

## КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДИРЕНИЯ(III) С ЦИСТИНОМ

ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», г. Днепро

Комплексные соединения дирения(III), содержащие уникальную четверную связь металл–металл, при низкой токсичности обладают рядом полезных биологических свойств, таких как противоопухолевые, антигемолитические, антирадикальные, гепато- и нефропротекторные, что стимулирует расширение ассортимента подобных соединений за счет разнообразия лигандной сферы. Целью данной работы была разработка методики получения комплексных соединений дирения(III) с цистином. Для получения целевого продукта реакцию взаимодействия  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$  с цистином в молярном соотношении 1:10 проводили под аргоном, в кислой среде с использованием смеси полярных органических растворителей (ацетон – ацетонитрил в соотношении 4:1). Полученное после удаления растворителя вещество перекристаллизовывали из этилацетата. Выход целевого продукта составил 61%. Данное соединение имеет голубую окраску, растворимо в полярных органических растворителях и воде, где это соединение устойчиво в течение длительного периода времени. Состав и строение полученных соединений доказано с помощью элементного анализа, электронной и ИК-спектроскопии, а также измерения молярной электропроводности. В видимой области спектра наблюдалось смещение полосы поглощения с  $14700\text{ см}^{-1}$  до  $16670\text{ см}^{-1}$ , что соответствует  $\delta \rightarrow \delta^*$  электронному переходу четверной связи рений–рений для комплексных соединений с цис-расположением мостиковых карбоксилатов к кластеру  $\text{Re}_2^{6+}$ . Изучено замещение ацетонитрила, как аксиального лиганда в цис- $[\text{Re}_2(\text{Cys}-\text{Cys})\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}]\text{Cl}_2$  на диметилформамид. Возможность получения кластерного соединения рения(III) с цистином является еще одним шагом к раскрытию механизма биологического действия биядерных кластеров рения(III).

**Ключевые слова:** рений, комплексные соединения, цистин, четверная связь, дисульфидная связь.

### Введение

Комплексные соединения с мультиплетной связью металл–металл вызывают большой интерес специалистов в области биокоординационной химии и медицины [1]. В наших предыдущих работах было показано, что галогенокарбоксилаты дирения(III) с уникальной четверной связью металл–металл имеют низкую токсичность и проявляют широкий спектр биологической активности, среди которых противоопухолевая, антирадикальная, гепато- и нефропротекторная [2–3].

Продолжая поиск новых координационных соединений дирения(III), потенциально обладающих выше перечисленными свойствами, мы остановились на аминокислотах как полидентатных лигандах, которые могут выступать, в том числе, и мостиковыми лигандами в комплексных соединениях рения и других переходных металлов [4,5]. Поэтому, в представленной ра-

боте в качестве лиганда использовали цистин ( $\text{Cys}-\text{Cys}$ , 3,3'-дитио-бис-2-аминопропионовая кислота) – аминокислоту, представляющую собой продукт окислительной димеризации цистеина, в ходе которой две тиольные группы образуют дисульфидную связь (рис. 1).

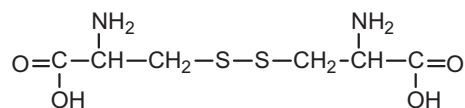


Рис. 1. Графическая формула цистина

Дисульфидные цистиновые мостики, образуемые цистеиновыми остатками, в ходе посттрансляционной модификации белков, играют крайне важную роль в формировании и поддержании третичной структуры белков и пептидов и, соответственно, их биологической активности. Исходя из этого, был создан ряд лекарствен-

ных средств на основе цистина, которые обладают гепатотропной, антиоксидантной, детоксикационной, иммуномодулирующей и другими видами биологической активности, снижают риск развития рака [6].

Несмотря на то, что аминокислоты и комплексы металлов с лигандами на их основе нашли широкое применение в области медицины [6,7], из литературы известны всего несколько синтезированных комплексных соединений с цистином, что связано с его ограниченной растворимостью как в воде, так и в органических растворителях, а также со склонностью к образованию полимеров. Поэтому, задачей данной работы было разработать методику синтеза комплексного соединения дирения(III) с цистином и изучить его строение.

