

# СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 4-ОКСО-2-ТИЕНИЛАМИНОБУТ-2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ

© 2023 г. И. А. Горбунова<sup>1</sup>, В. М. Шадрин<sup>2</sup>, Н. А. Пулина<sup>2</sup>, В. В. Новикова<sup>2</sup>,  
С. С. Дубровина<sup>2</sup>, Д. А. Шипиловских<sup>3</sup>, С. А. Шипиловских<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия

<sup>2</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения России,  
Пермь, 614990 Россия

<sup>3</sup> Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, 614990 Россия

<sup>4</sup> Университет ИТМО, Кронверкский пр. 49, Санкт-Петербург, 197101 Россия

\*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Поступило в редакцию 16 августа 2022 г.

После доработки 27 августа 2022 г.

Принято к печати 15 сентября 2022 г.

Исследован гидролиз замещенных 3-(3-цианотиофен-2-ил)имино-3H-фуран-2-онов. Установлено, что реакция протекает с раскрытием фуранового кольца и образованием соответствующих 4-оксо-2-(3-цианотиофен-2-ил)аминобут-2-еновых кислот. Проведено исследование антибактериальной активности полученных соединений по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*.

**Ключевые слова:** тиофены Гевальда, 2,4-диоксобутановые кислоты, 3-иминофуран-2-оны, антибактериальная активность, противогрибковая активность

**DOI:** 10.31857/S0044460X23010031, **EDN:** OYGDNP

Поиск новых соединений, обладающих биологической активностью на протяжении долгих лет, остается актуальной задачей современной органической химии [1–5]. В процессе формирования знаний в области создания новых лекарственных препаратов были обнаружены взаимосвязи между биологической активностью и структурой соединений. Так в медицинской химии были выделены определенные функциональные фрагменты, отвечающие за обнаружение или отсутствие биологического эффекта, позднее такие фрагменты получили название фармакофоры.

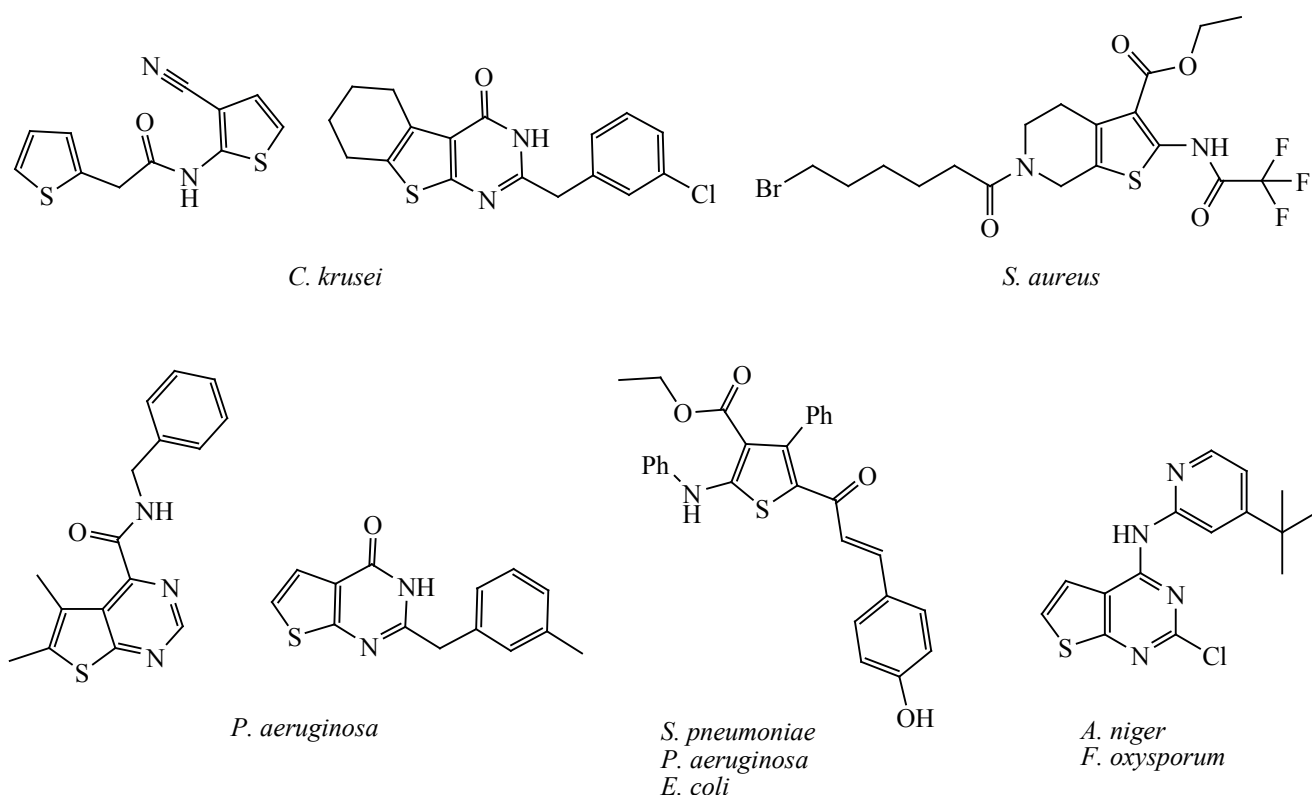
Одними из таких широко известных фармакофоров являются фрагменты аминотиофена Гевальда и фрагмент 2,4-диоксобутановой кислоты. Так замещенные производные 2,4-диоксобутановых кислот обладают биологической активностью в отношении вируса иммунодефицита человека [6–8], противовоспалительным [9–11] и анальгети-

ческим действием [12–16], а также проявляют антибактериальные свойства [17–19] и другие виды биологической активности [20–23].

