

PHYSIOLOGICALLY
ACTIVE COMPLEXES
OF HYDRAZONES

K. N. ZELENIN

The main principles of producing physiologically active compounds have been demonstrated in this article for complexes of some hydrazones as potent cytotoxic and antimicrobial agents, drugs against the blood disorders, etc.

На примере комплексов гидразонов показано, как конструируются физиологически активные вещества с заданным действием: противоопухолевые, антимикробные препараты, средства для лечения заболеваний крови и др.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ГИДРАЗОНОВ

К. Н. ЗЕЛЕНИН

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

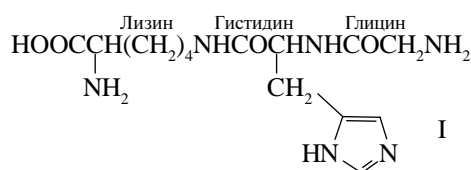
ВВЕДЕНИЕ

Координационные соединения – главный объект неорганической химии. Координационная химия привлекает внимание специалистов и в области органической химии. В настоящее время химия биоконплексов представляет собой самостоятельную область знаний – бионеорганическую химию. Среди комплексных соединений найдено много физиологически активных соединений, в том числе и лекарств. Вопросы химии комплексных соединений еще мало рассматриваются в школьном курсе. Школьные учебники не дают сведений и о лекарственных средствах, принципах их действия.

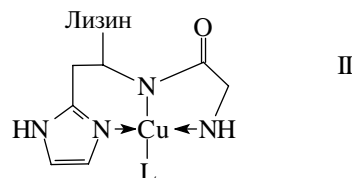
В статье на конкретном примере продемонстрирована специфика конструирования физиологически активных веществ в ряду комплексных соединений.

РОСТОВОЙ КЛЕТОЧНЫЙ ФАКТОР

В начале 80-х годов американскими исследователями в плазме крови обнаружен биорегулятор трипептид глицил-гистидил-лизин (I). Это вещество является ростовым фактором клеток. Соединение I in vivo образует комплексное соединение с катионом меди Cu (II), который в микроколичествах присутствует в плазме. В составе комплекса II трипептид выступает как тридентатный лиганд.



Глицил-гистидил-лизин – ростовой фактор



Дентатностью лиганда (от лат. dentis – зуб) называют количество связей, которым он связывается с катионом металла-комплексообразователя. В свою очередь, количество связей, которое образует катион комплексообразователя в составе комплекса, называется координационным числом. Обычно (но

необязательно) координационное число в два раза больше заряда катиона-комплексобразователя.

Строение комплекса II исследовано с помощью рентгеноструктурного анализа, который дает геометрические параметры молекул. Этот комплекс представляет собой трициклический тридентатный фрагмент, в котором катион меди связан с тремя атомами азота (NNN-окружение). Четвертое координационное число катиона Cu (II) в плазме занято присутствующим в ней Cl⁻-анионом (L = Cl⁻). Предполагается, что комплекс II в клетке связывается с белком за счет замены четвертого лиганда — Cl⁻-аниона на некий биолиганд в составе белка (L-белок).

ПРОТИВОПУХОЛЕВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ТРИДЕНТАТНЫХ ГИДРАЗОНОВ

Таким образом, медный комплекс II является *метаболитом*. Должны существовать его *антиметаболиты*, проявляющие цитотоксическое действие (цитотоксичный — ядовитый для клеток; от цито — клетка и токсикон — яд).

Метаболиты — вещества, принимающие участие в процессе обмена веществ, а антиметаболиты — вещества, близкие по строению метаболитам и вступающие с ними в антагонистические отношения. Антиметаболиты — это таким образом измененные метаболиты, которые в биологических структурах маскируются под метаболиты, но не выполняют их функции. Типичным примером пары метаболит-антиметаболит может служить парааминобензойная кислота и ее антагонисты — сульфамиды (пара-сульфаниламид, этазол и др.), являющиеся антимикробными препаратами.

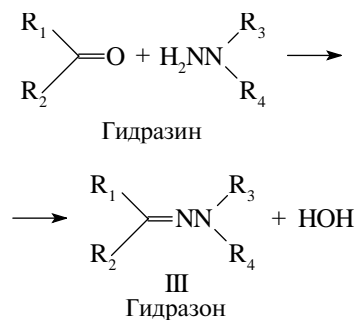


Парааминобензойная кислота Парасульфаниламид

Парааминобензойная кислота необходима для размножения бактерий. Замаскированный под нее парааминосульфаниламид способен вместо нее соединиться с ферментами бактерий и тем самым прерывать их размножение.

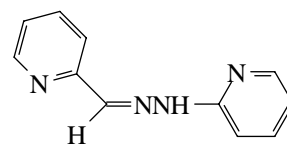
Антиметаболиты ростового клеточного фактора следовало искать среди комплексов тридентатных лигандов, не принадлежащих к числу пептидов. Они вскоре были обнаружены американскими учеными в ряду медных комплексов тридентатных гидразонов.

Гидразоны — продукты взаимодействия гидразинов с альдегидами и кетонами

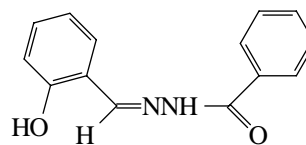


Чтобы стать тридентатными лигандами, молекулы гидразонов должны иметь дополнительные заместители, содержащие способные к координации атомы N, O, S и др.

Тридентатны гидразоны IV и V

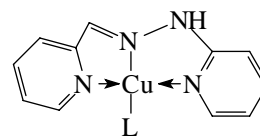


IV
2-пиридилгидразон
пиридин-2-карбальдегида

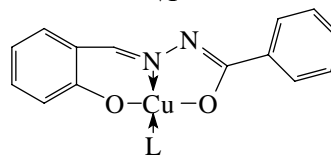


V
Бензоилгидразон
салицилового альдегида

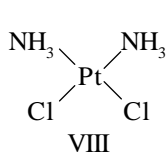
Их медные комплексы VI и VII обладают противоопухолевым действием, причем активность по отношению к некоторым видам злокачественных опухолей как *in vitro*, так и в опытах на животных близка к действию применяемых в клинике препаратов ДДП (VIII) и тиюТЭФ (IX)



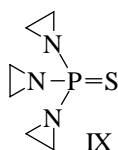
VI



VII



Цис-дихлордиаммин платина (ДДП)

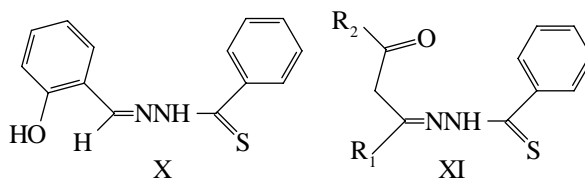


Триэтилениминфосфориоамид (тиоТЭФ)

NNN-окружение катиона меди в комплексном соединении VI аналогично координационному узлу биокомплекса I. В координационном соединении VII катион имеет иное, а именно ONO-окружение. По данным рентгеноструктурного анализа, координационный узел и в нем представляет собой плоский трициклический тридентатный фрагмент, как и в биокомплексе II. Замена атомов азота кислородными атомами не снижает биологического действия. Комплекс VII даже более активен, чем VI, что можно объяснить его большей липофильностью за счет замены более полярных пиридиновых колец менее полярными бензольными при переходе от VI к VII. Липофильность же необходима для проникновения в клетку через липидную клеточную мембрану. Липофильность – проявление сродства к жирам. Присуща неполярным или малополярным молекулам. Противоположна липофильности гидрофильность, то есть склонность к растворению в воде, характерная для сильно полярных и ионных группировок и молекул.

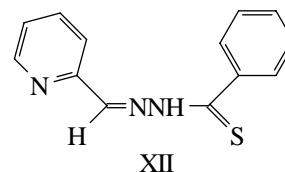
ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ТИОАЦИЛГИДРАЗОНОВ И ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ

Итак, вариация атомов из окружения комплекссообразователя в принципе не сказалась на цитотоксических свойствах комплексов тридентатных гидразонов. Исходя из этого, мы обратились к серусодержащим тридентатным гидразонам. Представлялось, что комплексы таких гидразонов должны быть не менее прочны, чем их кислородные аналоги. Ведь хорошо известно повышенное сродство катионов переходных металлов к атому серы, что приводит, в частности, к низкой растворимости их сульфидов. В качестве серусодержащих лигандов мы использовали тиацилгидразоны X–XIII. Выбор гидразонов X и XII – аналогов соединений V и IV соответственно, очевиден. Тиобензоилгидразоны XI взяты потому, что их кислородные аналоги охотно дают комплексы желаемого типа. Сведения о комплексах на базе соединений XI отсутствовали, как, впрочем, и для соединений X и XII:

