

УДК 547.495.2

Статья посвящается юбилею члена-корреспондента РАН Усеина Меметовича Джемилева

СИНТЕЗ СИММЕТРИЧНЫХ 1,3-БИС(ПОЛИФТОРФЕНИЛ)МОЧЕВИН НА ОСНОВЕ ХЛОРАНГИДРИДОВ ПОЛИФТОРБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ С ПОТЕНЦИАЛЬНЫМ АНТИМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

© 2025 г. А. Д. Барановский¹, Е. В. Щегольков¹, Я. В. Бургарт¹, Н. А. Герасимова²,
Н. П. Евстигнеева², член-корреспондент РАН В. И. Салоутин^{1,*}

Поступило 24.06.2025 г.
После доработки 27.07.2025 г.
Принято к публикации 30.07.2025 г.

Разработан одnoreакторный метод синтеза симметричных 1,3-бис(полифторфенил)мочевин на основе взаимодействия хлорангидридов полифторбензойных кислот с азидом натрия и последующей перегруппировки Курциуса. Обнаружено, что 1,3-бис(3,4,5-трифтор-2-метоксифенил)мочевина обладает фунгистатическим действием в отношении штаммов патогенных дерматофитов и высокой антигонорейной активностью.

Ключевые слова: 1,3-бис(полифторфенил)мочевины, перегруппировка Курциуса, противогрибковая и антигонорейная активность, молекулярный докинг

DOI: 10.7868/S3034511125040024

Полифторароматические соединения имеют большое значение в органическом синтезе и медицинской химии благодаря специфическим возможностям их химической модификации и биологических взаимодействий [1–4]. При этом потенциал поиска на их основе новых физиологически активных соединений обусловлен тем, что около 30% фармацевтических препаратов содержат в своем составе атом(ы) фтора [5–7]. Например, можно выделить антибиотики фторхинолонового ряда (левофлоксацин, цiproфлоксацин, спарфлоксацин и т.д.), противогрибковые средства (флуконазол, вориконазол), гипогликемические препараты (ситаглиптин) и т.д. [8–17].

Значительные ресурсы для модификаций имеют полифторбензойные кислоты из-за способности реагировать по карбоксильному заместителю и полифторароматическому ядру [18]. Для них характерны реакции этерификации,

амидирования, восстановления, декарбоксилирования, металлкализируемого декарбоксилирующего кросс-сочетания, СН-функционализации, восстановительного гидродефторирования, нуклеофильного ароматического замещения, гетероциклизации и комплексообразования. Однако в литературе отсутствуют сведения об использовании полифторбензойных кислот или их производных в качестве синтон-блоков для получения 1,3-бис(полифторфенил)мочевин. При этом перспективность их синтеза обусловлена тем, что фторарилсодержащие мочевины обладают различным биологическим действием, например, известны противораковые препараты со-рафениб и регорафениб [19], а также инсектицид дифлюбензурон [20].

Наиболее простым методом синтеза как симметричных, так и несимметричных бисарилмочевин является обработка ариламина фосгеном или его аналогом, трифосгеном (бис-трихлорметилкарбонат) [21–23]. Хотя этот подход и имеет такие достоинства, как, например, доступность исходных реагентов, но требует использования крайне токсичных соединений. Предложен синтез бисарилмочевин методом палладий-катализируемого арилирования мочевины [24], однако в этом случае используется дорогостоящая каталитическая система Pd₂dba₃/Xanthphos.

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук,
620066 Екатеринбург, Россия

²Уральский научно-исследовательский институт
дерматологии, венерологии и иммунопатологии,
620076 Екатеринбург, Россия

*E-mail: saloutin@ios.uran.ru

Более широкое применение находят методы синтеза мочевины на основе синтеза изоцианатов за счет перегруппировок Курциуса, Гоффмана и Лоссена. На наш взгляд, наиболее удобной для синтеза 1,3-бис(полифторфенил)мочевины является реакция Курциуса, заключающаяся во взаимодействии хлорангидридов бензойных кислот (напрямую [25] или путем предварительной обработки бензойных кислот хлорирующими агентами [26, 27]) и азидом натрия с получением ацилазидов, которые затем при нагревании могут подвергаться перегруппировке в соответствующие арилизоцианаты. Дальнейшее их нагревание в воде или введение в реакцию арил-аминов приводит к образованию симметричных или несимметричных бисарилмочевины соответственно.

