

УДК 546.562 + 546.825

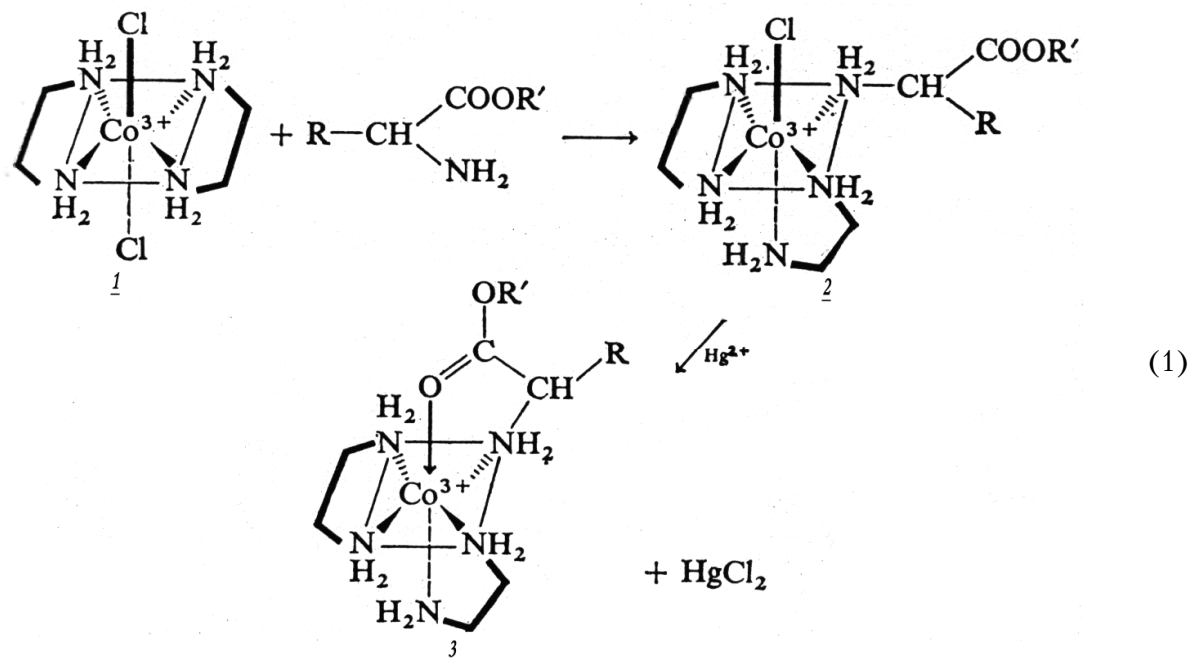
Н. О. Діденко; А. П. Ранський, д-р. хім. наук, проф.

СИНТЕЗ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСІВ КОБАЛЬТУ(II), (III)

Проаналізовано специфічну біологічну активність комплексних сполук кобальту(II), (III) з біологічно активними лігандами. Синтезовано комплексні сполуки кобальту (II) з біологічно активними тіоамідними лігандами. Отримані комплекси розглядались як спрощені модельні системи (in vitro) складних біохімічних процесів, що відбуваються в живих організмах (in vivo).

Вступ

Багато іонів металів (Na, K, Mg, Ca, Mn, Fe, Co, Cu, Mo, Zn) беруть участь в формуванні біологічних сполук живих організмів. Роль їх при цьому полягає, в першу чергу, в підтриманні нейтральності зарядів, а також їх участі в багатьох каталітичних процесах. Так, сполуки Zn(II) і Co(II) виявлені в різних металоферментах, де вони координуються з амінокислотами і прискорюють реакції, що проходять в активному центрі [1]. При цьому вони виступають як надкислотні каталізатори, які виявляють пряму або матричну дію. Також встановлено, що іони Co(III) проявляють каталітичну активність при гідролізі естерів та амідів. Так, Co(III) значно активніший за Zn(II) при поляризації карбоксильної групи пептидного зв'язку. Однак встановлено, що карбоксипептидаза А каталізує гідроліз бензоілгліцил-L-фенілаланіну в $\sim 10^4$ рази швидше, ніж у випадку Co(III). Отже, у випадку ферменту повинен проявлятися додатковий ефект [2]. В роботах [3, 4] отримано низку стійких комплексів Co(III) з амінокислотами і пептидами, причому в якості лігандів використовували етилендіамін:



