

УДК 547.541.2.
DOI 10.26456/vtchem2022.3.20

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ НОРБОРНЕНО

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

Институт нефтехимических процессов имени академика Юсифа Мамедалиева
НАН Азербайджана, г. Баку

Представлены результаты исследований в области изучения биологически активных свойств производных норборненового ряда. Показано, что многие из норборнен содержащих производных входят в состав лекарственных препаратов, пептидов и полипептидов, коферментов, витаминов и других биологически активных соединений. Сообщается, что соединения норборненового ряда обладают антимикробными, антифунгальными, антитромбоцитными, противоопухолевыми и целым рядом других свойств. Кроме того, показаны результаты собственных исследований авторов.. Осуществлен синтез рацемических и оптически активных форм моноэфиров бицикло(2.2.1)-гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты. Авторы отмечают, что исходными соединениями для синтеза целевых продуктов были циклопентадиен и соответствующие моноэфиры эндиковой кислоты. Для получения оптически активных форм этих соединений использована асимметрическая реакция Дильса-Альдера в присутствии хиральных катализаторов. В качестве тест-культур были использованы грамположительные (золотистый стафилококк), грамотрицательные (кишечная палочка, синегнойная палочка) бактерии, а также дрожжеподобные грибы рода Кандида. Для изучения антимикробной активности использовали метод серийных разведений. Осуществлено сравнение антимикробной и антифунгальной активности полученных соединений с контрольными препаратами, широко применяемыми в медицинской практике (риванол, фурацилин, карболовая кислота, хлорамин). Изучена взаимосвязь строения и биологической активности синтезированных соединений. Показано, что оптически активный изомер н-пропилового моноэфира норборнендикарбоновой кислоты обладает более высокой антимикробной и антифунгальной активностью по сравнению с его рацемическим аналогом. По биологической активности сравниваемые соединения можно расположить в следующем порядке: оптически активный н-пропиловый моноэфир норборнендикарбоновой кислоты > его рацемический аналог > контрольный препарат (этанол).

Ключевые слова: диеновый синтез, норборненсодержащие соединения, моноэфиры кислот, бицикло(2.2.1)-гепт-2-ен, антимикробная активность, микроорганизмы, грибы рода Кандида, антифунгальная активность.

Соединения норборненового ряда входят в состав различных биологически активных веществ, в частности ферментов, витаминов, нуклеозидов, лекарственных препаратов и других биологически активных веществ. Особенностью норборненосодержащих соединений является наличие в их составе стерически жесткого конформационного скелета норборнена (норборнана), обладающего специфическими свойствами. Взаимосвязь норборненового фрагмента и других функциональных групп в молекуле норборненового производного придают этим соединениям ряд уникальных свойств, определяющих их эксплуатационные свойства. В представленной работе показаны результаты исследований в области изучения биологически активных свойств производных норборненового ряда, а также представлены результаты собственных исследований авторов.

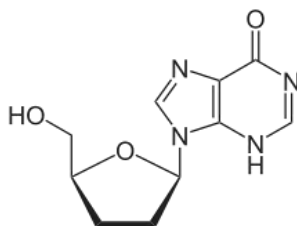
Так, в работе [1] три коммерчески доступных, обладающих противораковой активностью были модифицированы с использованием норборненовой группы. Коктейли противоопухолевых препаратов готовили с использованием метатезисной полимеризации с раскрытием цикла. Авторы экспериментально показали возможность полимеризации полученных многофункциональных норборненосодержащих молекул с помощью инициатора карбена рутения. Было обнаружено, что полидисперсность, полученная в процессе живой полимеризации позволяет контролировать дозировку в фармакотерапии и фармакокинетики.

Отмечается, что метаболическая гликоинженерия (МГИ) позволяет вводить неестественно модифицированные углеводы в клетки и их визуализировать посредством реакции биоортогонального лигирования. Например, алкены использовались в качестве репортеров, которые могут реагировать в реакции Дильса-Альдера (Д-А) обращенного типа с тетразинами. Ранее было показано, что норборнены являются подходящими диенофилами; однако они до сих пор не применялись для МГИ. В работе [2] авторы синтезировали два норборнен-модифицированных производных маннозамина, которые различаются стереохимией норборнена (*экзо/эндо*-изомерия). Кинетические исследования показали, что *экзо*-производное реагирует более чем в два раза быстрее, чем *эндо*-производное. Посредством дериватизации 1,2-диамино-4,5-метилendioксибензолом авторы подтвердили, что оба производных принимаются клетками и включаются в виде сиаловых кислот.

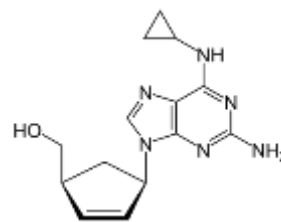
Два разных ангидрида, содержащие фрагменты норборнена и дибензобаррелена, были синтезированы в результате реакций циклоприсоединения Д-А с использованием диенов, таких как антрацен и циклопентадиен, и диенофилов, таких как малеиновая кислота и малеиновый ангидрид [3]. Из этих ангидридов были получены новые производные бензимидазола, несущие карбоксамидные, гуанидиновые и

циклические имидные функциональные группы. Эти соединения были исследованы на предмет их воздействия на клеточные линии MDA-MB-231 (рак груди человека), A549 (рак легких), Ovar3 (рак яичников человека) и Panc1 (рак поджелудочной железы человека) с использованием теста МТТ. Авторы отмечают, что синтезированные соединения показали критическое цитотоксическое действие в отношении всех клеточных линий.

