



Научная статья
УДК 547.541.3, 547.542.7

Изучение взаимосвязи геометрической изомерии и биологически активных свойств соединений



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

Институт нефтехимических процессов Национальной Академии Наук Азербайджана, 1025, г. Баку, пр. Ходжалы, д. 30

Гасанов Ариф Гасанович, доктор химических наук, профессор, заслуженный деятель науки Азербайджана, заведующий лабораторией «Циклоолефины», aqasanov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1316-1482>

Аюбов Ильгар Гаджиевич, кандидат химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории «Циклоолефины», ilgar.ayyubov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3582-7158>

Гаджиева Гюльсум Энвер кызы, старший научный сотрудник, gulsum.mete@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9445-186X>

Гурбанова Фидан Сахиб кызы, младший научный сотрудник лаборатории «Циклоолефины», fidanqurbanzadeh@gmail.com

Аннотация. Представлены результаты исследований в области изучения взаимосвязи геометрического строения органических соединений с их биологической активностью. Показано, что стереоспецифическое строение органических и неорганических молекул может оказывать непосредственное влияние на биологически активные свойства веществ. Среди известных видов стереоизомерии (геометрическая и оптическая) в данной работе обобщено влияние различных видов геометрической изомерии на биоактивность соединений. Кроме того, представлены результаты собственных исследований авторов. В частности, показаны результаты изучения антимикробной и антифунгальной активности гидроксикарбоновых моноэфиров норборнендикарбоновой кислоты в зависимости от их стереоизомерных форм в отношении различных патогенных микроорганизмов. Исследования проводились методом серийных разведений. В качестве питательных сред использовали МПА pH 7,2–7,4 для бактерий и среду Сабуро для грибов. Длительность инкубации в термостате для бактерий – 18–24 ч при 37°C, для грибов 1–10 дней при 28°C. Отмечено, что эндо-изомеры синтезированных соединений обладают более высокой антимикробной и антифунгальной активностью в отношении грамположительных (золотистый стафилококк), грамотрицательных (кишечная палочка, синегнойная палочка) бактерий, а также дрожжеподобных грибов рода Кандида. На основе полученных актов испытаний синтезированные соединения были рекомендованы для использования в качестве местных антисептических препаратов.

Ключевые слова: стереоизомеры, геометрическая изомерия, биологическая активность, моноэфиры норборнендикарбоновой кислоты, эндо-изомеры, экзо-изомеры, антимикробные препараты, антифунгальная активность

Для цитирования: Гасанов А. Г., Аюбов И. Г., Гаджиева Г. Э., Гурбанова Ф. С. Изучение взаимосвязи геометрической изомерии и биологически активных свойств соединений // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2021. Т. 21, вып. 4. С. 405–414. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-4-405-414>

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Study of the relationship between geometric isomerism and biologically active properties of compounds

A. G. Gasanov , I. G. Ayyubov, G. E. Hajiyeva, F. S. Qurbanova

Institute of Petrochemical Processes of National Academy of Sciences of Azerbaijan, 30 Xodjaly Ave., Baku 1025, Azerbaijan

Arif G. Gasanov, aqasanov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1316-1482>

Ilgar G. Ayyubov, ilgar.ayyubov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3582-7158>

Gulsum E. Hajiyeva, gulsum.mete@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9445-186X>

Fidan S. Qurbanova, fidanqurbanzadeh@gmail.com

Abstract. The results of the research in the field of studying the relationship of the geometric structure of organic compounds with their biological activity are presented. It has been shown that the stereospecific structure of organic and inorganic molecules can have a direct effect on the biologically active properties of substances. Among the known types of stereoisomerism (geometric and optical), this work summarizes the effect of various types of geometric isomerism on the bioactivity of compounds. In addition, the results of the authors' own research are presented. In particular, the results of studying the antimicrobial and antifungal activity of hydroxyalkyl monoesters of norbornedicarboxylic acid depending on their stereoisomeric forms in relation to various pathogenic microorganisms are shown. The studies were carried out by the serial dilution method. As nutrient media, we used MPA pH 7,2–7,4 for bacteria and Sabouraud's medium



for fungi. The incubation time in a thermostat for bacteria was 18–24 hours at 37°C, for fungi 1–10 days at 28°C. It has been noted that the endo-isomers of the synthesized compounds have a higher antimicrobial and antifungal activity against grampositive (*Staphylococcus aureus*), gramnegative (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) bacteria, as well as yeast-like fungi of the genus *Candida*. Based on the obtained test reports, the synthesized compounds have been recommended for use as local antiseptic preparations.

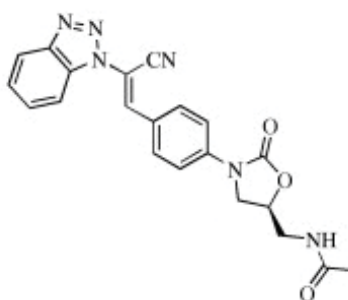
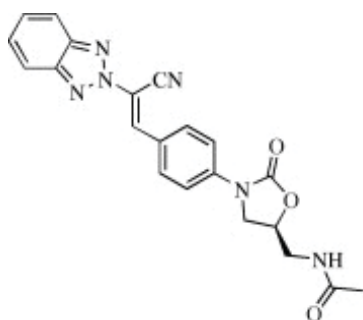
Keywords: stereoisomers, geometric isomerism, biological activity, monoesters of norbornene-dicarboxylic acid, endo-isomers, exo-isomers, antimicrobial drugs, antifungal activity