**Экспериментальная часть**

Для синтеза комплексного соединения дирения(III) с цистином в качестве исходных веществ использовали  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ , полученный по методике [8] и L-цистин квалификации «ч.д.а.». Для синтеза целевого продукта использовали ацетонитрил, ацетон, этилацетат «ч.д.а.», HCl конц., которые применяли без дополнительной очистки.

Электронные спектры поглощения в диапазоне  $10000\text{--}25000\text{ см}^{-1}$  регистрировались на спектрофотометре Spesord M-40.

ИК-спектры снимали в диапазоне  $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$  в таблетках KBr на Фурье-спектрометре ФСМ 1201.

Элементный анализ на рений и хлор проводили гравиметрическим методом по стандартным методикам [9,10].

Исследования электропроводности проводили компенсационным методом с использованием переменного тока высокой частоты и ячейки для измерения электропроводности, которая включала в себя два параллельно расположенных платиновых электрода, константа ячейки была определена с использованием стандартного раствора  $0,02\text{ Н КСл}$  [11,12].

Синтез бис-ацетонитрил-цис-тетрахлоро-μ-цистинатодирений(III) хлорида:  $0,221\text{ г}$  ( $0,876\text{ ммоль}$ ) цистина и  $0,10\text{ г}$  ( $0,0876\text{ ммоль}$ )

$(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$  кипятили в смеси растворителей ацетона (20 мл) и ацетонитрила (5 мл), в инертной атмосфере в течение 15 ч. Для понижения рН в целях предотвращения гидролиза комплексного соединения рения добавляли  $0,1\text{ мл HCl}$  (конц.). Полученное после удаления растворителя вещество перекристаллизовывали в этилацетате. Выход целевого продукта составил 61%. Данное соединение имеет голубую окраску, растворимо в полярных органических растворителях и воде, где это соединение устойчиво в течение длительного периода времени.

Описанные превращения можно представить следующим уравнением реакции (рис. 2).

Состав полученного соединения подтвержден с помощью элементного анализа: Найдено, %: Re – 40,02; Cl – 22,36. Вычислено для цис- $[\text{Re}_2(\text{Cys-Cys})\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}]\text{Cl}_2$ , %: Re – 41,06; Cl – 23,45.

**Результаты и их обсуждение**

Различные структурные типы производных дирения(III) имеют характеристические максимумы поглощения, положение которых зависит от количества гиперконъюгирования циклов, включающих фрагмент  $\text{Re}_2^{6+}$ . Эффект гиперконъюгации реализуется за счет взаимодействия делокализованной π-связи группы μ-карбоксильных лигандов и δ-составляющей связи  $\text{Re}\equiv\text{Re}$  [2,5]. В результате реакции (рис. 2) в видимой области ЭСП в ацетонитриле происходит смещение максимума поглощения от  $14700\text{ см}^{-1}$ , характерного для исходного  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ , до  $16670\text{ см}^{-1}$  (рис. 3), соответствующего δ→δ\* электронному переходу для четверной связи рений-рений в комплексных соединениях с четырьмя экваториальными хлоридными лигандами и двумя мостиковыми карбоксильными группами в цис-расположении к кластеру  $\text{Re}_2^{6+}$ .

Для подтверждения характера координации лиганда к кластерному фрагменту  $\text{Re}_2^{6+}$  были проанализированы данные ИК-спектра полученного соединения, где отсутствует интенсивная полоса, характерная для некоординированной СО-группы в цистине и присутствует экстремум при  $1458\text{ см}^{-1}$ , который указывает на мостиковую координацию карбоксильных групп к