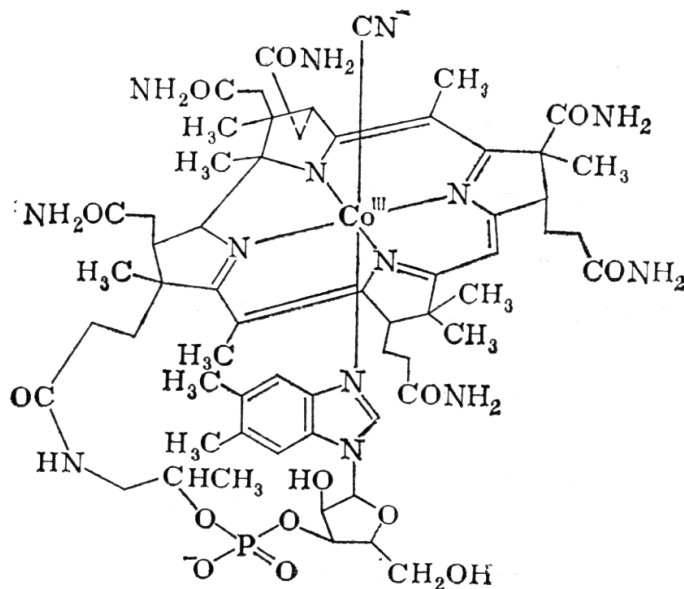
При цьому, наведений синтез координаційної сполуки Co(III) 3 каталізується солями Hg^{2+} . В присутності таких Co(III)-комплексів швидкість гідролізу амідного зв'язку збільшується.

ся у 10^8 раз у порівнянні зі звичайним лужним гідролізом і по швидкості його можна порівняти з гідролізом раніше відміченого бензоїлгліцил-L-фенілаланіну, а сама сполука Co(III) виконує роль надкислоти.

Найважливішою біологічною сполукою кобальту є вітамін B₁₂ або кобаламін. В організмі людини і тварин кобаломін не утворюється, а синтезується мікрофлорою кишечника, звідкіль і надходить в органи, накопичуючись переважно в нирках, печінці та стінках кишечника людини. Кількість вітаміну B₁₂, яка необхідна людині, складає 10–20 мкг/добу. Ця кількість вітаміну мікрофлорою кишечника не забезпечується, а додатково надходить з продуктами харчування тваринного походження. Необхідно зазначити, що вітамін B₁₂ є найактивнішим із сучасних протианемічних препаратів (ціанокобаламін, Anacobin, Cytacoon, Cytamen), який виконує різноманітні біологічні функції, особливо антибактеріальні [5].

Кобаламін — одна із самих складних існуючих у природі координаційних сполук, яка була відкрита в 20 столітті. В основі структури вітаміну B₁₂ лежить корріновий цикл, який містить центральний атом кобальту(III). Корріновий цикл являє собою модифіковане порфіринове кільце, що складається з чотирьох частково гідрованих пірольних ядер, в якому одна із метинових груп =CH- між двома пірольними кільцями відсутня. П'яте та шосте координаційні місця заняті атомом Нітрогену бензімідазольного кільця і іоном CN⁻. Іон CN⁻ вводиться в комплекс в процесі його виділення і сам не утримується в біологічній системі: його місце в координаційному оточенні кобальту(III) займає молекула води.