For citation: Gasanov A. G., Ayyubov I. G., Hajiyeva G. E., Qurbanova F. S. Study of the relationship between geometric isomerism and biologically active properties of compounds. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2021, vol. 21, iss. 4, pp. 405–414. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-4-405-414>

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Изучение взаимосвязи между строением соединений и их биологической активностью является одним из ключевых вопросов органической и биоорганической химии. Стерическое строение биологически активных соединений может оказывать влияние на его свойства, при этом один из изомеров может обладать этим свойством, а другой обладать им в менее выраженной форме или вовсе не проявлять его. Так, в работе [1] отмечается, что некоторые

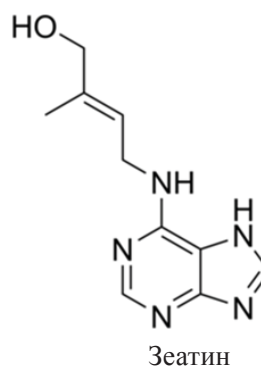
новые производные оксазолидинона, содержащие бензотриазольный фрагмент, были синтезированы и протестированы на антибактериальную активность. Показано, что линейно присоединенное производное бензотриазола (А) проявило большую эффективность по сравнению с угловым производным (В) *in vitro*. Было обнаружено, что из *E/Z*-изомеров угловых производных *E*-изомер является более сильным, чем *Z*-изомер.



Стереизомерия органических соединений включает в себя два основных вида: геометрическую и оптическую изомерию. Каждый из этих видов изомерии может оказывать существенное влияние на биологически активные свойства молекул. В настоящей работе изучена взаимосвязь геометрической изомерии молекул с их биологической активностью.

Геометрическая изомерия включает в себя несколько видов, среди которых наиболее важной является *цис, транс*-изомерия. Она заключается в возможности расположения заместителей по одну или по разные стороны плоскости кратной связи или цикла (от латинских слов «*цис*» – по одну сторону, и «*транс*» – по разные стороны, напротив). Так, в работе [2] показана связь между строением зеатина и его биоактивностью. Отмечается, что зеатин относится к классу цитокининов – гормонов растений, стимулирующих деление клеток. Геометрические и позиционные изомеры зеатина были протестированы в биоанализе табака (*Nicotiana*

tabacum var. Wisconsin No. 38). Показано, что между *транс*- и *цис*-зеатином была гораздо большая разница в активности (> 50 раз).

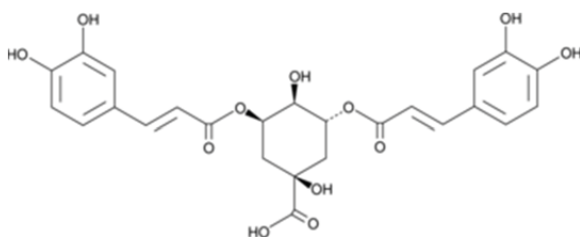


Зеатин

В работе [3] показано, что мощный ингибитор ВИЧ-1 растительного происхождения, 3,5-дикафеоилхиновая кислота (diCQA), подвергается изомеризации под воздействием УФ-излучения, при котором встречающийся в природе 3-*транс*, 5-*транс* изомер diCQA дает 3-*цис*, 5-*транс*-diCQA, 3-*транс*, 5-*цис*-diCQA и

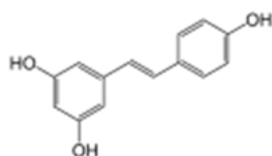


3-*цис*, 5-*цис*-diCQA изомеры. Ингибирование INT ВИЧ-1 УФ-индуцированными изомерами было исследовано с использованием методов молекулярного докинга на основе теории функционала плотности (DFT) для оптимизации геометрии изомеров 3,5-diCQA. Авторами обнаружено, что все геометрические изомеры 3,5-diCQA связываются с каталитическим коровым доменом фермента INT. Более того, *цис*-геометрические изомеры взаимодействуют с металлическим кофактором ВИЧ-1INT. Также обнаружено, что изомер 5-*цис* diCQA взаимодействует как с LYS156, так и с LYS159, которые являются важными остатками для интеграции вирусной ДНК. Авторы заключают, что различия в способах связывания этих естественно сосуществующих изомеров могут допускать более широкую синергетическую активность, которая может быть полезной по сравнению с активностями каждого отдельного изомера.



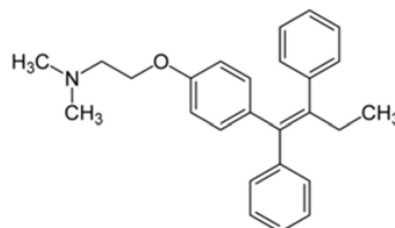
3,5-Дикаффеилхиновая кислота

Отмечается [4], что ресвератрол (RESV) представляет собой природное фенольное соединение, которое существует в виде *цис*- и *транс*-изомеров [*c*-RESV или (*Z*)-RESV и *t*-RESV или (*E*)-RESV, соответственно]. *t*-RESV – это натуральный компонент *Vitis vinifera* L. (Vitaceae), который присутствует в большом количестве в кожуре винограда (но не в мякоти) и в эпидермисе листьев, а также в винах, особенно в красных. На основе экспериментов *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* показано, что *t*-RESV проявляет ряд биологических активностей, включая противовоспалительные и антиканцерогенные свойства. RESV также присутствует в винах в виде *цис*-изомера, который (в отличие от *t*-RESV) в настоящее время коммерчески недоступен; в результате о фармакологической активности этого изомера известно немного.