В работе [4] сообщается о синтезе новых конформационно заблокированных производных нуклеозидов и нуклеотидов, которые структурно тесно связаны с клинически используемыми противовирусными препаратами, такими как диданозин и абакавир. В качестве подходящего конформационно жесткого заменителя сахарного/псевдосахарного кольца, обеспечивающего постоянную стабилизацию нуклеозида в конформации Норт, авторы использовали бицикло[2.2.1]гептан (норборнан), замещенный в положении плацдарма гидроксиметильной группой и в положении С-3. с азотистым основанием. Полученные производные нуклеозидов также превращали в соответствующие пролекарства фосфорамидата для увеличения доставки соединений в клетки. Все целевые соединения оценивались авторами в широкой панели противовирусных и цитостатических анализов.



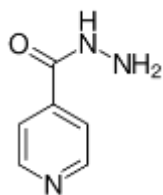
диданозин



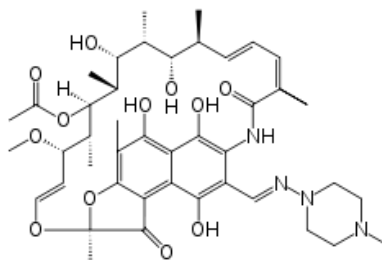
абакавир

В работе [5] отмечается, что туберкулез был обнаружен в скелетах возрастом более 6000 лет и до сих пор остается самым распространенным инфекционным заболеванием в мире; таким образом, существует потребность в разработке новых лекарств или настройке старых антитуберкулезных лекарств. В этом отношении нанотехнология играет жизненно важную роль в исследованиях по диагностике и лечению туберкулеза, предотвращая тем самым побочные эффекты и лекарственную устойчивость. В этой работе авторы изучали усиление антимикобактериальной активности наночастиц норборнена, содержащих изониазид (INH) и рифампицин (RIF), по сравнению с обычным INH и RIF без наночастиц. Для этого исследования авторы использовали сополимер норборнен-полиэтиленгликоль-изониазид (NOR-PEG-INH) и сополимер норборнена-полиэтилен-рифампицина (NOR-PEG-RIF). Доля INH и RIF в наночастицах норборнена составляла

35% и 74% соответственно. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) препаратов определяли для контрольного штамма микобактерий туберкулеза H37Rv (MTB). Результаты показывают, что минимальная концентрация NOR-PEG-INH и NOR-PEG-RIF, необходимая для ингибирования штамма H37Rv MTB, составляла 0.05 мкг/мл и 0.5 мкг/мл соответственно. Авторы показали, что низкая доза INH и RIF вместе с норборненовым наноносителем имеет активность, аналогичную активности INH и RIF; таким образом, ожидается, что это снизит побочные эффекты, а норборненовый фрагмент не изменит функциональную активность INH и RIF, что позволит использовать новый лекарственный носитель для лечения туберкулеза.



изониазид



рифампицин

Сообщается, что рецепторы 5-HT_{1A} участвуют в различных психических расстройствах, и молекулярная визуализация состояния 5-HT_{1A} *in vivo* представляет собой важный подход к анализу и лечению этих расстройств. В работе [6] авторами описан синтез трех новых фторэтилированных лигандов 5-HT_{1A} (АН1.MZ; АН2.MZ и АН3.MZ) в виде производных арилпиперазина, содержащих норборненовую группу. АН1.MZ ($K_i = 4.2$ нМ) и АН2.MZ ($K_i = 30$ нМ) показали хорошую аффинность *in vitro* к рецептору 5-HT_{1A}, тогда как АН3.MZ оказался неаффинным по отношению к рецептору 5-HT_{1A}. Профиль рецепторов АН1.MZ и АН2.MZ показал селективность в системе 5-НТ. Мечение атомом ¹⁸F через [¹⁸F] FETos в [¹⁸F] АН1.MZ было выполнено с радиохимическим выходом > 70%. Окончательный состав растворов для инъекций, включая синтез интермедиата [¹⁸F]FETos, радиосинтез и полупрепаративное разделение с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, занял не более 130 мин и обеспечил аддукт [¹⁸F]АН1.MZ чистотой > 98%.

