

УДК 547.541.3, 547.542.7  
DOI: 10.17223/24135542/22/5

**А.Г. Гасанов, И.Г. Аюбов, Г.Э. Гаджиева, Ф.С. Гурбанова**

*Институт нефтехимических процессов Национальной Академии наук Азербайджана  
(г. Баку, Азербайджан)*

## **Влияние энантиомерной формы соединений на их биологическую активность**

*Предпосылки проблемы. Стереоспецифичность строения оптически активных соединений оказывает влияние на их биологическую активность. Установление взаимосвязи между стереостроением (энантиомерным составом) и биоактивностью молекул является важной задачей современной органической и биоорганической химии.*

*Цель – на примере синтезированных моноэфиров бицикло(2.2.1)-гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты выявить взаимосвязь между энантиомерным составом аддуктов и их биологической активностью.*

*Методология. Синтезированные моноэфиры норборнендикарбоновой кислоты, полученные в рацемической и оптически активной формах, протестированы в качестве антимикробных и антифунгальных препаратов методом серийных разведений в отношении грамположительных и грамотрицательных патогенных микроорганизмов.*

*Научная новизна. На основании экспериментальных данных и актов испытаний, утвержденных на кафедре медицинской микробиологии Азербайджанского медицинского университета, была установлена взаимосвязь между энантиомерным составом и биологической активностью синтезированных ионоэфиров норборнендикарбоновой кислоты.*

*Полученные данные. На основе проведенных тестовых испытаний показано, что оптически активная форма (S-энантиомер) синтезированных моноэфиров норборнендикарбоновой кислоты обладает более выраженной биологической активностью в отношении патогенных микроорганизмов, чем их рацемическая форма.*

*Особенности:*

- изучена антимикробная и антифунгальная активность моноэфиров норборнендикарбоновой кислоты;
- приведены результаты тестовых испытаний биологической активности синтезированных соединений в отношении патогенных микроорганизмов;
- показана зависимость биоактивности полученных соединений от их энантиомерного состава.

**Ключевые слова:** моноэфиры норборнендикарбоновой кислоты, диеновый синтез, золотистый стафилококк, кишечная палочка, тест-культуры, метод серийных разведений

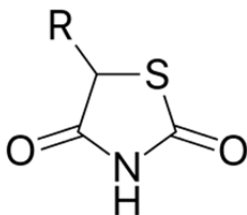
## **Введение**

Одной из ключевых проблем современной органической и биоорганической химии является определение взаимосвязи между стереоспецифиче-

ским строением соединений и их биологически активными свойствами. В представленной работе приведены некоторые результаты исследований в этой области, осуществленные в последние десятилетия, а также представлены результаты собственных исследований.

Стереохимия является одним из важнейших аспектов фармакологии, поскольку она определяет, как энантиомеры взаимодействуют с биологическими системами. Хиральность очень важна при разработке лекарств. Энантиомеры одного и того же хирального лекарственного средства могут иметь разные фармакодинамические и / или фармакокинетические свойства. В этом контексте замена некоторых существующих рацематов одичными изомерами привела к улучшению профиля безопасности и / или эффективности различных рацематов. Использование одного энантиомера потенциально может привести к более простым и более селективным фармакологическим профилям, улучшенным терапевтическим индексам, более простой фармакокинетике из-за разной скорости метаболизма различных энантиомеров, уменьшения лекарственного взаимодействия, а фармацевтические компании все чаще используют хиральное переключение в качестве маркетинговой стратегии. Кроме того, из-за различной фармакологической активности энантиомеры хиральных препаратов могут различаться по токсичности. Причем в некоторых случаях хирального переключения сообщалось о непредсказуемой токсичности, что привело к изъятию энантиомера с рынка или остановке его разработки [1].

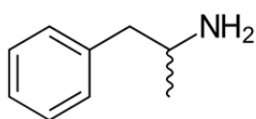
Отделение предпочтительного энантиомера от рацемических смесей, т.е. «хиральное переключение», часто улучшает эффективность и снижает токсичность. Однако эта стратегия неприменима для всех хиральных соединений, особенно для молекул с водородсодержащими хиральными центрами, которые могут быть склонны к быстрой стереоизомеризации. Включение дейтерия может стабилизировать такие хиральные центры, сохраняя при этом фармакологические характеристики исходной рацемической смеси, тем самым делая возможным их «хиральное переключение», превращая лекарство из рацемата в единственный энантиомер. В работе [2] авторы описывают «дейтериевое хиральное переключение» как средство улучшения терапевтических возможностей химически нестабильных рацемических препаратов и демонстрируют его полезность при выделении и характеристике стабильных предпочтительных энантиомеров – аналогов талидомида и тиазолидиндиона.



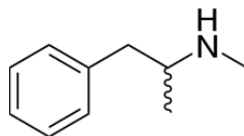
тиазолидиндион

Отмечается, что лекарства, содержащие один или несколько хиральных центров, существуют в стереоизомерных молекулярных формах. Чаще всего лекарства, содержащие один асимметричный атом углерода, существуют в двух энантиомерных формах, обозначенных как эутомер (более сильный) и дистомер (менее сильный). Помимо различий в эффективности и других фармакодинамических свойствах, большинство членов энантиомерных пар обычно различаются также по своим фармакокинетическим профилям. В статье [3] рассматриваются факторы, лежащие в основе различий в фармакологических свойствах энантиомеров. Также рассматривается актуальность таких различий для исследований, предназначенных для оценки биоэквивалентности продуктов, содержащих хиральные препараты.

В работе [4] сообщается об энантиомерах амфетамина и метамфетамина, являющихся мощными стимуляторами центральной нервной системы. Авторы отмечают, что в обоих случаях *D*-энантиомер обладает большей биологической активностью, чем *L*-энантиомер. Показан простой и удобный метод разделения энантиомеров указанных метаболитов на основе жидкостной хроматографии с электрораспылительной ионизацией и масс-спектрометрии.

