

УДК 547.747+548.737+544.165

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ФЕНИЛПРОЛИНОВ, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

К.В. Кудрявцев, М.Ю. Центалович

(кафедра органической химии; e-mail: kudr@org.chem.msu.ru)

Синтезированы метиловые эфиры 5-фенилпролинов, имеющие винилсульфовую или циано-группу в 4-м положении пирролидинового цикла. Для винилсульфовых производных при помощи РСА установлено *цис*-расположение всех заместителей по отношению друг к другу. Все синтезированные соединения проявляют ингибирующие свойства по отношению к SrtA-изоформе сортазы золотистого стафилококка.

Грамположительные бактерии продуцируют поверхностные белки, промотирующие присоединение бактериальной клетки к организму хозяина и препятствующие фагоцитозу. Поверхностные белки подвергаются катализируемому ферментом сортазы процессу сортировки на бактериальной клеточной стенке [1]. *S. aureus* сортаза SrtA катализирует транспептидазную реакцию, при которой поверхностный белок, содержащий LPXTG-мотив, расщепляется по связи между треониновым (Т) и глициновым (G) остатками. Затем карбоксильная группа треонина присоединяется к аминогруппе пентаглицинового мостика пептидогликана клеточной бактериальной мембраны. Посредством этой реакции поверхностные белки ковалентно связываются с бактериальной клеточной стенкой. Экспериментально установлено, что сортаза SrtA играет существенную роль в функциональности поверхности бактериальной клетки, экспрессирующей вирулентные факторы, и патогенезе большого ряда инфекций, вызываемых *S. aureus*. Деактивация SrtA-генов в *S. aureus* и других грамположительных микроорганизмах ингибирует фиксацию поверхностных белков и уменьшает вирулентность бактерии [2]. Таким образом, подавление сортазной активности может рассматриваться как новый подход к лечению инфекций, вызываемых грамположительными бактериями, кото-

рый дополняет стандартные методы, использующие традиционные антибиотики.

К настоящему времени известно несколько классов ингибиторов *S. aureus* SrtA: пептиды [3, 4], растительные экстракты [5, 6] и низкомолекулярные органические соединения (*small molecules*) [6–8]. Последние рассматриваются фармацевтическими компаниями как наиболее перспективные вещества для разработки лекарственных средств. Основываясь на работах по синтезу различных производных 2-пирролидинкарбоновых кислот [9, 10] и знаний фармакофоров известных ингибиторов (винилсульфовый фрагмент [7] и нитрильная группа [8]) осуществлен виртуальный дизайн и синтез 5-фенилпролинов **A** и **B** (рис. 1), а также исследованы их ингибирующие свойства по отношению к *S. aureus* SrtA.

Синтез соединений **A** и **B** основан на реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диполярофилов к азометинидам, генерируемым из иминоэфиров α -аминокислот. Взаимодействие дивинилсульфона (ДВС) и иминоэфиров **1**, синтезированных из метилового эфира глицина и бензальдегидов, в присутствии ацетата серебра (I) приводит к образованию 4-винилсульфонил-5-фенилпролинов **2a-b** с выходом, не превышающим 30% (схема 1), что отличается от ранее исследованной реакции диметилового эфира 2-бензилиденаминопентандиовой кислоты и ДВС [9].

Невысокий выход целевых продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения **2** объясняется бифункциональностью используемого диполярофила и возможностью конкурирующего сопряженного присоединения ДВС в α -положение иминоэфира **1** (схема 2) [11]. Металлодиполь **B** способен выступать в роли донора Михаэля и при взаимодействии с ДВС образовывать азометинилд **Г**. Последний при внутримолекулярной реакции образует бициклический продукт **3**, а при присоединении второй молекулы ДВС – за-