Серия ингибиторов протеазы (PR) ВИЧ-1 на основе норборнана теоретически разработана для замещения тетраэдрически скоординированной внутренней молекулы воды, которая связывает ингибитор с фрагментами посредством водородных связей. Эти разработанные ингибиторы используют атом кислорода норборненона для имитации этой структурной молекулы воды и содержат диолы для взаимодействия с карбоксилатными атомами кислорода каталитических

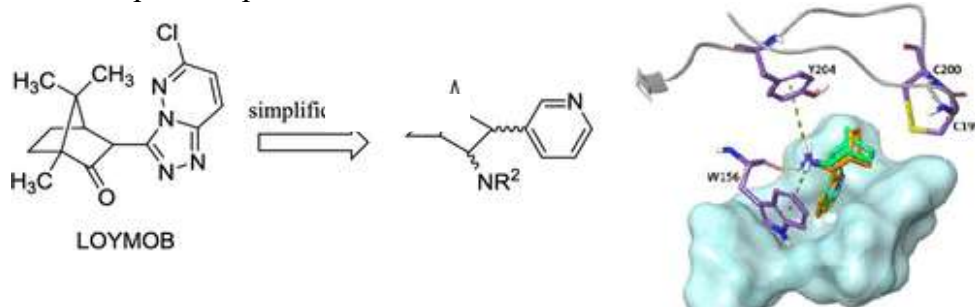
аспартатов (производных аспарагиновой кислоты). Свободные энергии связи были оценены с помощью модифицированного подхода энергии линейного взаимодействия, в котором свободная энергия связи записывается как линейная комбинация электростатического взаимодействия энергии между PR и лигандом, E_{elec} , энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия между PR и лигандом, E_{vdw} , а также разность свободных энергий сольватации комплекса, рецептора и изолированного лиганда ΔG_{solv} [7].

Десимметризация ангидрида эндо-норборн-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты сложными эфирами пролина была использована для получения конформационно ограниченных псевдопептидов с двумя пептидными цепями, параллельными друг другу [8]. Перегруппировка Курциуса на аддукте десимметризации дала соответствующий изоцианат, который использовали для получения как пептида, включающего единицу эндо-2-амино-3-карбоксинорборн-5-ена, так и псевдопептида с двумя параллельными пептидными цепями, но компенсируется наличием блока мочевины. Был проведен конформационный анализ полученных пептидов, и было обнаружено, что норборненовая единица индуцирует образование β -витков и параллельных β -листов.

В работе [9] показано, что *N*-гидрокси-5-норборнен-2,3-дикарбоксимид оказался отличным реагентом для использования в сочетании с *N,N'*-дициклогексилкарбодиимидом для синтеза пептидов. Были проведены различные тесты рацемизации с использованием этого реагента, чтобы увидеть степень рацемизации во время синтеза пептида. Авторы отмечают, что вновь используемый реагент снижает рацемизацию, предотвращает образование *N*-ацилмочевины и дает пептиды с отличным выходом и высокой степенью чистоты. Для оценки этого нового реагента авторами был приготовлен рилизинг-гормон для лютеинизирующего гормона (LH-RH).

Сообщается, что биоортогональные циклоприсоединения тетразины применяется для мечения живых клеток [10]. Тетразины необратимо реагируют с напряженным диенофилом норборненом, образуя дигидропиразиновые продукты и диазот. Реакция в водной среде высокопродуктивная, селективная и быстрая. Авторы отмечают, что рецепторы Her2/neu на живых клетках рака груди человека были нацелены на моноклональные антитела, модифицированные норборненом. Тетразины, конъюгированные с фторидом хрома ближнего инфракрасного диапазона, селективно и быстро метят предварительно заданное антитело в присутствии сыворотки. Эти данные указывают на то, что этот химический состав подходит для экспериментов по маркировке *in vitro*, и предполагает, что он может оказаться полезной стратегией для предварительно нацеленной визуализации *in vivo* при различных модальностях.

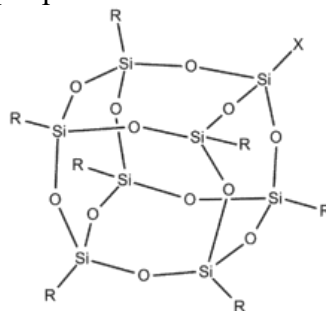
Описана серия эндо- и экзо-3-(пиридин-3-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-аминов в качестве лигандов никотиновых рецепторов в работе [11]. Синтезированные соединения были протестированы в анализе связывания радиолиганда на коре головного мозга крысы с [³H]-цитизином и [³H]-метилликаконитином для измерения их сродства к никотиновым рецепторам $\alpha 4\beta 2^*$ и $\alpha 7^*$. Новые производные продемонстрировали некоторое предпочтение к $\alpha 4\beta 2^*$ над подтипом $\alpha 7^*$, причем их сродство зависело от эндо/экзо изомерии и от степени метилирования основного азота. Эндо-первичные амины показали самые низкие значения K_i для обоих подтипов рецепторов. Синтезированные соединения были протестированы на гетерологично экспрессируемых рецепторах $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$ и $\alpha 3\beta 2$ и на клетках SHSY-5Y. Показано, что они проявляли антагонистические свойства против $\alpha 4\beta 2$, в то время как вели себя как полные агонисты на рекомбинантных клетках $\alpha 7$ и SHSY5Y. В отношении подтипа $\alpha 3\beta 2$ только хлорпроизводное показало полную агонистическую активность и субмикромольную активность ($EC_{50}=0.43$ мкМ). Отмечается, что описанные первичные амины представляют новые хемотипы для подтипов рецепторов $\alpha 7$ и $\alpha 3^*$.



Целью исследования [12] был анализ *in vitro* эффектов производного норборнена (4-[3-[4-(*o*-метоксифенил)пиперазин-1-ил]пропокси]-4-аза-трицикло-[5.2.1.0^{2,6}]-дец-8-ен-3,5-дион) в кавернозном теле крысы. Показано, что подобные соединения могут оказывать влияние на состояние ряда млекопитающих.