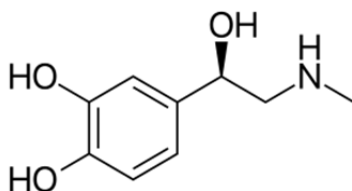


*амфетамин*



*метамфетамин*

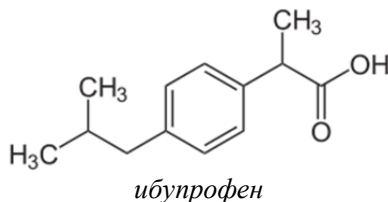
В работе [5] отмечается, что все применяемые в настоящее время в клинической практике агонисты бронходилатирующих  $\beta_2$ -адренорецепторов являются производными адреналина и доступны в виде рацематов. Хотя подавляющее большинство фармакологической и клинической документации было сделано с рацематами, есть несколько исследований с отдельными энантиомерами. Показано, что все установленные фармакологические эффекты рацемических  $\beta_2$ -агонистов находятся в (*R*)-энантиомере, при этом (*S*)-энантиомер практически неактивен. Однако в последние годы возникла версия, что (*S*)-энантиомер  $\beta_2$ -агонистов ответствен за индукцию гиперреактивности дыхательных путей.



*адреналин*

В статье [6] представлен краткий обзор различных физических, химических и ферментативных методов, используемых для энантиомерного раз-

деления ибупрофена. Он относится к классу противовоспалительных фармацевтических препаратов и до сих пор продается в виде рацемической смеси. Продукт с одним изомером имеет более высокую коммерческую ценность, чем рацемическая смесь, но производство ограничено юридическими и технологическими трудностями. Действие ибупрофена основано на том, при попадании в организм неактивный *R*-(-)-энантиомер претерпевает однонаправленную метаболическую инверсию конфигурации с образованием активного *S*-(-)-энантиомера. Другими словами, когда лекарство вводится в виде рацемата, дистомер *in vivo* превращается в эутомер, в то время как последний не изменяется. Энантиоспецифичность инверсии контролируется ферментом ацилкоэнзим-А синтетазой.

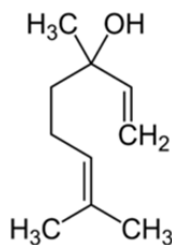


Показано, что феромоны матки муравьев *Lasius niger* необходимы для регуляции репродуктивного разделения труда у эусоциальных видов насекомых. Феромон матки муравьев *Lasius niger* был одним из первых идентифицированных феромонов маток социальных насекомых. Его основной компонент – 3-метилхентриаконтан (3-MeC<sub>31</sub>), который в относительно больших количествах присутствует на кутикуле матки и на ее яйцах и регулирует воспроизводство рабочих муравьев, подавляя развитие яичников. В работе [7] авторы протестировали биоактивность (*S*)- и (*R*)-энантиомеров 3-MeC<sub>31</sub> и обнаружили, что в то время, как оба энантиомера были эффективны в подавлении развития яичников у рабочих, (*S*)-3-MeC<sub>31</sub> оказался более эффективным в подавлении агрессивного поведения рабочих.

Отмечается, что пептид β-амилоид связывается с нейронами в виде фибриллярных кластеров на поверхности клетки, что вызывает нейродегенерацию и активирует программу гибели клеток, характерную для апоптоза [8]. Для дальнейшего изучения механизма нейротоксичности Аβ авторы синтезировали полностью D- и L-стереоизомеры нейротоксической укороченной формы Аβ (Аβ<sub>25–35</sub>) и полноразмерного пептида (Аβ<sub>1–42</sub>) и сравнили их физические и биологические свойства. Авторы сообщают, что оба энантиомера вызывают сходные уровни токсичности в культивируемых нейронах гиппокампа.

Оценена противосудорожная активность рацемата и энантиомеров линалоола [9]. Предварительная обработка мышей с (*S*)-(+)-, (*R*)-(-)- и рац-линалоолом значительно увеличили латентность конвульсии. Только рац-линалоол оказывал действие в дозе 200 мг/кг. Энантиомеры и их рацемическая смесь были эффективны в ингибировании судорожного эффекта в дозе 300 мг/кг. Линалоолы по фармакологической активности близки к диазепаму. Авторы показали, что (*R*)-(-)-линалоол и рац-линалоол про-

являли активность в дозе 200 мг/кг, но *рац*-линалоол был более сильным, чем (*R*)-(-)-линалоол; (*S*)-(+)-линалоол в этой дозе не оказал никакого действия. С другой стороны, в дозе 300 мг/кг этот энантиомер был эффективен, но менее активен, чем (*R*)-(-)-линалоол и *рац*-линалоол.

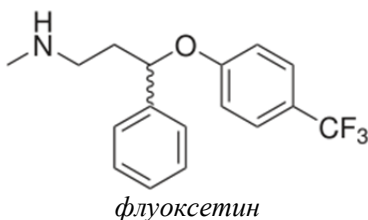


линалоол

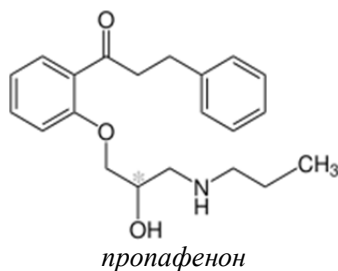
В работе [10] исследованы сборка и специфические структуры энантиомера и рацемата талидомида на поли(уретановом) покрытии с помощью ИК-спектроскопии и атомно-силовой микроскопии. Показано, что константы сорбции для рацемата, адсорбированного на полимерном слое, были ниже, чем для (*R*)-талидомида. Кроме того, отмечается, что два энантиомера имеют двукратную разницу в их энергиях связи.