Сперва для получения симметричных бисарилмочевины нами была выбрана методика [26], заключающаяся в обработке исходной пентафторбензойной кислоты **1a** трихлоризоциануровой кислотой (ТССА), трифенилфосфином и азидом натрия в дихлорметане и последующее нагревание образующегося ацилазида **2a** *in situ* в смеси дихлорметан/вода (4 : 1) (схема 1). Однако, по данным газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС), в результате образуется смесь различных продуктов. При этом содержание целевой 1,3-бис(пентафторфенил)мочевины **3a** составляло около 20%. Замена ТССА на *N*-бромсукцинимид (NBS) или *N*-иодсукцинимид (NIS) позволило повысить выход целевого продукта **3a** до 30% (схема 1). Выделить в чистом виде мочевины **3a** методом колоночной хроматографии не удалось из-за близких значений коэффициентов удерживания R_f образующихся побочных продуктов и мочевины. Также обнаружено, что ацилазид

пентафторбензойной кислоты **2a** склонен к самопроизвольной перегруппировке в соответствующий изоцианат в реакционной массе уже при комнатной температуре, что осложняет выделение его в чистом виде.

Поэтому в качестве исходного соединения нами выбран хлорангидрид пентафторбензойной кислоты **4a** (схема 2). Его обработка азидом натрия при нагревании в смеси дихлорметан/вода (4 : 1) приводит к снижению образования побочных продуктов, при этом содержание целевой мочевины, по данным ГХ/МС, составило 80%. После перекристаллизации из метанола выход симметричной 1,3-бис(полифторфенил)мочевины **3a** составил 50%. В аналогичных условиях из хлорангида **4b** синтезирована 1,3-бис(2-метокси-3,4,5-трифторфенил)мочевина **3b** с выходом 65%.

Механизм реакции включает образование промежуточных ацилазидов **2a,b**, которые спонтанно претерпевают перегруппировку Курциуса в соответствующие полифторфенилизоцианаты **5a,b**. Наличие воды в реакционной массе способствует образованию карбаминных кислот **6a,b**, которые легко декарбоксилируются в анилины **7a,b**. Далее амины **7a,b** вступают во взаимодействие с изоцианатами **5a,b** с образованием 1,3-бис(полифторфенил)мочевины **3a,b**.

Строение соединений **3a,b** определено с помощью методов ^1H , ^{19}F ЯМР-спектроскопии. В спектрах ^1H ЯМР наблюдается один набор сигналов; при этом можно отметить появление характерного химического сдвига для группы NH в области 7–9 м. д. Спектр ^1H ЯМР соединения **3b**, помимо этого, содержит дублетный сигнал метоксильной группы при 4.03 м. д., а также мультиплетный сигнал ароматического протона при 7.94 м. д.,

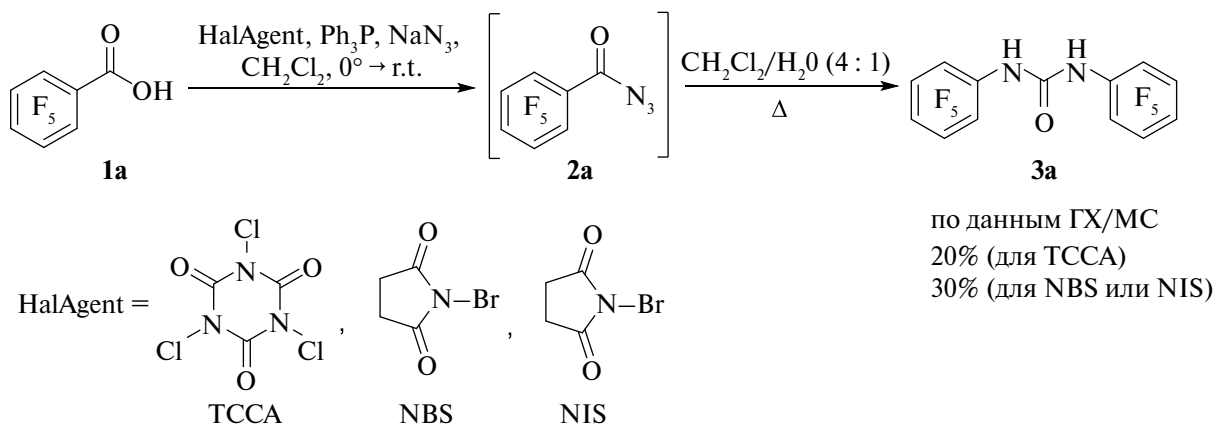


Схема 1. Синтез 1,3-бис(пентафторфенил)мочевины **3a** на основе пентафторбензойной кислоты **1a**.