Соединения на основе аминотиофена Гевальда, в свою очередь, проявляют антиноцицептивную [24], противовоспалительную, противоопухолевую [25–27], противогрибковую [28, 29], гипогликемическую активность [30] и другие ее виды [31–37]. Помимо этого, производные 2-аминотиофена обладают антибактериальным действием в отношении широкого разнообразия видов бактерий (схема 1) [38–44].

Согласно приведенным выше литературным данным, замещенные 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновые кислоты могут рассматриваться не только как потенциальные соединения с биологической активностью, но и как базовые структуры, которые позволяют на своей основе получать субстраты различного строения. Внутримолеку-

Схема 1.



лярная циклизация таких кислот под действием пропионового ангидрида приводит к образованию 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов [45]. Соединения данного класса включают в свою структуру несколько реакционных центров, что открывает большие возможности для дальнейших синтезов соединений с полезными свойствами [46–48]. В то же время, модифицируя условия реакции, имеется возможность получать как ациклические, так и гетероциклические структуры [49].

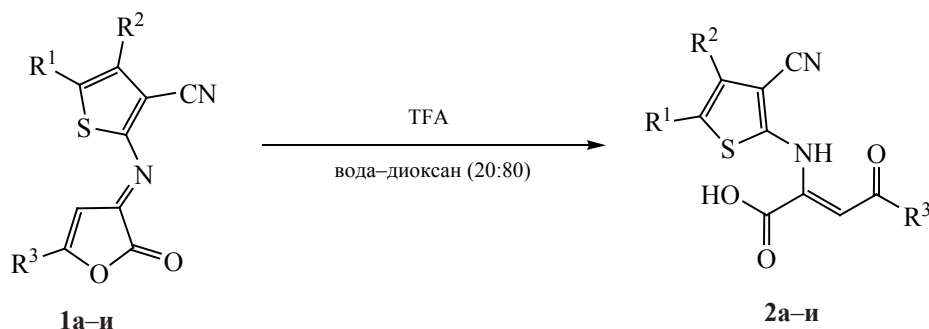
Ранее нами был изучен гидролиз на примере 2-(тиофен-2-ил)имино-2*H*-фуран-3-онов, который протекает с раскрытием фуранового цикла и образованием замещенных амидов 2,4-диоксубутановых кислот [50]. В настоящей работе нами продолжены исследования в данной области и изучен гидролиз замещенных 3-(3-цианотиофен-2-ил)-имино-3*H*-фуран-2-онов, а также изучена антибактериальная и противогрибковая активность продуктов реакции.

Установлено, что замещенные 3-(3-цианотиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов **1a–и** медленно взаимодействуют с водой и даже при температуре 70°C в водном диоксане в течение часа гидролизуются с выходом менее 10%. Однако добавление каталитических количеств трифторуксусной кислоты (TFA) в условия реакции значительно увеличивает скорость реакции, которая протекает с раскрытием фуранового цикла и образованием замещенных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот **2a–и** с выходом до 86% (схема 2).

Соединения **2a–и** кристаллические вещества оранжевого или красного цвета, полученные с выходами 65–86%, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **2a–и** в растворе ДМСО- $d_6$  или  $\text{CDCl}_3$  характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 8.98–12.22 м. д., вовлеченного во внутримолекулярную водород-

Схема 2.



$R^1 = H$ ,  $R^2 = R^3 = Ph$  (**а**);  $R^1 = R^2 = CH_3$ ,  $R^3 = Ph$  (**б**), 3,5-( $CF_3$ ) $_2$ - $C_6H_3$  (**в**);  $R^1+R^2 = (CH_2)_4$ ,  $R^3 = Ph$  (**г**), 4- $FC_6H_4$  (**д**), 4- $ClC_6H_4$  (**у**), 4- $CH_3OC_6H_4$  (**ж**), тиен-2-ил (**з**), стирил (**и**).

ную связь, синглетом протона СН-группы при 6.28–6.93 м. д.

Антимикробная активность полученных соединений была исследована по методу двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. В качестве модельных микроорганизмов были использованы штаммы *S. aureus* ATCC 6538-*P*, *E. coli* ATCC 25922, *C. albicans* NCTC 885-653 [51]. В эксперименте в качестве отрицательного контроля использовали интактную питательную среду, в качестве положительного контроля – среду с внесенной культурой без исследуемого соединения.

В ходе проведенных исследований была осуществлена оценка антимикробной активности

на 20–24 ч инкубирования. Была установлена МПК (минимальная подавляющая концентрация) всех исследованных соединений по отношению к штаммам *S. aureus* ATCC 6538-*P*, *E. coli* ATCC 25922 и *C. albicans* NCTC 885-653 (табл. 1).