Встановлено, що біохімічно активною формою кобаламіну є кофермент B₁₂, який має аденозиновий залишок, що зв'язаний через 5'-карбон ковалентним зв'язком з центральним комплексоутворюючим атомом Co(III). Перетворення кобаламіну (вітаміну B₁₂) в аденозин-B₁₂ (кофермент), мабуть, включає заміщення CN⁻-групи аденозильною групою АТР. При цьому зазначалось, що ферментативний шлях такого перетворення досить складний. Тому, з метою дослідження таких складних біохімічних перетворень синтезують менш складні модельні системи координаційних сполук кобальту(III). Це, в свою чергу, підвищує актуальність питань сучасної біоорганічної хімії, що досліджує найважливіші біохімічні процеси шляхом їх моделювання на основі відносно простіших і доступніших систем кобальту(III) [6].



Будова ціанокобаламіну (B₁₂), [13]

Аналіз лідируючої структури та лігандного оточення кобальту(II), (III) в біологічно активних речовинах та лікарських препаратах

У синтезі нових лікарських препаратів (ЛП) на основі комплексних сполук кобальту(II), (III) як лідируючу структуру можна розглядати будову раніше означеного ціанокобаламіну (B₁₂). Нові ЛП прогнозовано повинні мати більшу селективність впливу на певний біохімічний механізм, підвищену біоактивність та понижену токсичність. Таким чином, лідер (лідируюча структура відомого ЛП) в загальному вигляді має задовольняти таким вимогам, які мають бути враховані в першу чергу [11]:

- рівень біоактивності та селективності дії;
- ефективність *in vivo*;
- можливість пояснити механізм дії для того, щоб спрямувати синтез в сторону оптимізації структури;
- наявність в структурі лідера груп, що визначають токсичний ефект (нітрофенільні, тіо-

сечовинні, азо- групи тощо);

– наявність або відсутність подібності з конкретною речовиною (лідером).

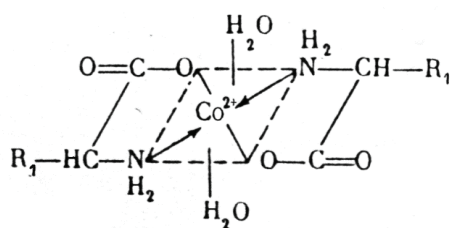
Наведені загальні вимоги до ЛП, що уже використовуються, із визначеною лідируючою структурою (В₁₂) можна конкретизувати стосовно кобальту, як центрального йона та його лігандного оточення. У разі синтезу модифікованих ЛП із визначеною лідируючою структурою або синтезу можливих модельних систем (in vitro) необхідно враховувати такі головні фактори:

1. Спільне використання у синтезі біметалів та фізіологічно активних органічних лігандів сприяє утворенню біологічно активних координаційних сполук, які проявляють високу специфічну ефективність за різних патологій. Крім того, комплексоутворення часто приводить до зменшення токсичності, підвищення біоактивності і виникнення нових корисних властивостей, ще невідомих для вихідних субстанцій [7, 8].

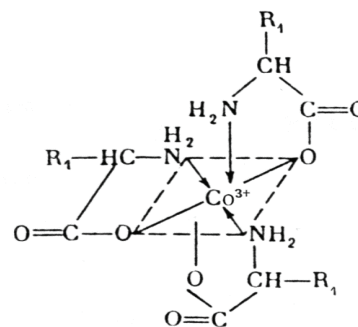
2. Послідовно-цілеспрямована зміна в складі комплексів центрального атома і лігандів з подальшим вивченням характеру змін специфічної активності комплексу дозволяє виявити закономірності, які визначаються фундаментальною залежністю «хімічна будова-біологічна активність».

3. Враховуючи динамічний характер біохімічних процесів, що відбуваються в організмі, а також складну будову природних біокомплексів, наприклад В₁₂, синтезовані біокомплекси Со(III) можна розглядати як спрощені фрагменти метаболізму сполук in vivo.

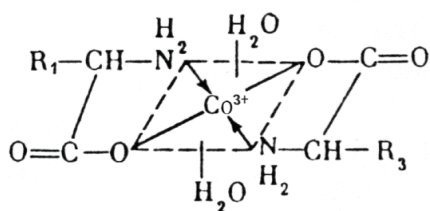
Так, в роботі [9] синтезовані комплексні сполуки 3d-металів, включаючи і сполуки кобальту(II) та кобальту(III), 4-7, а також досліджена їх радіопротекторна активність.



