

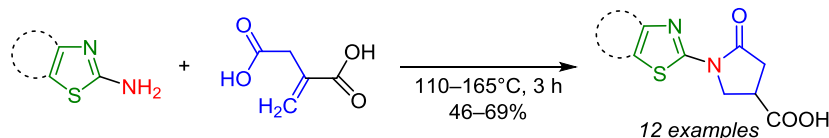
Синтез и изучение антимикробной активности 5-оксо-1-(тиазол-2-ил)пирролидин-3-карбоновых кислот

Сергей А. Серков¹, Наталия Н. Костикова¹, Наталья В. Сигаи¹,
Антон П. Тюрин², Наталья Г. Колотыркина¹, Галина А. Газиева^{1*}

¹ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: gaz@ioc.ac.ru

² Институт биоорганической химии
им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН,
ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Москва 117997, Россия

Поступило 18.04.2024
Принято после доработки 10.06.2024



Конденсацией производных 2-аминотиазола и итаконовой кислоты при нагревании без растворителя синтезирован ряд новых 5-оксо-1-(тиазол-2-ил)пирролидин-3-карбоновых кислот. На примере 1-(бензотиазол-2-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты получены эфир и амид. 1-(6-Нитробензо[*d*]тиазол-2-ил)- и 1-{5-[(4-нитрофенил)сульфонил]тиазол-2-ил}-5-оксопирролидин-3-карбоновые кислоты проявили бактериостатическое действие в отношении штамма грамположительной бактерии *Bacillus subtilis* ATCC 6633.

Ключевые слова: 2-аминотиазолы, итаконовая кислота, 5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота, антимикробная активность, конденсация.

Азот- и серосодержащие гетероциклические структуры активно используются для поиска новых биологически активных соединений.¹ Например, производные тиазола обладают широким спектром биологической активности.² Многие тиазолы применяются в медицине в качестве антибактериальных (сульфатиазол, цефотаксим, пенициллин),^{2c–e} антипаразитарных (нитазоксанид, тиабендазол)^{2f} и противовоспалительных (дарбуфелон, мелоксикам)^{2g} средств (рис. 1).

Предыдущие исследования, направленные на разработку методов синтеза³ и исследование биологической активности производных тиазола,⁴ привели к получению ряда соединений, обладающих высокой анти-тубулиновой активностью.^{4f}

Недавно⁵ мы начали цикл работ, посвященных синтезу и изучению антимикробных свойств гибридных соединений, содержащих фрагмент 5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты, так как ее N-замещенные производные оказывают анальгетическое, антигипоксическое,⁶ антипролиферативное, антибактериальное⁷ и фунгицидное действия.⁸

Целью настоящей работы были разработка подхода к синтезу новых производных 5-оксо-1-(тиазол-2-ил)пирролидин-3-карбоновой кислоты **1** на основе конден-

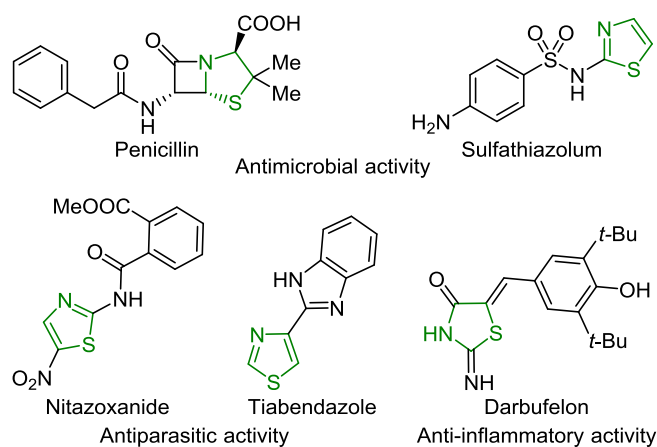


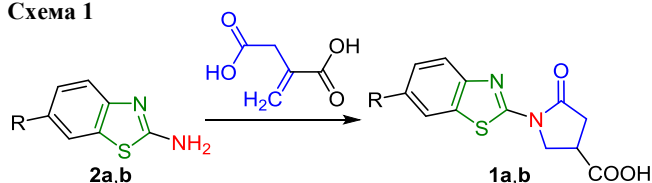
Рисунок 1. Используемые в медицине препараты, содержащие тиазольный цикл.

сации 2-аминотиазолов **2** с 3-карбоксивут-3-еновой (итаконовой) кислотой и изучение антимикробной активности ряда полученных соединений.

Замещенные по атому азота 5-оксопирролидин-3-карбоновые кислоты обычно получают конденсацией первичных аминов и итаконовой кислоты при нагрева-

нии в H_2O ,^{7,9} *i*-PrOH⁶ или без растворителя.^{5,10} К настоящему времени в литературе описан один пример получения 1-(бензотиазол-2-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты **1a** конденсацией 2-аминобензотиазола **2a** с итаконовой кислотой в присутствии AcOH при 170°C^{10a} или при кипячении в *i*-PrOH с AcOH.⁶ Однако проведение реакции 2-амино-6-метилбензотиазола **2b** с итаконовой кислотой в аналогичных условиях не позволило получить пирролидинкарбоновую кислоту **1b** с удовлетворительным выходом (схема 1, табл. 1).