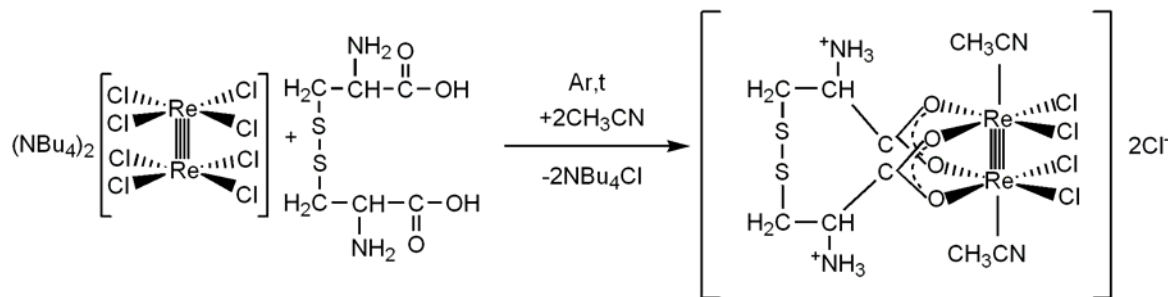


Рис. 2. Взаимодействие  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$  с цистином

кластеру  $\text{Re}_2^{6+}$  [13]. Полоса колебания при  $1154 \text{ см}^{-1}$  соответствует  $\delta(\text{C}-\text{N})$ , в диапазоне  $3430-2870 \text{ см}^{-1}$  проявляются валентные колебания протонированной  $^+\text{NH}_3$ -группы и  $\text{NH}$ -группы, а наличие экстремума при  $468 \text{ см}^{-1}$  подтверждает сохранение  $\text{S}-\text{S}$  связи, и, следовательно, структуры цистина. Наличие экстремумов для  $\text{CN}$ - и  $\text{NH}$ - групп указывает на присоединение ацетонитрила в качестве аксиального лиганда в  $\text{cis}-[\text{Re}_2(\text{Cys}-\text{Cys})\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}]\text{Cl}_2$ .

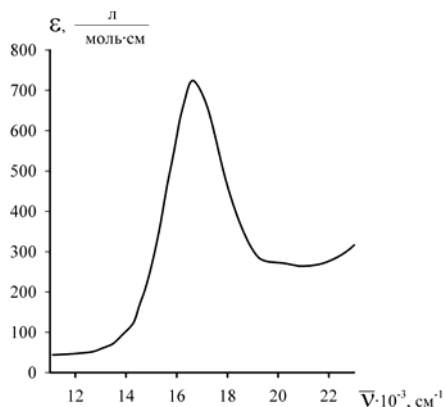


Рис. 3. ЭСП в видимой области  $\text{cis}-[\text{Re}_2(\text{Cys}-\text{Cys})\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}]\text{Cl}_2$  в ацетонитриле

Как следует из графического изображения комплекса, представленного на рис. 2, четыре атома  $\text{Cl}$  находятся во внутренней координационной сфере комплексного соединения, а два — во внешней. Этот вывод подтверждается исследованием молярной электропроводности водного раствора комплексного соединения. Так как полученные величины попадают в диапазон  $230-260 \text{ Ом}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$ , то согласно данным [11,12] синтезированное вещество относится к электrolиту типа 1:2.

На внешнесферное положение двух ионов хлора указывает также осаждение их в виде  $\text{AgCl}$  при взаимодействии подкисленного тетрафторборной кислотой водного раствора  $\text{cis}-[\text{Re}_2(\text{Cys}-\text{Cys})\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}]\text{Cl}_2$  с раствором тетрафторбората серебра, согласно нижеприведен-

ной реакции:



Анализ полученного осадка позволяет определить количество внешнесферного  $\text{Cl}$  для целевого продукта  $\text{cis}-[\text{Re}_2(\text{Cys}-\text{Cys})\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}]\text{Cl}_2$ . Вычислено, %:  $\text{Cl} - 7,82$ , найдено, %:  $\text{Cl} - 7,74$ .

При добавлении к раствору  $\text{cis}-[\text{Re}_2(\text{Cys}-\text{Cys})\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}]\text{Cl}_2$  ДМФА (диметилформамид,  $(\text{CH}_3)_2\text{NC}(\text{O})\text{H}$ ) в видимой области ЭСП даже без нагревания наблюдается увеличение интенсивности максимума поглощения при  $16670 \text{ см}^{-1}$  с  $0,348$  до  $0,376$  (рис. 4), соответственно, без изменения его расположения. Полученный результат указывает на замену ацетонитрила как аксиального лиганда на ДМФА, который является более электроннодонорным по шкале Гутмана [14,15], с сохранением экваториального окружения кластера  $\text{Re}_2^{6+}$ . Изменение спектральной картины наблюдалось в течение 48 ч, после чего дальнейшее повышение максимума поглощения не происходило.