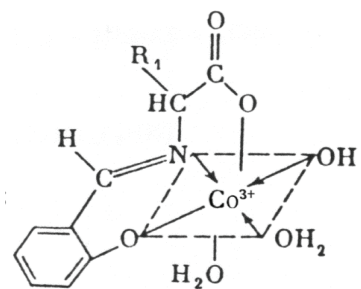
$\text{Co}^{\text{II}}(\text{MemSCL})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ - 4



$\text{Co}^{\text{III}}(\text{MemSCL})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ - 5



$\text{Co}^{\text{III}}(\text{MemSCL})(\text{Acid}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$ - 6



$\text{Co}^{\text{III}}(\text{Sal-MemSCL}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$ - 7

Вітамін U (MemSCLH); α -амінокислоти AcidH (гліцин, аланін, аспарагінова та глютамінова кислоти).

Дослідження радіопротекторних властивостей синтезованих комплексних сполук деяких 3d-металів, включаючи і комплекси кобальту(II), (III) 4-6, показало, що на значення середньої тривалості життя (β -фактор і деякі інші показники) [10], суттєвий вплив справляє природа металу – комплексоутворювача і лігандне його оточення. Наприклад, в міру зростання радіопротекторних властивостей, метали (за винятком деяких комплексів) можна розмістити в такій послідовності: $\text{Cr}^{3+} > \text{Mn}^{2+} > \text{Fe}^{3+} > \text{Co}^{3+} > \text{Co}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$. Необхідно зазначити, що вказаний ряд радіопротекторної активності відповідає заселеності їх d-підрівня. Стосовно лігандного оточення можна відмітити такі закономірності. Збільшення атомів Оксигену («жорсткі» центри координації) в хелатному оточенні біологічно активного металу приводить до зменшення радіопротекторних властивостей комплексу. В свою чергу,

природа некоординованих функціональних груп лігандів також впливає на радіопротекторні властивості. Для комплексів $M(\text{MemSCL})_2(\text{MCys})$ (типу комплексу 4, у якому нейтральні молекули заміщені MCys -метил-S-цистеїнатом) метали за протекторними властивостями розміщуються у такій послідовності: $\text{Cr}^{3+} > \text{Fe}^{3+} > \text{Co}^{3+}$, в той час, коли для комплексів $M(\text{MemSCL})(\text{MCys})_2$ спостерігаємо зовсім інше розміщення радіопротекторної активності аналогічних іонів: $\text{Co}^{3+} > \text{Fe}^{3+} > \text{Cr}^{3+}$. Для комплексів типу $\text{Co}(\text{MemSCL})_2(\text{Acid})$ спостерігається така картина виживаємості: GlyH (гліцин) – 30 %; AlaH (аланін) – 67 %; AspH_2 (аспарагінова кислота) – 20 %; GluH_2 (глутамінова кислота) – 0 %. Збільшення кількості некоординованих карбоксильних груп $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ в складі комплексу, рівно як і зменшення атомів Сульфуру у випадку, наприклад, комплексів $\text{Co}(\text{MemSCL})(\text{Acid})_2$, приводить до суттєвого зниження виживаємості: GlyH – 22 %; AlaH – 56 %; AspH_2 і GluH_2 – 0 %. Аналізуючи наведені дані, можна стверджувати, що між будовою біологічно активних комплексів (природа катіона металу Co^{2+} , Co^{3+} ; їх лігандним оточенням) та їх біологічною активністю існує дуже тонкий (в плані кардинальної зміни) взаємозв'язок, який, безумовно, визначається їх участю у багатьох біохімічних процесах живих організмів.

Експериментальна частина

Тіоамідні ліганди – похідні ариламідів бензімідазол-2-тіокарбонової кислоти синтезували за методикою, наведеною в [12]. Склад синтезованих сполук досліджували елементним аналізом та методом атомно-абсорбційної спектроскопії на спектрофотометрі С-115.