Установлено, что замещенные 4-оксо-2-(3-цианотиофен-2-ил)аминобут-2-еновые кислоты обладают выраженной антимикробной активностью. Обнаружено, что введение атома хлора в положение 4 ароматического кольца значительно увеличивает антимикробный эффект по отношению к *Staphylococcus aureus*. Так, 4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-[(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота проявляет

Таблица 1. Антимикробная активность исследуемых соединений **2а–и**

| Соединение   | МПК, мкг/мл                           |                           |                                 |
|--------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
|              | <i>St. aureus</i> ATCC 6538- <i>P</i> | <i>E. coli</i> ATCC 25922 | <i>C. albicans</i> NCTC 885-653 |
| <b>2а</b>    | 500                                   | 1000                      | 250                             |
| <b>2б</b>    | 500                                   | 500                       | 250                             |
| <b>2в</b>    | 250                                   | 500                       | 500                             |
| <b>2г</b>    | 500                                   | 500                       | 500                             |
| <b>2д</b>    | 250                                   | 1000                      | 500                             |
| <b>2е</b>    | 125                                   | 1000                      | 500                             |
| <b>2ж</b>    | 500                                   | 1000                      | 500                             |
| <b>2з</b>    | 500                                   | 500                       | 500                             |
| <b>2и</b>    | 250                                   | 500                       | 125                             |
| Хлоргексидин | 125                                   | 125                       |                                 |
| Тербинафин   |                                       |                           | 100                             |

наибольшую активность среди исследованных веществ, на уровне препарата сравнения хлоргексидина, но при этом не оказывая значительный эффект по отношению к *Escherichia coli* и *Candida albicans*. Кроме того, чуть менее выраженный антимикробный эффект по отношению к штамму *Staphylococcus aureus* был обнаружен в случае введения атома фтора в заместитель. Однако замена атома хлора на фтор в данном случае позволила обнаружить более выраженную активность по отношению к штамму *Escherichia coli*, в то время как введение стирильного заместителя в случае 4-оксо-6-фенил-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)гекса-2,5-диеновой кислоты значительно увеличило антимикробный эффект по отношению к штамму *Candida albicans*, на уровне препарата сравнения Тербинафина.

Таким образом, в ходе проведенных исследований установлено, что гидролиз 3-(3-цианотиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов в отличие от описанного ранее гидролиза 2-(тиофен-2-ил)имино-2*H*-фуран-3-онов протекает с сохранением нитрильного заместителя в положении 3 тиофенового кольца. Обнаружено, что полученные 4-оксо-2-(3-цианотиофен-2-ил)аминобут-2-еновые кислоты обладают выраженной антибактериальной активностью по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*, что дает возможность применения полученных соединений в медицине в качестве препаратов с антимикробным действием.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol 254 UV или ПТСХ П-А-УФ-254 (Sorbfil) в системе диэтиловый эфир–бензол–ацетон (10:9:1), детектирование проводили парами иода. ИК спектры снимали на приборе ФСМ-1202 в пасте в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на приборе Bruker Avance III (400 и 100 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMSO}-d_6$ , внутренний стандарт – остаточный сигнал дейтерорастворителя. Элементный анализ проводили на приборе Leco CHNS-932. Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

Исходные замещенные 3-(3-цианотиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-оны **1а–и** получены по извест-

ному методу [52], физико-химические характеристики соединений **1г, е, ж, з** совпадают с описанными ранее.

**Общая методика синтеза 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов 1а–и.** Раствор 0.01 моля соответствующей 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновой кислоты в пропионовом ангидриде (8 мл) медленно нагревали до  $140^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 60 мин. Полученный раствор охлаждали, выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали и промывали безводным диэтиловым эфиром.

**Нитрил 2-[[2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден]амино]-4-фенилтиофен-3-карбоновой кислоты (1а).** Выход 2.81 г (79%), красные кристаллы, т. пл.  $195\text{--}198^\circ\text{C}$  (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 6.80 с (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 7.09 с (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , тиофен), 7.52 м (8H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.02 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Найдено, %: C 70.75; H 3.40; N 7.84; S 9.00.  $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 70.77; H 3.39; N 7.86; S 9.00.

**Нитрил 4,5-диметил-2-[[2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден]амино]тиофен-3-карбоновой кислоты (1б).** Выход 2.40 г (78%), красные кристаллы, т. пл.  $208\text{--}210^\circ\text{C}$  (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.25 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.28 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.34 с (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 7.52 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.61 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.08 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Найдено, %: C 66.20; H 3.90; N 9.10; O 10.38; S 10.41.  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 66.22; H 3.92; N 9.08; O 10.38; S 10.40.

**Нитрил 4,5-диметил-2-((5-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)амино)тиофен-3-карбоновой кислоты (1в).** Выход 3.91 г (88%), красные кристаллы, т. пл.  $161\text{--}163^\circ\text{C}$  (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.50 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.52 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.28 с (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 7.30 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.08 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Найдено, %: C 51.34; H 2.28; N 6.31; S 7.20.  $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 51.36; H 2.27; N 6.30; S 7.22.