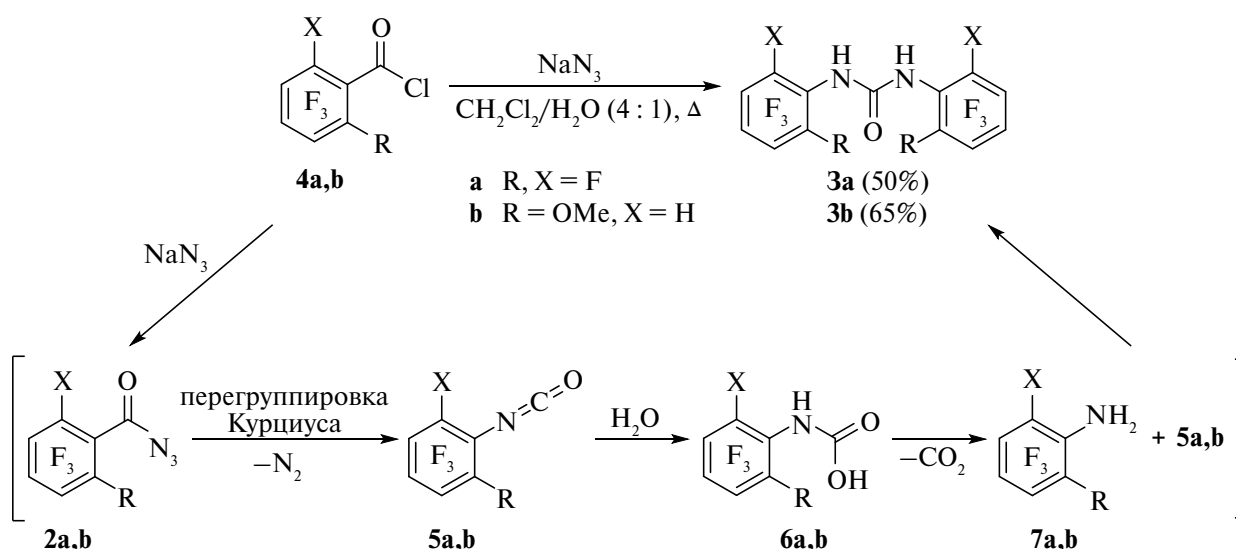


Схема 2. Синтез 1,3-бис(полифторфенил)мочевин **3a,b** на основе хлорангидридов полифторбензойных кислот **4a,b**.

расщепление которых обусловлено взаимодействием с атомами фтора в арильном кольце.

С использованием веб-интерфейса SwissADME (<http://swissadme.ch>) [28] проведена оценка физико-химических параметров, липофильности и сходства с лекарственными препаратами (“drug-like”) для ряда синтезированных соединений.

Согласно радару биодоступности (рис. 1), физико-химические свойства биполифторфенилмочевин **3a,b** практически полностью укладываются в область розового цвета, за исключением параметра INSATU, что указывает на их хорошую прогнозируемую пероральную биодоступность. Рассчитанный дескриптор липофильности $\log P_{\text{o/w}}$ соединений **3a** и **3b** равен 5.41 и 4.24 соответственно. Согласно расчетам, мочевины **3a,b** соответствуют правилу пяти Липински [29]. Биодоступность по шкале Эбботта для этих соединений составляет 55% [30]. Таким образом, соединения **3a,b** обладают приемлемым ADME-профилем, и их можно рассматривать как “drug-like”-соединения.

Для мочевины **3b** проведено исследование фунгистатической активности в отношении музейных штаммов грибов дерматофитов *Trichophyton rubrum* РКПГ F 1408, *Epidermophyton floccosum* РКПГ F 1659/17, *Microsporum canis* РКПГ F 1643/1585 и дрожжеподобных грибов *Candida albicans* РКПГ Y 401/NCTC 885/653 и антимикробного действия в отношении контрольного штамма *Neisseria gonorrhoeae* ATCC 49226/NCTC 12700 на основе рекомендаций [31] по известным методикам [32–34].

Обнаружено, что соединение **3b** практически не подавляет рост дрожжей *C. albicans*, поскольку его значение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) составляет 100 мкг мл⁻¹, но при этом обладает фунгистатической активностью в отношении штаммов *T. rubrum*, *E. floccosum*, *M. canis* (МИК 3.12 мкг мл⁻¹), что сравнимо с действием препарата флуконазол (МИК 1.56–3.12 мкг мл⁻¹).

Также показано, что мочевина **3b** проявляет высокую антигонорейную активность (МИК 1.9 мкг мл⁻¹), превышающую действие препарата спектиномицин в 8 раз (МИК 15.6 мкг мл⁻¹). Данное соединение дополнительно исследовано в отношении цефтриаксон-резистентного штамма *N. gonorrhoeae* 59 (клинический изолят), однако проявило слабую активность при МИК 125 мкг мл⁻¹.