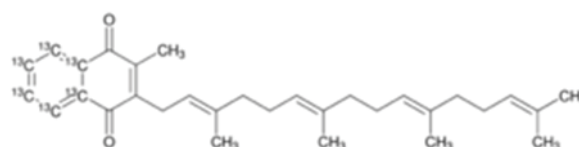
Ресвератрол

Тамоксифен (Tam) – это селективный модулятор рецепторов эстрогена (ER) (SERM), который является важным лекарством для лечения ER-положительного рака молочной железы. Помимо известного воздействия на ER, недавние исследования показали, что Там также проявляет активность в отношении рецепторов каннабиноидов подтипа 1 и 2 (CB1R и CB2R). Авторы отмечают, что *цис*-(*E*-Там) и *транс*-(*Z*-Там) изомеры Там обнаруживают более чем 100-кратную разницу в аффинности к ER [5].



Тамоксифен

Сообщается [6], что адекватное потребление менахинона-7 (МК-7) дает многочисленные преимущества для здоровья. Однако низкая доступность МК-7 в рационе требует разработки диетических добавок или функциональных пищевых продуктов для дополнения натуральных источников пищи и удовлетворения потребностей в ежедневном потреблении. Как и большинство биологических молекул, МК-7 может существовать в виде геометрических изомеров, которые могут находиться в *цис*-, *транс*- и *цис/транс*-формах; однако биологически значима только полностью *транс*-форма. МК-7 традиционно получают путем бактериальной ферментации, но в последнее время стали доступны различные синтетические препараты. На состав изомеров в конечном продукте влияют многочисленные факторы, включая методы производства и очистки, а также особые условия окружающей среды и хранения. Авторы отвечают, что профиль МК-7, полученный различными методами производства, еще не выяснен, и идеальный метод синтеза полностью *транс*-формы витамина также является спорным.

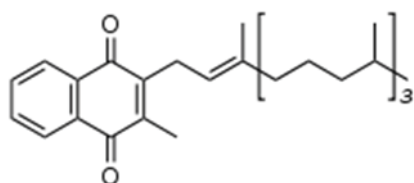


Менахинон (витамин K₂)

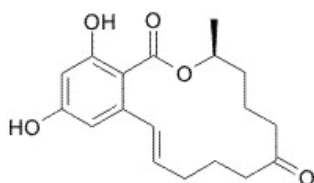
В работе [7] показано, что *цис*- и *транс*-изомеры витамина K₁ были приготовлены с чистотой выше 99,5% и протестированы на влияние на уровень фактора VII в плазме у крыс, пред-



варительно обработанных кумариновым антикоагулянтом. Оба изомера проявляют активность, но у животных, предварительно обработанных кумариновым антикоагулянтом, активность *цис*-изомера составляет приблизительно 1%, а у *транс*-изомера она составляет 10%. *Цис*-изомер также показывает более медленное начало и скорость увеличения ответа. Восстановление 2',3'-двойной связи фитильной боковой цепи любого изомера до одного и того же 2',3'-дигидропроизводного витамина K₁ оставляет активность *транс*-изомера неизменной, но увеличивает активность *цис*-изомера до *транс*-изомера.

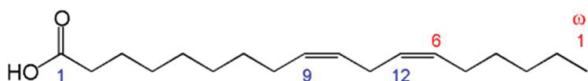
Витамин K₁

Цис- и *транс*-изомеры зеараленона и зеараленола тестировали на утеротропную активность на белых крысах в работе [8]. Метаболиты вводили перорально и местно. Показано, что *цис*-зеараленон был значительно более активен, чем *транс*-изомер, при пероральном введении крысам в рационе или при местном применении путем нанесения на кожу. Однако *цис*-изомер зеараленола существенно не отличался от его *транс*-изомера.



Зеараленон

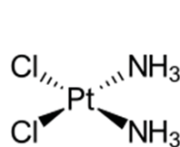
Ярким примером различий в свойствах биологически активных соединений в контексте геометрической изомерии является линолевая кислота, представляющая собой одноосновную карбоновую кислоту с двумя изолированными связями – CH₃(CH₂)₃-(CH₂CH=CH)₂(CH₂)₇COOH [9].



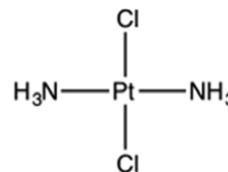
Линолевая кислота относится к семейству омега-6 полиненасыщенных жирных кислот и в организме осуществляет регуляцию свойств клеточных и субклеточных мембран. Примечательно то, что только *цис*-изомер линолевой кислоты может использоваться организмом для синтеза арахидоновой кислоты, в то время как

транс-изомеры малоактивны и могут накапливаться в органах и тканях. Вместе с тем, далеко не всегда *транс*-изомеры жирных кислот являются индифферентными. Имеется ряд публикаций, указывающих на связь потребления *транс*-жиров и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, на возникновение рака, диабета, болезни Альцгеймера и других заболеваний.

Цисплатин – это противораковое средство, повреждающее ДНК, которое широко используется для лечения различных типов опухолей [10]. Несмотря на клинический успех, лечение цисплатином все еще связано с рядом ограничивающих дозу токсических побочных эффектов. Целью этого исследования было выяснить молекулярные события, которые важны для противоопухолевой активности цисплатина, с использованием методов профилирования экспрессии генов. Кроме того, был протестирован его клинически неактивный изомер, трансплатин.



