

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(3'5'-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 оС 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 оС. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3637 (ОН), 3358 (NH), 3073 (ArH), 1598 (C=Carom), 1148 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСO-d₆), 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, %: C 63.91; H 8.02; N 7.13. C₂₁H₃₀N₂O₃S. Вычислено, %: C 64.58; H 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 оС 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 оС (разложение). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3599 (ОН), 3419 (ОН), 3295 (NH₂), 3072 (ArH), 1597 (C=Carom), 1155 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСO-d₆), 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, %: C 70.82; H 9.09; N 4.38. C₃₆H₅₂N₂O₄S. Вычислено, %: C 71.96; H 8.98; N 4.30. Масс-спектр (MALDI), m/z: 631.5 [M+Na]⁺.