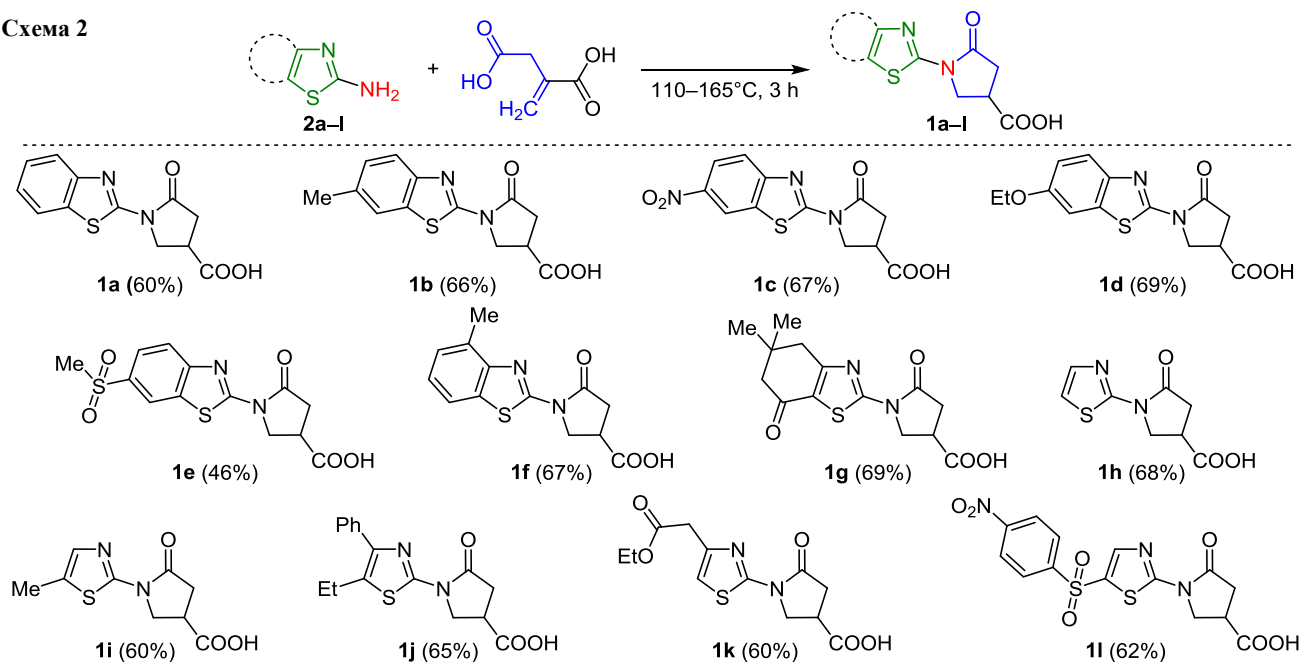
Схема 1



a R = H, b R = Me

Кипячение в *i*-PrOH с AcOH в течение указанного времени⁶ привело к получению смеси продукта **1b** с исходными аминами **2b** и итаконовой кислотой в соотношении 2:2:1 (табл. 1, опыт 1). Нагреванием исходных соединений с AcOH при 170°C продукт **1b** получен с умеренным выходом 46% (опыт 2). Снижение температуры реакции до 135–140°C при увеличении времени до 3 ч привело к увеличению конверсии исходного амина, особенно при использовании избытка итаконовой кислоты (опыты 3–5). Однако выделить продукт без примеси исходного амина с хорошим выходом не удалось. Сплавлением амина **2b** с итаконовой кислотой в соотношении 1:4 в отсутствие AcOH при той же температуре продукт **1b** синтезирован с выходом 66% (опыт 6). Дальнейшее увеличение количества итаконовой кислоты не приводит к повышению выхода целевого соединения **1b** (опыт 7).

Схема 2

Таблица 1. Оптимизация условий реакции аминотиазола **2b** с итаконовой кислотой

Опыт	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Соотношение соединения 2b и итаконовой кислоты, моль	Конверсия соединения 2b * или выход соединения 1b ,** %
1	<i>i</i> -PrOH–AcOH, 10:1	Кипячение	1.5	1:1	50*
2	AcOH	170	1	1:1	46**
3	AcOH	135–140	3	1:1	75*
4	AcOH	135–140	3	1:2	80*
5	AcOH	135–140	3	1:4	86*
6	–	135–140	3	1:4	66**
7	–	135–140	3	1:8	65**

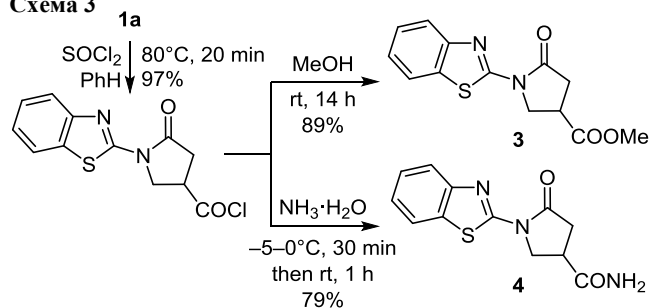
* Конверсия исходного аминотиазола **2b** определена по данным спектров ЯМР ¹H.