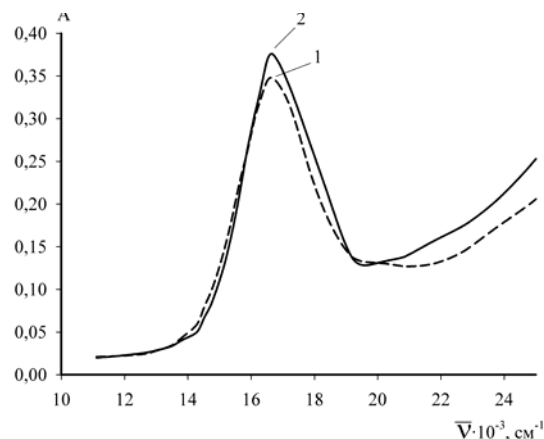


Рис. 4. ЭСП в видимой области раствора  $\text{cis}-[\text{Re}_2(\text{Cys}-\text{Cys})\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}]\text{Cl}_2$  в ацетонитриле с добавлением ДМФА ( $\text{Cm}^0 = 4,81 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л}$ ): 1 — L —  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 2 — L — ДМФА

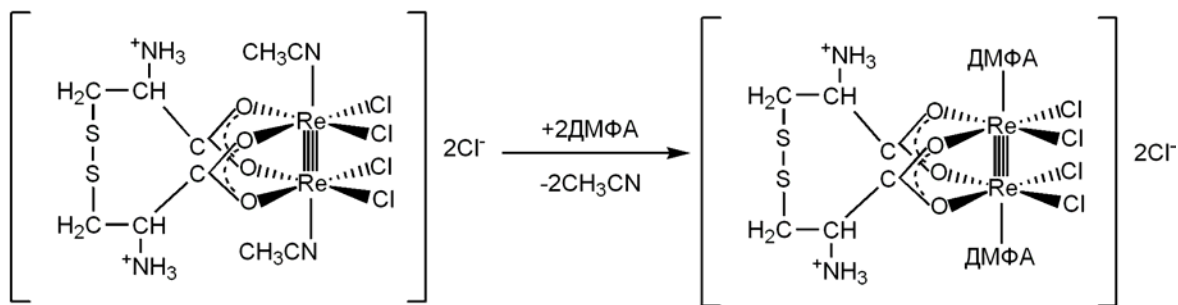


Рис. 5. Взаимодействие  $\text{cis}-[\text{Re}_2(\text{Cys}-\text{Cys})\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}]\text{Cl}_2$  с ДМФА

Описанное превращение представлено на рис. 5.