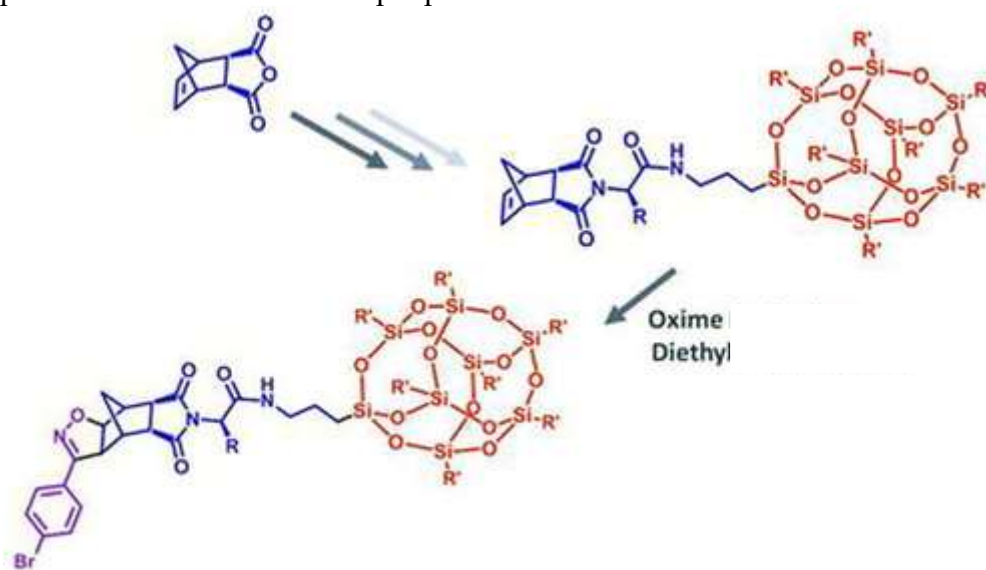
Осуществлен дизайн, синтез и оценка небольшой серии сильнодействующих амфифильных норборнановых антибактериальных агентов (МИК = 0.25 мкг/мл против MRSA). Молекулярное моделирование указывает на быструю агрегацию этого класса антибактериального агента до ассоциации и введения в мембрану. Также были сконструированы два флуоресцентных аналога (с 4-аминонафталимидом и с флуорофорами 4-нитробенз-2-окса-1,3-диазола) с хорошей активностью (МИК = 0.5 мкг/мл против MRSA) и исследования конфокальной микроскопии показали, что первичным сайтом взаимодействия для этого семейства соединений является бактериальная мембрана [13].

В работе [14] реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения были изучены для синтеза производных норборнилимида на основе полиэдрических олигомеров силесквиоксана, содержащих изоксазолиновые группы, с хорошими выходами. Сообщается также о реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов с норборнен-диполярофилами на основе полученного продукта для синтеза новых спиро-1,3-индандионолилпирролидинов, конденсированных с норборнаном.



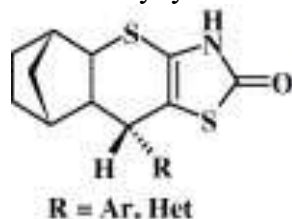
силесквиоксан

Показано, что синтезированные производные силесквиоксана являются потенциальными антимикробными агентами в отношении различных патогенных микроорганизмов.



С помощью стереоселективного метода была синтезирована серия новых 9-замещенных-3,7-дитиа-5-азатетрацикло [9.2.1.0(2,10).0(4,8)]тетрадецен-4(8)-онов-6 на основе гетеро-реакция Д-А производных 5-илиден-4-тиоксо-2-тиазолидона с норборненом. Все соединения были оценены на противоопухолевую активность в линиях опухолевых клеток человека *in vitro*, и большинство из них обладали значительной и селективной цитотоксичностью (MGM logGI50 приблизительно от -4.17 до -4.98, для отдельных клеточных линий

logGI₅₀ до –8). Сравнительный анализ паттернов дифференциального ингибирования роста соединений на уровне GI₅₀ показал высокую корреляцию с некоторыми из анти tubулиновых агентов [15].



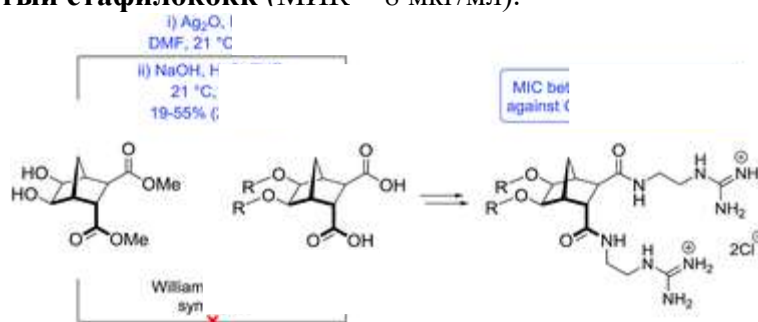
Группа из 8 структурно модифицированных аналогов норборнана, отобранных на основе водорастворимости, была протестирована на наличие потенциального цитотоксического эффекта с использованием модифицированного анализа МТТ [16]. В качестве экспериментальной модельной системы использовали четыре линии опухолевых клеток, три гематологические и гепатоцеллюлярную. Некоторые аналоги проявляли противоопухолевый эффект, который оказался тканеспецифичным. Авторы отмечают, что цитотоксический эффект, скорее всего, обусловлен природой боковых цепей, а не основной бициклической норборнановой структурой молекулы. Эти результаты не только служат основой для синтеза производных с эффективной противоопухолевой активностью, но также дают некоторое представление о молекулярной мишени этих соединений.