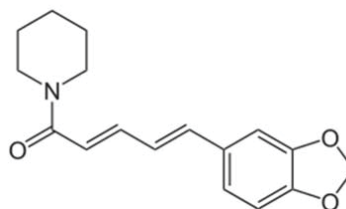
Цисплатин



Трансплатин

В работе [11] изучена противораковая активность трансплатина *in vitro* на панели линий раковых клеток человека и органоидов рака кишечника мыши. Показано, что этот комплекс проявляет значительные противоопухолевые свойства с другим спектром активности, чем у классических бифункциональных сшивающих агентов, таких как цисплатин.

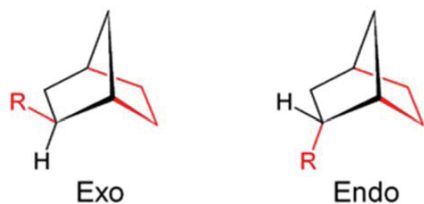
Два чистых фитохимических вещества *цис*-пиперин и *транс*-пиперин, выделенные из сушеных плодов *Piper longum*, были протестированы на антигепатотоксическую активность в дозе 50 мг/кг перорально соответственно по сравнению с силимарином в качестве стандарта. Показано, что фитохимические вещества *цис*-пиперин и *транс*-пиперин показали значительную антигепатотоксическую активность, причем оба изомера по своей активности были приблизительно близки [12].



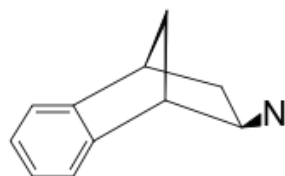
Пиперин



Еще одним видом геометрической изомерии является *эндо-экзо*-изомерия. Это особый тип стереоизомерии, обнаруживаемый в органических соединениях с заместителем в мостиковой кольцевой системе. Префикс *эндо*- зарезервирован для изомера с ближайшим заместителем, или «син», к самому длинному мостику, а в случае изомера с дальним заместителем выделяют *экзо*-изомер (или *анти*-форма). Этот тип изомерии особенно характерен для производных норборнена (норборнана).



Ученые также пытаются определить взаимосвязь между *эндо-экзо*-изомерией и биологической активностью производных норборнена. Так, в работе [13] описан стереоспецифический синтез *эндо*-2-аминобензорборнена. Его симпатомиметическая активность и активность его *N*-метилпроизводного сравнивали с эквивалентными *экзо*-изомерами с использованием изолированной анококцигеальной мышцы крысы и препаратов артериального давления крыс, находящихся под наркозом. На препарате анококцигеальной мышцы *эндо*- и *экзо*-изомеры первичных аминов обладали сходной косвенно действующей симпатомиметической активностью. Напротив, *экзо-N*-метильное производное было гораздо более сильным симпатомом *in vitro*, чем *эндо-N*-метильный изомер. У анестезированных крыс все *экзо*- и *эндо*-изомеры 2-аминобензорборнена и их *N*-метилпроизводные обладали сходной прессорной активностью, хотя последовательные инъекции двух *экзо*-производных предполагали дополнительную активность по блокированию альфа-адренорецепторов.

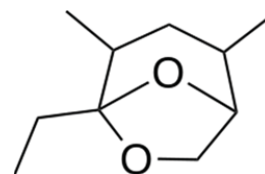


Экзо-аминобензорборнен

В работе [14] на основе реакции Дильса-Альдера с использованием этилдигидробензоата и фенилвинилкетона был синтезирован ключевой промежуточный продукт – *экзо*-6-бензоил-1-карбоэтоксидибензо[2.2.2]-2-октен. Впоследствии он был модифицирован в *экзо*-6-

бензил-1-диметиламинодибензо[2.2.2]-2-октен. Биологические испытания показали слабую активность этого соединения по сравнению с его *эндо*-изомером.

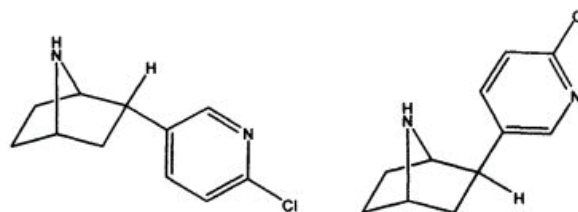
Лабораторные биоанализы и полевые испытания продемонстрировали, что швейцарская популяция жуков-долгоносиков из подсемейства короедов *Scolytus multistriatus* (заболонник струйчатый) намного сильнее реагировала на альфа-мультистриатин (*эндо*-изомер), чем дельта-мультистриатин (*экзо*-изомер) в сочетании с 4-метил-3-гептанолом и альфа-кубебенном [15].



Мультистриатин

Как *экзо*-, так и *эндо*-изомеры 4-фенил-3,5,8-триоксабицикло[5.1.0]-октана реагировали с тиофенолом с получением индивидуальных диастереомеров гидроксисульфидов, которые затем обрабатывались в поисках новых антимикотических веществ в работе [16]. Показано, что оба изомера обладали высокой антифунгальной активностью.

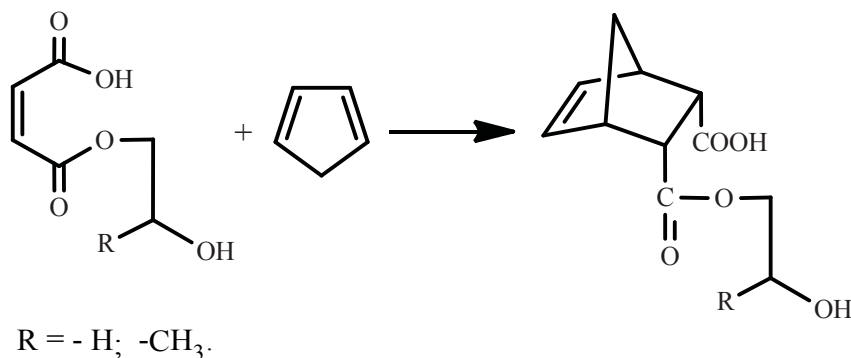
В работе [17] рассмотрен способ получения *экзо*- и *эндо*-изомеров 2-(6'-хлорпирдин-3'-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептана – анальгетиков неопиоидного действия. Показано, что оба изомера проявляют высокую анальгетическую активность, превышающую морфин.