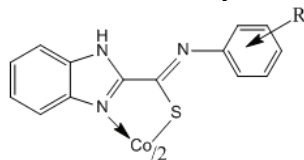
Біс-(бензімідазол-2-N-п-толілкарботіоамідато)кобальт(II), Ia.

До розчину 1,34 г (5,0 ммоль) бензімідазол-2-N-п-толілкарботіоаміду в 50 мл гарячого 2-пропанолу додавали розчин 0,62 г (2,5 ммоль) $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ в 10 мл гарячої води з перемішуванням. Утворювався темно-коричневий осад. Реакційну масу перемішували ще 10 хвилин, потім відфільтровували осад, промивали його послідовно спиртом, водою, потім знову спиртом і висушували на повітрі. Вихід 1,47 г (99 %), $T_{\text{розкл.}} > 350 \text{ }^\circ\text{C}$.

Інші депротоновані комплекси кобальту(II) синтезовані аналогічно, а їх фізико-хімічні властивості показані в табл. 1.

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики комплексних сполук кобальту(II) загальної формули



Сполука	R	Колір комплексу	$T_{\text{пл}}$ (розкл.) $^\circ\text{C}$	Знайдено / Обчислено, %			Брутто-формула	Вихід, %
				N	S	Co		
I a	4- CH_3	темно-коричневий	> 350	$\frac{14,55}{14,21}$	$\frac{10,54}{10,84}$	$\frac{10,21}{9,96}$	$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{S}_2\text{Co}$	99
I б	4- OCH_3	коричневий	> 345–350 розкл.	$\frac{13,71}{13,48}$	$\frac{10,02}{10,28}$	$\frac{9,73}{9,45}$	$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{Co}$	99
I в	2- OCH_3	коричневий	256–260	$\frac{13,23}{13,48}$	$\frac{10,14}{10,28}$	$\frac{9,17}{9,45}$	$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{Co}$	98
I г	4-Br	коричневий	400–403	$\frac{11,90}{11,65}$	$\frac{9,06}{8,89}$	$\frac{7,79}{8,17}$	$\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_6\text{S}_2\text{Co}$	98

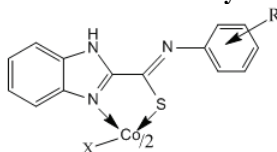
Ді-п-толілсульфонато-біс(бензімідазол-2-N-п-толілкарботіоамідо)кобальт(II), IIa.

До розчину 1,34 г (5,0 ммоль) бензімідазол-2-N-п-толілкарботіоаміду в 50 мл гарячого 2-пропанолу додавали з перемішуванням розчин 1,0 г (2,5 ммоль) п-толуолсульфонату кобальту(II) в 30 мл гарячого 2-пропанолу. Реакційну масу випарювали під вакуумом на 0,5 об'єму, після чого охолоджували до $0 \text{ }^\circ\text{C}$ та витримували при цій температурі протягом 3 годин. Утворювався коричневий осад, який відфільтровували, промивали 2-пропанолом (3×3 мл) та висушували на повітрі за кімнатної температури. Вихід 0,98 г (42 %), $T_{\text{пл. (розкл.)}} > 350 \text{ }^\circ\text{C}$.

Інші комплексні сполуки кобальту(II) з нейтральними тіоамідними лігандами загальної формули $\text{Co}(\text{HL})_2\text{X}_2$ синтезували аналогічно. Фізико-хімічні характеристики синтезованих метал-хелатів наведено в табл. 2.