Разработаны и синтезированы новые тиопирано[2,3-*d*]тиазолы с норборнановым фрагментом, а также их аналоги с разными заместителями в положениях N5 и C9 [17]. Соединения показали значительные уровни противоопухолевой активности в отношении выбранных линий раковых клеток и могут быть использованы для дальнейшей оптимизации. Эти соединения с высокой противоопухолевой активностью подавляли рост *Trypanosoma brucei brucei* в тестах *in vitro*. Комбинированное противоопухолевое и анти трипаносомное действие соединений является основой для дальнейшей модификации и поиска возможного механизма действия целевых соединений.

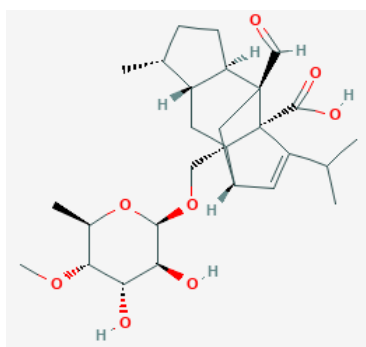
Ряд 9,14-дизамещенных 3,7-дитиа-5,14-диазапентацикло [9.5.1.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{12,16}] гептадецен-4(8)-трионов-6,13,15 были синтезированы с использованием *гетеро*-реакций Д-А, исходя из 4-тиоксо-2-тиазолидинонов и имидопроизводных 5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты [18]. Скрининг противоопухолевой активности *in vitro* выявил наиболее активные соединения этой группы в микромолярных концентрациях на уровне GI₅₀ (LogGI₅₀ составляет от –6.40 до –4.02 для различных линий клеток, средняя точка графика LogGI₅₀ варьируется от –4.67 до –4.05); кроме того, авторы отмечают, что некоторые из синтезированных соединений обладают

отличительной селективностью против лейкемии. Авторы сообщают, что наивысшую чувствительность к полученным соединениям показали линии клеток лейкемии CCRF-CEM ($\text{LogGI}_{50} = -6.40$) и SR ($\text{LogGI}_{50} = -6.06$).

Небольшая серия норборнан-бисэфирных дигуанидинов была синтезирована и оценена в качестве антибактериальных средств в работе [19]. Ключевое преобразование – бисалкилирование норборнандиола не было успешным с использованием методологии Вильямсона, но было выполнено с использованием опосредованного Ag_2O -алкилирования. Дальнейшая функционализация для включения двух гуанидиниевых групп привела к появлению ряда структурно жестких катионных амфифилов; некоторые из которых экспонируются антибиотической активностью, в частности в отношении широкого спектра бактерий, включая **синегнойную палочку** ($\text{MIC} = 8$ мкг/мл), **кишечную палочку** ($\text{МИК} = 8$ мкг/мл) и метициллин-устойчивый **золотистый стафилококк** ($\text{МИК} = 8$ мкг/мл).

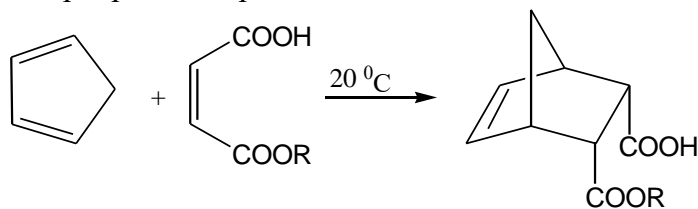


Сообщается [20], что семейство соединений сордарина, характеризующееся уникальным тетрациклическим дитерпеновым ядром, содержащим норборненовую систему, ингибирует синтез белка в грибах, стабилизируя комплекс рибосома /EF2. Этот способ действия отличается от типичных противогрибковых средств, которые нацелены на клеточную мембрану. Эта необычная биологическая активность делает сордарин многообещающим кандидатом для разработки новых фунгицидных агентов и послужила мотивацией для обширных исследований.