Эндо-изомер

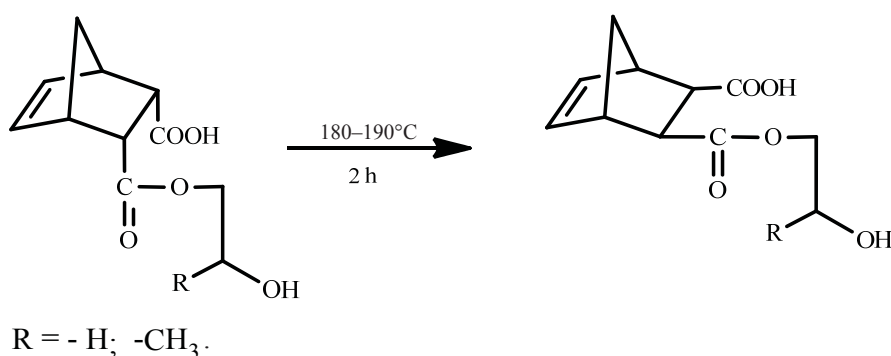
Экзо-изомер

В наших исследованиях была подробно исследована зависимость геометрических изомеров (*эндо*- и *экзо*-) гидроксиалкиловых моноэфиров норборнендикарбоновой кислоты с их строением. Для синтеза β -гидроксиалкиловых моноэфиров эндиковой кислоты использовали реакцию диенового синтеза с участием циклопентадиена и β -гидроксиалкиловых моноэфиров малеиновой кислоты в качестве диенофилов. Реакция получения *эндо*-изомеров вышеуказанных соединений протекает по следующей схеме:



Для получения экзо-изомеров β-гидроксиалкиловых моноэфиров норборнендикарбоновой кислоты полученные ранее соот-

ветствующие эндо-изомеры нагревали при температуре 180–190°C в течение двух часов по схеме:



Методика получения синтезированных гидроксиалкиловых моноэфиров бицикло(2.2.1)-гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты подробно описана в работах [18–21]. Целью настоящей работы было проведение исследований по выявлению антимикробной и антифунгальной активности синтезированных нами эндо- и экзо-изомеров β-гидроксиалкиловых моноэфиров бицикло[2.2.1]-гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты и определению взаимосвязи между их строением и биологической активностью.

Испытания антимикробного действия синтезированных β-гидроксиалкиловых моноэфиров бицикло[2.2.1]-гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты проводились методом серийных разведений. 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 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.

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 путей. *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.)

Синежнойная 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*) представляют собой форму дрожжеподобных грибов вида диплоидного грибка, способных к спариванию, и являются 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.

В качестве анализируемых веществ использовали: *эндо-β*-гидроксиэтиловый моноэфир эндиковой кислоты, *экзо-β*-гидроксиэтиловый моноэфир эндиковой кислоты, *эндо-β*-гидроксипропиловый моноэфир эндиковой кислоты, а также *экзо-β*-гидроксипропиловый моноэфир эндиковой кислоты. Результаты исследований представлены в таблице.

Как видно из таблицы, синтезированные *эндо*- и *экзо-β*-гидроксиалкиловые моноэфиры бицикло[2.2.1]-гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты обладают достаточно высокой антимикробной и антифунгальной активностью.

Из таблицы следует, что *β*-гидроксиэтиловые моноэфиры эндиковой кислоты резко отличаются по своей активности в отношении золотистого стафилококка. Так, если *эндо*-изомер этого соединения оказывает губительное воздействие на золотистый стафилококк в течение 10 мин практически при всех степенях разведения, кроме 1:800, при котором антимикробное действие достигается в течение

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

Study of antimicrobial activity of β-hydroxyalkyl monoesters of bicycle[2.2.1]-hept-5-ene-2,3-dicarboxylic acid

Соединения / Compounds	Концентрация водных растворов, % Concentration of water solution, %	Тест-культура / Test-culture			
		Время экспозиции, мин / Exposition time, min			
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Эндо-β</i> -гидроксиэтиловый моноэфир НДК / Endo-β-hydroxyethyl monoester of NDA	0.1	10	10	10	10
	0.05	10	10	10	10
	0.025	10	30	10	20
	0.0125	60	60	30	60
<i>Эндо-β</i> -гидроксипропиловый моноэфир НДК / Endo-β-hydroxypropyl monoester of NDA	0.1	10	10	10	10
	0.05	60	60	60	60
	0.0125	60	60	60	60
	0.0125	60	60	60	60
<i>Экзо-β</i> -гидроксиэтиловый моноэфир НДК / Exo-β-hydroxyethyl monoester of NDA	0.1	10	10	10	10
	0.05	10	10	10	10
	0.025	10	30	30	10
	0.0125	20	30	30	20
<i>Экзо-β</i> -гидроксипропиловый моноэфир НДК / Exo-β-hydroxypropyl monoester of NDA	0.1	10	10	10	10
	0.05	10	10	10	20
	0.025	10	20	20	20
	0.0125	60	30	20	20



часа, то для *экзо*-изомера высокая активность наблюдается лишь при концентрации 0.1 мг/мл.

