

УДК 547.562:547.327

Ю. Н. Олудина, Е. Ф. Ахметова, Э. Д. Ибатуллина,
Г. Н. Нугуманова, С. В. БухаровСИНТЕЗ 3,5-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-4-ГИДРОКСИБЕНЗИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ПАРА-СУЛЬФАНИЛАМИДА*Ключевые слова:* пространственно затрудненный фенол, 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилacetат, сульфаниламид, синтез, строение.*Осуществлен синтез производных пара-сульфаниламида с фрагментами пространственно затрудненного фенола. Структура полученных соединений установлена методами ЯМР ¹H, масс-спектрологии (MALDI-TOF), ИК-спектрологии, состав элементным анализом.**Keywords:* sterically hindered phenol, 3,5-di-tret-butyl-4-hydroksybenzilacetate, sulfanilamide, synthesis, structure.*The synthesis of derivatives of para-sulfanilamide with sterically hindered phenols units was performed. The structures of synthesized compounds were characterized by NMR ¹H, mass-spectroscopy (MALDI-TOF), IR-spectroscopy and elemental analysis.*

Введение

Одной из современных тенденций медицинской химии является конструирование многофункциональных лекарственных препаратов широкого спектра действия [1]. Такие препараты характеризуются высокой эффективностью, широким спектром биологической активности по отношению к основным видам патогенной микрофлоры и низкой токсичностью. Они могут иметь меньше побочных эффектов и осуществлять направленный транспорт к очагу инфекции. Основными подходами к созданию таких лекарственных препаратов являются конструирование новых биологически активных веществ, содержащих в своей структуре две и более фармакофорные группы или введение дополнительной фармакофорной группы в молекулу известного лекарственного препарата. Такие соединения в последнее время называют гибридными, они характеризуются способностью к выполнению двух и более полезных функций.

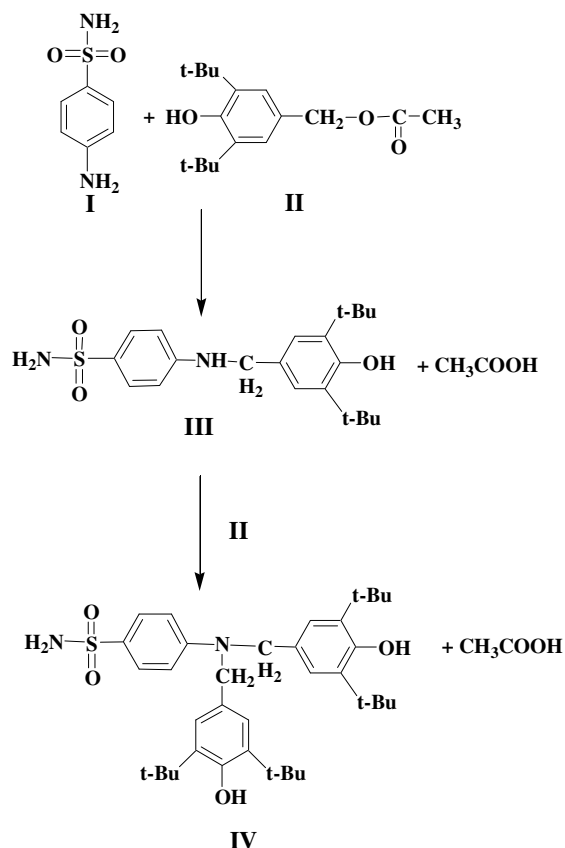
Антиоксиданты, в том числе пространственно затрудненные фенолы, находят широкое применение для подавления свободно-радикального окисления липидов под действием активных форм кислорода, для коррекции окислительного стресса. Имеются данные об антибактериальной активности пространственно затрудненных фенолов [2], обусловленной их способностью влиять на ультраструктурную организацию инфекционного агента. Они обладают антивирусным [3], антиаллергическим [4], противовоспалительным [5,6] и ДНК – протекторным действием [7]. Это свидетельствует о широких возможностях для применения антиоксидантной терапии, а также для создания и изучения «гибридных» соединений на основе пространственно затрудненных фенолов и других биологически активных веществ.

Обсуждение полученных результатов

Ранее мы сообщали о синтезе «гибридных» соединений на основе производных салицилового

альдегида и гидразида 3(3'-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионовой кислоты [8], а также гидразида изоникотиновой кислоты (изониазида) и некоторых пространственно затрудненных фенолов [9]. Проведенные исследования показали, что введение указанных антиоксидантных фрагментов в молекулу изониазида приводит к многократному снижению его токсичности [9].