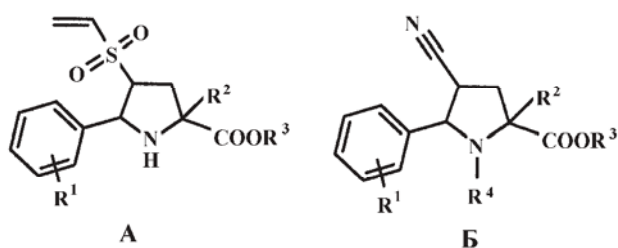
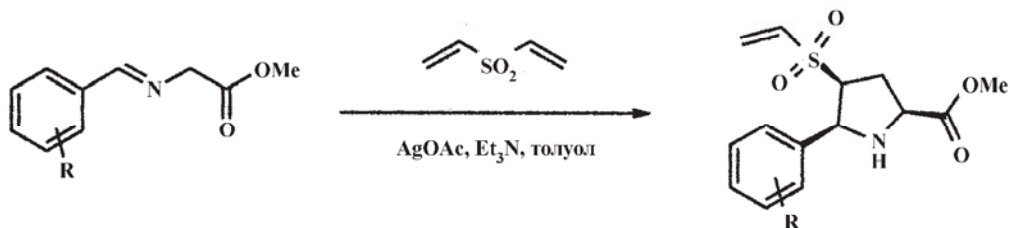
Рис. 1. 5-Фенилпролины **A** и **B**

Схема 1

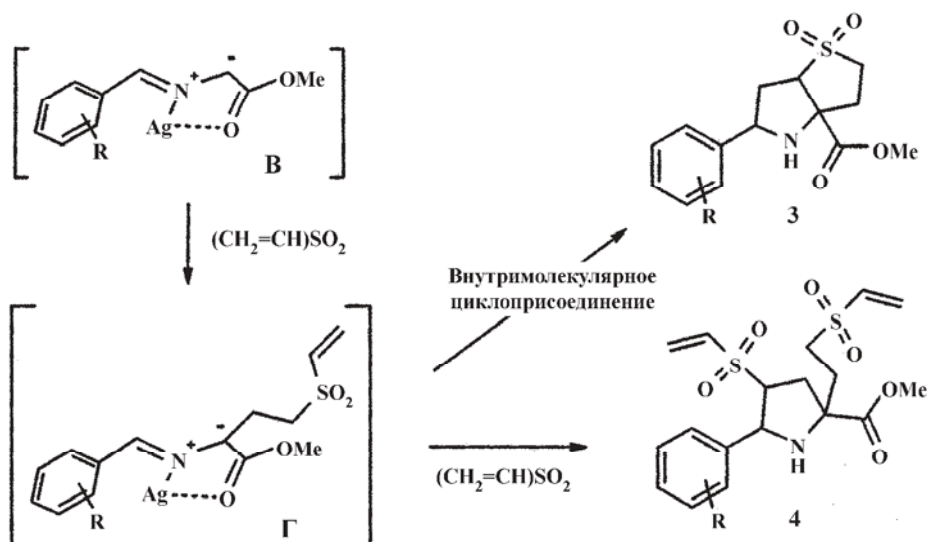


1а-в

R=H (а); 2-F (б); 3-F (в)

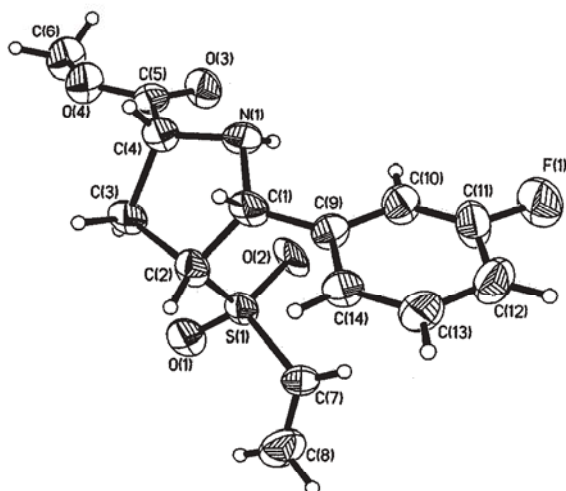
(+/-)-2а-в, 13–26%

Схема 2



Величины некоторых длин связей (d , Å) и валентных углов (ω , град) в молекуле 2в