Лупанин – это токсин растений, содержащийся в сточных водах предприятий по переработке бобов люпина, который может быть использован для полусинтеза новых соединений. Различные биокатализаторы типа *P. Putida* LPK411, *R. Rhodochrous* LPK211 и *Rhodococcus* sp. LPK311 были использованы в качестве биокатализаторов для разделения рацемического лупанина [11]. Показано, что все штаммы достигли высокого энантиомерного избытка *L*-(-)-лупанина (> 95%), в то время как при использовании LPK411 53% исходного содержания рацемата не было удалено. LPK411, получавший энантиомеры лупанина в качестве отдельных субстратов, достиг 92%-ной биodeградации *D*-(+)- лупанина, тогда как *L*-(-)-лупанин не метаболизировался. Экотоксикологическая оценка показала, что энантиомеры лупанина менее токсичны для *A. Fischeri* по сравнению с рацематом, проявляющим синергетическое взаимодействие.

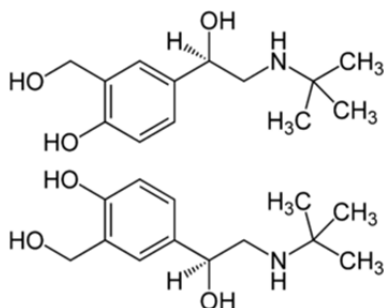
В работе [12] сообщается, что энантиомеры как оптически активные формы лекарств в настоящее время оказывают значительное влияние на большинство областей фармакотерапии. Они вызывают большой интерес в области психиатрии и особенно в лечении депрессии. Это связано с тем, что энантиомеры (хиральные формы) многих лекарств могут иметь разные фармакокинетические, фармакологические или фармакогенетические профили. Следовательно, использование одного энантиомера лекарственного средства может иметь огромные преимущества по сравнению с ранее используемыми формами и привести к значительному улучшению существующих методов лечения. Примером являются стереоселективные свойства энантиомеров психотропного препарата флуоксетина.



Терапия рацемическими соединениями дает эффекты, которые можно отнести к (*S*)- и (*R*)-энантиомерам. В работе [13] авторы проверили гипотезу о том, что энантиомер-энантиомер взаимодействие может модулировать эффекты лечения рацематом на примере антиаритмического пропafenона. Предыдущие исследования показали, что, хотя энантиомеры пропafenона обладают аналогичным действием по блокированию натриевых каналов, именно (*S*)-энантиомер вызывает  $\beta$ -блокаду; кроме того, установлено, что (*R*)-пропafenон ингибирует метаболизм (*S*)-пропafenона *in vitro*. Было исследовано сравнительное влияние (*R/S*)-, (*S*)-, (*R*)-пропafenона (150 мг каждые 6 часов в течение 4 дней) и плацебо на продолжительность  $\beta$ -блокады. Показано, что (*R*)-пропafenон ухудшает распределение (*S*)-пропafenона у людей. В результате  $\beta$ -блокирующие эффекты 150 мг рацемического пропafenона были более выраженными, чем эффекты 150 мг одного (*S*)-пропafenона. Сделано заключение о том, что эффекты рацемической лекарственной терапии не обязательно предсказываются суммированием эффектов отдельных энантиомеров.



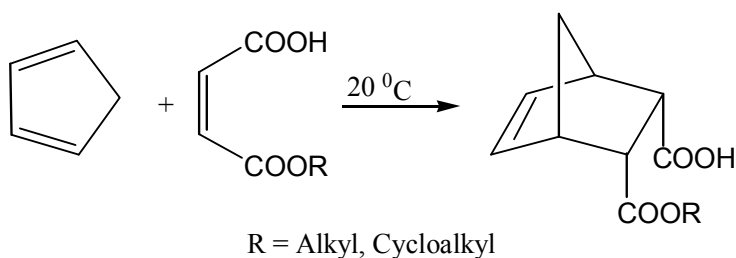
Сальбутамол состоит из рацемической смеси *R*- и *S*-энантиомеров. *R*-сальбутамол (левалбутерол) является активным бронходилатирующим энантиомером, тогда как *S*-сальбутамол считается фармакологически неактивным или оказывает неблагоприятное воздействие. В исследовании [14] авторы оценивали бронхозащитные эффекты ингаляции терапевтически релевантных доз рацемата и отдельных энантиомеров у морских свинок. Было обнаружено, что базальная реактивность дыхательных путей к гистамину аналогичным образом снижалась через 30 мин после ингаляции эквивалентных доз *R,S*- и *R*-сальбутамола; при этом подавлялась вызванная аллергеном гиперреактивность дыхательных путей. В то же время *S*-сальбутамол не влиял ни на базальную реактивность дыхательных путей, ни на гиперреактивность, вызванную аллергеном.



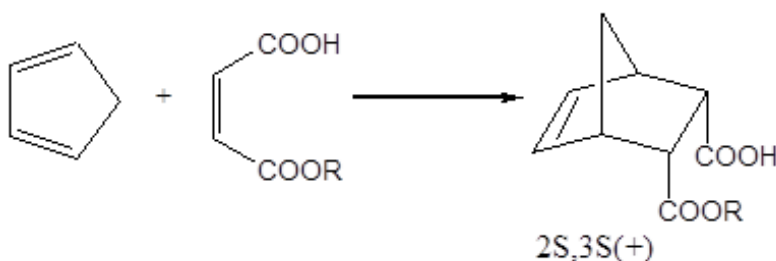
энантимеры сальбутамола

В работе [15] сообщается, что обычно натуральные продукты представляют собой оптически активные соединения с одним энантимером, поскольку они биосинтезируются в результате ферментативного катализа. Однако существует ряд природных продуктов, выделенных в виде рацемической смеси, т.е. в присутствии двух энантимеров. В этом обзоре представлена информация о некоторых рацемических натуральных продуктах, выделенных из биоресурсов, обсуждается биологическая активность рацемических натуральных продуктов, а также сравнивается их активность в отношении отдельных энантимеров.

В наших исследованиях [16–19] был осуществлен синтез рацемических и оптически активных алкиловых и циклоалкиловых моноэфиров норборнендикарбоновой кислоты по схеме:



Кроме того, были получены оптически активные формы моноэфиров на основе асимметрической реакции Д-А по схеме:



катализатор\* –  $\text{AlCl}_2\text{Oment}$ ; растворитель –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; температура – от  $-40$  до  $+20^\circ\text{C}$

В этих работах была подробно описана методика синтеза моноэфиров норборнендикарбоновой кислоты, условия проведения реакции, а также методика синтеза оптически активных изомеров полученных соединений.