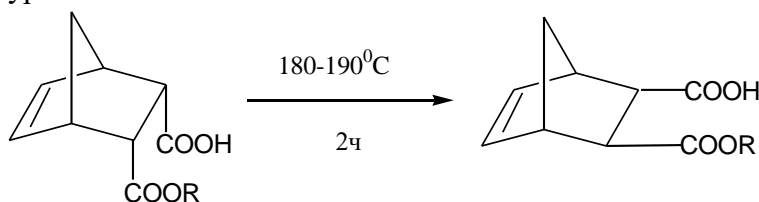
сордарин

В наших исследованиях [21-24] был осуществлен синтез рацемических и оптически активных алкиловых и циклоалкиловых моноэфиров норборнендикарбоновой кислоты по схеме:

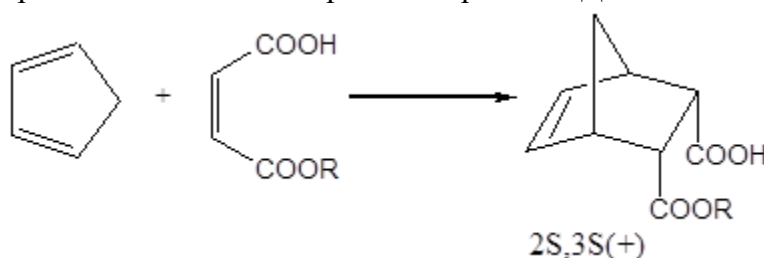


R = Alkyl, Cycloalkyl.

Так, были получены *эндо*-изомеры моноэфиров эндиковой кислоты. Для получения *экзо*-изомеров этих соединений соответствующие *эндо*-изомеры нагревали в течение 2-х часов при температуре 180-190°C по схеме:



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



катализатор* – $\text{AlCl}_2\text{OMent}$
растворитель – CH_2Cl_2
температура – –40 до + 20°C.

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

Учитывая наличие высокой антимикробной активности производных норборненового ряда нами были проведены исследования по изучению 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.

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 путей¹. *Staphylococcus aureus* может вызывать широкий диапазон заболеваний, начиная с лёгких кожных инфекций до смертельно опасных заболеваний (пневмония, менингит, остеомиелит, эндокардит, сепсис). Этот вид бактерий до сих пор является одной из четырёх наиболее частых причин внутрибольничных инфекций, часто вызывая послеоперационные раневые инфекции.

Кишечная палочка (*Escherichia coli*) представляет собой вид грамотрицательных палочковидных бактерий, широко распространённых в нижней части кишечника человека и животных. Большинство штаммов *E. coli* являются безвредными, однако серотип O157:H7 может вызывать тяжёлые пищевые отравления у людей и животных. 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 у человека. Лечение затруднительно ввиду ее высокой устойчивости к антибиотикам.

Дрожжеподобные грибы рода Кандида (*Candida albicans*) представляет собой форму дрожжеподобных грибов вида диплоидного грибка, способных к спариванию и является возбудителем ряда инфекционных заболеваний у человека, которые передаются 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 вышеуказанных соединений проводились в сравнении 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 тысяч 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 1:3200 соответственно.

В качестве питательных сред использовали МПА рН 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.

Для более наглядного сравнения антибактериальных свойств полученных соединений и контрольных препаратов нами представлена графическая зависимость в координатах концентрация водного раствора (мг/мл) – время экспозиции (мин) и показана ниже.

На рис. 1 показана графическая зависимость времени экспозиции от концентрации водных растворов синтезированных соединений и контрольного препарата на примере этилового спирта в отношении золотистого стафилококка.

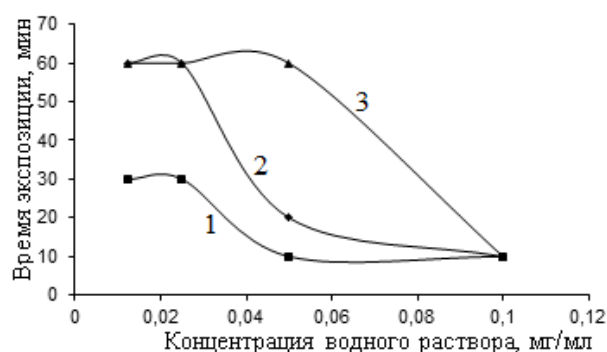


Рис. 1. Сравнение антимикробной активности оптически активного (1) и рацемического (2) н-пропилового моноэфира эндиковой кислоты и этилового спирта (3) в отношении золотистого стафилококка

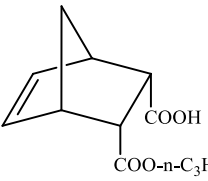
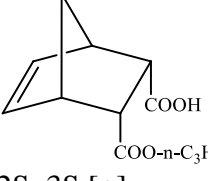
Как видно из рис. 1, при степени разведения 1:100 активности анализируемых соединений и контрольного препарата одинаковы и время экспозиции для всех испытуемых образцов составляет 10 минут. Однако с увеличением степени разведения, их активности изменяются неодинаково. Так, для этилового спирта при степенях разведения 1:200, 1:400 и 1:800 время экспозиции достигает часа (60 мин), для рацемического изомера н-пропилового моноэфира оно составляет соответственно 20, 60 и 60 минут, а для оптически активного изомера время экспозиции соответственно равно 10, 30 и 30 минут. Таким

образом, отчетливо видно преобладание антимикробной активности в отношении золотистого стафилококка у оптически активного изомера *n*-пропилового моноэфира эндиковой кислоты.

В качестве анализируемых веществ использовали: изопропиловый, *n*-пропиловый и хиральный *n*-пропиловый моноэфиры. Результаты исследований представлены в табл. 1, а результаты исследований антимикробной активности показаны в табл. 2.

