

УДК 547.747; 543.429.23; 539.26

**СИНТЕЗ ЭФИРОВ 4-МЕТИЛСУЛЬФОНИЛЗАМЕЩЕННЫХ
цис-5-АРИЛПРОЛИНОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ
СОРТАЗЫ А *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
И ТРОМБИНА (ФАКТОРА IIА)**© 2013 г. **В.А. Калязин¹, П.С. Петров¹, В.А. Васин¹, Н.В. Сомов²**¹Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарёва, Саранск²Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского

orgchem@mrsu.ru

Поступила в редакцию 07.11.2012

Винил(метил)-, α -бромвинил(метил)- и бензил(винил)сульфоны вступают при 20°C в толуоле в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинидами, генерируемыми из *N*-арилиминов метиловых и этиловых эфиров глицина и аланина при действии каталитических добавок ацетата серебра и триэтиламина, с образованием сульфонилазамещенных *цис*-5-арилпролинов – веществ с широким спектром биологической активности, которые могут рассматриваться в качестве основы при разработке лекарственных препаратов избирательного действия. Обсуждено строение *цис*-5-арилпролинов.

Ключевые слова: винилсульфон, азометинилд, 1,3-диполярное циклоприсоединение, корреляционная ЯМР-спектроскопия, РСА.

Введение

Пирролидиновый цикл является важным структурным фрагментом многих биологически активных соединений [1], примерами которых могут служить нейропротектор кайтоцефалин и противоопухолевый препарат биоксаломицин β 2, а также природная аминокислота – *L*-пролин. Сравнительно недавно [2] была обнаружена и исследована *in vitro* ингибирующая активность *цис*-5-фенилпролинов по отношению к сортазе А золотистого стафилококка. Кроме того, ряд *цис*-5-арилпролинов показал ингибирующую активность по отношению к тромбину (фактору IIа) [3], а некоторые *N*-замещенные *цис*-5-гетероарилпролины проявляют ингибирующие свойства к вирусу гепатита С [4]. Дополнительные электроацепторные заместители в пролинах способны нековалентно взаимодействовать с аминокислотными остатками белковых молекул, что способствует их лучшей адгезии на поверхности и усилению ингибирующей активности. В качестве таких заместителей могут быть использованы, как перспективные, сульфонильные группы, обеспечивающие повышение растворимости соединений в водных средах.

Цель настоящего исследования – изучение возможности стереонаправленного синтеза 4-метилсульфонилзамещенных *цис*-5-арилпролинов – веществ с потенциально высокой биологической активностью – на основе реакций [3+2]-циклоприсоединения азометинилидов к

различным винил(метил)сульфонам, выделение и идентификация продуктов присоединения, которые в дальнейшем будут использованы для биоскрининга.

Обсуждение результатов

В качестве диполярофилов при получении функционализированных пролинов – производных 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот – нами были выбраны известные винил(метил)-, α -бромвинил(метил)- и бензил(винил)сульфоны **1** – **3**. Азометинилиды **4** – **7** генерировались в ходе реакции из *N*-арилиминов эфиров α -аминокислот, синтезированных из эфиров глицина или аланина и ароматических альдегидов. Реакцию соединений **4** – **7** с небольшим избытком винилсульфона **1** – **3** проводили согласно методике [5] в атмосфере сухого аргона при 20°C без доступа света в толуоле в присутствии каталитической добавки AgOAc и триэтиламина в течение 48 ч, контролируя ее ход методом ТСХ. В этих условиях, согласно литературным данным [6], из альдиминов эфиров аминокислот стереоселективно образуется металлодиполь *син,син*-конфигурации, который с высокой стерео- и региоселективностью присоединяется к диполярофилу. Процесс идет через возможные *re*- и *si*-направления, что приводит к смеси энантиомеров [7]. В качестве продуктов проведенных нами реакций были получены пролины **8** – **18**, которые выделены в виде рацемических смесей с удовлетворительными выходами колоночной хроматографией на силикагеле и очищены

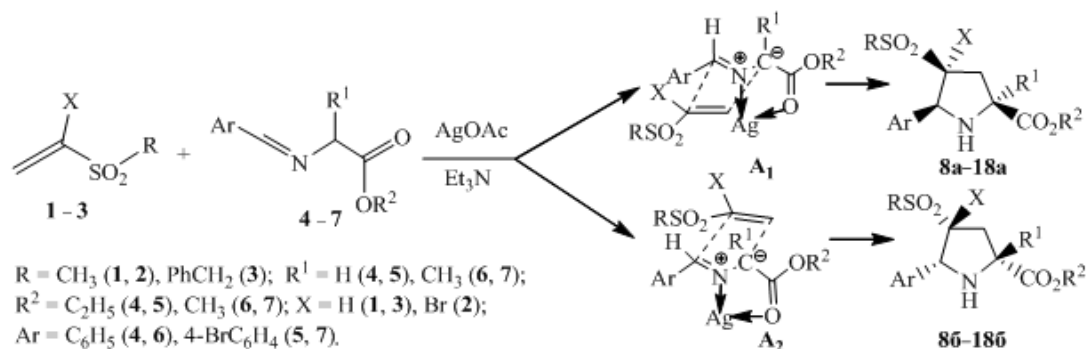
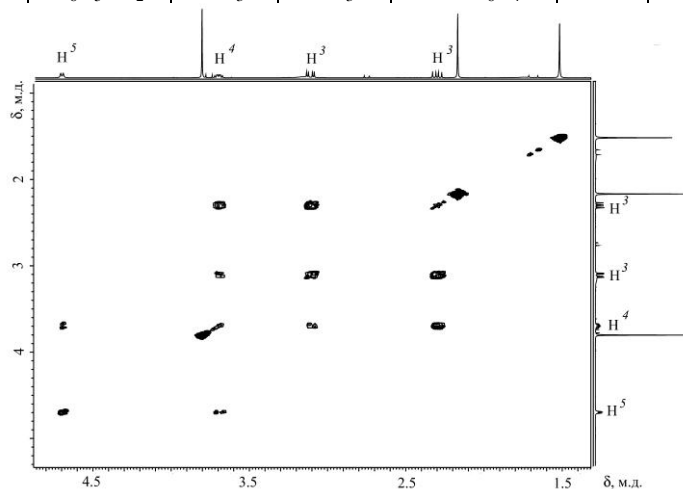