Цель наших исследований заключалась в проведении сравнительного анализа антибактериальных и антифунгальных свойств синтезированных моноэфиров бицикло(2.2.1)-гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты в отношении различных патогенных микроорганизмов. В качестве тест-культур использовали грамположительные (золотистый стафилококк), грамотрицательные (синегнойная палочка, кишечная палочка) бактерии, а также дрожжеподобные грибы рода Кандида.

### Методы и материалы

**Золотистый стафилококк** (*Staphylococcus aureus*) представляет собой вид шаровидных грамположительных бактерий из рода стафилококков. В настоящее время приблизительно 25–40% населения являются постоянными носителями этой бактерии, которая может сохраняться на кожных покровах и слизистых оболочках верхних дыхательных путей. *Staphylococcus aureus* может вызывать широкий диапазон заболеваний, начиная с легких кожных инфекций до смертельно опасных болезней (пневмония, менингит, остеомиелит, эндокардит, сепсис). Этот вид бактерий до сих пор является одной из четырех наиболее частых причин внутрибольничных инфекций, часто вызывая послеоперационные раневые инфекции.

**Кишечная палочка** (*Escherichia coli*) представляет собой вид грамотрицательных палочковидных бактерий, широко распространенных в нижней части кишечника человека и животных. Большинство штаммов *E. coli* являются безвредными, однако серотип O157:H7 может вызывать тяжелые пищевые отравления. Непатогенные бактерии *E. coli*, в норме в больших количествах населяющие кишечник, могут тем не менее вызвать развитие патологии при попадании в другие органы или полости человеческого тела (перитонит, кольпит и др.)

**Синегнойная палочка** (*Pseudomonas aeruginosa*) представляет собой вид грамотрицательных подвижных палочковидных бактерий. Обитает в воде, почве, условно патогенна для человека и является возбудителем некоторых инфекционных заболеваний. Лечение затруднительно ввиду ее высокой устойчивости к антибиотикам.

**Дрожжеподобные грибы рода Кандида** (*Candida albicans*) – одна из форм дрожжеподобных грибов вида диплоидного грибка, способных к спариванию, которая является возбудителем ряда инфекционных заболеваний у человека, передающихся через рот и гениталии. *Candida albicans* при нормальных обстоятельствах присутствует у 80% людей, не вызывая болезней, хотя чрезвычайное увеличение его количества вызывает кандидоз, часто наблюдающийся у пациентов с иммунодефицитом.

Изучение антимикробной активности синтезированных моноэфиров бицикло(2.2.1)-гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты проводилось в сравне-

нии с известными бактерицидными препаратами, широко применяемыми в медицинской практике, такими как этанол, риванол, фурациллин, карболовая кислота, хлорамин.

Антимикробную активность синтезированных веществ изучали дисперсионно-контактным методом, т.е. методом серийных разведений в отношении различных вышеуказанных микроорганизмов.

Для этого 1%-ный спиртовой раствор исследуемого вещества разводили в дистиллированной воде до различных концентраций. Затем в каждую пробирку с испытуемым веществом высевали 0,1 мл тест-культуры, содержащей 900 тыс. микробных тел в 1 мл. Высевы делались через 10, 20, 30, 40, 60 мин (время экспозиции). Степень разведения соединений составляла 1:100, 1:200, 1:400, 1:800 и 1:3 200 соответственно.

В качестве питательных сред использовали МПА pH 7,2–7,4 для бактерий и среду Сабуро для грибов. Длительность инкубации в термостате для бактерий была 18–24 ч при 37°C, для грибов 1–10 дней при 28°C.

Исследования проводились на кафедре медицинской биологии Азербайджанского медицинского университета, и на основе этих исследований были получены соответствующие акты испытаний.

### Результаты и обсуждение

Для наглядного сравнения антибактериальных свойств полученных соединений и контрольных препаратов нами представлена графическая зависимость времени экспозиции от концентрации водного раствора для синтезированных соединений и контрольного препарата на примере этилового спирта в отношении золотистого стафилококка (рис. 1).

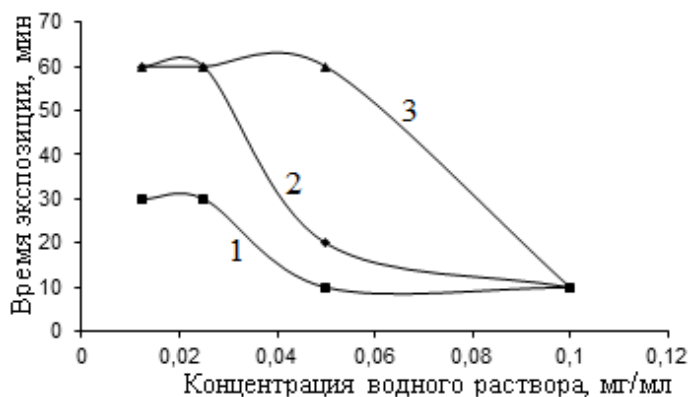


Рис. 1. Сравнение антимикробной активности оптически активного (1) и рацемического (2) н-пропилового моноэфира эндиковой кислоты и этилового спирта (3) в отношении золотистого стафилококка

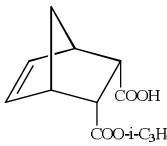
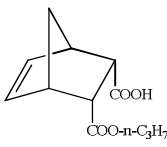
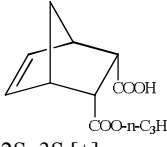
При степени разведения 1:100 активности анализируемых соединений и контрольного препарата одинаковы, и время экспозиции для всех испыту-

емых образцов составляет 10 мин. Однако с увеличением степени разведения их активности изменяются неодинаково. Так, для этилового спирта при степенях разведения 1:200, 1:400 и 1:800 время экспозиции достигает часа (60 мин), для рацемического изомера н-пропилового моноэфира оно составляет 20, 60 и 60 мин соответственно, а для оптически активного изомера время экспозиции равно 10, 30 и 30 мин соответственно. Таким образом, отчетливо видно преобладание антимикробной активности в отношении золотистого стафилококка у оптически активного изомера н-пропилового моноэфира эндиковой кислоты.