** Выход выделенного продукта **1b**.

В разработанных условиях получена серия тиазолил-замещенных пирролидинкарбоновых кислот **1a–l** с выходами 46–69% (схема 2). В некоторых случаях реакционная масса плавилась при более низкой (110–115°C в случае соединения **1j**) или более высокой температуре (145–150°C в случае соединения **1l**, 150–155°C в случае соединения **1e** и 160–165°C в случае соединения **1c**).

Ранее^{10a} было обнаружено, что кислота **1a** не проявила антибактериальной активности в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P и *Escherichia coli* ATCC 25922. В то же время было показано,^{7b} что получение эфиров или гидразидов 1-замещенных 5-оксопирролидин-3-карбоновых кислот может приводить к повышению антибактериальной активности. В связи с этим мы синтезировали из 1-(бензотиазол-2-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты **1a** эфир **3** и амид **4** (схема 3).

Схема 3



Строение синтезированных соединений **1a–l**, **3** и **4** подтверждено данными ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектрометрии высокого разрешения. В ИК спектрах соединений **1a–l**, **3** и **4** наблюдаются полосы поглощения группы $\text{C}=\text{O}$ в области $1663\text{--}1751\text{ см}^{-1}$, связей $\text{C}=\text{C}$ ароматических циклов и $\text{C}=\text{N}$ тиазола – в области $1444\text{--}1633\text{ см}^{-1}$. В спектрах ЯМР ^1H соединений **1** наблюдаются мультиплеты протонов $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$, CH и групп NCH_2 пирролидинового цикла при $2.75\text{--}3.10$, $3.35\text{--}3.63$ и $4.05\text{--}4.46$ м. д. соответственно, сигналы протонов бензотиазольного фрагмента при $7.02\text{--}9.02$ или тиазольного фрагмента при $7.08\text{--}8.40$ м. д., а также уширенный синглет протона карбоксильной группы в области $12.78\text{--}12.90$ м. д..

Соединения **1c,l**, **3** и **4** протестированы на антимикробную активность в отношении штаммов грамположительной бактерии *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамотрицательной бактерии *Escherichia coli* ATCC 25922, дрожжей *Candida albicans* ATCC 90028 и микромицета *Aspergillus niger* INA 760. Соединения **3**, **4**, содержащие эфирную и амидную группы в положении 3 пирролидинового цикла, не проявили заметной антимикробной активности. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) составили более 64 мкг/мл для всех исследованных микроорганизмов. Соединения **1c,l**, содержащие фрагменты 6-нитробензотиазола и 5-[(4-нитрофенил)сульфонил]тиазола, показали бактериостатическую активность в отношении штамма грамположительной бактерии *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (МИК составили 32 и 64 мкг/мл соответственно).

Таким образом, предложен метод синтеза новых 5-оксо-1-(тиазол-2-ил)пирролидин-3-карбоновых кислот при нагревании производных 2-аминотиазола и итаконовой кислоты без растворителя. Два соединения, содержащие фрагменты 6-нитробензотиазола и 5-[(4-нитрофенил)сульфонил]тиазола, проявили бактериостатическую активность в отношении грамположительной бактерии *Bacillus subtilis*. В то же время синтезированные соединения могут использоваться в качестве исходных соединений для получения новых потенциально биологически активных веществ.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Bruker ALPNA в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker AM 300 (300 и 76 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт – сигналы растворителя (2.50 м. д. для ядер

^1H , 39.5 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker microTOF II (ионизация электрораспылением) в режиме регистрации положительных ионов (напряжение на капилляре 4500 В). Диапазон сканирования масс m/z $50\text{--}3000$ Д, калибровка – внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Использован шприцевой ввод растворов образцов в MeCN или MeOH, скорость потока $3\text{ мкл}\cdot\text{мин}^{-1}$; газ-распылитель – азот ($4\text{ л}\cdot\text{мин}^{-1}$), температура интерфейса 180°C . Температуры плавления определены на микроблоке Voetius.

Исходные аминотиазолы **2a–l** – коммерческие (Alfa Aesar, Acros Organics, Химмед).