Как известно, бактерицидная активность многих антибиотиков, например, цефтриаксона, обусловлена ингибированием синтеза клеточной стенки бактерий за счет связывания с пептидогликан-транспептидазами, которые представляют собой пенициллин-связывающие белки (PBP2) [35]. В случае подавления бактерий *N. gonorrhoeae* цефтриаксон образует ковалентно ацилированный комплекс с активным центром Ser310 PBP2 [36]. Поэтому мы предполагаем, что противогонорейная активность соединения **3b** может быть связана также с ингибированием данного белка.

Молекулярный докинг проводили с использованием комплекса PBP2 с цефтриаксоном в

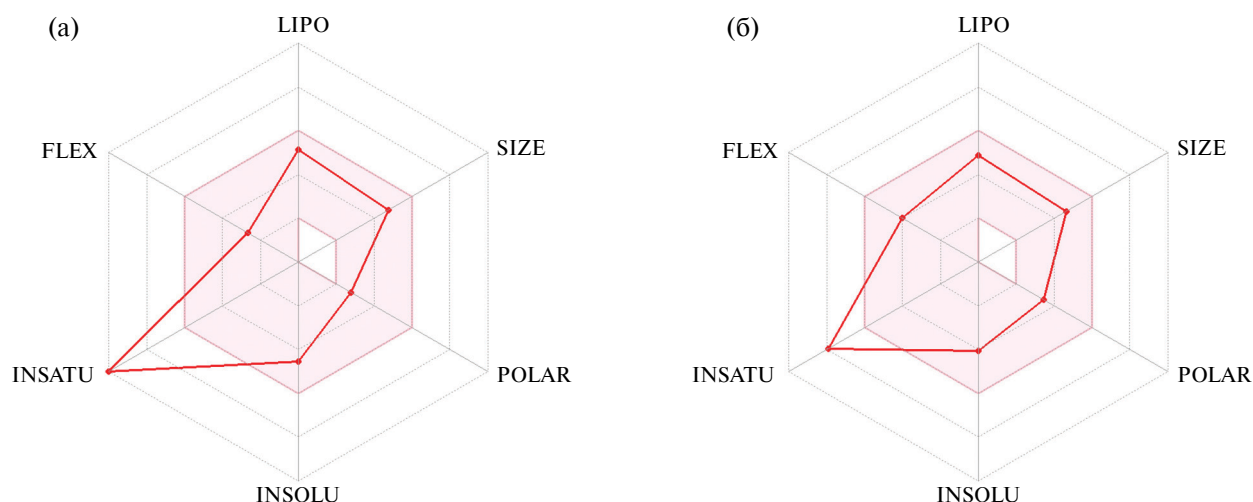


Рис. 1. Радар биодоступности соединений **3a** (а) и **3b** (б) на основе физико-химических индексов, идеальных для пероральной биодоступности. LIPO (липофильность): $-0.7 < \text{XLOGP3} < +5.0$; SIZE: $150 \text{ г моль}^{-1} < \text{MW} < 500 \text{ г моль}^{-1}$; POLAR (полярность): $20 \text{ \AA}^2 < \text{TPSA} < 130 \text{ \AA}^2$; INSOLU (нерастворимость): $-6 < \text{Log S} < 0$; NSATU (ненасыщенность): доля углерода в sp^3 -гибридизации от 0.25 до 1; FLEX (гибкость): не более 9 вращающихся связей.

Таблица 1. Параметры, характеризующие сродство лиганда **3b** и цефтриаксона к активному сайту PBP2

Лиганд	Аффинность, ккал моль ⁻¹	Н-связи	Другие взаимодействия (гидрофобные контакты) ^a
Цефтриаксон	-8.562	Ala310, Asn364, Arg502, Glu307, Thr498, Thr500	Ala501, Tyr422, Tyr544 , Tyr544 – π -S
3b	-7.884	Ala310, Thr347	Asn364, Phe420, Thr483, Thr498, Thr500, Tyr544

^aЖирным шрифтом выделены одинаковые аминокислоты активного сайта, которые образуют связи с цефтриаксоном и лигандом **3b**.

качестве нативного лиганда (PBD ID: 6XQV [37]) с помощью веб-платформы “SwissDock” (<https://www.swissdock.ch/>) [38], AutoDock Vina алгоритм [39]. Также была проведена процедура редокинга молекулы цефтриаксона в активный сайт PBP2 для корректного воспроизведения выбранных геометрических параметров; расчетное среднеквадратичное отклонение положений атомов (RMSD) составляло $1.325 \text{ \AA}$ [40], что может считаться успешным прогнозом [41]. Лиганд **3b** и цефтриаксон были помещены в поле поиска $20 \times 20 \times 20 \text{ \AA}$ (центр куба $-5 \times 39 \times -5 \text{ \AA}$) в активном сайте PBP2 (PBD ID: 6XQV цепь A), полнота выборки 30. Анализ и визуализация взаимодействий и других контактов между рецептором и молекулами были реализованы при помощи программы BIOVIA Discovery Studio Visualizer (v25.1.0.24284).