**Нитрил 2-[[2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (1г).** Выход 3.01 г (90%), красные кристаллы, т. пл.  $216\text{--}217^\circ\text{C}$  (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.86 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.68 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.84 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.29 с (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 7.51 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.68 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.05 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),

$\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.3, 22.3, 23.7, 25.0, 98.8, 107.2, 113.6, 126.6, 127.1, 128.6, 129.2, 133.5, 136.3, 140.4, 154.4, 162.2, 167.6.

**Нитрил 2-{[2-оксо-(4-фторфенил)фуран-3(2*H*)-илиден]амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (1д).** Выход 2.91 г (83%), красные кристаллы, т. пл. 222–223°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.93 м (4*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.77 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.84 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 6.86 с (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 7.25 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.93 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Найдено, %: С 64.77; Н 3.70; N 7.96; S 9.11.  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 64.76; Н 3.72; N 7.95; S 9.10.

**Нитрил 2-{[2-оксо-5-(4-хлорфенил)фуран-3(2*H*)-илиден]амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (1е).** Выход 3.39 г (92%), темно-красные кристаллы, т. пл. 239–240°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.85 м (4*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.68 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.85 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 7.34 с (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 7.66 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.07 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**Нитрил 2-{[5-(4-метоксифенил)-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден]амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (1ж).** Выход 2.69 г (74%), красные кристаллы, т. пл. 238–239°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.86 м (4*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.67 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.83 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 3.93 с (3*H*,  $\text{OCH}_3$ ), 7.16 с (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 7.17 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.04 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**Нитрил 2-{[2-оксо-5-(тиофен-2-ил)фуран-3(2*H*)-илиден]амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (1з).** Выход 3.06 г (90%), красные кристаллы, т. пл. 226–227°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.88 м (4*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.68 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.84 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 7.12 с (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 7.39 м (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.14 м (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.18 м (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.3, 22.3, 23.7, 24.9, 97.4, 111.4, 113.6, 129.5, 129.8, 133.0, 135.3, 136.0, 139.6, 146.4, 154.6, 162.0, 162.5.

**Нитрил 2-{[2-оксо-5-стирилфуран-3(2*H*)-илиден]амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (1и).** Выход 2.92 г (86%), темно-красные кристаллы, т. пл. 170–171°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.92 м (4*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.73 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.81 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 6.52 с (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 6.85 д (1*H*,  $\text{PhCH}=\text{CH}$ , *J*

15.9 Гц), 7.45 м (3*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.58 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.63 м (1*H*,  $\text{C}=\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.26, 22.26, 23.71, 25.03, 101.52, 113.86, 125.07, 127.86, 128.64, 130.48, 131.02, 134.09, 136.58, 139.52, 140.63, 145.69, 146.53, 154.25, 165.58. Найдено, %: С 70.00; Н 4.46; N 7.75; S 8.88.  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 69.98; Н 4.47; N 7.77; O 8.88; S 8.89.

**Гидролиз замещенных 3-(3-цианотиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов 1а–и.** Раствор 0.01 моля соединения 1а–и в 20 мл смеси вода–диоксан (20:80) в присутствии 5 мол% трифторуксусной кислоты перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Полученный насыщенно-красный раствор выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали, физико-химические характеристики соединений 2г, е, ж, з соответствуют описанным ранее [52].

**З-4-Оксо-4-фенил-2-[(4-фенил-3-цианотиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота (2а).** Выход 2.88 г (77%), оранжевые кристаллы, т. пл. 156°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 6.52 с (1*H*,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.07 с (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , тиофен), 7.35 м (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.43 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.54 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.58 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.69 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.04 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 12.22 с (1*H*,  $\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 83.3, 97.7, 105.0, 116.5, 126.8, 127.7, 127.7, 128.6, 129.0, 133.9, 134.4, 134.5, 138.4, 163.0, 166.3, 170.5, 190.0. Найдено, %: С 67.35; Н 3.78; N 7.49; S 8.56.  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 67.37; Н 3.77; N 7.48; S 8.56.

**Е-2-[(4,5-Диметил-3-цианотиофен-2-ил)амино]-4-оксо-4-фенилбут-2-еновая кислота (2б).** Выход 2.12 г (65%), оранжевые кристаллы, т. пл. 148–150°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.29 с (3*H*,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 с (3*H*,  $\text{CH}_3$ ), 6.93 с (1*H*,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.54 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.66 м (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.01 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 9.05 уш. с (1*H*,  $\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 12.2, 12.7, 96.9, 106.4, 112.4, 127.3, 128.2, 128.4, 130.1, 132.1, 136.6, 142.4, 147.9, 161.1, 190.2. Найдено, %: С 62.56; Н 4.32; N 8.58; S 9.82.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 62.54; Н 4.33; N 8.57; S 9.84.

**4-[(3,5-Бис(трифторметил)фенил]-4-оксо-2-[(3-циано-4,5-диметилтиофен-2-ил)амино]-бут-2-еновая кислота (2в).** Выход 3.42 г (74%),

желтые кристаллы, т. пл. 133–135°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: *Z*-изомер (20%), 2.22 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.32 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.79 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 8.07 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.41 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 12.17 с (1H, NH); *E*-изомер (80%), 2.32 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.82 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 8.12 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.41 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 9.21 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 49.38; H 2.60; N 6.07; S 6.96.  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 49.36; H 2.62; N 6.06; S 6.93.