Экзо-изомер β -гидроксиэтилового моноэфира эндиковой кислоты при высоких степенях разведения менее активен и для воздействия на бактерии золотистого стафилококка ему требуется более длительное время (около часа).

Если сравнивать активность *эндо*- и *экзо*-изомеров β -гидроксипропилового моноэфира эндиковой кислоты, то можно отметить, что их активность примерно одинакова, за исключением высокой степени разведения, при которой время экспозиции для *эндо*-изомера составляет 20 мин, а для *экзо*-изомера 60 мин.

Примерно аналогичная картина наблюдается в отношении активности синтезированных *эндо*- и *экзо*-изомеров β -гидроксиалкиловых моноэфиров бицикло[2.2.1]-гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты в отношении кишечной палочки. Так, для *эндо*-изомера β -гидроксиэтилового моноэфира время экспозиции с увеличением степени разведения меняется в следующей последовательности: при 1:100 и 1:200 время 10 мин, при 1:400 – полчаса, а при 1:800 требуется около часа. В аналогичном сравнении с *экзо*-изомером можно отметить, что его активность меняется так же, как и в случае золотистого стафилококка (10, 60, 60 и 60 мин соответственно).

Эндо- и *экзо*-изомеры β -гидроксипропилового моноэфира эндиковой кислоты в отношении кишечной палочки по своей активности практически одинаковы, однако здесь мы наблюдаем небольшое преимущество у *экзо*-изомера при степени разведения 1:400, при котором время экспозиции этих изомеров отличаются друг от друга в пользу *экзо*-изомера (20 минут и 30 мин соответственно).

В отношении синегнойной палочки результаты исследований приводят нас к практически аналогичному выводу. Как видно из таблицы, *эндо*-изомер гидроксиэтилового моноэфира очень активен и практически при всех степенях разведения имеет время экспозиции 10 мин и только при концентрации 0.0125 мг/мл для него время экспозиции составляет 30 мин.

У *экзо*-изомера эти показатели значительно ниже (10 минут требуется только при степени разведения 1:100, а при других разведениях время экспозиции возрастает до часа).

Эндо- и *экзо*-изомеры β -гидроксипропилового моноэфира эндиковой кислоты в отношении синегнойной палочки по своей активности практически одинаковы, но, как и в случае кишечной палочки, при более высо-

ких степенях разведения (1:400 и 1:800) более активен *экзо*-изомер (время экспозиции 20 мин против 30 мин у *эндо*-изомера).

Наконец, в случае грибов Кандида, *эндо*-изомер β -гидроксиэтилового моноэфира эндиковой кислоты намного активнее, чем его *экзо*-изомер, что подтверждается данными таблицы. Так, для *эндо*-изомера время экспозиции составляет 10, 10, 20 и 60 мин при степенях разведения 1:100, 1:200, 1:400 и 1:800 соответственно, тогда как для *экзо*-изомера эти показатели намного ниже (10 мин при разведении 1:100 и 60 мин при всех последующих разведениях).

Эндо- и *экзо*-изомеры β -гидроксипропилового моноэфира эндиковой кислоты в отношении грибов Кандида по своей активности практически не уступают друг другу, однако при больших разведениях наблюдается доминирование *эндо*-изомера (при степени разведения 1:200 время экспозиции соответственно для *эндо*- и *экзо*-изомеров составляют 10 и 20 мин, при разведении 1:400 соответственно 20 и 30 мин, и наконец, при разведении 1:800 оно составляет соответственно 20 и 30 мин в пользу *эндо*-изомера).

Подводя итог исследованиям по изучению антимикробной активности β -гидроксиалкиловых моноэфиров бицикло[2.2.1]-гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты, можно прийти к заключению, что эти соединения обладают ярко выраженной антимикробной и антифунгальной активностью по отношению к исследуемым микроорганизмам, причем *эндо*-изомеры проявляют несколько большую активность, чем их соответствующие *экзо*-изомеры. Таким образом, можно сделать вывод о возможности использования синтезированных β -гидроксиалкиловых моноэфиров бицикло[2.2.1]-гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты в качестве антисептических препаратов и рекомендовать их для применения в медицинской практике.

Список литературы

1. Jagattaran D., Laxman R., Sastry R., Gowrisankar A. Effects of positional and geometrical isomerism on the biological activity of some novel oxazolidinones // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2005. Vol. 15, №2. P. 337–343. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.10.073>
2. Schmitz R., Skoog F., Playtis A., Leonar N. Cytokinins: Synthesis and Biological Activity of Geometric and Position Isomers of Zeatin // Plant Physiol. 1972. Vol. 50, № 6. P. 702–705. <https://doi.org/10.1104/pp.50.6.702>
3. Makota M., Dubery I., Koorsen G., Steenkamp P. The Effect of Geometrical Isomerism of 3,5-Dicaffeoylquinic Acid on Its Binding Affinity to HIV-Integrase Enzyme:



- A Molecular Docking Study // *Evid Based Complement Alternat. Med.* 2016. № 10. P. 4138–4142. <https://doi.org/10.1155/2016/4138263>
4. Orailo F. Comparative studies of the antioxidant effects of *cis*- and *trans*-resveratrol // *Curr. Med. Chem.* 2006. Vol. 13, № 1. P. 87–98. <https://doi.org/10.2174/092986706775197953>
 5. Ford B., Franks L., Radomska-Pandya A., Prather P. Tamoxifen Isomers and Metabolites Exhibit Distinct Affinity and Activity at Cannabinoid Receptors: Potential Scaffold for Drug Development // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, № 12. P. 1672–1679. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167240>
 6. Lal N., Berenjian L. Cis and trans isomers of the vitamin menaquinone-7: which one is biologically significant // *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2020. Vol. 104, № 7. P. 2765–2776. DOI: 10.1007/s00253-020-10409-1
 7. Loventhal J., Vergel-Rivera G. M. Comparison of the activity of the *cis* and *trans* isomer of vitamin K1 in vitamin K-deficient and coumarin anticoagulant-pretreated rats // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1979. Vol. 209, № 3. P. 330–333. PMID: 439009
 8. Mirosha C., Pathre S., Behrens J., Schauerhamer B. Uterotropic activity of *cis* and *trans* isomers of zearalenone and zearalenol // *Applied Environment Microbiology*. 1978. Vol. 35, № 5. P. 986–987. <https://doi.org/10.1128/AEM.35.5.986-987.1978>
 9. Carvalho E., Pereira I. M., Mancini-Filho J. Chemical and physiological aspects of isomers of conjugated fatty acids // *Food Science and Technology*. 2010. Vol. 30, № 2. P. 2061–2075. DOI: 10.1590/S0101-20612010000200002
 10. Valenzuela A., Morgado N. *Trans* fatty acid isomers in human health and in the food industry // *Biol. Res*. 1999. Vol. 32, № 4. P. 273–287. <https://doi.org/10.4067/s0716-97601999000400007>
 11. Zhou W., Almeqdadt M., Xifaras M., Riddell I. The effect of geometric isomerism on the anticancer activity of the monofunctional platinum complex *trans*-[Pt(NH₃)₂(phenanthridine)Cl]NO₃ // *Chem. Commun.* 2018. Vol. 54, № 22. P. 2788–2791. <https://doi.org/10.1039/c8cc00393a>
 12. Tripathi K., Pandey N. D., Bahar A. Structure elucidation and antihepatotoxic activity of *cis*- and *trans*-isomers of piperine isolated from dried fruits of *Piper longum* // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2014. Vol. 29, № 1. P. 251–258. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(1\).251-58](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(1).251-58)
 13. Burn P., Crooks P., Ratcliffe B., Rees J. Sympathomimetic effects of *exo*- and *endo*-isomers of 2-aminobenzonorbornene *in vitro* and *in vivo* // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1980. Vol. 32, № 2. P. 87–91. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1980.tb12858.x>
 14. Belanger P., Dufresne C. Preparation of *exo*-6-benzyl-*exo*-2-(*m*-hydroxyphenyl)-1-dimethylaminomethylbicyclo[2.2.2]-tane. A non-peptide mimic of enkephalins // *Canadian Chem. Journal*. 1986. Vol. 64. P. 1514–1520. <https://doi.org/10.1139/v86-248>
 15. Angst M., Mueller C., Lanjer G., Jans P. Response of *Scolytus multistriatus* (Coleoptera: Scolytidae) to alpha- and delta-multistriatin in Switzerland // *Journal of Chemical Ecology*. 1982. Vol. 8, № 11. P. 1345–1352. <https://doi.org/10.15287/afr.2014.196>
 16. Pavelyev R. S., Gnevashev S. G., Vafina R. M., Gnezdilov O. I. Synthesis and antimycotic properties of hydroxy sulfides derived from *exo*- and *endo*-4-phenyl-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octanes // *Mendeleev Commun.* 2012. Vol. 22. P. 127–128. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2012.05.003>
 17. Пат. RU2591042C1, 2015 Способ получения *эндо*- и *экзо*-изомеров 2-(6'-хлорпиридин-3'-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептана / Казаков П. В., Лукашов О. И., Мирзабекова Н. С., Власов М. И.
 18. Gasanov A. G., Mamedov E. G., Ayyubov I. G., Qurbanova M. M. Stereoselective synthesis of acidic 2-oxyalkyl ethers of norbornenedicarboxylic acid on the basis of conjugated cyclodienes of pyrolysis C₅ fraction and investigation of their biological activity // *Processes of Petrochemistry and Oil Refining*. 2004. № 1. P. 57–60.
 19. Gasanov A. G., Mamedov E. G., Ayyubov I. G., Guseynov N. S. 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.
 20. Мамедов Э. Г., Гасанов А. Г., Аюбов И. Г., Бабаева Р. З. Асимметрическое (4+2)-циклоприсоединение: синтез хиральных эфиров норборненкарбоновых кислот // *Азерб. хим. журн.* 2006. № 1. С. 124–128.
 21. Gasanov A. G., Mamedov E. G., Ayyubov I. G., Babayeva R. Z. Stereo- and enantioselective synthesis of monoethers of bicyclic carboxylic acids // *Processes of Petrochemistry and Oil Refining*. 2006. № 3. P. 52–60.

References

1. Jagattaran D., Laxman R., Sastry R., Gowrisankar A. Effects of positional and geometrical isomerism on the biological activity of some novel oxazolidinones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2005, vol. 15, no. 2, pp. 337–343. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.10.073>
2. Schmitz R., Skoog F., Playtis A., Leonar N. Cytokinins: Synthesis and Biological Activity of Geometric and Position Isomers of Zeatin. *Plant Physiol.*, 1972, vol. 50, no. 6, pp. 702–705. <https://doi.org/10.1104/pp.50.6.702>
3. Makota M., Dubery I., Koorsen G., Steenkamp P. The Effect of Geometrical Isomerism of 3,5-Dicaffeoylquinic Acid on Its Binding Affinity to HIV-Integrase Enzyme: A Molecular Docking Study. *Evid Based Complement Alternat. Med.*, 2016, no. 10, pp. 4138–4142. <https://doi.org/10.1155/2016/4138263>
4. Orailo F. Comparative studies of the antioxidant effects of *cis*- and *trans*-resveratrol. *Curr. Med. Chem.*, 2006, vol. 13, no. 1, pp. 87–98. DOI: 10.2174/092986706775197953
5. Ford B., Franks L., Radomska-Pandya A., Prather P. Tamoxifen Isomers and Metabolites Exhibit Distinct Affinity and Activity at Cannabinoid Receptors: Potential Scaffold for Drug Development. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 12, pp. 1672–1679. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167240>



6. Lal N., Berenjian L. Cis and trans isomers of the vitamin menaquinone-7: which one is biologically significant. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2020, vol. 104, no. 7, pp. 2765–2776. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10409-1>
7. Loventhal J., Vergel-Rivera G.M. Comparison of the activity of the cis and trans isomer of vitamin K1 in vitamin K-deficient and coumarin anticoagulant-pretreated rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1979, vol. 209, no. 3, pp. 330–33. PMID: 439009
8. Mirosha C., Pathre S., Behrens J., Schauerhamer B. Uterotropic activity of cis and trans isomers of zearalenone and zearalenol. *Applied Environment Microbiology*, 1978, vol. 35, no. 5, pp. 986–987. <https://doi.org/10.1128/AEM.35.5.986-987.1978>
9. Carvalho E., Pereira I. M., Mancini-Filho J. Chemical and physiological aspects of isomers of conjugated fatty acids. *Food Science and Technology*, 2010, vol. 30, no. 2, pp. 2061–2075. <https://doi.org/10.1590/S0101-20612010000200002>
10. Valenzuela A., Morgado N. Trans fatty acid isomers in human health and in the food industry. *Biol. Res.*, 1999, vol. 32, no. 4, pp. 273–287. <https://doi.org/10.4067/s0716-97601999000400007>
11. Zhou W., Almeqdadt M., Xifaras M., Riddell I. The effect of geometric isomerism on the anticancer activity of the monofunctional platinum complex trans-[Pt(NH₃)₂(phenanthridine)Cl]NO₃. *Chem. Commun.*, 2018, vol. 54, no. 22, pp. 2788–2791. <https://doi.org/10.1039/c8cc00393a>
12. Tripathi K., Pandey N. D., Bahar A. Structure elucidation and antihepatotoxic activity of cis and trans-isomers of piperine isolated from dried fruits of Piper longum. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2014, vol. 29, no. 1, pp. 251–258. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(1\).251-58](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(1).251-58)
13. Burn P., Crooks P., Ratcliffe B., Rees J. Sympathomimetic effects of exo- and endo-isomers of 2-aminobenzonorborene *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1980, vol. 32, no. 2, pp. 87–91. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1980.tb12858.x>
14. Belanger P., Dufresne C. Preparation of exo-6-benzyl-exo-2-(m-hydroxyphenyl)-1-dimethylaminomethyl-bicyclo[2.2.2]-tane. A non-peptide mimic of enkephalins. *Canadian Chem. Journal*, 1986, vol. 64, pp. 1514–1520. <https://doi.org/10.1139/v86-248>
15. Angst M., Mueller C., Lanjer G., Jans P. Response of *Scolytus multistriatus* (Coleoptera: Scolytidae) to alpha- and delta-multistriatin in Switzerland. *Journal of Chemical Ecology*, 1982, vol. 8, no. 11, pp. 1345–1352. <https://doi.org/10.15287/afr.2014.196>
16. Pavelyev R. S., Gnevashev S. G., Vafina R. M., Gnezdillov O. I. Synthesis and antimycotic properties of hydroxy sulfides derived from exo- and endo-4-phenyl-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octanes. *Mendeleev Commun.*, 2012, vol. 22, pp. 127–128. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2012.05.003>
17. Pat. RU2591042C1, 2015 *Sposob polucheniya endo- i ekzo-izomerov 2-(6'-chloropiridin-3'-il)-7-azabitsiklo[2.2.1]heptana* [Metod for producing endo- and exoisomers of 2-(6'-chloropyridin-3'-yl)-7-azaficyclo[2,2,1]heptane] / Kazakov P. V., Lukashov O. I., Mairzabekova N. S., Vlasov M. I.
18. Gasanov A. G., Mamedov E. G., Ayyubov I. G., Qurbanova M. M. Stereoselective synthesis of acidic 2-oxyalkyl ethers of norbornedicarboxylic acid on the basis of conjugated cyclodienes of pyrolysis C₅ fraction and investigation of their biological activity. *Processes of Petrochemistry and Oil Refining*, 2004, no. 1, pp. 57–60.
19. Gasanov A. G., Mamedov E. G., Ayyubov I. G., Guseynov N. S. 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, no. 2, pp. 19–22.
20. Mamedov E. G., Gasanov A. G., Ayyubov I. G., Babayeva R. Z. Asimmetricheskoe (4+2)-tsikloprisoedinenie sintez chiralnykh efirov norbornenkarbonovykh kislot. *Azerbaijan Chemical Journal*, 2006, no. 1, pp. 124–128.
21. Gasanov A. G., Mamedov E. G., Ayyubov I. G., Babayeva R. Z. Stereo- and eantioselective synthesis of monoethers of bicyclic carboxylic acids. *Processes of Petrochemistry and Oil Refining*, 2006, no. 3, pp. 52–60.

Поступила в редакцию 27.02.21, после рецензирования 10.03.21, принята к публикации 10.03.21
Received 27.02.21, revised 10.03.21, accepted 10.03.21