This result has a significant value for the better understanding of the synthetic importance of *N*-alkoxy-*N*-chloroureas.

Thus compounds **2–8** are the unknown kinds of *N*-alkoxyureas and may be regarded as the potential biologically active scaffolds.

References:

1. Shatrava Iu., Ovchinnikov V., Gubina K., Shishkina S., Shishkin O., Amirkhanov V. (2016). Varieties in structures of Co(II), Ni(II) and Cu(II) coordination compounds based on dimethyl pyridin-2-ylcarbamoylphosphoramidate. *Structural Chemistry*, 27(5), 1413–1425.
2. Carboni M., Michael A., Carter W., Liu S., Lin W. (2013). Highly porous and stable metal–organic frameworks for uranium extraction. *Chemical Science*, 4, (6), 2396–2402.
3. Shtamburg V.G., Klots E.A., Shtamburg V.G., Anishchenko A.A., Shishkina S.V., Mazepa A.V. (2023). Nucleophilic substitution at nitrogen atom. *N*-Alkoxy-*N*-(dimethoxyphosphoryl)ureas, synthesis and structure. *J. Mol. Struct.*, 1277, (5), 134865. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134865>.
4. O.V. Shishkin, R.I. Zubatyuk, V.G. Shtamburg, A.V. Tsygankov, E.A. Klots, A.V. Mazepa, R.G. Kostyanovsky. (2006). Pyramidal Amide Nitrogen in *N*-Acyloxy-*N*-alkoxyureas and *N*-Acyloxy-*N*-alkoxycarbamates. *Mendeleev Commun.*, 16 (4), 222–223. <https://doi.org/10.1070/MC2006v016n04ABEH002195>
5. V.G. Shtamburg, O.V. Shishkin, R.I. Zubatyuk, S.V. Kravchenko, A.V. Tsygankov, A.V. Mazepa, E.A. Klots, R.G. Kostyanovsky. (2006). *N*-Chloro-*N*-alkoxyureas: synthesis, structure and properties. *Mendeleev Commun.*, 16 (6), 323–325. <https://doi.org/10.1070/MC2006v016n06ABEH002382>
6. V.G. Shtamburg, O.V. Shishkin, R.I. Zubatyuk, S.V. Kravchenko, V.V. Shtamburg, V.B. Distanov, A.V. Tsygankov, R.G. Kostyanovsky. (2007). Synthesis, structure and properties of *N*-alkoxy-*N*-(1-pyridinium)urea salts, *N*-alkoxy-*N*-acyloxyureas and *N,N*-dialkoxyureas. *Mendeleev Commun.*, 17 (3), 178–180. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2007.05.016>
7. O.V. Shishkin, V. G. Shtamburg, R. I. Zubatyuk, D.A. Olefir, A.V. Tsygankov, A.V. Prosyaniuk, A.V. , Mazepa, R.G. Kostyanovsky. (2009). Chiral Ureas with Two Electronegative Substituents at 1-*N* and Unusual Case of Coexisting a Pyramidal and Almost Planar 1-*N* in The Same Crystal, *Chirality*, 21 (7), 642–647. <https://doi.org/10.1002/chir.20668>

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ТРИФЕНІЛФОСФОНІЄВИХ СОЛЕЙ

Музичка Л.В.¹, Гуменюк Н.І.², Смолій О.Б.¹, Вринчану Н.О.²¹Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