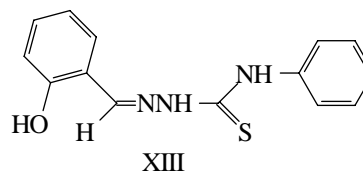


Тиобензоилгидразон салицилового альдегида

Тиобензоилгидразоны 1,3-дикарбонильных соединений



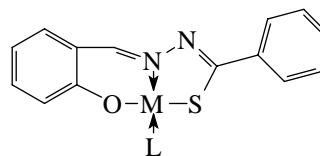
Тиобензоилгидразон пиридин-2-карбальдегида



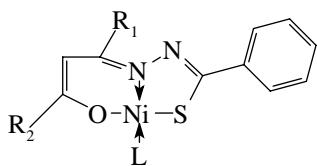
Фенилтиосемикарбазон салицилового альдегида

Не случаен выбор и тиосемикарбазона XIII, который отличается от гидразона X лишь группой NH. Давно известны физиологически активные комплексы тиосемикарбазонов. Кроме того, среди тиосемикарбазонов много лекарственных препаратов самого различного действия, которое во многих случаях усиливается в присутствии катионов металлов.

В качестве комплексобразователя нами по преимуществу использовался катион Ni (II). Близкий по размеру к катиону меди этот ион более активен, что подтверждается многими примерами.

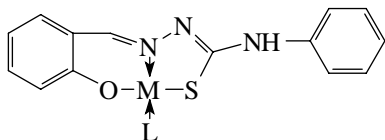


- XIV M = Ni, L = NH₃
- XV M = Ni, L = HN(C₂H₅)₂
- XVI M = Ni, L = пиридин
- XVII M = Cu, L = NH₃
- XVIII M = Zn, L = NH₃
- XIX M = Cd, L = NH₃
- XX M = Pd, L = NH₃

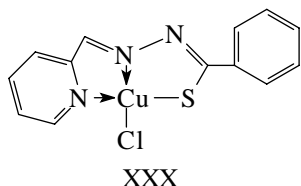


- XXI $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$, $L = \text{NH}_3$
 XXII $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$, $L = \text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
 XXIII $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $L = \text{NH}_3$
 XXIV $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $L = \text{NH}_3$

Взяты гидразоны образуют комплексы как тридентатные лиганды. Мы синтезировали ранее неизвестные однотипные комплексы XIV–XXIX с ONS-окружением (в координационном соединении XXX – NNS-окружение). В них варьировались комплексообразователь (5 ионов), природа гидразона (4 представителя) и дополнительный лиганд L (4 амина).



- XXV $M = \text{Ni}$, $L = \text{NH}_3$
 XXVI $M = \text{Ni}$, $L = \text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 XXVII $M = \text{Ni}$, $L = \text{пиридин}$
 XXVIII $M = \text{Cu}$, $L = \text{NH}_3$, пиридин
 XXIX $M = \text{Zn}$, $L = \text{пиридин}$



В нашем распоряжении был широкий набор бактериальных штаммов (22 вида), причем они принадлежали к двум группам: грамположительным и грамотрицательным бактериям – в соответствии с предложенным Грамом методом дифференциации бактерий. Согласно этому методу, грамположительные бактерии (например, стафилококки и стрептококки) окрашиваются некоторыми красителями, а грамотрицательные (например, сальмонелла) остаются бесцветными.

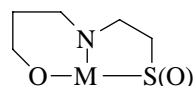
Испытаниям были подвергнуты и сами лиганды: тиобензоилгидразоны салицилового альдегида, ацетилацетона, бензоилацетона и фенилглиокарбазон салицилового альдегида (X–XIII), а также комплексы некоторых бидентатных тиобензоилгидразонов, которые имеют совершенно иное по сравнению с комплексами (XIV–XXX) строение. Мы получили следующие результаты:

- соединения неактивны по отношению к грамотрицательным микроорганизмам;
- малоактивны сами лиганды, комплексы бидентатных тиобензоилгидразонов, а также палладиевый и кадмиевый комплексы (XIX и XX);
- остальные комплексы оказывают цитотоксическое действие по отношению к грамположительным бактериям;
- вариация лиганда L принципиально не влияет на избирательность и эффективность;
- наиболее активные из комплексов (XIV–XVII, XXIII–XXIV, XXV–XXVIII, XXX) приближаются по эффективности к антибиотику тетрациклину.

Соединение XVII, как и комплекс XXX, подавляют рост злокачественных клеток, однако по эффективности несколько уступают как соединениям VI, VII, так и применяемому в клинике противораковому препарату 5-фторурацилу.

ДАнные О СТРОЕНИИ И ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МЕХАНИЗМЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Мы получили данные рентгеноструктурного анализа для шести типичных представителей комплексов на основе тиобензоилгидразонов салицилового альдегида и β-дикарбонильных соединений. Обращает на себя внимание однотипность координационного узла всех изученных комплексов. Ниже показан координационный узел комплексов тридентатных гидразонов.



Данный координационно ненасыщенный фрагмент является плоским, лиганд в нем тридентатен и координирован с металлом атомами кислорода, азота и серы.

Совокупность данных биологических испытаний и рентгеноструктурных измерений можно объяснить тем, что координационный узел является действующим началом комплексов. Ведь из числа испытанных препаратов те и только те проявляют однотипное антимикробное действие, в составе которых этот узел присутствует (рис. 1).

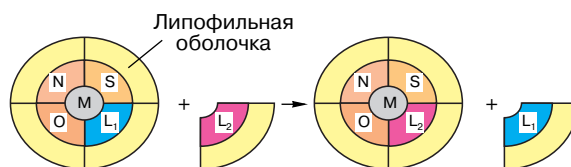
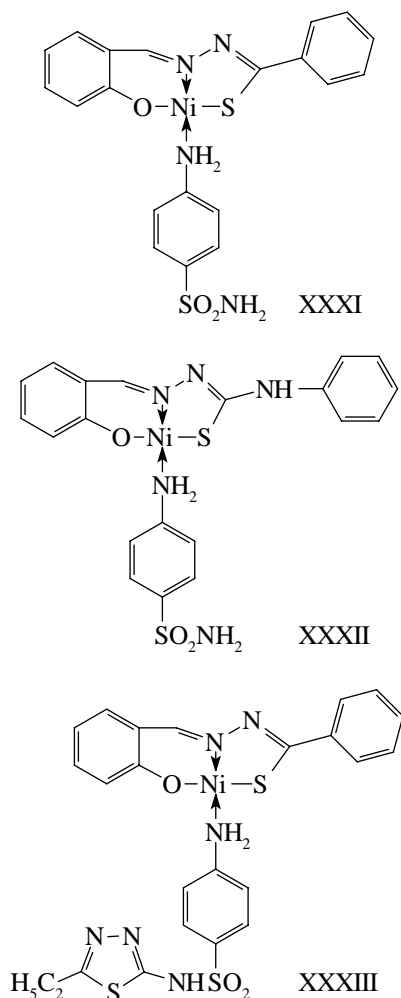


Рис. 1. Схема предположительного механизма действия смешаннолигандных комплексов тридентатных гидразонов. L_2 – биолиганд неуставленной природы.

КОМПЛЕКСЫ ТИОАЦИЛГИДРАЗОНОВ КАК ПРОЛЕКАРСТВА

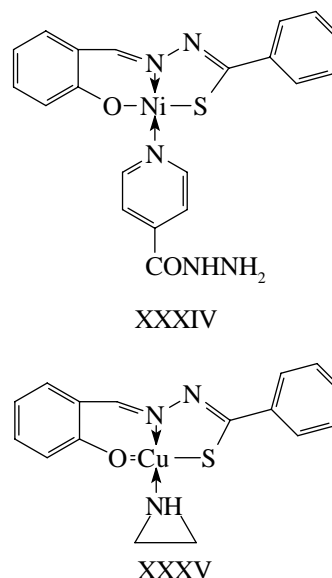
Такая картина предполагает принципиальную возможность введения в состав комплексов (рис. 1) биологически активных соединений в качестве дополнительного лиганда L_1 . Это соединение будет транспортироваться в клетку, а затем в результате обмена с биолигандом высвобождаться и осуществлять свое действие. Речь идет о возможности использования данной разновидности комплексов в качестве пролекарств. Пролекарства — это химически модифицированная форма лекарственного средства, которая в биосредах в результате метаболических процессов превращается в само лекарственное средство. Область создания пролекарств интенсивно развивается, и такие препараты все шире применяются для направленной доставки лекарств в необходимые органы, ткани и т.д.