В настоящей работе осуществлен синтез 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильных производных пара-сульфаниламида (белого стрептоцида).



Строение соединений (III) и (IV) установлено методами спектроскопии ЯМР ^1H , ИК-спектроскопии, хроматомасс - спектрометрии (MALDI TOF).

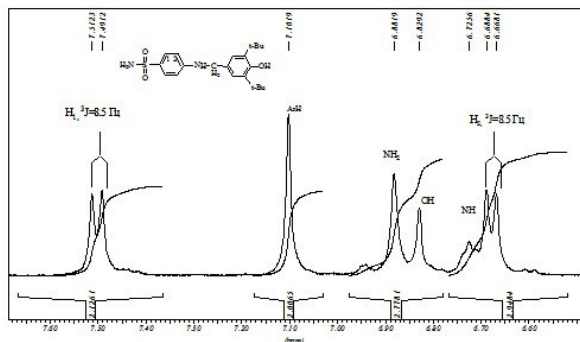


Рис. 1 – Фрагмент спектра ЯМР ^1H (DMCO- d_6) соединения (III)

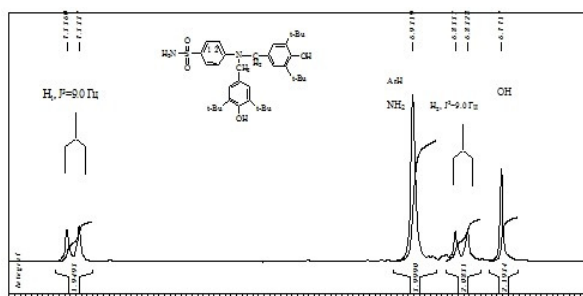


Рис. 2 – Фрагмент спектра ЯМР ^1H (DMCO- d_6) соединения (IV)

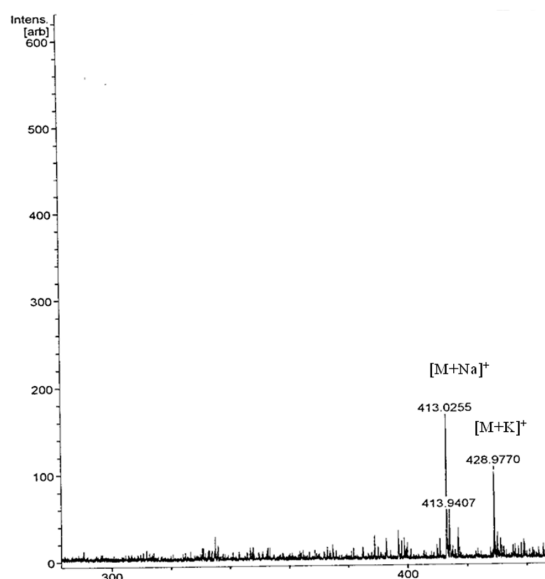


Рис. 3 – Масс-спектр (MALDI-TOF) соединения (III)

Экспериментальная часть

Растворители и реагенты перед применением очищали по известным методикам.

Чистоту веществ контролировали методом ТСХ на пластинках “Silufol UV 254” с использованием ультрафиолетовой лампы. Спектры ЯМР ^1H записывали на приборе Bruker MSL-400 с рабочей

частотой 400 МГц. В качестве стандартов использовали сигналы остаточных протонов дейтерированных растворителей.

Синтез 4-[(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-амино]бензол-сульфонамида (III).

В раствор 2,41 г 4-аминобензолсульфаниламида (0,014 моль) в 15 мл ДМФА добавляли 0,78 г (0,003 моль) 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата и 1-2 капли триэтиламина (в качестве катализатора), перемешивали при 70 °С в течение 7 часов. Теплую 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 сульфаниламида I отфильтровывали, фильтрат упаривали, выделившийся продукт сушили на воздухе. Выход продукта-0,74 г (68%), осадок светло-желтого цвета, Т.пл. 145-147 °С. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3637 (ОН), 3358 (NH), 3073 (ArH), 1598 (C=Саром), 1148 (SO₂). Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м.д.: 1.37 с (18H, CMe₃), 4.16 с (2H, CH₂), 6.68 д (2H, H₂, $^3J=8.5$ Гц), 6.73 уш.т. (1H, NH), 6.83 с (1H, OH), 6.88 с (2H, NH₂), 7.10 с (2H, ArH), 7.50 д (2H, H₁, $^3J=8.5$ Гц). Найдено, %: С 63.91; Н 8.02; N 7.13. C₂₁H₃₀N₂O₃S. Вычислено, %: С 64.58; Н 7.74; N 7.17. Масс-спектр (MALDI), m/z: 413 [M+Na]⁺, 429 [M+K]⁺.