Таблиця 2

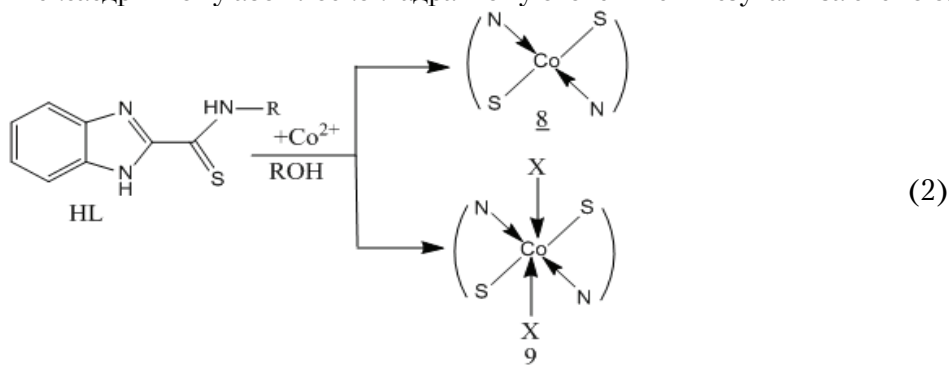
Фізико-хімічні характеристики комплексних сполук кобальту(II) загальної формули



Сполука	Замісники		Т _{пл.} (розкл.), °С	Колір комплексу	Знайдено / Обчислено, %			Брутто-формула	Вихід, %
	R	X			N	S	Co		
II а	4-CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃ -4	> 350 розкл.	коричневий	9,16 / 8,98	13,85 / 13,70	8,04 / 8,30	C ₄₄ H ₄₀ N ₆ O ₆ S ₄ Co	42
II б	4-CH ₃	BF ₄	175–184	бордовий	11,12 / 10,95	8,48 / 8,37	7,42 / 7,68	C ₃₀ H ₂₆ B ₂ F ₈ N ₆ O ₂ S ₂ Co	75
II в	H	½SeO ₄	496–500 розкл.	бордовий	12,42 / 11,86	9,24 / 9,05	9,02 / 8,32	C ₂₈ H ₂₂ N ₆ O ₄ SeS ₂ Co	67
II г	4-CH ₃	C ₆ H ₂ O-(NO ₂) ₃ -2,4,6	248–250	темно-коричневий	15,83 / 16,01	5,66 / 6,11	5,92 / 5,61	C ₄₂ H ₃₀ N ₁₂ O ₁₄ S ₂ Co	44
II д	H	½C ₆ H(NO ₂) ₃ -2,4,6-(O) ₂ -1,3	234–238	світло-коричневий	16,01 / 15,59	7,63 / 7,93	7,44 / 7,29	C ₃₄ H ₂₃ N ₉ O ₈ S ₂ Co	63
II е	H	CCl ₃ CH(SO ₃)NHCO C ₄ H ₉ -H	> 350 розкл.	світло-коричневий	9,64 / 9,43	11,12 / 10,79	4,75 / 4,96	C ₄₂ H ₄₄ Cl ₆ N ₈ O ₈ S ₄ Co	51
II ж	4-OCH ₃	1/2SO ₄	338–340	коричневий	11,75 / 11,64	13,12 / 13,33	8,64 / 8,17	C ₃₀ H ₂₆ N ₆ O ₄ S ₃ Co	95
II з	4-OCH ₃	C ₆ H ₂ O-(NO ₂) ₃ -2,4,6	> 300 розкл.	коричневий	16,07 / 15,54	6,18 / 5,93	5,21 / 5,45	C ₄₂ H ₃₀ N ₁₂ O ₁₆ S ₂ Co	67