Синтез 1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновых кислот 1a–l (общая методика). В круглодонную колбу, объемом 100 мл , помещают 5 ммоль аминотиазола **2a–g,i–l** и 2.6 г (20 ммоль) итаконовой кислоты или 5 ммоль аминотиазола **2h** и 1.3 г (10 ммоль) итаконовой кислоты и хорошо перемешивают. Реакционную смесь выдерживают в течение 3 ч при $135\text{--}140^\circ\text{C}$ (масляная баня) в случае соединений **2a,b,d,f–i,k**, при $160\text{--}165^\circ\text{C}$ в случае соединения **2c**, при $150\text{--}155^\circ\text{C}$ в случае соединения **2e**, при $110\text{--}115^\circ\text{C}$ в случае соединения **2j**, или при $140\text{--}150^\circ\text{C}$ в случае соединения **2l**, периодически ($5\text{--}6$ раз) перемешивая. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывают соответствующим растворителем или смесью растворителей. Через 14 ч осадки соединений **1d,i,l** отфильтровывают и сушат на воздухе; осадки соединений **1a–c,e,h,j** отфильтровывают, промывают на фильтре соответствующим растворителем и сушат на воздухе. Осадки соединений **1f,g** повторно обрабатывают соответствующим растворителем или смесью растворителей, отфильтровывают и сушат на воздухе. Конкретные условия выделения указаны для каждого соединения.

1-(Бензо[d]тиазол-2-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота (1a). Реакционную смесь выдерживают в 10 мл смеси $\text{MeOH}\text{--}\text{H}_2\text{O}$, $7:3$, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 7 мл смеси $\text{MeOH}\text{--}\text{H}_2\text{O}$, $1:1$, сушат. Выход 787 мг (60%), бежевый порошок, т. пл. $252\text{--}254^\circ\text{C}$ (т. пл. $225\text{--}227^\circ\text{C}$ (EtOH)),^{10a} $236\text{--}239^\circ\text{C}$ (EtOH)⁶. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1736 , 1667 ($\text{C}=\text{O}$), 1593 , 1506 , 1479 , 1444 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): $2.85\text{--}3.03$ (2H , м, CH_2); $3.46\text{--}3.53$ (1H , м, CH); $4.25\text{--}4.39$ (2H , м, NCH_2); 7.33 (1H , т, $J = 7.2$, H Ar), 7.46 (1H , т, $J = 7.3$, H Ar); 7.82 (1H , д, $J = 7.9$, H Ar); 8.00 (1H , д, $J = 7.7$, H Ar); 12.90 (1H , уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.5 , 35.5 (CH , CH_2CO); 49.8 (CH_2N); 120.9 (CH); 121.8 (CH); 123.9 (CH); 126.2 (CH); 131.6 (C); 148.2 (C); 156.3 (C); 172.7 ($\text{C}=\text{O}$); 173.7 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, m/z : 263.0486 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 263.0485 . Найдено, m/z : 285.0298 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 285.0304 .

1-(6-Метилбензо[d]тиазол-2-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота (1b). Реакционную смесь выдерживают в 10 мл смеси $\text{MeOH}\text{--}\text{H}_2\text{O}$, $7:3$, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 3 мл смеси $\text{MeOH}\text{--}\text{H}_2\text{O}$, $7:3$, затем 4 мл этой

же смеси в соотношении 1:1, сушат. Выход 912 мг (66%), бежевый порошок, т. пл. 257–259°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1737, 1672 (C=O), 1606, 1514, 1484, 1466 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.40 (3H, с, CH_3); 2.83–3.02 (2H, м, CH_2); 3.44–3.54 (1H, м, CH); 4.23–4.36 (2H, м, NCH_2); 7.26 (1H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.69 (1H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.58 (1H, с, H Ar); 12.88 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.9 (CH_3); 34.5, 35.5 (CH, CH_2CO); 49.8 (CH_2N); 120.6 (CH); 121.4 (CH); 127.5 (CH); 131.7 (C); 133.4 (C); 146.2 (C); 155.5 (C); 172.5 (C=O); 173.7 (C=O). Найдено, *m/z*: 277.0639 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, *m/z*: 277.0641. Найдено, *m/z*: 299.0457 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$. Вычислено, *m/z*: 299.0461.

1-(6-Нитробензо[*d*]тиазол-2-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота (1c). Реакционную смесь выдерживают в 10 мл смеси $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 7:3, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 3 мл той же смеси, сушат. Выход 1029 мг (67%), светло-коричневый порошок, т. пл. 329–331°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3469 (шир., OH), 1723 (шир., C=O), 1556, 1515, 1495, 1452 (C=N, C=C, NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.92–3.08 (2H, м, CH_2); 3.49–3.63 (1H, м, CH); 4.29–4.43 (2H, м, NCH_2); 7.94 (1H, д, *J* = 8.7, H Ar); 8.27 (1H, д, *J* = 8.7, H Ar); 9.02 (1H, с, H Ar); 12.78 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.4, 35.5 (CH, CH_2CO); 49.8 (CH_2N); 119.0 (CH); 120.9 (CH); 121.7 (CH); 132.3 (C); 143.2 (C); 152.9 (C); 161.2 (C); 173.4 (2C=O). Найдено, *m/z*: 330.0161 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}$. Вычислено, *m/z*: 330.0155.