В качестве анализируемых веществ использовались изопропиловый, н-пропиловый и хиральный н-пропиловый моноэфиры. Результаты исследований представлены в табл. 1, а результаты исследований антимикробной активности приведены в табл. 2.

Таблица 1

**Изучение антимикробной активности моноэфиров  
бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты**

| Соединения                                                                                            | Концентрация<br>водных раство-<br>ров, % | Тест-культура             |                     |                        |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|---------------------|------------------------|------------------|
|                                                                                                       |                                          | Время экспозиции, мин     |                     |                        |                  |
|                                                                                                       |                                          | Золотистый<br>стафилококк | Кишечная<br>палочка | Синегнойная<br>палочка | Грибы<br>Кандида |
|                     | 0,1                                      | 10                        | 10                  | 10                     | 10               |
|                                                                                                       | 0,05                                     | 10                        | 10                  | 10                     | 10               |
|                                                                                                       | 0,025                                    | 60                        | 60                  | 60                     | 60               |
|                                                                                                       | 0,0125                                   | 60                        | 60                  | 60                     | 60               |
|                    | 0,1                                      | 10                        | 10                  | 10                     | 10               |
|                                                                                                       | 0,05                                     | 20                        | 20                  | 10                     | 20               |
|                                                                                                       | 0,0125                                   | 60                        | 60                  | 60                     | 60               |
|                                                                                                       | 0,0125                                   | 60                        | 60                  | 60                     | 60               |
| <br>2S, 3S [+]<br> | 0,1                                      | 10                        | 10                  | 10                     | 10               |
|                                                                                                       | 0,05                                     | 10                        | 10                  | 10                     | 10               |
|                                                                                                       | 0,025                                    | 30                        | 20                  | 20                     | 30               |
|                                                                                                       | 0,0125                                   | 30                        | 20                  | 20                     | 60               |

Синтезированные соединения проявляют активность в отношении не только золотистого стафилококка, но и грамотрицательных бактерий, таких как кишечная и синегнойная палочки. Для этих бактерий активности синтезированных соединений практически совпадают. Так, в отношении кишечной палочки время экспозиции для рацемического изомера н-пропилового моноэфира норборнендикарбоновой кислоты изменяется в соответствии с увеличением степени разбавления следующим образом:

при степени разведения 1:100 оно составляет 10 мин, при 1:200 – 20 мин, при степенях разведения 1:400 и 1:800 время экспозиции равно 60 мин. В аналогичных условиях изменение времени экспозиции с уменьшением концентрации водного раствора анализируемого соединения для оптически активного изомера *n*-пропилового моноэфира эндиновой кислоты происходит несколько иначе: при степенях разведения 1:100 и 1:200 время экспозиции составляет лишь 10 мин, а при более высоких степенях разведения – 1:400 и 1:800 – оно равно 20 мин. На основе полученных результатов можно сделать вывод о наличии высокой антимикробной активности синтезированных соединений в отношении кишечной палочки.

Таблица 2

**Изучение антимикробных свойств контрольных препаратов**

| Название<br>кон-<br>трольно-<br>го препа-<br>рата | Сте-<br>пень<br>разве-<br>дения | Тест-культура             |    |    |    |    |    |                     |    |    |    |    |    |                        |    |    |    |    |    |               |    |   |  |  |  |
|---------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|----|----|----|----|----|---------------------|----|----|----|----|----|------------------------|----|----|----|----|----|---------------|----|---|--|--|--|
|                                                   |                                 | Золотистый<br>стафилококк |    |    |    |    |    | Кишечная<br>палочка |    |    |    |    |    | Синегнойная<br>палочка |    |    |    |    |    | Грибы Кандида |    |   |  |  |  |
|                                                   |                                 | Время экспозиции, мин     |    |    |    |    |    |                     |    |    |    |    |    |                        |    |    |    |    |    |               |    |   |  |  |  |
|                                                   |                                 | 10                        | 20 | 30 | 40 | 60 | 10 | 20                  | 30 | 40 | 60 | 10 | 20 | 30                     | 40 | 60 | 10 | 20 | 30 | 40            | 60 |   |  |  |  |
| Этанол                                            | 1:100                           | +                         | –  | –  | –  | –  | –  | –                   | –  | –  | –  | +  | –  | –                      | –  | –  | –  | –  | –  | –             | –  | – |  |  |  |
|                                                   | 1:200                           | +                         | +  | +  | +  | +  | +  | +                   | +  | +  | +  | +  | +  | +                      | +  | +  | +  | +  | +  | +             | +  | + |  |  |  |
|                                                   | 1:400                           | +                         | +  | +  | +  | +  | +  | +                   | +  | +  | +  | +  | +  | +                      | +  | +  | +  | +  | +  | +             | +  | + |  |  |  |
|                                                   | 1:800                           | +                         | +  | +  | +  | +  | +  | +                   | +  | +  | +  | +  | +  | +                      | +  | +  | +  | +  | +  | +             | +  | + |  |  |  |
| Карболо-<br>вая кис-<br>лота                      | 1:100                           | +                         | +  | +  | +  | +  | +  | +                   | +  | +  | +  | +  | +  | +                      | +  | +  | +  | +  | +  | +             | +  | + |  |  |  |
|                                                   | 1:200                           | +                         | +  | +  | +  | +  | +  | +                   | +  | +  | +  | +  | +  | +                      | +  | +  | +  | +  | +  | +             | +  | + |  |  |  |
|                                                   | 1:400                           | +                         | +  | +  | +  | +  | +  | +                   | +  | +  | +  | +  | +  | +                      | +  | +  | +  | +  | +  | +             | +  | + |  |  |  |
|                                                   | 1:800                           | +                         | +  | +  | +  | +  | +  | +                   | +  | +  | +  | +  | +  | +                      | +  | +  | +  | +  | +  | +             | +  | + |  |  |  |
| Хлора-<br>мин                                     | 1:100                           | –                         | –  | –  | –  | –  | –  | –                   | –  | –  | –  | –  | –  | –                      | –  | –  | +  | –  | –  | –             | –  | – |  |  |  |
|                                                   | 1:200                           | –                         | –  | –  | –  | –  | –  | –                   | –  | –  | –  | –  | –  | –                      | –  | –  | +  | –  | –  | –             | –  | – |  |  |  |
|                                                   | 1:400                           | –                         | –  | –  | –  | –  | –  | –                   | –  | –  | –  | –  | –  | –                      | –  | –  | +  | +  | +  | –             | –  | – |  |  |  |
|                                                   | 1:800                           | –                         | –  | –  | –  | –  | +  | +                   | +  | –  | –  | +  | –  | –                      | –  | –  | +  | +  | +  | +             | +  | + |  |  |  |
| Риванол                                           | 1:100                           | +                         | +  | +  | +  | –  | –  | –                   | –  | –  | –  | +  | +  | +                      | +  | +  | +  | +  | +  | +             | +  | + |  |  |  |
|                                                   | 1:200                           | +                         | +  | +  | +  | +  | –  | –                   | –  | –  | –  | +  | +  | +                      | +  | +  | +  | +  | +  | +             | +  | + |  |  |  |
|                                                   | 1:400                           | +                         | +  | +  | +  | +  | +  | +                   | –  | –  | –  | +  | +  | +                      | +  | +  | +  | +  | +  | +             | +  | + |  |  |  |
|                                                   | 1:800                           | +                         | +  | +  | +  | +  | +  | +                   | +  | +  | +  | +  | +  | +                      | +  | +  | +  | +  | +  | +             | +  | + |  |  |  |