Связь	d , ?	Связь	d , ?	Угол	ω , град
S(1)–O(1)	1,378(10)	N(1)–C(1)	1,472(14)	O(1)–S(1)–O(2)	117,6(6)
S(1)–O(2)	1,455(8)	O(3)–C(5)	1,235(17)	O(1)–S(1)–C(7)	109,7(7)
S(1)–C(7)	1,764(13)	O(4)–C(5)	1,259(16)	O(1)–S(1)–C(2)	106,6(6)
S(1)–C(2)	1,812(12)	O(4)–C(6)	1,401(16)	O(2)–S(1)–C(2)	110,5(6)
F(1)–C(11)	1,351(18)	C(7)–C(8)	1,31(2)	C(7)–S(1)–C(2)	104,9(6)
N(1)–C(4)	1,453(15)	–	–	C(4)–N(1)–C(1)	105,9(9)

Рис. 2. Молекулярная структура соединения **2в**

мещенный 5-фенилпролин **4**, содержащий две винилсульфоновые группы. Соединения, спектрально соответствующие структурам **3** и **4**, были получены в результате реакции иминоэфиров **1** и ДВС, но детально не изучались.

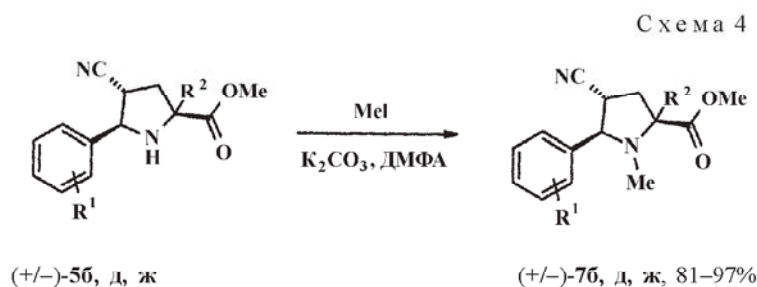
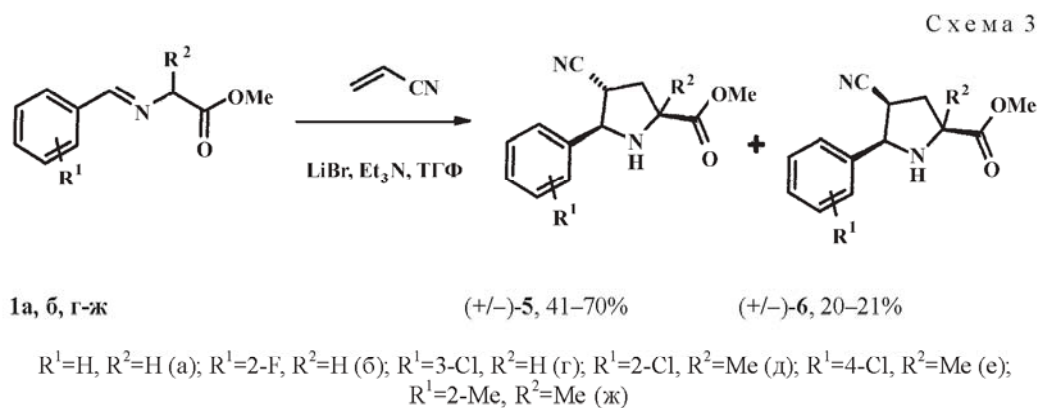
Цис-расположение всех трех заместителей по отношению друг к другу в пирролидинилвинилсульфоне **2в** установлено методом рентгеноструктурного анализа (рис. 2). Избранные длины связей и валентные углы для **2в** приведены в таблице. Основные геометрические параметры молекулы **2в** имеют обычные значения [12].

Химические сдвиги и КССВ протонов пирролидинового цикла в спектрах ^1H ЯМР пролинов **2а-в** практически полностью совпадают (см. экспериментальную часть), что позволяет сделать вывод об идентичности пространственного строения всех трех соединений. Пирролидинилвинилсульфоны **2а-в** устойчивы при хранении при $+4^\circ\text{C}$ в течение одного года, несмотря на присутствие в одной молекуле акцептора (винилсульфоновая группа) и донора (вторичный амин) Михаэля.

Введение циано-группы в пирролидиновое кольцо осуществляли взаимодействием иминоэфиров **1**, полученных из метиловых эфиров глицина и аланина, а также бенальдегидов и акрилонитрила в присутствии бромид лития (схема 3). Циклоприсоединение в данном случае характеризуется низкой стереоселективностью и приводит к образованию *экзо*-аддуктов **5** и *эндо*-аддуктов **6** [13]. Изомерные 4-циано-5-фенилпролинаты **5** и **6** разделяются хроматографически или дробной перекристаллизацией.