### Выводы

Разработана методика синтеза, позволившая получить два комплексных соединения дирения(III) с цистином, состав и строение которых подтверждены с помощью элементного анализа, ЭСП и ИК-спектроскопии, а также измерения молярной электропроводности. Показано, что происходит мостиковая координация одной молекулы цистина двумя карбоксильными группами в *цис*-расположении к кластеру  $\text{Re}_2^{6+}$ . Полученные результаты могут быть использованы для прогнозирования механизма взаимодействия комплексных соединений рения с биологическими макромолекулами, например, с белками. Кроме того, комплексные соединения дирения(III) с цистином являются перспективным для использования в медицине в виде препаратов, обладающих различными видами биологической активности.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mjos K. D., Orvig Ch.* Metallo drugs in Medicinal Inorganic Chemistry // Chem. Rev. – 2014. – Vol.114. – P.4540-4563.
2. *Synthesis, X-ray Structure, Interactions with DNA, Remarkable in vivo Tumor Growth Suppression and Nephroprotective Activity of cis-Tetrachloro-dipivalato Dirhenium(III)* / Shtemenko N.I., Chifotides H.T., Domasevitch K.V. et al. // J. of Inorg. Biochem. – 2013. – Vol.129. – P.127-134.
3. *Synthesis and X-ray crystal structure of the dirhenium complex  $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{CO}_2)_4\text{Cl}_2$  and its interactions with the DNA purine nucleobases* / A.V. Shtemenko, H.T. Chifotides, D.E. Yegorova, et al. // J. of Inorg. Biochem. – 2015. – Vol.25. – P.78-87.
4. *Координационная химия природных аминокислот* / С.Н. Болотин, Н.Н. Буков, В.Т. Панюшкин, В.А. Волынкин. – М.: ЛКИ. 2008. – 240 с.
5. *Synthesis, characterization, in vivo antitumor properties of the cluster rhenium compound with GABA ligands and its synergism with cisplatin* / Shtemenko A.V., Collery P., Shtemenko N.I. et al. // Dalton Trans. – 2009. – Vol.26. – P.5132-5136.
6. *Potent anticancer activity of cystine-based dipeptides and their interaction with serum albumins* / B. Banerji, S.K. Pramanik, U. Pal, N.C. Maiti // Chem. Cent. J. – 2013. – Vol.7. – P.91.
7. *Natarajan Raman, Muthusamy Selvaganapathy, Raju Senthilkumar* Screening of biological response to L-methionine based complexes as antitumor agents // Inorganic Chemistry Communications. – 2014. – Vol.39. – P.99-105.
8. *Tetrabutylammonium octachlorodirhenate(III)* / Barder T.J., Walton R.A., Cotton F.A. et al. // Inorg. Synth. – 1985. – Vol. 23. – P.116-118.
9. *Борисова Л.В., Ермаков А.Н.* Аналитическая химия рения. – М.: Наука, 1974. – 319 с.
10. *Практическое руководство по неорганическому анализу* / В.Ф. Гиллебранд, Г.Э. Лендель, Г.А. Брайт, Д.И. Гофман / Ред. и перевод Ю.Ю. Лурье. – М.: Химия, 1966. – 1111 с.
11. *Кукушкин Ю.Н.* Химия координационных соединений. – М.: Высш.шк., 1985. – 455 с.
12. *Geary W.J.* The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds // Coord. Chem. Rev. – 1971. – Vol.7. – P.81-122.
13. *Nakamoto K.* Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Part B, Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry, 6 ed., John Wiley & Sons, 2009. – 408 p.
14. *Взаимодействие дигидрата тетрахлородиацетатодирения с донорными основаниями* / Мисайлова Т.В., Котельникова А.С., Голованева И.Ф. и др. // Журн. неорг. химии. – 1981. – Т.26. – Вып.3. – С.634-642.
15. *Gutmann V.* Solvent effects on the reactivities of organometallic compounds // Coordination Chemistry. – 1976. – Vol.18. – P.225-255.

Поступила в редакцию 24.04.2016

### COMPLEX COMPOUNDS OF DIRHENIUM(III) WITH CYSTINE

*A.A. Ovcharenko, A.A. Golichenko, A.V. Shtemenko*  
Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro, Ukraine

*Complex compounds of dirhenium(III), containing a unique quadruple metal-metal bond with low toxicity, have a number of useful biological properties, such as antineoplastic, antihemolytic, antiradical, hepato- and nephroprotective that stimulates the expansion of the range of such compounds due to the diversity of the ligand sphere. The aim of this work was the development of method for the preparation of complex compounds of dirhenium(III) with cystine. To obtain the target product, the reaction of  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$  with cystine in a molar ratio of 1:10 was carried out under argon, in an acidic environment using a mixture of polar organic solvents (acetone – acetonitrile in the ratio of 4:1). Obtained substance after removal of solvent was recrystallized from ethyl acetate. The yield of product was 61%. This compound has a blue color, it was soluble in polar organic solvents and water, wherein the compound is stable over a long period of time. The composition and structure of the resulting compounds have been confirmed by elemental analysis, infrared and electronic spectroscopy, and the molar conductivity measurements. In the visible region of the spectrum the shift of the absorption band with  $14700\text{ cm}^{-1}$  to  $16670\text{ cm}^{-1}$  was observed, which corresponds to  $\delta \rightarrow \delta^*$  electronic transition of rhenium-quad connection for rhenium complexes with the *cis*-position to the cluster bridging carboxylates  $\text{Re}_2^{6+}$ . The substitution of acetonitrile to dimethylformamide as the axial ligand in *cis*- $[\text{Re}_2(\text{Cys}-\text{Cys})\text{Cl}_4\text{2CH}_3\text{CN}]\text{Cl}_2$  was studied. The possibility of obtaining the cluster compound of dirhenium(III) with cystine is one more step to the disclosure of the mechanism of biological action of binuclear cluster of rhenium(III).*