Таблица 1

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

Соединения	Концентрация водных растворов, %	Тест-культура			
		Время экспозиции, мин			
		Золотистый стафилококк	Кишечная палочка	Синегнойная палочка	Грибы 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
 2S, 3S [+]	0.1	10	10	10	10
	0.05	10	10	10	10
	0.025	30	20	20	30
	0.0125	30	20	20	60

Из табл. 1 следует вывод о том, что синтезированные соединения также проявляют активность и в отношении 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 *n*-пропилового моноэфира норборнендикарбоновой кислоты изменяется в соответствии с увеличением степени разбавления следующим образом: при степени разведения 1:100 оно составляет 10 минут, при 1:200 – 20 минут, при степенях разведения 1:400 и 1:800 – время экспозиции равно 60 минут.

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

Практически аналогичная картина наблюдается в отношении влияния синтезированных рацемического и оптически активного *n*-пропилового моноэфира эндиковой кислоты на синегнойную палочку. Очевидно, это объясняется сходством этимологической природы кишечной и синегнойной палочки, поскольку обе они входят в группу грамотрицательных бактерий. Оптически активный изомер достигает эффекта воздействия на синегнойную палочку намного раньше, чем рацемический его аналог и контрольный препарат. Время экспозиции для оптически активного изомера составляет 10, 10, 20 и 20 минут 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 из табл. 1 следующую закономерность. При степени разведения 1:100 их активности практически совпадают, причем при наивысшей в проведенных исследованиях степени разведения 1:800 время экспозиции для этих соединений и для контрольного препарата также совпадают и составляют 60 минут. 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 минут, что намного меньше, чем у рацемического аналога (соответственно 20 и 60 минут) и контрольного препарата (60 и 60 минут).

Таким образом, анализ проведенных исследований антимикробной и антифунгальной активности синтезированных рацемического и оптически активного изомеров *n*-пропилового

Таблица 2.

Изучение антимикробных свойств контрольных препаратов.

Название контрольного препарата	Степень разведения	Тест-культура																								
		Золотистый стафилококк						Кишечная палочка						Синегнойная 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	10	20	30	40	60
Этанол	1:100	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:200	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:400	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:800	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Карболовая кислота	1:100	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	1:200	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	1:400	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	1:800	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Хлорамин	1:100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Риванол	1:100	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:200	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:400	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:800	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: (+) – рост, (-) – отсутствие роста.

моноэфира эндиновой кислоты, а также контрольного препарата на примере 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.

Таким образом, анализ результатов научных исследований в области изучения биологически активных свойств норборненсодержащих соединений показывает, что работы в этой области продолжают интенсивно развиваться и количество публикаций, посвященных этим исследованиям, продолжает ежегодно расти. Норборненсодержащие соединения продолжают оставаться объектом исследований химиков и фармацевтов всего мира. Поиск новых производных норборненового ряда, обладающих фармакологической активностью остается одной из актуальных задач современной фармакологии.

Список литературы

1. Watson K., Anderson D., Nguyen N. // *Macromolecules*. 2011. V. 24. № 11. P. 3507–3509.
2. Spate A-K., Dolg J., Batroff E., Scharf V. // *Chem. Bio. Chem.* 2016. V. 17. № 14. P. 1374–1383.
3. Capan I., Servi S., Dalkilic S., Kadioglu L. // *Chemistry Select*. 2020. V. 5. № 45. P. 14393–14398.
4. Dejmeck M., Sala M., Hrebabecky H., Dracinsky M. // *Bioorg. Med. Chem.* 2015. V. 23. № 1. P. 184–191.
5. Kumarasingam K., Manqayarkarasi V., Shivshankar M. // *Drug formulation and Development*. 2018. V. 7. № 1. P. 84–88.
6. Herth M., Kramer V., Rosch F. // *Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 2009. V. 52. № 6. P. 201–207.
7. Zhang D., Liu Z., Huang P., Zhang J. // *Journal of Theoretical and Computational Chemistry*. 2010. V. 9. № 2. P. 471–485.
8. Jones I., North M. // *Letters in Peptide Science*. 1998. V. 5. P. 171–173.
9. Fujino M., Kobayashi S., Obayashi M., Fukuda T. // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1974. V. 22. № 8. P. 1857–1863.
10. Devaraj N., Weissleder R., Hilderbrand S. // *Bioconjugate Chem.* 2008. V. 19. № 12. P. 2297–2299.
11. Manetti D., Garifulina A., Bartalucci G., Bazzicalupi C. // *J. Med. Chem.* 2019. V. 62. № 4. P. 1887–1891.
12. Justo A.F., Campos R., Kiguli L., Perissutti E. // *The Journal of Sexual Medicine*. 2018. V. 15. № 7. P. 306–310.
13. Hickey S., Ashton T., Boer G., Bader C. // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. V. 160. № 5. P. 9–22.
14. Ersoy E.B., Gunkara O.T., Ocal N. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon, and Related Elements*. 2019. V. 194. № 3. P. 257–268.
15. Lesyk R., Zimenkovsky B., Atamanyuk D., Jensen F. // *Bioorg. Med. Chem.*

