

УДК 546.719:54-386

А.А. Голиченко, Е.В. Хохотва, С.Ю. Третьяк, А.В. Штеменко

АНТИРАДИКАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЦИС-ТЕТРАХЛОРОДИ-μ-КАРБОКСИЛАТОВ ДИРЕНИЯ(III) С ИНДОЛИЛ-3-УКСУСНОЙ И ФЕРУЛОВОЙ КИСЛОТАМИ

ГВУЗ “Украинский государственный химико-технологический университет”, г. Днепрпетровск

С помощью электронной спектроскопии исследовано взаимодействие цис-тетрахлороди-μ-карбоксилатов дирения(III) с феруловой и индолил-3-уксусной кислотами со свободным 1,3,5-трифенилвердазильным радикалом. Показано, что изученные комплексные соединения рения(III) являются «ловушкой» свободных радикалов и могут выступать в качестве антирадикальных агентов многократного действия.

Нарушение естественного баланса скорости свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной защиты организма, возникающие под воздействием неблагоприятных факторов, играет важную роль в патогенезе многих заболеваний [1–2]. В связи с этим, для коррекции избыточной интенсивности процессов свободнорадикального окисления при различных заболеваниях в медицине все шире используются препараты с антиоксидантным действием, а поиск и исследование веществ, обладающих антирадикальной активностью, является важной задачей бионеорганической химии.

В наших предыдущих работах [3–5] было показано, что галогенокарбоксилаты дирения(III) проявляют антирадикальную активность, являясь «ловушками» свободных радикалов за счёт д-компоненты четверной связи рений-рений. Кроме того, уникальность производных кластера Re_2^{6+} состоит в том, что при доказанной низкой токсичности [6] они обладают противоопухолевой, гепатопротекторной, цитостабилизирующей и другими видами биологической активности [7–9]. Поэтому актуальным является исследование взаимодействия между 1,3,5-трифенилвердазильным (ТФВ) радикалом и комплексными соединениями рения(III) с феруловой и индолил-3-уксусной кислотами – лигандами, обладающими собственной антиоксидантной активностью [10–13].

Материалы и методы исследования

В данной работе проведено исследование антирадикальной активности цис- $Re_2(Fe_2)Cl_4 \times 2DMCO$ (где Fe_2 – остаток феруловой кислоты) (рис. 1,а) и цис- $Re_2(IAA)_2Cl_4 \cdot 2CH_3CN$ (где IAA – остаток индолил-3-уксусной кислоты) (рис. 1,б), синтезированных на кафедре неорганической химии УДХТУ по методикам [14] и [15], соответственно.

© А.А. Голиченко, Е.В. Хохотва, С.Ю. Третьяк, А.В. Штеменко, 2013

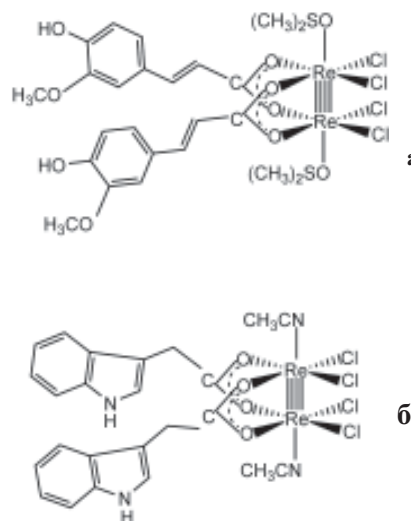


Рис. 1. Строение цис- $Re_2(Fe_2)Cl_4 \cdot 2DMCO$ (а) и цис- $Re_2(IAA)_2Cl_4 \cdot 2CH_3CN$ (б)

Синтез ТФВ-радикала, строение которого показано на рис. 2, осуществлялся по методике [16], модернизированной авторами.

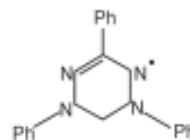


Рис. 2. Строение 1,3,5-трифенилвердазильного радикала
Исследования антирадикальной активности проводились в 1,2-дихлорэтано, который предварительно очищали по методике [17].

Электронные спектры поглощения (ЭСП) в диапазоне $25000-10000\text{ см}^{-1}$ регистрировались на спектрофотометре СФ-46.

Результаты исследования и их обсуждение

Для исследования антирадикальной актив-

ности использовали ТФВ-радикал, поскольку в электронных спектрах поглощения (ЭСП) для него наблюдается характеристический максимум поглощения при 13890 см^{-1} , исчезающий при разрушении радикала [16]. Кроме того, для цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатов дирения(III) с феруловой и индолил-3-уксусной кислотами в видимой области ЭСП можно определить наличие четверной связи рений-рений по характеристическому максимуму поглощения при 16260 см^{-1} , который соответствует $\delta \rightarrow \delta^*$ – электронному переходу четверной связи рений-рений [14,15]. Таким образом, с помощью ЭСП можно зафиксировать изменение формы существования в растворе как радикала, так и комплексного соединения рения(III).

Для изучения антирадикальной активности навеску ТФВ-радикала массой $0,0025\text{ г}$ растворяли в 10 мл 1,2-дихлорэтана, полученный раствор разделяли поровну на 2 пробирки, в одну из которых добавляли еще 5 мл растворителя и использовали в качестве контрольного образца с концентрацией ТФВ-радикала $3,99 \cdot 10^{-4}$ моль/л. В другую пробирку добавляли 5 мл раствора 1,2-дихлорэтана, в котором предварительно растворяли $0,0022\text{ г}$ цис- $\text{Re}_2(\text{Fer})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$. Концентрация комплексного соединения в полученном растворе $2,08 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

Аналогичным образом проводилось изучение взаимодействия ТФВ с цис- $\text{Re}_2(\text{IAA})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ – для приготовления реакционного раствора также использовался двукратный молярный избыток радикала.

Анализ полученных данных ЭСП (рис. 3) показывает схожесть прохождения взаимодействия для изучаемых комплексных соединений рения: со временем наблюдается постепенное уменьшение максимума поглощения при 13890 см^{-1} , что свидетельствует об уменьшении концентрации ТФВ-радикала в растворе. Цвет реакционного раствора постепенно изменяется с зелёного на синий, а в ЭСП в видимой области остаётся неизменным максимум поглощения при 16260 см^{-1} , что свидетельствует о сохранении четверной связи рений-рений и способности изученных соединений выступать как антирадикальные агенты многократного действия.

Изучение некоторых кинетических закономерностей показало, что взаимодействия цис- $\text{Re}_2(\text{Fer})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ и цис- $\text{Re}_2(\text{IAA})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ с ТФВ-радикалом описывается уравнением реакции первого порядка, а сам процесс проходит

в несколько стадий, о чём свидетельствует 2 участка на зависимости $\ln C$ от времени (рис. 4).

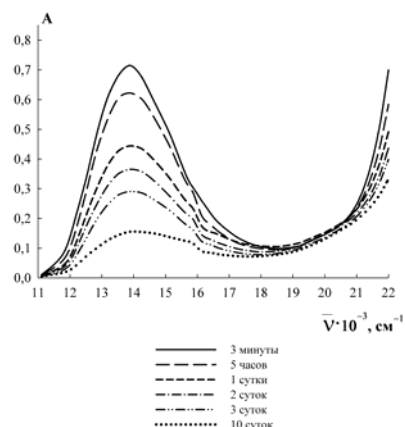


Рис. 3. ЭСП раствора цис- $\text{Re}_2(\text{Fer})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ ($C_M^0 = 2,08 \cdot 10^{-4}$ моль/л, 1,2-дихлорэтан) с ТФВ-радикалом ($C_M^0 = 3,99 \cdot 10^{-4}$ моль/л, 1,2-дихлорэтан)

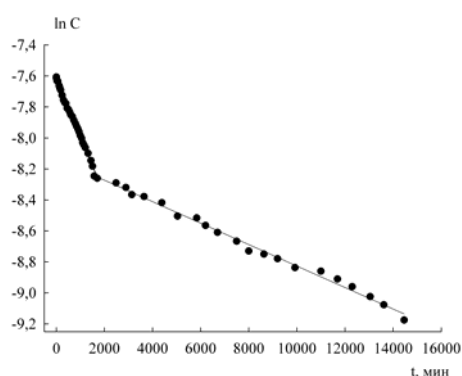


Рис. 4. Кинетическая кривая, полученная по данным ЭСП при изучении взаимодействия ТФВ-радикала с цис- $\text{Re}_2(\text{Fer})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$

По углу наклона прямой (рис. 4) рассчитаны константы скорости реакции (таблица) на первом участке (k_1) и на втором участке (k_2).

Из литературы известно [18], что замещение аксиальных лигандов на более электронодонорные с сохранением экваториального окружения кластера Re_2^{6+} сопровождается увеличением интенсивности максимума поглощения, соответствующего $\delta \rightarrow \delta^*$ – электронному переходу четверной связи рений-рений, с сохранением его расположения. Для изучения изменения полосы поглощения при 16260 см^{-1} во времени использовали раствор с десятикратным молярным

Константы скорости реакции цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатов дирения(III) с ТФВ-радикалом в 1,2-дихлорэтано при 25°C

Соединение	Первый участок, мин	$k_1, \text{с}^{-1}$	Второй участок, мин	$k_2, \text{с}^{-1}$
цис- $\text{Re}_2(\text{Fer})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$	0–1700	$6,3 \cdot 10^{-6}$	1700–15000	$1,24 \cdot 10^{-6}$
цис- $\text{Re}_2(\text{IAA})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$	0–2200	$5,8 \cdot 10^{-6}$	2200–10000	$1,27 \cdot 10^{-6}$

избытком цис- $\text{Re}_2(\text{IAA})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ в сравнении с ТФВ-радикалом в 1,2-дихлорэтане.

На полученных данных ЭСП (рис. 5) наблюдается постепенное увеличение максимума поглощения при 16260 cm^{-1} без изменения его расположения, что свидетельствует о координации ТФВ-радикала в аксиальные положения изучаемого комплексного соединения. Аналогичные результаты были получены и для цис- $\text{Re}_2(\text{Fer})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$.

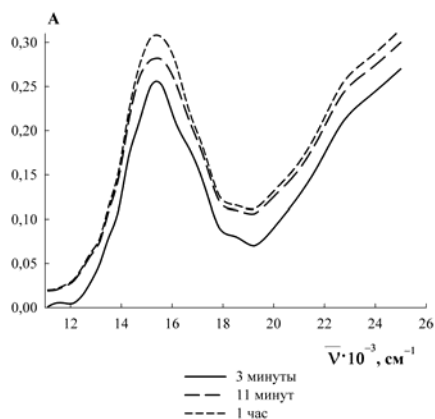


Рис. 5. ЭСП раствора цис- $\text{Re}_2(\text{IAA})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ ($C_M^0 = 1,48 \cdot 10^{-3}$ моль/л, 1,2-дихлорэтан) с ТФВ-радикалом ($C_M^0 = 1,51 \cdot 10^{-4}$ моль/л, 1,2-дихлорэтан)

Кроме того, обнаружено, что антирадикальная активность цис- $\text{Re}_2(\text{Fer})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ в 7 раз выше, чем у феруловой кислоты. Так, концентрация ТФВ-радикала за 5 дней взаимодействия с феруловой кислотой уменьшилась на 10% (рис. 6), а при взаимодействии с цис- $\text{Re}_2(\text{Fer})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ — на 70% (рис. 3).

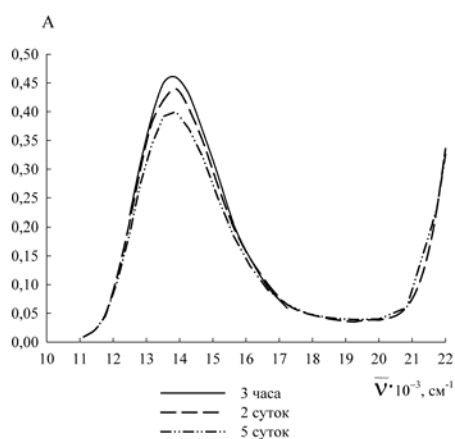


Рис. 6. ЭСП раствора феруловой кислоты ($C_M^0 = 2,15 \cdot 10^{-4}$ моль/л, 1,2-дихлорэтан) с ТФВ-радикалом ($C_M^0 = 4,19 \cdot 10^{-4}$ моль/л, 1,2-дихлорэтан)

Таким образом, изучение взаимодействия цис- $\text{Re}_2(\text{IAA})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ и цис- $\text{Re}_2(\text{Fer})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ с ТФВ-радикалом показало наличие

антирадикальной активности этих соединений. Однако, в отличие от ранее изученных цис-тетрагаллороди- μ -алкилкарбоксилатов дирения(III) [3–5], в результате такого взаимодействия не образуется соответствующий ТФВ-катион, что, согласно литературных данных [16,19], свидетельствует о получении довольно устойчивого комплекса с переносом заряда между исследуемым веществом и радикалом с дальнейшим получением нерадикальных продуктов реакции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease* / Valko M., Leibfrizt D., Moncol J., et al. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2007. – Vol.39. – P.44-84.
2. *Переводчикова Н. И.* Противоопухолевая химиотерапия. – М : Медицина, 1993. – 224 с.
3. *Synthesis and antiradical properties of dirhenium cluster compounds* / Shtemenko A., Golichenko A., Tretyak S. et al // *Metal ions in biology and medicine.* – 2008. – Vol.10. – P.229-234.
4. *Антирадикальные свойства комплексных соединений дирения(III) с гистидином, γ -аминомасляной и аспарагиновой кислотами* / Третьяк С.Ю., Твердохлеб А.И., Голиченко А.А. и др. // *Укр. хим. журн.* – 2013. – № 4. – С.102-105.
5. *Антиоксидантна і протипухлинна активність дикарбоксилатів диренію у тварин із карциномою Герена* / Лесус І.В., Шамелашвілі К.Л., Скорик О.Д. и др. // *Укр. биохим. журн.* – 2012. – № 3. – С.72-81.
6. *Токсикологія сполук ренію: погляд на проблему* / Олійник С.А., Штеменко Н.І., Горчакова Н.О. и др. // *Современные проблемы токсикологии.* – 2001. – № 1. – С.11-15.
7. *Shtemenko N., Coltery P., Shtemenko A. Dihlorotetra m-Isobutyrtodirhenium (III): Enhancement of Cisplatin Action and RBC-stabilizing Properties* // *Anticancer Research.* – 2007. – Vol.27. – P.2487-2492.
8. *Liposomal forms of rhenium cluster compounds: enhancement of biological activity* / Shtemenko N.I., Berzenina O.V., Yegorova D.E. et al // *Chemistry and biodiversity.* – 2008. – № 5. – P.1660-1667.
9. *Synthesis, characterization, in vivo antitumor properties of the cluster rhenium compound with GABA ligands and its synergism with cisplatin* / Shtemenko A.V., Coltery P., Shtemenko N.I. et al // *Dalton Trans.* – 2009. – Vol.26. – P.5132-5136.
10. *Influence of indole acetic acid on antioxidant levels and enzyme activities of glucose metabolism in rat liver* / Oliveira D.L., Pugine S.M., Ferreira M.S. et al // *Cell Biochem. Funct.* – 2007. – Vol.25. – № 2. – P.195-201.
11. *Wardman P.* Indole-3-Acetic Acids and Horseradish Peroxidase: A New Prodrug/Enzyme Combination for Targeted Cancer Therapy // *Cur. Pharm. Design.* – 2002. – Vol.8. – № 15. – P.1347-1363.
12. *Derat E, Shaik S.* An efficient proton-coupled electron-transfer process during oxidation of ferulic acid by horseradish

- peroxidase: coming full cycle // J. Am. Chem. Soc. – 2006. – Vol.128. – P.13940-13949.
13. *Inhibition* of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds / Chung S. Yang, Janelle M. Landau, Mou-Tuan Huang et al // Ann. Rev. Nutr. – 2001. – Vol.21. – P.381-406.
14. Голиченко А.А., Роман А.А., Штеменко А.В. Синтез, строение и свойства цис-тетрахлороди-μ-карбоксилата дирения(III) с феруловой кислотой // Вопр. химии и хим. технологии. – 2012. – № 4 – С.112-115.
15. Голиченко А.А., Петросян Ю.С., Штеменко А.В. Синтез, строение и свойства цис-тетрахлороди-μ-карбоксилата дирения(III) с индолил-3-уксусной кислотой // Вісник Одеського нац. ун-ту. Сер. Хімія. – 2012. – Т.17. – № 1 – С.28-35.
16. Полумбрик О.М. Химия вердазильных радикалов. – К.: Наук. думка, 1984. – 251 с.
17. Гордон А., Форд Р. Спутник химика: Пер. с англ. – М.: Мир, 1976. – 541 с.
18. *Взаимодействие* дигидрата тетрахлордиацетатодирения с донорными основаниями / Мисаилова Т.В., Котельникова А.С., Голованева И.Ф. и др. // Журн. неорг. химии. – 1981. – Т.26. – Вып.3. – С.634-642.
19. *Взаимодействие* между трифенилвердазильным радикалом и комплексами меди, железа, алюминия и цинка с N-3-трифторметилфенилантраниловой кислотой / Григорьева А.С., Конахович Н.Ф., Крисс Е.Е. и др. // Координационная химия. – 1985. – № 12. – С.1620-1625.

Поступила в редакцию 30.09.2013