**Keywords:** rhenium; complex compounds; cystine; quadruple bond; disulfide bond.

REFERENCES

1. Mjos K.D., Orvig C. Metallo drugs in medicinal inorganic chemistry. *Chemical Reviews*, 2014, vol. 114, pp. 4540-4563.
2. Shtemenko N.I., Chifotides H.T., Domasevitch K.V., Golichenko A.A., Babiy S.A., Li Z., Paramonova K.V., Shtemenko A.V., Dunbar K.R. Synthesis, X-ray structure, interactions with DNA, remarkable in vivo tumor growth suppression and nephroprotective activity of cis-tetrachloro-dipivalato dirhenium(III). *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2013, vol. 129, pp. 127-134.
3. Shtemenko A.V., Chifotides H.T., Yegorova D.E., Shtemenko N.I., Dunbar K.R. Synthesis and X-ray crystal structure of the dirhenium complex  $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{CO}_2)_4\text{Cl}_2$  and its interactions with the DNA purine nucleobases. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2015, vol. 153, pp. 114-120.
4. Bolotin S.N., Bukov N.N., Panyushkin V.T., Volynkin V.A., *Koordinatsionnaya khimiya prirodnykh aminokislot* [Coordination chemistry of natural amino acids]. LKI Publishers, Moscow, 2008. 240 p. (in Russian).
5. Shtemenko A.V., Collery P., Shtemenko N.I., Domasevitch K.V., Zabitskaya E.D., Golichenko A.A. Synthesis, characterization, in vivo antitumor properties of the cluster rhenium compound with GABA ligands and its synergism with cisplatin. *Dalton Transactions*, 2009, vol. 26, pp. 5132-5136.
6. Banerji B., Pramanik S.K., Pal U., Maiti N.C. Potent anticancer activity of cystine-based dipeptides and their interaction with serum albumins. *Chemistry Central Journal*, 2013, vol. 7, pp. 91.
7. Raman N., Selvaganapathy M., Senthilkumar R. Screening of biological response to L-methionine based complexes as antitumor agents. *Inorganic Chemistry Communications*, 2014, vol. 39, pp. 99-105.
8. Barder T.J., Walton R.A., Cotton F.A. Tetrabutylammonium octachlorodirhenate(III). *Inorganic Syntheses*, 1985, vol. 23, pp. 116-118.
9. Borisova L.V., Ermakov A.N., *Analiticheskaya khimiya reniya* [Analytical chemistry of rhenium]. Nauka, Moscow, 1974. 319 p. (in Russian).
10. Gillebrand V.F., Lendel' G.E., Brajtt G.A., Gofman D.I., *Prakticheskoe rukovodstvo po neorganicheskomu analizu* [A practical guide to the inorganic analysis]. Khimiya, Moscow, 1966. 1111 p. (in Russian).
11. Kukushkin Yu.N., *Khimiya koordinatsionnykh soedinenii* [Chemistry of coordination compounds]. Vysshaya Shkola, Moscow, 1985. 455 p. (in Russian).
12. Geary W.J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. *Coordination Chemistry Reviews*, 1971, vol. 7, pp. 81-122.
13. Nakamoto K., *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds*, Part B, Applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry. John Wiley & Sons, 2009. 408 p.
14. Misailova T.V., Kotel'nikova A.S., Golovaneva I.F. Vzaimodeistvie digidrata tetrakhlordiatsetatodireniya s donornymi osnovaniyami [Interaction of dihydrate tetrachlorodiacetate dirhenium with donor bases]. *Zhurnal Neorganicheskoi Khimii*, 1981, vol. 26, no. 3, pp. 634-642. (in Russian).
15. Gutmann V. Solvent effects on the reactivities of organometallic compounds. *Coordination Chemistry*, 1976, vol. 18, pp. 225-255.