

Synthesis, Characterization, and Molecular Docking Studies of Some Novel Amino acid-Sulfapyridine Hybrids as Potential Antimicrobial Agents

Mehnaz KAMAL *

Department of Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy,
Prince Sattam Bin Abdulaziz University, Al-Kharj 11942, Kingdom of Saudi Arabia

SUMMARY. The first antimicrobial medications discovered to be effective against pyogenic bacterial infections were sulfa drugs. Sulfapyridine, a versatile synthetic precursor, was used to synthesize new amino acid sulfonamide hybrids. The elemental and spectral data of the newly synthesized compounds (**5a-d**) supported their structures. The synthesized compounds (**5a-d**) were tested for antibacterial activities against *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli*, as well as antifungal activities against *Aspergillus niger*, and *Candida albicans*, and were compared to the reference drugs gentamycin and miconazole for antibacterial and antifungal activity, respectively. Some of the newly synthesized compounds (**5c** and **5d**) showed potential antimicrobial activities against a variety of strains, suggesting that they could be a good candidate. To explore favorable binding interactions, molecular docking studies were carried out using the target dihydrofolate reductase (DHFR) enzyme (PDB ID: 3SRQ) from a *S. aureus* strain for all of these newly synthesized compounds. The results of docking studies clearly showed that all compounds fit nicely into the active site and form hydrogen bonds, van der Waals, π - σ , and π -alkyl interactions with the active site residues. The binding free energy of **5a** (-6.9 kcal/mol), **5b** (-7.1 kcal/mol), **5c** (-7.2 kcal/mol), and **5d** (-7.4 kcal/mol) indicate sufficient affinity between the sulfonamides and the enzyme. Among these compounds, **5d** emerged as the most potent DHFR inhibitor.

RESUMEN. Los primeros medicamentos antimicrobianos que se descubrió que eran efectivos contra las infecciones bacterianas piógenas fueron las sulfonamidas. La sulfapiridina, un precursor sintético versátil, se utilizó para sintetizar nuevos híbridos de sulfonamida de aminoácidos. Los datos elementales y espectrales de los compuestos recién sintetizados (**5a-d**) respaldaron sus estructuras. Se probaron las actividades antibacterianas de los compuestos sintetizados (**5a-d**) contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, así como actividades antifúngicas contra *Aspergillus niger* y *Candida albicans*, y se compararon con los fármacos de referencia gentamicina y miconazol. para la actividad antibacteriana y antifúngica, respectivamente. Algunos de los compuestos recién sintetizados (**5c** y **5d**) mostraron actividades antimicrobianas potenciales contra una variedad de cepas, lo que sugiere que podrían ser buenos candidatos. Para explorar las interacciones de unión favorables, se llevaron a cabo estudios de acoplamiento molecular utilizando la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) diana (ID de PDB: 3SRQ) de una cepa de *S. aureus* para todos estos compuestos recién sintetizados. Los resultados de los estudios de acoplamiento mostraron claramente que todos los compuestos encajan muy bien en el sitio activo y forman enlaces de hidrógeno, van der Waals, interacciones π - σ y π -alquilo con los residuos del sitio activo. La energía libre de unión de **5a** (-6,9 kcal/mol), **5b** (-7,1 kcal/mol), **5c** (-7,2 kcal/mol) y **5d** (-7,4 kcal/mol) indican suficiente afinidad entre las sulfonamidas y la enzima. Entre estos compuestos, **5d** surgió como el inhibidor de DHFR más potente.

KEY WORDS: amino acid-sulfapyridine hybrid, antimicrobial, characterization, molecular docking, synthesis.,

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: mailtomehnaz@gmail.com