

HETEROCYCLIC COMPOUNDS IN BIOLOGY AND MEDICINE

A. F. POZHARSKII

Main types of heterocyclic compounds as well as their physical-chemical properties and reactivity are considered. Also discussed are the reasons why heterocycles are so widespread in nature and play key roles in many biochemical processes. The use of heterocyclic compounds as important drugs is outlined.

Рассмотрены основные типы гетероциклических соединений, а также важнейшие особенности их физико-химии и реакционной способности. Обсуждены причины, способствующие распространённости гетероциклов в природе, их ключевой роли в процессах жизнедеятельности. Рассказано об использовании гетероциклических соединений в медицине в качестве лекарственных препаратов.

© Пожарский А.Ф., 1996

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

А. Ф. ПОЖАРСКИЙ

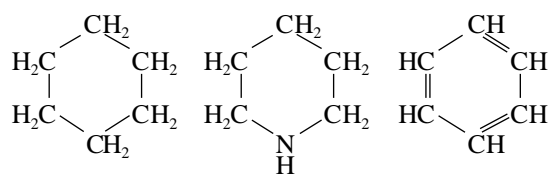
Ростовский государственный университет, Ростов-на-Дону

ВВЕДЕНИЕ

В наше время большинство образованных людей хотя бы в общих чертах имеют представления о белках, жирах и углеводах и о роли этой триады веществ в процессах жизнедеятельности. Меньшая осведомленность проявляется в отношении так называемых гетероциклических соединений, или гетероциклов, значение которых в химии живого, однако, ничуть не меньше, а разнообразие проявлений даже заметно шире, чем у белков, жиров и углеводов. Гетероциклы, а конкретнее, некоторые производные пуринов и пиримидинов, играют фундаментальную роль в передаче наследственных признаков. Неудивительно, что в школьных учебниках по органической химии имеются упоминания как об этих соединениях, так и о строении и функциях нуклеиновых кислот. Вместе с тем на основании предельно сжатой информации учащимся нелегко создать целостное представление о причинах, по которым Природа выбрала для реализации этих целей именно гетероциклы. Необходимость восполнить этот пробел и продиктована настоящая статья. В ней нашли отражение преимущественно общие и биохимические аспекты химии гетероциклов. Механизмы функционирования нуклеиновых кислот обсуждаются во многих других книгах, например [1 – 3].

ТИПЫ ГЕТЕРОЦИКЛОВ И ГЕТЕРОАТОМОВ

Если, соблюдая правила валентности, в молекуле циклогексана любой из атомов углерода заменить на азот, получится один из простейших гетероциклов – пиперидин. Аналогично из бензола можно “сконструировать” пиридин, а из циклогексена – 1,2,3,6-тетрагидропиридин.



Циклогексан

Пиперидин

Бензол

Первое, что следует отметить, это чрезвычайно широкий диапазон реакционной способности гетероциклов. В зависимости от pH среды они образуют анионы или катионы, одни охотно реагируют с положительно заряженными реагентами (электрофилами), другие с отрицательно заряженными (нуклеофилами); одни легко восстанавливаются, но трудно окисляются, другие, напротив, легко окисляются, но трудно восстанавливаются. Имеются и амфотерные гетероциклические системы, проявляющие одновременно все перечисленные свойства. Важное биохимическое значение имеет способность многих гетероциклов образовывать прочные комплексы с ионами металлов. Все эти проявления реакционной способности так или иначе связаны с распределением электронной плотности в гетероциклических молекулах.

Рассмотрим в качестве примера пиридин. Специфика пиридинового атома азота состоит в том, что он оттягивает на себя часть электронного облака молекулы. В результате атомы углерода, прежде всего находящиеся в орто- и пара-положениях, приобретают частичный положительный заряд. Дефицит электронной плотности на углеродном остоле — характерное свойство всех гетероциклов, содержащих гетероатомы пиридинового типа. Их важнейшая особенность — легкость взаимодействия с отрицательно заряженными реагентами — нуклеофилами. Типичный пример — реакция пиридина с амидом натрия, в результате чего образуется 2-аминопиридин (схема 1а).

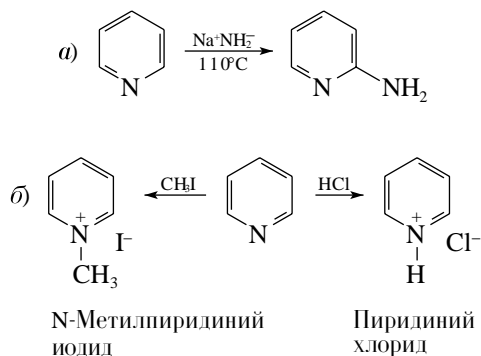


Схема 1.

Реакции замещения водорода при действии положительно заряженных реагентов для таких гетероциклов протекают очень трудно или не идут совсем. Однако электрофилы легко присоединяются к пиридиновому атому азота за счет его неподеленной пары электронов. Например, с кислотами и алкилгалогенидами пиридин образует соответственно соли пиридиния и N-алкилпиридиния (схема 1б). Пиридин выступает в подобных реакциях фактически как основание.

Известно, что введение в органическую молекулу электроноакцепторных групп вызывает понижение энергии молекулярных орбиталей. В результате соединения труднее отдают электроны (плохо окисляются), но зато легче присоединяют их (охотнее восстанавливаются). Гетероатом пиридинового типа является акцептором электронов, из чего следует, что соответствующие гетероциклы должны быть склонны к легкому восстановлению. Это действительно так. Например, хлорид 1-бензил-3-карбамоилпиридиния восстанавливается до 1-бензил-3-карбамоил-1,4-дигидропиридина, который может быть окислен вновь до исходной соли (схема 2).

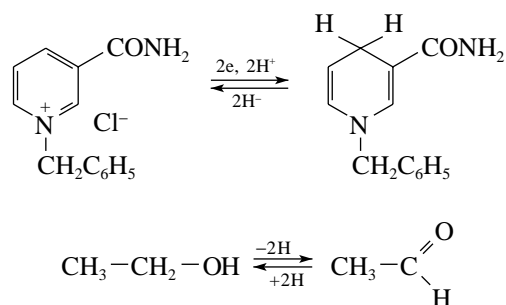


Схема 2.

Эта обратимая реакция лежит в основе действия множества природных катализаторов — ферментов, прежде всего тех, которые обеспечивают дыхательный процесс и аккумуляцию энергии [3]. Пожалуй, самое известное превращение этого типа — окисление этилового спирта до ацетальдегида или обратное восстановление последнего до этанола.

Противоположная ситуация имеет место в случае пиррола и других гетероциклов с гетероатомом пиррольного типа. В молекулах этих соединений на пять кольцевых атомов формально приходится шесть π-электронов. В результате кольцевые углеродные атомы имеют избыточный отрицательный заряд. Для таких гетероциклов уже не характерны реакции с нуклеофилами, но их взаимодействие с электрофилами протекает очень легко. Например, пиррол бромится на холоду сразу до тетрабромпиррола, и эту реакцию трудно остановить на стадии замещения (схема 3а).

Гетероатом пиррольного типа практически лишен основных свойств. Напротив, для пиррола и других NH-гетероциклов характерно проявление кислотности. Так, при действии оснований они образуют N-анионы. Последние легко реагируют с различными электрофилами, что используется для получения разнообразных N-производных, например, 1-метилпиррола (схема 3б). Молекулярные орбитали в подобных гетероциклах имеют высокую энергию, поэтому они, в противоположность пиридину и его

аналогам, трудно восстанавливаются, но легко окисляются. Так, контролируемым окислением пиррола и его N-замещенных можно получать полипирролы (схема 3в), обладающие замечательными электрофизическими характеристиками.

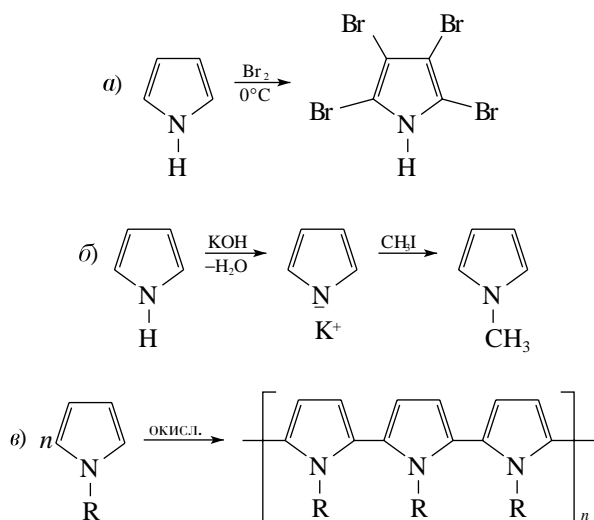


Схема 3.

Соединения, содержащие одновременно гетероатомы пиррольного и пиридинового типа, как и следовало ожидать, проявляют амфотерные свойства. Показателен в этом отношении имидазол (схема 4).

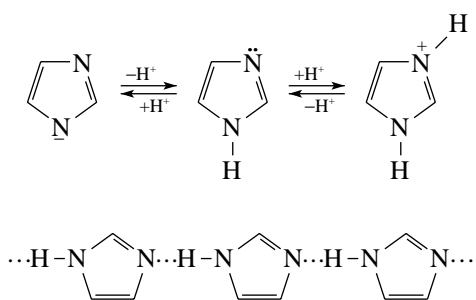


Схема 4.

Этот гетероцикл — один из самых распространенных, можно сказать ключевых, в живых организмах. Он входит в состав пуриновых оснований, витамина B₁₂, многих ферментов. Биологические функции имидазола связаны с исключительным разнообразием и гибкостью его физико-химических свойств. Так, отщепляя протон, он превращается в анион, а присоединяя протон, — в катион имидазолия. Кислотно-основные свойства имидазола таковы, что в организме при pH=7 около половины

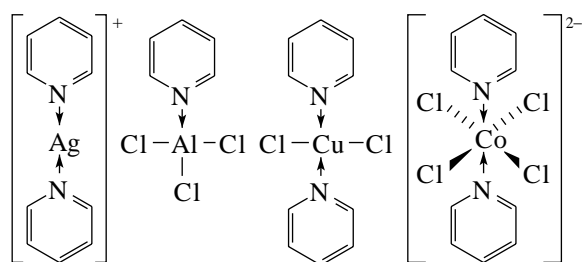
его молекул находятся в форме катиона, другая половина — в виде нейтральных частиц. Еще одна особенность имидазола состоит в склонности к образованию межмолекулярных водородных связей как с себе подобными молекулами, так и с водой, аминокислотами, другими биомолекулами.

Водородные связи относятся к так называемым невалентным взаимодействиям. Хотя энергия одного невалентного взаимодействия на 1–2 порядка ниже энергии обычных ковалентных связей, именно невалентные взаимодействия и, прежде всего, водородные связи обеспечивают гибкость, быстроту и разнообразие биохимических процессов. Это объясняется множественностью межмолекулярных взаимодействий, которые, складываясь, становятся в химии живого определяющим фактором. Гетероциклические соединения с их полярностью, наличием неподеленных электронных пар, гетероатомов и связей N–H обладают уникальной способностью к невалентным взаимодействиям. В этой связи следует напомнить, что образование множества водородных связей между комплементарными парами оснований аденин–тимин и гуанин–цитозин обеспечивает достаточно прочное сцепление полинуклеотидных спиралей в молекулах двуниевых ДНК.

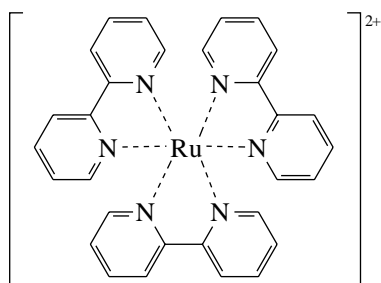
ГЕТЕРОЦИКЛЫ И МЕТАЛЛЫ

Известно, что для нормального развития живым организмам требуются микроколичества различных металлов. К числу “металлов жизни”, помимо широко распространенных натрия, калия, магния, кальция, железа, цинка, относятся и более экзотичные — молибден, кобальт, хром и некоторые другие. Все они находятся в организме в виде катионов, связанных координационными связями с лигандами. Роль последних играют прежде всего аминокислоты и азотистые гетероциклы. Можно сказать, что способность образовывать прочные комплексы с металлами как бы запрограммирована в самой структуре гетероциклов.

Жестко ориентированная в пространстве неподеленная электронная пара пиридинового атома азота идеально приспособлена для координации с любыми металлическими ионами. Так, пиридин образует линейный комплекс с ионом серебра, тетраэдрический — с хлоридом алюминия, плоскоквадратный — с хлоридом меди или дианионный комплекс — с хлоридом кобальта.



Молекула пиридина может предоставить для координации с ионом металла лишь одну электронную пару. Такие лиганды называются монодентатными. Пожалуй, самым важным гетероциклическим монодентатным лигандом, с точки зрения биологии, является имидазол. Большое внимание привлекают полидентатные лиганды, способные предоставлять для координации сразу несколько электронных пар. Типичный пример бидентатного лиганда — 2,2'-дипиридил. Это соединение образует устойчивые комплексы с рядом металлов, в частности с ионом Fe^{2+} . В последние годы в связи с проблемой создания искусственных фотосинтетических систем широко исследуется рутениевый комплекс 2,2'-дипиридила, катализирующий фоторазложение воды на водород и кислород.



Трис-бипиридил рутений – синтетический фотокатализатор

Важнейшим природным тетрадентатным лигандом является порфиновая система. В дианионе порфина внутрь полости цикла направлены оси всех четырех неподеленных электронных пар. В эту полость легко входят ионы многих металлов, которые прочно закрепляются в ней, образуя координационные связи с атомами азота (схема 5).

Порфиновая система с включенным в нее ионом магния входит в состав зеленого пигмента растений хлорофилла, а порфиновая система, связанная с ионом железа, в состав гемина — красного пигмента крови. Похожий комплекс с ионом двухвалентного кобальта является структурным фрагментом витамина B_{12} .

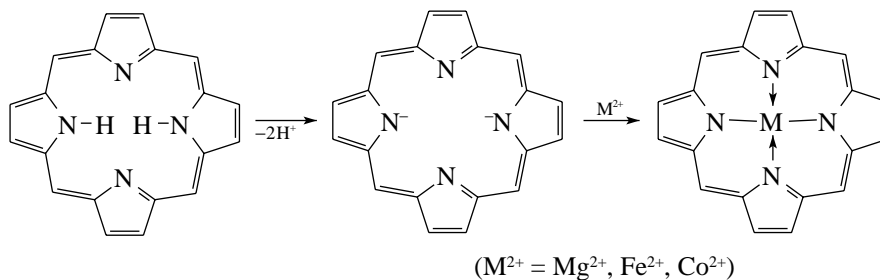
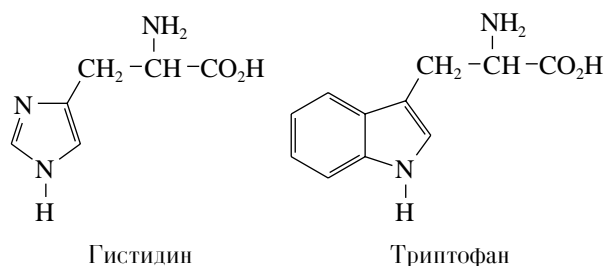


Схема 5.

ГЕТЕРОЦИКЛЫ: ФЕРМЕНТЫ И ВИТАМИНЫ

Как правило, ферменты представляют собой белки с большой молекулярной массой. В их состав часто входят несколько полипептидных цепей, переплетенных друг с другом за счет невалентных взаимодействий. Благодаря такой надмолекулярной организации молекула фермента приобретает объемную форму, на поверхности которой имеются всевозможные неровности: углубления, ниши, щели. В одной из таких неровностей расположена активная зона фермента, в которую, как ключ в замок, входит реагирующая молекула. Как и каждый хороший замок, фермент откликается только на свой “ключ”, то есть на молекулы строго определенного вещества — субстрата. Поэтому каждый тип превращения в организме требует участия своего специфического фермента.

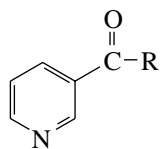
В состав активных центров многих ферментов входят остатки гетероциклических соединений, в частности пиридина и имидазола. Имидазольный фрагмент входит в состав аминокислоты гистидина. Наряду с индолсодержащей аминокислотой триптофаном, это одна из наиболее важных природных аминокислот гетероциклического ряда.



Благодаря уникальным кислотно-основным свойствам, имидазольное кольцо может катализировать присоединение нуклеофилов к карбонильной группе [3]. Эта реакция — одна из важнейших как в лабораторной практике, так и в живой природе.

Наряду с чисто белковыми ферментами, существует множество ферментов, в состав которых входит и небелковая часть, называемая коферментом. Большинство последних — производные азотистых гетероциклов: пиридина, пиримидина, тиазола и др. Многие коферменты не могут быть синтезированы

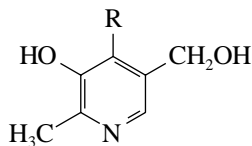
в организмах человека и животных, поэтому они должны поступать с пищей. Готовые коферменты или их близкие химические предшественники называются витаминами.



Витамин B₅

Никотиновая кислота
(R = OH)

Никотинамид (R = NH₂)

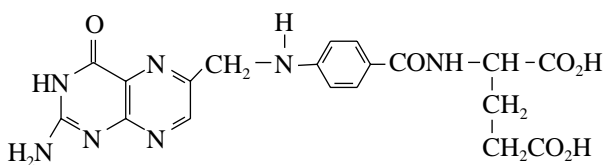


Витамин B₆

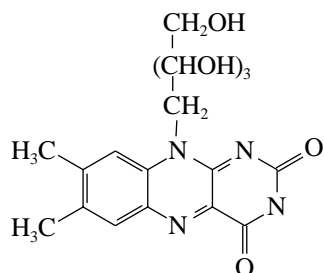
Пиридоксин (R = CH₂OH)

Пиридоксамин (R = CH₂NH₂)

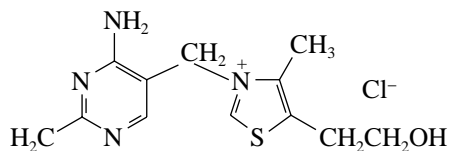
Пиридоксаль (R = CHO)



Витамин Bc (фолиевая кислота)



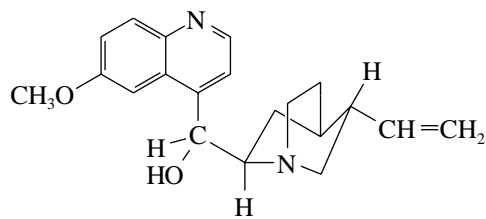
Витамин B₂ (рибофлавин)



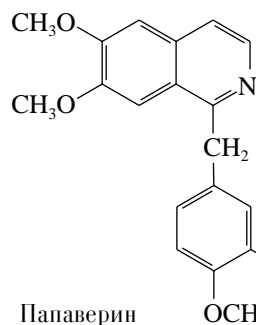
Витамин B₁ (тиамин)

ГЕТЕРОЦИКЛЫ И МЕДИЦИНА

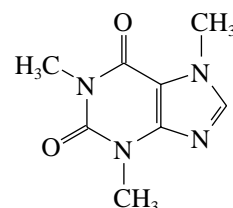
Логично ожидать, что при такой значимости гетероциклов в химии живого они должны были найти применение и в медицине. Это действительно так. По данным на начало 90-х годов, из 1070 наиболее широко применяемых синтетических лекарственных препаратов 661 (62%) относились к гетероциклам.



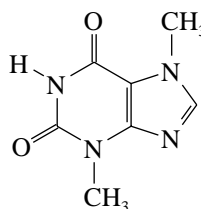
Хинин



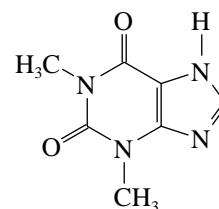
Папаверин



Кофеин



Теобромин

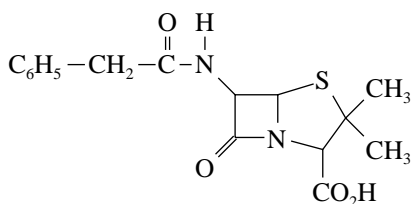


Теофиллин

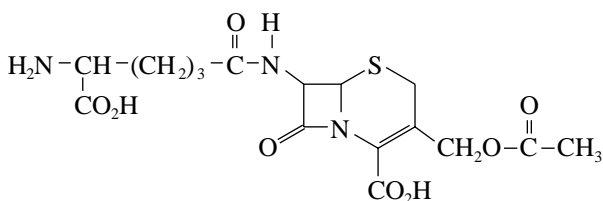
Еще задолго до развития фармацевтической химии люди лечили болезни, используя гетероциклические соединения из природной аптеки: листья, плоды и кору деревьев, корни и стебли трав, вытяжки из насекомых и т.д. Вероятно, ни о каком другом природном соединении не сложено столько историй, как о хинине. Хинин – один из представителей многочисленного семейства алкалоидов – азотсодержащих органических соединений преимущественно растительного происхождения. Почти все алкалоиды являются производными азотистых гетероциклов. Хинин сыграл историческую роль в борьбе с малярией. Примером другого алкалоида является папаверин, который используют в медицине как спазмолитическое и сосудорасширяющее средство.

Мало кто из нас обходится в течение дня без чашки чая или кофе. Их бодрящий эффект вызывают присутствующие в листьях чая и в плодах кофе алкалоиды пуриновой группы – кофеин, теобромин и теофиллин. Все они являются стимуляторами центральной нервной системы, повышают жизнедеятельность тканей, усиливают обмен веществ. Теофиллин и теобромин применяются в медицине, как сосудорасширяющие средства, а также диуретики. Разумеется, их готовят сейчас синтетическим путем.

Двадцатый век называют иногда веком Великой лекарственной революции. Одним из ее ярких символов, безусловно, следует считать β-лактамы антибиотиков – пенициллин и цефалоспорины, спасшие миллионы человеческих жизней [6]. Оба они также являются производными гетероциклических соединений.

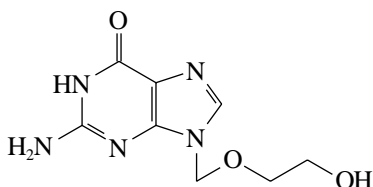


Пенициллин G

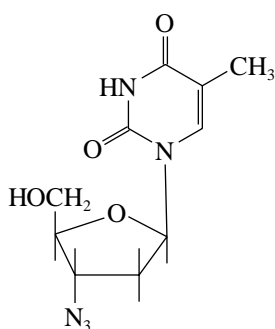


Цефалоспорин C

В последние годы наметился прорыв в решении такой сложной задачи, как создание эффективных противовирусных препаратов. В 1988 году американским ученым Г. Эллион и Дж. Хитчингу была присуждена Нобелевская премия за создание ацикловира – первого высокоэффективного препарата против герпесных вирусных инфекций. Несколько ранее те же ученые получили и внедрили в клиническую практику азидотимидин, применяемый как средство против СПИДа. В связи с тем, что действие ацикловира и азидотимидина направлено на генетический аппарат вирусов, неудивительно, что оба препарата относятся к пуринам и пиримидинам.



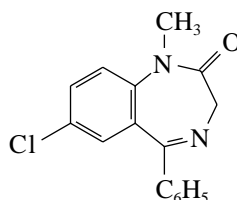
Ацикловир



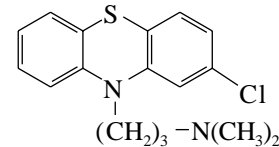
Азидотимидин

Успехи в борьбе с инфекционными заболеваниями отодвинули их, как основную причину смертности, на третье место. В то же время на два первых места вышли сердечно-сосудистые и раковые забо-

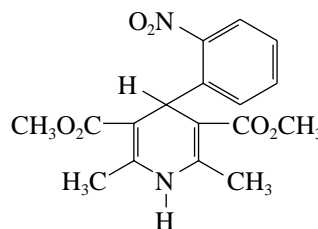
левания. Вместе с расстройствами нервной системы, распространенными также чрезвычайно широко, их часто называют болезнями XX века. Современная революция в психофармакологии началась еще в 50-е годы с производных одного из гетероциклов – фенотиазина. Классическим и, пожалуй, самым ярким их представителем является хлорпромазин (аминазин). Только в США применение хлорпромазина за короткое время позволило высвободить несколько миллионов больничных коек, занятых людьми с различными психическими расстройствами. В 60-е годы в клиническую практику была введена другая группа успокаивающих препаратов, также относящаяся к гетероциклам. Речь идет о производных 1,4-бензодиазепина. Наиболее известные из них – диазепам, нитразепам, феназепам и др. За короткое время по количеству потребляемых таблеток они стали одними из самых распространенных в мире лекарств.



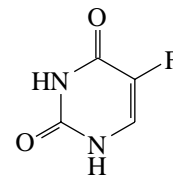
Диазепам (валиум)



Хлорпромазин (аминазин)



Фенигидин



5-Фторурацил

Точно так же в ряду сердечно-сосудистых препаратов в последние годы на первых местах обосновались производные 1,4-дигидропиридина, например, фенигидин. Распространенным противораковым средством является 5-фторурацил.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разумеется, рассказанное – лишь небольшая часть того, чем интересны гетероциклы. Следовало бы также упомянуть о выдающейся роли гетероциклов в дыхательном процессе и консервации энергии, фотосинтезе, производстве пестицидов, красителей, термостойких полимеров, аналитических реагентов и многих других практически важных материалов. В последние годы с гетероциклами тесно связана новая бурно прогрессирующая область науки – супрамолекулярная химия, исследующая закономерности самоорганизации молекул и их

распознавания друг другом. Об этом мы расскажем в одной из следующих статей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Общая органическая химия / Пер. с англ. под ред. Н.К. Кочеткова, М.А. Членова. М.: Химия, 1986. Т. 10. С. 32 – 215.
2. *Шерстнев М.П., Комаров О.С.* Химия и биология нуклеиновых кислот. М.: Просвещение. 1990. 159 с.
3. *Пожарский А.Ф., Солдатенков А.Т.* Молекулы-перстни. М.: Химия, 1993. 257 с.
4. *Иванский В.И.* Химия гетероциклических соединений. М.: Высшая школа, 1978. 559 с.

5. *Пожарский А.Ф.* Теоретические основы химии гетероциклов. М.: Химия, 1985. 278 с.

6. *Гудман М., Морхауз Ф.* Органические молекулы в действии. М.: Мир, 1977. 335 с.

* * *

Александр Федорович Пожарский, доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой органической химии Ростовского государственного университета. Автор более 300 научных работ и 5 монографий.