Дальнейшую модификацию структуры потенциальных ингибиторов осуществляли путем метилирования вторичного аминного азота в соединениях **5** (схема 4).

Все синтезированные в данной работе 4-замещенные 5-фенилпролинаты **2**, **5**, **6** и **7** ингибируют *S. aureus* сортазу SrtA в экспериментах *in vitro* при концентрации 5 мМ. Подробности этих тестов будут изложены в отдельной публикации.



Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе "Bruker AMX-400" [400 МГц (^1H), 100 МГц (^{13}C)] при температуре 303 К в растворах в ДМСО- d_6 или CDCl_3 с использованием остаточных сигналов растворителя в качестве внутренних стандартов. Значения КССВ (J) приведены в герцах (Гц). Рентгеноструктурное исследование соединения **2в** выполнено на автоматическом дифрактометре "Enraf-Nonius CAD4" при температуре 293 К. Соединения **2**, **5**, **6** и **7** синтезированы в соответствии с экспериментальными методами, описанными нами ранее [9, 10].

Метилловый эфир (2S*,4S*,5S*)-5-фенил-4-этиленсульфонилпирролидин-2-карбоновой кислоты (2а). Выход 13%, бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}} = 111\text{--}112^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.66–2.80 м (2H, H-3); 3.09 уш.с (1H, NH); 3.76 д.д.д (1H, H-4, J 8.3, 6.3, 6.3); 3.84 с (3H, COOCH_3); 4.02 д.д (1H, H-2, J 8.3, 8.3); 4.57 д (1H, H-5, J 6.3); 5.39 д.д (1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$, J 16.4, 9.9); 5.61 д (1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$, J 9.9); 5.92 д (1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$, J 16.4, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 7.31–7.39 м (3H, Ar); 7.42–7.46 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 30.74; 52.54; 58.46; 64.26; 67.27; 128.25 (2C); 128.33 (2C); 128.40; 129.53; 134.97; 136.10; 172.35.

Найдено (%): С (56,81); Н (5,87); N (4,48). $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено (%): С (56,93); Н (5,80); N (4,74).

Метилловый эфир (2S*,4S*,5S*)-5-(2-фторфенил)-4-этиленсульфонилпирролидин-2-карбоновой кислоты (2б). Выход 26%, бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}} = 97\text{--}99^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.73–2.89 м (2H, H-3); 3.20 уш.с (1H, NH); 3.85 с (3H, COOCH_3); 3.87–3.92 м (1H, H-4); 3.99 д.д (1H, H-2, $J = 9.1, 7.6$); 4.61 д (1H, H-5, $J = 6.1$); 5.65 м (1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5.81–5.85 м (2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 6.99–7.06 м (1H, Ar); 7.21 т (1H, Ar, J 7.6); 7.30–7.37 м (1H, Ar); 7.56 т (1H, Ar, J 7.3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 30.97; 52.54; 58.11; 58.70; 64.39; 114.63 д ($J_{\text{CF}} = 21.2$); 123.25 д ($J_{\text{CF}} = 13.9$); 124.22; 128.36 д ($J_{\text{CF}} = 3.7$); 129.75 д ($J_{\text{CF}} = 8.7$); 129.80; 135.08; 160.77 д ($J_{\text{CF}} = 245.9$); 171.99.

Найдено (%): С (53,87); Н (5,07); N (4,68). $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FNO}_4\text{S}$. Вычислено (%): С (53,66); Н (5,15); N (4,47).