вул. Академіка Кухаря, 1, 02094, м. Київ

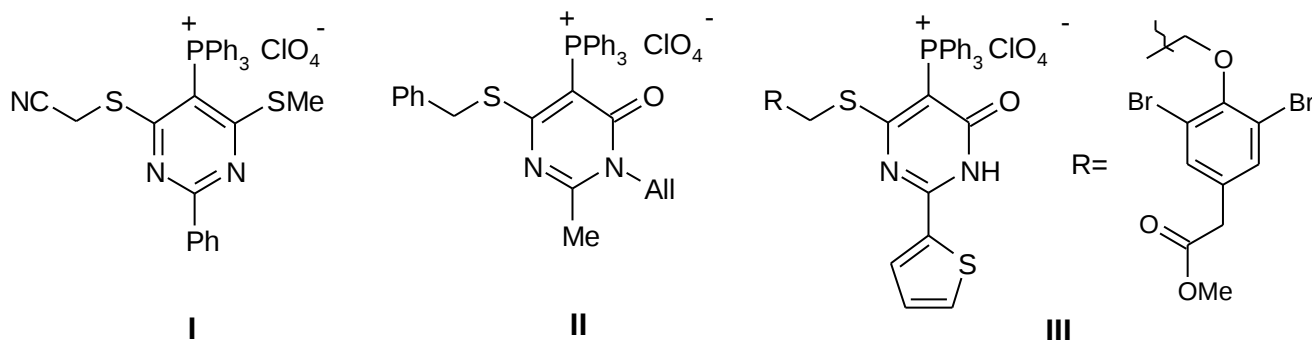
²ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

вул. Антона Цедіка, 14, 03057, м. Київ

liubovmuzychka@gmail.com

Поширення резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів протягом останніх десятиліть привело до необхідності пошуку нових ефективних речовин з антибактеріальною активністю. Чималий інтерес до сполук онієвої природи, зокрема фосфонієвих похідних, зумовлений широким спектром антимікробної активності четвертинних фосфонієвих солей [1, 2]. Серед сполук трифенілфосфонію маловивченими на сьогодні залишаються антимікробні властивості фосфонієвих солей гетероциклічного ряду, в тому числі функціональнозаміщених похідних піримідину.

З метою пошуку перспективних антимікробних агентів були отримані нові функціоналізовані трифенілфосфонієві солі (I-III) шляхом циклізації продуктів приєднання трифенілфосфораніліденацетонітрилу до ацилізотіоціанатів з подальшим N-, S-алкілюванням [3].



Дослідження антимікробної активності функціоналізованих трифенілфосфонієвих солей проводили відносно клінічних ізолятів грампозитивних (*S. aureus* 222) та грамнегативних (*P. aeruginosa* 449) бактерій з визначенням

мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) [4]. Штам *S. aureus* 222 є метицилінрезистентним (MRSA), що підтверджено попередніми дослідженнями.

Отримані дані свідчать, що досліджувані сполуки **I** та **II** виявляють виразну антистафілококову активність щодо *S. aureus* 222, МІК сполуки **I** становить 0,585 мкг/мл, сполуки **II** – 1,17 мкг/мл. Встановлено, що при модифікації піримідинового циклу залишком естеру 4-гідрокси-3,5-дибромфенілоцтової кислоти (сіль **III**), антимікробна активність щодо *S. aureus* нівелювалася (МІК > 200,0 мкг/мл). Згідно з результатами проведених експериментів, сполуки **I-III** не виявляють антисиньогнійної активності, значення МІК щодо *P. aeruginosa* 449 становило $\geq 200,0$ мкг/мл.

Таким чином, отримані дані свідчать про перспективність подальшого пошуку сполук з антимікробною дією серед фосфонієвих похідних.

Робота виконана за фінансової підтримки Національного фонду досліджень України в рамках проєкту 2021.01/0022.

Література:

1. Chavarria D., Borges A., Benfeito S., Sequeira L., Ribeiro M. (2023). Phytochemicals and quaternary phosphonium ionic liquids: Connecting the dots to develop a new class of antimicrobial agents. *J. Adv. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.jare.2023.02.004>
2. Ermolaev V.V., Arkhipova D.M., Miluykov V.A. (2022). Sterically hindered quaternary phosphonium salts (QPSs): Antimicrobial activity and hemolytic and cytotoxic properties. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 86. <https://doi.org/10.3390/ijms23010086>
3. Van Meervelt L., Smolii O.B., Mishchenko N.I. (1996). A challenging syntetic approach to phosphonium ylide-betaines of the pyrimidine series. *Tetrahedron*. 26, 8835-8852. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(96\)00425-5](https://doi.org/10.1016/0040-4020(96)00425-5)
4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST: Version 12.0. EUCAST, 2022. 23 p.