5-Оксо-1-(6-этоксibenzo[*d*]тиазол-2-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота (1d). Реакционную смесь выдерживают в 10 мл смеси $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 1:1, образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат. Выход 1057 мг (69%), бежевый порошок, т. пл. 265–267°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1703 (шир., C=O), 1604, 1565, 1525, 1485, 1465 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.35 (3H, т, *J* = 6.7, CH_3), 2.82–3.01 (2H, м, CH_2); 3.42–3.49 (1H, м, CH); 4.06 (2H, к, *J* = 6.7, OCH_2), 4.22–4.35 (2H, м, NCH_2); 7.02 (1H, д, *J* = 8.6, H Ar); 7.55 (1H, с, H Ar); 7.69 (1H, д, *J* = 8.6, H Ar); 12.84 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.6 (CH_3); 34.5, 35.5 (CH, CH_2CO); 49.7 (CH_2N); 63.6 (CH_2O); 105.5 (CH); 115.3 (CH); 121.5 (CH); 132.9 (C); 142.2 (C); 154.3 (C); 155.6 (C); 172.3 (C=O); 173.7 (C=O). Найдено, *m/z*: 307.0754 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, *m/z*: 307.0747. Найдено, *m/z*: 329.0568 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$. Вычислено, *m/z*: 329.0566.

1-[6-(Метилсульфонил)бензо[*d*]тиазол-2-ил]-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота (1e). К реакционной смеси добавляют 6 мл Et_3N и 10 мл H_2O , нагревают при 50°C, водный слой отделяют, нейтрализуют 10% концентрированной HCl, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают H_2O , сушат. Выход 783 мг (46%), бежевый порошок, т. пл. 298–299°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3455 (OH), 1707 (шир., C=O), 1590, 1505, 1452 (C=N, C=C), 1381, 1142 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.86–3.10 (2H, м, CH_2); 3.25 (3H, с, CH_3); 3.47–3.57 (1H, м, CH); 4.23–4.46 (2H, м, NCH_2); 7.97 (2H, уш. с, H Ar);

8.65 (1H, с, H Ar); 12.88 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.5, 35.5 (CH, CH_2CO); 43.9 (SCH_3); 49.9 (CH_2N); 121.2 (CH); 122.1 (CH); 124.9 (CH); 132.1 (C); 135.8 (C); 151.6 (C); 160.0 (C); 173.3 (C=O); 173.6 (C=O). Найдено, *m/z*: 363.0077 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}_2$. Вычислено, *m/z*: 363.0080.

1-(4-Метилбензо[*d*]тиазол-2-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота (1f). Реакционную смесь выдерживают в 10 мл смеси $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 1:1, промывают на фильтре 3 мл смеси $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 7:3, затем осадок растворяют в 5% водном NaOH и высаживают 5% HCl, отфильтровывают, сушат. Выход 926 мг (67%), бежевый порошок, т. пл. 236–237°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3465 (OH), 1729, 1676 (C=O), 1586, 1515, 1483, 1467 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.58 (3H, с, CH_3); 2.82–3.02 (2H, м, CH_2); 3.45–3.54 (1H, м, CH); 4.27–4.35 (2H, м, NCH_2); 7.24 (2H, уш. с, H Ar); 7.78 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 12.88 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.6 (CH_3); 34.5, 35.5 (CH, CH_2CO); 49.7 (CH_2N); 119.1 (CH); 123.8 (CH); 126.6 (CH); 130.3 (C); 131.2 (C); 147.2 (C); 155.2 (C); 172.5 (C=O); 173.7 (C=O). Найдено, *m/z*: 277.0652 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, *m/z*: 277.0641. Найдено, *m/z*: 299.0472 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$. Вычислено, *m/z*: 299.0461.

1-(5,5-Диметил-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]тиазол-2-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота (1g). Реакционную смесь выдерживают в 5 мл смеси $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 3:7, затем в 5 мл смеси $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 7:3, в течение 14 ч, отфильтровывают и сушат. Выход 1057 мг (69%), порошок кремового цвета, т. пл. 220–221°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3398, 3164 (OH), 1725, 1696, 1663 (C=O), 1633, 1542, 1521, 1470 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.06 (6H, с, 2CH_3); 2.43 (2H, с, CH_2); 2.81 (2H, с, CH_2); 2.81–3.01 (2H, м, CH_2); 3.40–3.49 (1H, м, CH); 4.18–4.31 (2H, м, NCH_2); 12.88 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.8 (2CH_3); 34.3; 34.8; 35.5; 40.2 (CH, CH_2 , $2\text{CH}_2\text{CO}$); 49.6 (CH_2N); 51.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 122.7; 160.9; 162.3 (C); 172.6 (C=O); 173.6 (C=O); 191.7 (C=O). Найдено, *m/z*: 309.0912 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, *m/z*: 309.0904. Найдено, *m/z*: 331.0731 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$. Вычислено, *m/z*: 331.0723.

5-Оксо-1-(тиазол-2-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота (1h). Реакционную смесь выдерживают в смеси $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 1:1, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 4 мл смеси $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 1:1, затем 4 мл той же смеси в соотношении 7:3, сушат. Выход 722 мг (68%), порошок кремового цвета, т. пл. 190–192°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1714 (шир., C=O), 1514, 1479 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.78–2.97 (2H, м, CH_2); 3.41–3.51 (1H, м, CH); 4.14–4.28 (2H, м, NCH_2); 7.31 (1H, д, *J* = 3.3, CH); 7.51 (1H, д, *J* = 3.3, CH); 12.83 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.3, 35.5 (CH, CH_2CO); 49.6 (CH_2N); 114.2 (CH); 137.5 (CH); 156.7 (C); 171.5 (C=O); 173.8 (C=O). Найдено, *m/z*: 213.0328 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, *m/z*: 213.0328. Найдено, *m/z*: 235.0150 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$. Вычислено, *m/z*: 235.0148.

1-(5-Метилтиазол-2-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота (1i). К реакционной смеси добавляют

30 мл MeOH, нагревают до кипения, затем выключают нагрев и выдерживают в течение 14 ч, образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат. Выход 679 мг (60%), бежевый порошок, т. пл. 213–214°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3405 (ОН), 1706 (шир., C=O), 1556, 1504, 1473 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.35 (3H, с, CH_3); 2.77–2.94 (2H, м, CH_2); 3.39–3.47 (1H, м, CH); 4.10–4.20 (2H, м, NCH_2); 7.17 (1H, с, CH); 12.83 (1H, уш. с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.1 (CH_3); 34.3, 35.5 (CH, CH_2CO); 49.3 (CH_2N); 127.1 (C); 134.7 (CH); 155.0 (C); 171.3 (C=O); 173.9 (C=O). Найдено, m/z : 227.0490 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 227.0485. Найдено, m/z : 249.0305 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 249.0304.

5-Оксо-1-(4-фенил-5-этилгиазол-2-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота (1j). Реакционную смесь выдерживают в 10 мл смеси MeOH– H_2O , 3:7, осадок отфильтровывают, промывают на фильтре смесью MeOH– H_2O , 1:1 (2×3 мл) и сушат. Выход 1028 мг (65%), бежевый порошок, т. пл. 146–147°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3312 (ОН), 1751, 1689 (C=O), 1602, 1513, 1455 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 7.4$, CH_3); 2.78–2.91 (4H, м, 2CH_2); 3.41–3.46 (1H, м, CH); 4.17–4.29 (2H, м, NCH_2); 7.36–7.47 (3H, м, H Ph); 7.60 (2H, д, $J = 7.3$, H Ph); 12.82 (1H, уш. с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 16.2 (CH_3); 19.8 (CH_2); 34.2, 35.4 (CH, CH_2CO); 49.2 (CH_2N); 127.4 (CH); 128.1 (2CH); 128.3 (2CH); 129.5 (C); 134.8 (C); 143.5 (C); 152.8 (C); 171.4 (C=O); 173.8 (C=O). Найдено, m/z : 317.0961 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 317.0954. Найдено, m/z : 339.0776 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 339.0774.

5-Оксо-1-[4-(2-оксо-2-этоксиэтил)гиазол-2-ил]пирролидин-3-карбоновая кислота (1k). Реакционную смесь растворяют в 50 мл CH_2Cl_2 , выливают в 5% водную HCl, выдерживают в течение 4 ч, органический слой отделяют, промывают H_2O , сушат Na_2SO_4 , растворитель отгоняют при пониженном давлении. Выход 895 мг (60%), порошок кремового цвета, т. пл. 148–150°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3434 (ОН), 1728 (шир., C=O), 1551, 1502 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.18 (3H, т, $J = 6.9$, CH_3); 2.75–2.96 (2H, м, CH_2); 3.35–3.49 (1H, м, CH); 3.71 (2H, с, CH_2); 4.05–4.22 (4H, м, NCH_2 , OCH_2); 7.08 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.1 (CH_3); 34.4, 35.6, 36.6 (CH, $2\text{CH}_2\text{CO}$); 49.7 (CH_2N); 60.5 (CH_2O); 111.2 (CH); 143.7 (C); 156.4 (C); 170.1 (C=O); 171.8 (C=O); 174.0 (C=O). Найдено, m/z : 299.0710 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, m/z : 299.0696. Найдено, m/z : 321.0516 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$. Вычислено, m/z : 321.0516.

1-[5-[(4-Нитрофенил)сульфонил]гиазол-2-ил]-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота (1l). Реакционную смесь нагревают до кипения в 30 мл MeOH, затем выключают нагрев и выдерживают в течение 14 ч, растворитель декантируют, масло постепенно кристаллизуется. Выход 1232 мг (62%), светло-коричневый порошок, т. пл. 160–163°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3433 (ОН), 1717 (шир., C=O), 1609, 1533, 1505, 1456 (C=N, C=C), 1349 (SO_2), 1154 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.84–3.00 (2H, м, CH_2); 3.43–3.53 (1H, м, CH);

4.12–4.27 (2H, м, NCH_2); 8.26 (2H, д, $J = 8.9$, H Ar); 8.40 (1H, с, CH); 8.42 (2H, д, $J = 8.9$, H Ar); 12.80 (1H, уш. с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.0, 35.6 (CH, CH_2CO); 49.5 (CH_2N); 125.2 (2CH); 128.5 (2CH); 129.0 (C); 146.3 (CH); 146.6 (C); 150.4 (C); 162.5 (C); 173.2 (C=O); 173.4 (C=O). Найдено, m/z : 398.0109 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$. Вычислено, m/z : 398.0111. Найдено, m/z : 419.9931 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaO}_7\text{S}_2$. Вычислено, m/z : 419.9931.