Схема 1

Таблица 1

Выходы соединений 8 – 18

Соединение	R	R ¹	R ²	Ar	X	Выход, %
8	CH ₃	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	68
9	CH ₃	H	C ₂ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	H	66
10	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	H	58
11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄	H	62
12	CH ₃	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	Br	68
13	CH ₃	H	C ₂ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	Br	64
14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	Br	65
15	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄	Br	55
16	C ₆ H ₅ CH ₂	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	60
17	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	H	75
18	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄	H	70

Рис. 1. Фрагмент спектра ^1H - ^1H COSY соединения **11**

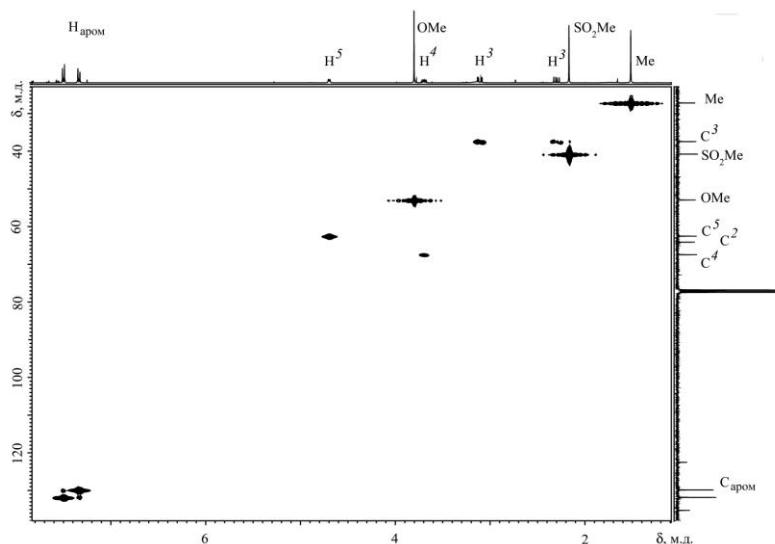
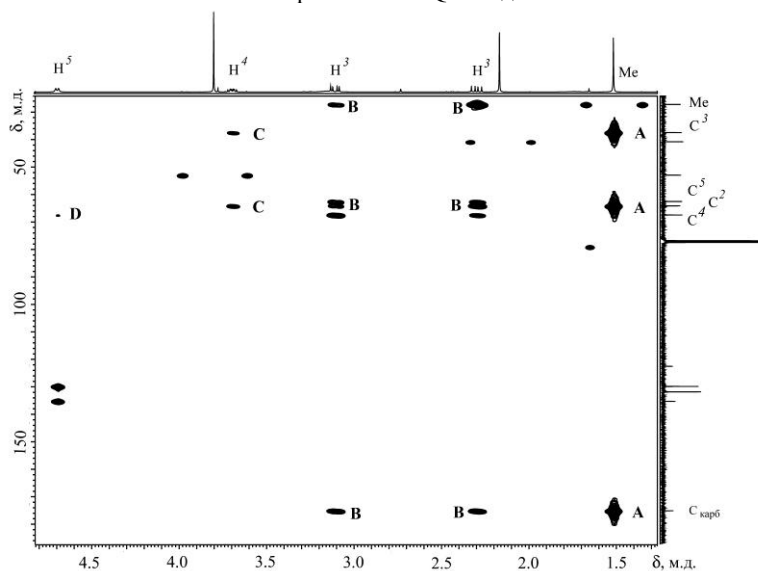
кристаллизацией (табл. 1). Возможный механизм образования соединений **8 – 18** через переходные состояния A_1 и A_2 , в которых принимает участие металлодиполь, представлен на схеме 1.

Строение соединений **8 – 18** устанавливали методами ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР-масс-спектрометрии и РСА. Так, в их ИК-спектрах присутствуют интенсивные полосы поглощения при ~ 1100 и ~ 1300 cm^{-1} , отвечающие валентным колебаниям сульфонильной группы. Сложноэфирная группа обнаруживается по интенсивной полосе валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ при ~ 1725 – 1750 cm^{-1} . Валентные колебания NH -группы проявляются при ~ 3300 – 3400 cm^{-1} .