Метилловый эфир (2S*,4S*,5S*)-5-(3-фторфенил)-4-этиленсульфонилпирролидин-2-карбоновой кислоты (2в). Выход 19%, бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}} = 99\text{--}100^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ ,

м.д.: 2.64–2.78 м (2H, H-3); 3.00 уш.с (1H, NH); 3.77 д.д.д (1H, H-4, J 7.8, 6.6, 6.6); 3.84 с (3H, COOCH_3); 4.01 т (1H, H-2, J 8.3); 4.58 д (1H, H-5, J 6.6); 5.60–5.75 м (2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5.98 д (1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$, $J = 16.2$); 7.03 т.д (1H, Ar, J 8.3, 1.5); 7.18–7.27 м (2H, Ar); 7.34 д.д.д (1H, Ar, J 7.8, 7.8, 6.1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 30.61; 52.57; 58.28; 63.56; 66.76; 115.25 д ($J_{\text{CF}} 21.2$); 115.40 д ($J_{\text{CF}} 22.7$); 124.03; 129.77 д ($J_{\text{CF}} 8.1$); 129.86; 134.90; 139.01 д ($J_{\text{CF}} 7.3$); 162.65 д ($J_{\text{CF}} = 247.4$); 172.25. Найдено (%): С (53,52); Н (5,05); N (4,28). $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FNO}_4\text{S}$. Вычислено (%): С (53,66); Н (5,15); N (4,47).

Метилловый эфир (2S*,4R*,5R*)-5-фенил-4-цианопирролидин-2-карбоновой кислоты (5а). Выход 41%, бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}} = 90^\circ\text{C}$. Лит. данные: $T_{\text{пл}} = 93\text{--}94^\circ\text{C}$ [13]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.46–2.55 м (1H, H-3); 2.57–2.64 м (1H, H-3); 2.69 уш.с (1H, NH); 3.26–3.32 м (1H, H-4); 3.83 с (3H, COOCH_3); 3.99 д.д (1H, H-2, $J = 8.5, 6.7$); 4.42 д (1H, H-5, $J = 6.3$); 7.32–7.38 м (1H, Ar); 7.41 т (2H, Ar, $J = 7.3$); 7.49 д (2H, Ar, J 7.6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 34.15; 35.94; 52.59; 58.55; 64.70; 119.28; 127.04 (2C); 128.54; 128.67 (2C); 137.72; 172.96. Найдено (%): С (67,99); Н (6,03); N (12,28). $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): С (67,81); Н (6,13); N (12,17).

Метилловый эфир (2S*,4R*,5R*)-5-(2-фторфенил)-4-цианопирролидин-2-карбоновой кислоты (5б). Выход 41%, бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}} = 51^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.44–2.52 м (1H, H-3); 2.59 м (2H, H-3, NH); 3.42–3.49 м (1H, H-4); 3.82 с (3H, COOCH_3); 3.97 д.д (1H, H-2, J 8.8, 6.8); 4.67 д (1H, H-5, $J = 6.6$); 7.04–7.12 м (1H, Ar); 7.22 т.д (1H, Ar, J 7.6, 0.8); 7.30–7.37 м (1H, Ar); 7.73 т.д (1H, Ar, $J = 7.6, 1.0$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 34.01; 34.62; 52.56; 58.03; 58.23; 115.14 д ($J_{\text{CF}} = 22.0$); 119.12; 124.50 д ($J_{\text{CF}} = 2.9$); 125.16 д ($J_{\text{CF}} = 13.2$); 127.87 д ($J_{\text{CF}} = 3.7$); 129.92 д ($J_{\text{CF}} = 8.8$); 160.22 д ($J_{\text{CF}} = 245.9$); 172.72.

Найдено (%): С (62,72); Н (5,29); N (11,18). $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): С (62,90); Н (5,28); N (11,28).

Метилловый эфир (2S*,4R*,5R*)-5-(3-хлорфенил)-4-цианопирролидин-2-карбоновой кислоты (5г). Выход 50%, бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}} = 97\text{--}99^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 2.20–2.27 м (1H, H-3); 2.52–2.58 м (1H, H-3); 3.62–3.67 м (1H, NH); 3.70 с (3H, COOCH_3); 3.71–3.76 м (1H, H-4); 3.90–3.96 м (1H, H-2); 4.43 д.д (1H, H-5, $J = 6.1, 6.1$); 7.32–7.44 м (3H, Ar); 7.55–7.58 м (1H, Ar). Найдено (%): С (59,15); Н (5,01); N (10,69). $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): С (58,99); Н (4,95); N (10,58).