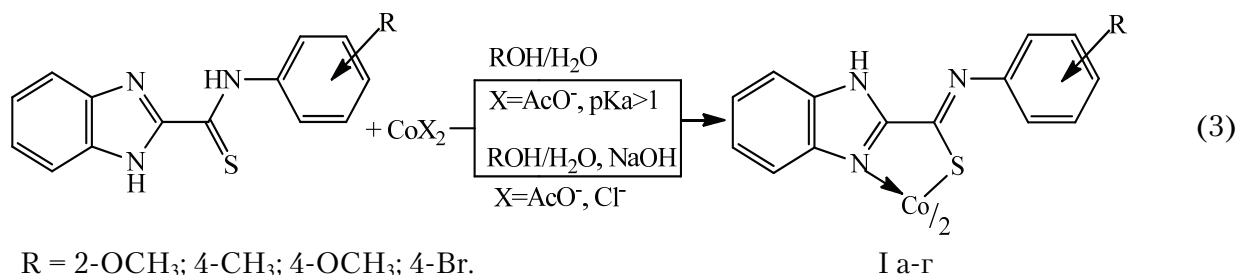
Обговорення результатів досліджень

Враховуючи той факт, що гетероциклічні тіоаміди є біологічно активними речовинами, синтез їх кобальтових сполук в гексаедричному або плоскочватратному оточенні синтезували за схемою:



При цьому, як це зазначено раніше, кобальт(II) є біметалом і таке поєднання (утворення біоактивних метал-хелатів) передбачало можливу реалізацію основних вимог до біологічно активних сполук, що при цьому утворюються.

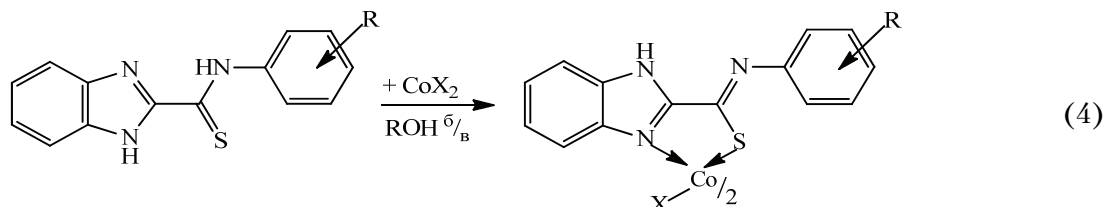
Так, комплексні сполуки, що мають хелатний вузол CoN_2S_2 (структура 8), отримували за такою загальною схемою:



Фізико-хімічні характеристики, отримані під час дослідження сполук I а-г, подані в табл. 1.

Отримані метал-хелати мали кількісний вихід 98–99 % мас. та високі температури плавлення. Саму реакцію проводили в спиртово-водному розчині, використовуючи солі кобальту(II) слабких органічних або неорганічних кислот ($pK_a > 1$), або солі кобальту(II) сильних та слабких кислот в лужному середовищі ($NaOH, pH \geq 8$). Встановлені закономірності синтезу депротонованих комплексних сполук кобальту(II) загальної формули CoL_2 підтверджують системну концепцію дослідженого раніше комплексоутворення гетероциклічних тіоамідів з 3d-металами в органічних та водно-органічних розчинах [12].

Комплексні сполуки кобальту(II) іншого хелатного вузла $CoN_2S_2X_2$ (структура 9) отримували за схемою:



		II а-з			
	II а	II б	II в	II г	
R	4-CH ₃	4-CH ₃	H	4-CH ₃	
X		BF ₄ ⁻	1/2SeO ₄ ²⁻		
	II д	II е	II ж	II з	
R	H	H	4-OCH ₃	4-OCH ₃	
X		CCl ₃ CH(SO ₃ ⁻)NHCOC ₄ H ₉ -H	1/2SO ₄ ⁻		

Особливістю синтезу комплексних сполук кобальту(II) загальної формули $Co(HL)_2X_2$ є те, що вони утворювались в безводному (спиртовому, $i-C_3H_7OH$) середовищі з використанням вихідних органічних та неорганічних солей кобальту(II) сильних кислот. Фізико-хімічні характеристики змішанолігандних комплексних сполук загальної формули $Co(HL)_2X_2$, отримані за схемою (4), подані в табл. 2.

При цьому можна відмітити таку закономірність: вихід кінцевих метал-хелатів кобальту(II) 42–95 % мас., вочевидь, залежить від сили кислот, які утворюють солі кобальту(II).