*Примечание.* «+» – рост; «–» – отсутствие роста.

Практически аналогичная картина наблюдается в отношении влияния синтезированных рацемического и оптически активного *n*-пропилового моноэфира эндиновой кислоты на синегнойную палочку. Очевидно, это объясняется сходством этимологической природы кишечной и синегнойной палочек, поскольку обе они входят в группу грамотрицательных бактерий. Оптически активный изомер достигает эффекта воздействия на синегнойную палочку намного раньше, чем его рацемический аналог и контрольный препарат. Время экспозиции для оптически активного изомера составляет 10, 10, 20 и 20 мин при степенях разведения соответственно 1:100, 1:200, 1:400 и 1:800.

Что касается антифунгальной активности синтезированных соединений и контрольного препарата, то можно наблюдать следующую закономер-

ность. При степени разведения 1:100 их активности практически совпадают, причем и при наивысшей в проведенных исследованиях степени разведения 1:800 времена экспозиции для этих соединений и для контрольного препарата также совпадают и составляют 60 мин. Лишь при степенях разведения 1:200 и 1:400 их активности различаются. Отметим, что при указанных степенях разведения для оптически активного изомера время экспозиции соответственно равно 10 и 30 мин, что намного меньше, чем у рацемического аналога (20 и 60 мин соответственно) и контрольного препарата (60 и 60 мин).

### **Заключение**

Анализ проведенных исследований антимикробной и антифунгальной активности синтезированных рацемического и оптически активного изомеров *n*-пропилового моноэфира эндиковой кислоты, а также контрольного препарата (этилового спирта) показывает, что синтезированные соединения намного эффективнее, чем этанол и другие контрольные препараты (за исключением хлорамина), в отношении исследованных микроорганизмов и могут быть рекомендованы для применения в качестве местных антисептиков.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что энантиомеры биологически активных соединений обладают более выраженными биоактивными свойствами, чем их рацемические формы. Однако, как показано в литературном обзоре, встречаются исключения, при которых рацематная форма более активна, чем составляющие ее энантиомеры. Эти исследования еще раз доказывают наличие взаимосвязи между биологической активностью соединений и их стереоспецифическим строением, в частности оптической изомерией соединений.

### **Литература**

1. Sekhon B. Exploiting the Power of Stereochemistry in Drugs: An Overview of Racemic and Enantiopure Drugs // *Journal of Modern Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 1, № 1. P. 10–36.
2. DeWitt S., Czarnik A., JaCques V. Deuterium-Enabled Chiral Switching (DECS) Yields Chirally Pure Drugs from Chemically Interconverting Racemates // *ACS Med. Chem. Lett.* 2020. Vol. 11, № 10. P. 1789–1792.
3. Lees P., Hunter R., Reeves P., Toutain P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of stereoisomeric drugs with particular reference to bioequivalence determination // *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 35, № 1. P. 17–29.
4. Ting W., Baohua S., Shi Y., Xiang P. Chiral separation and determination of R/S-methamphetamine and its metabolite R/S-amphetamine in urine using LC-MS/MS // *Forensic Science International*. 2014. Vol. 246C. P. 72–78.
5. Waldeck B. Enantiomers of bronchodilating  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists: Is there a cause for concern // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999. Vol. 103, № 5. P. 742–748.
6. Carvalho P., Cass Q., Calafatti S., Contesini F. Review – Alternatives for the separation of drug enantiomers: ibuprofen as a model compound // *Braz. J. Chem. Eng.* 2006. Vol. 23, № 3. P. 291–300.