2006. V. 14. № 15. P. 5230–5240.
16. Jager W., Pasler B., Burchbauer G., Chiba P. // *Pharmazie*. 1995. V. 50. № 9. P. 619–621.
 17. Kryshchyshyn A.P., Atamanyuk D.V., Kaminsky D.V., Grellier P.S. // *Biopolymer Cell*. 2017. V. 33. № 3. P. 183–205.
 18. Atamanyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R. // *Journal of Sulfur Chemistry*. 2008. V. 29. № 2. P. 151–162.
 19. Hickey S., Ashton T., White J., Li J. // *RSC Advances*. 2015. V. 5. P. 28582–28590.
 20. Liang H // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. V. 4. № 31. P. 172–184.
 21. Гасанов А.Г., Алиева С.Т., Мамедов Э.Г., Аюбов И.Г. // *Азерб. Хим. Журнал*. 2005. № 1. С.77–80.
 22. Gasanov A.G., Mamedov E.G., Ayyubov I.G., Babayeva R.Z. // *Processes of petrochemistry and oil refining*. 2005. № 2. P. 19–22.
 23. Бабаева Р.З., Гасанов А.Г., Мамедбейли Э.Г., Аюбов И.Г. // *Журнал Органической Химии*. 2008. Т. 44. № 12. С. 1782–1785.
 24. Гасанов А.Г., Мамедбейли Э.Г., Аюбов И.Г., Гусейнов Н.С. // *Нефтехимия*. 2013. Т. 53. № 1. С. 58–63.

Об авторах:

ГАСАНОВ Ариф Гасан оглу – доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией «Циклоолефины» Института нефтехимических процессов имени академика Юсифа Мамедалиева (AZ1025, Азербайджанская Республика, г. Баку, пр. Ходжалы 30); e-mail aqasanov@mail.ru

АЮБОВ Ильгар Гаджи оглу – кандидат химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории «Циклоолефины» Института нефтехимических процессов имени академика Юсифа Мамедалиева (AZ1025, Азербайджанская Республика, г. Баку, пр. Ходжалы 30); e-mail: ilgar.ayyubov@mail.ru

ГАДЖИЕВА Гюльсум Энвер гызы – старший научный сотрудник лаборатории «Изучение антимикробных свойств и биоповреждений» Института нефтехимических процессов имени академика Юсифа Мамедалиева (AZ1025, Азербайджанская Республика, г. Баку, пр. Ходжалы 30); e-mail gulsum.mete@mail.ru

ГУРБАНОВА Фидан Сахиб гызы – младший научный сотрудник лаборатории «Циклоолефины» Института нефтехимических процессов имени академика Юсифа Мамедалиева (AZ1025, Азербайджанская Республика, г. Баку, пр. Ходжалы, 30); e-mail fidanqurbanzadeh@gmail.ru

BIOLOGICALLY ACTIVE PREPARATIONS BASED ON NORBORNENE DERIVATIVES

A.G. Gasanov, I.G. Ayubov, G.E. Hajiyeva, F.S. Gurbanova

Institute of Petrochemical Processes of the National Academy
of Sciences of Azerbaijan, Baku

The results of research in the field of studying the biologically active properties of derivatives of the norbornene series are presented. It has been shown that many of the norbornene-containing derivatives are included in drugs, peptides and polypeptides, coenzymes, vitamins, and other biologically active compounds. It is reported that compounds of the norbornene series have antimicrobial, antifungal, antiplatelet, antitumor and a number of other properties. In addition, the results of the authors' own research are shown. In particular, the synthesis and study of the biological activity of monoesters of norbornene dicarboxylic acid against various pathogenic microorganisms are reported. The synthesis of racemic and optically active forms of bicyclo(2.2.1)-hept-5-ene-2,3-dicarboxylic acid monoesters has been carried out. The authors note that the starting compounds for the synthesis of the target products were cyclopentadiene and the corresponding monoesters of endic acid. To obtain optically active forms of these compounds, the asymmetric Diels-Alder reaction in the presence of chiral catalysts was used. Gram-positive (*Staphylococcus aureus*), gram-negative (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) bacteria, as well as yeast-like fungi of the genus *Candida*, were used as test cultures. To study the antimicrobial activity, the serial dilution method was used. Comparison of the antimicrobial and antifungal activity of the obtained compounds with control drugs widely used in medical practice (rivanol, furacilin, carbolic acid, chloramine) is carried out. For a more visual comparison of the bioactivity of the compounds under study, a graphical dependence is presented in the coordinates: exposure time (min) – concentration of an aqueous solution (mg/ml). The relationship between the structure and biological activity of the synthesized compounds has been studied. It was shown that the optically active isomer of *n*-propyl monoester of norbornene-dicarboxylic acid has a higher antimicrobial and antifungal activity as compared to its racemic analog. According to their biological activity, the compared compounds can be arranged in the following order: optically active *n*-propyl monoester of norbornene dicarboxylic acid > its racemic analogue > control drug (ethanol). Based on the results obtained, the synthesized compounds – monoesters of norbornene dicarboxylic acids are recommended for use as antiseptic drugs in medical practice.

Keywords: diene synthesis, norbornene-containing compounds, acid monoesters, bicyclo(2.2.1)-hept-2-ene, antimicrobial activity, microorganisms, fungi of the genus *Candida*, antifungal activity.