Метилловый эфир (2*S,4*R**,5*R**)-2-метил-5-(2-хлорфенил)-4-цианопирролидин-2-карбоновой кислоты (5д).** Выход 58%, бесцветные кристаллы, $T_{пл} = 95^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.42 с (3H, CH_3); 2.24 д.д (1H, H-3, J 13.2, 8.1); 2.64 д.д (1H, H-3, $J = 13.2, 4.1$); 3.38–3.44 м (1H, NH); 3.70 с (3H, COOCH_3); 3.86 д.д.д (1H, H-4, J 8.1, 6.0, 4.1); 4.87 д.д (1H, H-5, $J = 6.0$); 7.32 т.д (1H, Ar, $J = 7.5, 1.8$); 7.39 т.д (1H, Ar, $J = 7.5, 1.3$); 7.49 д.д (1H, Ar, J 7.8, 1.3); 7.84 д.д (1H, Ar, $J = 7.8, 1.8$).

Найдено (%): С (60,15); Н (5,31); N (10,19). $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): С (60,33); Н (5,42); N (10,05).

Метилловый эфир (2*S,4*R**,5*R**)-2-метил-5-(4-хлорфенил)-4-цианопирролидин-2-карбоновой кислоты (5е).** Выход 70%, бесцветные кристаллы, $T_{пл} = 101\text{--}102^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.40 с (3H, CH_3); 2.16 д.д (1H, H-3, J 7.8, 13.2); 2.65 д.д (1H, H-3, J 3.7, 13.2); 3.38 д (1H, NH, J 6.1); 3.70 с (3H, COOCH_3); 3.65–3.69 м (1H, H-4); 4.60 д.д (1H, H-5, $J = 6.1, 6.1$); 7.39–7.50 м (4H, Ar). Найдено (%): С (60,45); Н (5,55); N (10,29). $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): С (60,33); Н (5,42); N (10,05).

Метилловый эфир (2*S,4*R**,5*R**)-2-метил-5-(*o*-толил)-4-цианопирролидин-2-карбоновой кислоты (5ж).** Выход 46% (маслообразное вещество). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.42 с (3H, CH_3); 2.23 д.д (1H, H-3, $J = 7.8, 13.2$); 2.30 с (3H, ArCH_3); 2.64 д.д (1H, H-3, $J = 3.9, 13.2$); 3.18 д (1H, NH, $J = 6.1$); 3.71 с (3H, COOCH_3); 3.76 д.д.д (1H, H-4, $J = 3.9, 6.1, 7.8$); 4.72 д.д (1H, H-5, $J = 6.1, 6.1$); 7.12–7.23 м (3H, Ar); 7.68 д.д (1H, Ar, $J = 1.5, 8.5$).

Найдено (%): С (69,55); Н (7,05); N (10,69). $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): С (69,74); Н (7,02); N (10,84).

Метилловый эфир (2*S,4*S**,5*R**)-5-фенил-4-цианопирролидин-2-карбоновой кислоты (6а).** Выход 20%, бесцветные кристаллы, $T_{пл} = 77^\circ\text{C}$. Лит. данные: бесцветная жидкость [13]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.48–2.61 м (3H, H-3, NH); 2.83 к (1H, H-4, $J = 9.0$); 3.80 с (3H, COOCH_3); 4.08 д.д (1H, H-2, $J = 8.8, 5.3$); 4.37 д (1H, H-5, $J = 9.0$); 7.33–7.42 м (3H, Ar); 7.48–7.52 м (2H, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 34.31; 36.42; 52.54; 58.54; 67.27; 119.76; 126.63 (2C); 128.65; 128.95 (2C); 138.81; 173.68.

Найдено (%): С (67,70); Н (6,18); N (12,10). $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): С (67,81); Н (6,13); N (12,17).