**4-Оксо-4-фенил-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)бут-2-еновая кислота (2г).** Выход 2.68 г (76%), оранжевые кристаллы, т. пл. 165–166°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: *Z*-изомер (80%), 1.79 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.51 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.64 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.70 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.55 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.64 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.01 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 12.13 с (1H, NH); *E*-изомер (20%), 1.79 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.51 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.64 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.44 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.55 м (3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.83 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 10.35 уш. с (1H, NH).

**4-Оксо-4-(4-фторфенил)-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)бут-2-еновая кислота (2д).** Выход 2.95 г (80%), оранжевые кристаллы, т. пл. 155–156°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: *Z*-изомер (80%), 1.78 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.57 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 6.68 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.35 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.10 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 12.09 уш. с (1H, NH); *E*-изомер (20%), 1.71 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.37 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 6.37 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.35 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.91 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 10.39 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 61.60; H 4.10; N 7.54; S 8.64.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 61.61; H 4.08; N 7.56; S 8.66.

***E*-4-Оксо-4-(4-хлорфенил)-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)бут-2-еновая кислота (2е).** Выход 3.17 г (82%), оранжевые кристаллы, т. пл. 196–197°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.94 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.72 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.79 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.89 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.52 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.94 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 9.09 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.2, 22.3, 23.8, 24.2, 96.6, 104.6, 111.9, 128.8, 129.5, 133.2, 134.4, 135.1, 140.3, 143.2, 148.0, 160.9, 188.9.

***Z*-4-(4-Метоксифенил)-4-оксо-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)бут-2-еновая кислота (2ж).** Выход 3.25 г (85%), оранжевые кристаллы, т. пл. 177–178°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.78 м (4H,  $\text{CH}_2$ ),

2.53 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.62 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.92 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.69 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.06 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.02 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 12.18 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.4, 22.4, 23.7, 23.8, 55.5, 98.3, 100.5, 113.6, 114.0, 130.0, 130.1, 130.2, 132.7, 148.4, 150.2, 163.1, 163.9, 189.4.

***Z*-4-Оксо-4-(тиофен-2-ил)-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)бут-2-еновая кислота (2з).** Выход 3.08 г (86%), оранжевые кристаллы, т. пл. 170–172°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.82 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.52 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.66 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.60 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.26 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.01 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.04 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 11.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.3, 22.2, 23.6, 24.9, 97.5, 111.1, 113.9, 129.5, 130.0, 133.2, 135.5, 136.0, 139.8, 146.7, 154.7, 162.2, 162.5.

***E*-4-Оксо-6-фенил-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)гекса-2,5-диеновая кислота (2и).** Выход 2.68 г (71%), темно-красные кристаллы, т. пл. 175°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.93 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.72 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.79 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.28 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 6.84 д (1H,  $\text{PhCH}=\text{CH}$ ,  $J$  15.5 Гц), 7.44 м (3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.63 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.93 д (1H,  $\text{PhCH}=\text{CH}$ ,  $J$  15.5 Гц), 8.98 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.2, 22.3, 23.8, 24.2, 101.3, 104.9, 112.0, 125.0, 128.5, 128.6, 131.0, 133.5, 133.5, 134.4, 143.2, 146.6, 148.5, 161.1, 187.3. Найдено, %: C 66.66; H 4.80; N 7.41; S 8.45.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 66.65; H 4.79; N 7.40; O 12.68; S 8.47.

#### Исследование биологической активности.

Для определения антибактериальной и противогрибковой активности использовали метод двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде по отношению к трем типовым штаммам: *S. aureus* ATCC 6538-P, *E. coli* ATCC 25922 и *C. albicans* NCTC 885-653 [51]. Для приготовления основного раствора исследуемое соединение в количестве 0.05 г растворяли в 5 мл ДМФА, получая концентрацию раствора  $10^4$  мкг/мл. Далее готовили рабочий раствор вещества  $2 \times 10^3$  мкг/мл, на основе которого получали ряд серийных разведений соединений с двукратно уменьшающейся концентрацией (от 1000 мкг/мл до 0.06 мкг/мл). В качестве отрицательного контроля использовали интактную питательную среду, в качестве положительного

контроля – среду с внесенной культурой без исследуемого соединения.

Культуры выращивали в пробирках на скошенной агаризированной среде (Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск): питательный агар – для бактерий, агар Сабуро – для грибов. В эксперименте использованы 24-часовые культуры. Для приготовления рабочей взвеси микроорганизмов производили смыв выросшей культуры изотоническим стерильным раствором хлорида натрия и устанавливали плотность микробной взвеси по стандарту мутности 5 ед. Далее из полученной микробной взвеси готовили рабочий раствор с концентрацией  $5 \cdot 10^6$  КОЕ/мл. Микробная нагрузка в эксперименте составляла  $(2-5) \times 10^5$  КОЕ/мл. Посевы инкубировали в термостате при температуре  $35 \pm 10^\circ\text{C}$ . Оценку противомикробной активности осуществляли визуально на 20–24 ч инкубирования. В качестве значения МПК (минимальная подавляющая концентрация) принимали концентрацию соединения в последней прозрачной пробирке серии разведения. В качестве эталона сравнения антибактериальной активности использовали диоксидин. Фунгистатический эффект исследуемых соединений сравнивали с действием Тербинафина.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шипиловских Сергей Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8917-2583>.