Синтез 4-[бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-амино]бензол-сульфонамида (IV).

В раствор 0,23 г 4-аминобензол-сульфаниламида (1,34 ммоль) в 10 мл ДМФА добавляли 1,11 г (3,99 ммоль) 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата и 1-2 капли триэтиламина (в качестве катализатора), перемешивали при 70 °С в течение 9 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 200 мл 10% водным раствором NaCl, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе до постоянной массы, промывали гексаном. Выход продукта-0,63г (78%), желтые кристаллы, Т.пл. 198-200 °С (разложение). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3599 (ОН), 3419 (ОН), 3295 (NH₂), 3072 (ArH), 1597 (C=Саром), 1155 (SO₂). Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м.д.: 1.30 с (36H, CMe₃), 4.56 с (4H, CH₂), 6.78 с (2H, OH), 6.84 д (2H, H-2, $^3J=9.0$ Гц), 6.93 уш.с (4H, ArH), 6.93 уш.с (2H, NH₂); 7.54 д (2H, H-1, $^3J=9.0$ Гц). Найдено, %: С 70.82; Н 9.09; N 4.38. C₃₆H₅₂N₂O₄S. Вычислено, %: С 71.96; Н 8.98; N 4.30. Масс-спектр (MALDI), m/z: 631.5 [M+Na]⁺.

Литература

1. E.Burlakova, E.Molochkina, G.Nikiforov. *Chemistry&Chemical Technology*, 2, 3, 163-171 (2008)
2. М.Н.Овсянникова, В.Б.Вольева, И.С. Белостоцкая и др. *Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты*. Материалы докладов VIII Международного симпозиума. Москва, 2-5 октября 2012 года, 137-140
3. Заявка 2721826 Франция, МКИА61К31/19. Использование препаратов, содержащих 2,6-ди-третбутилфенолы, замещенные в положении 4, для профилактики и лечения СПИД. Utilisation de composés 2,6-di-t-butylphenols substitués on position 4 dans le traitement et la prevention du

- sida / vachy Robert, Wichrowski Bogoslaw; Fileco SA. - № 9408062; Заявл. 30.06.94; Оpubл. 05.01.96.
4. Пат. 5237070 США МКИ C07D257/04, A61K31/41. За-
мещенные ди-трет-бутилфенолы. Substituted di-
butylphenols / Scherrer Robert A.; Riker lab. Inc. - № 701676;
Заявл. 16.05.91; Оpubл. 17.08.93.
5. S. Rollas, S. Güniz Küçükgülzel. *Molecules*, **12**, 6, 1910-
1932 (2007)
6. Y. Isomura, N. Ito, H. Homma, T. Abe, K. Kubo
Chem. Pharm. Bull., **31**, 9, P. 3168-3179 (1983)
7. П.А. Кузурман, В.А. Шарпаты. *Химия высоких энер-
гий*, **33**, 5, 347-353 (1999)
8. Р.Г. Тагашева, С.В. Бухаров, Ю.Н. Олудина, Е.Ф. Ахме-
това. *Вестник Казанского технологического универси-
тета*, **16**, 2, 42-44 (2013)
9. С.В. Бухаров, Р.Г. Тагашева, Г.Н. Нугуманова, Л.В.
Мавромати. *Вестник Казанского технологического уни-
верситета*, №8, С.23-27 (2010)
10. Ю.Н. Олудина, А.Д. Волошина, М.В. Кулик, В.В. Зобов,
С.В. Бухаров, Р.Г. Тагашева, Г.Н. Нугуманова, А.Р. Бу-
рилов, М.А. Кравченко, С.Н. Скорняков, Г.Л. Русинов.
Химико-фармацевтический журнал, **48**, 1, 8-10 (2014)

© **Ю. Н. Олудина** - асп. каф. технологии основного органического и нефтехимического синтеза КНИТУ, ypoludina@mail.ru;
Е. Ф. Ахметова – магистр той же кафедры; **Э. Д. Ибатуллина** – бакалавр той же кафедры; **Г. Н. Нугуманова** - к.х.н., доц.
каф. технологии синтетического каучука КНИТУ; **С. В. Бухаров** - д.х.н., проф. каф. технологии основного органического и
нефтехимического синтеза КНИТУ.