Метилловый эфир (2*S,4*S**,5*R**)-5-(2-фторфенил)-4-цианопирролидин-2-карбоновой кислоты (6б).** Выход 21%, маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.49–2.54 м (2H, H-3); 2.61 уш.с (1H, NH); 3.01 к (1H, H-4, $J = 8.1$); 3.80 с (3H, COOCH_3); 4.12 т (1H, H-2, J 7.3); 4.71 д (1H, H-5, $J = 8.1$); 7.09 д.д.д (1H, Ar, $J = 10.6, 8.3, 0.8$); 7.18 т.д (1H, Ar, J 7.6, 0.8); 7.29–7.36 м (1H, Ar); 7.59 т.д (1H, Ar, $J = 7.6, 1.5$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 34.11; 35.11; 52.54; 58.70; 61.05; 115.84 д ($J_{\text{CF}} = 21.22$); 119.64; 124.68 д ($J_{\text{CF}} = 3.7$); 125.95 д ($J_{\text{CF}} = 12.4$); 128.43 д ($J_{\text{CF}} = 3.7$); 130.12 д ($J_{\text{CF}} = 8.1$); 160.73 д ($J_{\text{CF}} = 246.6$); 173.33. Найдено (%): С (63,15); Н (5,39); N (11,18). $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): С (62,90); Н (5,28); N (11,28).

Метилловый эфир (2*S,4*R**,5*R**)-1-метил-5-(2-фторфенил)-4-цианопирролидин-2-карбоновой кислоты (7б).** Выход 97%, бесцветные кристаллы, $T_{пл} = 66\text{--}68^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 2.16–2.23 м (1H, H-3); 2.23 с (3H, N-CH_3); 2.66 д.т (1H, H-3, $J = 13.2, 8.8$); 3.39 д.д (1H, H-4, $J = 8.8, 7.1$); 3.72 с (3H, COOCH_3); 3.72–3.77 м (1H, H-2); 4.09 д (1H, H-5, $J = 7.1$); 7.22 д.д.д (1H, Ar, $J = 10.7, 8.1, 1.1$); 7.29 д.д.д (1H, Ar, $J = 7.6, 1.1, 1.1$); 7.36–7.42 м (1H, Ar); 7.62 д.д.д (1H, Ar, $J = 7.6, 1.7, 1.7$). Найдено (%): С (64,25); Н (5,79); N (10,88). $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): С (64,11); Н (5,76); N (10,68).

Метилловый эфир (2*S,4*R**,5*R**)-1,2-диметил-5-(2-хлорфенил)-4-цианопирролидин-2-карбоновой кислоты (7д).** Выход 82%, бесцветные кристаллы, $T_{пл} = 95^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.32 с (3H, CH_3); 2.15 с (3H, N-CH_3); 2.32 д.д (1H, H-3, J 12.7, 8.3); 2.47–2.55 м (1H, H-3); 3.72 с (3H, COOCH_3); 3.90–3.97 м (1H, H-4); 4.35 д (1H, H-5, J 8.1); 7.36 т.д (1H, Ar, J 7.6, 1.8); 7.41–7.50 м (2H, Ar); 7.68 д.д (1H, Ar, J 7.6, 1.8). Найдено (%): С (61,36); Н (5,81); N (9,75). $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): С (61,54); Н (5,85); N (9,57).

Метилловый эфир (2*S,4*R**,5*R**)-1,2-диметил-5-(*o*-толил)-4-цианопирролидин-2-карбоновой кислоты (7ж).** Выход 81%, бесцветные кристаллы, $T_{пл} = 115\text{--}117^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.31 с (3H, CH_3); 2.11 с (3H, N-CH_3); 2.26 д.д (1H, H-3, $J = 8.1, 12.7$); 2.31 с (3H, ArCH_3); 2.55 д.д (1H, H-3, $J = 6.1, 12.7$); 3.72 с (3H, COOCH_3); 3.81–3.89 м (1H, H-4); 4.17 д (1H, H-5, $J = 7.6$); 7.15–7.28 м (3H, Ar); 7.56 д (1H, Ar, $J = 7.6$). Найдено (%): С (70,75); Н (7,35); N (10,59). $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): С (70,56); Н (7,40); N (10,29).