Метилловый эфир 1-(бензо[d]гиазол-2-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (3). К суспензии 5.77 г (22 ммоль) кислоты **1a** в 10 мл PhH добавляют 2.03 мл (28 ммоль) SOCl_2 , перемешивают при 80°C в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Получают 6.02 г (97%) хлорангидрида кислоты **1a**. К 3.0 г (0.11 ммоль) полученного хлорангидрида добавляют 5 мл MeOH и перемешивают в течение 14 ч при комнатной температуре. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток промывают H_2O , отфильтровывают, сушат. Выход 2.71 г (89%), бежевый порошок, т. пл. 141–142°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1734, 1706 (C=O), 1596, 1513, 1486, 1444 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.88–3.06 (2H, м, CH_2); 3.57–3.70 (1H, м, CH); 3.70 (3H, с, OCH_3); 4.27–4.41 (2H, м, NCH_2); 7.33 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.46 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.82 (1H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.99 (1H, д, $J = 7.9$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.3, 35.2 (CH, CH_2CO); 49.6 (CH_2N); 52.2 (OCH_3); 120.9 (CH); 121.8 (CH); 123.9 (CH); 126.2 (CH); 131.5 (C); 148.2 (C); 156.2 (C); 172.4 (C=O); 172.6 (C=O). Найдено, m/z : 277.0648 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 277.0641. Найдено, m/z : 299.0463 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 299.0461.

Амид 1-(бензо[d]гиазол-2-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (4). К 7.5 мл (0.11 моль) охлажденного до -5 – 0°C 25% водного раствора аммиака порциями добавляют 3.0 г (0.11 ммоль) хлорангидрида кислоты **1a**, при этом температура не должна подниматься выше 1°C . Реакционную смесь перемешивают при -5 – 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Осадок отфильтровывают, промывают H_2O , сушат. Выход 2.27 г (79%), серый порошок, т. пл. 265–268°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1723, 1657 (C=O), 1589, 1569, 1481 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.76–2.97 (2H, м, CH_2); 3.34 (1H, уш. с, CH); 4.15 (1H, д, $J = 10.7$, $J = 5.2$, NCH_2); 4.34 (1H, т, $J = 9.7$, NCH_2); 7.17 (1H, уш. с, NH_2); 7.33 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.46 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.65 (1H, уш. с, NH_2); 7.81 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.00 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 35.0, 35.8 (CH, CH_2CO); 50.7 (CH_2N); 120.9 (CH); 121.8 (CH); 123.8 (CH); 126.2 (CH); 131.5 (C); 148.2 (C); 156.3 (C); 173.1 (C=O); 173.7 (C=O). Найдено, m/z : 262.0650 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 262.0645. Найдено, m/z : 284.0463 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 284.0464.

Исследование антибактериальной и фунгицидной активности полученных соединений 1c, 1, 3 и 4. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК, в мкг/мл) получены методом серийных микроразведений в жидкой питательной среде по рекомендациям Инсти-