7. de Narbonne M., Zweden J., Bello J., Wenseleers T. Biological activity of the enantiomers of 3-methylhentriacontane, a queen pheromone of the ant *Lasius niger* // Journal of Experimental Biology. 2016. Vol. 219. P. 1632–1638.
8. Cribbs D., Pike C., Weinstein S., Velazquez P. All-D-Enantiomers of  $\beta$ -amyloid exhibit similar biological properties to all L- $\beta$ -amyloids // Journal of Biological Chemistry. 1997. Vol. 272, № 11. P. 7431–7436.
9. de Sousa D., Nobrega F., Santos C. Anticonvulsant Activity of the Linalool Enantiomers and Racemate: Investigation of Chiral Influence // Natural Product Communications. 2010. Vol. 5, № 12. P. 1847–1851.
10. Suksuvan A., Lomlim L., Dickert F., Suedee R. Tracking the chemical surface properties of racemic thalidomide and its enantiomers using a biomimetic functional surface on a quartz crystal microbalance // J. Applied Polymer Sciences. 2015. Vol. 132. P. 42309–42315.
11. Parmaki S., Tsipa A., Vasquez M., Goncalves J. Resolution of alkaloid racemate: a novel microbial approach for the production of enantiopure lupanine via industrial wastewater valorization // Microbial Cell Factories. 2020. Vol. 19 (1). P. 67–74.
12. Grodner B., Sitkiewich D. Enantiomers: a new problem in pharmacotherapy of depression // Psychiatry Pol. 2013. Vol. 47, № 3. P. 511–518.
13. Kroemer H., Fromm M., Terefe H., Buhl K. An enantiomer-enantiomer interaction of (S)- and (R)-propafenone modifies the effect of racemic drug therapy // Circulatiuon. 1994. Vol. 89, № 5. P. 2396–2400.
14. Westerhot F., Zuidhof A., Meurs H., Kok I. Effects of salbutamol and enantiomers on allergen-induced asthmatic reactions and airway hyperreactivity // Eur. Respirat. J. 2005. Vol. 25, № 5. P. 864–872.
15. Kittakoop P. Part 1: Occurrence of Racemic Natural Products and Their Biological Activities // Journal of Chulabhorn Royal Academy. 2019. Vol. 1, № 2. P. 162–167.
16. Гасанов А.Г., Алиева С.Т., Мамедов Э.Г., Аюбов И.Г. Стере- и энантиоселективный синтез моноалкиловых эфиров норборнендикарбоновой кислоты и изучение их биологической активности // Азербайджанский химический журнал. 2005. № 1. С. 77–80.
17. Gasanov A.G., Mamedov E.G., Ayubov I.G., Babayeva R.Z. The esters of mono- and dicarboxylic acids of bicycle(2.2.1)-hept-5-ene-series and their biological activity // Processes of petrochemistry and oil refining. 2005. № 2. P. 19–22.
18. Бабаева Р.З., Гасанов А.Г., Мамедбейли Э.Г., Аюбов И.Г. Синтез и применение моноэфиров циклогексен- и бицикло(2.2.1)-гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты // Журнал органической химии. 2008. Т. 44, № 12. С. 1782–1785.
19. Гасанов А.Г., Мамедбейли Э.Г., Аюбов И.Г., Гусейнов Н.С. Диены  $C_5$  фракции пиролиза в термических и каталитических реакциях (4+2)-циклоприсоединения // Нефтехимия. 2013. Т. 53, № 1. С. 58–63.

#### **Информация об авторах:**

**Гасанов Ариф Гасан оглы**, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией «Циклоолефины» Института нефтехимических процессов Национальной Академии наук Азербайджана (Баку, Азербайджан).

**Аюбов Ильгар Гаджи оглы**, кандидат химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории «Циклоолефины», Института нефтехимических процессов Национальной Академии наук Азербайджана (Баку, Азербайджан). E-mail: ilgar.ayubov@mail.ru

**Гаджиева Гульсум Э.**, старший научный сотрудник лаборатории «Исследование антимикробных свойств и биоповреждений» Института нефтехимических процессов Национальной Академии наук Азербайджана (Баку, Азербайджан).

**Гурбанова Фидан Сахиб**, младший научный сотрудник лаборатории «Циклоолефины» Института нефтехимических процессов Национальной Академии наук Азербайджана (Баку, Азербайджан).

**A.G. Gasanov, I.G. Ayubov, G.E. Gadzhieva, F.S. Gurbanova**

*Institute of Petrochemical Processes,  
National Academy of Sciences of Azerbaijan (Baku, Azerbaijan)*

## **Influence of the compounds enantiomeric form on their biological activity**

*Prerequisites for the problem. The stereospecificity of the structure of optically active compounds affects their biological activity. Establishing the relationship between stereoisomerism (enantiomeric composition) and the bioactivity of molecules is an important task of modern organic and bioorganic chemistry.*

*Purpose: using the example of synthesized monoesters of bicyclo (2.2.1) -hept-5-ene-2,3-dicarboxylic acid to reveal the relationship between the enantiomeric composition of adducts and their biological activity*

*Methodology. The synthesized monoesters of norbornene-dicarboxylic acid, obtained in racemic and optically active forms, were tested as antimicrobial and antifungal drugs by the serial dilution method against gram-positive and gram-negative pathogenic microorganisms.*

*Scientific novelty. Based on the experimental data and test reports approved at the Department of Medical Microbiology of the Azerbaijan Medical University, a relationship was established between the enantiomeric composition and the biological activity of the synthesized monoesters of norbornene dicarboxylic acid*

*Received data. Based on the tests carried out, it was shown that the optically active form (S-enantiomer) of synthesized monoesters of norbornene dicarboxylic acid has a more pronounced biological activity against pathogenic microorganisms than their racemic form*

*Peculiarities:*

*- studied the antimicrobial and antifungal activity of monoesters of norbornene-dicarboxylic acid.*

*- the results of test tests of the biological activity of the synthesized compounds against pathogenic microorganisms are presented.*

*- the dependence of the bioactivity of the obtained compounds on their enantiomeric composition is shown.*

**Key words:** *monoesters of norbornene-dicarboxylic acid, diene synthesis, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, test cultures, serial dilution method.*

## **References**

1. Sekhon B. Exploiting the Power of Stereochemistry in Drugs: An Overview of Racemic and Enantiopure Drugs // *Journal of Modern Medicinal Chemistry*, 2013, Vol. 1, N 1, pp. 10-36.
2. DeWitt S., Czarnik A., JaCques V. Deuterium-Enabled Chiral Switching (DECS) Yields Chirally Pure Drugs from Chemically Interconverting Racemates // *ACS Med. Chem. Lett.*, 2020, Vol. 11, N 10, pp. 1789-1792.
3. Lees P., Hunter R., Reeves P., Toutain P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of stereoisomeric drugs with particular reference to bioequivalence determination // *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2012, Vol. 35, N 1, pp. 17-29.
4. Ting W., Baohua S., Shi Y., Xiang P. Chiral separation and determination of R/S-methamphetamine and its metabolite R/S-amphetamine in urine using LC-MS/MS // *Forensic Science International*, 2014, Vol. 246C, pp. 72-78.

