

**ФАРМАКОФОРНЫЕ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ МОНОЭФИРЫ
ЦИКЛОГЕКСЕН- И НОРБОРНЕНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

***А.Г.ГАСАНОВ, *З.И.ИСМАИЛОВ, *Н.Д.САДЫХОВА,
*И.М.МАМЕДОВА, **Р.А.РУСТАМОВ, **Г.Д.ГАСАНОВА**

¹Бакинский Государственный Университет

²Институт Нефтехимических процессов НАНА, г.Баку

Zakir51@mail. ru

Осуществлен синтез моноэфиров циклогексенового и норборненового ряда на основе производных бутадиена и циклопентадиена. Изучены их фармакофорные свойства в отношении различных микроорганизмов.

Известно, что первые ценные синтетические лекарственные вещества появились в последней четверти 19-го века. Так, в 1887 году было открыто жаропонижающее действие ацетанилида (антифебрин), вслед за ним появляется фенацетин, в 1896 году – пирамидон, в начале 20-го века – веронал и т.д. Целые группы новых синтетических препаратов не имеют себе подобных среди природных веществ. Исключительные успехи в области синтеза лекарственных веществ, давшие возможность вести эффективную борьбу с большинством заболеваний и значительно удлинить среднюю продолжительность человеческой жизни, были обусловлены развитием химии и медико-биологических наук (физиологии, фармакологии, микробиологии, биохимии и др.), позволяющих исследовать действие химических соединений на физиологические процессы животного организма и на возбудителей инфекций. Большое значение в создании лекарственных веществ имеет разработанный И.П.Павловым метод экспериментальной терапии, позволяющий изучать действие препарата на животных, у которых искусственно вызывается болезненный процесс, сходный с соответствующим заболеванием человека. Не менее важное значение имело развитие экспериментальной химиотерапии, изучающей воздействие лекарственных веществ на инфекционные процессы животных.

Совместной работой химиков и биологов выявлен ряд закономерностей, связывающих биологический эффект с химическим строением, но эти закономерности не носят общего характера и действуют только в пределах определенных рядов соединений.

Классификации лекарственных веществ, построенной по единому принципу, не существует. Лекарственные вещества делят на группы по фармакологическому принципу, т.е. по характеру их избирательного действия на организм или по механизму действия.

Некоторые группы выделены по признаку их физиологического значения, по лечебному применению и по химическому принципу.

В целом лекарственные вещества подразделяют на следующие группы

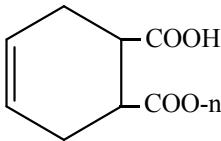
- 1) наркотические и снотворные
- 2) противосудорожные
- 3) седативные и нейроплегические
- 4) анальгезирующие
- 5) стимуляторы центральной нервной системы
- 6) местноанестезирующие
- 7) адреномиметические
- 8) курареподобные
- 9) ганглиоблокирующие
- 10) спазмолитические
- 11) противогистаминные
- 12) вещества, действующие на медиаторные процессы
- 13) гормональные
- 14) химиотерапевтические и т.д.

Создание лекарственных веществ в течение длительного времени носило эмпирический характер и основывалось, главным образом, на варьировании строения либо природного вещества, обладающего лечебным действием, либо синтетические вещества, локальный эффект которого был случайно обнаружен. Успехи физиологии и биологической химии в расшифровке механизмов и химических основ жизненных функций и их нарушений при заболеваниях, а также достижения в изучении биохимии микробов и вирусов открыли для фармакологии новые возможности в поисках лекарственных веществ. Огромное значение приобрело изучение закономерностей, связывающих химическое строение лекарственных веществ с их биологическим действием. Руководствуясь этими закономерностями, удастся в пределах данного ряда соединений вести направленный синтез. Исследование биохимического механизма действия лекарственных веществ, установление природы их взаимосвязи с биологическими структурами позволяет в еще большей степени приблизиться к разработке рациональных основ синтеза лекарственных веществ с различными свойствами.

Среди большого разнообразия лекарственных веществ особо следует отметить антимикробные и антисептические препараты, поиск и синтез которых до сих пор остается очень актуальным. К числу таких соединений с успехом можно отнести соединения циклогексенового и норборненового ряда, содержащие в своем составе соответствующие фармакофорные фрагменты.

В наших предыдущих работах (1-7) был осуществлен синтез рацемических и оптически активных моноэфиров циклогексендикарбоновой кислоты и изучена их биологическая активность в отношении различных микроорганизмов. Результаты этих исследований представлены в табл. 1

**Данные антимикробной активности моноэфиров
циклогексен-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	20	30	20
	0.025	20	40	40	40
	0.0125	40	40	40	40
 2S, 3S [+]	0.1	10	10	10	10
	0.05	10	10	20	20
	0.0125	10	20	20	20
	0.0125	20	20	30	20
	0.1	10	10	10	10
	0.05	10	20	40	20
	0.025	30	40	40	40
	0.0125	30	40	40	40

Как видно из табл.1, оптически активный изомер проявляет более ярко-выраженные свойства в отношении указанных микроорганизмов, чем его рацемические аналоги. Это наглядно проиллюстрировано на рис. 1

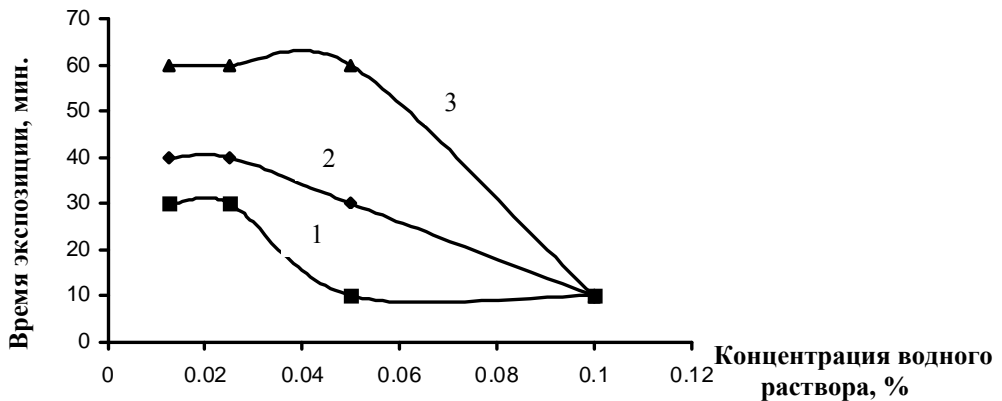


Рис.1. Сравнение антимикробной активности оптически активного (1) и рацемического (2) моноэфира циклогексендикарбоновой кислоты и этилового спирта (3) в отношении золотистого стафилококка.

Осуществлен синтез и изучена антимикробная активность моноэфиров бицикло[2.2.1]-гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты в отношении различных микроорганизмов. Результаты представлены в таблице 2.

**Данные антимикробной активности моноэфиров
бицикло[2.2.1]-гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты
в отношении кишечной палочки**

Соединения	Концентрация водных растворов, %	Тест-культура			
		Время экспозиции, мин.			
		Золотистый стафилококк	Кишечная палочка	Синегнойная палочка	Грибы Кандида
 COOH COO-i-C ₃ H ₇	0.1	10	10	10	10
	0.05	10	10	10	10
	0.025	60	60	60	60
	0.0125	60	60	60	60
 COOH COO-n-C ₃ H ₇	0.1	10	10	10	10
	0.05	20	20	10	20
	0.0125	60	60	60	60
	0.0125	60	60	60	60
 COOH COO-n-C ₃ H ₇ 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. 2 следует, что оптически активный изомер является более активным в отношении кишечной палочки и оказывает губительное воздействие на микроорганизмы гораздо быстрее, чем его рацемический изомер. На рис. 2 показана графическая зависимость времени экспозиции от концентрации водных растворов синтезированных соединений.

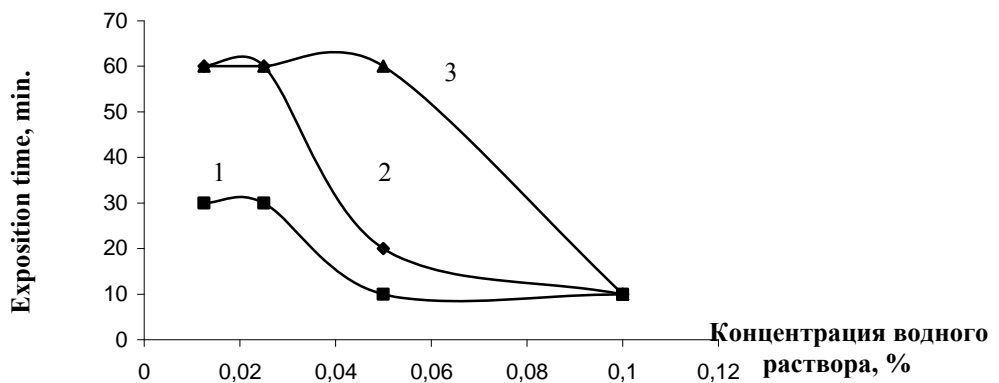
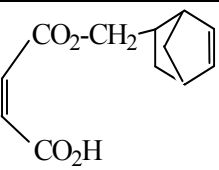
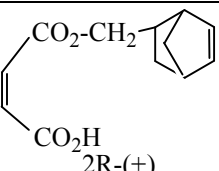
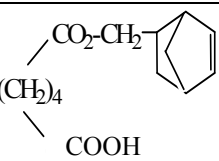


Рис.2. Сравнение антимикробной активности оптически активного (1) и рацемического (2) моноэфира эндиковой кислоты и этилового спирта (3) в отношении кишечной палочки

Нами также были изучены антисептические свойства бицикло [2.2.1]-гепт-5-ен-2-метилоловых моноэфиров некоторых дикарбоновых кислот и результаты этих исследований показаны в таблице 3.

Таблица 3

**Показатели антимикробной активности
бицикло [2.2.1]-гепт-5-ен-2-метилоловых моноэфиров
некоторых дикарбоновых кислот**

Химическое соединение	Степень разведения	Тест-культура																					
		золотистый стафилококк					кишечная палочка					Синегная палочка					Грибы рода Кандида.						
		Время экспозиции																					
		10	20	30	40	60	10	20	30	40	60	10	20	30	40	60	10	20	30	40	60		
 $\text{CO}_2\text{-CH}_2$ CO_2H	1:200	-	-	-+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1:400	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:800	+	-+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:1600	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
 $\text{CO}_2\text{-CH}_2$ CO_2H 2R-(+)	1:200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1:400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:800	-+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:1600	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
 $\text{CO}_2\text{-CH}_2$ $(\text{CH}_2)_4$ COOH	1:200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1:400	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
	1:800	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	1:1600	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

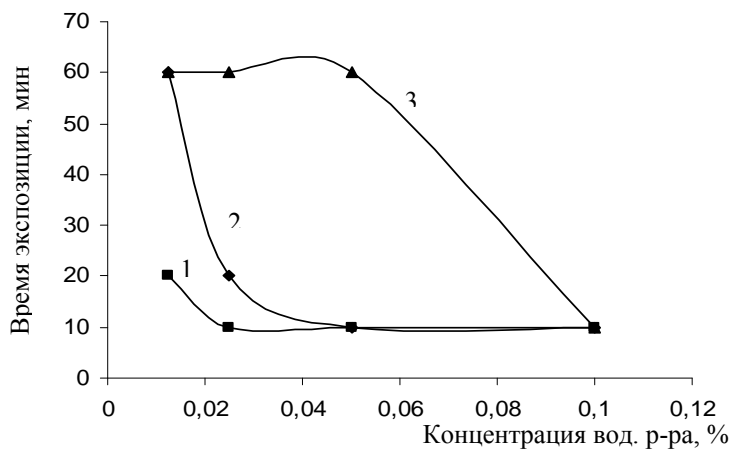


Рис.3. Сравнение антимикробных свойств бицикло-(2.2.1.)-гепт-5-ен-2-метилолового моноэфира малеиновой кислоты (1), его оптического изомера (2) и контрольного препарата (3) в отношении золотистого стафилококка/

Как видно из табл.3 и рис. 3, оптически активный изомер обладает более быстрым антимикробным эффектом, чем его рацемический аналог и контрольный препарат.

Проведенные нами исследования позволяют сделать вывод о том, что оптически активные моноэфиры циклогексен- и норборнендикарбоновых кислот проявляют ярко выраженные антимикробные свойства и могут быть использованы в качестве местных антисептических препаратов, причем их бактерицидный эффект наблюдается значительно быстрее, чем у контрольных препаратов и их рацематов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методика определения антимикробной активности

Испытания антимикробной активности указанных соединений проводились методом серийных разведений в отношении различных микроорганизмов. Для этого 1%-ный спиртовой раствор исследуемых веществ 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 и 60 минут (время экспозиции).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гасанов А.Г., Мамедов Э.Г., Аюбов И.Г. Стере- и энантиоселективный синтез моноэфиров бициклических карбоновых кислот // Процессы нефтехимии и нефтепереработки. 2006, № 3, с. 52.
2. Мамедов Э.Г., Мамедова Г.Ф., Аюбов И.Г. Асимметрический диеновый синтез производных норборнена на основе ЦПД Часть 1 // Азерб. хим. журн. 2006, № 4, с. 52.
3. Гасанов А.Г., Мамедов Э.Г., Аюбов И.Г. Синтез рацемических и энантиомерных бицикло(2.2.1)-гепт-5-ен-2-метилоловых моноэфиров алифатических дикарбоновых кислот // Процессы нефтехимии и нефтепереработки. 2007, № 1, с. 58.
4. Мамедов Э.Г., Мамедова Г.Ф., Аюбов И.Г. Асимметрический диеновый синтез производных норборнена на основе ЦПД Часть 2 // Азерб. хим. журн. 2007, № 1, с. 124.
5. Гасанов А.Г., Мамедов Э.Г., Аюбов И.Г. Стере- и энантиоселективный синтез моноэфиров 2(3)-метилциклогексендикарбоновой кислоты и изучение их биологической активности // Процессы нефтехимии и нефтепереработки. 2007, № 2, с. 64.
6. Гасанов А.Г., Мамедов Э.Г., Аюбов И.Г. Стере- и энантиоселективный синтез моноэфиров циклогексендикарбоновой кислоты // Процессы нефтехимии и нефтепереработки. 2007, № 4, с. 35.
7. Гасанов А.Г., Мамедов Э.Г., Аюбов И.Г. Рацемические и хиральные моноэфиры дикарбоновых кислот циклогексенового ряда // Процессы нефтехимии и нефтепереработки. 2007, № 5, с. 25.

**TSİKLOHEKSEN VƏ NORBORNENKARBON TURŞULARININ
FARMAKOLOJİ OPTİKİ AKTİV MONOEFİRLƏR**

**A.H.HƏSƏNOV, Z.İ.İSMAYILOV, N.D.SADIXOVA, İ.M.MƏMMƏDOVA,
R.Ə.RÜSTƏMOV, G.C.HƏSƏNOVA**

XÜLASƏ

Tsikloheksen və norbornen sırası monoefirlərin sintezi həyata keçirilmişdir. Göstərilmişdir ki, bu maddələr yüksək bioloji aktivliyə malikdir.

**PHARMACOLOGICAL OPTICAL ACTIVE MONOESTERS OF CYCLOHEXENE
AND NORBORNENECARBON ACIDS**

**A.H.HASANOV, Z.I.ISMAYILOV, N.D.SADIKHOVA, I.M.MAMMADOVA,
R.A.RUSTAMOV, H.J.HASANOVA**

SUMMARY

The synthesis of monoesters of cyclohexene and norbornene series based on butadiene and cyclopentadiene has been carried out. The pharmacological properties of the synthesized monoesters have been studied.