Масс-спектры соединений **8 – 18** содержат пики молекулярных ионов и характерных фрагментов молекул.

При доказательстве строения углеродного скелета молекул использовали 1D-NOE и 2D-корреляции (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^1H NOESY). На рис. 1 представлен ^1H - ^1H COSY спектр пролина **11**, из которого можно выявить спиновую систему протонов H^3 , H^4 и H^5 (ABCD).

Исходя из HMQC-корреляции (рис. 2), можно соотнести сигналы C- и H-атомов соединения **11** и выделить четвертичные и другие без-

Рис. 2. Спектр ^1H - ^{13}C НМҚС соединения **11**Рис. 3. Фрагмент спектра ^1H - ^{13}C НМВС соединения **11**

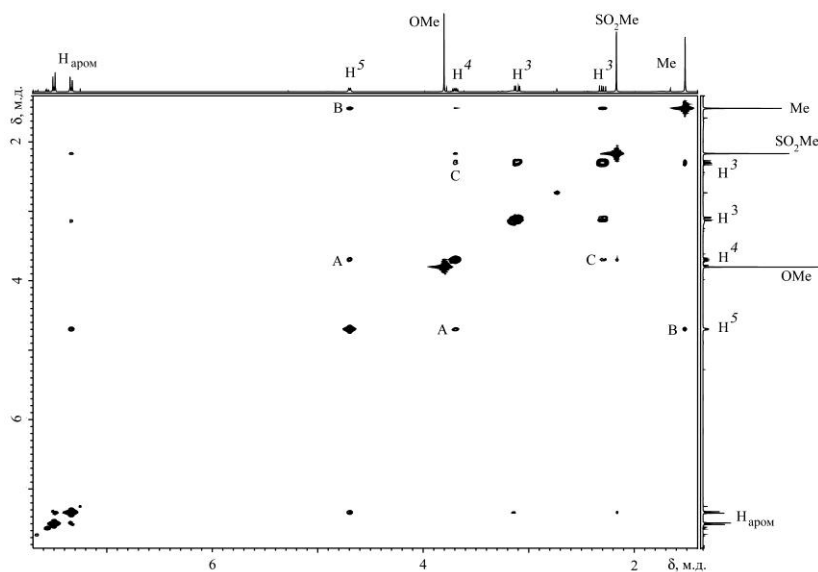
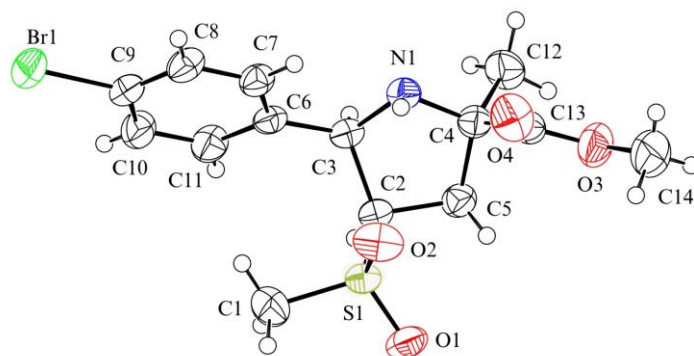
водородные атомы углерода, для которых отсутствуют кросс-пики в спектрах такого типа.

Окончательно строение углеродного скелета пролина **11** устанавливали с помощью дальнейшей С–Н-корреляции с применением НМВС-метода. Так, на рис. 3 кросс-пики **A** соответствуют взаимодействию протонов CH_3 -группы с атомами C_3 , C_4 и $\text{C}_{\text{карб}}$. Кросс-пики **B** отвечают за взаимодействия протонов H^3 с С-атомом метильной группы, атомами C^2 , C^5 и $\text{C}_{\text{карб}}$. Кросс-пики **C** и **D** соответствуют корреляции протона H^4 с C^2 -атомом и протона H^5 с атомами C^3 и C^4 соответственно.

Данные взаимодействия находятся в полном согласии с ^1H - ^1H COSY корреляцией и однозначно подтверждают структуру углеродного скелета исследуемой молекулы. Аналогично анализировали строение углеродных остовов остальных соединений.

Установление конфигурации заместителей при оптически активных атомах углерода в пролинах **11**, **12** и **17** осуществляли с помощью ^1H - ^1H NOESY спектроскопии. На рис. 4 приведен корреляционный ^1H - ^1H NOESY спектр соединения **11**.

Кросс-пики **A** соответствуют взаимодействию протонов H^4 и H^5 , что указывает на *цис*-расположение заместителей при C^4 и C^5 атомах. Кросс-пики **B** отвечают за взаимодействие протонов CH_3 -группы и H^5 , а это возможно лишь при *цис*-ориентации заместителей у C^2 и C^5 . Кросс-пики **C** показывают взаимодействие протонов H^4 и H^3 . Для сульфонов **8** – **10**, **13** – **16** и **18** пространственное строение определяли, исходя из результатов 1D-NOE эксперимента. В качестве облучаемых ядер последовательно были выбраны протоны CH_3 -группы, H^4 и H^5 . При

Рис. 4. Спектр ^1H - ^1H NOESY соединения **11**Рис. 5. Пространственное строение соединения **11** по данным РСА

регистрации спектра на частоте ядра H^3 наблюдались сигналы протонов H^4 , H^3 и CH_3 -группы, что говорит о близости расположения этих атомов. Аналогичная картина наблюдалась при проведении эксперимента на частотах ядер H^4 и CH_3 -группы. Полученные результаты достаточно убедительно подтверждают конфигурацию заместителей при C^2 , C^4 , и C^5 атомах пирролидинового цикла для сульфонов **8** – **18**.

Строение соединения **11** и, следовательно, правильность нашей интерпретации структурно-спектральных корреляций однозначно подтверждаются данными РСА (рис. 5).

Условия рентгеноструктурного анализа и кристаллографические параметры соединения **11** приведены в табл. 2.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре JEOL JNM-ECX400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 , а в некоторых особо указанных случаях – в DMSO-d_6 . Химические сдвиги

приведены в шкале δ (м.д.) относительно остаточных пиков растворителей. ИК-спектры сняты на фурье-спектрометре ИнфраЛЮМ ФТ-02 в таблетках КВг. Условия аналитической ТСХ: адсорбент – Silufol UV-254, элюент – петролейный эфир–этилацетат (2 : 1), проявление в УФ-свете или парами йода. Для колоночной хроматографии использовали силикагель L 40/60 μ ; элюент – легкий петролейный эфир–этилацетат (4 : 1).

Винилсульфоны **1** [8], **2** [9] и **3** [10] получали по литературным методикам. *N*-Арилимины метиловых и этиловых эфиров глицина и аланина **4** – **7** синтезировали по методике [5].

Получение сульфонилзамещенных сложных эфиров *цис*-5-арилпролинов **8 – **18**. Общая методика.** К защищенному от света раствору 10 ммоль имина **4** – **7** в 20 мл сухого толуола в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании добавляли 2.5 г (15 ммоль) безводного ацетата серебра. Через 15 мин приливали раствор 11 ммоль винилсульфона **1** – **3** в 10 мл сухого толуола. К полученной суспензии быстро прибавляли 2 мл (15 ммоль) сухого

Таблица 2

**Кристаллографические данные, характеристики дифракционного эксперимента
и параметры уточнения структуры соединения 11**

Формула	$C_{14}H_{18}BrNO_4S$
Молекулярная масса, а.е.м.	376.26
T , К	293(2)
Внешний вид	Бесцветные кристаллы
Размеры кристалла, мм	$0.2796 \times 0.1848 \times 0.1654$
Тип решетки	Моноклинная
Пр. гр.	$P1\ 21/c\ 1$
Число формульных единиц Z	4
a, b, c , Å	11.0752(2), 10.4369(2), 14.7957(3)
α, β, γ , °	90, 111.495(2), 90
Объем ячейки V , Å ³	1591.30(5)
Плотность D_x , г/см ³	1.571
Коэффициент поглощения μ , мм ⁻¹	2.728
$F(000)$	768
Излучение	MoK α ($\lambda = 0.71073$ Å)
Область съемки	$-15 \leq h \leq 15, -14 \leq k \leq 14, -21 \leq l \leq 21$
Количество рефлексов всего/независимых/ $c > 2\sigma F$	29623/4854/3909, $R_{int} = 0.0249$
Область сбора данных по θ , град.	3.37–30.5
S по F^2	1.041
$R [I > 2\sigma(I)]$	$R(F) = 0.0346, wR(F^2) = 0.0809$
R (весь массив)	$R(F) = 0.0467, wR(F^2) = 0.0863$
Остаточная электронная плотность (min/max), е/Å ³	-0.64/0.601

триэтиламина. Перемешивание продолжали в инертной атмосфере в защищенной от света колбе в течение двух суток. Реакционную смесь разбавляли двукратным по объему количеством CH_2Cl_2 и фильтровали. Фильтрат промывали 2×20 мл насыщенного раствора NH_4Cl и водой; органическую фазу сушили $MgSO_4$. Растворитель отгоняли на ротаторном испарителе, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Кристаллизацией из смеси петролейного эфира и CH_2Cl_2 (4 : 1) выделили в индивидуальном состоянии соединения **8** – **18**.

(±) **Этил 4-метилсульфонил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат 8**. Т. пл. 121–122°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 779 ср, 1130 с, 1207 ср, 1296 оч. с, 1458 сл, 1740 оч. с, 3301 сл. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 1.24 т (3H, OCH₂CH₃, J 7.4 Гц), 2.20 с (3H, CH₃SO₂), 2.40–2.47 м (1H, H³), 2.56–2.64 м (1H, H³), 3.89 т (1H, H², J 8.2 Гц), 4.00–4.06 м (1H, H⁴), 4.18 к (2H, OCH₂CH₃, J 7.4 Гц), 4.51 д (1H, H⁵, J 7.0 Гц), 7.29–7.46 м (5H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 14.1 (OCH₂CH₃), 29.7 (C³), 40.3 (CH₃SO₂), 57.3 (C²), 60.6 (OCH₂CH₃), 63.1 (C⁴), 65.3 (C⁵); 127.6, 127.8, 128.2, 137.3, C_{аром}; 172.3 (CO₂CH₂CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 297 (0.7) [M]⁺, 296 (1.1) [M–H], 250 (34.8), 249 (35.7), 170 (100), 169 (73), 143 (36.8), 115 (29.3), 91 (16.1), 80 (10.6), 79 (10), 65 (7.4), 63 (6.8), 54 (7.7). Найдено, %: С 56.08, Н 6.22, N 4.53, S 10.73. C₁₄H₁₉NO₄S. Вычислено, %: С 56.55, Н 6.44, N 4.71, S 10.78.

(±) **Этил 4-метилсульфонил-5-(4'-бромфенил)пирролидин-2-карбоксилат 9**. Т. пл. 137–138°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 756 сл, 1127

с, 1199 ср, 1300 с, 1377 ср, 1473 сл, 1732 оч. с, 3291 сл. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.32 т (3H, OCH₂CH₃, J 7.2 Гц), 2.24 с (3H, CH₃SO₂), 2.69–2.73 м (1H, H³), 2.69–2.73 м (1H, H³), 3.66–3.71 м (1H, H⁴), 3.96 т (1H, H², J 8.5 Гц), 4.27 к (2H, OCH₂CH₃, J 7.2 Гц), 4.54 д (1H, H⁵, J 6.4 Гц); 7.38 д (2H, J 8.4 Гц), 7.52 д (2H, J 8.4 Гц) H_{аром}. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.2 (OCH₂CH₃), 30.4 (C³), 40.6 (CH₃SO₂), 58.4 (C²), 61.6 (OCH₂CH₃), 63.7 (C⁴), 66.4 (C⁵); 122.4, 129.7, 131.7, 135.0, C_{аром}; 171.7 (CO₂CH₂CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 376 (4.1) [M+H], 375 (3.2) [M]⁺, 303 (34.6), 302 (40), 270 (32.5), 269 (42), 223 (74.2), 222 (100), 196 (13.5), 195 (19.5), 143 (83), 115 (67.6), 89 (23.1), 68 (15.1), 65 (8.1). Найдено, %: С 44.73, Н 4.79, N 3.74, S 8.60. C₁₄H₁₈BrNO₄S. Вычислено, %: С 44.69, Н 4.82, N 3.72, S 8.52.

(±) **Метил 2-метил-4-метилсульфонил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат 10**. Т. пл. 138–139°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 768 ср, 1130 с, 1146 с, 1258 ср, 1273 ср, 1300 с, 1435 ср, 1455 ср, 1732 оч. с, 1744 с, 3291 сл, 3306 сл. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.55 с (3H, CH₃), 2.01 с (3H, CH₃SO₂), 2.32 дд (1H, H³, J 8.3 и 15.1 Гц), 3.16 дд (1H, H³, J 4.4 и 15.1 Гц), 3.67–3.71 м (1H, H⁴), 3.82 с (3H, OCH₃), 4.74 д (1H, H⁵, J 6.2 Гц), 7.31–7.46 м (5H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.3 (C²CH₃), 37.3 (C³), 40.4 (CH₃SO₂), 52.7 (OCH₃), 63.1 (C²), 64.1 (C⁴), 67.8 (C⁵); 127.8, 128.5, 128.7, 135.6, C_{аром}; 175.1 (CO₂CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 297 (1.4) [M]⁺, 238 (38.6), 237 (27), 158 (100), 143 (19.5), 131 (29.4), 115 (21.6), 104 (7.4), 91 (12.6), 90 (10), 77 (9.2), 65 (6.5). Найдено, %: С 56.65, Н 6.43, N 4.77, S

10.68. $C_{14}H_{19}NO_4S$. Вычислено, %: С 56.55, Н 6.44, N 4.71, S 10.78.

(±) Метил 2-метил-4-метилсульфонил-5-(4'-бромфенил)пирролидин-2-карбоксилат

11. Т. пл. 125–126°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 768 ср, 1134 ср, 1153 с, 1253 ср, 1300 с, 1435 ср, 1493 сл, 1732 оч. с, 3306 сл. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.53 с (3H, CH_3), 2.18 с (3H, CH_3SO_2), 2.31 дд (1H, H^3 , J 8.3 и 15.1 Гц), 3.12 дд (1H, H^3 , J 4.8 и 15.1 Гц), 3.69–3.73 м (1H, H^4), 3.82 с (3H, OCH_3), 4.71 д (1H, H^5 , J 6.2 Гц); 7.35 д (2H, J 8.2 Гц), 7.52 д (2H, J 8.2 Гц) $H_{аром.}$. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27.1 (C^2CH_3), 37.3 (C^3), 40.6 (CH_3SO_2), 52.8 (OCH_3), 62.1 (C^2), 63.9 (C^4), 67.3 (C^5); 122.4, 129.7, 131.7, 135.1, $C_{аром.}$; 174.9 (CO_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 376 (0.2) [M+H], 375 (0.3) $[M]^+$, 317 (35.1), 315 (35.2), 270 (16.5), 269 (12.2), 238 (61.8), 237 (100), 236 (73), 210 (19.2), 208 (18.4), 157 (26.1), 156 (21.9), 115 (24.5), 89 (12.2), 82 (6.5), 63 (4.9). Найдено, %: С 44.74, Н 4.77, N 3.8, S 8.57. $C_{14}H_{18}BrNO_4S$. Вычислено, %: С 44.69, Н 4.82, N 3.72, S 8.52.

(±) Этил 4-бром-4-метилсульфонил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат 12. Т. пл. 110–111°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 764 ср, 1126 ср, 1138 ср, 1230 сл, 1273 сл, 1311 ср, 1462 сл, 1732 оч. с, 3301 сл. Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 1.25 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 2.40 с (3H, CH_3SO_2), 2.43 дд (1H, H^3 , J 8.2 и 15.1 Гц), 3.11 дд (1H, H^3 , J 8.2 и 15.1 Гц), 4.20 т (1H, H^2 , J 7.4 Гц), 4.20 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 4.91 с (1H, H^5), 7.39–7.57 м (5H, $H_{аром.}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 14.0 (OCH_2CH_3), 37.7 (C^3), 40.8 (CH_3SO_2), 56.7 (C^2), 60.9 (OCH_2CH_3), 73.3 (C^5), 80.3 (C^4); 128.1, 128.3, 128.7, 134.8, $C_{аром.}$; 171.3 ($CO_2CH_2CH_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 376 (0.9) [M+H], 375 (0.9) $[M]^+$, 303 (56), 302 (39), 223 (11.8), 222 (8.1), 191 (54.5), 143 (53.7), 117 (100), 104 (5.8), 90 (10.7), 77 (5.2), 63 (5.4). Найдено, %: С 44.63, Н 4.79, N 3.74, S 8.46. $C_{14}H_{18}BrNO_4S$. Вычислено, %: С 44.69, Н 4.82, N 3.72, S 8.52.

(±) Этил 4-бром-4-метилсульфонил-5-(4'-бромфенил)пирролидин-2-карбоксилат 13. Т. пл. 95–96°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 764 сл, 818 с, 841 ср, 1126 ср, 1138 с, 1231 ср, 1296 оч. с, 1466 ср, 1728 с, 3318 сл. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.32 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 2.30 с (3H, CH_3SO_2), 2.95 дд (1H, H^3 , J 8.9 и 14.9 Гц), 3.41 дд (1H, H^3 , J 7.4 и 14.9 Гц), 4.15 т (1H, H^2 , J 8.2 Гц), 4.28 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 4.79 с (1H, H^5); 7.51 д (2H, J 8.6 Гц), 7.57 д (2H, J 8.6 Гц) $H_{аром.}$. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.1 (OCH_2CH_3), 38.0 (C^3), 42.1 (CH_3SO_2), 57.4 (C^2), 61.9 (OCH_2CH_3), 74.3 (C^5), 78.3 (C^4); 123.5, 129.9, 131.6, 131.8 $C_{аром.}$; 170.7 ($CO_2CH_2CH_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 456 (1.2) [M+H], 455 (1.1) $[M]^+$, 381 (2.1), 301 (15), 270 (73.6), 269 (100), 268 (69), 223 (70.3), 222

(57.7), 197 (32.2), 195 (40), 143 (34.5), 115 (99.7), 104 (4.4), 89 (31.2), 63 (16.4). Найдено, %: С 36.99, Н 3.8, N 3.01, S 6.97. $C_{14}H_{17}Br_2NO_4S$. Вычислено, %: С 36.94, Н 3.76, N 3.08, S 7.04.

(±) Метил 4-бром-2-метил-4-метилсульфонил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат

14. Т. пл. 112–113°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 698сл, 760 ср, 1142 с, 1265 ср, 1316 с, 1439 ср, 1458 сл, 1748 оч. с, 3322 сл. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.64 с (3H, CH_3), 2.11 с (3H, CH_3SO_2), 2.64 д (1H, H^3 , J 16.5 Гц), 3.83 с (3H, OCH_3), 3.85 д (1H, H^3 , J 16.5 Гц), 4.99 с (1H, H^5), 7.41–7.66 м (5H, $H_{аром.}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27.4 (C^2CH_3), 37.8 (C^3), 48.8 (CH_3SO_2), 53.0 (OCH_3), 63.6 (C^2), 72.5 (C^5), 78.8 (C^4); 128.1, 128.7, 129.4, 131.8 $C_{аром.}$; 174.4 (CO_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 376 (0.9) [M+H], 375 (0.8) $[M]^+$, 317 (9.6), 316 (10.2), 237 (10.3), 236 (11.2), 191 (68), 157 (69), 143 (13.2), 131 (100), 115 (45.9), 104 (10.4), 91 (10.2), 90 (16.5), 78 (10), 77 (12.8), 63 (10). Найдено, %: С 44.73, Н 4.87, N 3.68, S 8.47. $C_{14}H_{18}BrNO_4S$. Вычислено, %: С 44.69, Н 4.82, N 3.72, S 8.52.