туда клинических и лабораторных стандартов (CLSI).¹¹ Все манипуляции проведены в асептических условиях. Стоковые растворы тестируемых соединений с концентрацией 10 мг/мл приготовлены в ДМСО. В качестве положительного контроля использованы стандартные антибиотики: ампициллин (Sigma-Aldrich, США) и амфотерицин Б (Панэко, РФ), в качестве отрицательного контроля использован ДМСО (Химмед, РФ).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H, ¹³C соединений **1a–1**, **3** и **4**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- (a) Vaidergorn, M. M.; da Silva Emery, F.; Ganesan, A. *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 13980. (b) Rotella, D. P. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2021**, 134, 149. (c) Ali Al-Jumaili, M. H.; Hamad, A. A.; Hashem, H. E.; Hussein, A. D.; Muhaidi, M. J.; Ahmed, M. A.; ALBANAA, A. H. A.; Siddique, F.; Bakr, E. A. *J. Mol. Struct.* **2023**, 1271, 133970. (d) Nishanth Rao, R.; Jena, S.; Mukherjee, M.; Maiti, B.; Chanda, K. *Environ. Chem. Lett.* **2021**, 19, 3315. (e) Rani, S.; Raheja, K.; Luxami, V.; Paul, K. *Bioorg. Chem.* **2021**, 113, 105017. (f) Belen'kii, L. I.; Gazieva, G. A.; Evdokimenkova, Y. B.; Soboleva, N. O. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2023**, 139, 201.
- (a) Chawla, P. A.; Wahan, S. K.; Negi, M.; Faruk, A.; Chawla, V. *J. Heterocycl. Chem.* **2023**, 60, 1248. (b) Guo, J.; Xie, Z.; Ruan, W.; Tang, Q.; Qiao, D.; Zhu, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, 259, 115689. (c) Petrou, A.; Fesatidou, M.; Geronikaki, A. *Molecules* **2021**, 26, 3166. (d) Niu, Z.-X.; Wang, Y.-T.; Zhang, S.-N.; Li, Y.; Chen, X.-B.; Wang, S.-Q.; Liu, H.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, 250, 115172. (e) White, C. A., Jr. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2004**, 2, 43. (f) Igual-Adell, R.; Oltra-Alcaraz, C.; Soler-Company, E.; Sánchez-Sánchez, P.; Matogo-Oyana, J.; Rodríguez-Calabuig, D. *Expert Opin. Pharmacother.* **2004**, 5, 2615. (g) Ye, X.; Zhou, W.; Li, Y.; Sun, Y.; Zhang, Y.; Ji, H.; Lai, Y. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2010**, 66, 277.
- (a) Izmet'sev, A. N.; Vinogradov, D. B.; Kolotyrkina, N. G.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, 17, 1141. (b) Vinogradova, E. E.; Gazieva, G. A.; Izmet'sev, A. N.; Karnoukhova, V. A.; Kravchenko, A. N. *RSC Adv.* **2021**, 11, 28395. (c) Vinogradov, D. B.; Izmet'sev, A. N.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58, 524. (d) Vinogradova, E. E.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2023**, 60, 1609.
- (a) Izmet'sev, A. N.; Gazieva, G. A.; Kulikov, A. S.; Anikina, L. V.; Kolotyrkina, N. G.; Kravchenko, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 753. (b) Izmet'sev, A. N.; Gazieva, G. A.; Kolotyrkina, N. G.; Daeva, E. D.; Kravchenko, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 1569. (c) Izmet'sev, A. N.; Gazieva, G. A.; Anikina, L. V.; Pukhov, S. A.; Kamoukhova, V. A.; Kolotyrkina, N. G.; Kravchenko, A. N. *New J. Chem.* **2021**, 45, 12271. (d) Izmet'sev, A. N.; Anikina, L. V.; Zanin, I. E.; Kolotyrkina, N. G.; Izmalkova, E. S.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *New J. Chem.* **2022**, 46, 11632. (e) Izmet'sev, A. N.; Streltsov, A. A.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2023**, 59, 309. (f) Izmet'sev, A. N.; Svirshchenskaya, E. V.; Akopov, S. B.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *RSC Med. Chem.* **2024**, 15, 1258.
- (a) Serkov, S. A.; Sigai, N. V.; Kostikova, N. N.; Tyurin, A. P.; Kolotyrkina, N. G.; Gazieva, G. A. *Russ. Chem. Bull.* **2023**, 72, 1837. (b) Serkov, S. A.; Sigai, N. V.; Kostikova, N. N.; Tyurin, A. P.; Kolotyrkina, N. G.; Gazieva, G. A. *Russ. Chem. Bull.* **2024**, 73, 1273.
- Gein, V. L.; Silina, T. A.; Cherepanov, A. A.; Shishkin, A. P.; Bulatov, I. P.; Dozmorova, N. V.; Makhmudov, R. R. *Pharm. Chem. J.* **2021**, 55, 23.
- (a) Kairytė, K.; Grybaitė, B.; Vaickelionienė, R.; Sapijanskaitė-Banevič, B.; Kavaliauskas, P.; Mickevičius, V. *Pharmaceuticals* **2022**, 15, 970. (b) Albratty, M. *J. Saudi Chem. Soc.* **2022**, 26, 101509.
- Amarouche, L.; Brahimi, F. T.; Othman, A. A. *J. Chem. Pharm. Res.* **2016**, 8, 896.
- Paytash, P. L.; Sparrow, E.; Gathe, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1415.
- (a) Gein, V. L.; Silina, T. A.; Cherepanov, A. A.; Shishkin, A. P.; Syropyatov, B. Ya.; Voronina, E. V.; Varkentin, L. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, 86, 2693. (b) Kharchenko, Yu. V.; Detistov, O. S.; Orlov, V. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 600. (c) Paytash, P. L.; Thompson, M. J.; Fykes, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4549. (d) Altamimi, A. S. A.; Bawa, S.; Athar, F.; Hassan, M. Q.; Riadi, Y.; Afzal, O. *Chem. Biol. Drug Des.* **2020**, 96, 1418.
- (a) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty Fifth Informational Supplement*; CLSI Document M100-S25; CLSI: Wayne, PA, 2015. (b) CLSI *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard*; 10th ed.; CLSI document M07-A10; CLSI: Wayne, PA, 2015. (c) CLSI *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard*; 3rd ed.; CLSI document M27-A3; CLSI: Wayne, PA, 2008.