Мы синтезировали три комплекса, в состав которых ввели сульфаниламид (стрептоцид) и его аналог этазол (соединения XXXI, XXXII и XXXIII соответственно).



Комплексы XXXI, XXXII и XXXIII не только сохранили эффективность против грамположительных бактерий, характерную для дополнительных лигандов, но столь же успешно стали подавлять штаммы грамотрицательных микроорганизмов. Смешаннолигандный комплекс XXXIV, в который входит противотуберкулезный препарат изониазид, сохранил характер противомикробного действия (отсутствие активности против грамотрицательных бактерий, высокая грамположительная активность) и приобрел противотуберкулезное действие, равное активности изониазида.

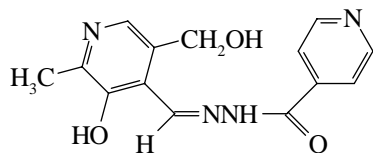
Наконец, синтезирован комплекс XXXV, содержащий в качестве дополнительного лиганда противоопухолевый агент — азиридин. “Родоначальный” комплекс XVII имеет умеренное противоопухолевое действие по отношению к культуре клеток меланомы B16, а соединение XXXV является сильным антиканцерогенным агентом.



ГИДРАЗОНЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ ЖЕЛЕЗО

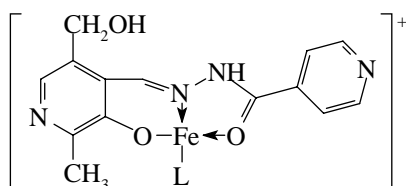
Обратимся к другой проблеме. Существует группа гемоглинемий, связанных с изменением глобиновой части гемоглобина, который лишается способности связываться с катионом железа. Следствием является отравление организма железом. Распространенным видом гемоглинемий является талассемия. Препарат для лечения талассемии — деферроксамин. Он образует в плазме комплекс с катионом железа. Деферроксамин не лишен недостатков. Он дорог, его можно вводить лишь инъекционным способом, что создает затруднения. Необходим малотоксичный препарат, обладающий высоким сродством к катиону железа, способный проникать через мембрану ретикулоцитов, который можно применять в виде таблеток, а не инъекционным способом. Такой препарат обнаружен в конце

70-х годов канадскими исследователями. Им оказался изоникотиноилгидразон пиридоксала (XXXVI), который способен образовывать с катионом железа смешаннолигандные комплексы (XXXVII):



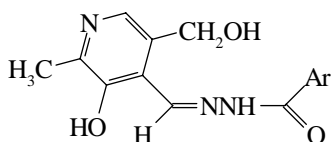
XXXVI

Изоникотиноилгидразон пиридоксала



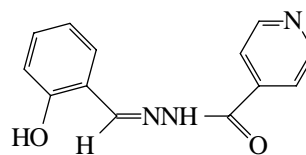
XXXVII

И другие тридентатные гидразоны обладают свойством связываться с железом и выводить его из организма. Способность выводить железо проявляют бензоилгидразон салицилового альдегида (V), а также ароилгидразоны пиридоксала (XXXVIII) и изоникотиноилгидразон салицилового альдегида (XXXIX).



XXXVIII

Ароилгидразон пиридоксала



XXXIX

Изоникотиноилгидразон салицилового альдегида

Изоникотиноилгидразон пиридоксала (XXXVI) наименее токсичен, сравнительно недорог, и его можно употреблять в виде таблеток. И так, у деферроксамина появился достойный конкурент. На примере тридентатных гидразонов рассмотрены аспекты конструирования физиологически активных комплексов, для решения чего потребовался междисциплинарный подход.

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Кукушкин Ю.Н. Химия координационных соединений. М.: Высш. шк., 1985. 455 с.
2. Хьюз М. Неорганическая химия биологических процессов. М.: Мир, 1983. 414 с.
3. Неорганическая биохимия. В 2 т. / Под ред. Г. Эйхгорна М.: Мир, 1978. 1447 с.
4. Зеленин К.Н., Хорсеева Л.А., Алексеев В.В. Физиологически активные комплексы гидразонов // Хим.-фарм. журн. 1992. Т. 26. № 5. С. 30–36.

* * *

Кирилл Николаевич Зеленин, профессор, зав. кафедрой химии Военно-медицинской академии, доктор химических наук, академик РАЕН, заслуженный деятель науки РФ. Автор более 250 научных публикаций. Область научных интересов: органическая химия азотистых соединений и гетероциклов.