Солі сильних мінеральних кислот $1/2SO_4^{2-}$, BF_4^- , $1/2SeO_4^{2-}$ забезпечують максимальний вихід комплексів, відповідно, 95,75 та 67 мас.%. Солі сильних органічних кислот, наприклад, пікринової кислоти, забезпечують вихід 64 % мас., а солі кобальту(II) слабших кислот п-толуолсульфатної або 2,2,2-трихлор-1-валероїламіноетансульфонової, відповідно, 42 та 51 мас. %.

Висновки

1. Вперше синтезовані координаційні сполуки біметалу – $Co(II)$ та тіоамідних лігандів з потенційною біологічною активністю загальної формули – CoL_2 .

2. Вперше синтезовані змішанолігандні координаційні сполуки загальної формули – $Co(HL)_2X_2$ на основі біометалу – $Co(II)$ та тіоамідних лігандів, а також органічних та неорганічних кислот з потенційною біологічною активністю.

3. Синтезовані нові координаційні сполуки кобальту(II) можуть бути використані у біоскрінінгу (*in vitro*) або як біологічні моделі для дослідження важливих біохімічних процесів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Vallee B. L. Enzyme action: Views derived from metalloenzyme studie / B. L. Vallee, R. I. P Williams // Chem. Ber. — 1968. — № 4. — P. 397—402.
2. Дюга Г. Биологическая химия / Г. Дюга, К. Пенни. — М. : Мир, 1983. — 510 с.
3. Buckingham D. A. Hydrolysis of N-terminal peptide bonds and amino acid derivatives be the β -hydroxoaguoetriethylenetetraamine cobalt(III) ion / D. A. Buckingham, I. P. Collman // J. Amer. Chem. Soc. — 1967. — Vol. 89. — P. 1082—1087.
4. Buckingham D. A. Facile intramolecular hydrolysis of dipeptides and glycinamide / D. A. Buckingham, F. R. Keen, A. M. Sargeson // J. Amer. Chem. Soc. — 1974. — Vol. 96. — P. 4981—4983.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — М. : Медицина, 1967. — Ч. 1. — С. 461—464.
6. Акбаров А. Б. Комплексообразующие свойства витамина U и его оснований Шиффа с пиридоксаль-5'-фосфатом с ионами 3d-металлов / А. Б. Акбаров, К. К. Шадманов // ПИК ВИНТИТИ, ЦИОНТ. — 1989. — № 6. — 25 с.
7. Акбаров А. Б. Проблемы современной бионеорганической химии / А. Б. Акбаров, В. Х. Темирходжаев — Новосибирск : Наука, 1986. — С. 10—16.
8. Крисс Е. Е. Координационные соединения металлов в медицине / Е. Е. Крисс, И. И. Волченкова, А. Н. Григорьева. — Киев : Наукова думка, 1986. — 215 с.
9. Акбаров А. Б. Биоконплексы 3d-металлов: синтез и исследование / А. Б. Акбаров, Ю. Я. Харитонов // ДАН СССР. — 1989. — Т. 309. — № 6. — С. 1374—1378.
10. Гончаренко Е. Н. Химическая защита от лучевого поражения / Е. Н. Гончаренко, Ю. Б. Кудряшов — М. : Издательство МГУ, 1985. — 246 с.
11. Орлов В. Д. Медицинская химия / В. Д. Орлов, В. В. Липсон, В. В. Иванов — Харьков : Фолио, 2005. — 460 с.
12. Ранский А. П. Координационные соединения некоторых 3d-металлов с ароматическими и гетероциклическими тиоамидами: дис. ... докт. хим. наук: 02.00.01 / Ранский Анатолий Петрович. — Днепропетровск, 2003. — 327 с.
13. Хьюи Дж. Неорганическая химия. Строение вещества и реакционная способность / Дж. Хьюи — М. : Химия, 1987. — 695 с.

Рекомендована кафедрою хімії та хімічної технології

Стаття надійшла до редакції 26.03.12
Рекомендована до друку 29.03.12

Ранський Анатолій Петрович — завідувач кафедри хімії та хімічної технології.

Вінницький національний технічний університет, Вінниця;

Діденко Наталя Олександрівна — старший викладач кафедри фармацевтичної хімії.

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця