

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ С ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫМИ ФЕНОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

© 2021 г. С. В. Бухаров^a, А. Р. Бурилов^{a, b}, Р. Г. Тагашева^{a, *}, Г. Н. Нугуманова^a,
Е. В. Никитина^{a, c}, Н. А. Мукменёва^a

^a ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет»,
Россия, 420015 Казань, ул. К. Маркса, 68
*e-mail: roza-ta1982@yandex.ru

^b Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение
ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН»,
Россия, 420088 Казань, ул. Академика Арбузова, 8

^c ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
научно-образовательный центр фармацевтики, Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

Поступила в редакцию 13.04.20201 г.

После доработки 24.04.2021 г.

Принята к публикации 25.04.2021 г.

Синтезированы новые сульфанильные производные с пространственно затрудненными фенольными фрагментами. Модификация аминной группы сульфаниламидов проводилась реакцией с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилацетатом и реакцией диазотирования и азосочетания с 2,4-ди-*трет*-бутилфенолом. Синтез замещенных по сульфаниламидной группе производных 4-аминобензолсульфаниламида осуществлен через промежуточное образование соответствующего сульфогидразида и его реакций с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилацетатом, стерически затрудненными гидроксibenзальдегидами и *N*-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзиллизатином. Модификация сульфанильных производных пространственно затрудненным фенольными фрагментами, приводит к существенному увеличению их антибактериальной активности.

Ключевые слова: сульфаниламиды, пространственно затрудненные фенолы, синтез, антибактериальная активность

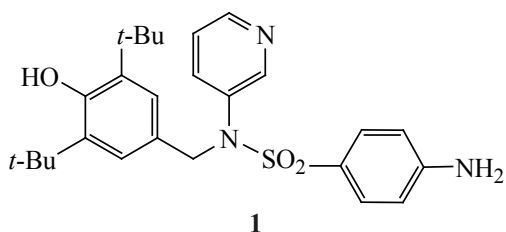
DOI: 10.31857/S0514749221100086

ВВЕДЕНИЕ

Синтез новых биологически активных веществ, сочетающих в себе высокую активность и низкую токсичность, является одним из приоритетных направлений современной синтетической органической химии. Одним из подходов к созданию таких веществ являются конструирование новых соединений, содержащих в своей структуре две и более фармакофорные группы, или введение дополнительной фармакофорной группы в молекулу уже известного лекарственного препарата. Ранее нами было показано, что введение пространственно за-

трудненных фенольных фрагментов в молекулу противотуберкулезного препарата Изониазида позволяет многократно снизить его токсичность [1].

Сульфаниламиды являются одним из старейших классов антибактериальных препаратов. Их бактериостатический эффект основан на структурном сходстве с *пара*-аминобензойной кислотой, необходимой для синтеза микроорганизмами фолиевой кислоты. Несмотря на то, что многие клинически значимые бактерии в настоящее время приобрели устойчивость к сульфаниламидам, некоторые бактерии поддаются действию только



этих препаратов: колиatifознодизентерийная группа, *Haemophilus influenzae*, фридлендеровская палочка, пастереллы и бруцеллы. Сульфаниламиды также эффективны при гонококковых инфекциях. Плохо всасываемые сульфаниламиды применяются при кишечных инфекциях [2]. Поэтому исследование сульфаниламидных производных активно продолжается до настоящего времени [3–7]. Получение гибридных структур на основе сульфаниламидов и антибактериальных препаратов других классов позволяет усилить антибактериальную активность и снизить резистентность микроорганизмов [8].

При этом сульфаниламиды, модифицированные пространственно затрудненными фенолами, исследованы мало. Так в работе [9] установлено, что соединение **1** обладает свойствами ингибитора липопroteина, повышенная концентрация которого приводит к атеросклерозу.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая работа посвящена синтезу и изучению антибактериальной активности сульфаниламидных производных с пространственно затрудненными фенольными (ПЗФ) фрагментами. Модификацию сульфаниламидов ПЗФ фрагментами можно проводить как по аминной, так и по сульфамидной группе. В результате реакции 4-аминобензолсульфаниламида **2**, 4-аминобензолсульфокислоты **3** и 4-амино-*N*-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бензолсульфамида **4** с 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксибензилацетатом **5**, осуществляемой по аминогруппе, в зависимости от соотношения реагентов, нами были получены

Схема 1

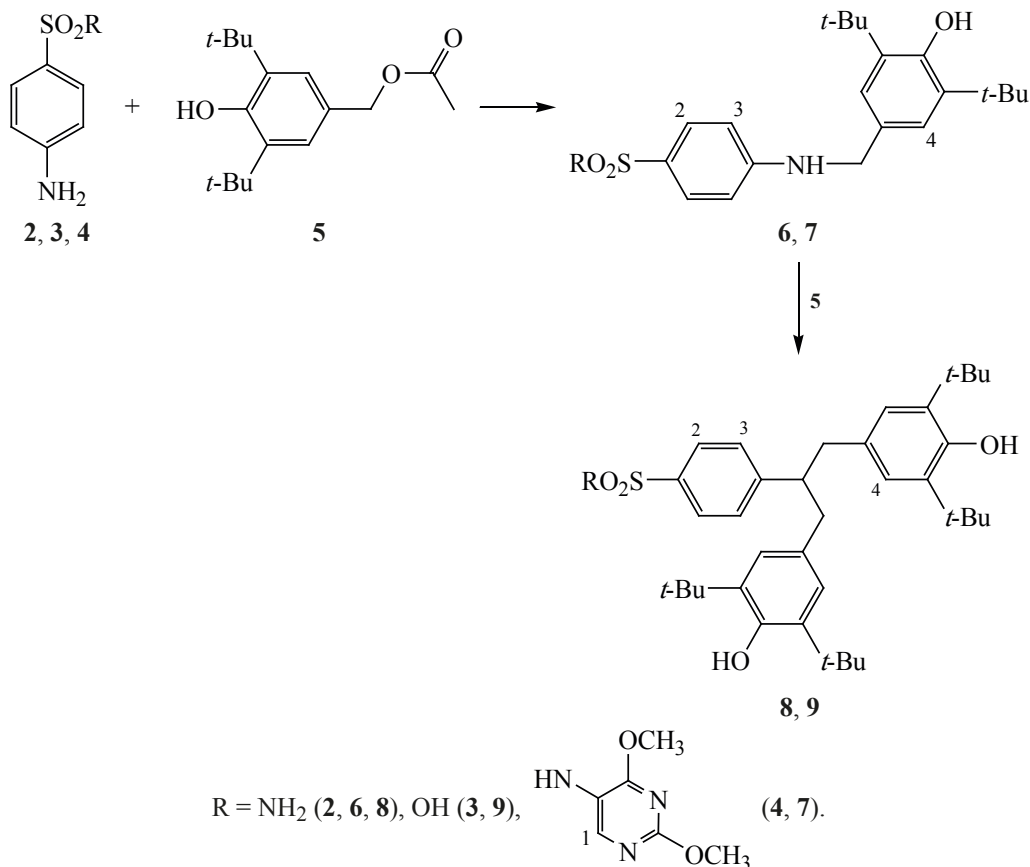
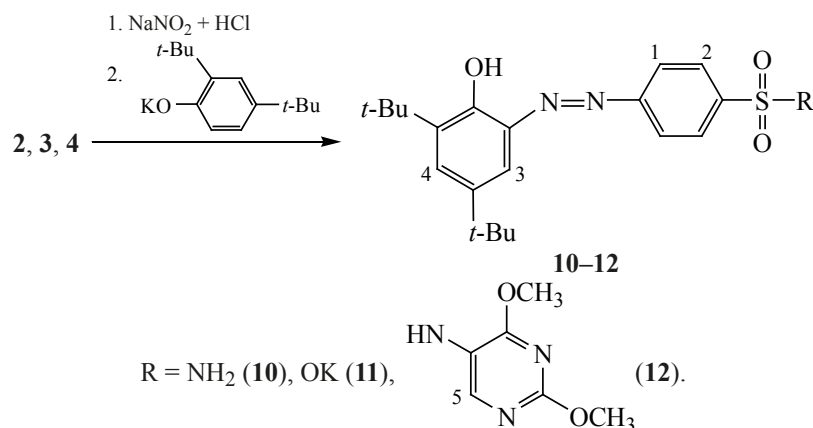


Схема 2



новые производные сульфаниламидов, содержащих в структуре один **6**, **7** или два **8**, **9** ПЗФ фрагмента (схема 1).

Следует отметить, что для 4-аминобензолсульфо кислоты **3** в индивидуальном виде удалось выделить только продукт **9**, содержащий два ПЗФ фрагмента. В то же время бензиламин **7** был получен лишь при использовании большого избытка сульфида **4**. При эквимольном количестве и при избытке бензилацетата **5** образуется трудно разделяемая смесь продуктов, содержащая продукты разложения соединения **5**. Синтез соединений **6** и **8** описан нами в работе [10], однако их антибактериальная активность не была ранее изучена и приводится в настоящей статье.

Второй вариант модификации сульфамидов по аминогруппе осуществлен путем проведения реакций диазотирования и азосочетания. В результате реакций сульфанильных производных **2–4** с

2,4-ди-*трет*-бутилфенолом получены новые азосоединения **10–12** (схема 2).

Синтез замещенных по сульфаниламидной группе производных 4-аминобензолсульфаниламида **2** был осуществлен через промежуточное образование сульфохлорида **13** [11] и сульфогидразида **14**. Взаимодействие сульфогидразида **14** с бензилацетатом **5** приводит к образованию моно-бензильного производного **15** при любом избытке соединения **5** (схема 3).

В реакциях соединения **14** с пространственно затрудненными фенольными производными, содержащими альдегидные и кетонные группы, получены соответствующие основания Шиффа **19–21** (схема 4).

Производное **19** сочетает в своей структуре пространственно затрудненный фенольный, изатиновый, и сульфаниламидный фрагменты. Соединение **19** получено в виде $Z_{\text{C}=\text{N}}$ -изомера,

Схема 3

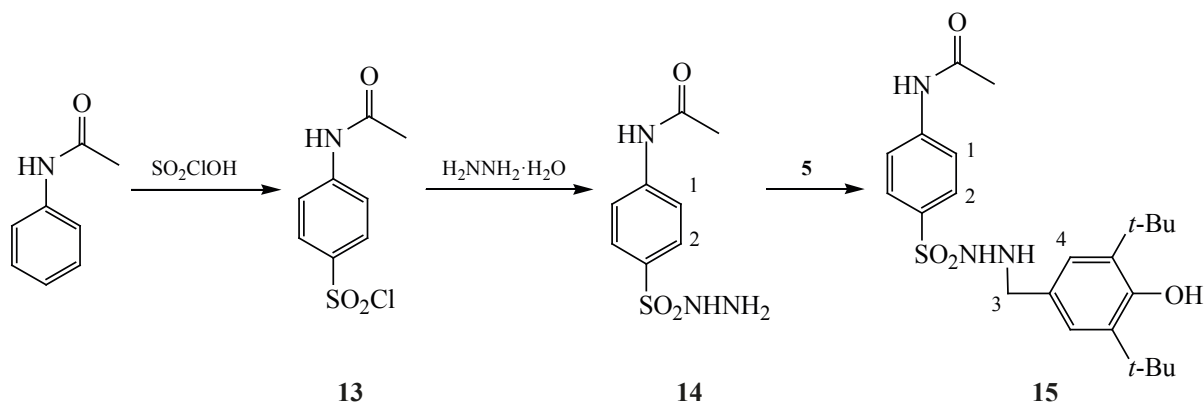
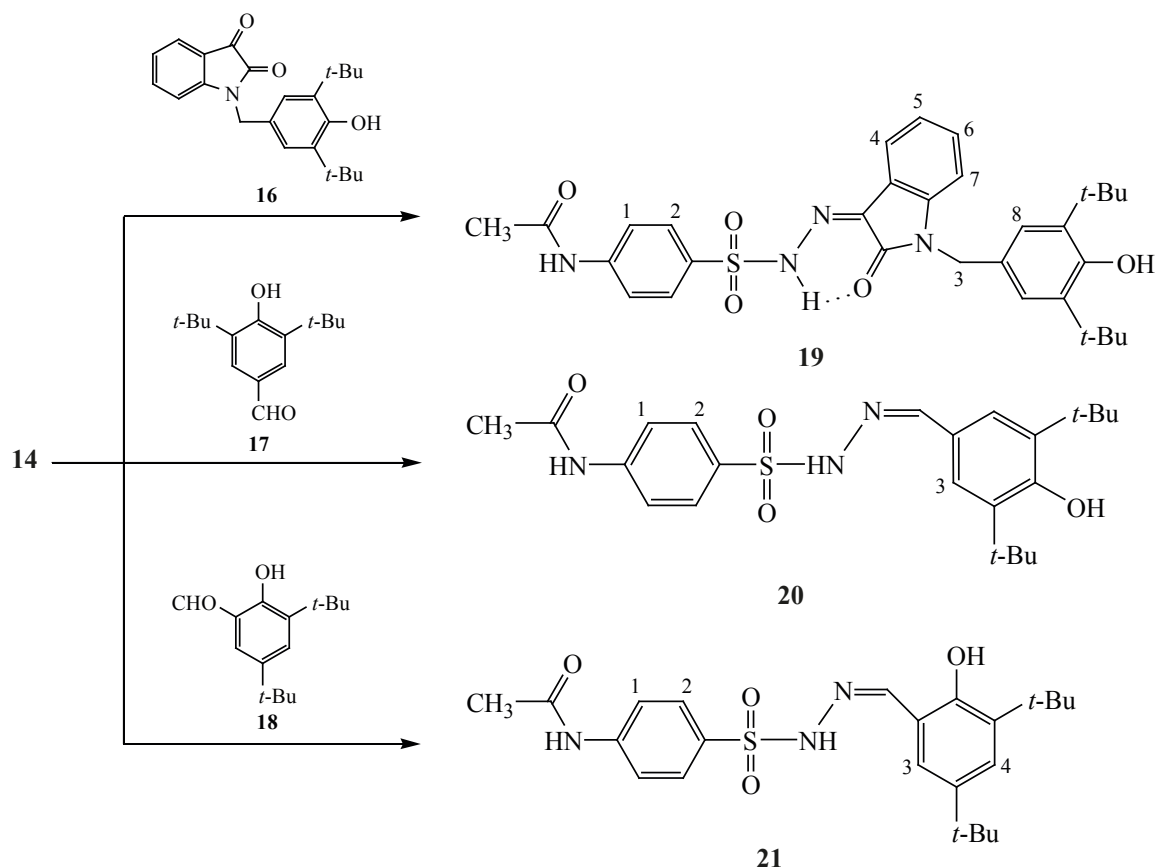


Схема 4



стабилизированного внутримолекулярной водородной связью. Об этом свидетельствует слабopольный сдвиг NH-протона (12.64 м.д.), не меняющийся с изменением концентрации раствора.

Антибактериальная активность некоторых из полученных соединений приведена в таблице.

Антибактериальная активность сульфаниламидных производных

Соединение	Антибактериальная активность, (МИК, мкг/мл)			
	Грамположительные		Грамотрицательные	
	<i>St. aureus</i>	<i>St. epidermidis</i>	<i>Kl. pneumoniae</i>	<i>Proteus sp.</i>
6	100	100	>100	>100
8	250	250	>500	>500
10	25	25	>100	>100
11	25	50	250	250
Стрептоцид	>500	>500	>500	>500
Сульфаниловая кислота	>500	>500	>500	>500

Как видно из приведенных данных соединения 6 и 8 проявляют умеренную активность по отношению к грамположительным бактериям *St. aureus* и *St. epidermidis*. Соединения 10 и 11 обладают достаточно высокой активностью по отношению к этим микроорганизмам, в то время как

немодифицированный стрептоцид и сульфаниловая кислота инертны по отношению к ним в указанных концентрациях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P зарегистрированы на приборе Bruker Avance-400 (400, 100.6 и 162 МГц соответственно) и Bruker Avance-600 (600 и 150 МГц соответственно). Значения химических сдвигов приведены относительно остаточных сигналов протонов дейтерированного растворителя. Растворители перед использованием очищали и осушали стандартными методами. Масс-спектры (MALDI) получены на масс-спектрометре Bruker Ultraflex III TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany). Матрица – *para*-нитроанилин. Температуры плавления измеряли на приборе SMP10 Stuart, элементный анализ проведен с использованием анализатора CHNS-3. ИК спектры исследуемых соединений, приготовленных в виде таблеток с KBr, регистрировали в интервале 4000–400 см^{-1} на ИК Фурье-спектрометре Bruker Vector-22 с оптическим разрешением 4 см^{-1} . Сульфохлорид **13** получен, как описано в [11].

4-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил-амино)-*N*-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-бензолсульфонамид (7). В раствор 2.5 г (8 ммоль) сульфадиметоксина **3** в 15 мл ДМФА добавляли 0.5 г (1.8 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилацетата **5** и 2 капли триэтиламина. Раствор перемешивали при 70°C в течение 7 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе до постоянной массы. Сухой продукт растворяли в ацетоне. Не растворившийся избыток сульфадиметоксина **3** отфильтровывали, фильтрат упаривали, выделившийся продукт сушили на воздухе. После чего растворяли его в хлороформе и отделяли нерастворившийся сульфадиметоксин **3**. Растворитель удаляли в вакууме. По данным ЯМР ^1H продукт содержит 75% соединения **7** и 25% непрореагировавшего сульфадиметоксина **3**. Далее полученный продукт хроматографировали (элюент – гексан–ацетон, 1:1) Выход очищенного продукта 0.46 г (48.4%), т.пл. 96–98°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3622 (OH), 3341 (NH), 3231 (NH), 3029 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 1598 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.33 с (18H, CMe_3), 3.78 с, 3.79 с (6H, OCH₃),

4.18 с (2H, CH_2), 5.94 с (1H, NH), 6.69 д (2H, H^3 , 3J 9.0 Гц), 6.82 с (1H, H^1), 7.00 уш.с (1H, OH), 7.05 с (2H, H^4), 7.61 д (2H, H^2 , 3J 9.0 Гц), 11.08 уш.с (1H, NHSO_2). Найдено, %: C 61.47; H 6.96; N 10.21. $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 61.34; H 6.85; N 10.60. Масс-спектр (MALDI), m/z : 529 [$M + \text{H}$]⁺.

4-[Бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)амино]бензолсульфонокислота (9). В раствор 0.12 г (0.7 ммоль) сульфаниловой кислоты и 0.6 г (2.2 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилацетата в 14 мл смеси ДМСО– H_2O (4:1) добавляли 2 капли триэтиламина. Раствор перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду, добавляли NaCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе. Сухой продукт промывали гептаном. Выход продукта 0.18 г (67%), белые кристаллы, т.пл. 193–194°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3630 (OH), 3067 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 1598 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1376 (SO_2), 1161 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.32 с (36H, CMe_3), 4.36 с (4H, CH_2), 5.05 с (2H, OH), 6.66 д (2H, H^3 , 3J 8.6 Гц), 6.89 с (4H, H^4), 7.69 д (2H, H^2 , 3J 8.6 Гц). Найдено, %: C 71.19; H 8.24; N 2.15. $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 70.90; H 8.43; N 2.30. Масс-спектр (MALDI), m/z : 654 [$M - \text{H} + 2\text{Na}$]⁺.

4-(3,5-Ди-*трет*-бутил-2-гидроксифенилазо)-бензолсульфонамид (10). Суспензию диазосоединения из 2 г (11.6 ммоль) 4-аминобензолсульфаниламида **2** и 0.8 г (11.6 ммоль) нитрита натрия в 116 мл 0.2 н соляной кислоты готовили при температуре 0–5°C. Отдельно готовили раствор 2.37 г (11.5 ммоль) 2,4-ди-*трет*-бутилфенола и 1.94 г (34.6 ммоль) гидроксида калия в смеси 10 мл воды и 10 мл этанола. К раствору фенолята добавляли суспензию диазосоединения при перемешивании и охлаждении до 0–5°C, затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин доводя температуру до комнатной. Раствор красного цвета нейтрализовали разбавленной соляной кислотой до pH 7.5. Выпавший красный осадок отфильтровывали, промыли водой и высушили на воздухе. Выход 2.62 г (58%). Продукт очищали жидкостной хроматографией на колонке (элюент – гексан–ацетон, 8:2), т.пл. 215–216°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3389 (OH), 3244 (NH_2), 3093 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 1588 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1156 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.41

с (9H, CMe₃), 1.50 с (9H, CMe₃), 4.90 с (2H, NH₂), 7.53 д (1H, H⁴, ⁴J_{HH} 2.5 Гц), 7.81 д (1H, H³, ⁴J_{HH} 2.5 Гц), 8.01 д (2H, H², ³J_{HH} 8.7 Гц), 8.10 д (1H, H¹, ³J_{HH} 8.7 Гц), 13.6 с (1H, OH). Найдено, %: С 61.21; Н 6.80; N 10.51. C₂₀H₂₇N₃O₃S. Вычислено, %: С 61.67; Н 6.99; N 10.79. Масс-спектр (MALDI), *m/z*: 390 [*M* + H]⁺.

4-(3,5-Ди-*трет*-бутил-2-гидроксифенилазо)-бензолсульфонат калия (11). Раствор диазосоединения из 1 г (5.8 ммоль) сульфаниловой кислоты **3** и 0.4 г (5.8 ммоль) нитрита натрия в 58 мл 0.2 н соляной кислоты готовили при температуре 0–5°C. Отдельно готовили раствор 1.18 г (5.7 ммоль) 2,4-ди-*трет*-бутилфенола и 0.97 г (17.3 ммоль) гидроокиси калия в смеси 5 мл воды и 5 мл этанола. К раствору фенолята добавляли раствор диазосоединения при перемешивании и охлаждении 0–5°C, затем реакционную смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре и нейтрализовали разбавленной соляной кислотой до pH 7.5. Образовавшееся красное масло хроматографировали на колонке (элюент – ацетон). Выход продукта 0.56 г (22.7%), т.пл. 276–278°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.33 с (9H, CMe₃), 1.45 с (9H, CMe₃), 7.46 д (1H, H⁴, ⁴J_{HH} 2.4 Гц), 7.72 д (1H, H³, ⁴J_{HH} 2.4 Гц), 7.79 д (2H, H², ³J_{HH} 8.4 Гц), 7.98 д (2H, H¹, ³J_{HH} 8.4 Гц), 12.35 (1H, OH). Найдено, %: С 55.59; Н 5.72; N 6.04. C₂₀H₂₅KN₂O₄S. Вычислено, %: С 56.05; Н 5.88; N 6.54. Масс-спектр (MALDI), *m/z*: 468 [*M* + K]⁺.

4-(3,5-Ди-*трет*-бутил-2-гидроксифенилазо)-N-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бензолсульфонамид (12). Суспензию диазосоединения из 3.5 г (11.3 ммоль) сульфадиметоксина **4** и 0.8 г (11.6 ммоль) нитрита натрия в 116 мл 0.2 н соляной кислоты готовили при температуре 0–5°C. Отдельно готовили раствор 2.37 г (11.5 ммоль) 2,4-ди-*трет*-бутилфенола и 1.94 г (34.6 ммоль) гидроокиси калия в смеси 10 мл воды и 10 мл этанола. К раствору фенолята добавляли суспензию диазосоединения при перемешивании и охлаждении до 0–5°C, затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, доводя температуру реакционной смеси до комнатной. Раствор красного цвета нейтрализовали разбавленной соляной кислотой до pH 7.5. Выпавший красный осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на

воздухе. Выход 3.37 г (57%). Продукт очищали хроматографией на колонке (элюент – гексан–ацетон, 8:2), т.пл. 161–163°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3436 (OH), 3249 (NH), 1591 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.39 с (9H, CMe₃), 1.48 с (9H, CMe₃), 3.89 с, 3.91 с (6H, OCH₃), 6.25 с (1H, NH), 7.28 с (1H, H⁵), 7.52 д (1H, H⁴, ⁴J 2.3 Гц), 7.77 д (1H, H³, ⁴J 2.3 Гц), 7.95 д (2H, H², ³J 8.4 Гц), 8.12 д (2H, H¹, ³J 8.4 Гц), 13.54 с (1H, OH). Найдено, %: С 58.78; Н 6.47; N 12.86. C₂₆H₃₃N₅O₅S. Вычислено, %: С 59.19; Н 6.30; N 13.27. Масс-спектр (MALDI), *m/z*: 528 [*M* + H]⁺, 550 [*M* + Na]⁺, 566 [*M* + K]⁺.

N-[4-(Гидразинилсульфонил)фенил]ацетамид (14). К 10 мл гидразингидрата при 0°C порциями присыпали 2 г (8.6 ммоль) сульфохлорида **13**. Температуру поддерживали 0°C с помощью ледяной бани. После добавления всего количества сульфохлорида, температуру реакционной смеси поднимали до 5°C и перемешивали 2 ч. Затем реакционную массу выливали в воду, образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе до постоянной массы. Выход продукта 1.65 г (83.9%), т.пл. 189–190°C (186°C, [12]). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.09 с (3H, CH₃), 4.03 с (2H NH₂), 7.72 д (2H, H¹, ³J 9.0 Гц), 7.77 д (2H, H², ³J 9.0 Гц), 8.21 с (1H, NH), 10.30 с (1H, NH).

N-{4-[2-(3',5'-Ди-*трет*-бутил-4'-гидроксибензил)гидразинилсульфонил]фенил}ацетамид (15). В раствор 0.2 г (0.87 ммоль) сульфогидразида **14** и 0.73 г (2.6 ммоль) бензилацетата **5** в 5 мл ДМФА добавляли 2 капли триэтиламина. Раствор перемешивали при температуре 50–60°C в течение 5 ч. После охлаждения реакционную массу выливали в воду, добавляли NaCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Высушенный осадок промывали горячим гексаном. Выход продукта 0.305 г (78.2%), т.пл. 216–217°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3557 (OH), 3444 (NH), 1678 (CO-амид), 1589, 1527 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.35 с (18H, CMe₃), 2.20 с (3H, CH₃), 4.23 с (2H, CH₂), 5.28 с (1H, OH), 6.82 с (2H, H⁴), 7.51 д (2H, H¹, ³J 8.4 Гц), 7.61 д (2H, H², ³J 8.4 Гц), 7.82 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 24.1 (CH₃), 30.1 (CMe₃), 34.2 (CMe₃), 61.8 (CH₂N), 118.1, 119.7, 127.3, 129.3, 131.5, 138.7, 144.0, 153.9, 169.0 (C=O). Найдено, %: С 62.01; Н 7.28; N 3.24. C₂₃H₃₃N₃O₄S. Вычислено,

%; С 61.72; Н 7.43; N 3.39. Масс-спектр (MALDI), m/z : 470 $[M + Na]^+$.

***N*-{4-[2-[1-(3',5'-Ди-*трет*-бутил-4'-гидроксибензил)-2-оксиндол-3-илиден]гидразинилсульфонил]фенил}ацетамид (19).** В раствор 0.5 г (0.22 ммоль) сульфагидразида **14** и 0.8 г (0.22 ммоль) изатина **16** в 12 мл этилового спирта добавляли 3 капли уксусной кислоты. Раствор кипятили в течение 3 ч. Затем реакционную массу выливали в воду и добавляли NaCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Выход продукта 1.04 г (83%). Продукт очищали методом жидкостной хроматографией (элюент – гексан–ацетон, 6:4), т.пл. 146–148°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3625 (ОН), 3430, 3184 (NH), 1691 (СО-амид), 1617 (C=N), 1592, 1526 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР 1H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.41 с (18H, CMe₃), 2.22 с (3H, CH₃), 4.79 с (2H, H³), 5.21 с (1H, ОН), 6.90 д (1H, H⁷, 3J 7.7 Гц), 7.08 т (1H, H⁵, 3J 7.7 Гц), 7.12 с (2H, H⁸), 7.32 т (1H, H⁶, 3J 7.7 Гц), 7.49 с (1H, NH), 7.60 д (1H, H⁴, 3J 7.7 Гц), 7.70 д (2H, H¹, 3J 8.6 Гц), 7.97 д (2H, H², 3J 8.6 Гц), 12.64 с (1H, NH). Найдено, %: С 64.21; Н 6.07; N 9.54. C₃₁H₃₆N₄O₅S. Вычислено, %: С 64.56; Н 6.29; N 9.72. Масс-спектр (MALDI), m/z : 599 $[M + Na]^+$, 615 $[M + K]^+$.

***N*-{4-[2-(3',5'-Ди-*трет*-бутил-4'-гидроксибензилиден)гидразинилсульфонил]фенил}ацетамид (20).** В раствор 0.23 г (0.98 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегида **17** и 0.227 г (0.99 ммоль) сульфогидрозиды **14** в 5 мл этилового спирта добавляли 2 капли фторуксусной кислоты. Раствор кипятили 30 мин. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду, добавляли NaCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Высушенный осадок промывали горячим гексаном. Выход продукта 0.28 г (64%), т.пл. 215–216°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3413, 3168 (NH), 3035 (C_{АГ-Н}), 1678 (СО), 1593, 1516 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР 1H (ацетон-*d*₆), δ , м.д.: 1.45 с (18H, CMe₃), 2.11 с (3H, CH₃), 6.38 с (1H, ОН), 7.47 с (2H, H³), 7.83 д (2H, H¹, 3J 8.9 Гц), 7.89 д (2H, H², 3J 8.9 Гц), 7.93 с (1H, =CH), 9.47 с (1H, NH), 9.74 с (1H, NH). Найдено, %: С 61.88; Н 6.78; N 9.30. C₂₃H₃₁N₃O₄S. Вычислено, %: С 62.00; Н 7.01; N 9.43. Масс-спектр (MALDI), m/z : 446 $[M + H]^+$, 468 $[M + Na]^+$, 484 $[M + K]^+$.

***N*-{4-[2-(3',5'-Ди-*трет*-бутил-2'-гидроксибензилиден)гидразинилсульфонил]фенил}ацетамид (21).** В раствор 0.2 г (0.85 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксибензальдегида **18** и 0.2 г (0.87 ммоль) сульфогидрозиды **14** в 5 мл этилового спирта добавляли 3 капли уксусной кислоты. Раствор кипятили 3 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду, добавляли NaCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Высушенный осадок промывали горячим гексаном. Выход продукта 0.22 г (58%), т.пл. 182–184°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3432 (ОН, NH широкая полоса), 3050 (C_{АГ-Н}), 1677 (СО-амид), 1613 (C=N), 1591 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР 1H (ацетон-*d*₆), δ , м.д.: 1.27 с (9H, CMe₃), 1.44 с (9H, CMe₃), 2.11 с (3H, CH₃), 7.14 д (1H, H⁴, 4J 2.3 Гц), 7.40 д (1H, H³, 4J 2.3 Гц), 7.86 д (2H, H¹, 3J 9.2 Гц), 7.88 д (2H, H², 3J 9.2 Гц), 8.01 с (1H, =CH), 8.24 с (1H, NH), 9.53 уш.с (1H, ОН), 11.10 с (1H, NH). Найдено, %: С 61.70; Н 6.98; N 9.28. C₂₃H₃₁N₃O₄S. Вычислено, %: С 62.00; Н 7.01; N 9.43. Масс-спектр (MALDI), m/z : 468 $[M + Na]^+$.

Исследование антибактериальной активности. Минимальную ингибирующую концентрацию определяли согласно [13]. Были использованы грамположительные штаммы: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus sp.* (клинические изоляты, Казанский институт эпидемиологии и микробиологии, Казань, РФ). Процедура тестирования и анализа результатов описана в [14].

ВЫВОДЫ

Можно констатировать, что модификация сульфанильных производных пространственно затрудненными фенольными фрагментами, приводит к существенному увеличению их антибактериальной активности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Коллективному спектро-аналитическому центру физико-химических исследований строения, свойств и состава веществ и материалов Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» за техническую поддержку проведенных исследований.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бухаров Сергей Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5130-9441>

Бурилов Александр Романович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2938-7352>

Тагашева Роза Геннадьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8228-7903>

Нугуманова Гульнара Наилевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8186-5369>

Никитина Елена Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2446-446X>

Мукменёва Наталия Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0721-6926>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Олудина Ю.Н., Волошина А.Д., Кулик М.В., Зобов В.В., Бухаров С.В., Тагашева Р.Г., Нугуманова Г.Н., Бурилов А.Р., Кравченко М.А., Скорняков С.Н., Русинов Г.Л. *Хим. фарм. ж.* **2014**, *48*, 8–10. [Oludina Yu.N., Bukharov S.V., Tagasheva R.G., Nugumanova G.N., Voloshina A.D., Kulik M.V., Zobov V.V., Burilov A.R., Kravchenko M.A., Skornyaikov S.N., Rusinov G.L. *Pharm. Chem. J.* **2014**, *48*, 5–7.] doi 10.1007/s11094-014-1032-8
- Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая Волна. **2012**, 821–822.
- George R.F., Bua S., Supuran C.T., Awadallah F.M. *Bioorg. Chem.* **2020**, *96*, 103635. doi 10.1016/j.bioorg.2020.103635
- Abo-Ashour M.F., Eldehna W.M., Nocentini A., Bonardi A., Bua S., Ibrahim H.S., Elaasser M.M., Krystof V., Jorda R., Gratteri P., Abou-Seri S.M., Supuran C.T. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *184*, 111768. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111768
- Desai N.C., Makwana A.H., Senta R.D. *J. Saudi Chem. Soc.* **2016**, *20*, 684–694. doi 10.1016/j.jscs.2015.01.004
- Desai N.C., Makwana A.H., Senta R.D. *J. Saudi Chem. Soc.* **2017**, *21*, 525–534. doi 10.1016/j.jscs.2013.09.006
- Debbabi K.F., Al-Harbi S.A., Al-Saidi H.M., Aljuhani E.H., Felaly R.N., Abd El-Gilil S.M., Bashandy M.S., Jannet H. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1203*, 127423. doi 10.1016/j.molstruc.2019.127423
- Chen L., Yang D., Pan Z., Lai L., Liu J., Fang B., Shi S. *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, *86*, 239–245. doi 10.1111/cbdd.12486
- Sexton K.E., Lee H.T., Massa M., Padia J., Patt W.C., Liao P., Pontrello J.K., Roth B.D., Spahr M., Ramharackb R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4827–4845. doi 10.1016/j.bmc.2002.04.001
- Олудина Ю.Н., Ахметова Е.Ф., Ибагуллина Э.Д., Нугуманова Г.Н., Бухаров С.В. *Вестн. КТУ*. **2014**, *5*, 7–9.
- Barbosa M.L.C., Lima L.M., Tesch R., Sant'Anna C.M.R., Totzke F., Kubbutat M.H.G., Schächtele C., Laufer S.A., Barreiro E.J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 1–14. doi 10.1016/j.ejmech.2013.10.058
- Desai D.D., Desai G.C. *J. Chem. Pharm. Res.* **2014**, *6*, 1704–1708.
- Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. М.: Гриф и К. **2012**.
- Штырлин Н.В., Вафина Р.М., Пугачев М.В., Хазиев Р.М., Никитина Е.В., Зелди М.И., Иксанова А.Г., Штырлин Ю.Г. *Изв. АН, Сер. хим.* **2016**, *65*, 537–545. [Shtyrlin N.V., Vafina R.M., Pugachev M.V., Khaziev R.M., Nikitina E.V., Zeldi M.I., Iksanova A.G., Shtyrlin Y.G. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *65*, 537–545.] doi 10.1007/s11172-016-1334-y

Synthesis and Antibacterial Activity of Sulfonamides with Sterically Hindered Phenolic Fragments

S. V. Bukharov^a, A. R. Burilov^{a, b}, R. G. Tagasheva^{a, *}, G. N. Nugumanova^a,
E. V. Nikitina^{a, c}, and N. A. Mukmeneva^a

^a Kazan National Research Technological University, ul. K. Marksa, 68, Kazan, 420015 Russia

*e-mail: roza-ta1982@yandex.ru

^b Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center,
Russian Academy of Sciences, ul. Akademika Arbuzova, 8, Kazan, 420088 Russia

^c Kazan Federal University, ul. Kremlyovskaya, 18, Kazan, 420008 Russia

Received April 13, 2021; revised April 24, 2021; accepted April 25, 2021

Novel sulfonyl derivatives with sterically hindered phenolic fragments have been synthesized. Modification of the amine group of sulfonamides was carried out by reaction with 3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylacetate and by diazotization and azo coupling with 2,4-di-*tert*-butylphenol. The synthesis of 4-aminobenzenesulfanilamide derivatives substituted for the sulfonamide group was carried out through the intermediate formation of the corresponding sulfohydrazide and its reactions with 3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylacetate, sterically hindered hydroxybenzaldehydes and *N*-3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylisatin. Modification of sulfanyl derivatives by sterically hindered phenolic fragments leads to a substantial increase in their antibacterial activity.

Keywords: sulfonamides, sterically hindered phenols, synthesis, antibacterial activity