(±) Метил 4-бром-2-метил-4-метилсульфонил-5-(4'-бромфенил) пирролидин-2-карбоксилат

15. Т. пл. 95–96°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 578ср, 740 ср, 1126 с, 1218 оч. с, 1311 с, 1396 с, 1442 ср, 1743 с, 3382 с. Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 1.52 с (3H, CH_3), 3.04 д (1H, H^3 , J 15.1 Гц), 3.18 с (3H, CH_3SO_2), 3.26 д (1H, H^3 , J 15.1 Гц), 3.76 с (3H, OCH_3), 5.07 с (1H, H^5); 7.49 д (2H, J 8.4 Гц), 7.58 д (2H, J 8.4 Гц) $H_{аром.}$. Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 26.2 (C^2CH_3), 38.3 (C^3), 50.5 (CH_3SO_2), 53.3 (OCH_3), 63.4 (C^2), 64.4 (C^5), 83.5 (C^4); 122.5, 131.0, 132.0, 136.4, $C_{аром.}$; 174.9 (CO_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 455 (1.9) $[M]^+$, 454 (0.8) [M–H], 397 (8.6), 396 (12.4), 317 (10.6), 316 (15.2), 271 (65), 237 (59), 223 (15.2), 211 (100), 195 (55.8), 184 (16.3), 91 (11.2), 90 (16.4), 78 (14). Найдено, %: С 37.014, Н 3.70, N 3.16, S 7.10. $C_{14}H_{17}Br_2NO_4S$. Вычислено, %: С 36.94, Н 3.76, N 3.08, S 7.04.

(±) Этил 4-бензилсульфонил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат

16. Т. пл. 123–124°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 796 сл, 1155 ср, 1244 ср, 1277 ср, 1312 с, 1435 сл, 1454 сл, 1745 оч. с, 3312 сл. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.32 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 2.60–2.68 м (1H, H^3), 2.78–2.84 м (1H, H^3); 3.31 д (1H, J 13.5 Гц) и 3.71 д (1H, J 13.5 Гц), CH_2SO_2 ; 3.63–3.68 м (1H, H^4), 3.96 т (1H, H^2 , J 8.3 Гц), 4.27 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 4.52 д (1H, H^5 , J 5.8 Гц), 7.07–7.59 м (10H, $H_{аром.}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.1 (OCH_2CH_3), 30.6 (C^3), 58.4 (C^2), 58.8 (SO_2CH_2), 61.5 (C^4), 64.0 (OCH_2CH_3), 65.1 (C^5); 126.9, 128.5, 128.6, 128.6, 128.7, 130.9, 135.6, $C_{аром.}$; 172.3 ($CO_2CH_2CH_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 373 (2.4) $[M]^+$, 300 (23.9), 299 (30.7), 217 (6), 191

(28.6), 190 (25.6), 144 (100), 117 (48.1), 91 (67.8), 77 (3.6), 65 (12.9). Найдено, %: С 61.56, Н 5.96, N 3.41, S 8.84. $C_{20}H_{23}NO_4S$. Вычислено, %: С 64.32, Н 6.21, N 3.75, S 8.59.

(±) Метил 2-метил-4-бензилсульфонил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат **17**. Т. пл. 129–130°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 775 сл, 786 сл, 1149 ср, 1250 ср, 1273 ср, 1300 с, 1435 сл, 1454 сл, 1732 оч. с, 3302 сл. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.53 с (3H, CH_3), 2.26 дд (1H, H^3 , J 8.5 и 15.2 Гц), 3.22 дд (1H, H^2 , J 3.9 и 15.2 Гц), 3.30 с (2H, CH_2SO_2), 3.64–3.68 м (1H, H^4), 3.81 с (3H, OCH_3), 4.70 д (1H, H^5 , J 6.2 Гц), 7.05–7.58 м (10H, $H_{аром.}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27.4 (C^2CH_3), 37.7 (C^3), 52.8 (OCH_3), 58.5 (SO_2CH_2), 63.8 (C^4), 64.2 (C^2), 65.1 (C^5); 126.9, 128.4, 128.6, 128.7, 128.8, 130.9, 135.7 $C_{аром.}$; 175.1 (CO_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 373 (1.1) [M] $^{+}$, 158 (24.3), 117 (12.9), 91 (100), 65 (16.6). Найдено, %: С 64.30, Н 6.13, N 3.69, S 8.47. $C_{20}H_{23}NO_4S$. Вычислено, %: С 64.32, Н 6.21, N 3.75, S 8.59.

(±) Метил 2-метил-4-бензилсульфонил-5-(4'-бромфенил)пирролидин-2-карбоксилат **18**. Т. пл. 112–113°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 775 сл, 1134 с, 1188 сл, 1257 сл, 1284 сл, 1315 с, 1404 сл, 1454 сл, 1493 сл, 1732 оч. с, 3329 сл. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.50 с (3H, CH_3), 2.24 дд (1H, H^3 , J 8.3 и 14.8 Гц), 3.15 дд (1H, H^2 , J 5.1 и 14.8 Гц), 3.48 д (1H, J 13.6 Гц) и 3.58 д (1H, J 13.6 Гц), CH_2SO_2 ; 3.64–3.73 м (1H, H^4), 3.81 с (3H, OCH_3), 4.66 д (1H, H^5 , J 6.5 Гц), 7.12–7.57 м (9H, $H_{аром.}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27.1 (C^2CH_3), 37.7 (C^3), 52.9 (OCH_3), 59.0 (SO_2CH_2), 62.9 (C^5), 64.0 (C^2), 64.2 (C^4); 122.5, 126.8, 128.8, 128.9, 130.2, 130.7, 131.6, 135.3, $C_{аром.}$; 175.0 (CO_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 453 (2.2) [M] $^{+}$, 393 (16.9), 391 (15.3), 270 (31.4), 268 (30.3), 237 (100), 235 (90.7), 210 (16.7), 208 (16.1), 157 (18.1), 156 (16.2), 115 (24.3), 91 (88.1), 65 (18.7). Найдено, %: С 53.26, Н 4.76, N 3.01, S 7.15. $C_{20}H_{22}BrNO_4S$. Вычислено, %: С 53.10, Н 4.90, N 3.10, S 7.09.