Пулина Наталья Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0435-0484>.

Горбунова Ирина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3028-7914>.

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2023 г.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bouz G., Dolezal M. // *Pharmaceuticals*. 2021. Vol. 14. N 12. P. 1312. doi 10.3390/ph14121312

2. Huang L., Yang J., Wang T., Gao J., Xu D. // *J. Nanobiotechnology*. 2022. Vol. 20. N 1. P. 49. doi 10.1186/s12951-022-01257-4
3. *Advances in Drug Design* / Eds V.D. Mouchlis, A. Serra, E.N. Muratov, M. Lima, W.H. Brooks. Wuhan: SCIRP, 2021. P. 159.
4. Samy K.E., Gampe C. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2022. Vol. 62. P. 128627. doi 10.1016/j.bmcl.2022.128627
5. Zhao R., Fu J., Zhu L., Chen Y., Liu B. // *J. Hematol. Oncol.* 2022. Vol. 15. N 1. P. 14. doi 10.1186/s13045-022-01230-6
6. Karimi N., Roudsari R.V., Hajimahdi Z., Zarghi A. // *Med. Chem.* 2022. Vol. 18 N 5. P. 616. doi 10.2174/1573406417666210929124944
7. Sharma H., Sanchez T.W., Neamati N., Detorio M., Schinazi R.F., Cheng X., Buolamwini J.K. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. N 22. P. 6146. doi 10.1016/j.bmcl.2013.09.009
8. Wang Z., Tang J., Salomon C.E., Dries C.D., Vince R. // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18. N 12. P. 4202. doi 10.1016/j.bmc.2010.05.004
9. Гейн В.Л., Касимова Н.Н., Чащина С.В., Старкова А.В., Сыропятов Б.Я. // *Хим.-фарм. ж.* 2019. Т. 53. № 8. С. 24; Gein V.L., Kasimova N.N., Chashchina S.V., Starkova A.V., Syropyatov B.Y. // *Pharm. Chem. J.* 2019. Vol. 53. N 8. P. 701. doi 10.1007/s11094-019-02066-0
10. Joksimovic N., Jankovic N., Davidovic G., Bugarcic Z. // *Bioorg. Chem.* 2020. Vol. 105. P. 104343. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104343
11. Сюткина А.И., Шаравьёва Ю.О., Чащина С.В., Шипиловских С.А., Игидов Н.М. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2022. № 3. С. 496; Siutkina, A.I., Sharavyeva Yu.O., Siutkina A.I., Chashchina S.V., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M. // *Russ. Chem. Bull.* 2022. Vol. 71. N 3. P. 496. doi 10.1007/s11172-022-3439-9
12. Игидов С.Н., Турышев А.Ю., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. // *ЖОХ*. 2022. Т. 92. № 9. С. 1378; Igidov S.N., Turyshchev A.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. N 9. P. 1629. doi 10.1134/S1070363222090067
13. Денисова Е.И., Липин Д.В., Пархома К.Ю., Девяткин И.О., Шипиловских Д.А., Чащина С.В., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. // *ЖОХ*. 2021. Т. 57. № 12. С. 1736; Denisova E.I., Lipin D.V., Parkhoma K.Y., Devyatkin I.O., Shipilovskikh D.A., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. // *Russ. J. Org. Chem.* 2021. Vol. 57. P. 1955. doi 10.1134/s1070428021120083
14. Липин Д.В., Денисова Е.И., Девяткин И.О., Оконешникова Е.А., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. // *ЖОХ*. 2020. Т. 91. № 12. С. 1962; Lipin D.V., Denisova E.I., Devyatkin I.O., Okoneshnikova E.A., Shipilovskikh D.A.,

- Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 91. P. 2469. doi 10.1134/S1070363221120161
15. Шипиловских С.А., Махмудов Р.Р., Лунач Д.Ю., Павлов П.Т., Бабушкина Е.В., Рубцов А.Е. // Хим.-фарм. ж. 2013. Т. 47. № 7. С. 26; *Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Lupach D.Yu., Pavlov P.T., Babushkina E.V., Rubtsov A.E.* // Pharm. Chem. J. 2013. Vol. 47. N 7. P. 366. doi 10.1007/s11094-013-0960-z
16. Шипиловских С.А., Ваганов В.Ю., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 4. С. 513; *Shipilovskikh S.A., Vaganov V.Y., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. P. 583. doi 10.1134/s1070363220040040
17. Braga R., Hecquet L., Blonski C. // Bioorg. Med. Chem. 2004. Vol. 12. N 11. P. 2965. doi 10.1016/j.bmc.2004.03.039
18. Cvijetić I.N., Verbić T.Ž., Ernesto de Resende P., Stapleton P., Gibbons S., Juranić I.O., Drakulić B.J., Zloh M. // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 143. P. 1474. doi 10.1016/j.ejmech.2017.10.045
19. Drakulic B.J., Stavri M., Gibbons S., Zizak Z.S., Verbić T.Z., Juranic I.O., Zloh M. // ChemMedChem. 2009. Vol. 4. N 12. P. 1971. doi 10.1002/cmdc.200900273
20. Baughman B.M., Jake Slavish P., DuBois R.M., Boyd V.A., White S.W., Webb T.R. // ACS Chem. Biol. 2012. Vol. 7. N 3. P. 526. doi 10.1021/cb200439z
21. Bobrovskaya O.V., Russkih A.A., Yankin A.N., Dmitriev M.V., Bunev A.S., Gein V.L. // Synth. Commun. 2021. P. 1. doi 10.1080/00397911.2021.1903930
22. Paz C., Cajas-Madriaga D., Torre, C., Moreno Y., Fernández M.J., Becerra J., Silva M. // J. Chil. Chem. Soc. 2013. Vol. 58. N 2. P. 1713. doi 10.4067/s0717-97072013000200015
23. Xing W., Barauskas O., Kirschberg T., Niedziela-Majka A., Clarke M., Birkus G., Weissburg P., Liu X., Schultz B.E., Sakowicz R., Kwon H., Feng J.Y. // PLoS One. 2017. Vol. 12. N 8. P. e0181969. doi 10.1371/journal.pone.0181969
24. Горбунова И.А., Шаравьева Ю.А., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Шадрин В.М., Пулина Н.А., Шипиловских С.А. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 10. С. 1520; *Gorbunova I.A., Sharavyeva Yu.O., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Shadrin V.M., Pulina N.A., Shipilovskikh S.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 10. P. 1899. doi 10.1134/S1070363222100048
25. Al-Ghorbani M., Gouda M.A. // J. Heterocycl. Chem. 2020. Vol. 57. N 8. P. 3213. doi 10.1002/jhet.4041
26. Choi S.H., Ryu S., Sim K., Song C., Shin I., Kim S.S., Lee Y.S., Park J.Y., Sim T. // Eur. J. Med. Chem. 2020. Vol. 208. P. 112688. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112688
27. Khalifa M.E., Algothami W.M. // J. Mol. Struct. 2020. Vol. 107. doi 10.1016/j.molstruc.2020.127784
28. Luna I., Neves W., de Lima-Neto R., Albuquerque A., Pitta M., Régo M., Neves R., Scotti M., Mendonça-Junior F. // J. Braz. Chem. Soc. 2021. Vol. 32. N 5. doi 10.21577/0103-5053.20210004
29. Oliveira V.D.S., Cruz M.M.D., Bezerra G.S., Silva N., Nogueira F.H.A., Chaves G.M., Sobrinho J.L.S., Mendonça-Junior F.J.B., Damasceno B., Converti A., Lima A.A.N. // Mar. Drugs. 2022. Vol. 20. N 2. P. 103. doi 10.3390/md20020103
30. Redij T., McKee J.A., Do P., Campbell J.A., Ma J., Li Z., Miller N., Srikanlaya C., Zhang D., Hua X., Li Z. // Chem. Biol. Drug. Des. 2022. Vol. 99. N 6. P. 857. doi 10.1111/cbdd.14039
31. Bozorov K., Nie L.F., Zhao J., Aisa H.A. // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 140. P. 465. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.039
32. Cakmak S., Kansiz S., Azam M., Ersanli C.C., Idil O., Veyisoglu A., Yakan H., Kutuk H., Chutia A. // ACS Omega. 2022. Vol. 7. N 13. P. 11320. doi 10.1021/acsomega.2c00318
33. Rossetti A., Bono N., Candiani G., Meneghetti F., Roda G., Sacchetti A. // Chem. Biodivers. 2019. Vol. 16. N 6. P. e1900097. doi 10.1002/cbdv.201900097
34. Шыйка О.Ю., Походило Н.Т., Пальчиков В.А., Финюк Н.С., Стойка Р.С., Обушак М.Д. // ХГС. 2020. Т. 56. № 6. С. 793; *Shyyka O.Y., Pokhodylo N.T., Palchykov V.A., Finiuk N.S., Stoika R.S., Obushak M.D.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. Vol. 56. N 6. P. 793. doi 10.1007/s10593-020-02732-2.
35. Егорова А.В., Егоров Д.М., Няникова Г.Г., Соколова Д.А., Гарабаджу А.В. // Экологическая химия. 2017. Т. 26. № 6. С. 291; *Egorov D.M., Egorova A.V., Nyanikova D.A., Rogatko, Garabadzhiu A.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 13. P. 3255. doi 10.1134/S1070363217130217
36. Babushkina A.A., Dogadina A.V., Egorov D.M., Pitserskaia J.L., Shtro A.A., Nikolaeva Y.V., Galochkina A.V., Kornev A.A., Boitsov V.M. // Med. Chem. Res. 2021. Vol. 30. N 12. P. 2203. doi 10.1007/s00044-021-02801-x
37. Бабушкина А.А., Питерская Ю.Л., Штро А.А., Николаева Ю.В., Галочкина А.В., Клабуков А.М., Егоров Д.М. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 1. С. 31; *Babushkina A.A., Pitserskaya Yu.L., Shtro A.A., Nikolaeva Yu.V., Galochkina A.V., Klabukov A.M., Egorov D.M.* // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 1. P. 18. doi 10.1134/S1070363222010042
38. Asiri Y.I., Muhsinah A.B., Alsayari A., Venkatesan K., Al-Ghorbani M., Mabkhot Y.N. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2021. Vol. 44. P. 128117. doi 10.1016/j.bmcl.2021.128117
39. da Cruz R.M.D., Zelli R., Benshain S., da Cruz R.M.D., Siqueira-Junior J.P., Decout J.L., Mingeot-Leclercq M.P., Mendonça-Junior F.J.B. //