5. Waldeck B. Enantiomers of bronchodilating  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists: Is there a cause for concern // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1999, Vol. 103, N 5, pp. 742-748.
6. Carvalho P., Cass Q., Calafatti S., Contesini F. Review- Alternatives for the separation of drug enantiomers: ibuprofen as a model compound // *Braz. J. Chem. Eng.*, 2006, Vol. 23, N 3, pp. 291-300.
7. de Narbonne M., Zweden J., Bello J., Wenseleers T. Biological activity of the enantiomers of 3-methylhentriacontane, a queen pheromone of the ant *Lasius niger* // *Journal of Experimental Biology*, 2016, Vol. 219, pp. 1632-1638.
8. Cribbs D., Pike C., Weinstein S., Velazquez P. All-D-Enantiomers of  $\beta$ -amyloid exhibit similar biological properties to all L- $\beta$ -amyloids // *Journal of Biological Chemistry*, 1997, Vol. 272, N 11, pp. 7431-7436.
9. de Sousa D., Nobrega F., Santos C. Anticonvulsant Activity of the Linalool Enantiomers and Racemate: Investigation of Chiral Influence // *Natural Product Communications*, 2010, Vol. 5, N 12, pp. 1847-1851.
10. Suksvan A., Lomlim L., Dickert F., Suedee R. Tracking the chemical surface properties of racemic thalidomide and its enantiomers using a biomimetic functional surface on a quartz crystal microbalance // *J. Applied Polymer Sciences*, 2015, Vol. 132, pp. 42309-42315.
11. Parmaki S., Tsipa A., Vasquez M., Goncalves J. Resolution of alkaloid racemate: a novel microbial approach for the production of enantiopure lupanine via industrial wastewater valorization // *Microbial Cell Factories*, 2020, Vol. 19, pp. 67-74.
12. Grodner B., Sitkiewich D. Enantiomers: a new problem in pharmacotherapy of depression // *Psychiatry Pol.*, 2013, Vol. 47, N 3, pp. 511-518.
13. Kroemer H., Fromm M., Terefe H., Buhl K. An enantiomer-enantiomer interaction of (S)- and (R)-propafenone modifies the effect of racemic drug therapy // *Circulation*, 1994, Vol. 89, N 5, pp. 2396-2400.
14. Westerhot F., Zuidhof A., Meurs H., Kok I. Effects of salbutamol and enantiomers on allergen-induced asthmatic reactions and airway hyperreactivity // *Eur. Respirat. J.*, 2005, Vol. 25, N 5, pp. 864-872.
15. Kittakoop P. Part 1: Occurrence of Racemic Natural Products and Their Biological Activities // *Journal of Chulabhorn Royal Academy*, 2019, Vol. 1, N 2, pp. 162-167.
16. Gasanov A.G., Aliyeva S.T., Mamedov E.G., Ayubov I.G. Stereo- i enantioselektivnyi sintez monoalkilovykh efirov norbornendikarbonovoi kisloty i izuchenie ikh biologicheskoi aktivnosti [Stereo- and enantioselective synthesis of monoalkyl ethers of norbornene-dicarboxylic acid and study of their biological activity]. *Azerb. Chim. Zhurnal*. 2005. No 1. pp.77-80. (in Russian)
17. Gasanov A.G., Mamedov E.G., Ayyubov I.G., Babayeva R.Z. The esters of mono- and dicarboxylic acids of bicycle(2.2.1)-hept-5-ene-series and their biological activity // *Processes of petrochemistry and oil refining*. 2005. № 2. pp. 19-22.
18. Babayeva R.Z., Gasanov A.G., Mamedbeili E.G., Ayubov I.G. Sintez i primeneniye monoefirov tsikloheksen- i bitsiklo(2.2.1)-hept-5-en-2,3-dikarbonovoi kisloty [Synthesis and application of monoesters of cyclohexene- and bicyclo (2.2.1) -hept-5-ene-2,3-dicarboxylic acid]. *Zhurnal Organicheskoi Khimii* 2008. V. 44. No 12. pp. 1782-1785. (in Russian)
19. Gasanov A.G., Mamedbeili E.G., Ayubov I.G., Guseinov N.S. Diény  $C_5$  fraktsii piroliza v termicheskikh i kataliticheskikh reaktsiyakh (4+2)-tsikloprisoedineniya [ $C_5$  dienes of pyrolysis fractions in thermal and catalytic reactions of (4 + 2) -cycloaddition]. *Neftekhimiya*. 2013. V. 53. No 1. pp. 58-63. (in Russian)

**Information about the authors:**

**Hasanov Arif Gasan ogly**, doctor of chemical sciences, prof., Head of laboratory "Cycloolefins", Institute of Petrochemical Processes of the National Academy of Sciences of Azerbaijan (Baku, Azerbaijan).

**Ayubov Ilgar Gadzhi ogly**, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher at laboratory "Cycloolefins", Institute of Petrochemical Processes of the National Academy of Sciences of Azerbaijan (Baku, Azerbaijan). E-mail: [ilgar.ayubov@mail.ru](mailto:ilgar.ayubov@mail.ru)

**Gadzhieva Gulsum E.**, senior researcher at laboratory "Investigation of antimicrobial properties and biological damage" of the Institute of Petrochemical Processes, Institute of Petrochemical Processes of the National Academy of Sciences of Azerbaijan (Baku, Azerbaijan).

**Gurbanova Fidan Sahib**, junior researcher at laboratory "Cycloolefins", Institute of Petrochemical Processes of the National Academy of Sciences of Azerbaijan (Baku, Azerbaijan).