Сродство лиганда и цефтриаксона к сайту связывания PBP2 и взаимодействия с аминокисло-

тами приведены в табл. 1. Лиганд **3b** обладает близкой энергией связывания (аффинностью) к аффинности цефтриаксона. Цефтриаксон и мочевина **3b** имеют схожий механизм взаимодействия с активным сайтом PBP2. Однако для цефтриаксона важную роль в связывании играют водородные связи между карбонильными группами, атомом азота тиadiaзинового кольца и аминокислотными остатками (**Ala310, Asn364, Arg502, Glu307, Thr498, Thr500**), тогда как мочевина **3b** (рис. 2) аналогичным образом взаимодействует только с **Ala310** и Thr347, а остальные аминокислоты **Asn364, Phe420, Thr483, Thr498, Thr500, Tyr544** связываются **3b** за счет гидрофобных контактов.

Таким образом, разработан метод одnoreакторного синтеза симметричных 1,3-бис(полифтофенил)мочевин на основе взаимодействия хлорангидридов полифторбензойных кислот с азидом натрия и последующей перегруппировки

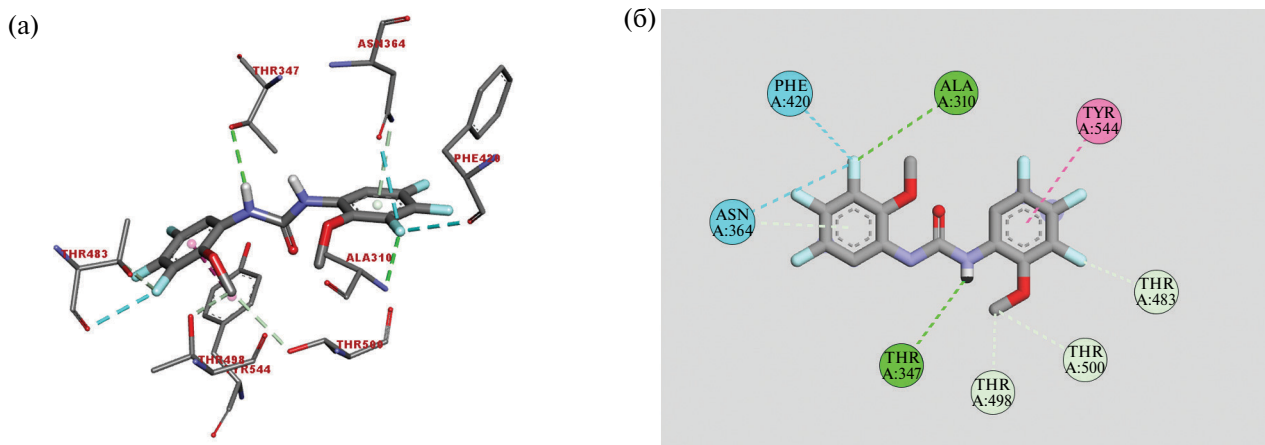


Рис. 2. Взаимодействие лиганд **3b**—рецептор (PBP2, PBD ID: 6XQV): трехмерное изображение (а) и двумерная диаграмма (б). Описание контактов: зеленый цвет — стандартные водородные связи; светло-зеленый цвет — слабые взаимодействия между неполярными углерод-водородными (CH) группами; голубой цвет — фторводородные связи; розовый цвет — π - π -стэкинг.

Курциуса. Показано, что 1,3-бис(3,4,5-трифтор-2-метоксифенил)мочевина обладает противогрибковой активностью против штаммов дерматофитов *T. rubrum*, *E. floccosum*, *M. canis* и высоким антибактериальным действием в отношении *N. gonorrhoeae*. Проведенный ADME-анализ показывает, что синтезированные мочевины обладают благоприятными характеристиками для их рассмотрения в качестве кандидатов для разработки лекарственных препаратов. Согласно данным молекулярного докинга, механизм антигонорейной активности 1,3-бис(3,4,5-трифтор-2-метоксифенил)мочевины может быть связан с подавлением синтеза клеточной стенки бактерий за счет ингибирования RBP2, аналогично действию антибиотика цефтриаксон.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H и ^{19}F ЯМР зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-400 (400 и 376 МГц соответственно). Внутренний стандарт ТМС (для спектров ^1H ЯМР) и C_6F_6 (для спектров ^{19}F ЯМР). Элементный анализ (С, Н, N) выполнен с помощью элементного анализатора PerkinElmer PE 2400, серия II. Температуры плавления определены в открытых капиллярах на аппарате Stuart SMP30.

Хлорангидриды полифторбензойных кислот **4a,b** получены по известной методике [42].

Синтез симметричных 1,3-бис(полифторфенил)мочевин. К раствору 0.67 ммоль соответствующего хлорангидрида **4a,b** в 8 мл дихлорметана

добавляли раствор 125 мг (1.67 ммоль) азид натрия в 2 мл воды. **Внимание! В литературе имеются данные о потенциальной взрывоопасности смеси дихлорметан/азид натрия из-за возможного образования диазидометана.** Реакционную массу перемешивали при 45°C в течение 12–16 ч. Контроль реакции проводился методом ТСХ. К реакционной массе добавляли 10 мл воды и 20 мл дихлорметана. Органический слой отделяли на делительной воронке и сушили над Na₂SO₄.

1,3-Бис(пентафторфенил)мочевина 3а. Выход 131 мг (50%), белый порошок, т. пл. 210–211°C (MeOH). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м. д.): 9.00 (с, NH). ¹⁹F ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м. д.): –1.24 (т.д, 2F, F^{Ar}, *J* 23.9, 5.6 Гц), 3.95 (т, 1F, F^{Ar}, *J* 22.9 Гц), 16.24 (д.д, 2F, F^{Ar}, *J* 24.0, 5.5 Гц). Найдено, %: С, 39.77; Н, 0.59; N, 7.10. Вычислено для C₁₃H₂F₁₀N₂O, %: С, 39.82; Н, 0.51; N, 7.14.

1,3-Бис(2-метокси-3,4,5-трифторфенил)-мочевина 3b. Выход 165 мг (65%), серый порошок, т. пл. 198–200°C (MeOH). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м. д.): 4.03 (д, 3H, Me, *J* 1.8 Гц), 7.10 (с, 1H, NH), 7.94 (д.д.д, 1H, H^{Ar}, *J* 12.5, 7.9, 2.6 Гц). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, δ м. д.): –3.99 (д.д.д, 1F, F^{Ar}, *J* 22.0, 20.6, 7.9 Гц), 10.08 (д, 1F, F^{Ar}, *J* 20.1 Гц), 22.08 (д.д.д, 1F, F^{Ar}, *J* 22.3, 12.5, 1.7 Гц). Найдено, %: C, 47.58; H, 2.61; N, 7.42. Вычислено для C₁₅H₁₀F₆N₂O₃, %: C, 47.38; H, 2.65; N, 7.37.