- ChemMedChem. 2020. Vol. 15. N 8. P. 716. doi 10.1002/cmdc.201900688
40. Fondjo E.S., Siéwé D.A., Tamokou J.D.D., Ekom S.E., Djeukoua S.K.D., Doungmo G., Walters M.E., Tsopmo A., Simon P.F.W., Kuiate J.R. // Acta Chim. Slov. 2020. Vol. 67. N 1. P. 203. doi 10.17344/acsi.2019.5365
  41. Kahveci B., Doğan İ.S., Menteşe E., Sellitepe H.E., Kart D. // Pharm. Chem. J. 2020. Vol. 54. N 6. P. 647. doi 10.1007/s11094-020-02252-5
  42. Puthran D., Poojary B., Purushotham N., Harikrishna N., Nayak S.G., Kamat V. // Heliyon. 2019. Vol. 5. N 8. P. e02233. doi 10.1016/j.heliyon.2019.e02233
  43. Vikram V., Amperayani K.R., Ummidi V.R.S., Parimi U. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 12. P. 2483. doi 10.1134/s1070363221120185
  44. Власова Е.Д., Кроленко К.Ю., Нечаев М.А., Шинкаренко М.А., Кабачный В.И., Власов С.В. // ХГС. 2019. Т. 55. № 2. С. 184; Vlasova O.D., Krolenko K.Y., Nechayev M.A., Shynkarenko P.E., Kabachnyy V.I., Vlasov S.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55 N 2. P. 184. doi 10.1007/s10593-019-02437-1
  45. Липин Д.В., Денисова Е.И., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. // ЖОРХ. 2022. Т. 58. № 12. С. 1354; Lipin D.V., Denisova E.I., Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Org. Chem. 2022. N 12. P. 1354. doi 10.31857/S0514749222120047
  46. Gunina E., Zhestkij N., Bachinin S., Fisenko S.P., Shipilovskikh D.A., Milichko V.A., Shipilovskikh S.A. // Photonics Nanostructures: Fund. Appl. 2022. Vol. 48. P. 100990. doi 10.1016/j.photonics.2021.100990
  47. Шаравьёва Ю.О., Сюткина А.И., Чащина С.В., Новикова В.В., Махмудов Р.Р., Шипиловских С.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2022. № 3. С. 538; Sharavyeva Yu.O., Siutkina A.I., Chashchina S.V., Novikova V.V., Makhmudov R.R., Shipilovskikh S.A. // Russ. Chem. Bull. 2022. Vol. 71. N 3. P. 538. doi 10.1007/s11172-022-3445-y
  48. Siutkina A.I., Chashchina S.V., Kizimova I.A., Igidov N.M., Makhmudov R.R., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. N 11. P. 1874. doi 10.1134/S1070428021110105
  49. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // J. Org. Chem. 2019. Vol. 84. N 24. P. 15788. doi 10.1021/acs.joc.9b00711.
  50. Панченко А.О., Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОРХ. 2016. Т. 52. № 3. С. 364; Panchenko, A.O., Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 3. P. 343. doi 10.1134/s107042801603009x
  51. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. С. 202.
  52. Горбунова И.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е., Шипиловских С.А. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 9. С. 1333; Gorbunova I.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. P. 1623. doi 10.1134/S1070363221090048

## Synthesis and Antibacterial Activity of 4-Oxo-2-thienylaminobut-2-enoic Acids

**I. A. Gorbunova<sup>a</sup>, V. M. Shadrin<sup>b</sup>, N. A. Pulina<sup>b</sup>, V. V. Novikova<sup>b</sup>, S. S. Dubrovina<sup>b</sup>,  
D. A. Shipilovskikh<sup>c</sup>, and S. A. Shipilovskikh<sup>a,d,\*</sup>**

<sup>a</sup> Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

<sup>b</sup> Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of Russia, Perm, 614990 Russia

<sup>c</sup> Perm National Research Polytechnic University, Perm, 614990 Russia

<sup>d</sup> ITMO University, Kronverksky pr. 49, St. Petersburg, 197101 Russia

\*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Received August 16, 2022; revised August 27, 2022; accepted September 15, 2022

The hydrolysis of substituted 3-(3-cyanothiophen-2-yl)imino-3H-furan-2-ones was studied. It was found that the reaction proceeds with the opening of the furan ring and the formation of the corresponding 4-oxo-2-(3-cyanothiophen-2-yl)aminobut-2-enoic acids. The antibacterial activity of the obtained compounds against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans* was studied.

**Keywords:** Gewald thiophenes, 2,4-dioxobutanoic acids, 3-iminofuran-2-ones, antibacterial activity, antifungal activity