Рентгеноструктурный анализ соединения 11. Монокристалл соединения **11** выращен из смеси легкого петролейного эфира и хлористого метилена (3 : 1). Эксперимент выполнен на дифрактометре Oxford Diffraction Xcalibur Gemini S, графитовый монохроматор, CCD детектор SAPHIRE III. Определение параметров ячейки и измерение интенсивностей дифракционных отражений произведено с использованием пакета программ CrisAlisPro [11]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [12]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном для неводородных атомов приближении по комплексу программ SHELX-97 [13] и WinGX [14]. Положение атомов водорода при атомах углерода

рассчитано геометрически с уточнением изотропных тепловых параметров и атомных координат. Молекулярная графика выполнена с помощью программы ORTEP-3 [15]. Координаты атомов и тепловые параметры могут быть получены у авторов.

Заключение

Синтезированы неизвестные ранее, перспективные в качестве ингибиторов сортазы А золотистого стафилококка и тромбина сложные эфиры 4-метилсульфонилзамещенных *цис*-5-арилпропионов на основе реакций [3+2]-циклоприсоединения азометинилидов, генерируемых из *N*-арилиминов метиловых и этиловых эфиров глицина и аланина при действии ацетата серебра и триэтиламина, и винил(метил)сульфонов. Предложены методы установления структуры этих соединений с использованием корреляционной ЯМР спектроскопии, надежность которых подтверждена результатами РСА.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (госконтракт № 14.В37.21.0254).

Список литературы

- Garner P., Kaniskan H.Ü., Hu J., Youngs W.J., Panzner M. // *Org. Lett.* 2006. V. 8. P. 3647–3650.
- Kudryavtsev K.V., Bentley M.L., McCafferty D.G. // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. V. 17. P. 2886–2893.
- Кудрявцев К.В., Шульга Д.А., Чупахин В.И., Чураков А.В., Дацук Н.Г., Заболотнев Д.В., Зефиоров Н.С. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2011. № 4. С. 671–679.
- Martín-Rodríguez M., Nájera C., Sansano José M., de Cózar A., Cossío F.P. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2011. V. 7. P. 988–996.
- Blaney P., Grigg R., Rankovic Z., Thornton-Pett M., Xu J. // *Tetrahedron.* 2002. V. 58. P. 1719–1737.
- Barr D.A., Grigg R., Nimal Gunaratne H.Q., Kemp J., McMeehin P., Sridharan V. // *Tetrahedron.* 1988. V. 44. P. 557–570.
- Tsuge O., Kanemasa S., Yoshioka M. // *J. Org. Chem.* 1988. V. 53. P. 1384–1391.
- Buckley G.D., Charlish J.L., Rose J.D. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1947. P. 1514–1517.
- Gaillot J.-M., Gelas-Mialhe Y., Vessiere R. // *Can. J. Chem.* 1979. V. 57. P. 1958–1966.
- Bashford K.E., Cooper A.L., Kane P.D., Moody C.J., Muthusamy S., Swann E. // *J. Chem. Soc., PT 1.* 2002. P. 1672–1687.
- Oxford Diffraction Ltd (version 1.171.36.21, release 14-08-2012 CrysAlis171.NET).
- Clark R.C., Reid J.S. // *Acta Cryst. A.* 1995. V. 51. P. 887–897.
- Sheldrick G.M. Programs SHELXS97 (crystal structure solution) and SHELXL97 (crystal structure refinement). University of Gottingen, Germany, 1997.
- Farrugia L.J. // *J. Appl. Cryst.* 1999. V. 32. P. 837–838.
- Farrugia L.J. // *J. Appl. Cryst.* 1997. V. 30. P. 565–571.

SYNTHESIS OF 4-METHYL-SUBSTITUTED *CIS*-5-ARYLPROLINES – POTENT INHIBITORS OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SORTASE A AND THROMBIN (FACTOR IIa)

V.A. Kalyazin, P.S. Petrov, V.A. Vasin, N.V. Somov

A 1,3-dipolar cycloaddition between methyl (vinyl)-, α -bromovinyl (methyl)- and benzyl (vinyl) sulfones and azomethines (generated from *N*-arylimines of methyl and ethyl esters of glycine and alanine) takes place in toluene at 20°C under the influence of catalytic additives of silver acetate and triethylamine resulting in production of sulfonyl-substituted *cis*-5-arylprolines. The latter exhibit a wide range of biological activity and can be considered as a basis for drugs with selective action. The structure of *cis*-5-arylprolines is discussed.

Keywords: vinyl sulfone, azomethine ylide, 1,3-dipolar cycloaddition, correlation NMR spectroscopy, X-ray analysis.