БЛАГОДАРНОСТЬ

В работе использовано оборудование Центра коллективного пользования “Спектроскопия и анализ органических соединений” (ЦКП “САОС”).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-23-00062, <https://rscf.ru/project/24-23-00062/>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Amii H., Uneyama K.* // Chem. Rev. 2009. V. 109. № 5. P. 2119–2183. <https://doi.org/10.1021/cr800388c>
2. *Shteingarts V.D.* // J. Fluorine Chem. 2007. V. 128. № 7. P. 797–805. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2007.02.019>
3. *Ahrens T., Kohlmann J., Ahrens M., Braun T.* // Chem. Rev. 2015. V. 115. № 2. P. 931–972. <https://doi.org/10.1021/cr500257c>
4. Политанская Л.В., Селиванова Г.А., Пантелеева Е.В., Третьяков Е.В., Платонов В.Е., Никульшин П.В., Виноградов А.С., Зонов Я.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В., Васильев А.В., Колдобский А.Б., Шилова О.С., Морозова С.М., Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Салоутин В.И., Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Ненайденко В.Г., Москалик М.Ю., Астахова В.В., Шаинян Б.А., Таболин А.А., Иоффе С.Л., Музалевский В.М., Баленкова Е.С., Шастин А.В., Тютюнов А.А., Бойко В.Э., Игумнов С.М., Дильман А.Д., Адонин Н.Ю., Бардин В.В., Масоуд С.М., Воробьева Д.В., Осипов С.Н., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н., Прима Д.О., Макаров А.Г., Зибарев А.В., Трофимов Б.А., Собенина Л.Н., Беляева К.В., Сосновских В.Я., Обыденнов Д.Л., Усачев С.А. // Успехи химии. 2019. Т. 88. № 5 С. 425–569. <https://doi.org/10.1070/rcr4871>
5. *Zhou Y., Wang J., Gu Z., Wang S., Zhu W., Aceña J.L., Soloshonok V.A., Izawa K., Liu H.* // Chem. Rev. 2016. V. 116. № 2. P. 422–518. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00392>
6. *Han J., Remete A.M., Dobson L.S., Kiss L., Izawa K., Moriwaki H., Soloshonok V.A., O'Hagan D.* // J. Fluorine Chem. 2020. V. 239. 109639. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2020.109639>
7. *Han J., Kiss L., Mei H., Remete A.M., Ponikvar-Svet M., Sedgwick D.M., Roman R., Fustero S., Moriwaki H., Soloshonok V.A.* // Chem. Rev. 2021. V. 121. № 8. P. 4678–4742. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01263>
8. *Wu Y., Wang Y., He M., Tao X., Li J., Shan D., Lv L.* // Mini-Rev. Org. Chem. 2017. V. 14. № 5. P. 350–356. <https://doi.org/10.2174/1570193x14666170511122820>
9. *Inoue M., Sumii Y., Shibata N.* // ACS Omega. 2020. V. 5. № 19. P. 10633–10640. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00830>
10. *Nair A.S., Singh A.K., Kumar A., Kumar S., Sukumaran S., Koyiparambath V.P., Pappachen L.K., Rangarajan T.M., Kim H., Mathew B.* // Processes. 2022. V. 10. № 10. 2054. <https://doi.org/10.3390/pr10102054>
11. *Meanwell N.A.* // J. Med. Chem. 2018. V. 61. № 14. P. 5822–5880. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01788>
12. *Isanbor C., O'Hagan D.* // J. Fluorine Chem. 2006. V. 127. № 3. P. 303–319. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2006.01.011>
13. *Bégué J.-P., Bonnet-Delpon D.* // J. Fluorine Chem. 2006. V. 127. № 8. P. 992–1012. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2006.05.006>
14. *Kirk K.L.* // J. Fluorine Chem. 2006. V. 127. № 8. P. 1013–1029. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2006.06.007>
15. *Hagmann W.K.* // J. Med. Chem. 2008. V. 51. № 15. P. 4359–4369. <https://doi.org/10.1021/jm800219f>
16. *O'Hagan D.* // J. Fluorine Chem. 2010. V. 131. № 11. P. 1071–1081. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2010.03.003>
17. *Wang J., Sánchez-Roselló M., Aceña J.L., del Pozo C., Sorochinsky A.E., Fustero S., Soloshonok V.A., Liu H.* // Chem. Rev. 2014. V. 114. № 4. P. 2432–506. <https://doi.org/10.1021/cr4002879>
18. Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Шур И.В., Салоутин В.И. // Успехи химии. 2024. Т. 93. № 8. RCR5131. <https://doi.org/10.59761/rcr5131>
19. *Ronchetti R., Moroni G., Carotti A., Gioiello A., Camaioni E.* // RSC Med. Chem. 2021. V. 12. № 7. P. 1046–1064. <https://doi.org/10.1039/d1md00058f>
20. *Junquera P., Hosking B., Gameiro M., Macdonald A.* // Parasite. 2019. V. 26. P. 26. <https://doi.org/10.1051/parasite/2019026>
21. *Liu D., Tian Z., Yan Z., Wu L., Ma Y., Wang Q., Liu W., Zhou H., Yang C.* // Bioorg. Med. Chem. 2013. V. 21. № 11. P. 2960–2967. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.03.075>
22. *Zhang B., Zhao Y.F., Zhai X., Fan W.J., Ren J.L., Wu C.F., Gong P.* // Chin. Chem. Lett. 2012. V. 23. № 8. P. 915–918. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2012.06.009>
23. *Yao P., Zhai X., Liu D., Qi B.H., Tan H.L., Jin Y.C., Gong P.* // Arch. Pharm. 2010. V. 343. № 1. P. 17–23. <https://doi.org/10.1002/ardp.200900130>
24. *Artamkina G.A., Sergeev A.G., Beletskaya I.P.* // Tetrahedron Lett. 2001. V. 42. № 26. P. 4381–4384. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(01\)00716-x](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(01)00716-x)
25. *Xuan W., Ding W., Hui H.-x., Zhang S.-q.* // Med. Chem. Res. 2013. V. 22. № 8. P. 3857–3862. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0398-y>
26. *Akhlaghinia B., Rouhi-Saadabad H.* // Can. J. Chem. 2013. V. 91. № 3. P. 181–185. <https://doi.org/10.1139/cjc-2011-0493>
27. *Kim J.-G., Jang D.* // Synlett. 2008. V. 2008. № 13. P. 2072–2074. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1077979>
28. *Daina A., Michielin O., Zoete V.* // Sci. Rep. 2017. V. 7. P. 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
29. *Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J.* // Adv. Drug Delivery Rev. 1997. V. 23. № 1–3. P. 3–25. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(96)00423-1)