Рентгеноструктурное исследование соединения 2в. Кристаллы **2в** ($C_{14}H_{16}F_1N_1O_4S_1$, $M = 313.35$) моноклинные, пр. гр. *Cs*, $a = 14.985(9)$, $b = 10.398(7)$, $c = 10.610(5)$ Å, $\beta = 117.57(4)^\circ$, $V = 1465.5(15)$ Å³, $Z = 4$, $D_{\text{выч}} = 1,420$ г/см³, $CuK\alpha$ -излучение ($\lambda = 1,54178$ Å, графитовый монохроматор); $\mu(Cu-K\alpha) = 2,218$ мм⁻¹, $F(000) = 656$. Интенсивности 2229 отражений (из них 1684 независимых, $R_{\text{int}} = 0,0582$) измерены с использованием ω -сканирования в интервале $5,40 < \theta < 64,93^\circ$ ($-17 \leq h \leq 17$, $-3 \leq k \leq 12$, $-3 \leq l \leq 12$). Экспериментальные данные скорректированы с учетом факторов Лоренца и поляризации [14]. Учет поглощения проведен по экспе-

риментальным кривым азимутального сканирования. Структура расшифрована прямым методом (SHELX-86 [15]). Все неводородные атомы уточнены в полноматричном анизотропном МНК по F^2 (SHELXL-97 [16]). Аминный атом N1 (рис. 2) был найден из разностного синтеза, все остальные водородные атомы были помещены в рассчитанные позиции; все атомы водорода уточнены по схеме "наездника". Окончательное значение факторов расходимости составило $R_1 = 0,1162$, $wR_2 = 0,2532$ для 976 отражений с $I > 2\sigma(I)$ и 191 параметра уточнения. Параметр Флака равен $-0,03(8)$, $\Delta\rho_{\text{мин, макс}} = -1,253, 0,631$ е/Å³.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ton-That H., Marraffini L.A., Schneewind O. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2004. **1694**. P. 269.
2. Paterson G.K., Mitchell T.J. // *Microbes and Infection*. 2006. **8**. P. 145.
3. Connolly K.M., Smith B.T., Pilpa R., Ilangovan U., Jung M.E., Clubb R.T. // *J. Biol. Chem.* 2003. **278**. P. 34061.
4. Kruger R.G., Barkallah S., Frankel B.A., McCafferty D.G. // *Bioorg. Med. Chem.* 2004. **12**. P. 3723.
5. Park B.-S., Kim J.-G., Kim M.-R., Lee S.-E., Takeoka G.R., Oh K.-B., Kim J.-H. // *J. Agric. Food Chem.* 2005. **53**. P. 9005.
6. Oh K.-B., Oh M.-N., Kim J.-G., Shin D.-S., Shin J. // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2006. **70**. P. 102.
7. Frankel B.A., Bentley M., Kruger R.G., McCafferty D.G. // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. **126**. P. 3404.
8. Oh K.-B., Kim S.-H., Lee J., Cho W.-J., Lee T., Kim S. // *J. Med. Chem.* 2004. **47**. P. 2418.
9. Кудрявцев К.В., Нуколова Н.В., Кокорева О.В., Смолин Е.С. // *ЖОрХ*. 2006. **42**. С. 424.
10. Kudryavtsev K.V., Tsentalovich M.Yu., Yegorov A.S., Kolychev E.L. // *J. Heterocyclic Chem.* 2006. **43**. P. 1461.
11. Barr D.A., Donegan G., Grigg R. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 1989. P. 1550.
12. Allen F.H. // *Acta crystallogr.* 2002. **B58**. P. 380.
13. Tsuge O., Kanemasa S., Yoshioka M. // *J. Org. Chem.* 1988. **53**. P. 1384.
14. Harms K. XCAD4. Program for the Lp-Correction of Nonius CAD4 Data. Marburg, Germany, 1997.
15. Sheldrick G.M. // *Acta crystallogr.* 1990. **46A**. P. 467.
16. Sheldrick G.M. SHELXL-97. Program for the Refinement of Crystal Structures. University of Gottingen, Germany, 1997.

Поступила в редакцию 09.04.07

SYNTHESIS OF 5-PHENYL PROLINE DERIVATIVES WITH ANTIBACTERIAL ACTIVITY

K.V. Kudryavtsev, M.Yu. Tsentalovich

(Division of Organic Chemistry)

Methyl esters of 5-aryl prolines with 4-ethenesulfonyl or 4-cyano functionality at pyrrolidine scaffold have been synthesized. 4-Ethenesulfonyl derivatives have all substituents *cis* to each other according X-ray analysis. All synthesized compounds *in vitro* inhibit *S. aureus* sortase SrtA.