30. *Martin Y.C.* // J. Med. Chem. 2005. V. 48. № 9. P. 3164–3170. <https://doi.org/10.1021/jm0492002>
31. Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024-02. Год утверждения (частота пересмотра): 2024. — МАКМАХ, СГМУ: Смоленск, 2024. 192 с.
32. *Shchur I.V., Shchegolkov E.V., Burgart Y.V., Kozitsina A.N., Ivanova A.V., Alyamovskaya I.S., Evstigneeva N.P., Gerasimova N.A., Ganebnykh I.N., Zilberberg N.V., Kungurov N.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N.* // Polyhedron. 2020. V. 177. 114279. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.114279>
33. *Shchegolkov E.V., Shchur I.V., Burgart Y.V., Slepukhin P.A., Evstigneeva N.P., Gerasimova N.A., Zilberberg N.V., Kungurov N.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N.* // Polyhedron. 2021. V. 194. 114900. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114900>
34. *Burgart Y.V., Elkina N.A., Shchegolkov E.V., Krasnykh O.P., Makhaeva G.F., Triandafilova G.A., Solodnikov S.Yu., Boltneva N.P., Rudakova E.V., Kovaleva N.V., Serebryakova O.G., Uliiko M.V., Borisevich S.S., Gerasimova N.A., Evstigneeva N.P., Kozlov S.A., Korolkova Y.V., Minin A.S., Belousova A.V., Mozhaitev E.S., Klabukov A.M., Saloutin V.I.* // Molecules. 2022. V. 28. № 1. 59. <https://doi.org/10.3390/molecules28010059>
35. *Zhao S., Duncan M., Tomberg J., Davies C., Unemo M., Nicholas R.A.* // Antimicrob. Agents Chemother. 2009. V. 53. № 9. P. 3744–3751. <https://doi.org/10.1128/AAC.00304-09>
36. *Macheboeuf P., Contreras-Martel C., Job V., Dideberg O., Dessen A.* // FEMS Microbiol. Rev. 2006. V. 30. № 5. P. 673–691. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2006.00024.x>
37. *Fenton B.A., Tomberg J., Sciandra C.A., Nicholas R.A., Davies C., Zhou P.* // J. Biol. Chem. 2021. V. 297. № 4. P. 101188. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101188>
38. *Bugnon M., Röhrig U.F., Goullieux M., Perez M.A.S., Daina A., Michielin O., Zoete V.* // Nucleic Acids Res. 2024. V. 52. № W1. P. W324–W332. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae300>
39. *Eberhardt J., Santos-Martins D., Tillack A.F., Forli S.* // J. Chem. Inf. Model. 2021. V. 61. № 8. P. 3891–3898. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>
40. *Bell E.W., Zhang Y.* // J. Cheminform. 2019. V. 11. № 1. P. 40. <https://doi.org/10.1186/s13321-019-0362-7>
41. *Stanzione F., Giangreco I., Cole J.C.* // Prog. Med. Chem. 2021. V. 60. P. 273–343. <https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2021.01.004>
42. *Shchegolkov E.V., Shchur I.V., Burgart Y.V., Saloutin V.I., Trefilova A.N., Ljushina G.A., Solodnikov S.Y., Markova L.N., Maslova V.V., Krasnykh O.P., Borisevich S.S., Khursan S.L.* // Bioorg. Med. Chem. 2017. V. 25. № 1. P. 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.10.014>

Dedicated to the jubilee of Usein M. Dzhemilev, Corresponding Member of the RAS

SYNTHESIS OF SYMMETRICAL 1,3-BIS(POLYFLUOROPHENYL)UREAS BASED ON POLYFLUOROBENZOIC ACID CHLORIDES WITH POTENTIAL ANTIMICROBIAL ACTION

**A. D. Baranovskiy^a, E. V. Shchegolkov^a, Ya. V. Burgart^a, N. A. Gerasimova^b,
N. P. Evstigneeva^b, Corresponding Member of the RAS V. I. Saloutin^{a,*}**

^a*I. Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
620066 Ekaterinburg, Russian Federation*

^b*Ural Research Institute for Dermatology, Venereology and Immunopathology,
620076 Ekaterinburg, Russian Federation*

^{*}*E-mail: saloutin@ios.uran.ru*

A one-pot method for the synthesis of symmetrical 1,3-bis(polyfluorophenyl)ureas based on an interaction of polyfluorobenzoic acid chlorides with sodium azide and subsequent Curtius rearrangement has been developed. It was found that 1,3-bis(3,4,5-trifluoro-2-methoxyphenyl)urea has a fungistatic effect on pathogenic dermatophyte strains and high antgonorrheal activity.

Keywords: 1,3-bis(polyfluorophenyl)ureas, Curtius rearrangement, antifungal and antgonorrheal activity, molecular docking